

Полиморфизмы генов репарации *LIG1* и *LIG3* и риск развития рака молочной железы и рака яичников

Бисултанова З.И., Джамбетова П.М.

ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»
364024, Чеченская Республика, Грозный, ул Шерипова, 32

В выборке из 409 женщин с раком молочной железы и 60 с раком яичников из Чеченской республики исследованы ассоциации четырех функционально значимых полиморфизмов генов *LIG1* и *LIG3* (rs156641, rs20579, rs1052536, rs4796030) с заболеваниями. Генотипирование выполнено методом ПЦР-анализа. Выявлены кандидатные генотипы, которые влияют на риск развития рака молочной железы и рака яичников.

Ключевые слова: полиморфизм генов репарации, *LIG1*, *LIG3*, rs156641, rs20579, rs1052536, rs4796030, рак молочной железы, рак яичников, чеченская популяция.

Для цитирования: Бисултанова З.И., Джамбетова П.М. Полиморфизмы генов репарации *LIG1* и *LIG3* и риск развития рака молочной железы и рака яичников. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 38-39.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.38-39

Автор для корреспонденции: Джамбетова Петимат Махмудовна; **e-mail:** Petimat-ig@rambler.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта 18-415-200001 р_а РФФИ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

LIG1 and LIG3 repair gene polymorphisms and the risk of developing breast and ovarian cancer

Bisultanova Z.I., Dzhambetova P.M.

Chechen State University
Sheripova St. 32, Grozny, 364024, Russia

The nature of the effect on the formation of breast cancer and the reproductive system in 409 women with breast cancer and 60 with cancer in the Chechen population of four functionally significant polymorphisms of the *LIG1* and *LIG3* genes (rs156641, rs20579, rs1052536, rs4796030) was studied. Genotyping was performed using PCR analysis. We identified the candidate genotypes that influence the risk of developing breast and ovarian cancer.

Keywords: repair gene polymorphism, *LIG1*, *LIG3*, rs156641, rs20579, rs1052536, rs4796030, breast cancer, ovarian cancer, Chechen population.

For citation: Bisultanova Z.I., Dzhambetova P.M. *LIG1 and LIG3 repair gene polymorphisms and the risk of developing breast and ovarian cancer. Medical genetics.* 2020; 19(6): 38-39 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.38-39

Corresponding author: Dzhambetova Petimat Makhmudovna; **e-mail:** Petimat-ig@rambler.ru

Funding. This work was supported by grant 18-415-200001 r_a of the Russian Foundation for Basic Research.

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

Accepted: 20.05.2020

В связи с высокой частотой встречаемости рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), а также недостаточной прогностической ценностью существующих клиничко-морфологических и биохимических маркеров, создание целостной системы специфических маркеров для ранней диагностики рака представляется одной из наиболее актуальных задач онкогенетики. Несмотря на достигнутые успехи, универсального молекулярно-биологического маркера РМЖ и РЯ пока не предложено, более того, данные исследований указывают на отсутствие единого прогностического маркера.

Многочисленными исследованиями доказано, что нестабильность генома, вызванная повреждением ДНК, приводит к раковой трансформации клеток. Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в генах репарации ДНК могут влиять на работу генома, что, в свою очередь, определяет восприимчивость человека к онкозаболеванию. ДНК-лигаза I (*LIG1*) и III (*LIG3*) являются компонентами восстановительной системы ДНК. *LIG1* лигирует фрагменты Оказаки. Ген *LIG3* уникален тем, что он кодирует множество полипептидов ДНК-лигазы с различными клеточными функциями, а также единственную митохондриальную ДНК-лигазу [1]. Его

роль в восстановлении повреждений ДНК, вызванных окислительным стрессом, делает его кандидатом при анализе факторов риска развития онкологических заболеваний [2]. Генетические полиморфизмы *LIG3* ассоциированы с прогнозом РМЖ [3]. Однако, связаны ли полиморфизмы генов *LIG1* и *LIG3* также с риском РЯ остается неясным, как и универсальность найденных ассоциаций в разных популяциях.

Цель исследования: исследовать ассоциации функционально значимых полиморфизмов генов *LIG1* и *LIG3* (rs156641, rs20579, rs1052536, rs4796030) с РМЖ и РЯ в выборке чеченских женщин.

Материал и методы

Нами было проведено исследование типа «случай-контроль», включающее 409 пациентов с РМЖ и 60 с РЯ и 500 здоровых женщин, безотягощенной злокачественными новообразованиями наследственности. Все респонденты относились к одной этнической группе, дали информативное согласие. Оценка роли полиморфизмов проводилась методами тетрапраймерной ПЦР и ПЦР в режиме реального времени с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (для экстракции ДНК) и коровых наборов GenPak (ООО «ЛАБОРАТОРИЯ ИЗОГЕН»). Статистический анализ был выполнен с помощью программы Statistica версии 6.0, интегрированной в Excel. Были рассчитаны значения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Место проведения: НИЛ «Экоген» центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»

Результаты

Сравнение частоты минорных аллелей полиморфного варианта гена *LIG1* rs156641 двух групп «случай» и группы «контроль» показало, что частота минорного аллеля Т в группе женщин с РЯ значительно выше

($p=0,027$), чем в контрольной группе, тогда как группа женщин с РМЖ отличалась от группы контроля по частоте минорного аллеля незначительно. Ассоциативный анализ частоты соответствующих генотипов с заболеванием, показал, что полиморфизм rs156641 был ассоциирован с риском развития РЯ (аддитивная модель: OR=1,39, 95% ДИ =1,10–1,75), тогда как связи с риском РМЖ не было обнаружено. Полиморфизм rs20579, локализованный в 5' нетранслируемой области гена *LIG1*, не влиял на риск развития РМЖ и РЯ. Частота аллелей полиморфных вариантов rs1052536, rs4796030 гена *LIG3* обнаружила большую вариабельность в анализируемых группах. Минорный аллель А (rs 4796030) в группе здоровых женщин показал частоту близкую к европейским значениям (0,442), аллель Т rs1052536 в той же выборке показал значения, близкие к частоте аналогичного аллеля в азиатской популяции (0,37). Частота аллеля А rs 4796030 в выборке больных РМЖ женщин составляла 0,504, у женщин с РЯ – 0,49; частота аллеля Т rs1052536 в соответствующих группах онкобольных составила 0,452 и 0,431. Анализ результатов генотипирования полиморфных вариантов гена *LIG3* выявил кандидатные генотипы, увеличивающие риск развития РМЖ: генотип АА полиморфизма rs4796030 (OR =1,86; ДИ 1,37–2,52) и РЯ : генотип ТТ полиморфизма rs1052536 (OR = 2,72; ДИ 1,73–4,28). Полученные результаты показывают, что генетические изменения в генах *LIG1* и *LIG3* влияют на риск развития РМЖ и РЯ.

Литература/ References

1. Petermann E., Keil C., Oei S.L. Roles of DNA ligase III and XRCC1 in regulating the switch between short patch and long patch BER. *DNA Repair (Amst)* 2006; 5(5):544–555. doi:10.1016/j.dnarep.2005.12.008
2. Simsek D., Jasin M. DNA ligase III: a spotty presence in eukaryotes, but an essential function where tested. *Cell Cycle* 2011; 10(21): 3636–3644. doi: 10.4161/cc.10.21.18094.
3. Liao Y.H., Ren J.T., Zhang W., Zhang Z.Z., Lin Y., Su F.X., Jia W.H., Tang L.Y., Ren Z.F. Polymorphisms in homologous recombination repair genes and the risk and survival of breast cancer. *J Gene Med*. 2017; 9(9-10):17–22. doi: 10.1002/jgm.2988.