

Роль полиморфизма p.1105V (rs1695) гена GSTP1 в увеличении риска развития рака молочной железы для пациентов из Республики Беларусь

Снытков Евгений Владимирович¹, Кипень Вячеслав Николаевич²

1 - Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова, Факультет экологической медицины, Кафедра экологической и молекулярной генетики, Минск, Беларусь; 2 - Международный государственный экологический университет им.

А. Д. Сахарова, Факультет экологической медицины, Кафедра экологической и молекулярной генетики, Минск, Беларусь

E-mail: evsnytkov@gmail.com

Метаболиты I фазы детоксикации ксенобиотиков, образуемые цитохромами, часто потенциально более вредны, чем исходные вещества, и важно, чтобы они не накапливались в организме. Ферменты II фазы инактивируют эти промежуточные метаболиты, катализируя их связывание с кофакторами, которые превращают их в гидрофильные формы, что облегчает выведение таких метаболитов. Ген *GSTP1* имеет несколько полиморфных вариантов. Функционально значимой является замена аденина на гуанин в 5-м экзоне гена, которая приводит к замене изолейцина на валин в 105-м кодоне (p.1105V, rs1695). Она обуславливает изменение термоустойчивости и специфической активности валинсодержащей изоформы [1]. Принято считать, что этот вариант гена *GSTP1* увеличивает восприимчивость человека к различным заболеваниям, в том числе к хроническому бронхиту, разным видам рака [2, 3, 4]. Нами была предпринята попытка оценить роль полиморфизма p.1105V в увеличении риска развития рака молочной железы среди пациентов из Республики Беларусь.

В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ. Критериями отбора пациентов для исследования были: 1) отсутствие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1* (с.5238insC, с.185delAG, с.300T>G, с.4153delA), *BRCA2* (с.6174delT), *TP53* (p.R273C, p.R248W, p.R175H, p.R282W, p.R337H), *CHEK2* (с.1100delC, с.IVS2+1G>A) и *NBS1* (с.657del5); 2) отсутствие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм РМЖ; 3) отсутствие ранней манифестации [5]. Возрастная медиана для пациентов с РМЖ на момент возникновения опухоли составила 45,0 лет (25-я перцентиль - 40,2 года, 75-я перцентиль - 48,2 года, возрастной интервал - 29,1-54,1 года). В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациента без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови, возрастная медиана составила 43,6 года (25-я перцентиль - 38,2 года, 75-я перцентиль - 48,5 лет, возрастной интервал - 31,2-52,6 года). Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ. Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Все образцы ДНК были выделены с помощью метода водно-метанольной экстракции (methanol fixation method) по протоколу HC Johanson с модификациями. Анализ полиморфизма производили с помощью ПДРФ-метода (рестриктаза *TaiI*, NEB, USA). При сравнении результатов анализа генетического полиморфизма в группах использовали критерий Фишера или критерий χ^2 . Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился с использованием базового аллельного теста и расчета показателя отношения шансов (ОШ) для минорной аллели каждого анализируемого локуса (с расчетом 95% доверительного интервала - 95% ДИ).

Так, при сравнении основной группы и группы сравнения для однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) p.1105V были найдены статистически значимые различия ($p < 0,001$): как генотип GG, так и аллель G чаще встречается среди пациентов с РМЖ. Основываясь на результатах сравнения частот распространенности генотипов по ОНП p.1105V

в основной группе и группе сравнения, для генотипов/аллелей были рассчитаны значения отношения шансов (ОШ). Так, протективным генотипом (снижающим риск развития заболевания) является АА (ОШ=0,45 при 95%ДИ=0,29-0,70, $p<0,001$), патогенетическим генотипом (соответственно, увеличивающим риск развития заболевания) — GG (ОШ=3,33 при 95%ДИ=1,56-7,10, $p<0,001$). Данное заключение справедливо и в контексте сравнения генотипов при анализе как доминантной, так и рецессивной моделей наследования. Однако при попарном сравнении генотипов обнаруживается, что наличие именно генотипа GG способно значимо увеличить риск развития РМЖ.

Таким образом, наличие генотипа GG по ОНП p.I105V в гене *GSTP1* способно более чем в три раза увеличить риск развития РМЖ среди женщин в пременопаузальном (до 50 лет) возрасте. Однако лишь дальнейшее изучение межгенных взаимодействий и отношений генотип-среда, на наш взгляд, способно дать окончательное заключение по модифицирующему влиянию данного ОНП на риск возникновения РМЖ.

Источники и литература

- 1) Jaclyn M. Variants of glutathione s-transferase pi 1 exhibit differential enzymatic activity and inhibition by heavy metals / Jaclyn M. Goodrich, Niladri Basu // *Toxicol In Vitro*. 2012 Jun; 26(4): 630–635.
- 2) Han-chun Chen Genetic Polymorphisms of Phase II Metabolic Enzymes and Lung Cancer Susceptibility in a Population of Central South China // Han-chun Chen, Yan-fei Cao, Wei-xin Hu et all. // *Dis Markers*. 2006; 22(3): 141–152.
- 3) Vera L. Costa Epigenetic Markers for Molecular Detection of Prostate Cancer // Vera L. Costa, Rui Henrique, Carmen Jerónimo // *Dis Markers*. 2007; 23(1-2): 31–41.
- 4) Horská A Genetic predisposition and health effect of occupational exposure to asbestos / Horská A, Kazimírová A, Barancoková M et all. // *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec;27 Suppl 2:100-3.
- 5) Jie Ge The GSTP1 105Val Allele Increases Breast Cancer Risk and Aggressiveness but Enhances Response to Cyclophosphamide Chemotherapy in North China / Jie Ge, #1,2,3 Ai-Xian Tian, Qing-Shan Wang et all. // *PLoS One*. 2013; 8(6): e67589.