

## Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина *ABCB1* в персонализированной медицине

Р. Е. Казаков, В. А. Евтеев, О. В. Муслимова, И. А. Мазеркина,  
Е. Ю. Демченкова, Е. В. Ших

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 25.07.2017 г. Принята к печати 29.11.2017 г.

**Резюме:** В статье представлен обзор данных научной литературы, посвященной исследованию полиморфизма С3435Т гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин — АТФ-связывающий кассетный транспортер, осуществляющий энергозависимое проведение субстратов через мембрану, основная задача которого состоит в ограничении проникновения различных веществ, в том числе ксенобиотиков, через биологические барьеры. Полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* можно рассматривать в качестве перспективного фармакогенетического биомаркера, методики определения которого могут быть зарегистрированы и включены в практическую диагностику. На основании научной литературы, размещенной на электронных ресурсах (NCBI PubMed, eLIBRARY.ru), получена и систематизирована информация о препаратах (дигоксин, фексофенадин, лоперамид, амлодипин, статины и др.), для которых в ходе фармакогенетических исследований обобщены данные о влиянии полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на фармакокинетические показатели, а также на эффективность и безопасность лечения. Доказано, что полиморфизм гена *ABCB1* имеет большое значение для персонализированной медицины, однако неполнота представлений обо всех факторах, определяющих уровень биодоступности препаратов, не позволяет достичь существенного прогресса применения генотипирования гена *ABCB1* в ближайшей перспективе.

**Ключевые слова:** персонализированная медицина; генетический полиморфизм; Р-гликопротеин; однонуклеотидные полиморфизмы; АТФ-связывающие кассетные транспортеры.

**Библиографическое описание:** Казаков РЕ, Евтеев ВА, Муслимова ОВ, Мазеркина ИА, Демченкова ЕЮ, Ших ЕВ. Перспективы использования полиморфизма С3435Т гена Р-гликопротеина *ABCB1* в персонализированной медицине. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(4): 212–220.

Согласно современной классификации, Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, относится к достаточно представительному суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров, осуществляющих энергозависимое проведение субстратов через мембрану против химического градиента. Основная функция Р-гликопротеина заключается в ограничении проникновения различных веществ, включая ксенобиотики, через биологические барьеры, с дальнейшей экскрецией в мочу и желчь.

Р-гликопротеин удаляет из организма целый ряд лекарственных средств (ЛС), таких как доксорубин, дигоксин, хинидин, ингибиторы Н1V-протеазы, иммуносупрессоры, антагонисты β-адренорецепторов, рифампицин, антрациклины и др. Кроме ЛС, Р-гликопротеин выводит из организма эндогенные субстраты, например, стероидные гормоны, некоторые пептиды и цитокины.

Применение ЛС — ингибиторов Р-гликопротеина ведет к значительному увеличению биодоступности и снижению клиренса различных ЛС, а применение ЛС — активаторов Р-гликопротеина приводит к противоположным изменениям. Такие процессы необходимо учитывать при определении возможных межлекарственных взаимодействий.

Цель данной работы заключается в обобщении актуальных данных научной литературы, посвященной поиску фармакогенетических ассоциаций, для оценки возможности применения полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* в качестве фармакогенетического биомаркера.

В статье особое внимание уделено только одному полиморфизму, без привлечения других полиморфных маркеров гена *ABCB1*, поскольку при использовании методов, принятых в настоящее время в клинической диагностике в России, настоящий гаплотипический анализ недоступен. Во всех анализах, включая применяющиеся в России варианты секвенирования, а также методы, основанные на гибридационных микрочипах, на генотипировании с использованием ПЦР, наборы для которых имеют регистрационные удостоверения, комбинация гаплотипов не определяется. Методические подходы, позволяющие извлечь данную информацию, пока являются очень сложными, дорогостоящими, не получили широкого применения в нашей стране даже в исследовательских работах. Можно предположить, что в обозримом будущем они не будут применяться в практической диагностике.

Полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* является перспективным фармакогенетическим маркером, методики определения которого могут быть достаточно быстро зарегистрированы и включены в практическую диагностику. В настоящем обзоре рассматривается информация, связанная только с однонуклеотидной заменой С3435Т.

Этнические особенности частот встречаемости аллелей по данному полиморфизму не отражены в данном обзоре, поскольку при генотипировании не проводится каких-либо исследований и опросов касательно этнического происхождения пациента (за исключением в некоторых случаях сбора информа-

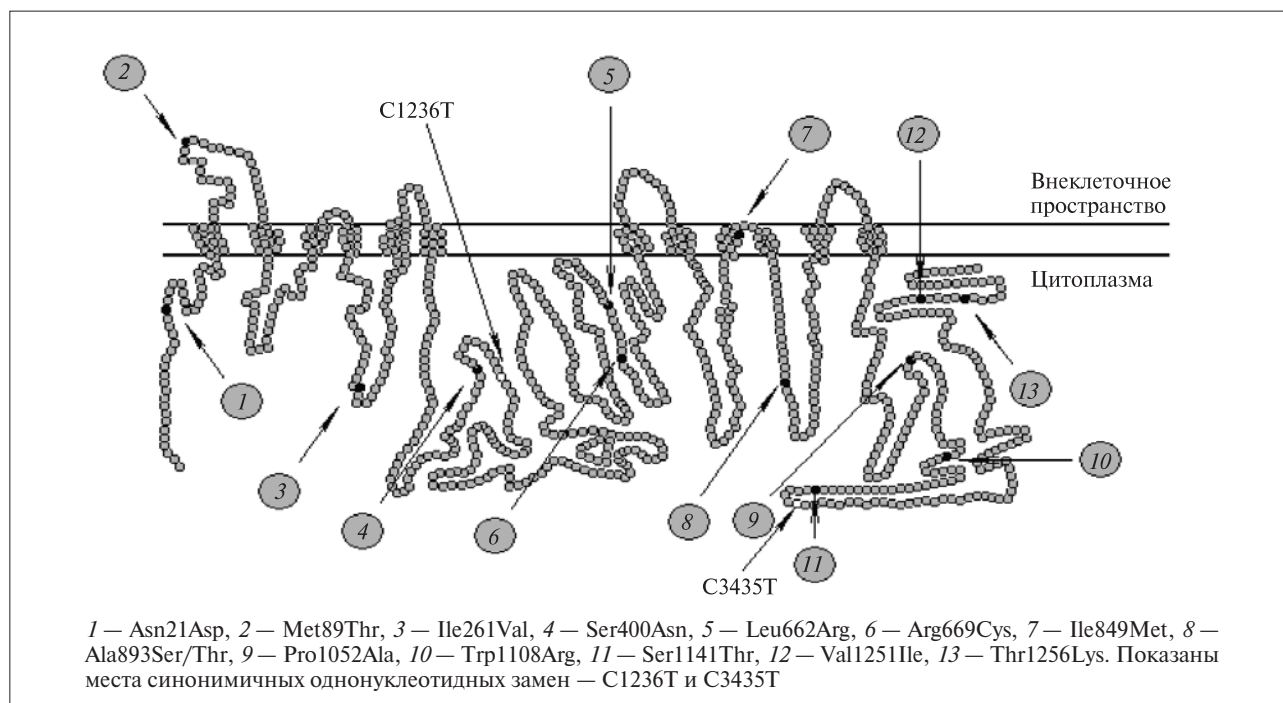


Рис. 1. Структура Р-гликопротеина с указанием мест наиболее распространенных аминокислотных замен

ции о расовой принадлежности). Далее будет отмечено, что при проведении мета-анализа возможно объединение выборок пациентов различного этнического происхождения (данные, полученные при анализе чилийцев, австралийцев, поляков, обсчитывали совместно).

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами был проведен поиск научной литературы с помощью электронных ресурсов (NCBI PubMed и eLIBRARY.ru). Из всего массива данных были выбраны фармакогенетические препараты, для которых в ходе фармакогенетических исследований получены достоверные сведения о влиянии полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на фармакокинетические показатели, а также на эффективность и безопасность лечения. Таким образом, применение фармакогенетического тестирования при назначении этих препаратов можно предполагать в первую очередь.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

#### Генетический полиморфизм Р-гликопротеина

Белковая часть Р-гликопротеина включает 1280 аминокислотных остатков. Две гомологичные друг другу и симметрично расположенные аминокислотные последовательности формируют по 6 трансмембранных доменов и по 1 домену с АТФазной активностью, формируя в мембране пору (из 12 трансмембранных доменов) [1].

При обследовании 247 человек разной этнической принадлежности были выявлены 48 полиморфизмов гена Р-гликопротеина *ABCB1*, 13 из которых были связаны с изменением первичной структуры [2]. На рисунке 1 показаны места наиболее распространенных замен. Представленные данные свидетельствуют о том, что обычно они локализованы в

цитоплазматическом пространстве и могут влиять на субстратную специфичность транспортера, как правило, в сторону снижения скорости его удаления из клетки и/или организма.

Ген *ABCB1*, расположенный в локусе 7q21, содержит 28 экзонов размером от 49 до 587 пар нуклеотидов. Поскольку данный ген впервые был идентифицирован и охарактеризован в клетках различных опухолей человека, обладающих множественной лекарственной резистентностью, его долгое время называли MDR1 (от англ. «multidrug resistance»). Таким образом, регуляция экспрессии гена *ABCB1* и причины его гиперэкспрессии в опухолевых клетках, приводящей к химиорезистентности, имеют большую практическую значимость в онкологии. Известно, что активировать транскрипцию гена *ABCB1* способны некоторые стрессовые агенты: тепловой шок, частичная резекция печени, воздействие канцерогенов, химиотерапевтические препараты, ультрафиолетовое и рентгеновское излучение, а в промоторе гена имеется несколько последовательностей для связывания факторов теплового шока [3].

Сведения о частотах наиболее распространенных аллелей гена *ABCB1* обобщены в таблице 1.

В фармакогенетических исследованиях наибольшее число работ посвящено клинической значимости трех полиморфизмов: C1236T, G2677T/A и C3435T, из которых только один, G2677T/A, связан с изменением структуры гликопротеина. Эти полиморфизмы, неравновесно сцепленные между собой, определяют активность Р-гликопротеина и, тем самым, выведение из организма целого ряда ЛС (табл. 2).

Тем не менее, важным полиморфизмом гена *ABCB1* считается синонимичная замена С3435Т, которая ответственна как за развитие нежелательных лекарственных реакций, так и за предрасположенность к развитию ряда заболеваний. Значение именно этого полиморфизма представляет большой инте-

рес с точки зрения его дальнейшего использования в качестве фармакогенетического биомаркера для оптимизации терапии в рамках персональной медицины.

#### Ассоциация полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* с развитием нежелательных лекарственных реакций

##### Дигоксин

Дигоксин — это сердечный гликозид, широко применяющийся в клинической практике для нормализации сердечного ритма при постоянной форме фибрилляции предсердий [4]. Совместное применение с дигоксином ЛС, ингибирующих Р-гликопротеин, например, кларитромицина, хинидина или циклоспорина, приводит к значительному повышению концентрации дигоксина в плазме крови, а прием совместно с дигоксином индукторов Р-гликопротеина (например, рифампицина), напротив, приводит к

снижению уровня дигоксина [5]. Кроме того, дигоксин опосредованно, через рецепторы стероидных ксенобиотиков, увеличивает уровень экспрессии гена Р-гликопротеина [6].

В 2000 г. была опубликована статья Hoffmeyer S. и соавт., в которой были изложены результаты первого изучения взаимосвязи полиморфизма гена *ABCB1* с фармакокинетикой дигоксина [7]. Проанализировав 15 полиморфных маркеров, авторы обнаружили, что  $C_{max}$  дигоксина у лиц с генотипом 3435ТТ в плазме крови на 38 % выше, чем у лиц с генотипом 3435СС. При этом содержание Р-гликопротеина в двенадцатиперстной кишке у лиц с генотипом 3435ТТ было в 2 раза меньше, чем у гомозигот 3435СС.

В дальнейшем влиянию полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику дигоксина было посвя-

Таблица 1

#### ЧАСТОТЫ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНА *ABCB1* У ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РАЗЛИЧНЫХ РАС [2]

Положение замены в ДНК	Участок гена	Нуклеотидная замена	Аминокислотная замена*	Частота минорного аллеля		
				Европейцы	Негроиды	Монголоиды
(-274)	интрон -1	G > A	—	0	0,016	0
(-60)	интрон -1	A > T	—	0	0,010	0
(-41)	интрон -1	A > G	—	0	0	0,017
-241	некод. обл.	G > A	—	0	0	0,017
-145	некод. обл.	C > G	—	0	0	0,017
-129	некод. обл.	T > C	—	0,051	0,071	0,036
-43	некод. обл.	A > G	—	0	0,020	0,036
(+140)	интрон 1	C > A	—	0,005	0,021	0
(+237)	интрон 1	G > A	—	0	0,010	0
-4	некод. обл.	C > T	—	0	0,010	0
-1	некод. обл.	G > A	—	0,080	0,005	0
61	экзон	A > G	21 Asn > Asp	0,080	0,025	0,017
(-25)	интрон 4	G > T	—	0,158	0,300	0,067
781	экзон	A > G	261 Ile > Val	0	0,015	0
(-44)	интрон 9	A > G	—	0,450	0,255	0,685
(-41)	интрон 10	T > G	—	0	0	0,017
1199	экзон	G > A	400 Ser Asn	0,025	0,010	0
<b>1236</b>	<b>экзон</b>	<b>C &gt; T</b>	<b>412 без замены</b>	<b>0,459</b>	<b>0,209</b>	<b>0,685</b>
(+17)	интрон 12	G > A	—	0	0,020	0
(+44)	интрон 12	C > T	—	0,046	0,168	0
(+24)	интрон 13	C > T	—	0,521	0,542	0,540
(+38)	интрон 14	A > G	—	0,505	0,540	0,683
(+38)	интрон 15	G > A	—	0,005	0,005	0
2005	экзон	C > T	669 Arg > Cys	0	0,010	0
(-27)	интрон 17	A > G	—	0,010	0,005	0
(+24)	интрон 20	G > A	—	0,121	0,150	0,067
(+40)	интрон 20	C > T	—	0	0,035	0
<b>2677</b>	<b>экзон</b>	<b>G &gt; T</b>	<b>893 Ala &gt; Ser</b>	<b>0,464</b>	<b>0,100</b>	<b>0,450</b>
<b>2677</b>	<b>экзон</b>	<b>G &gt; A</b>	<b>893 Ala &gt; Thr</b>	<b>0,036</b>	<b>0,005</b>	<b>0,067</b>
3421	экзон	T > A	1141 Ser > Thr	0	0,111	0
<b>3435</b>	<b>экзон</b>	<b>C &gt; T</b>	<b>без замены</b>	<b>0,561</b>	<b>0,202</b>	<b>0,400</b>
(+21)	интрон 28	T > C	—	0	0,077	0

Примечание: Выделены шрифтом полиморфизмы, представляющие наибольший интерес для фармакогенетических исследований

\* Прочерк в данной графе означает, что однонуклеотидная замена не приводит к аминокислотной замене

шено большое количество работ, и далеко не во всех из них была обнаружена взаимосвязь полиморфизма гена ABCB1 с фармакокинетическими показателями дигоксина. Так, по мнению авторов одного из мета-анализов, несмотря на достоверные различия показателей  $C_{max}$  и AUC при применении дигоксина, наличие ассоциации полиморфизма C3435T с фармакокинетическими показателями и экспрессией Р-гликопротеина подтверждено не было, и было предложено в дальнейшем сосредоточиться не на анализе одиночного полиморфизма, а на учете их суммарного влияния в составе гаплотипов [8].

Тем не менее, согласно проведенному в России исследованию, было обнаружено как нарастание

уровня дигоксина в плазме крови в ряду 3435CC – 3435CT – 3435TT, так и увеличение в этом ряду симптомов гликозидной интоксикации. Сычевым Д. А. и соавт. был предложен алгоритм дозирования дигоксина, согласно которому у пациентов с генотипом 3435TT необходимо начинать лечение с половины терапевтической дозы (1,125 мг/сут) при мониторинге концентрации дигоксина в плазме крови пациента во избежание дигиталисной интоксикации [9].

### Фексофенадин

Фексофенадин, антагонист H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов III поколения, не оказывающий седативного эффекта на ЦНС, используется в медицинской

Таблица 2

### СПИСОК НАИБОЛЕЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, В ВЫВЕДЕНИИ КОТОРЫХ ИЗ ОРГАНИЗМА УЧАСТВУЕТ Р-ГЛИКОПРОТЕИН [15]

Группа ЛС	Субстрат Р-гликопротеина	Дополнительное влияние на Р-гликопротеин	Группа ЛС	Субстрат Р-гликопротеина	Дополнительное влияние на Р-гликопротеин
Противоопухолевые	Дактиномицин	—*	Противогрибковые	Итраконазол	ингибирует
	Даунорубицин	—		Иммуносупрессоры	Циклоспорин
	Доксорубицин	—	Такролимус		ингибирует
	Иринотекан	—	Сиролимус		—
	Митомицин	—	Антидепрессанты	Амитриптилин	—
	Доцетаксел	—		Противоэпилептические	Фенобарбитал
	Эпирубицин	—	Фенитоин		—
	Этопозид	—	ЛС для понижения уровня кислотности	Циметидин	—
	Митомицин	—		Ранитидин	—
	Митоксантрон	—	Опиоидные	Морфин	активирует
	Паклитаксел	—		Лоперамид	—
	Тамоксифен	—	Противорвотные	Домперидон	—
	Тенипозид	—		Ондапсетрон	—
	Топотекан	—	Блокаторы H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов	Фексофенадин	—
	Винбластин	—		Терфенадин	—
	Винкристин	—	Блокаторы H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов	Циметидин	—
Виндезин	—	Ранитидин		—	
Антигипертензивные	Целипролол	—	Ингибиторы ВИЧ-протеазы	Ампренавир	—
	Лозартан	—		Индинавир	—
β-адреноблокаторы	Талинолол	—		Нелфинавир	—
	Целипролол	—		Санквинавир	—
Противоаритмические	Дигоксин	—	Ритинавир	—	
	Дигитоксин	—	Гиполипидемические	Аторвастатин	ингибирует
	Хинидин	ингибирует		Ловастатин	—
Глюкокортикоиды	Альдостерон	—	Блокаторы медленных кальциевых каналов	Дилтиазем	—
	Кортизол	—		Верапамил	ингибирует
	Дексаметазон	активирует	Другие группы ЛС	Эстрадиол	—
	Метилпреднизолон	—		Колхицин	—
	Дексаметазон	—		Дебризохин	—
Противовирусные	Гидрокортизон	—	Эметин	—	
	Ампренавир	активирует	Фенитоин	—	
Антибиотики	Эритромицин	ингибирует			
	Рифампицин	активирует			
	Тетрациклин	—			

\* Прочерк в данной графе означает, что существенного влияния данный субстрат на активность Р-гликопротеина не оказывает

практике при сезонных аллергических ринитах и при хронической идиопатической крапивнице. Известно, что кетоконазол с эритромицином, ингибирующие Р-гликопротеин, вызывают при совместном приеме увеличение содержания фексофенадина в плазме крови на 64 и 9 % соответственно, а индуктор Р-гликопротеина рифампицин вызывает обратный эффект [10]. Эти наблюдения позволяют косвенно оценить вклад Р-гликопротеина в биодоступность фексофенадина. Известно, что фексофенадин практически не подвергается биотрансформации, и роль Р-гликопротеина в его выведении является основополагающей.

Сведения о влиянии полиморфизма гена *ABCB1* на фармакокинетику фексофенадина немногочисленны и довольно противоречивы. В 2002 г. были опубликованы результаты исследования, направленного на установление взаимосвязи фармакокинетики фексофенадина с полиморфным маркером С3435Т гена *ABCB1* [11]. Среди добровольцев немецкой национальности отбирались 10 носителей генотипа 3435ТТ и столько же носителей генотипа 3435СС. Кроме полиморфизма С3435Т, в работе также определяли аллели восьми других полиморфных маркеров гена *ABCB1*. Испытуемые получали перорально разовую дозу фексофенадина (180 мг), после чего его содержание в плазме крови и моче контролировали в течение 72 ч. Активность Р-гликопротеина анализировали по выбросу флуоресцентного субстрата родамина 123 из клеток лейкоцитов CD56<sup>+</sup>. Контролем служили клетки CD56<sup>+</sup>, обработанные ингибитором Р-гликопротеина PSC-833. Было установлено, что активность Р-гликопротеина в лейкоцитах носителей генотипа 3435ТТ ниже, по сравнению с носителями генотипа 3435СС, однако достоверных различий между выбранными группами по фармакокинетическим показателям фексофенадина обнаружено не было.

Впоследствии была опубликована работа корейских авторов, проведенная на 33 добровольцах корейской национальности [12]. Добровольцы принимали перорально разовую дозу (180 мг) фексофенадина, после чего у них были проведены измерения фармакокинетических параметров. Исследователи обнаружили, что фармакокинетические параметры  $AUC_{0-24\text{ ч}}$  и  $C_{\text{max}}$  были достоверно выше у носителей генотипа 3435ТТ, по сравнению с 3435СС. Также было отмечено, что у носителей гомозиготного гаплотипа 2677AA–3435СС  $AUC_{0-24\text{ ч}}$  был достоверно ниже, по сравнению со всеми остальными вариантами сочетаний данных полиморфизмов.

### Эффективность химиотерапии

В 2003 г. в Новосибирске был проведен генетический анализ двух полиморфных маркеров, G2677Т и С3435Т, среди европеоидов Западной Сибири, здоровых добровольцев и пациентов с лимфопрлиферативными заболеваниями [13]. Между группами не было установлено достоверных различий по генотипам полиморфных маркеров гена *ABCB1*. При этом авторы обнаружили связь между генотипом *ABCB1* и резистентностью к химиотерапии. Так, резистентность у пациентов, гомозиготных по гаплотипу 2677ТТ–3435ТТ была в 17 раз выше, чем у пациентов — носителей гаплотипа 2677GG–3435СС. Промежуточной резистентностью, также повышенной, обладали пациенты, гомозиготные по одному из полиморфизмов: 2677ТТ или 3435ТТ. Полиморфный маркер С1236Т не продемонстрировал ассоциации

с резистентностью ни сам по себе, ни в составе гаплотипа.

### Иммunosупрессоры

Иммunosупрессоры (иммунодепрессанты) применяются с целью предотвращения отторжения пересаженного органа или ткани. С этой целью разработан целый ряд ЛС, оказывающих иммуносупрессорное воздействие: циклоспорин, такролимус, сиролимус и др. [14]. Большинство иммуносупрессоров являются субстратами Р-гликопротеина. Данные ЛС характеризуются узким терапевтическим окном, обладают довольно низкой биодоступностью при пероральном применении и большим разбросом в отношении индивидуальных фармакокинетических параметров. При передозировке этих ЛС появляются различные осложнения, опасные для жизни и здоровья пациента. Передозировка циклоспорина вызывает нефротоксический эффект, в результате чего возникают нарушения работы почек и возрастает риск отторжения пересаженного органа. Передозировка такролимуса приводит к гипертензии, гипергликемии и нефропатии. Таким образом, при использовании иммуносупрессоров необходим строгий мониторинг их равновесной концентрации для предотвращения нежелательных реакций [15]. Данные ЛС не только являются субстратами Р-гликопротеина, они также способны модифицировать его активность [16].

Большинство авторов сходятся во мнении, что в случае иммунодепрессантов наблюдается совместная работа Р-гликопротеина с цитохромами CYP3A-семейства, в результате чего образуется своеобразный «абсорбтивный барьер», контролирующей биодоступность соответствующих ЛС [15]. При этом природа их взаимодействия не совсем ясна: происходит ли контакт на уровне самих генов, или же на уровне их продуктов.

### Лоперамид

Лоперамид — лекарственное средство, возбуждающее опиоидные рецепторы гладких мышц кишечника, применяется при лечении острой и хронической диареи. Данный препарат характеризуется низкой биодоступностью вследствие плохого всасывания и эффекта первого прохождения через печень. В обоих процессах участвует Р-гликопротеин, в первом случае он способствует обратному транспорту лоперамида в просвет кишечника, во втором — выводит его из печени в желчь. Р-гликопротеин также ограничивает проникновение лоперамида через гематоэнцефалический барьер. Именно поэтому ухудшение работы Р-гликопротеина связано как с увеличением биодоступности лоперамида, так и с увеличением нежелательных реакций со стороны ЦНС.

В некоторых работах было показано, что полиморфизм гена *ABCB1* ассоциирован с фармакокинетическими показателями лоперамида. Так, в исследовании, проведенном на добровольцах, было установлено, что при применении лоперамида у лиц с гомозиготным генотипом 3435ТТ гена *ABCB1* достигается достоверно более высокая  $C_{\text{max}}$ , чем у лиц с генотипами 3435СТ и 3435СС [17]. Однако наличие такой ассоциации опровергается другими коллективами исследователей [18].

### Амлодипин

Амлодипин, блокатор медленных кальциевых каналов III поколения, применяется при артериальной гипертензии, стабильной стенокардии напряжения и стенокардии Принцметала в виде монотерапии либо

в комбинации с другими антигипертензивными или антиангинальными средствами. Совсем недавно, в начале XXI века, появились данные, что амлодипин может быть субстратом Р-гликопротеина, и в нескольких работах, проведенных преимущественно в странах Востока, были сделаны попытки сопоставить фармакокинетические показатели данного ЛС с полиморфизмом гена *ABCB1*.

В 2007 г. корейскими исследователями на 26 здоровых добровольцах было показано, что такая ассоциация имеется, причем парадоксальная: у гомозигот с «нормальным» генотипом (2677GG/3435CC, оба полиморфных маркера были сцеплены) выведение амлодипина было достоверно ниже (выше значения  $C_{\max}$ ,  $AUC$ , меньше  $T_{\max}$ , и т.д.) [19]. Сходные результаты были получены китайскими исследователями на пожилых пациентах с эссенциальной гипертензией: носители генотипа 3435ТТ гена *ABCB1* отличаются повышенным клиренсом (в 1,5 раза), по сравнению с носителями других генотипов [20]. Авторы объясняют этот факт тем, что полиморфизм, приводящий к снижению экспрессии Р-гликопротеина, способствует выведению его субстрата следующим образом: индивидуумы, у которых Р-гликопротеин работает принципиально хуже, могут компенсировать его нехватку за счет постоянно активированного микросомального окисления, включая, прежде всего, цитохром Р-450 3А. Такое нестандартное объяснение парадоксального ответа организма может быть справедливым и в других ситуациях: организм, с рождения испытывающий нехватку определенных структур, активно включает компенсаторные механизмы. Тем не менее, в результате проведенной работы было показано, что, несмотря на большой теоретический интерес, полиморфизм гена *ABCB1* влияет на индивидуальные особенности выведения амлодипина, но не на его антигипертензивную эффективность.

### Статины

Влияние полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на эффективность и безопасность применения статинов являлось областью интересов многих исследователей [21].

В 2015 г. коллективом авторов были опубликованы результаты мета-анализа, обобщающие опыт многолетних исследований полиморфизма гена *ABCB1* [22]. Среди 140 исследований было отобрано 8 работ, из которых 7 ( $n = 930$ ) были посвящены снижению эффективности действия статинов и 3 — развитию статин-индуцированных миопатий (в исследование вошло 58 пациентов с миопатией и 239 без миопатии). В мета-анализ вошли исследования, проводившиеся в 2005–2014 гг. в Бразилии, Австралии, США, Чили, Египте и Польше. В результате было показано, что полиморфизм С3435Т гена *ABCB1* ассоциирован с эффективностью применения статинов, что проявляется в достоверных различиях уровня в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина, но не триглицеридов. Сложнее обстоит дело с взаимосвязью полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* с безопасностью применения статинов, то есть с риском развития миопатий, поскольку выборка оказалась довольно гетерогенной. Тем не менее, путем стратификационного анализа авторам удалось показать наличие достоверной зависимости развития миопатии от генотипа *ABCB1*. Хорошо известно, что риск развития миопатий при лечении статинами ассоциирован с полиморфизмом Val174Ala гена-транспортера органических анионов *SLCO1B1*, и геноти-

пирование по данному маркеру стало обычной практикой при назначении статинов. Возможность включения в алгоритм выбора дозировки статинов генотипирования полиморфизма С3435Т гена *ABCB1* на данный момент не ясна.

В настоящее время интерес к влиянию полиморфизма гена *ABCB1* на экспрессию и активность кодируемого им Р-гликопротеина огромен. С одной стороны, Р-гликопротеин играет большую роль в определении биодоступности многих ЛС, что указывает на перспективность с точки зрения прогнозирования лекарственного ответа по генетическим маркерам. С другой стороны, наличие в данном гене трех полиморфизмов, распространенных с высокой частотой в популяциях различных рас, позволяет рассматривать их в качестве кандидатов на роль фармакогенетических биомаркеров, в том числе в составе гаплотипов.

На данный момент, несмотря на большой объем проделанной работы, ясности нет ни по одному ЛС. Собранные информация довольно противоречива, а внедрение практики использования генотипирования по полиморфизму С3435Т гена *ABCB1* в ряде случаев преждевременно. Однако это не говорит о принципиальной невозможности применения данной генетической информации для нужд персонализированной медицины. Напротив, позитивные наблюдения позволяют предположить, что наблюдаемые в ряде работ ассоциации полиморфизма гена *ABCB1* с фармакокинетическими показателями субстратов Р-гликопротеина реальны, а трудности возникают в связи с тем, что собранная информация не является полной, в ней не учтены какие-то факторы, также участвующие в определении биодоступности ЛС. Поэтому, чтобы четко проследить взаимосвязь фармакокинетических показателей от полиморфизма, надо в эксперименте нивелировать другие факторы. Это возможно, например, в экспериментах на культурах клеток, в которых оценивается транспортировка субстратов с помощью Р-гликопротеина, кодируемого геном со строго установленными отклонениями от «нормальной» последовательности. Такие эксперименты, с применением методов геномной инженерии, молекулярной биологии, других смежных дисциплин, уже ведутся. Например, было показано, что при экспрессии Р-гликопротеина в яйцеклетках китайского хомячка однонуклеотидная замена С3435Т приводит к тому, что гликопротеин, по неясным причинам, не выходит на поверхность клетки и, соответственно, не функционирует [23].

Необходимо также отметить, что мета-анализ, предполагаемый эталонный инструмент проверки истинности наличия ассоциации, в определенных случаях таковым не является. Например, в работу могут быть включены исследования, проведенные в разных условиях, различающиеся методически и осуществленные на разнородном материале (добровольцы/пациенты, различная расовая или этническая принадлежность, однократное применение препарата или курсовое и т.д.). Возможно, что, объединяя разнородные выборки, мы «загружаем» измерения, добавляем в них артефактную компоненту, на выходе утрачивая наметившуюся было позитивную тенденцию.

Среди работ, посвященных генетике Р-гликопротеина, большой интерес представляют исследования, связанные с ограничением прохождения ксенобиотиков, включая ЛС, через плаценту в развивающийся плод [24]. Такие воздействия могут причинять эмбриону существенный вред, становясь причиной серьезных отклонений развития. Однако эта область исследована еще недостаточно, и наблюдения, со-

гласно которым полиморфизмы гена *ABCB1* (в том числе C3435T) могут выступать предиктором определенных состояний, нуждаются в серьезной независимой проверке.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, большой интерес к полиморфизму гена *ABCB1* со стороны фармакогенетиков указывает на большую значимость его для нужд персонализированной медицины. Однако неполнота представлений обо всех факторах, участвующих в определении уровня биодоступности препаратов, не позволяет достичь существенного прогресса применения генотипирования гена *ABCB1* в ближайшей перспективе.

### ЛИТЕРАТУРА

- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7468–85.
- Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human *ABCB1* (*MDR1*, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003; 13(8): 481–94.
- Takane H, Kobayashi D, Hirota T, Kigawa J, Terakawa N, Otsubo K, et al. Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the *MDR1* (*ABCB1*) gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311(3): 1179–87.
- Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–42.
- Li Y, Wang Y, Sun J, Li Y, Yang L. Distribution of the functional *MDR1* C3435T polymorphism in the Han population of China. *Swiss Med Wkly*. 2006; 136(23–24): 377–82.
- Takara K, Takagi K, Tsujimoto M, Ohnishi N, Yokoyama T. Digoxin up-regulates multidrug resistance transporter (*MDR1*) mRNA and simultaneously down-regulates steroid xenobiotic receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 306(1): 116–20.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, et al. 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 USA* 2000; 97(7): 3473–8.
- Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of *MDR1* C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and *MDR1* gene expression. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(2): 159–71.
- Сычев ДА, Игнатьев ИВ, Андреев ДА, Пошукаева ЛГ, Колхир ПВ, Жукова ЭЭ и др. Значение фармакогенетических исследований гликопротеина-P для индивидуализации фармакотерапии дигоксином: новый подход к старой проблеме. *Российский кардиологический журнал* 2006; (4): 64–8.
- Drozdziak M, Rudas T, Pawlik A, Kurzawski M, Czerny B, Gornik W, et al. The effect of 3435C>T *MDR1* gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(11): 933–7.
- Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. *MDR1* gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2002; 53(5): 526–34.
- Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, et al. A variant 2677A allele of the *MDR1* gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(5): 418–27.
- Goreva OB, Grishanova AY, Mukhin OV, Domnikova NP, Lyakhovich VV. Possible prediction of the efficiency of chemotherapy in patients with lymphoproliferative diseases based on *MDR1* gene G2677T and C3435T polymorphisms. *Bull Exp Biol Med*. 2003; 136(2): 183–5.
- Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, Tanabe M, Nishizaki T, Oishi R, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the *ABCB1* (*MDR1*) gene. *Transplantation* 2002; 74(4): 571–2.
- Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, et al. C3435T polymorphism in the *MDR1* gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6): 451–7.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75(1): 13–33.
- Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, et al. Effects of *ABCB1* (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2003; 13(11): 651–60.
- Pauli-Magnus C, Feiner J, Brett C, Lin E, Kroetz DL. No effect of *MDR1* C3435T variant on loperamide disposition and central nervous system effects. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74(5): 487–98.
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of *ABCB1* (*MDR1*) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 63(1): 53–8.
- Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, Barrett JS, Hua Y, Huang ZJ, et al. *ABCB1* polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014; 29(4): 305–11.
- Семенов АВ, Сычев ДА, Кулес ВГ. Влияние полиморфизма генов *SLCO1B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2008; (2): 47–50.
- Su J, Xu H, Yang J, Yu Q, Yang S, Zhang J, et al. *ABCB1* C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2015; 14: 122.
- McBride BF, Yang T, Roden DM. Influence of the G2677T/C3435T haplotype of *MDR1* on P-glycoprotein trafficking and ibutilide-induced block of HERG. *Pharmacogenomics J*. 2009; 9(3): 194–201.
- Сокова ЕА. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. *Безопасность и риск фармакотерапии* 2015; (3): 30–5.

### ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Казаков Руслан Евгеньевич. Начальник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.

Евтеев Владимир Александрович. Младший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии.

Муслимова Ольга Валерьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Мазеркина Ирина Анатольевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. мед. наук.

Демченкова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Ших Евгения Валерьевна. Ведущий научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Центра клинической фармакологии, д-р мед. наук, проф.

### АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Казаков Руслан Евгеньевич; rustic100@rambler.ru

## PROSPECTS OF USING C3435T POLYMORPHISM IN THE *ABCB1* GENE ENCODING P-GLYCOPROTEIN IN PERSONALISED MEDICINE

R. E. Kazakov, V. A. Evteev, O. V. Muslimova, I. A. Mazerkina, E. Yu. Demchenkova, E. V. Shikh

Federal State Budgetary Institution  
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
 of the Ministry of Health of the Russian Federation  
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

**Abstract:** The article reviews scientific literature on C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene which encodes P-glycoprotein (an ATP-binding cassette transporter which is responsible for energy-dependent transport of substrates across cellular membranes and whose primary role consists in the prevention of penetration of various substances, such as xenobiotics, through biological barriers. C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene could be regarded as a promising pharmacogenetic biomarker which could be used in diagnostic testing after approval of the corresponding test methods. The authors of the article collected and systematized scientific data available in the electronic media (NCBI PubMed, eLIBRARY.ru) regarding medicines (such as digoxin, fexofenadine, loperamide, amlodipine, statins, etc.) for which there are integrated pharmacogenetic data on the effect of C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene on pharmacokinetic parameters, as well as on the efficacy and safety of treatment. It was demonstrated that *ABCB1* gene polymorphism is of great importance for personalised medicine, however, there is a lack of awareness about all the factors that affect the bioavailability of medicines, and this precludes a significant progress in the use of *ABCB1* genotyping in the near future.

**Key words:** personalised medicine; genetic polymorphism; P-glycoprotein; single nucleotide polymorphisms; ATP-binding cassette transporters.

**For citation:** Kazakov RE, Evteev VA, Muslimova OV, Mazerkina IA, Demchenkova EYu, Shikh EV. Prospects of using C3435T polymorphism in the *ABCB1* gene encoding P-glycoprotein in personalised medicine. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(4): 212–220.

### REFERENCES

- Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene* 2003; 22(47): 7468–85.
- Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, et al. Sequence diversity and haplotype structure in the human *ABCB1* (*MDR1*, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003; 13(8): 481–94.
- Takane H, Kobayashi D, Hirota T, Kigawa J, Terakawa N, Otsubo K, et al. Haplotype-oriented genetic analysis and functional assessment of promoter variants in the *MDR1* (*ABCB1*) gene. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 311(3): 1179–87.
- Romanov BK. Regulation of myocardial lysosomal enzyme activity by calcium. *Biomedical Chemistry* 2005; 51(6): 634–42 (in Russian).
- Li Y, Wang Y, Sun J, Li Y, Yang L. Distribution of the functional *MDR1* C3435T polymorphism in the Han population of China. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136(23–24): 377–82.
- Takara K, Takagi K, Tsujimoto M, Ohnishi N, Yokoyama T. Digoxin up-regulates multidrug resistance transporter (*MDR1*) mRNA and simultaneously down-regulates steroid xenobiotic receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 306(1): 116–20.
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, et al. 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 USA* 2000; 97(7): 3473–8.
- Chowbay B, Li H, David M, Cheung YB, Lee EJ. Meta-analysis of the influence of *MDR1* C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and *MDR1* gene expression. *Br J Clin Pharmacol.* 2005; 60(2): 159–71.
- Sychev DA, Ignatiev IV, Andreev DA, Poshukaeva LG, Kolkhir PV, Zhukova EE, et al. Glycoprotein P pharmacogenetic assessment role in digoxin pharmacotherapy individualization: a new approach for an old problem. *Russian Journal of Cardiology* 2006; (4): 64–8 (in Russian).
- Drozdzik M, Rudas T, Pawlik A, Kurzawski M, Czerny B, Gornik W, et al. The effect of 3435C>T *MDR1* gene polymorphism on rheumatoid arthritis treatment with disease-modifying antirheumatic drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62(11): 933–7.
- Drescher S, Schaeffeler E, Hitzl M, Hofmann U, Schwab M, Brinkmann U, et al. *MDR1* gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53(5): 526–34.
- Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, et al. A variant 2677A allele of the *MDR1* gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76(5): 418–27.
- Goreva OB, Grishanova AY, Mukhin OV, Domnikova NP, Lyakhovich VV. Possible prediction of the efficiency of chemotherapy in patients with lymphoproliferative diseases based on *MDR1* gene G2677T and C3435T polymorphisms. *Bull Exp Biol Med.* 2003; 136(2): 183–5.
- Yamauchi A, Ieiri I, Kataoka Y, Tanabe M, Nishizaki T, Oishi R, et al. Neurotoxicity induced by tacrolimus after liver transplantation: relation to genetic polymorphisms of the *ABCB1* (*MDR1*) gene. *Transplantation* 2002; 74(4): 571–2.
- Goto M, Masuda S, Saito H, Uemoto S, Kiuchi T, Tanaka K, et al. C3435T polymorphism in the *MDR1* gene affects the enterocyte expression level of CYP3A4 rather than Pgp in recipients of living-donor liver transplantation. *Pharmacogenetics* 2002; 12(6): 451–7.
- Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75(1): 13–33.
- Skarke C, Jarrar M, Schmidt H, Kauert G, Langer M, Geisslinger G, et al. Effects of *ABCB1* (multidrug resistance transporter) gene mutations on disposition and central nervous effects of loperamide in healthy volunteers. *Pharmacogenetics* 2003; 13(11): 651–60.
- Pauli-Magnus C, Feiner J, Brett C, Lin E, Kroetz DL. No effect of *MDR1* C3435T variant on loperamide disposition and central nervous system effects. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74(5): 487–98.
- Kim KA, Park PW, Park JY. Effect of *ABCB1* (*MDR1*) haplotypes derived from G2677T/C3435T on the pharmacokinetics of amlodipine in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2007; 63(1): 53–8.
- Zuo XC, Zhang WL, Yuan H, Barrett JS, Hua Y, Huang ZJ, et al. *ABCB1* polymorphism and gender affect the pharmacokinetics of amlodipine in Chinese patients with essential hypertension: a population analysis. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2014; 29(4): 305–11.
- Semenov AV, Sychev DA, Kukes VG. Effect of genes *SLCO1B1* and *MDR1* polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetics study. *Rational Pharmacother Card.* 2008; (2): 47–50 (in Russian).
- Su J, Xu H, Yang J, Yu Q, Yang S, Zhang J, et al. *ABCB1* C3435T polymorphism and the lipid-lowering response in hypercholesterolemic patients on statins: a meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2015; 14: 122.



23. McBride BF, Yang T, Roden DM. Influence of the G2677T/C3435T haplotype of *MDR1* on P-glycoprotein trafficking and ibutilide-induced block of HERG. *Pharmacogenomics J.* 2009; 9(3): 194–201.
24. Sokova EA. Monitoring post-approval drug safety in pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2015; (3): 30–5 (in Russian).

## AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

*Kazakov RE.* Head of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Biological Sciences.

*Evteev VA.* Junior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre.

*Muslimova OV.* Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

*Mazerkina IA.* Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Medical Sciences.

*Demchenkova EYu.* Senior research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

*Shikh EV.* Leading research associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre. Doctor of Medical Sciences, professor.

## CONTACT E-MAIL

Kazakov Ruslan Evgenievich; rustic100@rambler.ru