

К гипотезе о связи полиморфизма ABCC11 и опухоли молочной железы. Этнический аспект

Макаров С.В.¹, Карапетян М.К.²

1 — ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

2 — Научно-исследовательский институт и Музей антропологии им.Д.Н.Анучина ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
125009, г. Москва, ул. Моховая, д.11.

Для проверки гипотезы об ассоциации полиморфизма 538G>A ABCC11 и рака молочной железы (РМЖ) проведено сравнительное исследование выборок больных и контроля европеоидных женщин РФ — страны с высокой смертностью. Полученные данные не подтверждают гипотезу о повышенном риске РМЖ у носителей ABCC11*538G.

Ключевые слова: ABCC11, rs17822931, рак молочной железы, полиморфизм

Для цитирования: Макаров С.В., Карапетян М.К. К гипотезе о связи полиморфизма ABCC11 и опухоли молочной железы. Этнический аспект. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 33-35.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.33-35

Автор для корреспонденции: Макаров Сергей Вячеславович; **e-mail:** ixromg@pm.me;

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки РФ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

On the hypothesis of an association between ABCC11 polymorphism and breast cancer. Ethnic aspect

Makarov S.V.¹, Karapetian M.K.²

1 — Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russia

2 — Anuchin Research Institute and Museum of Anthropology Moscow State University
Mokhovaya str., 11, Moscow, 125009, Russia

To test the hypothesis about an association between ABCC11 538G>A polymorphism and breast cancer we analysed the frequency of this functional SNP in case-control breast cancer study of Caucasian women from Russia (one of top-ten mortality rate countries) but found no evidence for increased breast cancer risk.

Keywords: ABCC11, rs17822931, breast cancer, polymorphism

For citation: Makarov S.V., Karapetian M.K. On the hypothesis of an association between ABCC11 polymorphism and breast cancer. Ethnic aspect. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 33-35 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.33-35

Corresponding author: Makarov Sergey V.; **e-mail:** ixromg@pm.me

Funding. The research was supported by MSHE of RF

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Гипотеза о влиянии генетически обусловленной изменчивости в системе апокриновых желез на предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) имеет давнюю историю противоречащих публикаций. Она сформировалась на основе обнаружения корреляции между частотой влажного типа ушной серы и смертностью от РМЖ в различных странах. На резонансность гипотезы указывала схожесть биохимических характеристик апокринных желез. Продукт этого типа желез — ушная сера имеет два фе-

новарианта: влажный и сухой. Молекулярно-генетическая основа данной изменчивости стала ясна с открытием несинонимичного полиморфизма 538G>A (rs17822931) в гене множественной лекарственной устойчивости ABCC11 [1]. Влажный вариант ушной серы детерминируют генотипы GA и GG, сухой — AA, при котором в аминокислотной последовательности глицин заменен на аргинин, следствием чего становится протеосомная деградация и дефект функции. Белок ABCC11 вовлечен в трансмембранный транс-

порт различных эндогенных веществ и ксенобиотиков, обнаруживая широкий спектр биологических функций. При наличии аллеля G транспортная функция ABCC11 сохранена и экскреция веществ, в том числе канцерогенных, может негативно влиять на эпителий молочной железы. Было предположено, что в отличие от дефектного варианта, при котором апокриновые железы имеют малые размеры, функционирование ABCC11 само по себе или через метаболиты может стимулировать пролиферацию клеток апокриновых желез, которая при наличии мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2*, *p21* или *p53* может стать неконтролируемой [2].

В 1971 г. было заявлено об ассоциации между влажным типом ушной серы и развитием РМЖ [3]. Проверка этой гипотезы генотипированием по 538G>A выборки из японок, больных РМЖ, и контроля показала, что величина отношения шансов РМЖ у пациентов с генотипом GG оказалась вдвое выше, чем в контроле. Результаты свидетельствовали о том, что аллель G положительно связан с развитием этого заболевания у японок [2].

Предшествующие исследования обнаружили этническую дифференциацию в распределении частот аллелей 538G>A гена *ABCC11*, а также географическую направленность изменчивости [4]. Максимальная частота аллеля A наблюдается у североазиатских или дальневосточных этно-территориальных групп, напротив, аллель G преобладает в европейских популяциях и близок к фиксации в популяциях Африки к югу от Сахары.

Принимая во внимание этноспецифичность распространения изменчивости *ABCC11*, целью данного исследования была проверка гипотезы об ассоциации полиморфизма *ABCC11* 538G>A с РМЖ в популяции из РФ.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы крови и букарального эпителия (предоставленные лабораторией молекулярной генетики сложно наследуемых заболеваний ФГБНУ МГНЦ), полученные от пациентов с диагнозом РМЖ и контрольной группы здоровых женщин славянского происхождения. Генотипирование по *ABCC11* 538G>A (rs17822931) было проведено методом ПЦР-ПДРФ (полимеразная цепная реакция – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов) с рестриктазой *BseMII* как описано в предыдущей работе [5]. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета программ Statistica (StatSoft Inc.). Достоверность

различий в частотах генотипов и аллелей между сравниваемыми группами определяли по величине критерия хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение

В результате исследования установлено наличие всех трех возможных вариантов генотипов полиморфизма 538G>A гена *ABCC11* в обеих выборках. У пациентов с диагнозом РМЖ общей численностью 107 женщин генотип AA был выявлен у 4, AG – у 33, GG – у 70 человек, а в контрольной выборке из 92 женщин 4 обладали генотипом AA, 27 – AG, 61 – GG. Частота аллеля *ABCC11**538A среди пациентов с диагнозом РМЖ составила 0,1916 +/-0,0269, *ABCC11**538G – 0,8084 +/-0,0269, а в контрольной выборке 0,1902 +/-0,0289 и 0,8098 +/-0,0289, соответственно. Частоты генотипов *ABCC11* 538G>A в изученных группах оказались характерными для европеоидного населения. Наблюдаемое соотношение генотипов в выборках соответствует теоретически ожидаемому равновесию по Харди-Вайнбергу.

Анализ распределений частот генотипов и аллелей 538G>A гена *ABCC11* показал, что группы пациентов и контроля очень сходны между собой и величины хи-квадрат сравнения на гетерогенность выборок статистически незначимы. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии различий в распределении численностей генотипов и частот аллелей в изученных группах. Проверка гипотезы об ассоциации между развитием РМЖ и полиморфизмом 538G>A в гене *ABCC11* выявила, что, по крайней мере, для популяций европеоидного происхождения исследованная молекулярно-генетическая изменчивость в этом гене не относится к факторам риска развития данного заболевания. Таким образом, результаты данного исследования не подтверждают гипотезу об ассоциации полиморфизма 538G>A гена *ABCC11* и РМЖ.

Литература

1. Yoshiura K., Kinoshita A. et al. A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nature genetics*. 2006;38(3):324–330.
2. Ota I., Sakurai A. et al. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. *Anticancer research*. 2010;30(12):5189–5194.
3. Petrakis N.L. Cerumen genetics and human breast cancer. *Science* 1971;173: 347–349.
4. Спицын В.А., Макаров С.В., и др. Молекулярно-генетическая изменчивость в гене ABCC11, кодирующем АТФ-связанный касетный транспортный белок. *Медицинская генетика*. 2017; 16(1):31–36.

5. Макаров С.В., Карапетян М.К., и др. Исследование полиморфизмов плейотропных генов ABCC11 и ACE в популяции абхазов и феномен долгожительства. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):29–36. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.08.29–36>
1. Yoshiura K., Kinoshita A. et al. A SNP in the ABCC11 gene is the determinant of human earwax type. *Nature genetics*. 2006;38(3): 324–330.
2. Ota I., Sakurai A. et al. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. *Anticancer research*. 2010;30(12):5189–5194.
3. Petrakis N.L. Cerumen genetics and human breast cancer. *Science* 1971;173: 347–349.
4. Spitsyn V.A., Makarov S.V. et al. Molekuljarno-geneticheskaja izmenchivost' v gene ABCC11, kodirujushhem ATF-svjazannyj kassetnyj transportnyj belok. [Molecular-genetic diversity in the ABCC11 gene encoding of ATP-binding cassette (ABC)] *Medicinskaja genetika*. [Medical genetics] 2017;16(1):31–36. (In Russ)
5. Makarov S.V., Karapetian M.K. et al. Issledovanie polimorfizmov pleiotropnyh genov ABCC11 i ACE v populjácii abhazov i fenomen dolgozhitel'stva.[Polymorphisms of pleiotropic genes ABCC11 and ACE in Abkhazians and the longevity phenomenon.] *Medicinskaja genetika*. [Medical genetics] 2019; 18(8):29–36. (In Russ)

References