

**Связь полиморфизма р.1105V (rs1695) гена GSTP1 с  
клино-морфологическими характеристиками опухоли при раке молочной  
железы**

**Кипень Вячеслав Николаевич**

*Аспирант*

Международный государственный экологический университет им. А. Д. Сахарова,  
Факультет экологической медицины, Кафедра экологической и молекулярной генетики,  
Минск, Беларусь

*E-mail: slavakipen@rambler.ru*

В ряде исследований установлено, что некоторые полиморфные варианты гена *GSTP1*, продукт которого является ферментом II фазы биотрансформации ксенобиотиков и принимает участие в инактивации промежуточных метаболитов, обладающих потенциально канцерогенными свойствами, способны значимо влиять на риск возникновения РМЖ. А для пациентов с уже возникшим раком молочной железы (РМЖ) наиболее актуальной является индивидуализация тактики лечения. Наиболее прогностически и функционально значимым в гене *GSTP1* является однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) р.1105V (rs1695), который обуславливает изменение термоустойчивости и специфической активности валин содержащей изоформы [1-4]. Нами была предпринята попытка оценить связь полиморфизма р.1105V с некоторыми клинично-морфологическими характеристиками опухоли у пациентов с РМЖ из Республики Беларусь.

В исследование были включены 169 пациентов со sporadicческой формой РМЖ. Критериями отбора пациентов для исследования были: 1) отсутствие основных патогенетически значимых мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CHEK2* и *NBS1*; 2) отсутствие в личном анамнезе случаев билатеральных (как синхронных, так и метасинхронных) форм РМЖ; 3) отсутствие ранней манифестации. В группу сравнения вошли 185 условно здоровых пациента без онкологической патологии в анамнезе на момент забора крови. Группа сравнения соответствовала по возрасту и этническому составу выборке больных РМЖ. Все участники исследования подписали информированное согласие на проведение молекулярно-генетических исследований. Все образцы ДНК были выделены с помощью метода водно-метанольной экстракции по протоколу НС Johanson с модификациями. Анализ полиморфизма производили с помощью ПДРФ-метода (рестриктаза *TaiI*, NEB, USA). При сравнении результатов анализа генетического полиморфизма в группах использовали критерий  $\chi^2$ . Анализ ассоциации генотипов с риском развития заболевания проводился с использованием базового аллельного теста и расчета показателя отношения шансов (ОШ) для минорной аллели каждого анализируемого локуса (с расчетом 95% доверительного интервала - 95% ДИ).

Было проведено сравнение подгрупп в выборке пациентов с РМЖ по клинично-морфологическим характеристикам опухоли в зависимости от данных генотипирования. Анализ проводился по таким параметрам, как: наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (N), степень злокачественности опухоли (G), наличие отдаленных метастазов и/или рецидивов, статус рецепторов к эстрогенам (РЭ) и прогестерону (РП), а также по уровню экспрессии Her-2/neu. Были найдены статистически значимые различия для ОНП р.1105V в зависимости от следующих показателей: степени злокачественности опухоли по Bloom-Richardson (G1-G3) —  $p=0,046$ ; Her-2/neu статуса (наличие/отсутствие гиперэкспрессии) —  $p=0,010$ . Генотип GG при G=1 определялся чаще (18,2%, 4/22), чем генотипы AA/AG (2,7%, 3/111). В то же время, для G=2 или G=3 различий выявлено не было. Также нами были выявлены статистически значимые различия для статуса Her-2/neu (наличие/отсутствие гиперэкспрессии) в зависимости от генотипа по ОНП р.1105V *GSTP1*: для генотипа AG

гиперэкспрессия выявлена в 31,8% случаев (7/22), для АА — в 50,0% (11/22); отсутствие гиперэкспрессии у пациентов с генотипом АG отмечено в 56,7% (34/60), с генотипом АА — в 21,7% (13/60).

Таким образом, полиморфизм р.1105V (rs1695) гена *GSTP1* ассоциирован со степенью злокачественности опухоли и статусом Her-2/neu. Для других показателей статистически значимых различий выявлено не было.

### Источники и литература

- 1) Jaclyn M. Variants of glutathione s-transferase pi 1 exhibit differential enzymatic activity and inhibition by heavy metals / Jaclyn M. Goodrich, Niladri Basu // *Toxicol In Vitro*. 2012 Jun; 26(4): 630–635.
- 2) Han-chun Chen Genetic Polymorphisms of Phase II Metabolic Enzymes and Lung Cancer Susceptibility in a Population of Central South China // Han-chun Chen, Yan-fei Cao, Wei-xin Hu et all. // *Dis Markers*. 2006; 22(3): 141–152.
- 3) Vera L. Costa Epigenetic Markers for Molecular Detection of Prostate Cancer // Vera L. Costa, Rui Henrique, Carmen Jerónimo // *Dis Markers*. 2007; 23(1-2): 31–41.
- 4) Jie Ge The GSTP1 105Val Allele Increases Breast Cancer Risk and Aggressiveness but Enhances Response to Cyclophosphamide Chemotherapy in North China / Jie Ge, #1,2,3 Ai-Xian Tian, #1 Qing-Shan Wang et all. // *PLoS One*. 2013; 8(6): e67589.