

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра генетики**

КОНОНЧИК
Екатерина Викторовна

**ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ФЕРМЕНТОВ
МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА ХИМИОПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ЛЕГКОГО**

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
ст. н. с., ГНУ "Институт
генетики и цитологии НАН
Беларуси", к. б. н.
Е. П. Михаленко

Минск, 2015

РЕФЕРАТ

Дипломная работа 42 с., 10 рис., 17 табл., 36 источников.

ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА ХИМИОПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО.

Объект исследования: образцы ДНК от 58 пациентов с раком легкого и 50 индивидуумов контрольной группы без данной патологии.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, глутатион-S-трансфераза, ариламин *N*-ацетилтрансфераза, *P*-гликопротеин, химиотерапия, цитостатики.

Цель: Изучение чувствительности пациентов к цитостатикам и влияния генетического полиморфизма GSTP1, MDR1 и NAT2 на риск развития РЛ.

Актуальность: Рак легких является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью в развитых странах. Для лечения пациентов вместе с хирургическим лечением используется химиотерапия (ХТ). Необходимо использовать индивидуальный подход к подбору препаратов и их доз, чтобы увеличить эффективность и уменьшить токсичность противоопухолевых средств.

Методы исследования: Выделение тотальной ДНК из цельной крови выполняли с использованием фенольно-хлороформного метода. A313G-полиморфизм гена GSTP1, C3435T-полиморфизм гена MDR1, а также C481T-полиморфизм, G590A-полиморфизм и G857A-полиморфизм гена NAT2 выявляли методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ).

Результаты. В данной популяции пациентов выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости генотипа 481CT гена NAT2 (OR=2,17; 95%CI: 1,00 – 4,73; p=0,049). Обнаружена ассоциация полиморфизма C481T гена NAT2 с чувствительностью к проводимой терапии: генотип 481TT встречается практически в 4 раза чаще в группе «наблюдения» ($\chi^2=3,50$; p<0,06).

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа 42 с., 10 мал., 17 табл., 36 крыніц.

ВЫВУЧЭННЕ ГЕНЕТЫЧНАГА ПАЛІМАРФІЗМУ ФЕРМЕНТАЎ МЕТАБАЛІЗМУ І ТРАНСПАРТУ ХІМІЯПРЭПАРАТАЎ У ХВОРЫХ НА РАК ЛЁГКАГА.

Аб'ект даследавання: ўзоры ДНК ад 58 пацыентаў з ракам лёгкага і 50 індывідаў кантрольнай групы без дадзенай паталогіі.

Ключавыя словы: генетычны палімарфізм, глутатыен-S-трансферазы, арыламін N-ацэтылтрансфераза, Р-глікапратэіна, хіміятэрапія, цытастатыкаў.

Мэта: Даследаванне адчувальнасці пацыентаў да цытастатыкаў і ўплыву генетычнага палімарфізму GSTP1, MDR1 і NAT2 на рызыку развіцця РЛ.

Актуальнасць: Рак лёгкіх з'яўляецца найбольш часта сустракаемай злаякаснай пухлінай у развітых краінах. Для лячэння пацыентаў разам з хірургічным лячэннем выкарыстоўваецца хіміятэрапія (ХТ). Неабходна выкарыстоўваць індывідуальны падыход да падбору прэпаратаў і іх доз, каб павялічыць эфектыўнасць і паменшыць таксічнасць проціпухлінных сродкаў.

Метады даследавання: Выдзяленне татальнай ДНК з сучэльнай крыві выконвалі з выкарыстаннем фенольна-хлорафармнага метаду. А313G-палімарфізм гена GSTP1, С3435Т-палімарфізм гена MDR1, а таксама С481Т-палімарфізм, G590А-палімарфізм і G857А-палімарфізм гена NAT2 выяўлялі метадам полімеразнай ланцуговай рэакцыі з наступным вывучэннем палімарфізму даўжынь рэстрыкцыйных фрагментаў (ПЦР-ПДРФ аналіз).

Вынікі: У дадзенай папуляцыі пацыентаў выяўлена пэўнае павелічэнне частаты сустракаемасці генатыпу 481СТ гена NAT2 (OR = 2,17; 95% CI: 1,00 - 4,73; p = 0,049). Выяўленая асацыяцыя палімарфізму С481Т гену NAT2 з адчувальнасцю да тэрапіі, якая праводзіцца: генатып 481ТТ сустракаецца практычна ў 4 разы часцей у групе «назірання» ($\chi^2 = 3,50$; p < 0,06).

ABSTRACT

Diploma thesis 42 pages, 10 pictures, 17 tables, 36 sources.

RESEARCH ON GENETIC POLYMORPHISM OF METABOLISM ENZYMES AND TRANSPORT OF CHEMOTHERAPY DRUGS IN LUNG CANCER PATIENTS.

Object of research: DNA samples from 58 patients with lung cancer and 50 individuals of the control group without the disease.

Keywords: genetic polymorphism, glutathione-S-transferase, arylamine N-acetyltransferase, P-glycoprotein, chemotherapy, cytostatics.

Objective: The study of the patients' sensitivity to cytostatics and the influence of the genetic polymorphism of GSTP1, MDR1 and NAT2 on the risk of lung cancer development.

Actuality: Lung cancer is the most common type of cancer in the developed countries. For the treatment of patients besides surgical treatment chemotherapy (CT) is used. An individual approach should be used in respect of selection of drugs and doses so as to increase efficiency and reduce the toxicity of anticancer agents.

Methods: Extraction of total DNA from blood was carried out by means of phenol-chloroform method. A313G-polymorphism of the gene GSTP1, C3435T-polymorphism of the gene MDR1, C481T-polymorphism, G590A-polymorphism and G857A-polymorphism of the gene NAT2 was detected by polymerase chain reaction, followed by the study of polymorphism of restriction fragments' lengths (PCR-RFLP analysis).

Results. In this patient population a verifiable increase in the frequency of occurrence of the gene NAT2 genotype 481ST (OR = 2,17; 95% CI: 1,00 - 4,73; p = 0.049) is identified. The association of C481T polymorphism of the gene NAT2 with sensitivity to the therapy is defined: 481TT genotype is found almost 4 times more often within the «observation» group ($\chi^2 = 3,50$; p < 0.06).