

ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2D6 ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.М.Джамбетова, З.И. Бисултанова, М.М.Ацаева

Чеченский государственный университет им.А.А.Кадырова, г.Грозный, Россия

Аннотация.

Цель: исследовать роль полиморфного варианта гена CYP2D6*4, как наиболее распространенного варианта среди европейцев, в диагностировании рака молочной железы среди 240 пациенток с диагнозом рак молочной железы и 360 женщин контрольной группы чеченской популяции. Количественный анализ показал, что полиморфный вариант CYP2D6*4 значимо ($p=0.005$) повышает риск развития злокачественной опухоли груди (ОШ = 1,65 (95% ДИ = 1.16 - 2.34)). Показано, что у промежуточных метаболитов, нефункциональный аллель *4 гена CYP2D6 может стать предиктом развития РМЖ.

Ключевые слова: детоксикация ксенобиотиков, CYP2D6*4, рак молочной железа, чеченская популяция.

Нефункциональные варианты генов детоксикации ксенобиотиков могут являться предиктами раковых опухолей. Одним из важных генов, обеспечивающих трансформацию ксенобиотиков является ген CYP2D6, который кодирует один из наиболее значимых ферментов. Генетические полиморфизмы CYP2D6 могут сильно влиять на активность CYP2D6 и приводить к различиям в эффективности детоксикации ксенобиотиков, в том числе лекарственных препаратов у разных людей. Ген CYP2D6 является одним из самых «полиморфных» генов. На сегодняшний день идентифицировано более 300 вариантов этого гена, включая многочисленные нефункциональные (нулевые) аллели, а также различные функциональные варианты, варианты сплайсинга и структурные варианты, такие как полная потеря гена, амплификация гена и гибридные гены [6]. Было высказано предположение, что трансформация здоровых клеток в раковые может быть частично обусловлена полиморфизмом гена CYP2D6.

Таким образом, цель настоящей работы исследовать роль полиморфного варианта гена CYP2D6 *4, как наиболее распространенного варианта среди европейцев, в диагностировании рака молочной железы.

Объекты исследования. Исследование проводилось в когорте пациенток с диагнозом рак молочной железы ($n=240$). В контрольную группу вошли женщины, у которых на момент исследования не было обнаружено опухолей ($n=360$). Все респонденты дали информированное согласие.

Экстракция ДНК. ДНК экстрагировали из 200 мкл периферической крови, отобранной у респондентов с их информированного согласия. Для экстракции использовали набор реагентов на основе гуанидин тиосульфата производителя ООО "Галарт-Диагностикум" (г. Москва).

Полимеразно-цепная реакция (ПЦР). Генотипирование проводили методом ПЦР с использованием двух пар праймеров. Для анализа результатов ПЦР применяли метод горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле.

Статистические данные рассчитывались с использованием программы Statistica 6.0, адаптированную в Excel. Прогностический характер аллеля CYP2D6 *4 рассчитывали с помощью программы WinPeri.

Результаты и обсуждение. Результаты генотипирования приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Частота генотипов полиморфного варианта гена CYP2D6 (G1846A (*4), rs3892097)

Полиморфизм	Генотип/аллель	case, % (n=240)	control, % (n=360)	χ^2 *
CYP2D6*4	G/G	62,5 (150)	73,3 (264)	8,52
	G/A	37,5 (90)	26,7(96)	
	A	18,75	13,3	

Гомозиготы по минорному аллелю выявлены не были. Носители минорного аллеля составили 26,7%. Популяционная частота аллеля *4 гена CYP2D6 составила 13,3%. В тоже время у раковых больных этот показатель составил 18,75%. Для определения значимости аллеля *4 гена CYP2D6 для развития рака нами был рассчитана характеристика Отношение шансов. Количественный анализ показал, что полиморфный вариант CYP2D6*4 значимо ($p=0.005$) повышает риск развития злокачественной опухоли груди (ОШ = 1,65 (95% ДИ = 1.16 - 2.34).

Обсуждение. Связь генов CYP с риском рака молочной железы широко изучалась, и было установлено, что полиморфизмы CYP17 и CYP19 связаны с риском рака молочной железы. С другой стороны, исследованию связи полиморфизма CYP2D6 с риском рака молочной железы посвящены незначительное количество работ. Li H и его коллеги отмечали незначительно повышенный риск рака молочной железы, который демонстрировал CYP2D6 *10 мутантный генотип 188T/T [7]. Индийские ученые продемонстрировали, что полиморфизм CYP2D6*4 играет важную роль в этиологии рака молочной железы [5]. Украинские ученые сообщили о повышенном риске развития наследственного РМЖ у пациентов с генотипом *4*4 гена CYP 2D6 [4]. Результаты другого исследования также показали, что полиморфизм CYP2D6*4 играет важную роль в этиологии рака груди и может помочь в планировании гормональной терапии тамоксифена [6]. В тоже время Sestak I. R (2012) не подтвердил связь между фенотипом CYP2D6 и риском рака груди [2]. Результаты настоящего исследования показывают, что у промежуточных метаболизаторов, нефункциональный аллель *4 гена CYP2D6 может стать предиктом развития опухоли груди.

Заключение. Выявление большого количества генетических предиктов может служить дополнительным инструментом для персонализированного скрининга рака груди с учетом риска и впоследствии –фармакогеномики и генотерапии [1,3]. Настоящее исследование продемонстрировало, что аллель CYP2D6*4 может оказывать влияние на развитие раковой опухоли груди. Однако для верификации полученных данных необходимо расширить выборку и увеличить число анализируемых вариантов гена CYP2D6.

Список литературы

1. Белушкина Н.Н. Генетические исследования мультифакториальных заболеваний в концепции персонализированной медицины. / Белушкина Н.Н., Чемезов А.С., Пальцев М.А. Профилактическая медицина. 2019. №22(3). P.26-30.
2. Levkovich NN. Association of polymorphic G1934A variant (allele *4) of CYP2D6 gene with increased risk of breast cancer development in Ukrainian women. / Levkovich NN, Gorovenko NG, Myasoedov DV. Exp Oncol. 2011. №33(3). P.136-139.
3. Mars N. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. / Mars N., Widén E., Kerminen S. et al. Nat. Commun, 2020. №11. -P. 6383.

4. Sestak I. Relationships between CYP2D6 phenotype, breast cancer and hot flushes in women at high risk of breast cancer receiving prophylactic tamoxifen: results from the IBIS-I trial. / Sestak I., Kealy R., Nikoloff M. et al. Br J Cancer, 2012. №107. P. 230–233
5. Surekha D. CYP2D6*4 polymorphisms and breast cancer risk. / Surekha D, Sailaja K, Nageswararao D, Padma T, Raghunadharao D and Vishnupriya S. Biology and Medicine, 2010. №2 (4). P.49-55
6. He, X., He, N., Ren, L. Genetic polymorphisms analysis of CYP2D6 in the Uygur population. / He X., He N., Ren L. et al. BMC Genomics, 2016. №17, 409. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2719-x>
7. Li H. The association of CYP2D6 *10 polymorphism with breast cancer risk and clinicopathologic characteristics in Chinese women/Hongxia Li, Liya Feng, Ye Xu, Lihua Yao, Tao Ouyang, Jinfeng Li, show all// Acta Oncologica. – V. 45. - 2006 - P. 597-601.

SIGNIFICANCE OF CYP2D6 GENE POLYMORPHISM FOR DETERMINING THE RISK OF BREAST CANCER

P.M. Dzhambetova, Z.I. Bisultanov, M.M. Atsaeva
Chechen State University named after A.A. Kadyrov, Grozny, Russia

Abstract

Purpose: to identify the role of the polymorphic variant of the CYP2D6*4 gene, as the most common variant among Europeans, in the diagnosis of breast cancer among 240 patients diagnosed with breast cancer and 360 women in the control group of the Chechen population. Quantitative analysis showed that the polymorphic variant CYP2D6 * 4 detection ($p=0.005$) increased the risk of developing a malignant tumor (OR = 1.65 (95% CI = 1.16 - 2.34). It was shown that in intermediate metabolizers, an ineffective allele breast *4 of the CYP2D6 gene can be a predictor of the development of breast cancer.

Keywords: detoxification of xenobiotics, CYP2D6*4, breast cancer, Chechen population.

References

1. Belushkina N.N. Genetic studies of multifactorial diseases in the concept of personalized medicine. / Belushkina N.N., Chemezov A.S., Paltsev M.A. Preventive medicine. 2019. No. 22(3). R.26-30.
2. Levkovich NN. Association of polymorphic G1934A variant (allele *4) of CYP2D6 gene with increased risk of breast cancer development in Ukrainian women. / Levkovich NN, Gorovenko NG, Myasoedov DV. Exp Oncol. 2011. No. 33(3). R.136-139.
3. Mars N. The role of polygenic risk and susceptibility genes in breast cancer over the course of life. / Mars N., Widen E., Kerminen S. et al. Nat. Commun, 2020. No. 11. -R. 6383.
4. Sestak I. Relationships between CYP2D6 phenotype, breast cancer and hot flushes in women at high risk of breast cancer receiving prophylactic tamoxifen: results from the IBIS-I trial. / Sestak I., Kealy R., Nikoloff M. et al. Br J Cancer, 2012. No. 107. R. 230–233
5. Surekha D. CYP2D6*4 polymorphisms and breast cancer risk. / Surekha D, Sailaja K, Nageswararao D, Padma T, Raghunadharao D and Vishnupriya S. Biology and Medicine, 2010. No. 2 (4). R.49-55
6. He, X., He, N., Ren, L. Genetic polymorphisms analysis of CYP2D6 in the Uygur population. / He X., He N., Ren L. et al. BMC Genomics, 2016. No. 17, 409. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-2719-x>
7. Li H. The association of CYP2D6 *10 polymorphism with breast cancer risk and clinicopathologic characteristics in Chinese women/Hongxia Li, Liya Feng, Ye Xu, Lihua Yao, Tao Ouyang, Jinfeng Li, show all// Acta Oncologica. - V. 45. - 2006 - P. 597-601.