

*Ж.Т. Исакова¹, В.Н. Кипень², Э.Т. Талайбекова¹, К.А. Айтбаев¹, Н.М. Алдашева^{1,4},
К.Б. Макиева³, Семетей кызы Айгуль⁴, Н.М. Букуев³, Э.А. Тилеков³, Б.О. Шаимбетов³,
И.О. Кудайбергенова⁵*

Межгенные взаимодействия и вклад генов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2 в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности

¹Институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек,

²ГНУ «Институт генетики и цитологии» Национальной академии наук Беларуси, Минск,

³Национальный центр онкологии и гематологии Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек,

⁴Кыргызско-Российский Славянский университет, Бишкек,

⁵Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Бишкек

Цель: Изучить межгенные взаимодействия и вклад полиморфных сайтов p.Arg72Pro (ген TP53), p.Gln399Arg (ген XRCC1), p.Arg194Trp (ген XRCC1), g.4682G>A (ген TNF α), p.Val353Ala (ген HMMR), c.14+309T>G (ген MDM2), g.38444T>G (ген PALB2) в формирование предрасположенности к раку молочной железы (РМЖ) у женщин кыргызской национальности.

Материалы и методы. В исследование были включены 103 женщины с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ и 102 женщины без онкопатологии в анамнезе. Генотипирование по полиморфным сайтам проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Анализ межгенных взаимодействий проводился с использованием программы MDR 3.0.2.

Результаты. Гетерозиготный вариант Gln/Arg по полиморфному сайту p.Gln399Arg гена XRCC1 (ОШ=3,15; 95% ДИ 1,78-5,58), а также сочетанные носительства вариантов Arg/Gln // Arg/Pro генов XRCC1 (p.Gln399Arg) / TP53 (p.Arg72Pro) (ОШ=3,21; 95% ДИ 1,21-8,47), Arg/Gln // T/T генов XRCC1 (p.Gln399Arg) / MDM2 (c.14+309T>G) (ОШ=3,18; 95% ДИ 0,99-10,70), Arg/Gln // G/G и Arg/Gln // G/A генов XRCC1 (p.Gln399Arg) / TNF α (g.4682G>A) (ОШ=3,84; 95% ДИ 1,84-7,90 и ОШ=3,91 95% ДИ 1,29-8,51, соответственно), Arg/Gln // T/T генов XRCC1 (p.Gln399Arg) / PALB2 (p.Thr1100=) (ОШ=2,92; 95% ДИ=1,59-5,37), Arg/Gln // Arg/Arg и Arg/Gln // Arg/Trp для полиморфных сайтов p.Gln399Arg и p.Arg194Trp гена XRCC1 (ОШ=2,48; 95% ДИ 1,12-5,19 и ОШ=2,90; 95% ДИ 1,04-8,12, соответственно) ассоциированы с развитием РМЖ у женщин кыргызской национальности.

Заключение. Результаты настоящего исследования констатируют, что сочетанные носительства отдельных вариантов полиморфных сайтов в генах TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2 ассоциированы с повышенным риском развития РМЖ у женщин кыргызской национальности.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм, гены, TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2, PALB2, кыргызская популяция

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одним из самых распространенных видов онкологических заболеваний у женщин. Число женщин, заболевших РМЖ, в мире ежегодно увеличивается [11]. В Кыргызстане наблюдается стойкий рост и омоложение заболеваемости, причём у большинства женщин РМЖ диагностируется на поздней (III-IV) стадии, когда лечение становится затратным и малоэффективным [17].

Провоцирующими факторами, способствующими росту заболеваемости РМЖ, являются загрязнение окружающей среды, хронический стресс, курение, высокая инфицированность населения онковирусами, избыточное употребление фастфуда, приготовленного из дешёвых генно-модифицированных сортов овощей, фруктов и мяса. При провоцирующем действии факторов внешней среды злокачественные новообразования гораздо чаще возникают у лиц с наследственной предрасположенностью [3].

Для РМЖ характерен свой специфический набор генов предрасположенности, но в то же время не известно, взаимодействием скольких генов определяется развитие РМЖ. С исполь-

зованием метода полногеномного поиска ассоциаций (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS) уже идентифицировано более 90 генов-кандидатов РМЖ [10]. Среди генов предрасположенности к РМЖ особое место занимают гены *TP53*, *XRCC1*, *TNF α* , *HMMR*, *MDM2* и *PALB2* [8,13,32]. Сочетанное носительство отдельных вариантов полиморфных сайтов различных генов может обуславливать индивидуальные особенности предрасположенности к одному и тому же заболеванию.

Изучение генетической основы развития РМЖ необходимо как для построения целостной картины патогенеза заболевания, так и для оценки риска предрасположенности к РМЖ, а также ранней диагностики и проведения индивидуальных профилактических мероприятий, предотвращающих развитие данного заболевания.

Цель исследования: Изучить межгенные взаимодействия и вклад вариантов полиморфных сайтов генов *TP53*, *XRCC1*, *TNF α* , *HMMR*, *MDM2* и *PALB2* в формирование предрасположенности к раку молочной железы у женщин кыргызской национальности.

Материалы и методы

Исследование проведено по типу случай-контроль и включает 205 женщин кыргызской национальности, из которых 103 женщины с гистологически верифицированным диагнозом РМЖ (основная группа) и 102 женщины без онкопатологии в индивидуальном анамнезе (группа сравнения). Средний возраст женщин с РМЖ составил 50,3±18,1 лет, в группе сравнения – 45,8±8,7 лет.

После разъяснительной беседы и добровольного согласия в письменной форме всех обследуемых пациентов сделан забор 5 мл венозной крови для проведения молекулярно-генетических исследований. ДНК выделяли стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции. Идентификацию генотипа в полиморфных сайтах *TP53* (rs104252), *XRCC1* (rs25487 и rs1799782), *TNF α* (rs1800629) *HMMR* (rs299290), *MDM2* (rs2279744) и *PALB2*

(rs45516100) проводили методом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ). Краткая характеристика исследованных *однонуклеотидных полиморфизмов* (ОНП) представлена в табл. 1.

Информация о последовательностях олигонуклеотидов для анализируемых ОНП, а также об используемой эндонуклеазе рестрикции представлены в табл. 2.

Аmplification исследованных полиморфных сайтов проводили в 20 мкл реакционной смеси. В состав реакционной смеси входили: SynTaq-полимераза (ООО «Синтол», РФ); 10x ПЦР-буфер (100 мМ Трис-НСl, 500 мМ КСl, 0,8% Nonidet P40, рН=8,8), 50 мМ раствор MgCl₂ (финальная концентрация ионов Mg²⁺ – 3,0 мМ); 2,0 мМ раствор смеси дНТФ; смесь прямого и обратного праймеров в концентрации 5,0 мкМ.

Для нахождения различий между номинальными показателями использовали метод χ -квадрат. Уровень статистической значимости p при множественных сравнениях вычислялся экспериментально для каждого конкретного случая (сравнения) в процессе моделирования в пакете SPSS v.20.0. Использовали точный критерий Фишера, основанный на пермутации (англ. permutation) – уровень p вычисляется по формулам комбинаторной теории вероятностей. Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился с путем вычисления показателя отношения шансов (ОШ) для аллелей каждого анализируемого полиморфного сайта (с расчетом 95% ДИ). Статистическая обработка данных проводилась с использованием SPSS v.20.0 (IBM, США).

Анализ межгенных взаимодействий проводился биоинформатическим методом многофакторного сокращения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) с использованием размещенного в открытом доступе (англ. open-source software) ПО MDR v.3.0.2. (<http://www.multifactor dimensionality reduction.org/>). В процессе моделирования 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) – 100; анализ топ-моделей (track top models) – 1000; поиск конфигурации модели (search method configuration) – всесторонний (exhaustive); метод сравнения (ambiguous cell analysis) – точный

Таблица 1. Краткая характеристика исследованных однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП)

Ген	Хромосома	Локализация в гене	ОНП	Аминокислотная замена
TP53	17p13.1	экзон 4	rs1042522	p.Arg72Pro
XRCC1	19q13.2	экзон 10	rs25487	p.Gln399Arg
XRCC1	19q13.2	экзон 6	rs1799782	p.Arg194Trp
TNF	6p21.1-21.3	промотор	rs1800629 (g.4682G>A)1	-
HMMR	5q34	экзон 11	rs299290	p.Val353Ala
MDM2	12q14.3-q15	промотор	rs2279744 (c.14+309T>G)2	-
PALB2	16p12.2	экзон 12	rs45516100 (g.38444T>G)3	p.Thr1100=

1 – HGVS Names: NG_007462.1
 2 – HGVS Names: NM_002392.5
 3 – HGVS Names: N_сцG_007406.1

Таблица 2. Структура праймеров для амплификации фрагментов в полиморфных сайтах генов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2

Полиморфизм (ген)	Последовательность олигонуклеотида 5'>3'	Эндонуклеаза рестрикции	Ссылка
p.Arg72Pro (TP53)	F: 5'-TTGCCGTCCCAAGCAATGGATGA-3' R: 5'-TCTGGGAAGGGACAGAAGATGAC-3'	BstUI	[20]
p.Gln399Arg (XRCC1)	F: 5'-TGCTTTCTCTGTGTCCA-3' R: 5'-TCCAGCCTTTTCTGATA-3'	MspI	[9]
p.Arg194Trp (XRCC1)	F: 5'-GCCCGTCCCAGGTA-3' R: 5'-AGCCCCAAGACCCTTTCAC-3'	MspI	[9]
g.4682G>A (TNF α)	F: 5'-GGAGGCAATAGGTTTTGAGGGCCAT-3' R: 5'-CTGTCTCGGTTTCTTCCATGGCG-3'	NcoI	[6]
p.Val353Ala (HMMR)	F: 5'-ACCTCACAATGCCATTCCAA-3' R: 5'-TTGCTTGACCAGCCTTTCAG-3'	MseI	[1]
c.14+309T>G (MDM2)	F: 5'-CGGGAGTTCAGGGTAAAGGT-3' R: 5'-AGCAAAGTCGGTGCTTACCTG-3'	MspAll	[20]
g.38444T>G (PALB2)	F: 5'-TGTCCACCCATAGAGTAGCA-3' R: 5'-CTCAACAGTTCCTAGACGGCA-3'	HinfI	[2]

тест Фишера (Fisher's exact test); классификация ячеек (ambiguous cell assignment) – неклассифицированные (unclassified). Математической базой данной программы является непараметрический кластерный анализ для обнаружения и описания нелинейного типа взаимодействия между дискретными генетическими атрибутами.

Результаты

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным сайтам генов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2 у женщин с РМЖ и в группе сравнения

Нами изучено распределение аллелей для ОНП в генах: TP53 (p.Arg72Pro), XRCC1 (p.Arg399Gln и p.Arg194Trp), TNF α (g.4682G>A), HMMR (p.Val353Asp), MDM2 (c.14+309T>G), PALB2 (g.38444T>G), – у женщин с РМЖ и в группе сравнения (табл. 3).

В группе сравнения распределение генотипов по всем проанализированным сайтам соответствовало ожидаемому распределению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Анализ полиморфизма p.Arg399Gln гена XRCC1 выявил статистически значимые различия в распределении частот генотипов между пациентами с РМЖ и женщинами из группы сравнения ($\chi^2=15,93$, $p=0,0004$) (таблица 3). В группе больных РМЖ наблюдалось достоверное увеличение частоты гетерозиготного генотипа Arg/Gln (61,2% и 33,3%, соответственно) и снижение частоты гомозиготного генотипа Arg/Arg по отношению к группе сравнения (32,0% и

54,9%, соответственно). Таким образом, у женщин кыргызской национальности гетерозиготный генотип Arg/Gln по полиморфизму p.Gln399Arg гена XRCC1 является генетическим маркером, ассоциированным с повышенной вероятностью развития РМЖ (ОШ=3,15, 95% ДИ 1,78-5,58), $p=0,0003$), тогда как генотип Arg/Arg, напротив, ассоциирован с протективным эффектом. При доминантной модели наследования наличие генотипов Arg/Gln или Gln/Gln также статистически значимо ассоциировано с повышенной вероятностью развития РМЖ – ОШ=2,58, 95% ДИ 1,46-4,56, $p=0,001$. В то же время наличие аллеля Gln по полиморфизму p.Gln399Arg гена XRCC1 при данном объеме выборок оказалось связано с риском развития РМЖ только на уровне тенденции – $p=0,05$.

Анализ полиморфных маркеров TP53 (p.Arg72Pro), XRCC1 (p.Arg194Trp), TNF α (g.4682G>A), HMMR (p.Val353Ala), MDM2 (c.14+309T>G), PALB2 (g.38444T>G) не выявил статистически значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей между больными РМЖ и женщинами из группы сравнения ($p > 0,05$).

Сочетанное носительство отдельных вариантов генов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2, PALB2, ассоциированных с РМЖ

При оценке сочетанного носительства вариантов полиморфных сайтов генов TP53 (p.Arg72Pro), XRCC1 (p.Arg194Trp и p.Arg194Trp), TNF α (g.4682G>A), HMMR

Таблица 3. Результаты генотипирования по семи исследуемым полиморфизмам шести генов в группе больных с РМЖ (103 чел.) и практически здоровых женщин кыргызской национальности (102 чел.)

Полиморфизм (ген)	Генотип /аллель	Больные РМЖ, % (абс.)	Группа сравнения, % (абс)	p	ОШ (95% ДИ)	
p.Arg72Pro (TP53)	Arg/Arg	47,6%(49)	52,0%(53)	0,413	0,84 (0,48-1,45)	
	Arg/Pro	43,7%(45)	35,3%(36)		1,42 (0,81-2,50)	
	Pro/Pro	8,7%(9)	12,7%(13)		0,66 (0,27-1,61)	
	Arg/Arg //Arg/Pro	Arg/Arg	91,3% (94)	87,3% (89)	0,377	0,66 (0,27-1,61)
		Pro/Pro	8,7% (9)	12,7% (13)		1,53 (0,62-3,74)
	Arg/Arg / Pro/Pro	Arg/Arg	47,6% (49)	52,0% (53)	0,577	0,84 (0,48-1,45)
		Arg/Pro / Pro/Pro	52,4% (54)	48,0% (49)		1,19 (0,69-2,06)
Аллель Arg	Аллель Arg	69,4%	69,6%	0,971	0,99 (0,65-1,51)	
	Аллель Pro	30,6%	30,4%		1,01 (0,66-154)	
p.Gln399Arg (XRCC1)	Arg/Arg	32,0% (33)	54,9% (56)	0,0003	0,39 (0,22-0,68)	
	Arg/Gln	61,2% (63)	33,3% (34)		3,15 (1,78-5,58)	
	Gln/Gln	6,8% (7)	11,8% (12)		0,55 (0,21-1,45)	
	Arg/Arg // Gln/Gln	Arg/Arg	32,0% (33)	54,9% (56)	0,001	0,39 (0,22-0,68)
		Arg/Gln // Gln/Gln	68,0% (70)	45,1% (46)		2,58 (1,46-4,56)
	Arg/Arg // Arg/Gln	Arg/Arg // Arg/Gln	93,2% (96)	88,2% (90)	0,239	1,83 (0,69-4,85)
		Gln/Gln	6,8% (7)	11,8% (12)		0,55 (0,21-1,45)
Аллель Arg	Аллель Arg	62,6%	71,6%	0,050	0,67 (0,44-1,01)	
	Аллель Gln	37,4%	28,4%		1,50 (0,99-2,28)	
p.Arg194Trp (XRCC1)	Arg/Arg	69,9% (72)	61,8% (63)	0,483	1,44 (0,80-2,57)	
	Arg/Trp	27,2% (28)	33,3% (34)		0,75 (0,41-1,36)	
	Trp/Trp	2,9% (3)	4,9% (5)		0,58 (0,14-2,50)	
	Arg/Arg // Arg/Trp	Arg/Arg // Arg/Trp	97,1% (100)	95,1% (97)	0,498	1,72 (0,40-7,39)
		Trp/Trp	2,9% (3)	4,9% (5)		0,58 (0,14-2,50)
	Arg/Arg // Trp/Trp	Arg/Arg	69,9% (72)	61,8% (63)	0,241	1,44 (0,80-2,57)
		Arg/Trp // Trp/Trp	30,1% (31)	38,2% (39)		0,70 (0,39-1,24)
Аллель Arg	Аллель Arg	83,5%	78,4%	0,19	1,39 (0,85-2,29)	
	Аллель Trp	16,5%	21,6%		0,72 (0,44-1,18)	
g.4682G>A (TNFα)	AA	1,9% (2)	2,0% (2)	0,907	0,99 (0,14-7,17)	
	AG	29,1% (30)	26,5% (27)		1,14 (0,62-2,10)	
	GG	69,0% (71)	71,5% (73)		0,88 (0,48-1,61)	
	AA/AG	AA/AG	31,1% (32)	28,4% (29)	0,760	1,13 (0,62-2,07)
		GG	68,9% (71)	71,6% (73)		0,88 (0,48-1,61)
	AA/AG/GG	AA	1,9% (2)	2,0% (2)	1,0	0,99 (0,14-7,17)
		AG/GG	98,1% (101)	98,0% (100)		1,01 (0,14-7,31)
Аллель A	Аллель A	16,5%	15,2%	0,722	1,10 (0,65-1,88)	
	Аллель G	83,5%	84,8%		0,91 (0,53-1,54)	
p.Val353Ala (HMMR)	Val/Val	41,8% (43)	37,3% (38)	0,143	1,21 (0,69-2,11)	
	Val/Ala	38,8% (40)	50,9% (52)		0,61 (0,35-1,06)	
	Ala/Ala	19,4% (20)	11,8% (12)		1,81 (0,83-3,92)	
	Val/Val // Ala/Ala	Val/Val	41,8% (43)	37,3% (38)	0,568	1,21 (0,69-2,11)
		Val/Ala // Ala/Ala	58,2% (60)	62,7% (64)		0,83 (0,47-1,45)
	Val/Val // Val/Ala	Val/Val // Val/Ala	80,6% (83)	88,2% (90)	0,178	0,55 (0,25-1,20)
		Ala/Ala	19,4% (20)	11,8% (12)		1,81 (0,83-3,92)
Аллель Val	Аллель Val	61,2%	62,7%	0,742	0,94 (0,63-1,39)	
	Аллель Ala	38,8%	37,3%		1,07 (0,72-1,59)	

Полиморфизм (ген)	Генотип /аллель	Больные РМЖ, % (абс.)	Группа сравнения, % (абс)	p	ОШ (95% ДИ)	
с.14+309Т>G (MDM2)	ТТ	21,4% (22)	18,6%(19)	0,880	1,19 (0,60-2,36)	
	GT	53,4% (55)	53,9% (55)		0,98 (0,57-1,70)	
	GG	25,2% (26)	27,5% (28)		0,89 (0,48-1,66)	
	ТТ/TG	ТТ	74,8% (77)	72,5% (74)	0,753	1,12 (0,60-2,09)
		GG	25,2% (26)	27,5% (28)		0,89 (0,48-1,66)
	ТТ/GT/GG	ТТ	21,4% (22)	18,6% (19)	0,727	1,19 (0,60-2,36)
		GT/GG	78,6% (81)	81,4% (83)		0,84 (0,42-1,67)
Аллель Т	Аллель Т	48,1%	45,6%	0,622	1,10 (0,75-1,63)	
	Аллель G	51,9%	54,4%		0,91 (0,61-1,33)	
g.38444Т>G (PALB2)	GG	-	-	1,0	0,99 (0,02-50,39)	
	TG	3,9% (4)	2,9% (3)		1,33 (0,29-6,11)	
	ТТ	96,1% (99)	97,1% (99)		0,75 (0,16-3,44)	
	TG/GG	TG/GG	3,9% (4)	2,9% (3)	1,0	1,33 (0,29-6,11)
		ТТ	96,1% (99)	97,1% (99)		0,75 (0,16-3,44)
	ТТ/TG	ТТ/TG	100% (103)	100% (102)	-	1,01 (0,02-51,38)
		GG	-	-		0,99 (0,02-50,39)
	Аллель G	Аллель G	1,9%	1,5%	0,72	1,33 (0,29-6,00)
		Аллель Т	98,1%	98,5%		0,75 (0,17-3,41)

(p.Val353Ala), MDM2 (с.14+309Т>G) и PALB2 (g.38444Т>G) для семи комбинаций были показаны статистически значимые ассоциации с повышенной вероятностью развития РМЖ. Наиболее значимые парные комбинации, ассоциированные с РМЖ, представлены в таблице 4. Так, частота для следующих сочетаний генотипов была статистически значимо выше у пациентов с РМЖ, чем среди женщин из группы сравнения: Arg/Gln // Arg/Pro генов XRCC1 и TP53 соответственно; Arg//Gln / Т/Т генов XRCC1 и MDM2; Arg/Gln // G/G, Arg/Gln // G/A генов

XRCC1 и TNFα; Arg/Gln // Т/Т генов XRCC1 и PALB2; Arg/Gln // Arg/Arg и Arg/Gln / Arg/Trp гена XRCC1. Как показывают результаты, среди парных комбинаций, ассоциированных с повышенной вероятностью развития РМЖ, преобладали гетерозиготные комбинации. Кроме того, все парные комбинации, значимо ассоциированные с РМЖ, содержали гетерозиготный генотип Arg/Gln по полиморфному сайту p.Arg399Gln гена XRCC1, который самостоятельно повышал вероятность развития РМЖ не менее чем в 1,78 раза (ОШ=3,15, 95% ДИ 1,78-5,58, p=0,0004).

Таблица 4. Значимые парные сочетанные варианты полиморфных сайтов генов TP53, XRCC1, TNFα, HMMR, MDM2 и PALB2, ассоциированные с РМЖ у женщин кыргызской национальности

Комбинации генотипов	Группа с РМЖ	Группа сравнения	ОШ (95% ДИ)	χ2/p
XRCC1 (p.Gln399Arg) и TP53 (p.Arg72Pro)				
Arg/Gln // Arg/Pro	26 (25,2%)	10 (9,0%)	3,21 (1,21-8,47)	5,73/0,0016
XRCC1 (p.Gln399Arg) и MDM2 (с.14+309Т>G)				
Arg/Gln // Т/Т	15 (14,5%)	8 (8,0%)	3,18 (0,99-10,17)	3,94/0,047
XRCC1 (p.Gln399Arg) и TNFα (g.4682G>A)				
Arg/Gln // G/G	45 (43,6%)	23 (22,5%)	3,84 (1,84-7,90)	13,54/0,0002
Arg/Gln // G/A	17 (16,5%)	10 (9,8%)	3,91 (1,29-8,51)	6,50/0,010
XRCC1 (p.Gln399Arg) и PALB2 (g.38444Т>G)				
Arg/Gln // Т/Т	59 (57,0%)	33 (32,0%)	2,92 (1,59-5,37)	12,29/0,0005
XRCC1 (p.Gln399Arg) и XRCC1 (p.Arg194Trp)				
Arg/Gln // Arg/Arg	46 (44,6%)	26 (25,5%)	2,48 (1,12-5,19)	5,26/0,02
Arg/Gln // Arg/Trp	17 (16,5%)	8 (7,8%)	2,90 (1,04-8,12)	4,27/0,038

Межгенные взаимодействия полиморфных сайтов генов TP53, XRCC1, TNF, HMMR, MDM2 и PALB2 при РМЖ

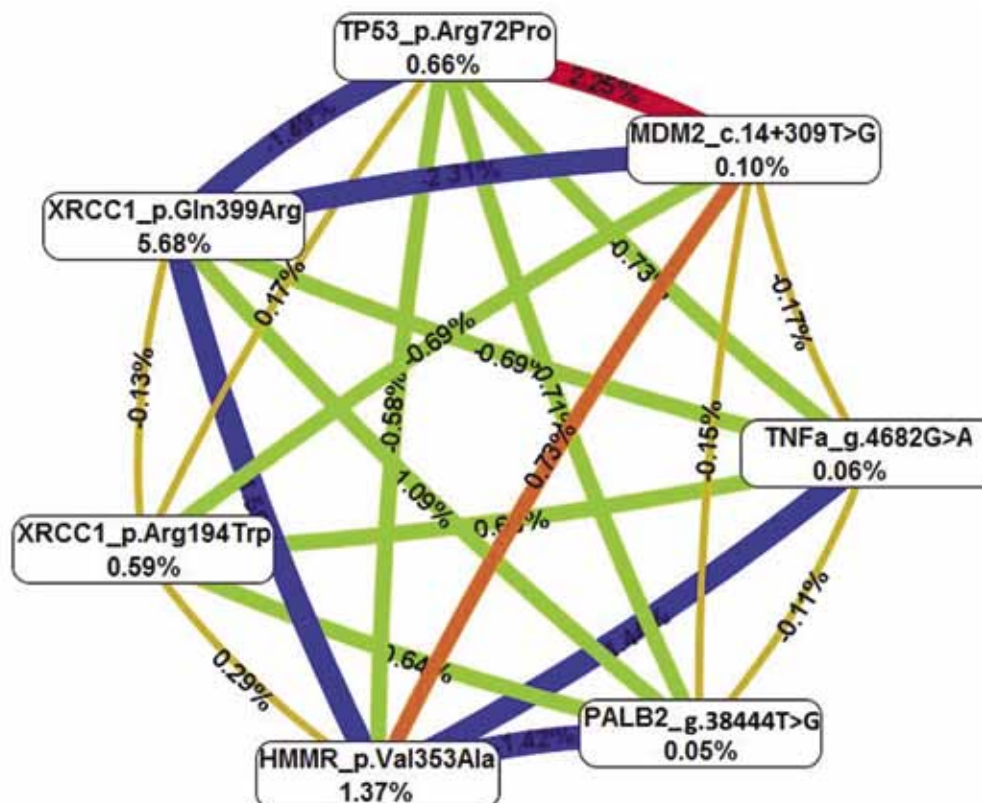


Рис.1. Графическое изображение результатов анализа взаимодействий между полиморфными сайтами генов TP53, XRCC1, TNF, HMMR, MDM2 и PALB2 у женщин кыргызской национальности при наличии РМЖ

Как видно из табл.4, наибольшую ассоциацию с РМЖ показали парные комбинации генов XRCC1/TNF α : Arg/Gln // G/G и Arg/Gln // G/A. У женщин, имеющих сочетанный генотип Arg/Gln // G/A, вероятность развития РМЖ возрастала не менее чем в 1,29 раза (ОШ=3,91, 95% ДИ 1,29-8,51, $p=0,010$), а при наличии сочетанного генотипа Arg/Gln // G/G – в 1,84 раза (ОШ=3,84, 95% ДИ 1,84-7,90, $p=0,0002$).

С использованием программы MDR 3.0.2 проведено моделирование межгенных взаимодействий полиморфных сайтов генов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2, построена радиальная диаграмма (рис.1), отражающая вклад полиморфизма каждого гена в вероятность развития РМЖ, и осуществлен кластерный анализ (рис.2).

Как видно на радиальной диаграмме (рис. 1), среди всех исследованных полиморфизмов наибольший вклад в увеличение вероятности развития РМЖ вносит сайт p.Gln399Arg гена XRCC1. Показатель энтропии для данного сайта составил 5,68%. Показатели энтропии по генам HMMR (p.Val353Ala), TP53 (p.Arg72Pro) и XRCC1 (p.Arg194Trp) были значительно меньше и составили 1,37%, 0,66% и 0,59%, соответственно. У полиморфных сайтов MDM2 (c.14+309T>G), PALB2 (g.38444T>G) и TNF α (g.4682G>A) выяв-

лен минимальный предсказательный потенциал – 0,10%, 0,05% и 0,06% соответственно.

С использованием программы MDR v.3.0.2 нами была построена модель, отражающая характер взаимодействия анализируемых в рамках данной работы вариантов полиморфных сайтов при РМЖ, связанный, в свою очередь, с хромосомной локализацией ОНП (рис. 2). В результате моделирования было выделено 2 кластера:

1. g.38444T>G (ген PALB2) и p.Arg194Trp (ген XRCC1);

2.1. p.Arg72Pro (ген TP53), p.Gln399Arg (ген XRCC1), c.14+309T>G (ген MDM2),

2.2. g.4682G>A (ген TNF α), p.Val353Ala (ген HMMR).

При этом в рамках второго кластера было выделено два субкластера. Полученные данные позволили сделать ряд заключений:

в отношении пар вариантов: p.Gln399Arg (ген XRCC1) и c.14+309T>G (ген MDM2), g.4682G>A (ген TNF α) и p.Val353Ala (ген HMMR), – наблюдаются взаимодействия выраженного дублирующего характера (линии синего цвета);

в отношении вариантов, входящих в кластер 2 в пределах внутренних субкластеров (p.Arg72Pro (ген TP53), p.Gln399Arg (ген XRCC1), c.14+309T>G (ген MDM2) – субкластер 2.1; g.4682G>A (ген TNF α), p.Val353Ala

(ген HMMR) – субкластер 2.2), а также для вариантов g.38444T>G (ген PALB2) и p.Arg194Trp (ген XRCC1) показано наличие слабого дублирующего эффекта, менее выраженного, чем для предыдущих пар ОНП (как по силе – зеленый цвет, так и по дистанции между переменными – длина связи больше);

в отношении кластеров 1 и 2 показано наличие нейтрального эффекта (отсутствие эффекта эпистаза).

Обсуждение

Различные аллели в пределах одного и того же полиморфного сайта, кодируя полипептиды, обладающие различной степенью выраженности репарационной, апоптотической и регуляторной активности, могут определять индивидуальную предрасположенность к РМЖ, особенность динамики заболевания и ответную реакцию на химиотерапию [27].

В рамках настоящего исследования нами была предпринята попытка изучить межгенные взаимодействия и вклад ОНП p.Arg72Pro (ген TP53), p.Gln399Arg (ген XRCC1), p.Arg194Trp (ген XRCC1), g.4682G>A (ген TNFα), p.Val353Ala (ген HMMR), c.14+309T>G (ген MDM2), g.38444T>G (ген PALB2) в формирование предрасположенности к РМЖ у женщин кыргызской национальности. Выявлено, что в данном исследовании среди всех изученных генов максимально значимым с точки зрения прогнозирования вероятности развития РМЖ у женщин из Кыргызстана оказался гетерозиготный генотип Arg/Gln полиморфного сайта Arg399Gln гена XRCC1, который ассоциирован с РМЖ как самостоятельно, так и в комбинации с другими генотипами исследованных полиморфных сайтов.

В исследованной нами выборке пациентов полиморфные сайты генов TP53, MDM2, PALB2, TNFα и HMMR по отдельности не были ассоциированы с РМЖ, однако их участие в фе-

нотипической реализации РМЖ проявлялось в результате межгенных взаимодействий между конкретными полиморфными сайтами.

Репарация – эволюционно выработанный механизм, направленный на восстановление поврежденных участков ДНК и сохранение генетической стабильности. Неполюценность механизмов репарации ДНК ведет к нестабильности генома, которая является одной из главных причин развития злокачественных новообразований [32].

В процессе репарации участвуют продукты более 150 различных генов [34]. Ген XRCC1 является ключевым геном системы эксцизионной репарации, так как белок, кодируемый геном XRCC1, является интегральным регулятором и контролирует весь процесс эксцизионной репарации оснований [34].

В данной работе мы оценивали значимость двух однонуклеотидных полиморфизмов по двум сайтам гена XRCC1 в развитии РМЖ: p.Gln399Arg, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков Arg/Gln в положении 399 полипептидной цепи и p.Arg194Trp, которому соответствует полиморфизм аминокислотных остатков Arg/Trp, в положении 194 полипептидной цепи. Белки, кодируемые этими вариантами генов, участвуют в репарации ДНК и влияют на её скорость. Считается, что вариант белка XRCC1, имеющего в позиции 399 аминокислоту Gln, характеризуется снижением сродства к многокомпонентному белковому комплексу, уменьшением скорости сборки комплекса, участвующего в процессе репарации [7,24].

При оценке значимости двух данных полиморфных сайтов в гене XRCC1 выявлено, что у женщин кыргызской национальности с РМЖ ассоциировано гетерозиготное носительство вариантов полиморфного сайта p.Arg399Gln гена XRCC1. Об ассоциации генотипов Arg/Gln, Gln/Gln и аллеля Gln гена XRCC1 с развитием РМЖ

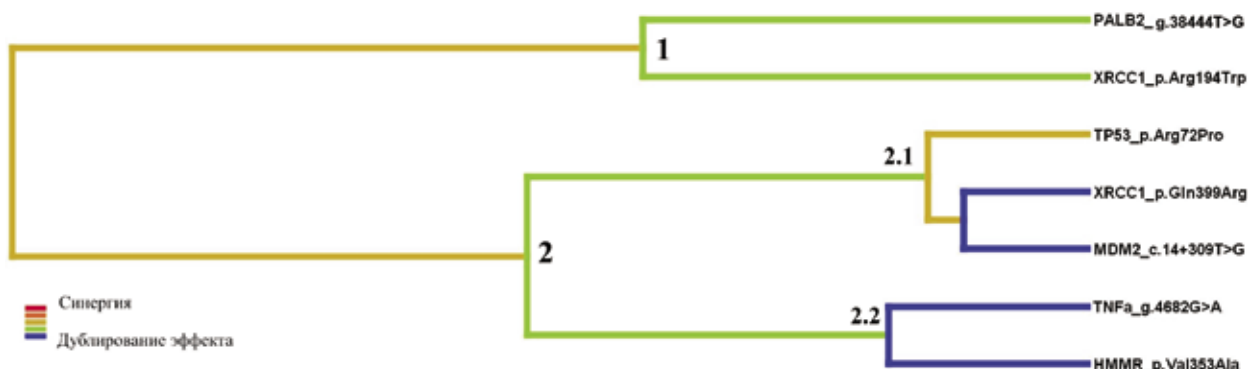


Рис. 2. Оценка дистанции связи (эффекта межгенного взаимодействия) между исследуемыми вариантами полиморфных сайтов генов TP53, XRCC1, TNF, HMMR, MDM2 и PALB2 для пациентов с РМЖ; 1 и 2 – номера кластеров; 2.1 и 2.2 – субкластеры в пределах кластера 2

сообщалось в ранее проведенных исследованиях среди азиатских и европейских женщин [7,24].

В процессе репарации участвует также продукт гена PALB2 [35]. Ген PALB2 расположен на хромосоме 16p12.2, функция его тесно связана с функцией генов семейства BRCA. PALB2 является антионкогеном и в паре с геном BRCA2 восстанавливает различные поврежденные участки ДНК [35]. Известно несколько полиморфных сайтов гена PALB2 [18]. Одним из наиболее изученных связанных с онкологическими заболеваниями, в том числе и с РМЖ, вариантов гена PALB2 является вариант g.38444T>G (rs45516100) [2,4,28].

В данной работе мы пытались оценить вклад полиморфного сайта g.38444T>G гена PALB2 в формирование предрасположенности к РМЖ у женщин кыргызской национальности. В исследованной выборке женщин из Кыргызстана выявлены только два типа носительства вариантов – гомозиготный T/T и гетерозиготный T/G. Редкий гомозиготный генотип G/G в данной выборке женщин обнаружен не был. Достоверных различий по частоте распространенности генотипов и аллелей среди пациентов с РМЖ и женщинами из группы сравнения по полиморфному сайту g.38444T>G не выявлено.

При анализе ассоциации исследованных полиморфных сайтов с риском развития РМЖ был выявлен сочетанный генотип Arg/Gln (ген XRCC1, p.Gln399Arg) // T/T (ген PALB2, g.38444T>G) – ОШ=2,92, 95% ДИ 1,59-5,37, p=0,0005), характеризующийся значимым риском для носителей. Таким образом, комбинация неблагоприятных вариантов генов PALB2 и XRCC1 у женщин кыргызской национальности может рассматриваться в качестве одного из вероятных маркеров предрасположенности к РМЖ.

В поддержании генетической стабильности немаловажное значение имеет процесс апоптоза, который избирательно уничтожает соматические клетки с различными повреждениями ДНК [25]. Одним из основных генов системы апоптоза является TP53. Ген TP53 расположен на хромосоме 17p13.1 и кодирует белок p53 [16]. Ген TP53 является высокополиморфным, в нем выявлено 86 полиморфных маркеров, из них 17 – в экзонах и 69 – в интронах [16]. Среди всех полиморфизмов гена TP53 клинически значимым является однонуклеотидный полиморфизм p.Arg72Pro (rs1042522), который влияет на функцию белка p53 [16]. Во многих, хотя и не во всех, исследованиях показана ассоциация полиморфного варианта p.Arg72Pro гена TP53 с РМЖ [14, 16, 18].

В данном исследовании полиморфизм p.Arg72Pro гена TP53 самостоятельно с РМЖ не был ассоциирован, его влияние на предрас-

положенность к РМЖ, по-видимому, реализуется в результате межгенных взаимодействий. В частности, комбинация гетерозиготного носительства Arg/Pro (ген TP53) с гетерозиготным носительством Arg/Gln (ген XRCC1) повышал риск развития РМЖ в 3,21 раз (95% ДИ 1,21-8,47, p=0,0016).

В осуществлении апоптоза, кроме гена TP53, принимают участие и цитокины, в частности фактор некроза опухоли-альфа (TNF α), который ликвидирует опухолевые клетки, разрушая в них митохондрии, мембрану и ДНК. Ген TNF α расположен на хромосоме 6 (6p21.3), имеет 43 полиморфных участка [6]. Из всех полиморфизмов гена TNF α наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы с.-238G>A (rs361525) и с.-308G>A (rs1800629), так как они влияют на скорость транскрипции и изменение уровня TNF α в сыворотке крови [22]. По результатам метаанализа в отдельных популяциях полиморфный сайт с.-308G>A гена TNF- α ассоциирован с РМЖ [19].

В данной работе мы оценивали вклад полиморфизма с.-308G>A гена TNF α в формирование предрасположенности к РМЖ у женщин кыргызской национальности. Частоты встречаемости генотипов G/G, G/A, A/A и аллелей G и A полиморфного сайта с.-308G>A гена TNF α в выборках пациентов с РМЖ и женщин из группы сравнения статистически значимо не отличались. Так, частота встречаемости генотипов G/G, G/A, A/A в группе женщин с РМЖ составила 69,0%, 29,1% и 1,9%, в группе сравнения – 71,6%, 26,5% и 1,9%, соответственно. Частота встречаемости аллелей G и A в группе женщин с РМЖ составила 83,5% и 16,5%, в группе сравнения – 84,8% и 15,2%, соответственно. Таким образом, по результатам нашего исследования, полиморфный сайт с.-308G>A гена TNF α с РМЖ самостоятельно не был ассоциирован. Однако при анализе комбинированных генотипов (носительства) сайта с.-308G>A гена TNF α с генотипами других исследованных нами генов выявлено, что комбинации генотипов G/G и G/A (с.-308G>A, TNF α) с гетерозиготным генотипом Arg/Gln (p.Arg399Gln, ген XRCC1) повышала вероятность развития РМЖ: при наличии Arg/Gln // G/G – ОШ=3,84, 95% ДИ=(1,84-7,90), p=0,0002; при наличии генотипов Arg/Gln // G/A – ОШ=3,91, 95% ДИ=(1,29-8,51), p=0,001. Таким образом, вклад полиморфизма с.-308G>A гена TNF α в развитие РМЖ у женщин кыргызской национальности осуществляется в результате межгенного взаимодействия, в частности, при сочетании с гетерозиготным генотипом Arg/Gln по сайту p.Arg399Gln гена XRCC1.

Ген MDM2 расположен в локусе 12q14.3-q15 [23]. Белок, кодируемый геном MDM2, является естественным ингибитором белка p53 [20,29]. В гене MDM2 описан ряд полиморфных сайтов [23]. Наибольший интерес представляет однонуклеотидный полиморфизм с.14+309T>G (rs2279744), расположенный в промоторной области гена. Замена тимина на гуанин в 309 позиции ведет к усилению экспрессии гена – возрастает синтез белка MDM2. В свою очередь, чрезмерная активность белка MDM2 способствует угнетению апоптотической функции p53 и выживанию опухолевой клетки, что позволяет рассматривать MDM2 в качестве потенциального онкогена [23,29].

В данной работе мы изучили вклад полиморфизма с.14+309T>G гена MDM2 в предрасположенность к РМЖ у женщин кыргызской национальности. По результатам нашего исследования, сайт с.14+309T>G гена MDM2 не был самостоятельно ассоциирован с РМЖ. Однако при анализе межгенных взаимодействий выявлено, что генотип Т/Т гена MDM2 при комбинации с Arg/Gln гена XRCC1 повышает вероятность развития РМЖ в 3,18 раза (95% ДИ 0,99-10,17, p=0,047).

Ген HMMR, расположенный на хромосоме 5 (5q33.2-qter), кодирует гиалуронан-опосредованный рецептор подвижности (RHAMM, англ. – receptor for hyaluronan-mediated motility), который содержит центр связывания с гиалуроновой кислотой [15]. В работе Heldin P. et al. был проведен анализ роли генов, вовлеченных в процессы синтеза, деградации и рецепции гиалуроновой кислоты и механизмы формирования молекулярно-гистологических типов карцином молочной железы [15]. Так, была показана ассоциация рецептора RHAMM, кодируемого геном HMMR, с уровнем экспрессии рецепторов к эстрогенам – гиперэкспрессия RHAMM коррелировала с эстроген-отрицательными формами РМЖ. Активированный гиалуроновой кислотой рецептор RHAMM играет ключевую регулирующую роль в активации сигнальных каскадов посредством его дальнейшего взаимодействия с такими тирозин- и серин-/треонинкиназами, как PDGF, Src и Erk MAP [12,33]. Несмотря на то, что функции всех изоформ RHAMM до конца не выяснены, доказан факт способности внутриклеточных форм RHAMM взаимодействовать как со структурой цитоскелета во время интерфазы, так и с микротрубочками веретена деления в митозе. Таким образом, RHAMM вовлечен в контроль процессов полимеризации микротрубочек, что напрямую связано с контролем клеточного роста и деления [31]. Также известно, что BRCA1 совместно с RHAMM участвуют в регуляции эпителиальной апикально-базальной

поляризации, в случае изменения которой возрастает риск неопластической трансформации клеток молочной железы [5,26].

В гене выявлено более 50 однонуклеотидных полиморфизмов [30]. В данной работе мы исследовали роль p.Val353Ala гена HMMR в увеличении вероятности развития РМЖ у женщин кыргызской национальности. По результатам исследования, ген HMMR (в отдельности и в комбинации с генотипами изученных генов) оказался не ассоциированным с РМЖ, что хорошо согласуется с результатами других исследований [1,21].

Заключение

Как известно, каждая популяция характеризуется своим специфическим набором генотипов и особым соотношением частот встречаемости различных аллелей генов TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2. Анализ распространения частот аллелей и выявление их ассоциаций с РМЖ в зависимости от этно-антропологической принадлежности позволяет ответить на многие вопросы, связанные с проблемами различной индивидуальной предрасположенности к онкологическим заболеваниям в различных популяциях.

Полученные нами результаты демонстрируют важность исследований по оценке значимости совместного вклада ряда независимо действующих или взаимодействующих генов системы репарации и апоптоза для выявления возможных маркеров предрасположенности к РМЖ.

Обнаруженные генетические онкомаркеры (при дальнейшем подтверждении их значимости в развитии РМЖ на больших выборках) можно будет использовать для проведения скрининг-тестов с целью выявления группы лиц, предрасположенных к РМЖ. Выявление группы лиц с повышенным риском развития данного заболевания, позволит своевременно провести комплекс профилактических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости РМЖ как в семьях с отягощенным онкологическим анамнезом, так и в общей популяции. Кроме того, практическое внедрение подобных инструментов для скрининга позволит выявлять среди групп риска РМЖ на ранних стадиях, что приведет к увеличению выживаемости среди пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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. – №4 (XIII). – С. 91–98.
 3. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // Генетика. – 2011. – Т. 47. – № 12. – С. 1573–1585.
 4. Antoniou A.C, Silvia Casadei S., Heikkinen T. et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2 // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 497-506.
 5. Auvinen P., Tammi R., Parkkinen J. et al. Hyaluronan in peritumoral stroma and malignant cells associates with breast cancer spreading and predicts survival // Am. J. Pathol. – 2000. – Vol. 156. – P. 529–536.
 6. Banday M.Z., Balkhi H.M., Hamid Z. et al. Tumor necrosis factor- (TNF-)-308G/A promoter polymorphism in colorectal cancer in ethnic Kashmiri population — A case control study in a detailed perspective // Meta Gene. – 2016. – № 9. – P. 128–136.
 7. Chacko P., Rajan B., Joseph T. Polymorphisms in DNA repair gene XRCC1 and increased genetic susceptibility to breast cancer // Breast Cancer Res Treat. – 2005. – Vol. 89. – P. 15–21.
 8. Couch F.J., Shimelis H., Hu C. et al. Associations between cancer predisposition testing panel genes and breast cancer // JAMA Oncol. – 2017. – Vol. 3(9). – P. 1190-1196.
 9. Demokan S., Demir D., Suoglu Y. et al. Polymorphisms of the XRCC1 DNA repair gene in head and neck cancer // Pathol. Oncol. Res. – 2005. – Vol. 11(1). – P. 22-25.
 10. Fachal, Dunning A.M. From candidate gene studies to GWAS and post-GWAS analyses in breast cancer // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2015. – Vol. 30. – P. 32-41.
 11. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 136. – P. 359–386.
 12. Hall C. Wang C., Lange LA. et al. Hyaluronan and the hyaluronan receptor RHAMM promote focal adhesion turnover and transient tyrosine kinase activity // J. Cell Biol. – 1994. – Vol. 126. – № 2. – P. 575-588.
 13. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation // Cell. –2011. – Vol. 144. – P. 646–674.
 14. Haupt Y., Maya R., Kazaz A., Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53 // Nature. – 1997. – Vol. 387. – P. 296–299.
 15. Heldin P., Basu K., Olofsson D. et al. Deregulation of hyaluronan synthesis, degradation and binding promotes breast cancer // J. Biochem. – 2013. – Vol. 154. – № 5. – P. 395-408.
 16. Hou J., Jiang Y., Tang W., Jia A S. p53 codon 72 polymorphism and breast cancer risk: A meta-analysis // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2013. – Vol. 5(5). – P. 1397-1402.
 17. Iqbalov N., Kokteubaeva N., Kudaibergenova I. Epidemiology of breast cancer in females of reproductive age in Kyrgyzstan // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2005. – Vol. 6. – P. 36–39.
 18. Jeong B.S., Hu W., Belyi et al. Differential levels of transcription of p53-regulated genes by the arginine/ proline polymorphism: p53 with arginine at codon 72 favors apoptosis // FASEB J. – 2016. – Vol. 24. – P. 1347–1353.
 19. Jin G., Zhao Y., Sun S., Kang H. Association between the tumor necrosis factor alpha gene 308G> A polymorphism and the risk of breast cancer: a meta-analysis // Tumor Biology. –2014. – Vol. 35. – Issue 12. – P. 12091–12098.
 20. Joshi A.M., Budhathoki S., Ohnaka K. et al. TP53 R72P and MDM2 SNP309 Polymorphisms and Colorectal Cancer Risk: The Fukuoka Colorectal Cancer Study // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 41(2). – P. 232–238.
 21. Kalmyrzaev B., Pharoah P. D.P., Easton D. F. et al. Hyaluronan-mediated motility receptor gene single nucleotide polymorphisms and risk of breast cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2008. – Vol. 17(12). – P. 3618–3620.
 22. Kim J.J., Lee S.B., Park J.K., Yoo Y.D. TNF- -induced ROS production triggering apoptosis is directly linked to Romo1 and Bcl-XL // Cell Death and Differentiation. – 2010. – Vol. 17. – P. 1420–1434.
 23. Knappskog S., Bjornstlett M., Myklebust L.M. et al. The MDM2 promoter SNP285C/309G haplotype diminishes Sp1 transcription factor binding and reduces risk for breast and ovarian cancer in Caucasians // Cancer Cell. – 2011. – Vol. 19. – P. 273–282.
 24. Lamerdin J.E., Montgomery M.A., Stilwagen S.A. et al. Genomic sequence comparison of the human and mouse XRCC1 DNA repair gene regions // Genomics. – 1995. – Vol. 25(2). – P. 547-554.
 25. Lowe S.W., Lin A.W. Apoptosis in cancer // Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 21(3). – P. 485-495.
 26. Maxwell C.A., Ben tez J., G mez-Bald L. et al. Interplay between BRCA1 and RHAMM regulates epithelial apico-basal polarization and may influence risk of breast cancer // PLoS Biol. – 2011. – Vol. 9. – № 11. – P. 1-18.
 27. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S. et al. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer // Nat. Genet. – 2015. – Vol. 47(4). – P. 373–380.
 28. Michele K., Evans M.D., Dan L. et al. PALB2 Mutations and Breast-Cancer Risk // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 566-568.
 29. Nag S., Qin J., Srivenugopal KS. et al. The MDM2-p53 pathway revisited // J. Biomed. Res. – 2013. – Vol. 27(4). – P. 254-271.
 30. Maxwell C.A., McCarthy J., Turley E. Cell-surface and mitotic-spindle RHAMM: moonlighting or dual oncogenic functions? // J Cell Science. – 2008. – Vol. 121(Pt 7). – P. 925-932.
 31. Tolg C., Hamilton SR., Morningstar L. et al. RHAMM promotes interphase microtubule instability and mitotic spindle integrity through MEK1/ERK1/2 activity // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285. – № 34. – P. 26461-26474.
 32. Torgovnick A., Schumacher B. DNA repair mechanisms in cancer development and therapy // Frontiers in Genetics. – 2015. – Vol. 6. – P. 157.
 33. Turley E. et al. Signaling properties of hyaluronan receptors // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277. – № 7. – P. 4589-4592.
 34. Wood R., Mitchell M., Sgouros J., Lindahl T. Human DNA Repair Genes // Science. – 2001. – Vol. 291. – Issue 5507. – P. 1284-1289.
 35. Xia B., Sheng Q., Nakanishi, K. et al. Control of BRCA2 Cellular and Clinical Functions by a Nuclear Partner, PALB2 // Mol. Cell. – 2006. – Vol. 22. – P. 719–729.

Поступила в редакцию 01.10.2018

Zh.T. Isakova¹, V.N. Kipen², E.T. Talaibekova¹,
K.A. Aitbaev¹, N.M. Aldasheva^{1,4}, K.B. Makieva⁵,
Semetei kyzy Aigul³, N.M. Bykyev⁴, E.A. Tilekov⁴,
B.O. Shaimbetov⁴, I.O. Kudaibergenova⁵

**Interaction between polymorphic variants in
TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2, PALB2
genes and their contribution to the formation
of a predisposition to breast cancer in women
of the Kyrgyz population**

¹Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek,

²Institute of Genetics and Cytology NAS of Belarus,
Minsk,

³National Center of Oncology and Hematology, Bishkek,

⁴Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek,

⁵Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek

Aim: We studied the intergenic interactions and the contribution of polymorphic loci p.Arg72Pro (gene *TP53*), p.Gln399Arg (gene *XRCC1*), p.Arg194Trp (gene *XRCC1*), g.4682G>A (gene *TNF α*), p.Val353Ala (gene *HMMR*), p.14+309T>G (gene *MDM2*), g.38444T>G (gene *PALB2*) in the formation of predisposition to breast cancer (BC) in women of Kyrgyz nationality.

Material and method: The study included 103 women of the Kyrgyz ethnic group with the morphologically verified diagnosis of BC and 102 women without cancer and chronic diseases. Genotyping of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed using PCR-RFLP. Analysis of the intergenic interactions conducted with MDR 3.0.2 software.

Results: Heterozygous genotype Gln/Arg of gene *XRCC1* (OR=3,15; 95% CI 1,78-5,58), the combination of Arg/Gln // Arg/Pro of genes *XRCC1* (p.Gln399Arg) / *TP53* (p.Arg72Pro) (OR=3,21; 95% CI 1,21-8,47), Arg/Gln // T/T of genes *XRCC1* (p.Gln399Arg) / *MDM2* (c.14+309T>G) (OR=3,18; 95% CI 0,99-10,7), Arg/Gln // G/G and Arg/Gln // G/A of genes *XRCC1* (p.Gln399Arg) / *TNF α* (g.4682G>A) (OR=3,84; 95% CI 1,84-7,90) and (OR=3,91 95% CI 1,29-8,51 respectively), Arg/Gln // T/T of genes *XRCC1* (p.Gln399Arg) / *PALB2* (p.Thr1100=) (OR=2,92; 95% CI 1,59-5,37), as well as Arg/Gln // Arg/Arg and Arg/Gln // Arg/Trp for polymorphic loci p.Gln399Arg and p.Arg194Trp of gene *XRCC1* (OR=2,48; 95% CI 1,12-5,19 and OR=2,90, 95% CI 1,04-8,12 respectively) were associated with BC in Kyrgyz women.

Conclusions: The results of the present study suggest that combinations of variants of TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2 и PALB2 genes may contribute to the genetic susceptibility of BC in Kyrgyz women.

Key words: breast cancer, polymorphism, gene, TP53, XRCC1, TNF α , HMMR, MDM2, PALB2, kyrgyz population