Повышенный риск развития РМЖ выявлен при наличии генетического профиля (сочетании генотипов для неаллельных генов): AG/GG (*XRCC1*, rs25487), CT/TT (*XRCC3*, rs861539), TG/GG (*TET1*, rs7907322) – расчетные значения ОШ находились в диапазоне 2,2–3,0; ОШ = 3,00 (95 % ДИ = [1,78–5,24], p < 0,05) показано при наличии генетического профиля – AG (*XRCC1*, rs25487), TT (*XRCC3*, rs861539), TG (*TET1*, rs7907322) Выраженный протективный эффект показан при сочетании генотипов: GG (*XRCC1*, rs25487), CT (*XRCC3*, rs861539), TT/TG (*TET1*, rs7907322) – ОШ = 0,20–0,30 (p < 0,01).

Выводы. В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов репарации ДНК (*XRCC1, XRCC3*), а также ре-/деметилирования ДНК и метилирования *de novo* (*DNMT1*, *DNMT3a*, *TET1*) в развитии спорадического РМЖ с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction были найдены статистически значимые ассоциации, приводящие к модицикации риска развития данной патологии – при наличии патогенетически значимых аллелей для ОНП rs861539 (*XRCC3*) и rs25487 (*XRCC1*) наличие аллели T по ОНП rs7907322 (*TET1*) может положительно сказываться на нивелировании их негативного влияния. В то же время, вклад ОНП rs7907322 (*TET1*) в увеличение риска развития РМЖ существенно ниже, по сравнению с ОНП в генах *XRCC3* и *XRCC1*.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ginsberg, G.* Polymorphism in the DNA repair enzyme XRCC1: utility of current database and implications for human health risk assessment / G. Ginsberg [et al.] // Mutat Res. – 2011. – 727(1–2). – P. 1–15.

2. *Romanowicz-Makowska, H.* Single nucleotide polymorphism (SNP) Thr241Met in the XRCC3 gene and breast cancer risk in Polish women / H. Romanowicz-Makowska [et al.] // Pol J Pathol. – 2012. 63(2). – P. 121–125.

3. *Кипень, В. Н.* Роль генов XRCC1, XRCC3 и PALB2 в генезе спорадических форм рака молочной же-лезы / В. Н. Кипень, С. Б. Мельнов, Р. М. Смолякова // Экологическая генетика. – 2015. – № 4. – С. 91–98.

4. *Снытков, Е. В.* Оценка вклада патогенетически значимых полиморфных вариантов генов семейств метилтрансфераз (DNMT) и метилдиоксигеназ (TET) в возрастание риска развития спорадических форм ра-ка молочной железы / Е. В. Снытков, В. Н. Кипень, С. Б. Мельнов // IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «МОЛЕКУЛЯРНАЯ ДИАГНОСТИКА – 2017»: сб. тр. – 2017. – С. 1–2.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНАХ СЕМЕЙСТВА P450 В МОДИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ТИПУ СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ MDR-АНАЛИЗА

THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS IN THE GENES OF THE P450 FAMILY IN MODIFYING THE RISK OF DEVELOPING BREAST CANCER – CASE-CONTROL STUDY USING MDR-ANALYSIS

В. Н. Кипень[1], Е. В. Снытков[2], Н. С. Смольник[2], С. Б. Мельнов[3]

V. Kipen[1], E. Snytkov[2], N. Smolnik[2], S. Melnov[3]

[1]ГУ «Научно-практический центр Государственного комитета судебных экспертиз Республики,
[2]Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
[3]РУП «БелНИЦ «Экология»», г. Минск, Республика Беларусь
evsnytkov@gmail.com
[1]Scientific and Practical Centre of the State Committee of Forensic Expertises,
[2]Belarusian State University, ISEI BSU,
[3]Belarusian Research Center «Ecology», Minsk, Republic of Belarus

В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в развитии спорадического РМЖ с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction были найдены значимые ассоциации, приводящие к значительному возрастанию риска возникновения данной патологии – при одновременном наличии патогенетически значимых генотипов для CYP2D6 и CYP1A1 рассчитанные значения риска возникновения РМЖ значительно превышают общепопуляционный.

The analysis of intergenic interactions of polymorphic variants of genes of biotransformation systems of xenobiotics in the development of sporadic breast cancer using the method of Multifactor Dimensionality. Reduction were found significant associations, leading to a significant increase in the risk of this disease while the presence of pathogenetically significant genotypes for *CYP2D6* and *CYP1A1* calculated values in the risk of breast cancer far exceed the general population.

Ключевые слова: рак молочной железы, отношение шансов, предрасположенность, биотрансформация ксенобиотиков, P450, Multifactor Dimensionality Reduction.

Keywords: breast cancer, odds ratio, susceptibility, biotransformation of xenobiotics, the P450, Multifactor Dimensionality Reduction.

Введение. В структуре всех злокачественных новообразований женского населения Республики Беларусь рак молочной железы (РМЖ) в 2012 г. составил 17,7 %. За период 2003–2012 гг. отмечен рост первичной заболеваемости с 61,7 ‰ до 76,6 ‰ [1].

Все чаще исследователи прибегают к одновременному анализу большого количества полиморфных вариантов при поиске статистически значимых ассоциаций с РМЖ. Исследования в подобном ключе требуют специальных статистических пакетов, способных корректно рассчитывать уровень статистической значимости при множественных сравнениях.

Одним из наиболее эффективных алгоритмов для анализа межгенных взаимодействий на данный момент является биоинформатический метод сокращения многофакторной размерности Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) [2]. В программе MDR мультилокусные генотипы суммируются в группы повышенного и пониженного риска развития заболевания, что уменьшает размерность числа рассчитываемых параметров. С помощью многократного перекрестного пересчета вводимых первичных данных выбирается оптимальная модель межгенного взаимодействия, позволяющая с наиболее высокой точностью и, соответственно, с наименьшей ошибкой, предсказать респонденту наличие или отсутствие предрасположенности к определенным болезням.

Цель и задачи. С помощью метода Multifactor Dimensionality Reduction оценить особенности взаимодействия полиморфных p.L342V (*CYP1B1*, rs1056836), p.P34S (*CYP2D6*, rs1065852) и c.6235T>C (*CYP1A1*, MspI) в увеличении риска развития спорадического РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 169 пациентов со спорадической формой РМЖ. В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациентов без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови [3]. Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ. Анализ межгенных взаимодействий проводили с помощью программы MDR v.3.0.2. [2].

Результаты исследования. В проведенном исследовании были проанализированы все возможные комбинации полиморфных вариантов – p.L342V (*CYP1B1*, rs1056836), p.P34S (*CYP2D6*, rs1065852) и c.6235T>C (*CYP1A1*, MspI), – у пациентов со спорадической формой РМЖ и в группе сравнения. В процессе моделирования использовались следующие настройки поиска конфигурации модели: количество атрибутов – от 1 до n (где n – количество переменных в модели); воспроизводимость модели – 10; анализ топ-моделей – 1000; поиск конфигурации модели – exhaustive; метод сравнения – fisher's exact test; классификация ячеек – unclassified [3].

Были смоделированы три статистически значимые модели: 1) однолокусная модель «*CYP1A1* c.6235T>C» – воспроизводимость – 8/10, точность предсказания – 60,82 % (p = 0,0031); 2) двухлокусная модель «*CYP1A1* c.6235T>C» / «*CYP2D6* rs1065852» – воспроизводимость – 4/10, точность предсказания – 69,39 % (p = 0,0013); 3) трехлокусная модель «*CYP1A1* c.6235T>C» / «*CYP2D6* rs1065852» / «*CYP1B1* rs1056836» – воспроизводимость – 9/10, точность предсказания – 72,82 % (p = 0,0001).

В результате анализа межгенных взаимодействий в трехлокусной модели «*CYP1A1* c.6235T>C» / «*CYP2D6* rs1065852» / «*CYP1B1* rs1056836» были обнаружены три сочетанных генотипа повышенного риска и два – пониженного риска развития РМЖ. У пациентов со спорадическими формами злокачественных новообразований молочных желез рисковыми являются сочетания генотипов: CT/TT (*CYP2D6*, rs1065852) / TT (*CYP1A1*, c.6235T>C) / CG/GG (*CYP1B1*, rs1056836). Наибольшее рассчитанное значение отношение шансов (ОШ) 6,74 [95 % ДИ = 3,14–12,69] было показано при одновременном наличии генотипов T/T (*CYP2D6*, rs1065852) и T/T (*CYP1A1*, c.6235T>C), p < 0,01.

Выводы. В результате анализа межгенных взаимодействий полиморфных вариантов генов системы биотрансформации ксенобиотиков в развитии спорадического РМЖ с использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction были найдены значимые ассоциации, приводящие к значительному возрастанию риска возникновения данной патологии – при одновременном наличии патогенетически значимых генотипов для *CYP2D6* и *CYP1A1* рассчитанные значения риска возникновения РМЖ значительно превышают общепопуляционный.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004–2013) / под ред. О.Г.Суконко. – М. : РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, 2014. – 382 с.;

2. *Moore, J. H.* A flexible computational framework for detecting, characterizing, and interpreting statistical patterns of epistasis in genetic studies of human disease susceptibility // J Theor Biol. – 2006. – P. 252–261;

3. *Кипень, В. Н.* Роль межгенных взаимодействий в формировании предрасположенности к спорадическому раку молочной железы (на примере генов XRCC1, XRCC3 и PALB2) / В. Н. Кипень // Труды Белорусского государственного университета. Серия «Физиологические, биохимические и молекулярные основы функционирования биосистем». – 2015. – Т. 10, ч. 1. – С. 146–152.