Комплексная оценка вариантов генов системы цитохромов, APOE и SLCO1B1, потенциально влияющих на действие статинов

Зятенкова Е.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Климушина М. В.,
Скирко О.П., Блохина А.В., Покровская М.С., Драпкина О.М.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

Варианты генов в системе цитохрома P 450, белков-переносчиков играют роль в изменении фармакокинетики и фармакодинамики статинов, что может приводить к снижению эффективности медикаментозной терапии, развитию нежелательных лекарственных реакций. Цель: оценить сочетания вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП) генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *APOE*, *SLCO1B1*, потенциально влияющих на действие статинов, в случайной выборке больных. У 38 случайно отобранных пациентов исследовали 60 ВНП методом полимеразной цепной реакции в реальном времени, используя экспресс-панель TaqMan® OpenArray® PGx (ThermoFisherScientific, США). У всех пациентов был выявлен как минимум один ВНП, связанный с эффективностью статинов. У 39 % выявлены сочетания как минимум двух ВНП, потенциально влияющих на действие статинов. У 25% пациентов выявлены сочетания вариантов *CYP2C19* (rs4244285, rs12248560 или rs4986893) и *CYP2C9* (rs28371688 или rs1799853). У 13% пациентов выявлены сочетания вариантов *CYP3A4* (rs55785340 или rs2740574), *CYP3A5* (rs776746) и *CYP2D6* (rs5030656, rs1065852, rs28371725 или rs3892097). У 29% выявлены ВНП *APOE*, потенциально изменяющие эффект статинов. 25% пациентов имели генотип СТ rs4149056 гена *SLCO1B1*. Доля пациентов с генотипом СТ rs4149056 и как минимум двумя ВНП генов, ассоциированных с эффективностью статинов, составила 45%. Ввиду высокой распространенности ВНП генов, участвующих в метаболизме статинов, а также незначительного эффекта одного ВНП, по данным литературы, можно предположить, что для повышения информативности фармакогенетического тестирования при терапии статинами следует изучать влияние не отдельного ВНП, а их сочетаний.

Ключевые слова: фармакогенетика, CYP 450, статин

Для цитирования: Зятенкова Е.В., Ершова А.И., Мешков А.Н., Киселева А.В., Климушина М. В., Скирко О.П., Блохина А.В., Покровская М.С., Драпкина О.М. Комплексная оценка вариантов генов системы цитохромов, APOE и SLCO1B1, потенциально влияющих на действие статинов. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 71-73.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.71-73

Автор для корреспонденции: Зятенкова Е.В., e-mail: elena1312@mail.ru

Финансирование. Исследование выполнено за счет средств гос. задания № AAAA-A18-118041790111-0.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Comprehensive assessment of variants of cytochrome system, APOE and SLCO1B1 genes, potentially affecting the action of statins

Zyatenkova E.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Skirko O.P., Klimushina M.V., Blokhina A.V., Pokrovskaya M.S., Drapkina O.M.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation
Petroverigsky lane 10, bld.3, Moscow, 101990 Russia

Variants of genes in the cytochrome P 450 system and carrier proteins play a role in changing the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins, which can lead to a decrease in the effectiveness of drug therapy and the development of undesirable drug reactions. Aim: to evaluate combinations of SNPs of the *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *APOE*, *SLCO1B1* genes that potentially affect the action of statins in a random sample of patients. In 38 randomly selected patients, 60 SNP were examined using real-time polymerase chain reaction and TaqMan® OpenArray® PGx (ThermoFisherScientific, USA). All patients had at least one SNP associated with the effectiveness of statins. In 39%, combinations of at least two SNPs have been identified that potentially affect the action of statins. In 25% of patients, combinations of *CYP2C19* (rs4244285, rs12248560 or rs4986893) and *CYP2C9* (rs28371688 or rs1799853) variants were revealed. 13% patients had combinations of *CYP3A4* (rs55785340 or rs2740574), *CYP3A5* (rs776746), and *CYP2D6* (rs5030656, rs1065852, rs28371725 or rs3892097) variants. All variants except rs776746 were heterozygous. In 29% of patients, *APOE* SNPs were detected. 25% of patients had the CT genotype rs4149056 of the *SLCO1B1* gene. The proportion of patients with CT genotype rs4149056 and at least two SNPs genes associated with statin efficacy was 45%. Due to the high prevalence of SNP genes involved in statin metabolism, as well as the insignificant effect of SNP alone, according to the liter-

ature, it can be assumed that in order to increase the informativeness of pharmacogenetic testing in statin therapy, it is necessary to study the effect of not individual SNPs, but their combinations.

Keywords: pharmacogenetics, CYP 450, statins.

For citation: Zyatenskova E.V., Ershova A.I., Meshkov A.N., Kiseleva A.V., Skirko O.P., Klimushina M.V., Blokhina A.V., Pokrovskaya M.S., Drapkina O.M. Comprehensive assessment of variants of cytochrome system, APOE and SLCO1B1 genes, potentially affecting the action of statins. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 71–73. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.71-73

Corresponding author: Zyatenskova E.V., **e-mail:** elena1312@mail.ru

Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (theme No. AAAA-A18-118041790111-0).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Высокая заболеваемость и смертность от ССЗ обусловлены широкой распространённостью основных факторов риска, среди которых особое место занимает гиперхолестеринемия (ГХС) [1]. Основным принципом лечения ГХС является снижение уровня холестерина. Статины как класс гиполлипидемических препаратов занимают одно из ключевых мест в международных клинических рекомендациях по лечению и профилактике ССЗ. С момента их появления на рынке в 1986 г., статины стали самым назначаемым классом ЛС во всем мире. При этом доля лиц, достигающих целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), остается крайне низкой. По данным ретроспективного амбулаторного регистра РЕКВАЗА 2016 г., ни один пациент из группы высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска не достигал целевого уровня ХС-ЛПНП [2], что во многом связано с назначением заведомо недостаточно эффективных доз статинов. Кроме того, остается проблема низкой приверженности к терапии статинами, что во многом связано с развитием побочных эффектов как у самих пациентов, так и с возникающими проблемами у лиц из их ближайшего окружения. Так, частота миопатии на фоне терапии статинами по разным оценкам достигает 7–29% [3].

На сегодняшний день изучается более 40 определённых генов-кандидатов с целью выявления наиболее важных вариантов нуклеотидной последовательности (ВНП), влияющих на эффективность лечения статинами. К ним относятся гены, влияющие на абсорбцию, транспорт, метаболизм и элиминацию статинов из организма (*CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *SLCO1B1*), и гены, кодирующие белки синтеза, транспорта и метаболизма холестерина плазмы и клеточных рецепторов (*APOE*). Генотипирование по *SLCO1B1* включено в рекомендации по фармакогенетическому тестированию с целью прогнозирования развития миопатий у пациентов, которым планируется назначение

статинов, и выбора индивидуальной максимальной дозы этих препаратов [4]. Клиническое значение фармакогенетического тестирования для терапии статинами до сих пор обсуждается. Это связано с противоречивыми данными исследований, а также с незначительным эффектом ВНП: изменение уровня ХС-ЛПНП в среднем только на 2% при наличии одного аллельного варианта [5]. При этом исследований, в которых бы оценивалась частота и роль сочетания различных ВНП генов, отвечающих за метаболизм статинов, крайне мало.

Цель исследования: оценить сочетания ВНП генов *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *APOE*, *SLCO1B1*, потенциально влияющих на действие статинов, в случайной выборке больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 38 пациентов (медиана возраста составила 42 (35–58) лет), случайно отобранных из базы данных ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России. Выделение ДНК проводилось с помощью набора QIAamp® DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Концентрация ДНК определялась на спектрофотометре NanoPhotometer (Implen, Германия). Всем пациентам проводилась оценка 60 ВНП методом ПЦР в реальном времени в амплификаторе QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (ThermoFisher Scientific, США), используя экспресс-панель TaqMan® OpenArray® PGx (ThermoFisher Scientific, США). Анализ выполнялся согласно протоколу фирмы-производителя. Интерпретация результатов проводилась с использованием данных PharmGKB.

Результаты

У всех пациентов был выявлен как минимум один ВНП, связанный с эффективностью статинов. У 39% выявлены сочетания как минимум двух ВНП,

потенциально влияющих на действие статинов. Медиа-ана количества комбинаций ВНП составила 2 (1–3).

Розувастатин является субстратом для *CYP2C19* и *CYP2C9*. У 9 (25%) пациентов выявлены сочетания ВНП *CYP2C19* (rs4244285, rs12248560 или rs4986893) и *CYP2C9* (rs28371685 или rs1799853), ответственных за снижение активности соответствующих ферментов. Аторвастатин является субстратом для *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2D6*. У 5 (13%) пациентов были выявлены сочетания ВНП *CYP3A4* (rs55785340 или rs2740574), *CYP3A5* (rs776746) и *CYP2D6* (rs5030656, rs1065852, rs28371725 или rs3892097), ответственных за снижение активности соответствующих ферментов. Все варианты, кроме rs776746, были в гетерозиготном состоянии. 84% пациентов имели rs776746 в гомозиготном состоянии, приводящем к снижению активности *CYP3A5*.

Различные сочетания rs429358 и rs7412 гена *APOE* способны влиять на гиполлипидемический эффект статинов. По данным литературы, у носителей ε4 наблюдается самый низкий ответ, а у носителей ε2 — самый высокий ответ на применение статинов [5]. В данном исследовании у 11 пациентов (29%) выявлены ВНП *APOE*, потенциально изменяющие эффект статинов: 1 чел. — ε2/ε2, 3 чел. — ε2/ε3, 1 чел. — ε4/ε4, 6 чел. — ε3/ε4.

Развитие статининдуцированных неблагоприятных побочных реакций связывают с особенностями работы переносчиков органических анионов, кодируемых геном *SLCO1B1* и осуществляющих захват статинов гепатоцитами. ВНП *SLCO1B1**5 (с.521T>C, rs4149056) ассоциирован с угнетением поступления статинов из крови в гепатоциты, в результате чего повышается риск миопатии. Распределение генотипов *SLCO1B1**5 у российских больных составляет: генотип ТТ — 61%, СТ — 32,5%, СС — 6,5% [4]. В нашем исследовании 9 (25%) из 38 пациентов имели генотип СТ. Пациенты с генотипом СТ rs4149056, согласно Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, имеют более высокий риск развития миопатии на фоне приема симвастатина (уровень доказательности IА) и розувастатина (уровень доказательности IIА). В тоже время уровень доказательности связи приема аторвастатина с развитием миопатии — III, в связи с чем для таких пациентов предпочтительным является назначение аторвастатина. Доля пациентов с генотипом СТ rs4149056 и как минимум двумя ВНП генов, ассоциированных с эффективностью статинов, составила 45%.

Выводы

В данной работе в группе пациентов, отобранных случайным образом, у всех был выявлен как

минимум один ВНП, ассоциированный, по данным литературы, с изменением метаболизма статинов. При этом почти у половины пациентов выявлены различные их сочетания. Ввиду высокой распространенности ВНП генов, участвующих в метаболизме статинов, а также незначительного эффекта одного ВНП, по данным литературы, можно предположить, что для повышения информативности фармакогенетического тестирования при терапии статинами следует изучать влияние не отдельного ВНП, а их сочетаний.

Литература

1. Mega J. L. et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *The Lancet* 2015; 385(9984): 2264–2271.
2. Загребельный А.В., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. и соавт. Качество гиполлипидемической терапии в амбулаторно-поликлинической практике: данные регистра РЕКВАЗА. *Профилактическая медицина*. 2016;19(1): 9–14.
3. Stoes E.S., Thompson P.D., Corsini A., et al. Statin-associated Muscle Symptoms: Impact on Statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management
4. Хохлов А. А., Сычев Д. А. Безопасность применения статинов с точки зрения доказательной медицины: фармакогенетические, фармакокинетические аспекты. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2015; 7-8: 21-27.
5. Leusink M., Onland-Moret N.C., de Bakker P.I.W., et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(2):163–180.

References

1. Mega J. L. et al. Genetic risk, coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. *The Lancet* 2015; 385(9984): 2264–2271.
2. Zagrebelskiy A.V., Martsevich S. Yu., Lukyanov M. M., et al. Kachestvo gipolipidemicheskoy terapii v ambulatorno-poliklinicheskoy praktike: dannyye registra REKVAZA [Quality of lipid-lowering therapy in outpatient practice: RECVAS Register data]. *Profilakticheskaya meditsina* [Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health] 2016;19(1):9–14. (In Russ.)
3. Stoes E.S., Thompson P.D., Corsini A., et al. Statin-associated Muscle Symptoms: Impact on Statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management
4. Khokhlov A.A., Sychev D.A. Bezopasnost' primeneniya statinov s tochki zreniya dokazatel'noy meditsiny: farmakogeneticheskiye, farmakokineticheskiye aspekty [Safety of statins in terms of evidence medicine: pharmacogenetic, pharmacokinetic aspects]. *Problemy standartizatsii v zdravookhranении* [Health care Standardization Problems] 2015; 7-8: 21-27. (In Russ.)
5. Leusink M., Onland-Moret N.C., de Bakker P.I.W., et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(2):163–180.