Изучены частоты 10 онкомаркеров в российских популяциях

В 28 популяциях России и сопредельных стран исследованы 10 клинически значимых генетических вариантов в двух генах, имеющих отношение к онкогенезу. Показано, что редкие аллели в 8 из 10 полиморфных маркеров представлены в российских популяциях европейского и кавказского происхождения с частотами, в десятки и сотни раз превышающими таковые в западноевропейских популяциях, а в российских азиатских популяциях обнаружены альтернативные аллели пяти маркеров, отсутствующие в азиатской популяции международного проекта ALFA.

Исследование частот клинически значимых полиморфных генетических вариантов в разных популяциях очень важно для развития персонализированной медицины. Эти данные активно накапливаются в масштабных международных проектах, таких как ALFA (Allele Frequency Aggregator), в то время как для российских популяций такой информации недостаточно. Этой проблеме посвящена статья М.В.Ольковой и О.П.Балановского (Медико-генетический научный центр, Институт общей генетики РАН), в которой представлено исследование популяционных частот 10 полиморфизмов двух генов, имеющих отношение к онкогенезу — *CDKN2A* и *RB1*. Эта работа проведена при поддержке РНФ (грант № 21-14-00363) и опубликована в журнале «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины».

Ген *CDKN2A* благодаря использованию альтернативных промоторов отвечает за синтез двух разных белков — p16 (INK4) и p14 (ARF). Оба белка имеют непосредственное отношение к двум важнейшим регуляторным путям клеточного цикла — pRb и Tp53, нарушение которых наблюдается в большинстве опухолевых клеток человека. Второй ген *RB1* кодирует белок pRb — важнейший онкосупрессор; он блокирует переход клетки из фазы G1- в S-фазу; pRb также обладает способностью влиять на структуру хромосом посредством эпигенетических изменений.

В исследование было включено 1785 образцов ДНК добровольцев из 28 популяций России и сопредельных стран (образцы предоставлены Биобанком Северной Евразии), представляющих основные группы российского населения, в каждую выборку входило от 30 до 87 человек. При анализе данных 28 популяций были объединены в три группы — азиатскую, европейскую и кавказскую.

Образцы ДНК были генотипированы по трём маркерам гена *CDKN2A* (*rs3731249*, *rs116150891*, *rs6413464*) и 7 маркерам гена *RB1* (*rs149800437*, *rs147754935*, *rs183898408*, *rs146897002*, *rs4151539*, *rs187912365*, *rs144668210*). Все выбранные полиморфизмы с подтверждённой клинической значимостью были взяты из публичного архива ClinVar. Генотипирование проводилось на базе биочиповых тест-систем Illumina.

При анализе полиморфизмов гена *CDKN2A* альтернативные аллели *rs116150891* и *rs6413464* обнаружены во всех трёх объединённых популяциях России (европейской, азиатской и кавказской), более частыми они были в кавказской популяции. Частоты *rs3731249* в европейской и кавказской российских популяциях сопоставимы с данными по этому маркеру для европейцев по базе проекта ALFA. Но по другим двум маркерам данные резко отличаются. Частота *rs116150891* в российских европейской и кавказской популяциях в 111.5 и в 616.9 раз выше, чем у европейцев в проекте ALFA. Частота *rs6413464* в европейских российской и кавказской популяциях в 54.9 и в 410.6 раза выше, чем в проекте ALFA.

По двум маркерам гена *RB1* — *rs149800437* и *rs4151539* — самые высокие средние частоты характерны для объединённой группы популяций европейской части России и сопредельных стран, они превышают данные для европейцев из ALFA в 56.1 и 122.5 раза соответственно. Частота *rs147754935* в европейской и кавказской популяциях России превышает европейскую частоту этого полиморфизма из ALFA в 108.6 и 118.9 раз. Три маркера — *rs183898408*, *rs187912365* и *rs144668210* — чаще всего встречались в популяциях Кавказа: их частоты превышали данные для европейцев (ALFA) в 23.6, 191.8 и 113.6 раза соответственно.

Сравнение средних частот маркеров в объединённых российских популяциях (рис. 1, *б*) выявило промежуточное положение российской европейской популяции между азиатской и кавказской: среднее отношение частот маркеров между кавказской и европейской популяциями составляет 4.2, между европейской и азиатской — 3.2. Наибольшие различия частот маркеров наблюдались между кавказской и азиатской популяциями — 16.9 раза.

Авторы подчеркивают, что высокие частоты альтернативных аллелей в четырех популяциях (трех кавказских и одной – русских европейского Севера) сочетались с несоответствием равновесию Харди—Вайнберга, что может объясняться генетической изолированностью и подразделённостью этих популяций.

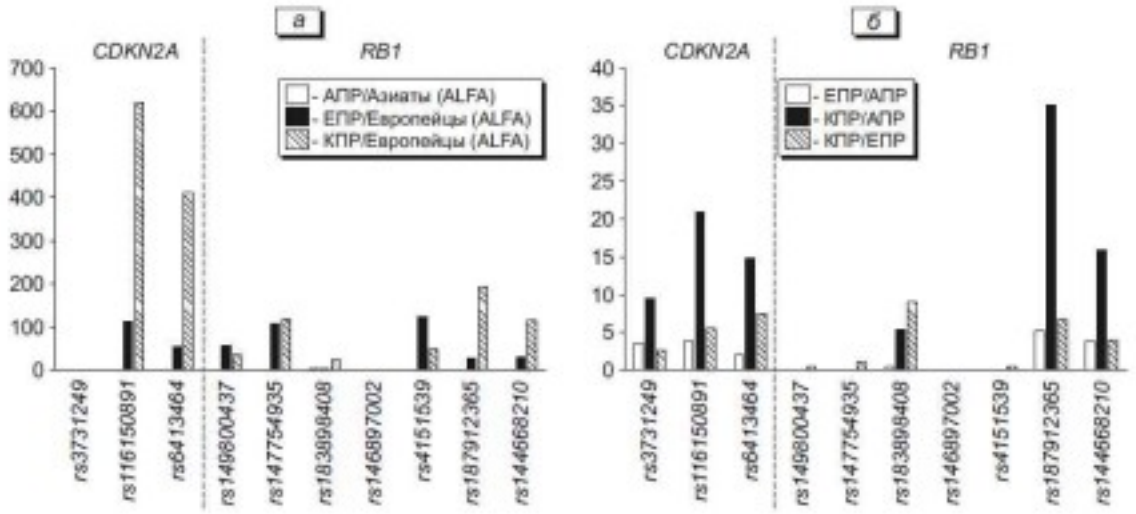

Рис. 1. Сравнение средних популяционных частот альтернативных аллелей в объединённых российских популяциях между собой и с базой данных ALFA (NCBI). а — отношение средних частот альтернативных аллелей исследуемых маркеров в российских популяциях к частотам этих маркеров в популяциях соответствующего происхождения в базе данных ALFA. б — отношение средних частот маркеров генов CDKN2A и RB1 в российских объединённых популяциях азиатского, европейского и кавказского происхождения. АПР — азиатские популяции России, ЕПР — европейские популяции России, КПР — кавказские популяции России.

Анализ главных компонент (рис. 2) подтвердил обособленность трёх популяций кавказского кластера (Дагестана, Центрального Кавказа и Закавказья), в этом же кластере находится и объединённая кавказская популяция России. В кавказский кластер из-за сходства по показателям альтернативных аллелей попала и популяция русских Севера европейской части России. Европейский кластер гетерогенен, кроме европейских популяций, также включает представителей Западного Кавказа и две популяции Волго-Уральского региона — башкир и татар, которые исторически близки и к азиатским, и к европейским группам. Азиатский кластер отличается кучностью расположения популяций, для которых характерны очень низкие частоты альтернативных аллелей по исследуемым маркерам. В регион пересечения европейского и азиатского кластеров попали как обобщённая европейская популяция из проекта ALFA, так и объединённая азиатская популяция России и сопредельных стран.

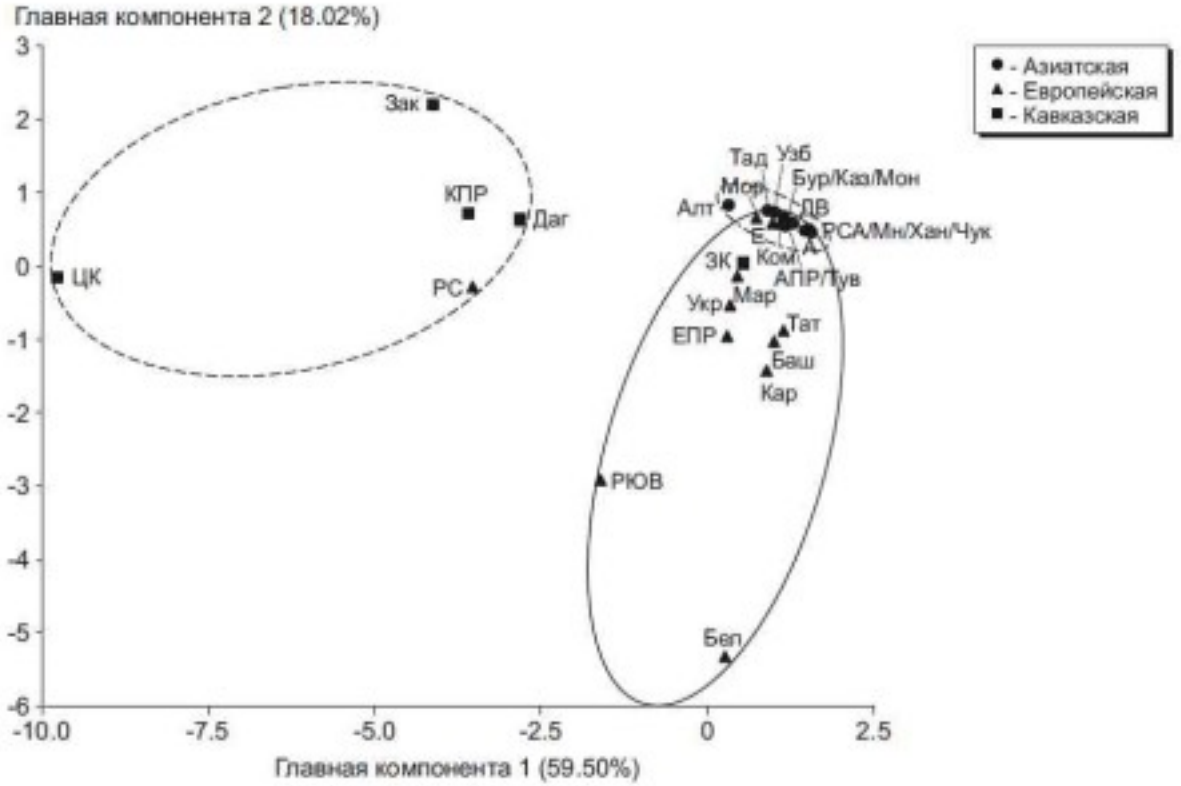

Рис. 2. График анализа главных компонент 1 и 2 с выделением трёх кластеров — азиатского, европейского и кавказского.

Итак, анализ изученных полиморфизмов показал, что частоты маркеров в российских популяциях европейского и азиатского происхождения отличаются от опубликованных в открытом проекте ALFA; порядок частот в зарубежных европейских популяциях составляет около 0.01%, а в популяциях Европейской части России — 0.1% (и ещё выше на Кавказе). Однако эта закономерность проявляется только по редким аллелям, тогда как по более частому аллелю *rs3731249* результаты практически совпадают. Дальнейшего изучения требуют необычно высокие частоты редких аллелей в некоторых татарских популяциях, которые из-за этой особенности были исключены из данного анализа.

Источник:

Олькова М.В., Балановский О.П. Исследование частот 10 полиморфных маркеров генов *CDKN2A* и *RB1* в российских популяциях // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021. Т. 172, № 9. С. 347-355. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-172-9-347-355.