

А.В. Шевченко¹, В.И. Коненков¹, Е.Ю. Гарбуков², М.Н. Стахеева²**АССОЦИИРОВАННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА В ПРОМОТОРНЫХ УЧАСТКАХ ГЕНОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ (ММР2, ММР3, ММР9) С ВАРИАНТАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РОССИИ**¹ ФГБУ НИИ Клинической и Экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск² ФГБУ НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Проанализирована ассоциированность функционального полиморфизма промоторных регионов генов *ММР2* *С—1306Т*, *ММР9* *С—1562Т*, *ММР3* *5А—1171 6А* в группе здоровых женщин и больных РМЖ с целью выявления информативных маркеров, ассоциированных с риском развития заболевания. В исследование включены образцы ДНК 395 женщин с РМЖ и 329 здоровых женщин. Генотипирование полиморфизмов осуществляли методом рестриктазного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ).

Среди больных женщин достоверно реже выявляется носительство *6А6А ММР3-1117* и *ММР9-1562ТТ* генотипов и значительно чаще носительство *ММР3 5А6А* генотипа. Среди больных женщин достоверно реже встречаются генотипы *6А6А ММР3-1117* и *ММР9-1562ТТ* и значительно чаще генотип *ММР3 5А6А*. Риск лимфогенного метастазирования снижен у пациенток с *ММР9-1562СС* генотипом. Напротив, гетерозиготность в этой позиции может рассматриваться как фактор риска метастазирования. Выявлена ассоциированность *ММР3 5А6А* генотипа со степенью злокачественности опухоли.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм, матричные металлопротеиназы

Одним из главных молекулярных механизмов, лежащих в основе инвазии и метастазирования опухолей, считается разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ) ассоциированными с опухолью протеазами [12,26]. На всех этапах прогрессирования опухолевого процесса активную роль играют цинк-зависимые эндопептидазы семейства ММР, представленные более чем 20-ю секретируемыми или связанными с поверхностью клеток ферментами, которые способны к деградации практически всех белковых компонентов ВКМ [20]. Многие опухоли имеют локально увеличенные уровни матричных металлопротеиназ, способных разлагать любой белок матрикса, что позволяет многим исследователям связать их с инвазивным фенотипом опухоли [27]. Для многих типов опухо-

лей возрастание уровней ММР в плазме крови позитивно коррелирует с высокими показателями метастазирования и считается весомым прогностическим фактором [6].

Опухоли различной локализации связывают в основном с наиболее исследованными типами металлопротеиназ ММР-2, ММР-3 и ММР-9. Несмотря на динамичный характер содержания этих ММР в тканях и биологических жидкостях, базовый уровень их синтеза и экспрессии у человека зависит от генетических факторов [8]. Выявлены полиморфизм *ММР-2-1306 С→Т*, причем *С аллель ассоциирован с высокой промоторной активностью, полиморфизм *ММР-9-1562 С→Т*, где наличие минорного аллеля *Т в генотипе обеспечивает высокую транскрипционную активность гена, и полиморфизм *ММР3-1171*, обладающей высокой транскрипционной активностью при носительстве *5А5А* генотипа [16]. Исходя из этого, мы проанализировали полиморфизм промоторных регионов генов *ММР2(-1306)*, *ММР3 (-1171)*, *ММР9 (-1562)* у больных раком молочной железы (РМЖ) и ассоциированность вариантов и генотипов со степенью злокачественности опухоли и лимфогенным метастазированием.

Материалы и методы

В исследование включены образцы ДНК больных инфильтрирующим операбельным РМЖ стадиями T1-4N0-3M0 (395 человек), которые получали оперативное лечение в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Средний возраст женщин на момент заболевания составил 51,6 лет (20–79 лет). У 143 (36,4%) женщин менструальный цикл был сохранен, а 258 (63,6%) находились в менопаузе. При гистологическом исследовании операционного материала у 310 (79%) человек был диагностирован инфильтрирующий протоковый, у 48 (12%) — инфильтрирующий дольковый рак, у остальных — единичные случаи других гистологических форм. Уницентрическая форма роста опухоли отмечена у 319 (81%) женщин, у 51 (13%) наблюдался мультицентрический рост опухоли (с учетом клинически выявляемых случаев). Образцы ДНК контрольной группы (n=329, европеоиды), сопоставимой по возрасту с выборкой больных РМЖ, были отобраны из банка ДНК популяционной выборки жителей г. Новосибирска. Средний возраст женщин составил 52,4 года (30–84 лет). Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденци-

альности. На данное клиническое исследование было получено разрешение комитета по биомедицинской этике ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

Однонуклеотидный полиморфизм промоторного региона гена *MMP 2* исследовался в позиции -1306 C→T, *MMP3* в позиции -1171 5A→6A, *MMP 9* в позиции -1562 C→T. Участки промоторного региона генов амплифицировали с использованием пары специфичных праймеров [4,25], затем продукты амплификации подвергались гидролизу эндонуклеазами рестрикции BstXI для *MMP2*, TthI для *MMP3* и SphI для *MMP9* («СибЭнзим», Новосибирск). Электрофорез проводили в 2,5% агарозном геле.

При статистическом анализе результатов исследований использовали такие показатели как частота встречаемости генотипов, отношение шансов (OR) с расчетом 95% доверительного интервала (OR 95%CI). Расчет величины OR проводили по методу Вульфа-Холдейна [1]. Частоту встречаемости генотипов определяли как процентное отношение индивидов, несущих генотип, к общему числу обследованных в группе по формуле: $f=n/N$, где n —численность раз встречаемости генотипа, N —численность обследованных. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга [2]. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и двустороннему варианту точного метода Фишера для четырехпольных таблиц [3].

Результаты

Частоты генотипов в группе популяционно-го контроля соответствуют распределению частот в европеоидных популяциях и равновесию Харди-Вайнберга. Наблюдается отклонение от распределения Харди-Вайнберга в сторону уменьшения гетерозиготности *MMP2* -1306 у пациенток с РМЖ, что вероятно свидетельствует о воздействии какого-либо фактора, сцепленного с развитием неопластического процесса на соотношение генотипов в данной группе женщин (табл. 1). Анализ ассоциированности полиморфизма промоторных регионов генов *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* с исследуемым неопластическим процессом (табл. 2) выявил, что среди больных женщин достоверно реже выявляется генотип 6A6A промоторного региона гена *MMP3*-1117, ассоциированный с недостаточным уровнем продукции анализируемого протеолитического фермента (OR =0,46, P= 0,0005), а также минорный генотип *MMP 9*-1562TT (OR =0,22, P=0,0067), ассоциированный с высоким конституциональным уровнем продукции данной металлопротеиназы. Значительно повышена среди пациенток с РМЖ и частота генотипа *MMP3* 5A6A, что с учетом вышеперечисленных результатов, вероятно, свидетельствует о выраженной дисрегуляции генетически обусловленных процессов функционирования систем стабилизации базальных мембран и экстрацеллюлярного матрикса при опухолевом росте.

Распределение частот генотипов матричных металлопротеиназ у пациенток с РМЖ с уче-

том статуса региональных лимфатических узлов представлено в табл.3. Риск лимфогенного метастазирования снижен у пациенток с *MMP9*-1562CC генотипом с низкой транскрипционной активностью. Напротив, гетерозиготный вариант носительства гена может рассматриваться как фактор риска метастазирования за счет включения в генотип аллеля, ответственного за более высокий уровень экспрессии (OR =0,60, P 0,0389 и OR =1,66, P 0,0389 соответственно). Можно предположить, что лимфогенный путь метастазирования не характерен для пациенток с изначально более низким уровнем продукции металлопротеиназы 9, известной также как желатиназа, разрушающая коллаген IV типа, являющийся главным компонентом базальной мембраны эндотелия, создающим условия для клеточной миграции. Поскольку повышение содержания MMP в первичной опухоли больных РМЖ тесно связано со степенью злокачественности новообразования, а уровень секреции металлопротеиназ обусловлен, в том числе, и генетическими особенностями, мы проанализировали ассоциированность полиморфизма *MMP 2*, *MMP3* и *MMP 9* со степенью злокачественности новообразования. Из анализа были исключены пациентки с поражением обеих молочных желез с разной степенью злокачественности опухоли (табл. 4). Выявлена ассоциированность носительства гетерозиготного варианта гена *MMP3* 5A6A со степенью злокачественности опухоли. Частота этого генотипа снижена у пациенток с III степенью злокачественности относительно пациенток с I и II степенью злокачественности (OR=0,23, P 0,03 и OR=0,19, P 0,04 соответственно), что можно рассматривать как защитный фактор в процессе развития заболевания. Вместе с тем, необходимо отметить, что частота выявления генотипов *MMP2* и *MMP3*, ассоциированных с высоким базовым уровнем продукции обеих металлопротеиназ закономерно нарастает в группах пациенток по мере возрастания степени злокачественности от I ко II и III степени.

Обсуждение

Злокачественные опухоли характеризуются инвазивным ростом и способностью к метастазированию. Деграция базальной мембраны и стромы — ключ, необходимый для начала этих процессов [6,7]. У женщин в нормальной ткани молочной железы практически не регистрируется экспрессия MMP-2 в отличие от пациенток с РМЖ, когда MMP-2 экспрессия фиксируется и в опухолевых клетках, и в окружающих стромальных клетках [9,18,21]. Кроме того, в сравнении со смежными тканями грудной железы,

Таблица 1. Проверка распределения генотипов MMP2, MMP3, MMP9 на равновесие Харди-Вайнберга у пациенток с РМЖ

ПОЛИМОРФИЗМЫ		N.O.	N.E.	P_gen	H_obs	H_exp	X2	P
MMP2 C-1306T N=371	C	553		0,7453				
	T	189		0,2547				
	CC	216	206,07		0,5822	0,5554		
	TC	121	140,86		0,3261	0,3797	7,37	0,0089
	TT	34	24, 07		0,0917	0,0649		
MMP3 5A -11716A N=320	6	347		0,5422				
	5	293		0,4578				
	66	95	94,07		0,2968	0,2940		
	56	157	158,86		0,4907	0,4964	0,16	0,8218
	55	68	67,07		0,2125	0,2096		
MMP9 C-1562T N=390	C	666		0,8538				
	T	114		0,1462				
	CC	280	284,33		0,7179	0,7291		
	CT	106	97,34		0,2718	0,2496	3,08	0,1018
	TT	4	8,33		0,0103	0,0213		

Примечание. N.O. и N.E. — наблюдаемая и ожидаемая численности генотипов; P_gen — частота аллельного варианта гена в долях единицы; H_obs и H_exp — наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов; P — достоверность различий наблюдаемых и ожидаемых частот генотипов с поправкой на непрерывность (Йетса) для одной степени свободы

Таблица 2. Частота генотипов MMP 2, MMP3 и MMP 9 у пациенток с РМЖ (и в группе сравнения)

полиморфизм	РМЖ (%)	Здоровые (%)	OR	95%CI
MMP2-1306	N=371	N=224		
CC	216(58,22)	133 (59,38)	0,95	0,67-1,35
CT	121(32,61)	75(33,48)	0,96	0,67-1,39
TT	34(9,17)	16(7,14)	1,31	0,68-2,55
MMP3-1171	N=320	N=128		
6A6A	95(29,68)	61(47,66)	0,46*	0,30-0,72
5A6A	157(49,07)	48(37,50)	1,61**	1,03-2,50
5A5A	68(21,25)	19(14,84)	1,55	0,86-2,81
MMP9-1562	N=390	N=329		
CC	280(71,79)	229(69,60)	1,11	0,79-1,55
CT	106(27,18)	85(25,84)	1,07	0,76-1,52
TT	4(1,03)	15(4,56)	0,22***	0,06-0,71

Примечание. *X2=12,33 P 0,00047 , **X2=4,47 P 0,0344 , *** X2=7,34 P 0,0067 с учетом поправки Йетса на множественные сравнения

Таблица 3. Распределение частот генотипов MMP 2, MMP3 и MMP 9 у пациенток с РМЖ с учетом лимфогенного метастазирования

полиморфизм	Лимфогенное метастазирование (%)	Отсутствие лимфогенного метастазирования (%)	OR	95%CI
MMP2-1306	N=162	N=197		
CC	93(57,41)	117(59,39)	1,01	0,47-2,20
CT	54(33,33)	62(31,47)	1,09	0,68-1,74
TT	15(9,26)	18(9,14)	0,92	0,59-1,44
MMP3-1171	N=137	N=170		
6A6A	39(28,47)	51(30,00)	1,32	0,74-2,36
5A6A	65(47,44)	86(50,59)	0,88	0,55-1,42
5A5A	33(24,09)	33(19,41)	0,93	0,55-1,57
MMP9-1562	N=167	N=210		
CC	110 (65,87)	160(76,19)	0,60*	0,37-0,97
CT	55(32,93)	48(22,86)	1,66**	1,02-2,68
TT	2(1,20)	2(0,95)	1,26	0,13-12,64

Примечание. *X2=4,38 P 0,0389, ** X2=4,26 P 0,0389 с учетом поправки Йетса на множественные сравнения

Таблица 4. Распределение частот генотипов MMP 2, MMP3 и MMP 9 у пациенток с различной степенью злокачественности опухоли

Полиморфная позиция	Степень злокачественности 1	Степень злокачественности 2	Степень злокачественности 3	OR 2/ 1	95%CI	OR 3/ 2	95%CI	OR 3/1	95%CI
	1	2	3						
MMP2-1306	N=32	N=193	N=19						
CC	17(53,13)	110(56,99)	12(63,16)	1,17	0,52-2,63	1,29	0,45-3,82	1,51	0,41-5,69
CT	11(34,37)	63(32,65)	7(36,84)	0,93	0,40-2,19	1,20	0,41-3,49	1,11	0,29-4,26
TT	4(12,50)	20(10,36)	0	0,81	0,24-3,03	0,00	0,00-2,47	0,00	0,00-2,59
MMP3-1171	N=27	N=173	N=18						
6A6A	8(29,63)	56(32,37)	10(55,55)	1,14	0,44-3,03	2,61	0,89-7,75	2,97	0,73-12,57
5A6A	14(51,85)	81(46,82)	3(16,67)	0,82	0,34-1,98	0,23*	0,05-0,88	0,19**	0,03-0,93
5A5A	5(18,52)	36(20,81)	5(27,78)	1,16	0,38-3,76	1,46	0,42-4,81	1,69	0,33-8,66
MMP9-1562	N=32	N=208	N=19						
CC	23(71,88)	143(68,75)	10(52,63)	0,86	0,35-2,09	0,51	0,18-1,43	0,43	0,11-1,66
CT	9(28,12)	62(29,81)	9(47,37)	1,09	0,45-2,70	2,12	0,75-5,99	2,30	0,60-8,95
TT	0	3(1,44)	0	ns		ns		ns	

Примечание. *X²= 4,86 P 0,0275, **X²= 4,29 P 0,0383 с учетом поправки Йейтса на множественные сравнения

отмечено постепенное увеличение экспрессии MMP-2 от неагрессивных до агрессивных раковых образований; MMP-2 уровень экспрессии значительно выше в опухолевой ткани по сравнению с другими тканями молочной железы [10,13], а уровень MMP-2 значительно выше в пораженной опухолью ткани железы, чем в группе здоровых [17]. При исследовании полиморфизма MMP 2 при РМЖ оценивается вклад, как правило, одного полиморфизма MMP2-1306 (rs243865). По данным исследований у женщин Латинской Америки (89 случаев РМЖ и 100 здоровых женщин) и при обследовании у шведских женщин (959 случаев РМЖ и 952 здоровых), показано отсутствие ассоциации заболевания с MMP2 полиморфизмом [19,23], что соответствует полученным нами данными. В то же время, в китайской популяционной группе (462 случая РМЖ и 509 здоровых) показано значительное снижение риска развития РМЖ для носителей MMP2-1306 T аллеля, а носительство редкого гомозиготного генотипа MMP2-1306 CC имело тенденцию усиливать риск развития заболевания [5,28], что подчеркивает необходимость учитывать популяционные особенности при генетических исследованиях.

Ряд исследователей считают стромализин 1 (MMP3) естественным канцерогенным фактором. При исследовании MMP3 -1171 и его ассоциации с процессом метастазирования при разных типах опухолей, включая РМЖ, показано, что женщины с генотипом 5A6A или 6A6A имели более низкий риск развития метастазов. Эта ассоциированность сохранялась и при стра-

тификации по типам опухолей [14, 15]. В нашей группе также сохраняется подобная ассоциированность. У пациенток с MMP3-6A6A генотипом, ответственным за сниженный уровень экспрессии, ниже риск развития патологии; наличие в генотипе высокоэкспрессирующего варианта гена увеличивает отношения шансов развития заболевания, а носительство гетерозиготного генотипа ассоциировано с более низкой степенью злокачественности опухоли.

Желатиназа В (MMP-9) обеспечивает ангиогенез в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту. Показано, что у пациенток с РМЖ T аллель MMP-9 C-1562T промоторного региона гена связан с развитием опухоли, прогрессией и агрессивным фенотипом опухоли и может рассматриваться как маркер прогрессии заболевания [22,24]. Однако при учете гормонального статуса опухоли показано, что при непротоковом раке при положительном ER статусе и отсутствии TP53 мутации аллель MMP-9 -1562 T ассоциирован с хорошим прогнозом течения заболевания [11]. В нашей группе MMP9 -1562 — единственная полиморфная позиция, ассоциированная непосредственно с лимфогенным метастазированием опухоли. Причем, MMP9-1562 CC генотип с низкой транскрипционной активностью гена ассоциирован с низким лимфогенным метастазированием, а MMP9-1562 CT генотип с более высоким экспрессионным уровнем является фактором риска метастазирования опухоли. Таким образом, результаты ассоциированности различных MMP полиморфизмов с метастазированием довольно противоречивы, что

можно объяснить несколькими причинами. Это могут быть популяционные различия, вносящие свой вклад в результаты исследования. Кроме того, опухоль может находиться под влиянием определенных факторов, например, гормонального фона, которые необходимо учитывать при составлении групп для исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич П.Н., Чубенко А.В., Лапач С.Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятия, вычисление и интерпретация // Украинский мед. журн. — 2005. — 46 (2). — С. 113-119.
2. Вейр Б. Анализ генетических данных. Дискретные генетические признаки. Пер. с англ. — М.: Мир, 1995. — 400 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
4. Шевченко А. В., Голованова О. В., Коненков В. И., и др. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ-2 и -9 у пациентов с ишемической болезнью сердца // Терапевт. архив. — 2010. — 82 (1). — С. 31-35.
5. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Long J-R, et al. Matrix Metalloproteinase-2 Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — Vol. 18. — P. 1770-1776.
6. Bjorklund M, Koivunen E. Gelatinase-mediated migration and invasion of cancer cells. // Biochim Biophys Acta. — 2005. — 1755. — P. 37-69.
7. Deryugina EI, Quigley JP. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // Cancer Metastasis Rev. — 2006. — Vol. 25. — P. 9-34.
8. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression // Nat Rev. — 2002. — Vol. 2. — P. 163-176.
9. Fujiwara A, Shibata E, Terashima H. et al. Evaluation of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) activity with film in situ zymography for improved cytological diagnosis of breast tumors // Breast Cancer. — 2006. — Vol. 13. — P. 272-278.
10. Garbett E, Reed M, Stephenson T, Brown N. Proteolysis in human breast cancer // Mol Pathol. — 2000. — Vol. 53. — P. 99-106.
11. Grieu F, Li W, Iacopetta B. Genetic polymorphisms in the MMP-2 and MMP-9 genes and breast cancer phenotype // Breast Cancer Research and Treatment. — 2004. — Vol. 88. — P. 197-204.
12. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation // Cell. — 2011. — Vol. 144 (5). — P. 646-674.
13. Hanemaaijer R, Verheijen J, Maguire T. et al. Increased gelatinase A and gelatinase B activities in malignant vs. benign breast tumors // Int J Cancer. — 2000. — Vol. 86. — P. 204-207.
14. Hughes S, Agbaje O, Bowen R. et al. Matrix metalloproteinase single-nucleotide polymorphisms and haplotypes predict breast cancer progression // Clin Cancer Res. — 2007. — Vol. 13. — P. 6673-6680.
15. Krippel P, Langsenlehner U, Renner W. et al. (2004) The 5A/6A polymorphism of the matrix metalloproteinase 3 gene promoter and breast cancer. Clin Cancer Res 10: 3518-3520.
16. Lamblin N, Bauters Ch, Hermant X. et al. Polymorphisms in the Promoter Regions of MMP-2, MMP-3, MMP-9 and MMP-12 Genes as Determinants of Aneurysmal Coronary Artery Diseases // J. Am. Coll. Cardiol. — 2002. — Vol. 40(1). — P. 43-48.
17. LaRocca G, Pucci-Minafra I, Marrazzo A. et al. Zymographic detection and clinical correlations of MMP-2 and MMP-9 in breast cancer sera // Br J Cancer. — 2004. — Vol. 90. — P. 1414-1421.
18. Lebeau A, Muller-Aufdemkamp C, Allmacher C. et al. Cellular protein and mRNA expression patterns of matrix metalloproteinases-2,-3 and -9 in human breast cancer: correlation with tumour growth // J Mol Histol. — 2004. — Vol. 35. — P. 443-455.
19. Lei H, Hemminki K, Altieri A. et al. Promoter polymorphisms in matrix metalloproteinases and their inhibitors: few associations with breast cancer susceptibility and progression // Breast Cancer Res Treat. — 2007. — Vol. 103. — P. 61-69.
20. Malemud CJ Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 1696-1701.
21. Pelliainen J, Ropponen K, Kataja V. et al. Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in breast cancer with a special reference to activator protein-2, HER2, and prognosis // Clin Cancer Res. — 2004. — Vol. 10. — P. 7621-7628.
22. Przybylowska K, Kluczna A, Zadrozny M, et al. Polymorphisms of the promoter regions of matrix metalloproteinases genes MMP-1 and MMP-9 in breast cancer // Breast Cancer Res Treat. — 2006. — Vol. 95 (1). — P. 65-72.
23. Roehle A, Frazzon A, Agnes G, et al. Detection of polymorphisms in the promoters of matrix metalloproteinases 2 and 9 genes in breast cancer in South Brazil: preliminary results // Breast Cancer Res Treat. — 2007. — Vol. 102. — P. 123-124.
24. Sadeghi M, Motovali-Bashi M, Zohreh H. MMP-9 promoter polymorphism associated with tumor progression of breast cancer in Iranian population // Internat. J Integrative Biolog. — 2009. — Vol. 6 (1). — P. 33-37.
25. Takahashi M, Haro H, Wakabayashi Y, et al. The association of degeneration of the intervertebral disc with 5a/6a polymorphism in the promoter of the human matrix metalloproteinase-3 gene // J Bone Joint Surg. — 2001. — Vol. 83 B. — P. 491-495.
26. Yoon S, Park S, Yun C, Chung A. Roles of matrix metalloproteinases in tumor metastasis and angiogenesis // J Biochem Mol Bio. — 2003. — Vol. 36. — P. 128-137.
27. Wiczorek E, Reszka E, Gromadzinska J, Wasowicz W. Genetic polymorphism of matrix metalloproteinases in breast cancer // Neoplasma. — 2012. — Vol. 59 (3). — P. 237-247.
28. Zhou Y, Yu C, Miao X, et al. Substantial reduction in risk of breast cancer associated with genetic polymorphisms in the promoters of the matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 genes // Carcinogenesis. — 2004. — Vol. 25. — P. 399-404.

Поступила в редакцию 02.04.2014 г.

*A.V. Shevchenko¹, V.I. Konenkov¹, E.Yu. Garbukov²,
M.N. Stakheeva²*

Associating of polymorphism in the promoter regions of genes of metalloproteinase (MMP2, MMP3, MMP9) with options of the clinical course of breast cancer in Russian women

¹Research Institute of Clinical and Experimental
Lymphology, Novosibirsk

²Research Institute of Oncology, Tomsk

There were analyzed associating of functional polymorphism of the promoter regions of genes MMP2 C—1306T, MMP 9 C -1562 T, MMP3 5A -1171 6A in a group of healthy women and

breast cancer patients in order to identify informative markers associated with the risk of developing the disease. The study included 395 DNA samples from women with breast cancer and 329 healthy women. Genotyping of polymorphisms was carried out by restriction analysis of amplification products (RFLP—analysis). Among female patients there was revealed significantly seldom a carrier of 6A6A MMP3-1117 and MMP 9-1562TT genotypes and also significantly increased the frequency of MMP3 5A6A genotype. The risk of lymph node metastasis reduced in patients with MMP9-1562CC genotype. Conversely heterozygosis at this position could be regarded as risk factor for metastasis. It was revealed associating of MMP3 5A6A genotype with the degree of malignancy.

Key words: breast cancer, polymorphism, matrix metalloproteinase