

# Можливості впровадження персоналізованої медицини на прикладі генетичних особливостей рецептора вітаміну D

Л. О. Турова<sup>1</sup>, Т. А. Вежновець<sup>1</sup>, А. І. Курченко<sup>1</sup>, П. В. Копнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ПП «ПСМЛ «Ескулаб», м. Львів

У статті досліджено три поліморфні варіанти гена-рецептора вітаміну D VDR (rs1544410, rs4516035 і TaqI (rs731236) у 347 осіб, мешканців різних регіонів України, віком від 1 до 69 років. Результати продемонстрували варіабельність частот алелів та генотипів поліморфних варіантів VDR.

**Мета дослідження:** оцінювання варіації генотипів VDR – гена-рецептора вітаміну D в українській популяції на підставі даних генетичних досліджень.

**Матеріали та методи.** Визначення генотипу VDR відбувалось із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та високопродуктивного екзомного секвенування (next generation sequencing – NGS) нового покоління на апараті Illumina's HiSeq (виробництво США). Матеріалом для генотипування слугували букальний епітелій та слина. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично у середовищі R.

**Результати.** Установлено, що носії певних генетичних варіантів гена VDR мають підвищений ризик виникнення дефіциту вітаміну D, що є надзвичайно важливим для вдосконалення персоналізованої профілактики недостатності вітаміну D.

**Висновки.** Виявлення носіїв мутацій у гені VDR дозволить удосконалити якість діагностики, що дасть можливість забезпечити персоналізовану профілактику недостатності та дефіциту вітаміну D і патологій, пов'язаних із цим геном, а також стратифікувати населення за групами ризику на доклінічному етапі.

**Ключові слова:** персоналізована медицина, рецептор вітаміну D, поліморфізм VDR.

## Possibilities of implementation of personalized medicine using the genetic features of the vitamin D receptor

L. O. Turova, T. A. Vezhnovets, A. I. Kurchenko, P. V. Kopnov

The article investigated three polymorphic variants of the VDR vitamin D receptor gene (rs1544410, rs4516035 and TaqI (rs731236) in 347 people from different regions of Ukraine, aged from 1 to 69 years. The results showed variability in the frequencies of alleles and genotypes of VDR polymorphic variants.

**The objective:** based on the data of genetic studies, to evaluate the variation of genotypes of VDR – the vitamin D receptor gene in the Ukrainian population.

**Materials and methods.** VDR genotype was determined using the polymerase chain reaction (PCR) method and high-throughput exome sequencing (next generation sequencing – NGS) of a new generation on the Illumina's HiSeq device (made in the USA). Buccal epithelium and saliva served as material for genotyping. The obtained digital data were processed statistically in the R environment.

**Results.** It was established, that carriers of certain genetic variants of the VDR gene have an increased risk of vitamin D deficiency, which is extremely important for improving personalized prevention of vitamin D deficiency.

**Conclusions.** Identification of carriers of mutations in the VDR gene will improve the quality of diagnostics, which will make it possible to provide personalized prevention of vitamin D insufficiency and deficiency and pathologies associated with this gene, as well as to stratify the population by risk groups at the preclinical stage.

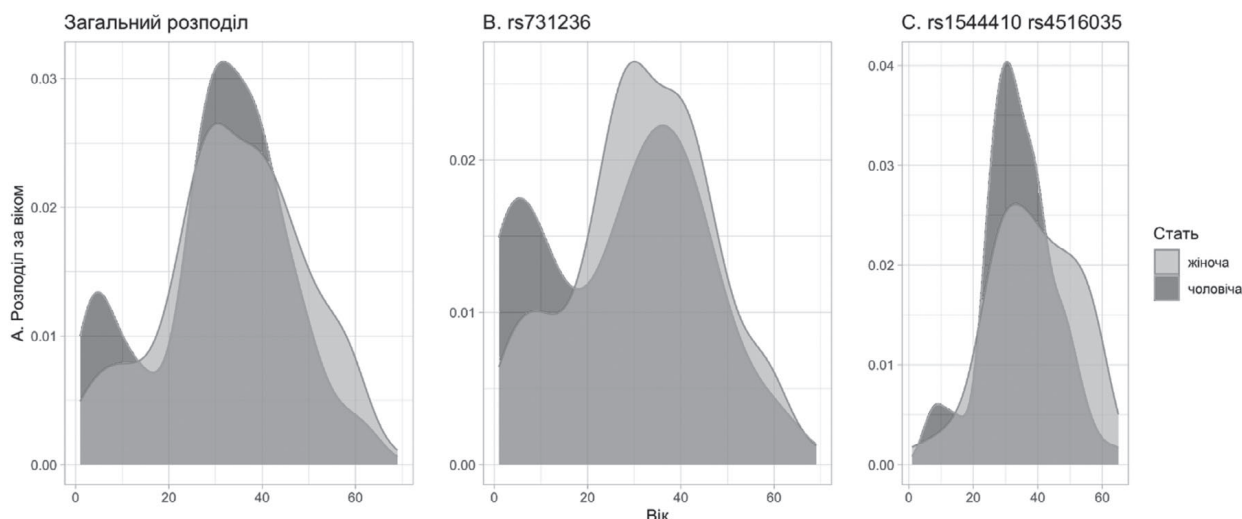
**Keywords:** personalized medicine, vitamin D receptor, VDR polymorphism.

Згідно з даними епідеміологічних досліджень, в Україні 81,8% населення мають дефіцит вітаміну D, недостатність – 13,6% і лише у 4,6% популяції рівень вітаміну D у межах норми [1]. Дефіцит вітаміну D асоціюється з широким спектром захворювань, включаючи серцево-судинні, нервово-м'язові, метаболічні розлади, а також з аутоімунними захворюваннями та сприйнятливостю до інфекційного процесу, репродуктивною та онкопатологією [2–7].

Доведена роль рецептора вітаміну D (vitamin D receptor – VDR) у забезпеченні багатьох фізіологічних функцій людини, включаючи регуляцію імунної відповіді, остеогенез, протеостаз, контроль апоптозу,

епігенетичну та регуляцію експресії майже 3000 генів, що становить 10% геному людини [7–10]. Через VDR вітамін D впливає на зменшення вираженості системного запалення, оксидантного стресу, мітохондріальної дисфункції та інших патогенетичних процесів, пов'язаних із вікзалежними захворюваннями [11, 12].

Ген VDR контролює роботу однойменного рецептора, розташований на хромосомі 12 (12q13.11) і має понад 900 алельних варіантів у локусі VDR [13]. Рецептор вітаміну D (VDR), член суперсімейства ядерних рецепторів – регуляторів транскрипції, відіграє вирішальну роль у функціонуванні організму через



**Рис. 1. Розподіл учасників дослідження за віком і варіантом поліморфізму (праворуч – за rs1544410 і rs4516035, ліворуч – за rs731236)**

плейотропну дію і експресію VDR у різних тканинах організму [14].

Поліморфізм гена VDR модифікує активність рецептора VDR і впливає на ступінь реакції організму дозациєю вітаміну D, що обов'язково потрібно враховувати при персоналізованому призначенні [15]. Дослідження поліморфних варіантів рецептора цього вітаміну дозволить визначити плейотропний вплив на організм та нові потенційні терапевтичні напрямки і перспективу для можливостей прогнозування розвитку певних захворювань.

**Мета дослідження:** оцінювання варіації генотипів VDR – гена-рецептора вітаміну D в українській популяції на підставі даних генетичних досліджень.

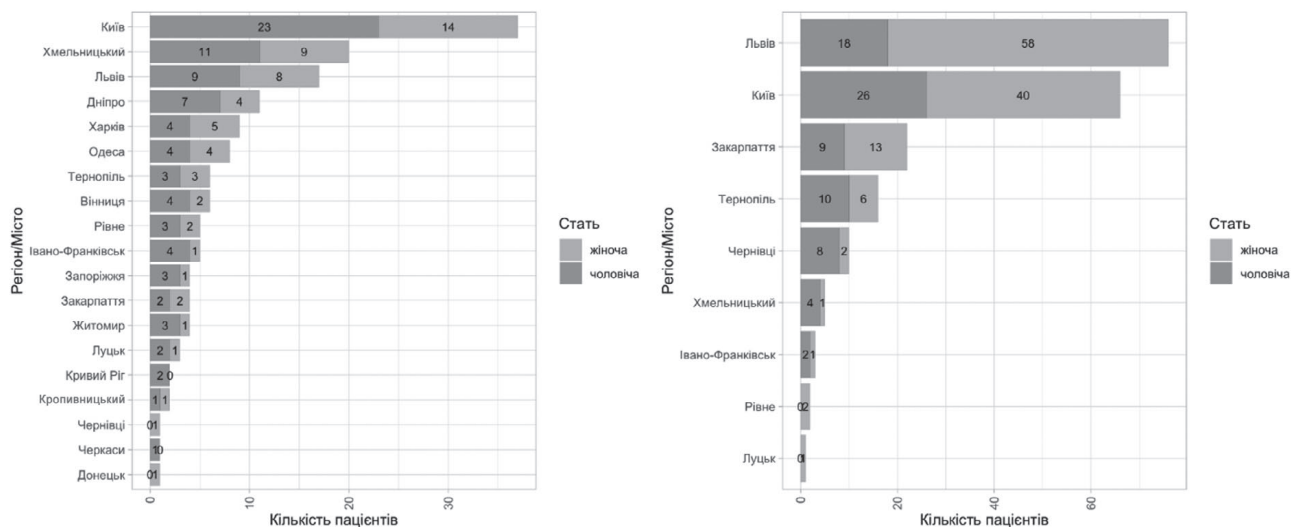
### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведений молекулярно-генетичний аналіз трьох поліморфізмів гена VDR – BsmI (rs1544410), GATA

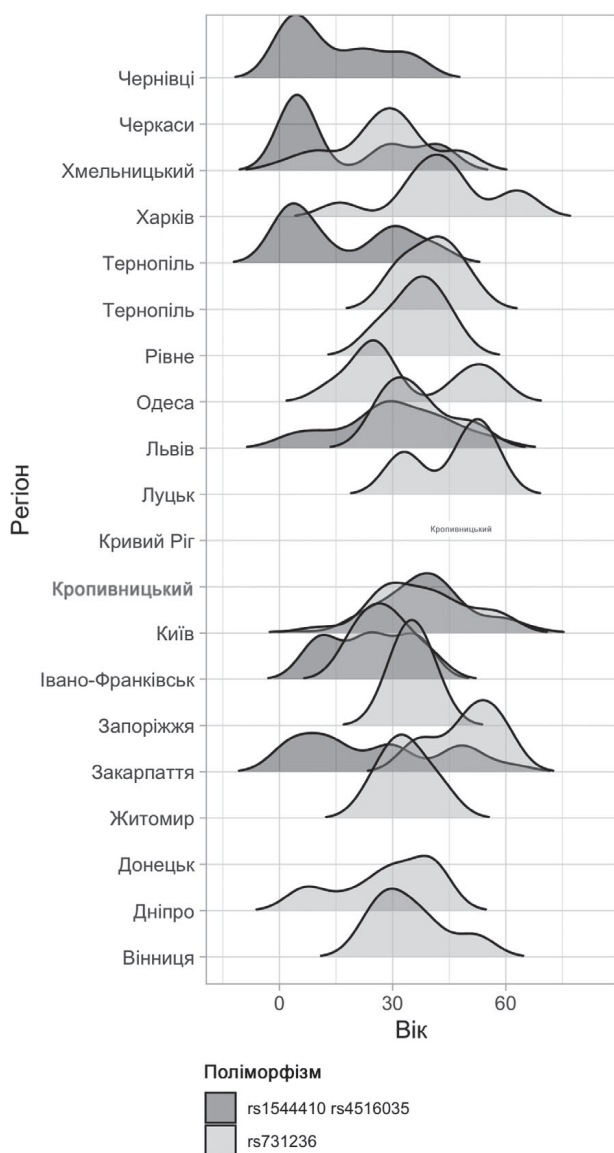
(rs4516035) та TaqI (rs731236) у 347 жителів з різних регіонів України віком від 1 до 65 років (середній вік – 36 років). Визначення генотипу VDR TaqI (rs731236) проводили із застосуванням методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) – у 201 особи та BsmI (rs1544410), GATA (rs4516035) – із застосуванням високопродуктивного екзомного секвенування (next generation sequencing – NGS) нового покоління на апараті Illumina's HiSeq (виробництво США) – у 146 осіб. Матеріалом для генотипування слугували букальний епітелій та слина. Отримані цифрові дані опрацьовані статистично у середовищі R ([github.com link](https://github.com)).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Обстежена когорта є гендерно збалансованою – 53% жінок. На рис. 1 наведений розподіл учасників дослідження за віком та статтю.



**Рис. 2. Територіальний розподіл учасників дослідження поліморфізму (ліворуч за rs1544410 і rs4516035, праворуч – rs731236)**



**Рис. 3. Вікова структура залежно від регіону і досліджуваного поліморфізму**

Територіальний розподіл учасників дослідження за віком є нормальним (Shapiro test:  $W = 0,98513$ ,  $p\text{-value} = 0,1173$ ), проте гендерно не збалансований – 30% жінок. Найбільше респондентів, у яких був виявлений поліморфізм TaqI (rs731236), проживали на території Львівської, Київської та Закарпатської областей (рис. 2).

Вікова структура учасників дослідження залежно від регіону і досліджуваного поліморфного варіанта представлена на рис. 3.

Розподіл за алелями наведений на рис. 4. За алелями TaqI (T/C) (rs731236) у групі найчастіше фіксували: гомозиготи CC – 49,25%, з них у жінок – 31,34%, у чоловіків – 17,91%; гетерозиготи TC/CT – 44,28% (у жінок – 26,37%, у чоловіків – 17,91%). Рідше виявляли варіанти гомозигот TT – 6,47% (у жінок – 3,98%, у чоловіків – 2,49%).

Загалом розподіл алелів зберігається подібним і для жінок, і для чоловіків.

Вікова структура результатів залежно від поліморфного варіанта і віку наведена на рис. 5.

На рис. 5 наочно продемонстровано зменшення кількості диплотипів TT для алеля TaqI rs731236 з віком, що може свідчити про більш високу частоту виявлення ризик-алеля.

Досліджуючи BsmI(rs1544410)-поліморфізм, було визначено переважання гетерозиготного варіанта AG – 45,20% (у жінок – 18,49%, у чоловіків – 26,71%); частка гомозигот за алелем GG дорівнює 37,67% (у чоловіків – 21,23%, у жінок – 16,44%), за алелем AA – 17,81% (у чоловіків – 10,27%, у жінок – 7,53%).

Досліджуючи структуру за алелями GATA(rs4516035)-поліморфізму, було визначено переважання гетерозиготного варіанта TC – 54,79% (у жінок – 23,97%, у чоловіків – 30,82%); частка гомозигот за алелем TT дорівнює 26,71% (у чоловіків – 17,12%, у жінок – 9,59%), за алелем CC – 18,49% (у чоловіків – 10,27%, у жінок – 8,22%).

Поліморфний варіант гена VDR є маркером порушення епігенетичної регуляції та предиктором багатьох захворювань.

Найбільш вивченими поліморфними варіантами гена VDR – рецептора вітаміну D є ApaI (rs7975232), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236) і FokI (rs10735810). Зокрема, генетичні варіанти ApaI, TaqI та BsmI підвищують стабільність мРНК. FokI (rs10735810, також відомий як rs2228570) розташований в екзоні 2 і складається із нуклеотидної заміни C > T: нуклеотид T також позначається як алель «F», тоді як нуклеотид C визначається як алель «G». Наявність сайту «F» призводить до утворення вкороченого на три амінокислоти білка, який характеризується підвищеною транскрипційною активністю.

Існують два менш відомі поліморфізми, які розташовані вище і нижче за екзон 1, у промоторній ділянці гена VDR: Cdx2 (rs11568820) і GATA (rs4516035) відповідно, спричиняючи зниження активності промотора в рецептор [16–18].

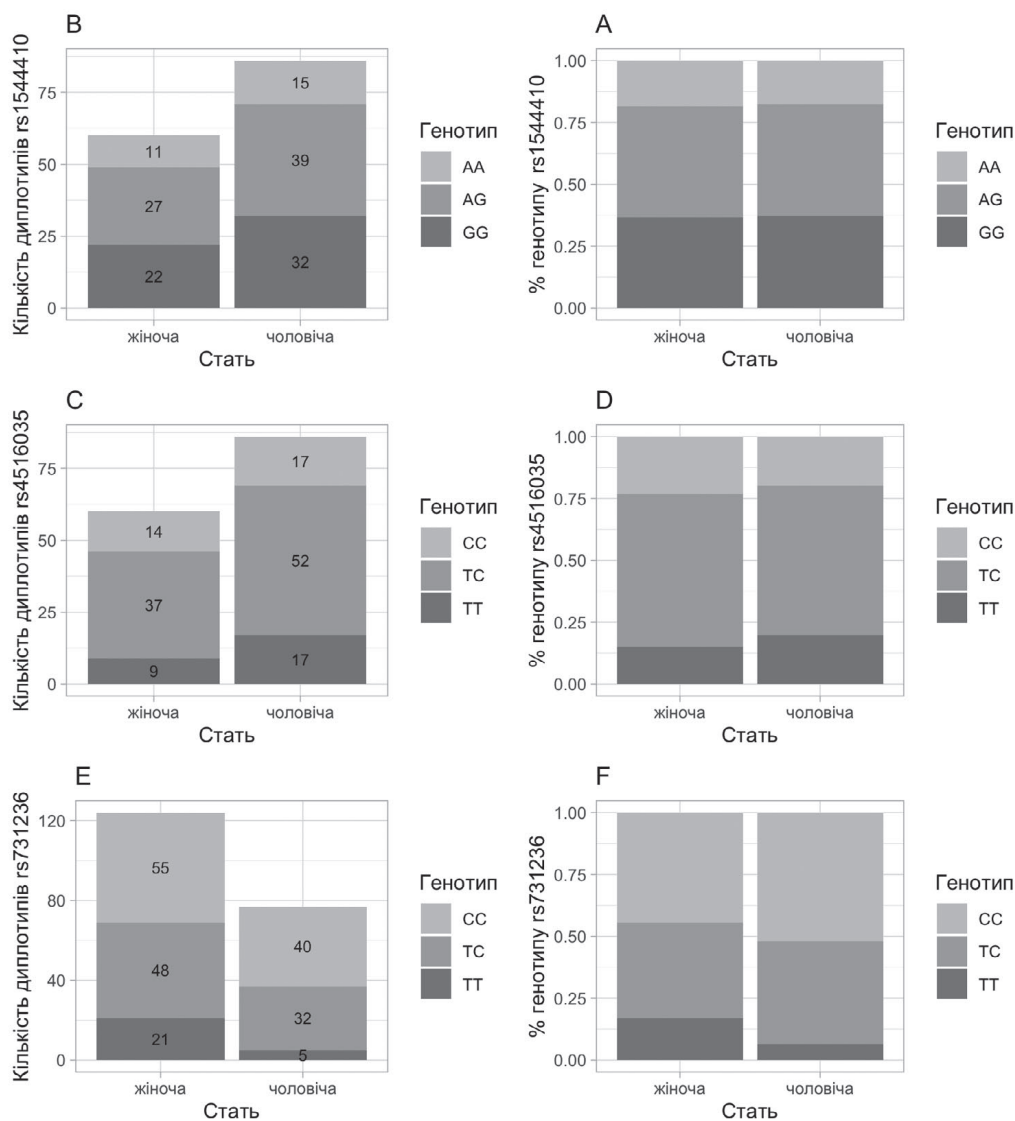
На рис. 6 наведені найчастіші поліморфні варіанти та їхній вплив на виникнення патологічних станів і захворювань.

Поліморфізм GATA (rs4516035), генотип CC/CT асоціюється зі зниженим рівнем циркулюючого 25(OH)D та підвищеною потребою в екзогенному вітаміні D [19].

Поліморфізм BsmI (rs1544410) розташований в інtronі 8 гена та складається з нуклеотидної заміни A > G; нуклеотид A відповідає алелю B, а нуклеотид G відповідає алелю b. Цей поліморфізм впливає на стабільність транскриптів та взаємодію з геном CYP24A1 [11].

В окремих дослідженнях продемонстрований асоційований вплив поліморфізму BsmI, зокрема алеля A, на рівень забезпеченості вітаміном D з підвищеним ризиком низької щільності кісткової тканини [20, 21].

TaqI (rs731236) розташований в екзоні 9 гена VDR і складається із заміни T > C. Нуклеотид T визначається як алель «T», тоді як нуклеотид C відповідає



**Рис. 4. Розподіл учасників за досліджуваними алелями та статтю**

алелю «t». Цей поліморфізм виникає в острівці CpG, що впливає на статус метилювання [14]. Варіантний алель (Tt+tt) поліморфізму TaqI асоційований з кращою відповіддю на дотації вітаміну D ( $p = 0,02$ ) [13].

### ВИСНОВКИ

У носіїв поліморфного варіанта GATA (rs4516035) гена-рецептора вітаміну D переважали генотиipi TC – 54,79% та CC – 18,5%. За даними літератури відомо, що дефіцит вітаміну D виявляли частіше у носіїв алеля C, відповідно ці варіанти можуть зумовлювати підвищений ризик недостатності та дефіциту вітаміну D.

У нашому дослідженні поліморфного варіанта BsmI (rs1544410) переважали генотиipi AG – 46,21% та AA – 17,81%. За даними літератури, дефіцит вітаміну D виявляли частіше у носіїв алеля A, що може пояснити дефіцит цього вітаміну в українській популяції.

Описана краща відповідь на дотацію вітаміну D частіше у гомозиготних пацієнтів за алелем T поліморфного варіанта TaqI (rs731236). Ми виявили перевагу генотипів CC – 49,25% та TC – 44,28%, а генотип TT мали лише 6,47% обстежуваних, що може свідчити про погану відповідь у носіїв цього поліморфного варіанта на дотацію вітаміну D.

Виявлення носіїв мутацій у гені VDR дозволить удосконалити якість діагностики, що дасть можливість забезпечити персоналізовану профілактику недостатності та дефіциту вітаміну D і патологій, пов'язаних із цим геном, а також стратифікувати населення за групами ризику на доклінічному етапі.

*Перспективою подальших досліджень* є оптимізація та персоналізована корекція дефіциту і недостатності вітаміну D з урахуванням генотипу пацієнта.

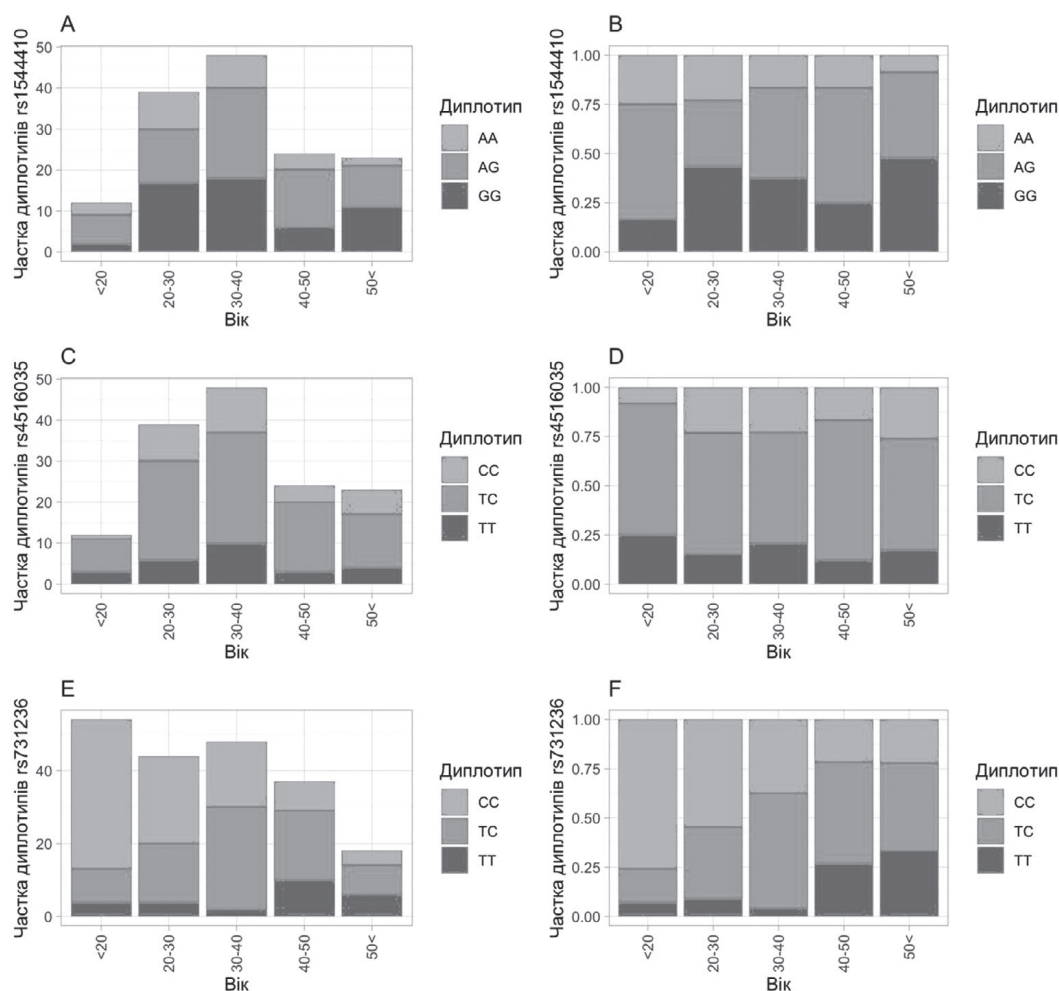


Рис. 5. Структура результатів за поліморфними варіантами та віком

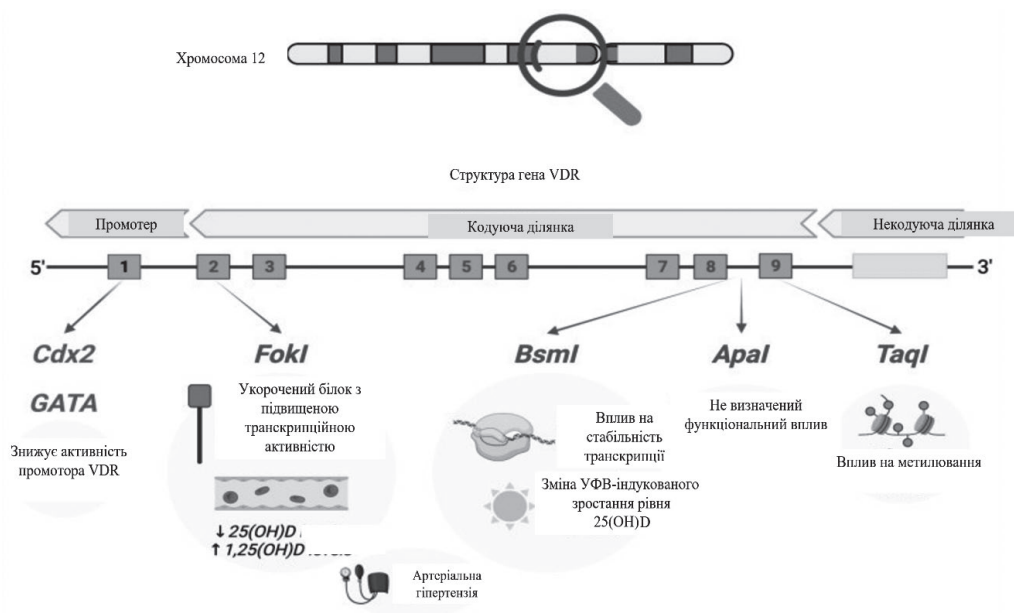


Рис. 6. Основні поліморфізми, що характеризують рецептор вітаміну D. Кожен з них зображено під відповідним ексоном (зазначені цифрами від 1 до 9), позначено чорними стрілками з наведеними дослідженими клінічними наслідками поліморфних варіантів VDR [14]

## Відомості про авторів

**Турова Людмила Олександрівна** – канд. мед. наук, доц., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: Turova\_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

**Вежновець Тетяна Андріївна** – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: taveg1962@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1156-8614

**Курченко Андрій Ігорович** – д-р мед. наук, проф., Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6858-2025

**Копнов Павло Володимирович** – ПП «Перша соціальна медична лабораторія «Ескулаб», м. Львів. *E-mail: pkopnov@esculab.com*

## Information about the authors

**Turova Lyudmila O.** – MD, PhD, Associate Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: Turova\_mila@ukr.net, dr.turova@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-4481-3009

**Vezhnovets Tatiana A.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: taveg1962@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-1156-8614

**Kurchenko Andrii I.** – MD, PhD, DSc, Professor, Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-6858-2025

**Kopnov Pavlo V.** – Private Enterprise “First Social Medical Laboratory “Esculab”, Lviv. *E-mail: pkopnov@esculab.com*

## ПОСИЛАННЯ

- Povoroznyuk W, Balatska NO. Vitamin D deficiency in the population of Ukraine and risk factors for its development. *Reprod Endocrinol.* 2013;13(5):7-13.
- Calagna G, Catinella V, Polito S, Schiattarella A, De Francisois P, D'Antonio F, et al. Vitamin D and Male Reproduction: Updated Evidence Based on Literature Review. *Nutrients.* 2022;14(16):3278. doi: 10.3390/nu14163278.
- Costanzo PR, Knoblovits P. Vitamin D and male reproductive system. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;28(3):151-9. doi: 10.1515/hmbci-2016-0049.
- Rezayat AA, Asadpour AA, Yarahmadi A, Ahmadnia H, Hakkak AM, Soltani S. Association Between Serum Vitamin D Concentration with Spermogram Parameters and Reproductive Hormones Among Infertile Iranian Males: a Cross-sectional Study. *Reprod Sci.* 2022;29(1):270-6. doi: 10.1007/s43032-021-00771-4.
- Wang L, Lu H, Wang S, Liu H, Guo M, Bai H, et al. Vitamin D Receptor affects male mouse fertility via regulation of lipid metabolism and testosterone biosynthesis in testis. *Gene.* 2022;834:146589. doi: 10.1016/j.gene.2022.146589.
- Bizzaro G, Antico A, Fortunato A, Bizzaro N. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):438-43.
- Rebelos E, Tentolouris N, Jude E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. *Drugs.* 2023;83(8):665-85. doi: 10.1007/s40265-023-01875-8.
- Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol.* 2014;5:164. doi: 10.3389/fphys.2014.00164.
- Snegarova V, Naydenova D. Vitamin D: a Review of its Effects on Epigenetics and Gene Regulation. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(4):662-7. doi: 10.3897/folmed.62.e50204.
- Mazur A, Frączek P, Tabarkiewicz J. Vitamin D as a Nutri-Epigenetic Factor in Autoimmunity-A Review of Current Research and Reports on Vitamin D Deficiency in Autoimmune Diseases. *Nutrients.* 2022;14(20):4286. doi: 10.3390/nu14204286.
- Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel).* 2019;8(2):30. doi: 10.3390/biology8020030.
- Karlic H, Varga F. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin Epigenetics.* 2011;2(1):55-61. doi: 10.1007/s13148-011-0021-y.
- Usategui-Martín R, De Luis-Román DA, Fernández-Gómez JM, Ruiz-Mambrilla M, Pérez-Castrillón JL. Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022;14(2):360. doi: 10.3390/nu14020360.
- Volitan G, Cannito M, Ferrarese M, Ceccato F, Camozzi V. Vitamin D: An Overview of Gene Regulation, Ranging from Metabolism to Genomic Effects. *Genes (Basel).* 2023;14(9):1691. doi: 10.3390/genes14091691.
- Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, Van Leeuwen JPTM. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004;338:143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.
- Levin GP, Robinson-Cohen C, de Boer IH, Houston DK, Lohman K, Liu Y, et al. Genetic variants and associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with major clinical outcomes. *JAMA.* 2012;308(18):1898-905. doi: 10.1001/jama.2012.17304.
- d'Alésio A, Garabédian M, Sabatier JP, Guaydier-Souquières G, Marcell C, Lemaçon A, et al. Two single-nucleotide polymorphisms in the human vitamin D receptor promoter change protein-DNA complex formation and are associated with height and vitamin D status in adolescent girls. *Hum Mol Genet.* 2005;14(22):3539-48. doi: 10.1093/hmg/ddi382.
- Berretta M, Quagliariello V, Bignucolo A, Facchini S, Maurea N, Di Francia R, et al. The Multiple Effects of Vitamin D against Chronic Diseases: From Reduction of Lipid Peroxidation to Updated Evidence from Clinical Studies. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(6):1090. doi: 10.3390/antiox11061090.
- Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, Yamamoto H, Taketani Y, Morita K, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001;16(7):1256-64. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.7.1256.
- Pouresmaeili F, Jamshidi J, Azargashb E, Samangouee S. Association between Vitamin D Receptor Gene BsmI Polymorphism and Bone Mineral Density in A Population of 146 Iranian Women. *Cell J.* 2013;15(1):75-82.
- Liao JL, Qin Q, Zhou YS, Ma RP, Zhou HC, Gu MR, et al. Vitamin D receptor Bsm I polymorphism and osteoporosis risk in postmenopausal women: a meta-analysis from 42 studies. *Genes Nutr.* 2020;15(1):20. doi: 10.1186/s12263-020-00679-9.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2024. – Дата першого рішення 28.10.2024. – Стаття подана до друку 27.11.2024