

УДК: 51-76 : 575.22 : 616.89

Мета-аналіз асоціації T102C поліморфізму гена HTR2A рецептора 5-HT_{2A} з шизофренією
Е.Н.Безугла*Харьковский национальный университет имени В.Н.Каразина (Харьков, Украина)*
alenabezuglaia120@gmail.com

Ген *HTR2A* кодує серотоніновий рецептор 5-HT_{2A} і знаходиться на довгому плечі хромосоми 13. У мозку пацієнтів з шизофренією було відзначено помітне зменшення щільності цих рецепторів в різних зонах кори. Даний мета-аналіз підтвердив зв'язок між шизофренією і маркером на довгому плечі хромосоми 13 у вигляді С-алельної форми T102C поліморфізму гена *HTR2A*. Попередні дослідження показали, що дана асоціація більш виражена в європейських зразках, тоді як в країнах Східної Азії вона відсутня. В даному дослідженні було визначено, що найбільш сильна асоціація має місце в російських зразках, де значення відношення шансів для алеля С становить: OR=2,1; 95% ДІ 1,5–2,9; для генотипу CC OR=3,9; 95% ДІ 2,1–7,4. Для популяцій інших країн (Ізраїль, Бразилія, Фінляндія, Канада) подібної асоціації не виявлено. Те, що асоціація T102C поліморфізму з шизофренією підтверджена для російського населення, яке генетично близьке до українського, є важливою передумовою для проведення подібних досліджень в Україні з метою визначення провокативного алеля для встановлення ризику захворювання на шизофренію, проведення фармакогенетичних досліджень та ін.

Ключевые слова: *мета-аналіз, T102C поліморфізм, рецептор 5HT_{2A}, шизофренія, ген HTR2A.***Мета-аналіз асоціації T102C поліморфізму гена HTR2A рецептора 5-HT_{2A} з шизофренією**
О.М.Безугла

Ген *HTR2A* кодує серотоніновий рецептор 5-HT_{2A} і знаходиться на довгому плечі хромосоми 13. У мозку пацієнтів з шизофренією було відзначено помітне зменшення щільності цих рецепторів в різних зонах кори. Даний мета-аналіз підтвердив зв'язок між шизофренією і маркером на довгому плечі хромосоми 13 у вигляді С-алельної форми T102C поліморфізму гена *HTR2A*. Попередні дослідження показали, що дана асоціація більш виражена в європейських зразках, тоді як в країнах Східної Азії вона відсутня. В даному дослідженні було визначено, що найбільш сильна асоціація має місце в російських зразках, де значення відношення шансів для алеля С становить: OR=2,1; 95% ДІ 1,5–2,9; для генотипу CC OR=3,9; 95% ДІ 2,1–7,4. Для популяцій інших країн (Ізраїль, Бразилія, Фінляндія, Канада) подібної асоціації не виявлено. Те, що асоціація T102C поліморфізму з шизофренією підтверджена для російського населення, яке генетично близьке до українського, є важливою передумовою для проведення подібних досліджень в Україні з метою визначення провокативного алеля для встановлення ризику захворювання на шизофренію, проведення фармакогенетичних досліджень та ін.

Ключові слова: *мета-аналіз, T102C поліморфізм, рецептор 5HT_{2A}, шизофренія, ген HTR2A.***Meta-analysis of the association of T102C polymorphism in HTR2A gene of 5-HT_{2A} receptor and schizophrenia**
O.Beuhla

HTR2A gene codes the serotonin receptor 5-HT_{2A} and is located on the long arm of chromosome 13. A marked decrease in the density of these receptors in different areas of the cortex was observed in the brains of patients with schizophrenia. This meta-analysis confirmed the connection between schizophrenia and a marker on the long arm of chromosome 13 as a C-allelic form of T102C polymorphism of *HTR2A* gene. Previous studies have shown that this association is more prominent in European samples, while in East Asia it is absent. This study defines that the strongest association takes place in the Russian samples, where the value of the odds ratio for the C allele is: OR=2,1; 95% CI 1,5–2,9; for the genotype CC OR=3,9; 95% CI 2,1–7,4. In populations of other countries (Israel, Brazil, Finland, Canada) such association was not revealed. The fact that the association of T102C polymorphism with schizophrenia has been confirmed for the Russian population that is genetically close to Ukrainian, is an important precondition for such research in Ukraine to determine provocative allele to find the risk of schizophrenia, to carry out pharmacogenetic studies etc.

Key words: *meta-analysis, T102C polymorphism, 5HT_{2A} receptor, schizophrenia, HTR2A gene.*

Введение

Шизофрения проявляется в результате взаимодействия предрасполагающих факторов наследственности и факторов окружающей среды различной природы в виде дезорганизации и диссоциации психических функций (Ягода, 2011). Распространённость шизофрении в мире оценивается в пределах 0,8–1 % (Краснов и др., 2006). Несмотря на адекватно проводимую поддерживающую терапию, 70% больных страдают от рецидивов. Лица, страдающие шизофренией, обнаруживают ту или иную степень социальной недостаточности, ограничение работоспособности или стойкую её утрату (Гуменюк, Савин, 2010).

Генетический анализ позволит врачу ориентироваться в вопросах наследования заболевания и выделять группы повышенного и наивысшего риска. Одним из направлений исследования этиологии шизофрении является анализ ассоциаций между фенотипами и генетическими полиморфизмами (Траиллин, Левада, 2012). Если частота определённого аллеля гена-кандидата в группе лиц с конкретным заболеванием выше, чем в группе контроля, данный аллель рассматривается как ассоциированный с заболеванием и становится маркером предрасположенности к нему.

Шизофрения характеризуется нарушением поведенческих и соматических функций, в осуществлении которых участвует серотонинергическая система. Ген *HTR2A*, который кодирует серотониновый рецептор 5-НТ_{2А}, находится на длинном плече хромосомы 13. Известно, что серотонин оказывает мощное модулирующее влияние на дофамин- и глутаматергическую передачу нервных импульсов, которое реализуется в том числе и через постсинаптические 5-НТ_{2А}-рецепторы, локализованные на соответствующих нейронах. Результаты физиологических тестов с различными агонистами 5-НТ-рецепторов и прямое определение (посмертно) их плотности в мозге пациентов с шизофренией показали снижение чувствительности и заметное уменьшение плотности 5-НТ_{2А}-рецепторов в разных зонах коры (Ещенко, 2004). Поэтому логичным является предположение об искажении модулирующего действия серотонина при шизофрении и о возможности использования одной из мутаций в гене *HTR2A* рецептора 5-НТ_{2А}, в частности, замены тимина на цитозин в позиции 102, в качестве маркера данного заболевания.

5-НТ_{2А}-рецепторы стали рассматривать как играющие определённую роль при шизофрении около 20 лет назад (Inayama et al., 1996). Однонуклеотидный полиморфизм *T102C* был предметом многочисленных исследований, в ходе которых ассоциация шизофрении с аллелем *C* *HTR2A* была подтверждена. Однако имела место и непрерывная дискуссия, в связи с тем, что значительными были и отрицательные результаты, причиной которых считали этнические различия между популяциями. В исследованиях 2003 г. (Abdomaleky et al., 2004) была обнаружена значительная гетерогенность между европейским и восточноазиатским населением. В странах Восточной Азии связи аллеля *C* или *CC* гомозиготности с шизофренией не обнаружено, что может указывать на генетические различия между европейскими и восточноазиатскими популяциями.

Целью данной работы стало обобщение путём мета-анализа результатов исследований, посвященных проблеме связи шизофрении с однонуклеотидным полиморфизмом гена *HTR2A*.

Материалы и методы

Поиск статей для включения в мета-анализ проводился по ключевым словам «шизофрения», «*T102C*», «*T/C102*», «*HTR2A*» и «5-НТ_{2А}». Поиск статей проведён в онлайн-библиотеках PubMed, а также в русско- и украиноязычных журналах по психиатрии. Критериями отбора статей были следующие показатели: публикация в рецензируемом журнале, язык статьи английский, русский, украинский, наличие исходной информации для расчётов частот аллелей и генотипов по данному полиморфизму. Первичный поиск выявил информацию о 16 исследованиях из различных стран, среди которых отобраны пять статей, посвящённых исследованию ассоциация полиморфизма *T102C* гена *HTR2A* рецептора 5-НТ_{2А} с шизофренией у представителей неазиатских стран. Исследования проводилось по схеме опыт-контроль, на лицах, не состоящих в родстве.

На материале, представленном в статьях, были сформированы основная и контрольная группы, включающие соответственно 654 больных шизофренией и 773 здоровых участника.

Частоты аллелей (p_c и q_T) рассчитаны по формулам:

$$p_c = \frac{2CC + CT}{2N}, \quad q_T = \frac{2TT + CT}{2N}.$$

Вычислен показатель отношения шансов (*OR* – odds ratio) и статистическая ошибка натурального логарифма этого показателя:

$$OR = \frac{ad}{bc}, \quad s_{\ln OR} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}},$$

где *a*, *b*, *c*, *d* – числа в клетках таблицы сопряжённости.

Доверительный интервал $\ln OR$ найден с использованием формулы:

$$ДИ = \ln OR \pm t s_{\ln OR},$$

где *t* – коэффициент Стьюдента (*t*=2 для 95% ДИ).

Границы доверительного интервала $\ln OR$ использованы для нахождения границ доверительного интервала *OR*.

Для установления размера эффекта была использована модель случайных эффектов (random effects). Это вызвано тем, что результаты, полученные из разных стран, различались по размеру, поэтому стояла цель обобщить разнородный материал. Математический аппарат этой модели был использован для оценки гетерогенности. Расчёты выполнены при помощи программного обеспечения CMA software.

Результаты и обсуждение

С учётом того, что шизофрения в разных странах встречается примерно у 1% населения, группа здоровых людей может рассматриваться как близкая к репрезентативной выборке населения, а распределение генотипов и аллелей можно считать адекватной оценкой соответствующих популяционных параметров.

Частоты аллелей *C* и *T* полиморфизма *T102C* гена *HTR2A* в населении изученных стран варьируют в широком диапазоне. Так, частота аллеля *C* в Израиле составляет 0,46, а в Финляндии 0,65. Соответственно частота аллеля *T* в этих популяциях составляет 0,54 и 0,35 (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение генотипов и частоты аллелей в *T102C* полиморфизме гена *HTR2A* в населении разных стран

Страна	Группа	N	Генотипы, n (%)			Частоты аллелей	
			CC	CT	TT	p _c	q _t
Израиль	Здоровые	96	20 (20,8)	48 (50,0)	28 (29,2)	0,46	0,54
	Больные	121	35 (28,9)	55 (45,5)	31 (25,6)	0,52	0,48
Бразилия	Здоровые	85	23 (27,1)	40 (47,0)	22 (25,9)	0,51	0,49
	Больные	129	32 (24,8)	62 (48,1)	35 (27,1)	0,49	0,51
Финляндия	Здоровые	386	166 (43,0)	176 (45,6)	44 (11,4)	0,65	0,35
	Больные	93	44 (47,3)	42 (45,2)	7 (7,5)	0,69	0,31
Канада	Здоровые	90	30 (33,3)	47 (52,2)	13 (14,5)	0,59	0,41
	Больные	102	47 (46,1)	41 (40,2)	14 (13,7)	0,66	0,34
Россия	Здоровые	116	31 (26,7)	47 (40,5)	38 (32,8)	0,47	0,53
	Больные	209	89 (42,6)	92 (44,0)	28 (13,4)	0,65	0,35

Примечание: N – объём выборки

У больных по сравнению со здоровыми людьми повышена частота аллеля *C* во всех популяциях, кроме бразильской, однако статистически значимая ассоциация этого аллеля с заболеванием выявлена только в российской популяции. В четырёх из пяти исследований аллель *C* встречается чаще в группе больных и может считаться провокативным. По данным исследований из Израиля, Канады и Финляндии риск заболевания увеличивается на треть, если человек является носителем аллеля *C* (*OR* составляет 1,3, 1,2 и 1,3 соответственно). По данным российского исследования – риск при наличии аллеля *C* увеличивается в два раза (*OR*=2,1). При увеличении дозы аллеля (гомозигота *CC*) подверженность заболеванию становится ещё выше: для населения Израиля *OR*=1,6, Финляндии *OR*=1,7, Канады *OR*=1,5, России *OR*=3,9. Мета-анализ подтвердил наличие этой связи на требуемом уровне значимости (табл. 2). Наличие хотя бы

одного аллеля в генотипе увеличивает вероятность заболевания примерно на треть ($OR=1,3$; 95% ДИ 1,0–1,7; $p<0,05$). Наличие в генотипе двух прокативных аллелей – CC делает риск заболевания ещё выше ($OR=1,7$; 95% ДИ 1,0–2,9; $p<0,05$).

Таблица 2.
Результаты мета-анализа ассоциации $T102C$ полиморфизма гена $HTR2A$ рецептора 5-НТ_{2А} с шизофренией

Страна	Автор	Фактор риска							
		аллель C		генотип CC		$CC+TC$		$TT+TC$	
		OR	95% ДИ	OR	95% ДИ	OR	95% ДИ	OR	95% ДИ
Израиль	1	1,3	0,9–1,9	1,6	0,8–3,4	1,5	0,8–2,9	0,9	0,5–1,8
Бразилия	2	0,9	0,6–1,4	0,9	0,4–1,9	0,9	0,5–1,7	1,0	0,5–1,9
Финляндия	3	1,2	0,9–1,7	1,7	0,7–4	1,1	0,7–1,8	0,7	0,3–1,6
Канада	4	1,3	0,9–2,0	1,5	0,6–3,5	1,8	0,9–3,3	1,2	0,5–2,9
Россия	5	2,1	1,5–2,9	3,9	2,1–7,4	1,5	0,9–2,5	0,4	0,2–0,7
Итог		1,3	1,0–1,7	1,7	1,0–2,9	1,3	1,0–1,7	0,8	0,5–1,2

Примечание: 1 – Segman et al., 2001, 2 – Correa et al., 2007, 3 – Anttila et al., 2007, 4 – Joober et al., 1999, 5 – Голимбет и др., 2000.

Чувствительность метода тестирования (возможность правильно выявлять предрасположенность к заболеванию) для аллеля C составляет 60%, для генотипа CC – 70%. Специфичность (возможность правильно выявлять отсутствие предрасположенности к заболеванию) по наличию аллеля C в генотипе ($CC+CT$) и по генотипу CC составляет 40%. Прогностическая ценность положительного результата, которая показывает вероятность, что человек действительно болен, если результат тестирования указывает на наличие аллеля C или генотипа CC , составляет 1%.

Прогностическая ценность отрицательного результата, которая показывает вероятность того, что у человека действительно отсутствует заболевание, если в результате тестирования обнаружен один или два аллеля T , составляет 99%.

Итак, в $T102C$ полиморфизме в положении 102 $HTR2A$ может быть тимин (T) или цитозин (C), с возможными генотипами TT , TC или CC . Этот полиморфизм не связан с изменением в аминокислотной последовательности рецептора 5-НТ_{2А}, поскольку при наличии в кодоне 34 (в третьей позиции) любого нуклеотида соответствующей аминокислотой в белке будет серин (Abdomaleky et al., 2004). Однако имеются данные о том, что уровень экспрессии аллеля C снижен у гетерозигот по сравнению с таковым аллеля T , что, по-видимому, и приводит к уменьшенному количеству рецепторов 5-НТ_{2А} в височной коре головного мозга у индивидуумов с генотипом CC (Polesskaya, Sokolov, 2002). Снижение экспрессии гена связывают с метилированием цитозина (C) в положении 102, который находится в экзоне 1 вблизи промотора гена. У пациентов с диагнозом шизофрения было отмечено гиперметилирование этого аллельного варианта гена (Abdomaleky et al., 2004).

Некоторые исследователи рассматривают C аллель как исходный, который мутировал в аллель T (Abdomaleky et al., 2004). Аллель T имеет более высокую частоту в странах Азии, особенно в Китае. Считается, что замена C на T в Восточной Азии произошла давно, поскольку китайские иммигранты по этой особенности не отличаются от коренных жителей.

В европейских популяциях активность гена изменяется в связи с метилированием аллеля C , что и является основанием его использования в выявлении ассоциации с шизофренией. Посредством метилирования аллеля C осуществляется эпигенетическая регуляция генов под действием факторов окружающей среды. Поэтому изучение метилирования ДНК $HTR2A$ является перспективным для будущих исследований.

Учитывая генетическое сходство славянских народов (Kushniarevich et al., 2015), следует ожидать, что данный полиморфизм может быть ассоциирован с шизофренией и в украинском населении, но, возможно, с иными количественными характеристиками.

Выражаю благодарность профессору Л.А.Атраментовой за руководство работой и доценту Н.Е.Волковой за помощь в проведении расчётов.

Список литературы

- Голимбет В.Е., Манандян К.К., Абрамова Л.И., Орлова В.А. и др. Аллельный полиморфизм гена серотонинового рецептора (5HTR2A) и клинико-патогенетические особенности больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2000. – №2. – С. 36–39. /Golimbet V.Ye., Manandyan K.K., Abramova L.I., Orlova V.A. i dr. Allel'nyy polimorfizm gena serotoninovogo retseptora (5HTR2A) i kliniko-patogeneticheskiye osobennosti bol'nykh shizofreniyey i rasstroystvami shizofrenicheskogo spektra // Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S.Korsakova. – 2000. – №2. – S. 36–39./
- Гуменюк Л.Н., Савин А.А. Первый психотический эпизод шизофрении как медико-социальная проблема // Таврический журнал психиатрии. – 2010. – Т.14, №2 (51). – С. 27–34. /Gumenyuk L.N., Savin A.A. Pervyy psikhoticheskiy epizod shizofrenii kak medico-sotsial'naya problema // Tavricheskiy zhurnal psikiatrii. – 2010. – T.14, №2 (51). – S. 27–34./
- Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных болезней. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГУ, 2004. – 204с. /Yeshchenko N.D. Biokhimiya psikhicheskikh i nervnykh bolezney. – Sankt-Peterburg: Izd-vo SPbGU, 2004. – 204s./
- Краснов В.Н., Гурович И.Я., Мосолов С.Н. и др. Стандарты оказания помощи больным шизофренией. – Москва, 2006. (<http://www.labclinpharm.ru/35.html>). /Krasnov V.N., Gurovich I.Ya., Mosolov S.N. i dr. Standarty okazaniya pomoshchi bol'nym shizofreniyey. – Moskva, 2006./
- Траилин А.В., Левادا О.А. Генетика и эпигенетика шизофрении // Нейро news. – 2012. – Т.6, №41. (<http://neuronews.com.ua/page/genetika-i-epigenetika-shizofrenii>). /Trailin A.V., Levada O.A. Genetika i epigenetika shizofrenii // Neyro news. – 2012. – T.6, №41./
- Ягода С.А. Биомаркеры шизофрении и пути объективизации психофармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – №2. – С. 2–7. /Yagoda S.A. Biomarkery shizofrenii i puti ob'yektivizatsii psikhofarmakoterapii // Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroystv. – 2011. – №2. – S. 2–7./
- Anttila S., Kampman O., Illi A. et al. Association between 5-HT_{2A}, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach // BMC Psychiatry. – 2007. – Vol.7. – 22p.
- Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to meta-analysis. – Chichester: Wiley, 2009. – 421p.
- Correa H., De Marco L., Boson W. et al. Association study of T102C 5-HT_{2A} polymorphism in schizophrenic patients: diagnosis, psychopathology, and suicidal behavior // Dialogues Clin. Neuroscience. – 2007. – Vol.9. – P. 97–101.
- Inayama Y., Yoneda H., Sakai T. et al. Positive association between a DNA sequence variant in the serotonin 2A receptor gene and schizophrenia // Am. J. Med. Genet. – 1996. – Vol.67. – P. 103–105.
- Joober R., Benkelfat C., Brisebois K. et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability // Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 1999. – Vol.24, no 2. – P. 141–146.
- Kushniarevich A., Utevska O., Chuhryaeva M. et al. Genetic heritage of the Balto-Slavic speaking populations: a synthesis of autosomal, mitochondrial and Y-chromosomal data // PLOS ONE. – 2015. (<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0135820>)
- Abdomaleky H.M., Faraone S.V., Glatt S.J., Tsuang M.T. Meta-analysis of association between the T102C polymorphism of the 5HT_{2a} receptor gene and schizophrenia // Schizophrenia Research. – 2004. – Vol.67. – P. 53–62.
- Polesskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol.67. – P. 812–822.
- Segman R.H., Heresco-Levy U., Finkel B. et al. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia // Molecular Psychiatry. – 2001. – Vol.6. – P. 225–229.

Представлено: І.Є.Гончарова / Presented by: I.Ye.Goncharova

Рецензент: Є.Е.Перський / Reviewer: Ye.E.Persky

Подано до редакції / Received: 01.10.2016