

Полиморфизм генов цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 и риск колоректального рака в популяции Центральной России

Москалев А.С.^{1,2}, Подольский Ф.В.¹, Зайцев С.М.¹, Новикова Е.А.¹, Полоников А.В.¹, Станоевич У.С.², Бушуева О.Ю.¹

1 — ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
305041 г. Курск, ул. К. Маркса, 3

2 — ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер»
305524, Курский р-он, х. Кислино, ул. Елисеева, 1

В исследование были включены 256 пациентов с колоректальным раком (134 мужчины, 122 женщины) и 608 практически здоровых добровольцев (279 мужчин, 329 женщин). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов I462V (rs1048943) CYP1A1, -154A>C (rs762551) CYP1A2 и L432V (rs1056836) CYP1B1 было проведено методом ПЦР в режиме реального времени. Полиморфизм rs1056836 CYP1B1 (замена L432V) ассоциировался с повышенным риском колоректального рака в популяции Центральной России: OR=1,48, 95%CI=1,07–2,04; p=0,02.

Ключевые слова: колоректальный рак, цитохром P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1

Для цитирования: Москалев А.С., Подольский Ф.В., Зайцев С.М., Новикова Е.А., Полоников А.В., Станоевич У.С.², Бушуева О.Ю. Полиморфизм генов цитохрома P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 и риск колоректального рака в популяции Центральной России. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 60-61
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.60-61

Автор для корреспонденции: Москалев Александр Сергеевич; **e-mail:** moskalev-46@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Курского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 genes and risk of colorectal cancer in a population from Central Russia

Moskalev A.S.^{1,2}, Podolsky F.V.¹, Zaitsev S.M.¹, Novikova E.A.¹, Polonikov A.V.¹, Stanoevich U.S.², Bushueva O.Yu.¹

1 — Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation
K. Marx str., 3, Kursk, 3305041, Russia

2 — Kursk Regional Clinical Oncology Center
Eliseeva str.,1, Kislino, Kursk Region, 305524, Russia

A total of 256 patients with colorectal cancer (134 males, 122 females) and 608 age- and sex-matched healthy controls (279 males, 329 females) were recruited for the study. Genotyping of single nucleotide polymorphisms (SNPs) I462V (rs1048943) CYP1A1, -154A>C (rs762551) CYP1A2 and L432V (rs1056836) CYP1B1 were done using Taq-Man-based assays. Polymorphism rs1056836 (substitution L432V) CYP1B1 was associated with increased risk of colorectal cancer in the population from Central Russia: OR=1,48, 95%CI=1,07–2,04; p=0,02.

Keywords: colorectal cancer, cytochrome P450, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1

For citation: Moskalev A.S., Podolsky F.V., Zaitsev S.M., Novikova E.A., Polonikov A.V., Stanoevich U.S.², Bushueva O.Yu. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1 genes and risk of colorectal cancer in a population from Central Russia. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 60-61 (In Rus)
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.60-61

Corresponding author: Moskalev Alexander Sergeevich; **e-mail:** moskalev-46@yandex.ru

Funding. The study was carried out with financial support of Kursk State Medical University.

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

Accepted: 20.05.2020

Колоректальный рак (КРР), включающий рак толстой и прямой кишки, является одним из наиболее часто диагностируемых злокачественных новообразований и ведущей причиной смертности от рака во всем мире. КРР представляет собой многофакторную патологию, в развитии которой играют роль генетические и средовые факторы риска. Существуют эпидемиологические доказательства того, что

средовые факторы риска играют важную роль в развитии КРР. Кишечник человека непрерывно подвергается воздействию спектра различных химических соединений, многие из которых могут обладать проканцерогенными эффектами (курение, потребление красного мяса, различных пищевых добавок и др.), при этом наиболее выраженными генотоксичными эффектами обладают входящие в их состав гетероциклические ами-

ны и полициклические ароматические углеводороды. Метаболизм последних осуществляется ферментами биотрансформации ксенобиотиков. Активация проканцерогенов в I фазе биотрансформации ксенобиотиков, осуществляемая цитохромом P450 (CYP), может приводить к образованию генотоксичных электрофильных промежуточных метаболитов. Относительная активность этих метаболизирующих ферментов в значительной степени генетически детерминирована. Анализа ассоциаций полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков с развитием КРР в популяции Центральной России не проводилось.

Целью нашей работы стал анализ ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов I фазы биотрансформации ксенобиотиков с развитием КРР в популяции Центральной России.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужила выборка неродственных индивидов, Центральной России, преимущественно проживающих в Курской области, общей численностью 864 человека: 256 пациентов с КРР (134 мужчины, 122 женщины), которые находились на стационарном лечении в Курском областном клиническом онкологическом диспансере в период 2013–2017 гг. и 608 практически здоровых добровольцев (279 мужчин, 329 женщин) без хронических заболеваний в анамнезе [1]. Диагноз КРР был верифицирован при гистологическом исследовании. Исследование было одобрено Региональным этическим комитетом Курского государственного медицинского университета. Средний возраст больных КРР составил $66,92 \pm 9,68$ лет; средний возраст индивидов контрольной группы был несколько выше и составил $67,89 \pm 7,40$ года ($p=0,11$). ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови. Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) I462V (rs1048943) *CYP1A1*, -154A>C (rs762551) *CYP1A2* и L432V (rs1056836) *CYP1B1* было проведено методом ПЦР в режиме «реального времени». Все отобранные в исследование гены вовлечены в I фазу биотрансформации ксенобиотиков и экспрессируются в тканях толстого кишечника [2]. Для анализа ассоциаций генотипов с развитием КРР пользовались лог-аддитивной регрессионной моделью, рассчитанной в программе SNPStats с поправками на пол, возраст и курение; все расчеты проведены относительно минорного аллеля.

Результаты

Сравнительный анализ частот генотипов показал, что rs1056836 *CYP1B1* (замена L432V) ассоциирован с повышенным риском развития КРР: OR=1,48, 95%CI=1,07–2,04; $p=0,02$. Работы по исследованию ассоциации L432V *CYP1B1* с КРР противоречивы. Так, проведенные в других европейских популя-

циях (чехов, испанцев) исследования не выявили ассоциации rs1056836 *CYP1B1* с развитием КРР [3,4]. В то же время связь rs1056836 *CYP1B1* с развитием КРР была обнаружена у британцев [5]. Проведенные ранее функциональные исследования показали, что аллель V rs1056836 повышает каталитическую активность *CYP1B1* и, следовательно, ассоциирован с более высокой скоростью образования промежуточных токсических метаболитов в I фазе биотрансформации ксенобиотиков. Избыточная активация проканцерогенов, в свою очередь, может быть связана с повышенным риском развития КРР.

Таким образом, однонуклеотидный полиморфизм rs1056836 *CYP1B1* связан с повышенным риском развития КРР в популяции Центральной России.

Литература

1. Москалев А.С., Солдатов В.О., Вдовина И.Н., Иванова Н.В., Иванов В.П., Полоников А.В., Бушуева О.Ю. Исследование взаимосвязи полиморфизмов I462V гена *CYP1A1* и -9-154C>A гена *CYP1A2* с риском развития колоректального рака у русских жителей Центральной России. *Медицинская генетика*. 2017;16(3):41–45. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.
2. Пономаренко И.В. Отбор полиморфных локусов для анализа ассоциаций при генетико-эпидемиологических исследованиях. Научный результат. Медицина и фармация. 2018. 2018;4(2):40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5.
3. Hlavata I., Vrana D., Smerhovsky Z., et al. Association between exposure-relevant polymorphisms in *CYP1B1*, *EPHX1*, *NQO1*, *GSTM1*, *GSTP1* and *GSTT1* and risk of colorectal cancer in a Czech population. *Oncol Rep*. 2010;24(5):1347–1353. doi:10.3892/or_00000992.
4. Landi S., Gemignani F., Moreno V., et al. A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(8):535–546. doi:10.1097/01.fpc.0000165904.48994.3d.
5. Bethke L., Webb E., Sellick G., et al. Polymorphisms in the cytochrome P450 genes *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* and colorectal cancer risk. *BMC Cancer*. 2007;7:123. doi:10.1186/1471-2407-7-123.

References

1. Moskalev A.S., Soldatov V.O., Vdovina I.N., Ivanova N.V., Ivanov V.P., Polonikov A.V., Bushueva O.Y. Issledovanie vzaimosvyazi polimorfizmov I462V gena *CYP1A1* i -9-154C>A gena *CYP1A2* s riskom razvitiya kolorektalnogo raka u russkikh zhitelej Central'noj Rossii. [The relationship between polymorphism I462V of the *CYP1A1* gene and -9-154C>A of the *CYP1A2* gene and colorectal cancer risk in the population of Central Russia]. *Medicinskaya genetika [Medical Genetics]* 2017;16(3):41–45. (In Russ.).
2. Ponomarenko I.V. Otbor polimorfnykh lokusov dlya analiza asociacij pri genetiko-epidemiologicheskikh issledovaniyah. [Selection of polymorphic loci for association analysis in genetic-epidemiological studies]. *Nauchnyj rezul'tat. Medicina i farmaciya [Research Result. Medicine and Pharmacy]* 2018;4(2):40–54. doi: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-5. (In Russ.).
3. Hlavata I., Vrana D., Smerhovsky Z., et al. Association between exposure-relevant polymorphisms in *CYP1B1*, *EPHX1*, *NQO1*, *GSTM1*, *GSTP1* and *GSTT1* and risk of colorectal cancer in a Czech population. *Oncol Rep*. 2010;24(5):1347–1353. doi:10.3892/or_00000992.
4. Landi S., Gemignani F., Moreno V., et al. A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphisms and risk of colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15(8):535–546. doi:10.1097/01.fpc.0000165904.48994.3d.
5. Bethke L., Webb E., Sellick G., et al. Polymorphisms in the cytochrome P450 genes *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* and colorectal cancer risk. *BMC Cancer*. 2007;7:123. doi:10.1186/1471-2407-7-123.