

## MEDICINE

---

Bairova T.A., Belyaeva A.S., Ievleva K.D., Rychkova L.V.,  
Kolesnikov S.I.

### PREVALENCE OF MDR1 3435C>T IN BURYAT'S POPULATION OF EAST SIBERIA

**Bairova T.A., Russia, Doctor of Medical Science, Scientific Center  
for Family Health and Human Reproduction Problems**

**Belyaeva A.S., Russia, student, Irkutsk Medical State University**

**Ievleva K.D., Russia, post-graduate student, Scientific Center for  
Family Health and Human Reproduction Problems**

**Rychkova L.V., Russia, Doctor of Medical Science, professor,  
Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems**

**Kolesnikov S.I., Russia, Doctor of Medical Science, Academician of  
the Russian Academy of Sciences, professor, Scientific Center for Family  
Health and Human Reproduction Problems**

#### **Abstract**

**Introduction:** Individual differences of pharmacological response can be due to various reasons (sex, age, other drugs, comorbidity, ethnicity etc.). About 50% of adverse drug responses (no effect or side effect) are bound to genetic factors. One of them is carrier of *MDR1* (*Multiple drug resistance 1 gene*) 3435C>T. The prevalence of this polymorphism is various in different peoples.

**Objectif:** to study frequency of genotypes and alleles of *MDR1* 3435C>T in the Buryats living in East Siberia and to compare results with other population of the world.

**Material and Methods:** A total of 152 Buryat children and adolescents (the average age 15±1,3 ) were studied. Extraction of DNA was performed by "DNA Sorb B" kit ("AmpliPram", RF). Samples were genotyped using PCR real time kits ("Syntol", RF) by cyler "DT-Pram" ("DNA-technology", RF). Statistical analysis was performed using on-line calculator OEGE Hardy-Weinberg equilibrium and STATISTICA 8.0 soft.

**Results:** Frequency of C-allele of *MDR1* 3435C>T in the Buryats was 54,61%. There was no significant difference of prevalence this polymorphism between the Russians and the Buryats ( $p>0.05$ ). Significant differences of C-allele frequency were shown with populations of the North Mongoloids: the Chukchi ( $p=0.0266$ ), the Ewens ( $p=0.0077$ ) and the Tuvinians ( $p=0.0476$ ).

**Keywords:** *ABCB1*, frequency, mongoloids, Buryats

### Введение

В современной фармакотерапии применяются разнообразные лекарственные средства (ЛС), но эффективность их недостаточна [1]. Одной из причин, влияющих на эффективность фармакотерапии, являются трансмембранные белки, среди которых наиболее изученный - гликопротеин-Р [2].

Данный белок представляет собой АТФ-зависимый мембранный транспортер, осуществляющий эффлюкс (выведение из клетки) ксенобиотиков, в т.ч. ЛС, во внеклеточное пространство. Гликопротеин-Р экспрессируется в большинстве человеческих тканей. Наибольшее количество гликопротеина-Р обнаружено на апикальных поверхностях эпителиальных клеток тонкого и толстого кишечника, желчных протоков печени и проксимальных канальцев почек. Данный транспортный белок обнаружен в эпителии коры надпочечников, апикальных поверхностях малых протоков поджелудочной железы, клетках иммунной системы и эндотелиоцитах гистогематических барьеров [2].

Гликопротеин-Р кодируется геном *MDR1(ABCB1)*, имеющим размер 209 тысяч пар нуклеотидов и локализованным на 7 хромосоме (p21-21.1) [3]. Данный ген обладает рядом полиморфизмов, наиболее изученным из которых является 3435C>T, представляющий собой замену цитозина на тимин в положении 208920 [4]. Полиморфизм 3435C>T имеет два аллеля Т и С и три варианта генотипа ТТ, ТС и СС.

По данным многих авторов, носительство Т-аллеля снижает экспрессию гена *MDR1*, а С-аллеля, наоборот, увеличивает [5,6]. В результате носители С-аллеля составляют группу риска по развитию лекарственной устойчивости [7].

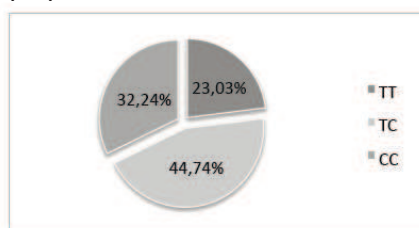
Распространенность полиморфного локуса 3435C>T в различных популяциях вариативна. Так среди населения РФ частота С-аллеля колеблется в пределах от 32,3% до 50,4%, в зависимости от национальности [8-10]. Отсутствуют данные о распространенности полиморфизма 3435C>T среди бурят Восточной Сибири.

### Материалы и методы

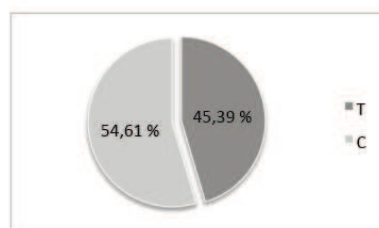
В качестве объекта исследования выступили 152 подростка (66 девочек и 86 мальчиков, средний возраст  $15\pm 1,3$  лет) монголоидной расы (на примере бурят), проживающих на территории Восточной Сибири. Этническая принадлежность определялась фенотипически и путем опроса,

который учитывал национальность не менее трех поколений. При работе с подростками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) 1964 г., в редакции 2013 г. (изменения внесены на 64-й Генеральной Ассамблее ВМАЮ, Бразилия) и с п.5 ст.24 «Права несовершеннолетних» Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999г.).

Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенной из венозной крови и капиллярной крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Экстракция ДНК проводилась с использованием комплектов реагентов «ДНК сорб-В» (АмплиПрайм, Россия). Молекулярно-генетическое исследование по полиморфному локусу  $3435C>T$  проводилось методом ПЦР в реальном времени (PCRreal-time) фирмы «Синтол» (Россия) на амплификаторе ДТ-Прайм (ДНК-технология, Россия). Статистический анализ данных проводился с использованием он-лайн калькулятора OEGE Hardy-Weinberg equilibrium и программного обеспечения STATISTICA 8.0.



**Рисунок 2. Частота генотипов полиморфизма  $3435C>T$  гена *MDR1* в популяции бурят Восточной Сибири**



**Рисунок 1. Частота аллелей полиморфизма  $3435C>T$  гена *MDR1* в популяции бурят Восточной Сибири**

#### Результаты и обсуждения

Результаты молекулярно-генетического тестирования по полиморфизму  $3435C>T$  гена *MDR1* в популяции бурят Восточной Сибири представлены на рисунках 1,2.

Частота С-аллеля составила 54,61%. Полученные результаты соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ( $\chi^2=1,45$ ,  $p<0.05$ ).

При сравнении полученных данных с распространенностью полиморфизма  $3435C>T$  в других популяций мира и России выявлены статистически значимые различия с популяциями негроидов, европеоидными популяциями Южной Азии и северными монголоидами (Таблица 1).

Таблица 1. Распространенность С-аллеля среди различных популяций мира

Популяция	n	Частота С-аллеля, %	P	Источник данных
<b>Европеоиды</b>				
Усредненные данные	503	48,2	0,1665	GeneCards
Финны	99	42,4	0,0598	GeneCards
Русские (Томск)	90	43	0,0821	[8]
Португальцы	100	43	0,0726	[12]
Русские (Воронеж)	290	45,7	0,0759	[9]
Британцы	190	48	0,2255	[12]
Немцы	188	52	0,6325	[13]
Итальянцы	107	53,3	0,8352	GeneCards
Испанцы	107	53,7	0,8850	GeneCards
<b>Монголоиды</b>				
Усредненные данные	504	60,2	0,2200	GeneCards
Эвены	48	32,3	0,0077	[10]
Чукчи	77	39	0,0266	[10]
Казахи	100	41	0,445	[10]
Тувинцы	142	43	0,0476	[8]
Малайцы	99	48	0,2255	[11]
Киргизы	41	49	0,5239	[8]
Буряты	152	54,61	-	Собственные данные
Филиппинцы	60	59	0,5626	[12]
Японцы	154	59,4	0,3976	[14]
Вьетнамцы	99	59,6	0,4364	GeneCards
Китайцы (Пекин)	103	62,1	0,2361	GeneCards
Китайцы (Цзянсу)	225	60	0,2992	[15]
<b>Жители Южной Америки</b>				
Мексиканцы (Лос-Анжелес)		52,3		GeneCards
Колумбийцы		55,9		GeneCards
Поэргориканцы		57,2		GeneCards
Перуанцы		62,4		GeneCards
<b>Негроиды</b>				
Усредненные данные	661	85	0,0000	GeneCards
Гамбийцы	113	81,0	0,0000	GeneCards
Кенйцы	99	85,3	0,0000	GeneCards
Племя мёнде (Сьерра-Леоне)	85	85,3	0,0000	GeneCards
Нигерийцы	108	87,5	0,0000	GeneCards
<b>Жители Южной Азии</b>				
Усредненные данные	661	42,5	0,0000	GeneCards
Индийцы	93	38	0,0122	[11]
Бангладеш	86	39		GeneCards
Жители Шри-Ланки	102	40,7		GeneCards
Пакистанцы	96	49	0,5239	GeneCards

Наибольший интерес представляют различия в распространенности полиморфного маркера  $3435C>T$  в популяции бурят Восточной Сибири с другими представителями монголоидной расы. Монголоидную расу можно разделить на три ветви: северную монголоидную (азиатская континентальная), южную монголоидную (азиатско-тихоокеанская) и американскую (индейская). Буряты, так же как

и тувинцы, чукчи, эвены относятся к северной монголоидной расе [16]. При этом анализ полученных данных указывает на наличие значимых различий с указанными представителями северной монголоидной расы.

Сравнительный анализ указывает на наличие значимых различий распространенность С-аллеля полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* в изучаемой популяции с популяциями Южной Азии, относящихся к индо-средиземноморской малой европеоидной расе, при отсутствии различий с популяциями малой северной (атлантико-балтийской) европеоидной расы.

#### **Выводы**

Частота рискованного С-аллеля полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* в популяции бурят Восточной Сибири составила 54,61%;

Распространенность полиморфизма 3435C>T гена *MDR1* значимо не отличается между выборками бурят и северных европеоидов;

Выявлены статистически значимые различия частоты встречаемости С-аллеля между популяцией бурят Восточной Сибири и другими популяциями северных монголоидов (чукчи, эвены, тувинцы).

#### **References:**

- [1] Kalow E.W., Meyer U., Tyndale R.F. Silber BM in «Pharmacogenomics» // New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
- [2] Sharom F.J. The P-glycoprotein multidrug transporter // Essays in Biochemistry vol.50 2011 pp.161-178
- [3] Fojo A., Lebo R., Shimizu N., Chin J.E., Roninson I.B., Merlino G.T., Gottesman M.M., Pastan I. Localization of multidrug resistance-associated DNA sequences to human chromosome 7 // Somat Cell Mol Genet. 1986;12(4): pp. 415-20
- [4] Fung K.L., Michael M. Gottesman A. synonymous polymorphism in a common MDR1 (ABCB1) haplotype shapes protein function // Biochim Biophys Acta. 2009 ; 1794(5): 860–871.
- [5] D.Kh. Kalimullina, T.V. Victorova, A.B. Bakirov Polymorphism of gene of multiple drug resistance and survival of multiple myeloma patients // Medicinskij Vestnik Bashkortostana. 2007; N2: pp.42-44.
- [6] Tashenova A.I., Ismagilov T.G., Savel'eva M.I., Kukes V.G. Affect of the MDR1 polymorphism, encoding P-glycoprotein, on the development of adverse reactions with the use of antidepressants in a hospital psychiatric // Biomedicine. 2010. N4: C.46-50.
- [7] Fajac, J. Gligorov, K. Rezai, P. Le'vy, E. Le'vy, F. Selle, K. Beerblock, D. Avenin, P. Saintigny, S. Hugonin, J-F. Bernaudin, F. Lokiec Effect of ABCB1 C3435T polymorphism on docetaxel pharmacokinetics according to menopausal status in breast cancer patients // British Journal of Cancer (2010) 103: pp. 560 – 566.

- [8] Pel's Ya.P., Marusin A.V., Spiridonova M.G., Stepanov V.A. Polymorphism of human gene MDR1 in populations of Siberia and Middle Asia // *Molecular Biology*. 2007. 41 (6): pp. 982-988.
- [9] Gaikovitch E. A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmoller J., Frotschl R., Kopke K., Gerlo T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur J Clin Pharmacol*. 2003. 59: pp. 303–312.
- [10] Ignat'ev I.V. Polymorphism of MDR1 gene: population and pharmacogenetics aspects // synopsis. Moscow. 2007.
- [11] Balam C., Sharma A., Sivathasan C., Lee E.J.D. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic–genotypic correlates // *Br J Clin Pharmacol*, 2003 Jul; 56(1): pp. 78–83.
- [12] Ameyaw M.M., Regateiro F., Li T., Liu X., Tariq M., Mobarek A., Thornton N., Folayan G.O., Githang'a J., Indalo A., Ofori-Adjei D., Price-Evans D.A., McLeod H.L. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity // *Pharmacogenetics*, 2001 Apr;11(3): pp.217-21.
- [13] Hoffmeyer S., Burk O., Richter O., Arnold H.P., Brockmüller J., Johne A., Cascorbi I., Gerloff T., Roots I., Eichelbaum M., Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo // *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000 Mar 28; 97(7): pp.3473–3478.
- [14] Komoto C., Nakamura T., Sakaeda T., Kroetz D.L., Yamada T., Omatsu H., Koyama T., Okamura N., Miki I., Tamura T. et al. MDR1 haplotype frequencies in Japanese and Caucasian, and in Japanese patients with colorectal cancer and esophageal cancer // *Drug Metab Pharmacokinet*, 2006, 21(2): pp.126-132.
- [15] Qiu H., Dong H., Pan S., Miao K. The single nucleotide polymorphism and haplotype analysis of MDR1 in Jiangsu Han population of China // *Biomed Pharmacother*, 2012 Sep;66(6): pp.459-63.
- [16] Nesturx M.F. Human's races // *Prosveshenie*, Moscow 1964: pp.26-28.