

*В.Н. Купень¹, Ж.Т. Исакова², С.Б. Мельнов³, Р.М. Смолякова⁴, Э.Т. Талайбекова²,
К.Б. Макиева⁵, Н.М. Алдашева⁶, А.А. Алдашев²*

Вклад полиморфных вариантов генов TP53 и XRCC1 в формирование предрасположенности к раку молочной железы среди женщин кыргызской и белорусской национальности — сравнительный анализ с использованием MDR-метода

¹ГУ Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь, Минск

²Институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек

³Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие «Бел НИЦ «Экология», Минск

⁴ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск

⁵Национальный центр онкологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек

⁶Кыргызско-Российский Славянский Университет, Медицинский факультет, Бишкек

Цель: С использованием биоинформатического метода сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR), позволяющего оценить вклад каждого из исследуемых генотипов, а также их взаимодействия — как снижающие, так и усиливающие влияния отдельных маркеров на возникновение заболевания, — выявить особенности взаимодействия и влияния полиморфных вариантов p.Q399R (rs25487) гена XRCC1 и p.P72R (rs1042522) гена TP53 в возрастании риска развития рака молочной железы (РМЖ) у женщин из Кыргызской Республики и Республики Беларусь.

Материалы и методы: В исследование были включены пациенты с клинически верифицированным диагнозом РМЖ 117 женщин из Кыргызской Республики (национальность — кыргызы) и 169 — из Республики Беларусь (национальность — белорусы). Группа сравнения (условно здоровые пациенты без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови): 102 пациента из Кыргызской Республики и 185 — из Республики Беларусь. Генотипы для полиморфных вариантов p.Q399R (rs25487) гена XRCC1 и p.P72R (rs1042522) гена TP53 определяли методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДФ). Анализ межгенных взаимодействий проводился с помощью программы MDR 3.0.2.

Результаты и обсуждение: С использованием алгоритма MDR определены сочетания генотипов (генетический профиль), значительно модифицирующие риск развития РМЖ. Генетическим профилем, приводящим к значительному возрастанию риска развития спорадических форм РМЖ является наличие

аллели Gln по однонуклеотидному полиморфизму (ОНП) p.Q399R (XRCC1) и аллели Pro по ОНП p.P72R (TP53).

При сравнении расчетных значений отношения шансов (ОШ) для двух выборок («Кыргызы» и «Белорусы») показаны следующие различия: протективный эффект для выборки «Кыргызы» имели сочетания генотипов — Arg/Arg (p.Q399R) / Arg/Arg (p.P72R) и Arg/Arg (p.Q399R) / Pro/Pro (p.P72R); для выборки «Белорусы» — Gln/Gln (p.Q399R) / Arg/Pro (p.P72R).

Увеличение риска развития РМЖ показано при следующих сочетаниях генотипов: для выборки «Кыргызы» — Arg/Gln (p.Q399R) / Arg/Pro (p.P72R); для выборки «Белорусы» — Arg/Gln (p.Q399R) / Arg/Arg (p.P72R) и Arg/Gln (p.Q399R) / Pro/Pro (p.P72R).

При математическом моделировании с использованием MDR был определен уровень статистической значимости для анализируемых моделей: для выборки «Белорусы» — $p=0,0038$, для выборки «Кыргызы» — $p=0,0005$.

Заключение: Для обеих этнических групп показано возрастание риска развития РМЖ при наличии аллели Gln по ОНП p.Q399R (XRCC1) в гетерозиготном состоянии: для выборки «Кыргызы» — ОШ=2,78 (95% доверительный интервал (ДИ)=[1,60-4,82], $p=0,001$); для выборки «Белорусы» — ОШ=1,85 (95% ДИ=[1,21-2,82]), $p=0,004$.

Сочетанное носительство аллелей Gln (p.Q399R, XRCC1) и Pro (p.P72R, TP53) статистически значимо повышает риск развития РМЖ как у пациентов из Кыргызской Республики (ОШ=2,894, 95% ДИ=[1,329-6,305]), так и для пациентов из Республики Беларусь (ОШ=3,014, 95% ДИ=[0,786-11,556]).

Ключевые слова: рак молочной железы, отношение шансов, полиморфизм, репарация, контроль клеточного цикла, кыргызская популяция, белорусская популяция, этнические особенности, TP53, XRCC1, Multifactor Dimensionality Reduction

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой серьезную медико-социальную проблему, значимость которой обусловлена его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа вновь выявленных случаев заболевания и высокой смертностью больных. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире ежегодно выявляется около 1,7 млн. новых случаев рака молочной железы [28].

По своей природе РМЖ — мультифакториальное заболевание, возникающее в результате сочетанного воздействия как генетических факторов, так и факторов окружающей среды. Общеизвестно, что чем более выраженной является наследственная составляющая и весомее вклад негативных факторов среды (химической, физической природы), тем выше вероятность развития патологии того или иного геноза. Общеизвестным является и тот факт, что суммарный вклад средне- и низкопенетрантных генов может быть сопоставим или даже превышать рассчитанный риск развития заболевания по сравнению с единичными высокопенетрантными генами [11]. Таким образом, одновременный анализ патогенетически значимых полиморфных вариантов средне- и низкопенетрантных генов в генезе РМЖ позволит точнее предсказать индивидуальный риск развития данного заболевания.

Генетическая предрасположенность к РМЖ определяется структурным и функциональным состоянием множества генов, в том числе генов *TP53* и *XRCC1*, экспрессия которых в пределах физиологической нормы обеспечивает стабильность генома [18].

Ген *TP53* — наиболее известный онко-супрессор и ключевой элемент пути, который позволяет приостановить клеточный цикл в неблагоприятных для роста клетки условиях, тем самым предотвращая появление ее резистентных клонов [25]. Отсутствие продукта гена *TP53* дестабилизирует геном — приблизительно 50% первичных опухолей человека несут мутации *TP53*. Наиболее значимым и связанным с риском РМЖ считается полиморфизм p.P72R [5, 7, 29]. Данная замена приводит к трансляции 2 разных вариантов белка p53: с аргинином (p53Arg) или пролином (p53Pro) в области, богатой пролиновыми остатками, которая вовлечена в апоптотическую деятельность p53. В ряде

клинических исследований было доказано, что эти белки — p53Arg (кодируемый аллелью G) и p53Pro (кодируемый аллелью C) — обладают различными функциональными и биохимическими свойствами: например, форма 72Arg p53 значительно эффективнее, чем форма 72Pro, запускает программированную клеточную смерть, обладает высокой геномной нестабильностью. Установлено, что полиморфизм p.P72R гена *TP53* в значительной степени способствует развитию регионарного метастазирования: при генотипе Arg/Arg РМЖ чаще характеризуется мультицентрическим характером роста, повышенным риском отдаленного метастазирования и плохими показателями общей и безрецидивной выживаемости. В отличие от этого при генотипе Pro/Pro РМЖ характеризуется низкой частотой лимфогенного метастазирования, уницентрическим ростом опухоли и низкой степенью злокачественности, что означает более благоприятное клиническое течение заболевания [8].

Белок, кодируемый геном *XRCC1*, считается интегральным регулятором эксцизионной репарации оснований (ЭРО). Некоторые полиморфные варианты данного гена характеризуются изменением конформации белка *XRCC1*, снижающей сродство к многокомпонентному белковому комплексу, участвующему в процессе репарации, уменьшая тем самым активность координатора эксцизионной репарации и скорость сборки всего комплекса. Один из известных ОНП гена *XRCC1* — p.Q399R, — представляет собой нуклеотидную замену в 399 кодоне и приводит к замене аминокислоты аргинин (Arg) на глутамин (Gln). Исследование функциональных последствий замены p.Q399R показало, что вариант генотипа A/A (Gln/Gln) связан с 3–4-кратным снижением репарационной мощности всего комплекса ЭРО [27]. Кроме того, как было продемонстрировано в исследовании Au W. et al., носительство аллели A связано с увеличением общей численности хромосомных делеций [6]. Замена аминокислоты в 399 кодоне способна полностью нарушить нативную конформацию *XRCC1* и, таким образом, привести к снижению функциональной способности всего репарационного комплекса [17]. Таким образом, предполагается, что в силу своей функциональной значимости полиморфизм p.Q399R может значительно модифицировать риск развития РМЖ [13, 30].

Гены *XRCC1* и *TP53*, как и большинство других генов, имеют в своей структуре полиморфные участки, кодирующие различающиеся по функциональной активности пептиды. Поэтому различные индивидуумы, в зависимости от особенностей комбинации генотипов, могут сохранять устойчивость или, наоборот, обна-

руживать повышенную предрасположенность к малигнизации ткани.

Каждая популяция имеет свой специфический набор генотипов и аллелей, а также характеризуется определенным типом питания (диетой), образом жизни, влиянием экологических факторов различной этиологии. В этой связи, результаты молекулярно-генетических исследований, касающихся ассоциации вариантов полиморфных локусов с многофакторными заболеваниями, полученные на одной популяции, далеко не всегда совпадают с данными, полученными на других этнических группах. В связи с этим для выявления генетических факторов повышенного риска развития РМЖ целесообразно исследовать каждую популяцию в отдельности.

В настоящее время одним из наиболее эффективных алгоритмов для анализа взаимодействий неаллельных генов является биоинформатический метод сокращения многофакторной размерности Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) [12, 23].

Метод MDR позволяет оценить вклад каждого из исследуемых генотипов, их взаимодействия, учитывая как снижающие, так и усиливающие влияния отдельных маркеров на возникновение заболевания, что дает возможность уменьшить размерность числа рассчитываемых параметров при одновременной оценке большого числа маркеров. Вклад каждого гена и/или их взаимодействия оценивается величиной энтропии H , выраженной в %, где 100% генотип однозначно определяет, к какому классу (больных или здоровых) относится индивид; соответственно 0% — генотип не играет никакой роли в предрасположенности к заболеванию. В программе MDR путем многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается оптимальная модель ген-генного взаимодействия, позволяющая с высокой точностью предсказать наличие или отсутствие предрасположенности к определенному заболеванию. Для каждой из этих моделей программы определяют сбалансированную точность (Balanced Accuracy), которая зависит от чувствительности и специфичности модели, определенными по доле верно и неверно классифицированных моделью случаев при многократных перекрестных проверках. Модель характеризуется определенными параметрами, которые позволяют сделать заключение о ее предсказательной силе: чувствительность (Sensitivity, Se), специфичность (Specificity, Sp), сбалансированная точность (Balanced Accuracy, Bal. Acc.) и ошибка предсказания (Prediction Error).

Важное преимущество метода MDR заключается в возможности его использования в выборках относительно небольших объемов [20-22]. Кроме того, MDR позволяет проводить

статистическую оценку валидности или воспроизводимости тестируемых моделей (cross-validation consistency, CVC), а также расчет ошибки предсказания модели (prediction error, Pre.). В программе MDR мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенного и пониженного риска развития заболевания, что уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров. С помощью многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, позволяющая с наиболее высокой точностью и, соответственно, с наименьшей ошибкой, предсказать респонденту наличие или отсутствие предрасположенности к определенным болезням.

Метод MDR активно используется для описания взаимодействий неаллельных генов для различных мультифакториальных патологий: РМЖ [9,15,24], рак легкого [16,19], диабет [26,31], артериальная гипертензия [10,14] и др.

Таким образом, цель данного исследования — с помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction выявить особенности взаимодействия полиморфных вариантов p.Q399R (rs25487) гена *XRCC1* и p.P72R (rs1042522) гена *TP53*, отвечающих за высокий риск развития РМЖ, а также провести сравнительную оценку данного эффекта для двух национальных групп из Центрально-Азиатского (Кыргызская Республика) и Восточно-Европейского (Республика Беларусь) регионов.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты с клинически верифицированным диагнозом РМЖ: 117 женщин из Кыргызской Республики (национальность — кыргызы) и 169 — из Республики Беларусь (национальность — белорусы), — а также группа сравнения (условно здоровые пациенты без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови): 102 пациента из Кыргызской Республики и 185 — из Республики Беларусь. Группы сравнения соответствовали по возрасту и этническому составу выборкам больных РМЖ (соответственно для каждой национальности). Возрастная медиана для пациентов с РМЖ из Кыргызской Республики соответствовала 50,0 лет (возрастной диапазон 22,0-77,0 лет), из Республики Беларусь — 45,0 лет (возрастной диапазон 29,1-54,1 года).

Критериями отбора (для обеих популяций) пациентов с РМЖ для исследования являлись: 1) отсутствие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1* (с.5238insC, с.185delAG, с.300T>G, с.4153delA), *BRCA2* (с.6174delT) и *CHEK2* (с.1100delC); 2) отсутствие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм РМЖ; 3) отсутствие ранней манифестации заболевания.

Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований.

Результаты молекулярно-генетического анализа для полиморфных вариантов p.Q399R (*XRCC1*) и p.P72R (*TP53*) для пациентов из Кыргызской Республики представлены

в [1], аналогичные данные для пациентов из Республики Беларусь дискутировались в [2,3].

Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программы MDR v.3.0.2 [12]. Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ, который служит альтернативой логистической регрессии для обнаружения и описания нелинейного типа взаимодействия между дискретными генетическими предикторами [20-22].

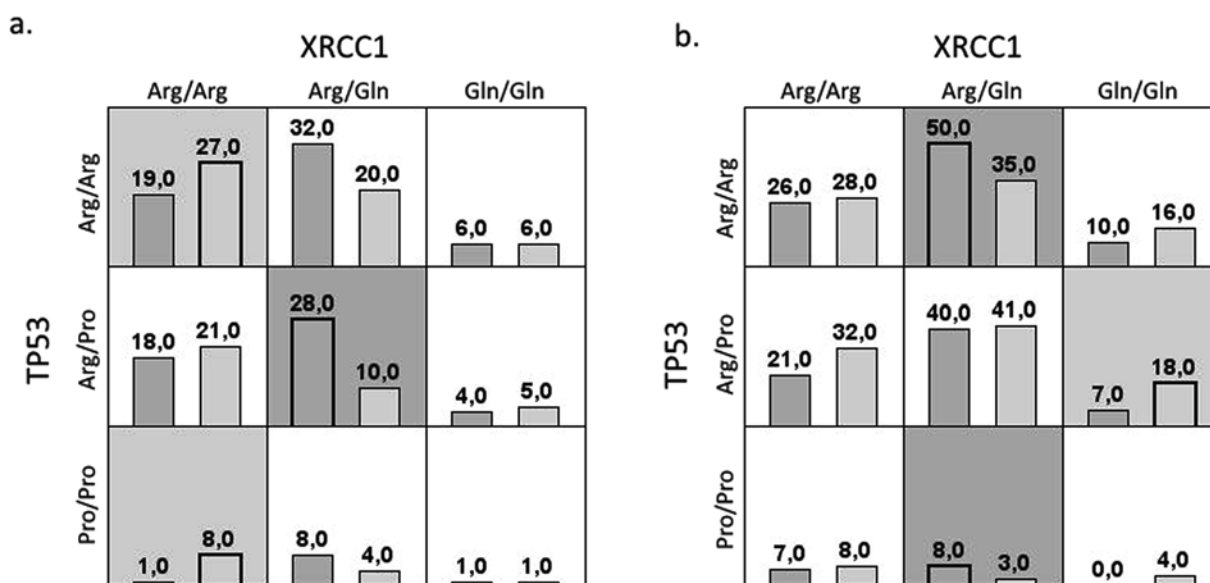
Результаты и обсуждение

В проведенном исследовании были проанализированы все возможные комбинации патогенетически значимых полиморфных вариантов р.Q399R (*XRCC1*) и р.P72R (*TP53*) у пациентов с РМЖ и в группе сравнения как для кыргызской (выборка «Кыргызы»), так и белорусской (выборка «Белорусы») популяций.

Для поиска полигенных ассоциаций методом «случай-контроль» нами был использован алгоритм снижения размерности MDR (www.multifactorialdimensionalityreduction.org). Принцип работы данного алгоритма заключается в следующем: на первом этапе все данные (результаты генотипирования) случайным образом делят на две выборки — обучающую (9/10 данных) и тестовую (1/10 данных). Далее, для каждой комбинации аллелей и генотипов, присутствующей в обучающей выборке, рассчитывается параметр, характеризующий соотношение количества больных и здоровых, несущих эту комбинацию, и в зависимости от величины этого параметра комбинации классифицируются на

категории, например, высокого или низкого риска. Таким образом, осуществляется переход от n-мерного пространства всех единичных полиморфных участков и фенотипа к двумерному пространству, где одно измерение — это уровень риска, а второе — носительство данной комбинации аллелей. Среди всех комбинаций будет существовать такая, которая имеет наименьшую ошибку классификации в обучающей (Training Accuracy) и тестовой (Testing Accuracy) выборках. При этом разбиение на группы производят минимум 10 раз, изменяя каждый раз параметры генератора случайных чисел. Параметр согласованности модели (Cross Validation Consistency) показывает, сколько раз из этих 10 она была найдена как лучшая. Модель считается валидированной, если ее согласованность не меньше 90%.

В процессе моделирования нами были использованы высоко консервативные настройки поиска конфигурации модели, которые позволили однозначно дифференцировать наличие/отсутствие статистически значимых эффектов: количество атрибутов (attribute count range) — от 1 до n (где n — количество переменных в модели); воспроизводимость модели (cross-validation count) — 10; анализ топ-моделей (track top models) — 1000; поиск конфигурации модели (search method configuration) — exhaustive; метод сравнения (ambiguous cell analysis) — fisher's exact test; классификация ячеек (ambiguous cell assignment) — unclassified.



1* (белый цвет) – различия между частотой встречаемости генотипа в основной группе и группе сравнения статистически незначимы
 2* (темно-серый цвет) – сочетание генотипов, связанное с высоким риском развития РМЖ (патогенетический эффект)
 3* (светло-серый цвет) – сочетание генотипов, связанное с низким риском развития РМЖ (протективный эффект)

Рис. 1. Комбинации генотипов а рамках моделирования эффекта межгенных взаимодействий для ОНП, статистически значимо увеличивающих риск развития РМЖ:
 а – расчетные значения для пациентов из Кыргызской Республики («Кыргызы»);
 б – расчетные значения для пациентов из Республики Беларусь («Белорусы»)

В результате проведенного моделирования межгенных взаимодействий с использованием программы MDR 3.0.2 были определены модели, обладающие наилучшими значениями предсказательной силы, чувствительности и специфичности из всех рассчитанных. Число предикторов в обеих моделях («Кыргызы» и «Белорусы») — 2 (рис. 1).

Таким образом, при сравнении расчетных значений ОШ для двух выборок («Кыргызы» и «Белорусы») нами показаны следующие различия:

1. протективный эффект для выборки «Кыргызы» имели сочетания генотипов: Arg/Arg (p.Q399R) / Arg/Arg (p.P72R) — ОШ=0,539 (95% ДИ=[0,278-1,041]); Arg/Arg (p.Q399R) / Pro/Pro (p.P72R) — ОШ=0,101 (95% ДИ=[0,012-0,824]). Для выборки «Белорусы»: Gln/Gln (p.Q399R) / Arg/Pro (p.P72R) — ОШ=0,401 (95% ДИ=[0,163-0,985]);

2. увеличение риска развития РМЖ показано при следующих сочетаниях генотипов для выборки «Кыргызы»: Arg/Gln (p.Q399R) / Arg/Pro (p.P72R) — ОШ=2,894 (95% ДИ=[1,329-6,305]). Для выборки «Белорусы»: Arg/Gln (p.Q399R) / Arg/Arg (p.P72R) — ОШ=1,801 (95% ДИ=[1,098-2,952]) и Arg/Gln (p.Q399R) / Pro/Pro (p.P72R) — ОШ=3,014 (95% ДИ=[0,786-11,556]).

При математическом моделировании с использованием MDR был определен уровень статистической значимости для анализируемых моделей: для выборки «Белорусы» — $p=0,0038$, для выборки «Кыргызы» — $p=0,0005$.

Соответственно, для обеих этнических групп нами показано возрастание риска развития РМЖ при наличии патогенетически значимой аллели Gln по ОНП p.Q399R (XRCC1). Наличие же генотипов Arg/Arg и Gln/Gln по данному ОНП, наоборот, было ассоциировано с протективным эффектом (т.е. со снижением риска развития РМЖ относительно среднепопуляционного). Схожие результаты были показаны в исследовании [4]. Так, в казахской группе пациентов с РМЖ было выявлено статистически достоверное увеличение частоты встречаемости гетерозиготного генотипа Arg/Gln по сравнению с группой сравнения — ОШ=1,92 (95% ДИ=[1,21-3,05]), $p=0,02$.

В то же время, вклад ОНП p.P72R (TP53) в риск развития РМЖ для обеих этнических групп оказался не менее выраженным. Так, при наличии генотипа Arg/Gln (p.Q399R) / Arg/Pro (p.P72R) риск развития РМЖ увеличился вдвое по сравнению с генотипом Arg/Gln (p.Q399R) / Arg/Arg (p.P72R) — ОШ=[2,67-2,80] против ОШ=1,43.

Таким образом, сочетанное носительство аллели Gln (p.Q399R, XRCC1) и Pro (p.P72R, TP53) способно статистически значимо и значительно модифицировать риск развития РМЖ в сторону

его увеличения. Для обеих этнических групп показано возрастание риска развития РМЖ при наличии аллели Gln по ОНП p.Q399R (XRCC1) в гетерозиготном состоянии: для выборки «Кыргызы» — ОШ=2,78 (95% ДИ=[1,60-4,82]), $p=0,001$; для выборки «Белорусы» — ОШ=1,85 (95% ДИ=[1,21-2,82]), $p=0,004$.

Сочетанное носительство аллелей Gln (p.Q399R, XRCC1) и Pro (p.P72R, TP53) статистически значимо ($p<0,05$) повышает риск развития РМЖ как у пациентов из Кыргызской Республики (ОШ=2,894, 95% ДИ=[1,329-6,305]), так и для пациентов из Республики Беларусь (ОШ=3,014, 95% ДИ=[0,786-11,556]).

Заключение

С использованием алгоритма Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) определены сочетания генотипов (генетический профиль), значительно модифицирующие риск развития РМЖ. Генетическим профилем, приводящим к значительному возрастанию риска развития спорадических форм РМЖ является наличие аллели Gln по ОНП p.Q399R (XRCC1) и аллели Pro по ОНП p.P72R (TP53).

Данная зависимость показана на обеих исследованных выборках, что может служить бесспорным доказательством идентичности (или, по крайней мере, схожести) механизмов злокачественной трансформации при РМЖ при межгенных взаимодействиях и участии в сигнальных путях генов XRCC1 и TP53. Однако наличие факта наиболее выраженного патогенетического эффекта именно при гетерозиготном носительстве по ОНП p.Q399R (XRCC1) предрасполагает к дальнейшему изучению данной проблематики.

В итоге, выделение генетических факторов риска развития онкологических заболеваний и формирование групп пациентов повышенного риска развития РМЖ является принципиально важным, поскольку позволит врачам-онкологам и медицинским генетикам предпринять все необходимые профилактические меры для подавления развития патологического процесса на ранних этапах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Исакова Ж.Т., Талайбекова Э.Т., Макиева К.Б. и др. Ассоциация полиморфных маркеров Arg399Gln гена XRCC1 и Arg72Pro гена p53с раком молочной железы у женщин кыргызской национальности // Молекулярная медицина. — 2016. — № 2. — С. 40–44.
- Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Вклад полиморфных вариантов p.P72R (TP53) и p.V353A (HMMR) в генез спорадических случаев рака молоч-

- ной железы // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 4 (46). — С. 40–46.
3. Кипень В.Н., Мельнов С.Б., Смолякова Р.М. Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе спорадических форм рака молочной железы // Экологическая генетика. — 2015. — Т.13. — № 4. — С. 91–98.
 4. Неупокоева А.С., Шарафутдинова Д.А., Попова И.В. и др. Выявление ассоциации полиморфных вариантов Arg194Trp и Arg399Gln гена репарации XRCC1 с раком молочной железы в Казахстане // Док. Нац. Академ. наук Республики Казахстан. — 2013. — С. 68–74.
 5. Aittomäki K., Heikkilä P., Blomqvist C. et al. Breast cancer patients with p53 Pro72 homozygous genotype have a poorer survival // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 15;11(14). — P. 5098–5103.
 6. Au W.W., Salama S.A., Sierra-Torres C.H. Functional characterization of polymorphisms in DNA repair genes using cytogenetic challenge assays // Environ Health Perspect. — 2003. — P. 1843–1850.
 7. BCAC Commonly studied single-nucleotide polymorphisms and breast cancer: results from the Breast Cancer Association Consortium // J. Natl. Cancer Inst. — 2006. — 4;98(19). — P. 1382–1396.
 8. Denisov E.V., Cherdyntseva N.V., Litvyakov N.V. et al. TP53 mutations and Arg72Pro polymorphism in breast cancers // Cancer Genet. Cytogenet. — 2009. — P. 93–95.
 9. Fu O.Y., Chang H.W., Lin Y.D. et al. Breast cancer-associated high-order SNP-SNP interaction of CXCL12/CXCR4-related genes by an improved multifactor dimensionality reduction (MDR-ER) // Oncol. Rep. — 2016. — P. 1739–1747.
 10. Gola D., König IR Identification of interactions using model-based multifactor dimensionality reduction // BMC Proc. — 2016. — P. 135–139.
 11. Garcia-Closas M., Chanock S. Genetic susceptibility loci for breast cancer by estrogen receptor status // Clin. Cancer Res. — 2008. — P. 8000–8009.
 12. Hahn L.W., Ritchie M.D., Moore J.H. Multifactor dimensionality reduction software for detecting gene-gene and gene-environment interactions // Bioinformatics. — 2003. — P. 376–82.
 13. Huang Y., Li L., Yu L. et al. XRCC1 Arg399Gln, Arg194Trp and Arg280His polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis // Mutagenesis. — 2009. — P. 331–339.
 14. Kohli S., Kumar R., Gupta M. et al. Impact of interactions between risk alleles on clinical endpoints in hypertension // Heart Asia. — 2016. — P. 83–89.
 15. Luo W.P., Li B., Lin F.Y. et al. Joint effects of folate intake and one-carbon-metabolizing genetic polymorphisms on breast cancer risk: a case-control study in China // Sci. Rep. — 2016. — P. 29555.
 16. Marcus M.W., Raji O.Y., Duffy S.W. et al. Incorporating epistasis interaction of genetic susceptibility single nucleotide polymorphisms in a lung cancer risk prediction model // Int. J. Oncol. — 2016. — P. 361–370.
 17. Masson M., Niedergang C., Schreiber V. et al. XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage // Mol. Cell. Biol. — 1998. — P. 3563–3571.
 18. Mathews L., Cabarcas S., Hurt E. DNA Repair of Cancer Stem Cells // Springer. — 2013. — P. 178 (ISBN 978-94-007-4590-2).
 19. Mei C., Hou M., Guo S. et al. Polymorphisms in DNA repair genes of XRCC1, XPA, XPC, XPD and associations with lung cancer risk in Chinese people // Thorac. Cancer. — 2014. — P. 232–242.
 20. Moore J. Computational analysis of gene-gene interactions using multifactor dimensionality reduction // Expert review of molecular diagnostics. — 2004. — 4 (6). — P. 795–803.
 21. Moore JH, Gilbert JC, Tsai CT [et al.] A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility // Journal of Theoretical Biology. — 2006. — Vol. 241 (2). — P. 252–261.
 22. Moore J.H., Williams S.M. Epistasis and its implications for personal genetics // In: Am. J. Hum. Genet. — 2009. — P. 309–320.
 23. Motsinger AA, Ritchie MD Multifactor dimensionality reduction: an analysis strategy for modelling and detecting gene-gene interactions in human genetics and pharmacogenomics studies // Hum Genomics. — 2006. — P. 318–328.
 24. Naushad S.M., Vijayalakshmi S.V., Rupasree Y. et al. Multifactor dimensionality reduction analysis to elucidate the cross-talk between one-carbon and xenobiotic metabolic pathways in multi-disease models // Mol. Biol. Rep. — 2015. — P. 1211–1224.
 25. Rivlin N., Brosh R., Oren M. et al. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis // Genes & Cancer. — 2012. — P. 466–474
 26. Rizvi S., Raza S.T., Rahman Q. et al. Role of GNB3, NET, KCNJ11, TCF7L2 and GRL genes single nucleotide polymorphism in the risk prediction of type 2 diabetes mellitus // Biotech. — 2016. — P. 255.
 27. Slyskova J., Dusinska M., Kuricova M. et al. Relationship between the capacity to repair 8-oxoguanine, biomarkers of genotoxicity and individual susceptibility in styrene-exposed workers // Mutat Res. — 2007. — P. 101–111.
 28. The International Agency for Research on Cancer (IARC) is part of the World Health Organization // PRESS RELEASE N° 223. — 12 Dec. 2013.
 29. Toyama T., Zhang Z., Nishio M. et al. Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast cancer patients // Breast Cancer Res. — 2007. — Vol. 9 (3). — R34. — P. 1–10.
 30. Wu K., Su D., Lin K. et al. XRCC1 Arg399Gln gene polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis based on case-control studies // Asian Pac J. Cancer Prev. — 2011. — P. 2237–2243.
 31. Xiao S., Zeng X., Fan Y. et al. Gene Polymorphism Association with Type 2 Diabetes and Related Gene-Genes and Gene-Environment Interactions in a Uyghur Population // Med. Sci. Monit. — 2016. — P. 474–487.

Поступила в редакцию 10.10.2016 г.

V.N. Kipen¹, Zh.T. Isakova², S.B. Melnov³,
R.M. Smolyakova⁴, E.T. Talaibekova²,
K.B. Makieva⁵, N.M. Aldasheva⁶, A.A. Aldashev²

Contribution of polymorphic variation of TP53 and XRCC1 genes to the susceptibility to breast cancer for women of Kyrgyz and Belarusian nationality — a comparative study on multifactor dimensionality reduction methods

¹Scientific Practical Centre of the State Committee of Forensic Expertises, Minsk, Republic of Belarus;

²Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan;

³Belarusian Research Center «Ecology», Minsk, Republic of Belarus;

⁴N.N. Alexandrov Republican Scientific Practical Center of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus;

⁵National Center of Oncology, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan;

⁶Kyrgyz-Russian Slavic University, Medical Faculty, Bishkek, Republic of Kyrgyzstan

Basing on Multifactor Dimensionality Reduction method we showed that polymorphic variants p.Q399R (rs25487, *XRCC1*) and p.P72R (rs1042522, *TP53*) correlated with increased risk of breast cancer for women from the Kyrgyz Republic and the Republic of Belarus. Cohort for investigation included patients with clinically verified breast cancer: 117 women from the Kyrgyz Republic (nationality — Kyrgyz) and 169 — of the Republic of Belarus (nationality — Belarusians). Group for comparison included (healthy patients without history of cancer pathology at the time of blood sampling) 102 patients from the Kyrgyz Republic, 185 — from the Republic of Belarus. Respectively genotyping of polymorphic variants p.Q399R (rs25487, *XRCC1*) and p.P72R (rs1042522, *TP53*) was done by PCR-RFLP. Analysis of the intergenic interactions conducted with MDR 3.0.2 software. Both ethnic groups showed an increase of breast cancer risk in the presence of alleles for SNPs Gln p.Q399R (*XRCC1*) in the heterozygous state: for the group “Kyrgyz” — OR=2,78 (95% CI=[1,60-4,82]), p=0,001; for the group “Belarusians” — OR=1,85 (95% CI=[1,21-2,82]), p=0,004. Carriers with combination of alleles Gln (p.Q399R, *XRCC1*) and Pro (p.P72R, *TP53*) showed statistically significance increases of breast cancer risk as for patients from the Kyrgyz Republic (OR=2,89, 95% CI=[1,33-6,31]), so as for patients from the Republic of Belarus (OR=3,01, 95% CI=[0,79-11,56]).

Key words: breast cancer, odds ratio, polymorphism, repair, control of cell cycle, Kyrgyz population, Belarusian population, ethnic characteristics, *TP53*, *XRCC1*, Multifactor Dimensionality Reduction