

УДК: 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

Поліник С. І., Рибченко Л. А., Захарцева Л. М., Клименко С. В.

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *TOX3/LOC643714* У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ БЕЗ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В АНАМНЕЗІ

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМНУ» (м. Київ)

svitlanapolinyk@gmail.com

Робота виконана в межах НДР «Порівняльне дослідження генетичної схильності до розвитку раку молочної залози у жінок, які зазнали дії іонізуючої радіації внаслідок аварії на ЧАЕС», № державної реєстрації 0114U002848.

Вступ. Рак молочної залози (РМЗ) є найбільш загально діагностованим раком та найпоширенішою причиною смертності від раку у жінок у всьому світі [7]. Добре відомо, що рак молочної залози є неоднорідним захворюванням не тільки в аспекті різного патогенезу, але також щодо клінічних проявів та результатів лікування. Даними епідеміологічних досліджень підтверджено існування причинного зв'язку між розвитком РМЗ та дією іонізуючого випромінювання (ІВ). Окрім того, обговорюється ймовірність підвищення ризику розвитку радіаційного раку за наявності генетично зумовленої схильності до його виникнення.

Розвиткові радіаційного раку можуть сприяти низькопенетрантні гени, поліморфізм яких поширений у загальній популяції [3].

Для перевірки гіпотези заплановано та проведено кілька масштабних досліджень за участю багатьох колективів науковців з країн Західної, Східної Європи, США та Азії, в яких вивчали асоціації РМЗ з різними геномними варіаціями (Genome-Wide Association Studies – GWAS). У цих роботах досліджено сотні тисяч ГП (однуклеотидних замін) та встановлено їх асоціації з РМЗ у декількох тисяч хворих [4].

Виявлено, що поліморфізми rs2981582, rs1219648, rs1078806 гена *FGFR2*; rs3803662, rs12443621 гена *TNRC9/TOX3*, 16q12.1; rs889312 гена *MAP3K1*, 5q11.2; rs3817198 гена *LSP1* пов'язані з ризиком розвитку РМЗ.

Локус *TOX3/LOC643714* на хромосомі 16 був однією з перших ділянок, ідентифікованих за допомогою загальногеномного дослідження популяцій європейського та азійського походження [4]. З поміж кількох однуклеотидних поліморфізмів (SNP), асоційованих з ризиком виникнення раку молочної залози, rs3803662 (зміна С на Т) був найсильніше пов'язаний із захворюванням, кожна копія алелю Т rs3803662 асоціювалася з 20%-м зростанням ризику виникнення раку молочної залози.

Подальші дослідження, включаючи аналіз популяцій європейського походження, показали, що ризик, спричинений поліморфізмом rs3803662 був або обмежений лише пухлинами з позитивним статусом ER (естрогеновий рецептор), або мав сильнішу асоціацію з ними порівняно з випадками рецептор-негативної пухлини [5, 10]. Через те, що більша

частина досліджень проводилася серед популяцій європейського походження [1,5,10], невідомо, чи асоціюється з ризиком виникнення РМЗ той самий SNP в популяціях африканського походження. В підгрупі афроамериканських жінок (422 пацієнти і 447 представниці контрольної групи) у дослідженні. Мультиетнічної Когорти (Multiethnic Cohort), алель T-rs3803662 асоціювався з нижчим ризиком виникнення РМЗ, і цей результат був протилежним результатам у інших етнічних групах [10]. До того ж, нещодавній аналіз афроамериканських жінок (810 хворих і 1784 представниці контрольної групи) у дослідженні Когорти Південного Співтовариства (Southern Community Cohort Study) й дослідження стану молочної залози у Нешвілі (Nashville Breast Health Study) не виявили жодних значущих асоціацій між rs3803662 й сімома іншими однуклеотидними поліморфізмами у гені *TOX3* та ризиком виникнення РМЗ [12].

Метою роботи стало встановлення взаємозв'язку поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* з ризиком розвитку раку молочної залози у хворих без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі.

Об'єкт і методи дослідження. Визначення поліморфізму rs 3803662 гена *TOX3/LOC643714* проведено у 41 хворі на рак молочної залози без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі у віці від 35 до 65 років. Для порівняння отриманих даних щодо спонтанного РМЗ та розрахунків відмінностей частот алелей і ризику виникнення онкопатології використовували дані літератури щодо контрольних груп популяцій Російської Федерації. При оцінці ризиків щодо поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* – дані літератури щодо жителів умовно чистих територій Російської Федерації без онкопатології (174 жінок; у віці від 28 до 78 років) [6].

Для молекулярно-генетичного дослідження використовували зразки периферійної крові. Виділення ДНК здійснювали за стандартним методом з використанням набору NeoPrep¹⁰⁰ DNA Magnet (NeoGene, Україна). Також геномна ДНК екстрагувалася із фіксованих формаліном і залитих парафіном тканин з використанням набору для виділення ДНК Quiamp DNA Mini Kit (Quiagen, Hilden, Німеччина). Визначення поліморфних варіантів rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, проводили методом алель-специфічної ПЛР з детекцією результатів в режимі реального часу на ампліфікаторі LightCycler II (Roche, Швейцарія) з використанням специфічних праймерів та зондів. Зонди мають флуоресцентну модифі-

кацію та барвник-гасник (квенчер), який пригнічує флуоресценцію до тих пір, поки ДНК-полімераза, завдяки своїй екзонуклеазній активності, не вивільнить флуорохром в процесі елонгації продукту ПЛР. Кожен крок супроводжувався реєстрацією флуоресцентного сигналу в діапазонах, відповідних інтервалам флуоресценції флуорофорів. Праймери для полімеразної ланцюгової реакції для визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, синтезовані фірмою «TIB MOLBIOL» (Німеччина), представлені в таблиці 1.

Таблиця 1.

Праймери для визначення поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*

Праймер	Послідовність (5' → 3')
Прямий	CTCTCCTTAATGCCCTATAGCTGTC
Зворотній	CTTAGCGAAGAATAAACTGTGGAC

Реакційна суміш складалася із зондів виготовлених фірмою Roche Diagnostics (Німеччина). Ампліфікацію проводили в наступних умовах: початкова денатурація 10 хв. при 95°C; 45 циклів ампліфікації, які експоненціально збільшують кількість ампліконів для молекулярного аналізу та включають денатурацію при 95°C – 10 с, реасоціацію при 60°C – 10 с, синтез при 72°C 15 с; плавлення за температури 95°C – 20 с, 40°C – 40 с та охолодження при 40°C – 30 с.

Після закінчення реакції ампліфікації проводили облік і аналіз одержаних результатів згідно рекомендацій фірми-виробника.

Геномна послідовність нуклеотидів ДНК гібридується із комплементарною їй штучно синтезова-

Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, частота варіативної алелі гена *TOX3/LOC643714* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга серед обстежених осіб, кількість хворих (%)

Група	<i>TOX3/LOC643714</i> генотипи				χ ² , p
	CC	CT	TT	V алель	
Хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n= 41	26 (63,41)	6 (14,63)	9 (21,95)	0,29	17,14 p=0,0001

ною послідовністю, міченою флуорофором (зондом) і у випадку, якщо гібридизація відбулася, детектується сигнал флуоресценції. Реакції фіксуються сенсорами, які передають сигнал до комп'ютера, програмне забезпечення якого конвертує сигнали та виводить дані у вигляді піків, з яких формується пірограма. Висота кожного піка пропорційна кількості інкорпорованих нуклеотидів. Коли процес продовжується, комплементарний ланцюг ДНК елонгується та формує послідовність нуклеотидів та у вигляді сигналів (піків) відображається як пірограма.

Визначення частоти поліморфних алелей та відповідності розподілу генотипів оцінювали за рівнянням Харді-Вайнберга. Виразовували частоту алелів та генотипів. Відмінності між частотами алелей в різних групах та в розподілі частот генотипів розра-

ховували з використанням критерію χ² з поправкою Йетеса на безперервність варіації.

Відповідність розподілу частоти генотипів рівновазі Харді-Вайнберга оцінювали за допомогою порівняння очікуваної та емпіричної частоти генотипів.

Аналіз проводили базуючись на розрахунках теоретично очікуваного розподілу кожного з трьох генотипів, виходячи з припущення, що дані інших двох є точними.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятих для біологічних досліджень і рекомендованих для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень. Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням пакету програми StatPlus Pro.

Результати дослідження та їх обговорення.

Встановлено, що у досліджуваній групі співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 63,41%, 14,63%, та 21,95%. Частота V алеля становила 0,29 (χ² = 17,14; p = 0,0001).

Узагальнені дані аналізу розподілу окремих генотипів за поліморфізмом rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* та його відповідності рівнянню Харді-Вайнберга представлено в таблиці 2. В групі обстежених хворих на РМЗ розподіл генотипів не відповідав рівнянню Харді-Вайнберга.

Розподіл частот генотипів у досліджуваній групі хворих на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі порівнювали із даними літератури у трьох групах: із Російською Федерацією та у двох групах здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі осіб без онкопатології в Російській Федерації [6] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 44,25%, 47,12%, та 8,26%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи осіб без онкопатології із Російської Федерації. Співвідношення шансів (OR) становило –2,981 (СІ95% 1,201-7,403). Відносний ризик (RR) виникнення РМЗ становив – 2,546 (СІ95% 1,199-5,407), p<0,05.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

В групі здорових осіб у Швеції [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за міноним алелем становить 65,23%, 21,95%, та 12,82%. Частота V алеля становила 0,29. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції та Англії.

Таблиця 4. Розподіл поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, частота варіативної алелі гена *TOX3/LOC643714* та відповідність розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга за даними літератури [6,8] з якими проводилось порівняння, кількість хворих (%)

Група	<i>TOX3/LOC643714</i> генотип				P
	CC	CT	TT	V алель	
група осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Російська Федерація n=174 [6]	77 (44,25)	82 (47,12)	15 (8,62)	0,29	p>0,05
група здорових осіб, Швеції, кавказці; n=1387 [8]	780 (56,23)	512 (36,91)	95 (6,84)	0,25	p>0,05
група здорових осіб, Англія, кавказці; n=373 [8]	217 (58,17)	137 (36,72)	19 (5,09)	0,23	p>0,05

36,91% та 6,84%. Частота V алеля становила 0,25. Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Швеції. Співвідношення шансів (OR) становило -3,825 (CI95% 1,774-8,247). Відносний ризик (RR) виникнення РМЗ становив - 3,205 (CI95% 1,743-5,892), p<0,05.

В групі здорових осіб в Англії [8] співвідношення гомозигот за мажорним алелем, гетерозигот і гомозигот за мінорним алелем становить 58,17%, 36,72% та 5,09%. Частота V алеля становила 0,23.

Не знайдено відмінностей по розподілу частот генотипів при порівнянні досліджуваної групи хворих на РМЗ та групи здорових осіб із Англії. Співвідношення шансів (OR) становило -5,240 (CI95% 2,192-12,530). Відносний ризик (RR) виникнення РМЗ становив - 4,309 (CI95% 2,088-8,894), p<0,05.

Слід зазначити, що хоча в групі хворих на РМЗ, без факту впливу ІВ в анамнезі, в нашому дослідженні розподіл генотипів вірогідно не відрізнявся від рівняння Харді-Вайнберга, отримані значення χ^2 дорівнювали 17,14. Як видно з **таблиці 2**, основним фактором невідповідності розподілу генотипів рівнянню Харді-Вайнберга може бути більша кількість гомозигот за мажорним алелем при пропорційно меншій кількості гетерозигот та гомозигот за мінорним алелем. Можливо виявлена не відповідність може мати випадковий характер, обумовлений вищезазначеними особливостями вибірки.

В **таблиці 3** представлені емпіричні та очікуваний розподіл генотипів поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у досліджуваній групі хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі.

Порівняння отриманих результатів з даними літератури щодо частоти поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у осіб без онкопатології в Європейських популяціях представлені в **таблицях 4, 5**. Частота варіантного алелю поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* в групі хворих на РМЗ без ІВ в анамнезі достовірно не відрізнялась від такої у здорових осіб вказаних популяцій.

Отже, при порівнянні з даними осіб без онкопатології, що проживають на умовно чистих

Таблиця 5. Вірогідність відмінностей в частоті варіантної алелі поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* між групами обстежених осіб з Європейської популяції [6,8]

Групи обстежених	Частота варіантної моделі поліморфізму rs3803662 гена <i>TOX3/LOC643714</i>	P
хворі на РМЗ, без впливу ІВ в анамнезі, n=41	0,29	p ₁ =0,61 p ₂ =0,42 p ₃ =0,24
група осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Російська Федерація n=174 [6]	0,29	-
група здорових осіб, Швеція, кавказці; n=1387 [8]	0,25	-
група здорових осіб, Англія, кавказці; n=373 [8]	0,23	-

Примітка: p₁ – вірогідність відмінностей між показниками груп обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Російська Федерація [6]; p₂ – вірогідність відмінностей між показниками групи обстежених осіб порівняно з групою здорових осіб, Швеція [8]; p₃ – вірогідність відмінностей між показниками групи обстежених осіб порівняно з даними літератури [8] щодо осіб без впливу ІВ в анамнезі, без онкопатології, Англія.

територіях, наведеними в роботі [7], у гомозиготних носіїв мінорних алелей поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714*, які не зазнали впливу ІВ, в нашому дослідженні не виявлено збільшення ризику розвитку РМЗ: OR=3 (CI95% 1,2 – 7,4).

Розподіл генотипу TT поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у групі жінок хворих на РМЗ без ІВ випромінювання виявлено 21,95%. Не виявлено значних відмінностей в частоті алеля T гена *TOX3/LOC643714* у групі осіб із раком молочної залози та осіб контрольних груп Російської Федерації, Швеції, 0,29, 0,29, 0,25, 0,23% відповідно.

Знайдено, що емпіричний розподіл генотипів поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у досліджуваній групі хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі відрізнявся від теоретично очікуваного.

Підтверджено внесок генетичного поліморфізму rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* (ідентифікованих дослідженням – GWAS [4,11]), до спадкової схильності РМЗ в українській популяції. Генетичний поліморфізм rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* асоціював з РМЗ популяції європейського і азіатського походження, але не асоціював з ризи-

ком РМЗ у афро-американській популяції (Black Women's Health Study). У афро-американських жінок з Multiethnic Cohort Study, Т алель асоціювалась з меншим ризиком РМЗ порівняно з іншими етнічними групами [3].

У дослідженні Zheng та співавторів [12] в афро-американських жінок не виявлено асоціації між генетичним поліморфізмом rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* та ризиком розвитку РМЗ.

Siew-Kee Low та співавтори показали асоціацію генетичного поліморфізму rs3803662 в локусі *TOX3/LOC643714* з розвитком РМЗ в японській популяції [9].

Висновки. Не було виявлено асоціації поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* з ризиком

розвитку спонтанного раку молочної. Отримані результати щодо розподілу частот генотипів поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у групі хворих на рак молочної залози співпадають з даними літератури по розподілу частот генотипів поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у російській популяції, з якими було проведено порівняння.

Перспективи подальших досліджень. Визначення особливостей поліморфізму rs3803662 гена *TOX3/LOC643714* у хворих на рак молочної залози, які зазнали іонізуючої радіації внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС та їх порівняння з отриманими даними у хворих без впливу іонізуючого випромінювання в анамнезі та з контрольною групою популяції України.

Література

1. Antoniou A.C. Common breast cancer predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers / A.C. Antoniou, A.B. Spurdle, O.M. Sinilnikova [et al.] // Hum Genet. – 2008. – Vol. 82, № 4. – P. 937-948.
2. Clerget-Darpoux F. Introduction to the genetic epidemiology of multifactorial diseases / F. Clerget-Darpoux, S. Lyonnet, P. Broet // ESHG COURSE, CHU, Faculte de Medecine. – 2009.
3. Dorfman H.D. Bone Tumors / H.D. Dorfman, B. Czerniak. – St. Louis: Mosby, 1998. – P. 1261.
4. Easton D.F. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci / D.F. Easton, K.A. Pooley, A.M. Dunning [et al.] // Nature. – 2007. – № 447. – P. 1087-1093.
5. Garcia-Closas M. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics / M. Garcia-Closas, P. Hall, H. Nevanlinna [et al.] // PLoS Genet. – 2008.
6. Gorodnova T.V. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women / T.V. Gorodnova // Cancer Genet Cytoenet. – 2010. – № 199. – P. 69-72.
7. Jemal A. Global cancer statistics / A. Jemal // Cancer J Clin. – 2011. – № 61. – P. 69-90.
8. Latif A. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease / A. Latif // J Med Genet. – 2010. – Vol. 47. – P. 126-131.
9. Siew-Kee Low Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population / Siew-Kee Low // PLOS ONE. – 2013. – № 10. – P. 1-8.
10. Stacey S.N. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptorpositive breast cancer / S.N. Stacey, A. Manolescu, P. Sulem [et al.] // Nat Genet. – 2007. – № 39. – P. 865-869.
11. Thomas G. A multistage genome-wide association study in breast cancer identifies two new risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1) / G. Thomas // Nat Genet. – 2009. – № 41. – P. 579-584.
12. Zheng W. Evaluation of 11 breast cancer susceptibility loci in African-American women / W. Zheng, Q. Cai, L.B. Signorello [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2009. – № 18. – P. 2761-2764.

УДК 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *TOX3/LOC643714* У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ БЕЗ ВПЛИВУ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ В АНАМНЕЗІ

Полінік С. І., Рибченко Л. А., Захарцева Л. М., Клименко С. В.

Резюме. Метою роботи було встановлення взаємозв'язку поліморфізму *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* з ризиком розвитку раку молочної залози (РМЗ) у хворих без впливу іонізуючого випромінювання (ІВ) в анамнезі. Визначення поліморфізму *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* проводилося шляхом ПЛР у 41 хворої на рак молочної залози без впливу ІВ в анамнезі. В групі хворих на РМЗ без впливу ІВ в анамнезі розподіл генотипів вірогідно відповідав рівнянню Харді-Вайнберга. Не було виявлено асоціації поліморфізму *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* з ризиком розвитку спонтанного раку молочної залози у групі хворих РМЗ. Отримані результати по розподілу частот генотипів поліморфізму *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* у групі хворих на рак молочної залози співпадають із даними літератури по розподілу частот генотипів поліморфізму *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* у російській популяції, з якими було проведено порівняння.

Ключові слова: ген *TOX3/LOC643714*, іонізуюче випромінювання, рак молочної залози.

УДК 618.19-006: 616-001. 28: 575 (083.13)

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНА *TOX3/LOC643714* У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ ВЛИЯНИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ОБЛУЧЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ

Полиник С. И., Рыбченко Л. А., Захарцева Л. М., Клименко С. В.

Резюме. Целью работы было установление взаимосвязи полиморфизма *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* с риском развития рака молочной железы (РМЖ) у больных без влияния ионизирующего излучения в анамнезе. Определение полиморфизма *rs 3803662* гена *TOX3/LOC643714* проводилось путем ПЦР у 41 больного раком молочной железы без влияния ионизирующего излучения в анамнезе. В группе больных РМЖ без влияния ионизирующего излучения в анамнезе распределение генотипов достоверно отвеча-

ло уравнению Харди-Вайнберга. Не было выявлено ассоциации полиморфизма rs 3803662 гена *TOX3/LOC643714* с риском развития спонтанного рака молочной железы в группе больных РМЖ. Полученные результаты по распределению частот генотипов полиморфизма rs 3803662 гена *TOX3/LOC643714* в группе больных раком молочной железы совпадают с данными литературы по распределению частот генотипов полиморфизма rs 3803662 гена *TOX3/LOC643714* в российской популяции, с которыми было проведено сравнение.

Ключевые слова: ген *TOX3/LOC643714*, ионизирующее излучение, рак молочной железы.

UDC 618.19-006:616-001. 28:575 (083.13)

ALLELIC POLYMORPHISM GENE *TOX3/LOC643714* IN PATIENT WITH BREAST CANCER WITHOUT IONIZING RADIATION HISTORY

Polinyk S. I., Rybchenko L. A., Zakhartseva L. M., Klymenko S. V.

Abstract. Breast cancer (BC) is the most commonly diagnosed cancer and the most common cause of cancer deaths among women throughout the world. It is well known that breast cancer is a heterogeneous disease not only in the aspect of different pathogenesis, but also in relation to clinical manifestations and treatment outcomes. Data from epidemiological studies confirmed the existence of a causal relationship between the development of breast cancer and the effect of ionizing radiation. In addition, the probability of increasing the risk of developing radiation cancer in the presence of a genetically predisposed predisposition to its occurrence is discussed.

Developmental radiation can be promoted by low-penetrance genes whose polymorphism is common in the general population.

To test the hypothesis, several large-scale studies have been planned and conducted by many collectives of scientists from Western, Eastern Europe, USA and Asia, which studied breast cancer associations with different genomic variations (Genome-Wide Association Studies – GWAS). In these works, hundreds of thousands of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) have been investigated and their association with breast cancer has been established in several thousand patients.

The polymorphisms rs2981582, rs1219648, rs1078806 of the *FGFR2* gene; rs3803662, rs12443621 of the *TNRC9/TOX3* gene, 16q12.1; rs889312 of *MAP3K1* gene, 5q11.2 and rs3817198 of the *LSP1* gene is associated with the risk of developing breast cancer.

Locus *TOX3/LOC643714* has chromosome 16 being one of the first sites identified by a genetic study of populations of European and Asian origin. Of the multiple SNPs associated with the risk of developing breast cancer, rs3803662 (change in C to T) was most strongly associated with the disease, each copy of the T rs3803662 allele was associated with a 20% increase in risk of developing a breast cancer.

Further studies, including analysis of European-derived populations, showed that the risk caused by rs3803662 polymorphism was or was limited to tumors with positive ER status (estrogen receptor) or had stronger association with them than receptor-negative tumors. Due to the fact that most of the studies were conducted among populations of European origin, it is not known whether it is associated with the risk of developing the same SNP in the population of the African descent. In the subgroup of African-American women (422 patients and 447 representatives of the control group) in the study.

The aim was to establish the relationship of gene polymorphism rs 3803662 in *TOX3/LOC643714* with developing breast cancer in patients without ionizing radiation in history. Identifying rs 3803662 polymorphism in *TOX3/LOC643714* gene was conducted by PCR in 41 patients with breast cancer with no ionizing radiation (IR) in previous history. In patients with breast cancer without affecting the IR history distribution of genotypes was likely to meet Hardy-Weinberg equation. There was no association of rs 3803662 polymorphism of *TOX3/LOC643714* gene with the risk of spontaneous breast cancer in patients with breast cancer. The results for the distribution of genotype frequencies in rs 3803662 polymorphism of *TOX3/LOC643714* gene in patients with breast cancer are consistent with the literature on the frequency distribution of genotypes in rs 3803662 polymorphism of *TOX3/LOC643714* gene in Russian population, with which the comparison was made.

Keywords: *TOX3/LOC643714* gene, ionizing radiation, breast cancer.

Рецензент – проф. Баштан В. П.
Стаття надійшла 06.08.2017 року