Роль полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе аденокарциномы легкого

Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук»
650000, Кемеровская область, г. Кемерово, просп. Советский, д. 18

Обследовано 670 жителей Кемеровской области: 304 человека, первично обратившиеся для диагностики и лечения в Кемеровский областной онкологический диспансер (диагноз аденокарцинома легкого (АКЛ)) и 366 человек – здоровые доноры Кемеровского областного центра крови, которые составили группу сравнения. Цель: анализ генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных АКЛ и индивидов, не имеющих онкологических заболеваний, проживающих в той же местности. Исследование полиморфных вариантов генов *CYP1A1 (rs4646903T>C)*, *CYP1A2 (rs762551-163 C>A)*, *GSTM1 (del), GSTT1 (del)* осуществляли методом real-time ПЦР (ООО «СибДНК», г. Новосибирск). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ: SNPstats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats), «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Выявлены ассоциации АКЛ с генотипом *TC* гена *CYP1A1 (rs4646903T>C)* и делецией гена *GSTT1(del)*.

Ключевые слова: аденокарцинома легкого, *CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, GSTT1*.

Для цитирования: Баканова М.Л., Минина В.И., Савченко Я.А., Глушков А.Н. Роль полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков в патогенезе аденокарциномы легкого. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 79-80.
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.79-80

Автор для корреспонденции: *Баканова Марина Леонидовна*; **e-mail:** mari-bakano@ya.ru
Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № ГЗ 0352-2019-0011.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов.
Поступила: 20.05.2020

Associations genetic polymorphism of xenobiotic biotransformation enzymes and risk of lung adenocarcinoma

Bakanova M.L., Minina V.I.,.Savchenko Ya.A, Glushkov A.N.

The Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
18, Sovetsky pr., Kemerovo, 650000, Russia

In the presented "case-control" study 670 residents of the Kemerovo Region subject to age, sex, ethnicity and smoking status were included. We formed two groups: 1) "Case" – 304 newly diagnosed lung adenocarcinoma patients undergoing a medical treatment in the Kemerovo Regional Oncology Center; 2) "Control" – 366 healthy donors of the Kemerovo Regional Center of Blood Transfusion. Statistical analysis were performed using SNPstats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats), «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). A significant association obtained between the *CYP1A1 (rs4646903T>C), GSTT1(del)* and lung adenocarcinoma.

Keywords: lung adenocarcinoma, *CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, GSTT1*.

For citation: Bakanova M.L., Minina V.I.,.Savchenko Ya.A, Glushkov A.N. Associations genetic polymorphism of xenobiotic biotransformation enzymes and risk of lung adenocarcinoma. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 79-80 (In Rus)
DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.79-80

Corresponding author: *Marina L. Bakanova*; **e-mail:** mari-bakano@ya.ru
Funding. The study was carried out in the framework of the State Program № 0352-2019-0011.
Conflict of interest. The authors declare that they have no competing interests.
Accepted: 20.05.2020

Рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей и одной из ведущих причин смертности от онкологических заболеваний во всем мире [1]. Активно применяемые в настоящее время секвенирование нового поколения (NGS), сравнительная геномная гибридизацией (CGH), анализ числа копий (CNV) и метилирования ДНК (CpG island methylator phenotype) позволили выявить «драйверные» мутации при онкопатологиях. Однако локусы, ассоциированные с чувствительностью к канцерогенам, остаются неустановленными, поэтому до сих пор актуален анализ от-

дельных генов-кандидатов у больных злокачественными новообразованиями. Известно, что каждый гистологический подтип обладает своим профилем. Одним из основных гистологических типов РЛ является аденокарцинома (АКЛ). Известно, что многие экзогенные канцерогены активируются ферментами системы биотрансформации ксенобиотиков [2,3], что предполагает значимой их роль в онкогенезе.

Цель: анализ генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков у больных АКЛ и индивидов, не имеющих онкологических заболеваний, проживающих в той же местности.

Материалы и методы

Были обследованы 304 человека (213 мужчин, 91 женщина, 186 курящих, 166 имели стаж работы на вредном производстве, средний возраст – 59,8 лет), первично обратившиеся для диагностики и лечения в Кемеровский областной онкологический диспансер (диагноз АКЛ) и 366 здоровых доноров Кемеровского областного центра крови (295 мужчин, 71 женщина, 157 курящих, 129 имели стаж работы на вредном производстве, средний возраст – 54,5 лет), которые составили группу сравнения. Все представители группы сравнения не имели онкопатологии в анамнезе и близких родственников (I, II степень родства) с онкозаболеваниями. Все обследованные доноры подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Генотипирование локусов *CYP1A1 (rs4646903)*, *CYP1A2 (rs762551)*, *GSTM1(del), GSTT1(del)* было выполнено методом real-time ПЦР (ООО «СибДНК», г. Новосибирск). Статистическая обработка материала проводилась с использованием программ: SNPstats (http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats), «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Использовали поправку на множественность сравнений (Bonferroni).

Результаты

Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов показали соответствие равновесию Харди-Вайнберга, как в группе больных АКЛ, так и в группе сравнения. Выявлена ассоциация АКЛ с генотипом *TC* полиморфного варианта гена *CYP1A1 (rs4646903)*. Наиболее значимо ассоциация проявлялась в сверхдоминантной модели наследования в группе курящих (ORadj = 0,34; 95% CI: 0,17–0,70; padj = 0,002, AIC 440,5; pcor=0,01), имеющих стаж работы на вредном производстве (ORadj = 0,13; 95% CI: 0,06-0,31; padj = 0,0001, AIC 295,5; pcor= 0,0004), кодоминантной модели наследования гена *CYP1A1 (rs 4646903 T>C)* у больных АКЛ женщин (ORadj = 0,19; 95% CI: 0,06-0,62; padj = 0,0027, AIC 187,9; pcor= 0,01). Изученный полиморфный вариант *CYP1A1 (rs4646903)*, обусловлен заменой тимина на цитозин в позиции 3801 *(T3801C)*, связан с повышением ферментативной активности и ассоциирован с РЛ в работах проведенных ранее [4].

Кроме того, в группе пожилых больных АКЛ выявлены статистически значимые отличия частоты делеции гена *GSTT1(del)* (46% против 16%; ORadj=4,25; 95% CI:1,78-10,14; padj=0,00004, AIC 192,9; pcor=0,0001). *GSTT1* является важнейшим ферментом, участвующим в детоксикации ксенобиотиков. Полиморфный вариант *GSTT1(del)* приводящей к снижению активности фермента связан с риском развития РЛ по литературным данным [5].

Полученные результаты указывают на потенциальную значимость полиморфных вариантов генов *CYP1A1 (rs4646903)* и *GSTT1(del)* в возникновении АКЛ. Дальнейшее исследование по данному направлению позволит выявить специфичные маркеры для формирования групп высокого индивидуального риска АКЛ.

Литература/ References

1. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. Int J Cancer. 2019; 144(8):1941–1953.
2. Guengerich F.P., Shimada T. Activation of procarcinogens by human cytochrome P450 enzymes. Mut Res-Fundam Mol Mech Mutagen. 1998; 400: 201–213.
3. Jancova P., Anzenbacherb P., Anzenbacherova E. Phase II drug metabolizing enzymes.Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2010; 154(2): 103–116.
4. Wang J., Liu Q., Yuan S. et al. Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies. Sci Rep. 2017; 7(1): 8371.
5. Adibhesami G., Shahsavari G. R., Amiri A.et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) Polymorphisms and Lung Cancer Risk among a Select Group of Iranian People. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(10): 2921–2927.