

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49

Цитирование: Семетей кызы А., Макимбетов Э.К., Исакова Ж.Т., Кудайбергенова И.О., Камарли З.П. Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции // Злокачественные опухоли 2018; 8(4):45-49

Ассоциация генов XRCC1, HMMR с развитием рака молочной железы в кыргызской популяции

А. Семетей кызы¹, Э.К. Макимбетов¹, Ж.Т. Исакова², И.О. Кудайбергенова³, З.П. Камарли¹

¹ Кыргызско-Российский Славянский Университет, Бишкек, Кыргызская республика

² НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская республика

³ Кыргызская Государственная Медицинская Академия, Бишкек, Кыргызская республика

Резюме: Влияние генов XRCC1, HMMR на развитие рака молочной железы в кыргызской популяции ранее не было изучено. В исследовании приняли участие 99 женщин кыргызской этнической группы с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы (РМЖ), получавшие стационарное лечение в Национальном центре онкологии и Диагностическом центре «КафМедЦентр» (г. Бишкек, Кыргызская Республика). Средний возраст пациентов составил 53 года (24–74, SE mean = 0,967, STD=9,81). В контрольную группу вошли 102 условно здоровые женщины кыргызской этнической группы, находящиеся в той же возрастной категории, что и исследуемые. Генотипирование осуществлялось методом ПЦР-ПДРФ. При сравнении результатов генотипирования, гистологической структуры опухоли и фактора «менопауза» использовался точный критерий Фишера. Расчет отношения шансов проводился путем построения таблицы кросс-табуляции. Показано, что для генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 имеется статистически значимая ассоциация с фактором «менопауза». У женщин в менопаузе генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 встречается с частотой 52 %, тогда как у женщин до наступления менопаузы этот же генотип встречается с частотой 78,8 % ($p=0,009$). Также было установлено, что генотип CC полиморфного локуса V353A гена HMMR является «протективным» фактором и ассоциирован с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции (ОШ=0,481, 95 % ДИ=0,272–0,850). Кроме того, не было выявлено статистически значимой ассоциации между результатами генотипирования и гистологической структурой опухоли, а также возрастом верификации диагноза.

Ключевые слова: рак молочной железы, полиморфизм, XRCC1, HMMR, кыргызская популяция

Введение

Нарушение процессов репарации поврежденной ДНК является главной движущей силой канцерогенеза [1]. При наличии мутаций в генах, ответственных за репарацию и удаление поврежденных нитей ДНК, происходит накопление мутантных участков ДНК, кодирующих формирование клеток с патологическим геномом. Эти клетки ускользают из-под контроля системы апоптоза, имеют тенденцию к быстрому росту и поддерживают свое существование, несмотря на их функциональную неполноценность.

В данной статье было изучено влияние двух генов на развитие РМЖ в кыргызской популяции: XRCC1 Arg194Trp и HMMR V353A.

Ген XRCC1 (X-ray repair cross-complementing gene 1) – ключевой компонент репарации ДНК [2]. По своей природе он является протеином, состоящим из трех функциональных доменов: терминальный ДНК-связывающий N-домен, центрально расположенный BRCT-домен и C-терминальный BRCT-домен. Хотя ген XRCC1 не обладает известной ферментативной активностью, он функционирует как белок молекулярного каркаса и тесно связан с координацией восстановления ДНК, взаимодействуя с несколькими компонентами пути BER (base excision

repair)/SSBR (single-strand breaks), такими как гликозилазы ДНК, апуриновая/апиридиновая эндонуклеаза (APE1), PARP-1, полинуклеотид-киназа (PNK) и лигаза III [3, 4]. Доклинический дефицит XRCC1 задерживает восстановление SSB (single-strand breaks), индуцирует мутации и приводит к повышенному уровню обмена сестринскими хроматидами, что является отличительной чертой геномной нестабильности. Дефицит XRCC1 приводит к гиперчувствительности опухоли к ионизирующей радиации и химиотерапии [4, 5].

Ген HMMR (hyaluronan mediated motility receptor) является вне- и внутриклеточным протеином, который «утилизирует» гиалуроновую кислоту, а также взаимодействует с тубулином, участвующим в построении митотического веретена [8]. Функции гиалуроновой кислоты (ГК) зависят от размера полисахаридов: ГК с высоким молекулярным весом несет ответственность за структурные функции, тогда как ГК с низким молекулярным весом обеспечивает взаимодействие с клеточными рецепторами (CD44 и RHAAM). То есть ГК с низким молекулярным весом передает сигналы к клеточным путям, регулирующим пролиферацию, дифференцировку, адгезию и инвазивную активность опухолевых клеток. RHAAM вовлекается в пролиферацию, миграцию, инвазию и формирование митотического веретена

в опухолевых клетках [8]. Показано, что RHAAM синтезируется в избытке в опухолевых клетках с агрессивным фенотипом (при РМЖ, гемобластозах, раке поджелудочной железы, колоректальном раке, солидных опухолях, миелоидном лейкозе, множественной миеломе). Избыточный синтез RHAAM и гиалуроновой кислоты ассоциирован с неблагоприятным прогнозом заболевания. В связи с этим RHAAM может быть идеальной молекулярной мишенью для разработки противоопухолевых препаратов.

Целью данного исследования является определение ассоциации генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A с развитием РМЖ в кыргызской популяции.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 99 женщин кыргызской этнической группы с морфологически верифицированным диагнозом рак молочной железы (РМЖ), получавшие стационарное лечение в Национальном центре онкологии и Диагностическом центре «КафМедЦентр» (г. Бишкек, Кыргызская республика). Средний возраст пациентов составил 53 года (24–74, SE mean = 0,967, STD=9,81). В контрольную группу вошли 102 условно здоровые женщины кыргызской этнической группы, находящиеся в той же возрастной категории, что и исследуемые.

Сбор венозной крови и анкетных данных осуществлялся с соблюдением этических норм и с информированного согласия каждого пациента.

Генотипирование проводилось в НИИ молекулярной биологии и медицины (г. Бишкек, Кыргызская Республика) с использованием метода ПЦР-ПДРФ (полимеразно-цепная реакция и полиморфизм длин рестрикционных фрагментов).

Для количественной оценки данных определяли частоты встречаемости в процентах. Для установления связи между возрастом больных и результатами генотипирования использовался коэффициент Хи-квадрат, точный критерий Фишера. Расчет отношения шансов осуществлялся с помощью построения таблицы кросс-табуляции с использованием программы SPSS 16.0.

Таблица 1. Распределение генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A по частоте встречаемости в разных возрастных группах

Возрастная группа	Преобладающие генотипы	
	ген XRCC1 Arg194Trp	ген HMMR V353A
20–30 лет	Arg/Arg	ТТ
30–40 лет	Arg/Arg	СТ
40–50 лет	Arg/Arg	ТТ
50–60 лет	Arg/Arg	ТТ
60–70 лет	Arg/Arg	СС
70–80 лет	Trp/Trp	СТ

Результаты

В данной работе мы попытались установить наличие связи между возрастом верификации диагноза РМЖ и генотипом. Для этого мы провели условное разделение женщин на шесть возрастных категорий: 20–30, 30–40, 40–50, 50–60, 60–70, 70–80 лет – и определили частоты встречаемости генотипов в каждой категории. Полученное нами распределение генотипов в каждой возрастной группе показано в табл. 1.

Впрочем в связи с тем, что генотип Trp/Trp в нашем исследовании встречается относительно редко (менее 5%), для проведения дальнейшего статистического анализа пациенты с генотипами Arg/Trp и Trp/Trp были объединены в одну группу (табл. 2).

Однако статистически значимой связи между возрастом верификации диагноза и генотипами генов XRCC1 ($p=0,396$), HMMR ($p=0,351$) выявлено не было.

Далее мы попытались установить наличие достоверных различий между распределением генотипов генов XRCC1, HMMR у женщин с наступившей менопаузой и у женщин без менопаузы. Средний возраст наступления менопаузы в нашем исследовании составил 43 года, при этом менопауза наблюдалась у 33 пациенток (33,3%). Нами была выявлена статистически значимая связь между распределением генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 и фактором «менопауза».

Таблица 2. Распределение генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A в зависимости от возраста больных

Генотип	Число пациентов					
	20–30 лет	30–40 лет	40–50 лет	50–60 лет	60–70 лет	70–80 лет
XRCC1 Arg194Trp						
Arg/Arg	3 (100%)	13 (92,9%)	28 (71,8%)	18 (60%)	7 (58,3)	0 (0%)
Arg/Trp+Trp/Trp	0 (0%)	1 (7,1%)	11 (25,2%)	12 (40%)	5 (41,7%)	1 (100%)
HMMR V353A						
СС	0 (0%)	3 (21,4%)	6 (15,4%)	6 (20,0%)	5 (41,7%)	0 (0%)
СТ	0 (0%)	6 (42,9%)	15 (38,5%)	8 (26,7%)	3 (25,0%)	1 (100%)
ТТ	3 (100%)	5 (35,7%)	18 (46,2%)	16 (53,3%)	4 (33,3%)	0 (0%)

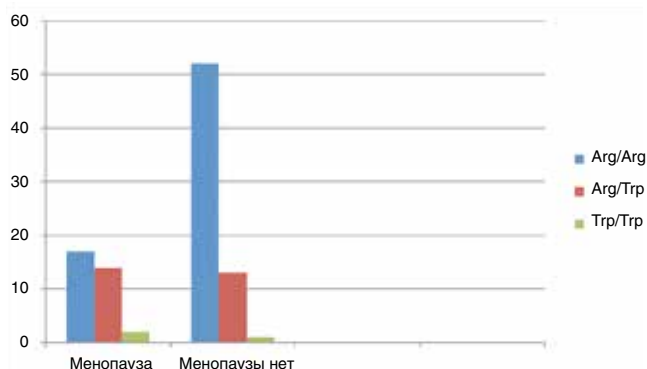


Рисунок 1. Распределение генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 в группе женщин с менопаузой и без

за» ($p=0,018$). То есть у пациенток в менопаузе генотип Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 встречается с частотой 52%, тогда как у женщин до наступления менопаузы тот же генотип встречается с частотой 78,8% ($p=0,009$) (рис. 1).

Также мы попытались установить наличие связи между генотипами и гистологической структурой опухоли. Гистологическая структура опухоли в нашем исследовании показана в (табл. 3).

Однако статистически значимой связи обнаружено не было ($p=0,254$).

Также мы предприняли попытку выяснить, является ли определенный генотип генов XRCC1, HMMR фактором риска развития РМЖ в кыргызской популяции. Для этого мы сравнили частоты встречаемости генотипов полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1, полиморфного локуса V353A гена HMMR в исследуемой и контрольной группах (табл. 4), а также рассчитали отношение шансов для каждого генотипа.

При расчете отношения шансов (OR) нами была выявлена статистически значимая разница во встречаемости генотипа СТ полиморфного локуса V353A гена HMMR в исследуемой и контрольной группах ($OR=0,481$, 95% CI=0,27–0,85). В связи с этим можно предположить, что генотип СТ является «протективным» фактором и ассоциирован с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции (табл. 5).

Заключение

Таким образом, в результате проведенного нами исследования было обнаружено, что наступление менопаузы

Таблица 3. Гистологическая структура опухоли

Подтипы	Число пациентов
Дольковый инфильтрирующий	35 (33,9%)
Протоковый инфильтрирующий	57 (55,3%)
Рак Педжета	1 (0,8%)
Цистаденокарцинома	1 (0,8%)
Рак с признаками лечебного патоморфоза	8 (7,7%)
Гемангиоперицитомы	1 (0,8%)

Таблица 4. Частота встречаемости генотипов XRCC1 Arg194Trp, PALB2 T1100T (3300T>G), HMMR V353A, TNF aG3080A в исследуемой и контрольной группах (в процентах)

Ген/полиморфизм	Генотип	Частота встречаемости, % (абсолютное число)	
		Исследуемая группа	Контрольная группа
XRCC1 Arg194Trp	Arg/Arg	69,6% (69)	61,7% (63)
	Arg/Trp	27,2% (27)	33,3% (34)
	Trp/Trp	3,03% (3)	4,9% (5)
HMMR V353A	CC	20,2% (20)	11,7% (12)
	CT	33,3% (33)	50,9% (52)
	TT	46,4% (46)	37,2% (38)

Таблица 5. Расчет отношения шансов для генотипов XRCC1 Arg194Trp, HMMR V353A

Ген/полиморфизм	Генотип	Отношение шансов (OR)	95% доверительный интервал (CI)
XRCC1 Arg194Trp	Arg/Arg	1,424	0,793–2,558
	Arg/Trp	0,750	0,410–1,372
	Trp/Trp	0,744	0,141–2,608
HMMR V353A	CC	1,899	0,873–4,129
	CT	0,481	0,272–0,850
	TT	1,462	0,832–2,567

может быть ассоциировано с заменой нормального генотипа Arg/Arg полиморфного локуса Arg194Trp гена XRCC1 на промежуточный Arg/Trp и мутантный Trp/Trp генотипы. То есть доля генотипа Arg/Arg уменьшается у женщин в менопаузе, тогда как частота РМЖ в менопаузе, напротив, увеличивается. На основании этого можно предположить, что в нашем исследовании генотип Arg/Arg является защитным фактором и предупреждает развитие РМЖ, тогда как менопауза ассоциирована с развитием РМЖ в кыргызской популяции. Также нами было выявлено, что генотип СТ полиморфного локуса V353A гена HMMR может рассматриваться как «протективный» фактор и ассоциирован с низким риском развития РМЖ в кыргызской популяции.

Информация об авторах

Айгул Семетей кызы, аспирант кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета, Бишкек, Кыргызская республика, e-mail: aigul9206@mail.ru

Эмил К. Макимбетов, д. м. н., проф. кафедры онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета, Бишкек, Кыргызская республика, e-mail: makimbetov@rambler.ru

Жайнагул Т. Исакова, д. м. н., с. н. с. НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызская республика, e-mail: jainagul@mail.ru

Индира О. Кудайбергенова, д. м. н., проф. кафедры онкологии Кыргызской Государственной медицинской Академии, Бишкек, Кыргызская республика

Закир П. Камарли, д. м. н., проф., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии Кыргызско-Российского Славянского Университета, Бишкек, Кыргызская республика

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-4-45-49

For citation: Semetei kyzy A., Makimbetov E. K., Isakova J. T., Kudaibergenova I. O., Kamarli Z. P. Association of XRCC1, HMMR genes with breast cancer in the Kyrgyz ethnic group. Malignant Tumours 2018; 8(4):45-49 (In Russ.)

Association of XRCC1, HMMR genes with breast cancer in the Kyrgyz ethnic group

A. Semetei kyzy¹, E. K. Makimbetov¹, J. T. Isakova², I. O. Kudaibergenova³, Z. P. Kamarli¹

¹ Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

² Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

³ Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract: An association of genes XRCC1 and HMMR with breast cancer (BC) has never been tested in the Kyrgyz ethnic group. This was a case-control study of 201 women of the Kyrgyz ethnic group with a morphologically verified breast cancer (N=99) and 102 controls age-matched with BC cases. The mean age of the patients was 53 years (24–74, SE mean = 0.967, STD=9.81). The extraction of DNA was carried out from venous blood. The genotyping was conducted by using the method of polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. When comparing the results of genotyping, the histological structure of the tumor and the «menopause» factor, Fisher's exact test was used. The odds ratio was calculated by building a cross-tabulation table. A statistically significant link between the XRCC1 Arg194Trp polymorphism and the menopausal status was observed (p=0.018). The Arg/Arg genotype of XRCC1 Arg194Trp polymorphism occurred in 52% of cases in women at menopausal age, whereas in women before the onset of menopause, the genotype Arg/Arg occurred in 78.8% of BC cases (p=0.009). The CT genotype of HMMR V353A polymorphism was identified as "protective" factor – OR=0.481, 95% CI [0.27-0.85]. There was no statistically significant association between the results of genotyping and histological structure of the tumor, as well as the age of verification of the diagnosis of BC.

Keywords: breast cancer, polymorphism, XRCC1, HMMR, Kyrgyz ethnic group

Information about the authors

Aigul Semetei kyzy, MD, Researcher of the Oncology and Radiotherapy Department of Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: aigul9206@mail.ru

Emil K. Makimbetov, MD, DSc Med, Professor, Oncology and Radiotherapy Department, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: makimbetov@rambler.ru

Jainagul T. Isakova, MD, DSc Med, Senior Researcher of Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic, e-mail: jainagul@mail.ru

Indira O. Kudaibergenova, MD, DSc Med, Professor, Oncology Department, Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Zakir P. Kamarli, MD, DSc Med, Professor, Head of the Oncology and Radiotherapy Department, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

Литература • References

1. Sieber O. M., Heinimann K., Tomlinson I. P. Genomic instability – the engine of tumorigenesis? *Nat. Rev. Cancer*. 2003. Vol. 3. P. 701–708.
2. Sultana R., Abdel-Fatah T., Abbotts R., Hawkes C., Albarakati N. Targeting XRCC1 Deficiency in Breast Cancer for Personalized Therapy. *Cancer Res*. 2013. Vol. 73 (5). P. 1621–1634. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2929 2013.
3. Ladiges W. C. Mouse models of XRCC1 DNA repair polymorphisms and cancer. *Oncogene*. 2006. Vol. 25. P. 1612–1619.
4. Horton J. K., Watson M., Stefanick D. F., Shaughnessy D. T., Taylor J. A., Wilson S. H. XRCC1 and DNA polymerase beta in cellular protection against cytotoxic DNA single-strand breaks. *Cell Res*. 2008. Vol. 18. P. 48–63.
5. Zhang R., Niu Y., Zhou Y. Increase the cisplatin cytotoxicity and cisplatin-induced DNA damage in HepG2 cells by XRCC1 abrogation related mechanisms. *Toxicol. Lett*. 2010. Vol. 192. P. 108–114.
6. Tischkowitz M., Xia B., Sabbaghian N. et al. Analysis of PALB2/FANCD1-associated breast cancer families. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. P. 6788–6793.
7. Rahman N., Seal S., Thompson D., Kelly P., Renwick A., Elliott A., Reid S., Spanova K., Barfoot R., Chagtai T. et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene. *Cancer*. 2007. Vol. 39. P. 165–167.
8. Akentyeva N. P., Shushanov S. S., Kotelnikov A. I. Effects of RHAAM/HMMR – selective peptides on survival of breast cancer cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015. Vol. 159. No. 5. P. 658–661.
9. Lejeune F. J., Ruegg C., Lienard D. Clinical applications of TNF-alpha in cancer. *Curr. Opin. Immunol*. 1998. Vol. 10. P. 573–580.
10. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001. Vol. 357. P. 539–545
11. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? *Cytokine Growth Factor Res*. 2002. Vol. 13. P. 135–141.
12. Leek R. D., Landers R., Fox S. B., Ng F., Harris A. L. et al. (1998) Association of tumour necrosis factor alpha and its receptors with thymidine phosphorylase expression in invasive breast carcinoma. *Brit. J. Cancer*. 1998. Vol. 77. P. 2246–2251.