Первый фармакогенетический атлас России

Итогом сотрудничества популяционных генетиков и фармакогенетиков стала первая рабочая версия фармакогенетического атласа России. Он состоит из 45 карт частот генетических вариантов, признанных важными в фармакогенетике и персонализированной медицине. Карты показывают распространение этих ДНК-маркеров в 50 популяциях, охватывающих 137 этнических и субэтнических групп населения России и сопредельных стран. Карты атласа выявили три основных паттерна изменчивости: клинальная изменчивость по оси «восток-запад», равномерное распределение и очаговая изменчивость.

Действие лекарств на разных людей не одинаково, поскольку зависит от работы большого количества генов, изучением которых занимается фармакогенетика. Она лежит в основе персонализированного подхода к лечению: разрабатываются клинические протоколы подбора препарата и его дозы в зависимости от генотипа данного пациента. Фармакогенетический анализ может быть проведен не только для индивида, но и для популяции в целом: в этом случае учитывается усредненный генотип, основанный на частотах аллелей в популяции. Разумеется, индивидуальные генотипы могут отличаться от средних показателей популяции. Тем не менее, усредненный прогноз для популяции, учитывающий особенности ее генофонда, лучше подходит для ее членов, чем стандартные рекомендации по выбору препаратов и их дозировок. Поэтому, если нет возможности провести дорогостоящее исследование генотипа пациента, можно ориентироваться на частоту ДНК маркеров в том этногеографическом регионе, из которого происходит пациент и его предки.

Поскольку частоты генов могут быть разными в разных популяциях, важно знать распределение ДНК-маркеров, особенно в таких многонациональных странах, как Россия. К сожалению, большинство фармакогенетических исследований проводится в странах Европы, и есть большие сомнения в том, что их можно экстраполировать на народы России, чье генетическое разнообразие значительно превышает генетические различия внутри других стран. Многие результаты указывают на недопустимость прямой экстраполяции на российское население данных зарубежных исследований.

Фармакогенетически значимых маркеров уже известно много. Гены, влияющие на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных веществ, объединены в группу ADME (Absorbtion, Distribution, Metabolism, Elimination), есть и другие важные группы генов — фармакодинамических мишеней, системы гемостаза. Распространение в России ДНК-маркеров из этих трех групп можно увидеть в атласе.

Целью работы двух коллективов популяционных генетиков (под руководством профессора Е.В. Балановской и профессора РАН О.П. Балановского) и коллектива фармакогенетиков Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования под руководством член-корр. РАН Д.А. Сычева стало первое систематическое изучение распространения значимых фармакогенетических ДНК-маркеров по всей территории России и сопредельных стран и создание первого рабочего варианта фармакогенетического атласа. Полученные результаты опубликованы в журнале «Вестник РГМУ». Особенность этой работы состоит в широком охвате территории и систематическом анализе: все популяции по всем маркерам.

Биоинформатический анализ всего накопленного массива полногеномных данных о населении России и сопредельных стран выявил 45 фармакогенетических маркеров, присутствующих во всех частях массива. Затем методами биоинформатики были сформированы такие 50 этногеографических групп (представляющих 137 этносов и субэтносов) Северной Евразии, для каждой из которых есть информация по каждому из 45 фармакогенетических маркеров. Но основной массив составили образцы из 40 популяций «Биобанка Северной Евразии», изученные авторами по панели 4,5 млн SNP-маркеров, (отчасти дополненные литературными данными); информация по остальным 10 популяциям Зарубежной Европы и Китая взяли из литературы. Суммарная выборка составила 2197 человек.

Расчет частот фармакогенетических маркеров проведен с помощью программного пакета PLINK 1.9. На основе матрицы частот (50 популяций х 45 маркеров) с использованием программы GeneGeo построены 45 геногеографических карт частот встречаемости фармакогенетических маркеров в народонаселении Северной Евразии и сопредельных стран – по карте для каждого маркера. Из совокупности 45 карт составлен фармакогенетический атлас. Пространственная изменчивость каждого из 45 маркеров оказалась уникальной: ни одна карта не повторяет другую. Но при этом анализ карт позволил выделить три основных паттерна изменчивости, в статье они проиллюстрированы на примере 12 маркеров (а вся совокупность карт приведена в электронном приложении журнала).

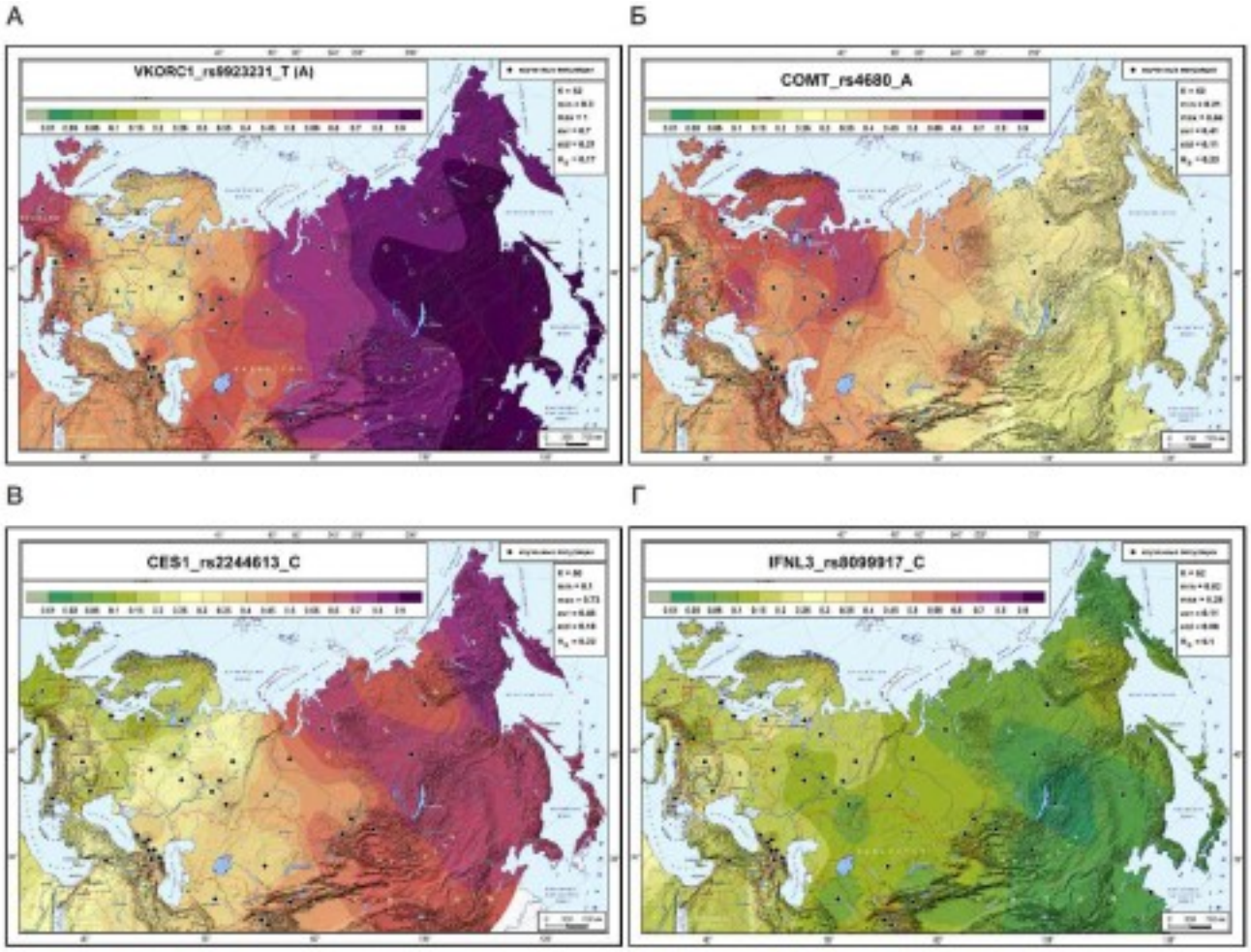
Первый паттерн – это градиентная, или **клинальная изменчивость** по оси «восток-запад». Этот основной паттерн изменчивости для генофонда Северной Евразии, который проявляется в распределении как классических маркеров (группы крови, биохимические показатели), так и маркеров ДНК. Крайне важно, что он же обнаруживается и в археологических культурах палеолитического населения Северной Евразии. Это позволяет предполагать, что данный паттерн сформировался на самых древних этапах истории населения этого огромного региона.

На карте распределения частоты VKORC1 rs9923231-T(A) этот паттерн для населения России проявляется очень четко: минимум на западе европейской части России и на Кавказе, плавное увеличение на восток Евразии. Показательно, что значения, промежуточные между западным и восточным «полюсами», находятся не на Урале, а в Западной Сибири, как на первой компоненте генофонда Северной Евразии и на карте археологических признаков эпохи палеолита. Минимальный интервал частоты приходится на ареал восточных славян и народов балтийского региона. Этот ареал низких частот на восток простирается до Волги, включая в себя коренное население Мордовии. От области низких частот идет их плавное повышение на запад Европы и на юг. На востоке Северной Евразии область максимальных частот (q>0.80) начинается с меридиана популяций тувинцев и монголов, достигая максимума (более 90%) на восточном побережье материка – у коренных народов Амура, эвенов, эвенков, а также в континентальных областях у бурят.

Для маркера COMT (rs4680-A) высокие частоты, напротив, находятся на западе, к востоку они снижаются, но меньше (до 20-30%), так что итоговое генетическое разнообразие намного ниже. Область высоких частот в европейской части материка к востоку захватывает популяции Волго-Уральского региона (марийцев, чувашей, удмуртов, татар). Область средних значений включает бассейн Енисея, а низкие частоты отмечаются на Дальнем Востоке.

Паттерн распределения маркера CES1 (rs2244613-C) зеркально отражает описанный выше паттерн VKORC1 (rs9923231-G). Он характеризуется максимальными частотами на востоке Северной Евразии, область средних частот находится в Западной Сибири, область низких частот охватывает Западную Европу, частоты в которой еще ниже, чем в популяциях восточных славян. На карте маркера IFNL3 (rs8099917-C) паттерн клинальной изменчивости выражен слабее из-за узкого диапазона частот. При этом максимальные частоты сосредоточены в Европе (от Карелии до Италии) и на Кавказе, а минимальные – на востоке Северной Евразии.

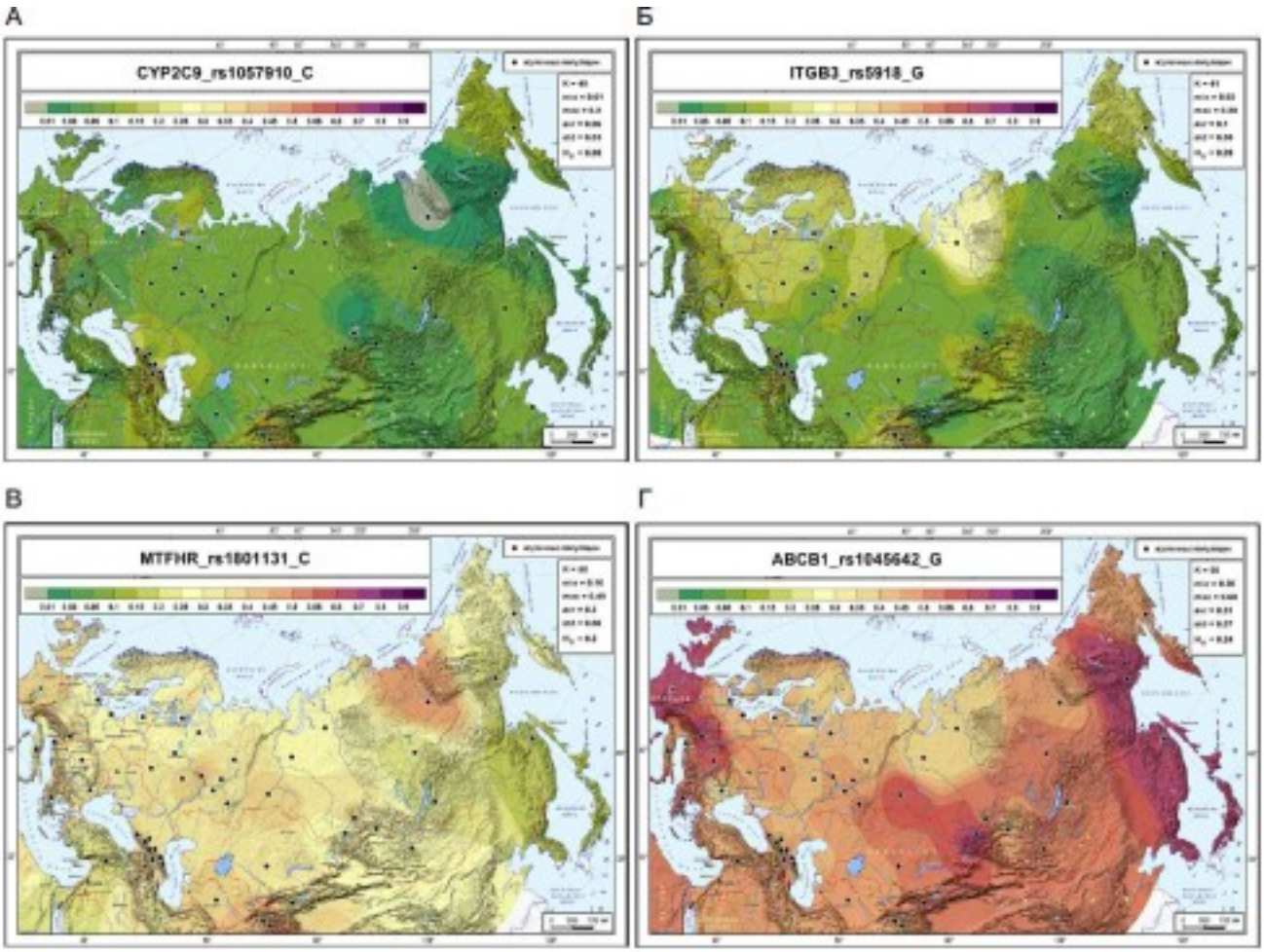
Клинальная изменчивость в масштабе всей Северной Евразии встречается относительно редко – она обнаружена у 13% маркеров (13% карт атласа).



Карты распределения частот фармакогенетических маркеров с паттерном клинальной пространственной изменчивости: VKORC1 (rs9923231-T(A)) (А); COMT (rs4680-A) (Б); CES1 (rs2244613-C) (В); IFNL3 (rs8099917-C) (Г)

Другой более частый (27% карт) паттерн изменчивости – это **равномерное распределение**. Как и в случае клинальной изменчивости, ДНК-маркер присутствует во всех популяциях. Но у маркеров этого типа распространения нет четкого градиента частоты в масштабе всего изучаемого региона, хотя в отдельных областях наблюдаются подъемы и спады частоты маркера. Например, для маркера CYP2C9 (rs1057910-C) частота в разных популяциях практически одинакова, повышение частоты наблюдается только у народов Кавказа и Закавказья. Для маркера ITGB3 (rs5918-G) частота также распределена равномерно, но есть и нарушения. Область более высоких частот тянется полосой от Балтийского региона до устья Енисея, второе увеличение частоты обнаруживается в Таджикистане и Южной Сибири.

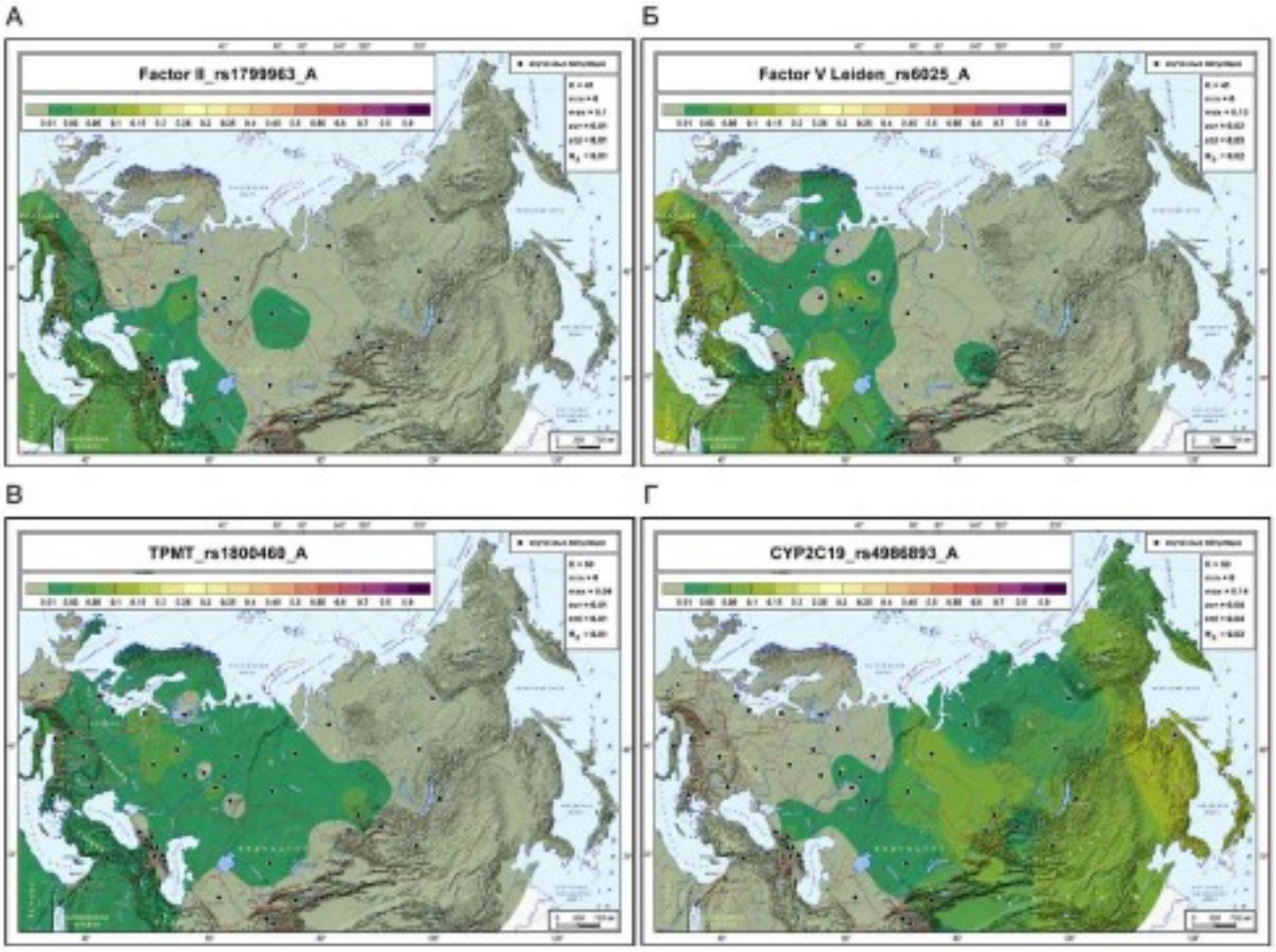
Маркер MTFHR (rs1801131-C) также распределен равномерно, хотя с частотой втрое выше, чем предыдущие. Отмечаются лишь два всплеска его частоты — в Якутии и Таджикистане. Наконец, маркер ABCB1 (rs1045642-G) встречается со средней частотой на всей территории Северной Евразии и сопредельных территорий. Незначительное снижение частоты обнаруживается на севере Средней Сибири в популяциях хантов, манси, кетов, ненцев и селькупов, а также в двух европейских популяциях – у карел и молдаван. Подъемы частоты отмечаются на юго-западе Европы, у евреев-ашкенази, алтайцев, эвенов и народов Амура. Такие локальные небольшие подъемы и снижения частоты не нарушают общего равномерного распределения частоты маркера.



Карты распределения частот фармакогенетических маркеров с паттерном равномерной пространственной изменчивости: CYP2C9 (rs1057910-C) (А); ITGB3 (rs5918-G) (Б); MTFHR (rs1801131-C) (В); ABCB1 (rs1045642-G) (Г)

Третий наиболее частый (60% карт) в Северной Евразии паттерн – **очаговая изменчивость**. Она отличает маркеры, которые встречаются лишь в одной, пусть даже большой, части этого региона, а в других областях отсутствуют. Так, для маркера Factor II (rs1799963-A) область встречаемости тянется полосой по южным областям – от Средиземноморья до Туркмении, охватывая народы Кавказа (за исключением ингушей и чеченцев) и достигая максимума в Закавказье. За пределами этого южного очага его ненулевая частота отмечается только в Мордовии и у сибирских татар. Для маркера Factor V Leiden (rs6025-A) область очага охватывает помимо полосы южных регионов еще и значительную часть населения Восточной Европы и Волго-Уральского региона. Максимальные частоты встречены на юге Европы, на Кавказе и в Приуралье (удмурты, марийцы, чуваши). За пределами очага маркер обнаружен лишь на Алтае.

Для маркера TPMT (rs1800460-A) область очага очень велика. Она охватывает всю Европу, Урал, Западную Сибирь, Казахстан и доходит до Хакассии. При этом маркер отсутствует в большинстве популяций Кавказа, за исключением Центрального Кавказа (ингуши, осетины, чеченцы) и северного Дагестана. А для маркера CYP2C19 (rs4986893-A) очаг занимает почти всю азиатскую часть региона (за исключением Таджикистана и Туркмении). На европейскую часть региона очаг заходит отдельными языками: в Предкавказье (ногайцы), на Кавказ (осетины) и Поволжье (марийцы, татары, удмурты, чуваши). Максимальных частот маркер достигает на Дальнем Востоке у народов Амура и эвенов, а также в Хакассии.



Карты распределения частот фармакогенетических маркеров с паттерном «очаговой» пространственной изменчивости: Factor II (rs1799963-A) (А); Factor V Leiden (rs6025-A) (Б); TPMT (rs1800460-A) (В); CYP2C19 (rs4986893-A) (Г)

Картографический атлас – это систематическое собрание взаимоувязанных и взаимодополняющих друг друга карт, выполненное как целостное произведение. Созданный фармакогенетический атлас включает карты 45 фармакогенетических маркеров в 21 гене, но общее число маркеров, для которых доказана фармакогенетическая значимость, составляет несколько сотен. Это одна из причин, почему авторы считают свои результаты лишь «первой рабочей версией» фармакогенетического атласа. Другая причина связана с подробностью популяционного изучения. Карты основаны хотя и на большом числе популяций (K=50), но средний объем выборки невелик (N=44), поэтому построенные версии карт выявляют лишь общие закономерности в распространении каждого изученного маркера, а погрешность в определении частоты отдельно взятого маркера в отдельно взятой популяции может быть существенной. Все это указывает на необходимость дальнейшего накопления данных, которое уже начато в целом ряде исследований и будет продолжено коллективом в ближайшем будущем.

Рабочая версия атласа фармакогенетических маркеров будет дополняться и совершенствоваться. Данные о распространенности клинически значимых генетических вариантов в российских популяциях должны помочь внедрению разработанных фармакогенетических алгоритмов на территории нашей страны. Таким образом, это важный шаг в направлении персонализированной медицины будущего.

текст Надежда Маркина, Елена Балановская

Источник:

Балановская Е. В., Петрушенко В. С., Кошель С. М. , Почешхова Э. А., Черневский Д. К., Мирзаев К. Б., Абдуллаев Ш. П., Балановский О. П. Картографический атлас распространения 45 фармакогенетических маркеров в народонаселении России и сопредельных стран // Вестник РГМУ, 2020 DOI: 10.24075/vrgmu.2020.080 https://vestnik.rsmu.press/archive/2020/6/12/abstract?lang=ru