

# Полиморфные варианты генов ферментов репарации ДНК в патогенезе рака легкого у женщин

Титов Р.А., Минина В.И., Баканова М.Л., Савченко Я.А.

Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук  
650000, г. Кемерово, пр-т Советский, 18

Обследовано 540 жительниц Кемеровской области: 270 человек, первично обратившиеся для диагностики и лечения в Кемеровский областной онкологический диспансер и 268 человек – здоровые женщины доноры Кемеровского областного центра крови (группа сравнения). Цель: изучение роли полиморфизма генов репарации ДНК в формировании рака легкого у женщин. Типирование полиморфных вариантов генов *APEX1* (rs1130409), *XRCC1* (rs25489), *hOGG1* (rs1052133), *XPD* (rs13181), *XPG* (rs17655), *XPC* (rs2228001), *ADPRT* (rs1136410), *ATM* (rs18015), *NBS1* (rs1805794) осуществляли методом аллель-специфической ПЦР. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ: SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>), «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA). Выявлены ассоциации полиморфных вариантов генов *APEX1* (rs1130409), *hOGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs25489), *ATM* (rs18015), *XPC* (rs2228001) с формированием рака легкого у женщин.

**Ключевые слова:** рак легкого, женщина, *APEX1*, *XRCC1*, *hOGG1*, *XPD*, *XPG*, *XPC*, *ADPRT*, *ATM*, *NBS1*.

**Для цитирования:** Титов Р.А., Минина В.И., Баканова М.Л., Савченко Я.А. Полиморфные варианты генов ферментов репарации ДНК в патогенезе рака легкого у женщин. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 86-87.

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.86-87

**Автор для корреспонденции:** Титов Р.А.; e-mail: ruslan-tito00@rambler.ru

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке государственного задания № ГЗ 0352-2019-0011 и гранта РФФИ 20-44-420012.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Polymorphic variants of DNA repair enzyme genes in the pathogenesis of lung cancer in women

Titov R.A., Minina V.I., Bakanova M.L., Savchenko Y.A.

Federal Research Center of Coal and Coal-Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences  
Soviet ave. 18, Kemerovo, 650065, Russia

In the presented «case-control» study 540 residents of the Kemerovo Region subject to age, sex and smoking status were included. We formed two groups: 1) «Case» – 270 newly diagnosed lung cancer patients undergoing a medical treatment in the Kemerovo Regional Oncology Center; 2) «Control» – 268 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 *APEX1* (rs1130409), *hOGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs25489), *ATM* (rs18015), *XPC* (rs2228001) and lung cancer.

**Keywords:** lung cancer, women, *APEX1*, *XRCC1*, *hOGG1*, *XPD*, *XPG*, *XPC*, *ADPRT*, *ATM*, *NBS1*.

**For citation:** Titov R.A., Minina V.I., Bakanova M.L., Savchenko Y.A. Polymorphic variants of DNA repair enzyme genes in the pathogenesis of lung cancer in women. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 86-87 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.86-87

**Corresponding author:** Titov R.A.; e-mail: ruslan-tito00@rambler.ru

**Funding.** Work is executed at financial support of the state task № GZ 0352-2019-0011 and RFBR grant 20-44-420012.

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no competing interest.

**Accepted:** 20.05.2020

Рак легкого (РЛ) занимает лидирующие позиции по распространенности, тяжести течения, инвалидизации и смертности населения, как в Российской Федерации, так и во всем мире [1]. Женщины значительно реже мужчин болеют РЛ, однако в последние годы отмечается рост женской заболеваемости, что обусловлено широким распространением курения и увеличением антропогенной нагрузки, ростом уров-

ня загрязнения окружающей среды выбросами промышленных предприятий и т.д. Гендерные особенности наследственной предрасположенности к формированию РЛ на сегодняшний день мало изучены. Экспериментальные, клинические и эпидемиологические исследования, выполнявшиеся у мужчин, свидетельствуют о том, что генетически обусловленные особенности репарации ДНК могут оказывать существен-

ное влияние на формирование РЛ [2]. У женщин данный вопрос остается неизученным. В связи с этим, целью данного исследования стало изучение роли полиморфизма генов репарации ДНК в формировании наследственной предрасположенности к формированию РЛ у женщин. Были поставлены задачи: выполнить анализ полиморфных вариантов генов репарации ДНК *APEX1*, *XRCC1*, *hOGG1*, *XPB*, *XPG*, *XPC*, *ADPRT*, *ATM*, *NBS1* у больных РЛ и здоровых из группы сравнения и оценить их вклад в формирование РЛ.

### Материалы и методы

Формирование групп женщин осуществлялось на протяжении 2017–2019 гг. Были обследованы 540 жительниц Кемеровской области: 270 женщин с установленным диагнозом *рак легкого* (средний возраст – 58 лет; из них 46 курящих) и 268 здоровых доноров Кемеровского областного центра крови (женщины, средний возраст – 54 года, 73 курящих), которые составили группу сравнения. Все обследованные подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Генотипирование локусов *APEX1* (rs1130409, 444 T>G), *XRCC1* (rs25489, 839 G>A), *hOGG1* (rs1052133, 977 C>G), *XPB* (rs13181, 2251 T>G), *XPG* (rs17655, 3310 G>C), *XPC* (rs2228001, 2815 A>C), *ADPRT* (rs1136410, 2285 T>C), *ATM* (rs18015, 5557G>A), *NBS1* (rs 1805794, 535 C>G) осуществляли методом аллель-специфической ПЦР и реактивов НПФ «Литех» (г. Москва). Амплификацию ДНК проводили с помощью амплификатора «Терцик» (ДНК-технология). Продукты ПЦР анализировали методом электрофореза в 3%-ном агарозном геле с бромистым этидием с последующей визуализацией фрагментов ДНК в ультрафиолетовом свете. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ: SNPstats (<http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>), «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc., USA).

### Результаты

Частоты генотипов и аллелей исследованных полиморфных локусов показали соответствие равновесию Харди-Вайнберга, как в группе больных РЛ, так и в группе сравнения. Были выявлены ассоциации РЛ у женщин с вариантами генов *APEX1* (rs1130409), *hOGG1* (rs1052133), *XRCC1* (rs25489), *XPC* (rs2228001), *ATM* (rs18015). В доминантной модели наследования значимо проявлялась ассоциация с вариантами

генов *hOGG1* (OR<sub>adj</sub> = 0,65; 95% CI: (0,46–0,92); *padj* = 0,015), *XRCC1* (OR<sub>adj</sub> = 0,60; 95% CI: (0,42–0,94); *padj* = 0,024), *ATM* (OR<sub>adj</sub> = 0,66; 95% CI: (0,41–0,87); *padj* = 0,0075), *XPC* (OR<sub>adj</sub> = 0,58; 95% CI: (0,41–0,83); *padj* = 0,0025). Ассоциация с *APEX1* наиболее значимо проявлялась в лог-аддитивной модели наследования (OR<sub>adj</sub> = 0,66; 95% CI: (0,51–0,85); *padj* = 0,001). У некурящих женщин была выявлена ассоциация с вариантами генов *hOGG1* в доминантной модели (OR = 0,57; 95% CI: (0,38–0,85); *p* = 0,0053), *APEX1* в лог-аддитивной модели (OR = 0,71; 95% CI: (0,53–0,95); *p* = 0,018), *XRCC1* в сверхдоминантной модели (OR = 0,58; 95% CI: (0,36–0,96); *p* = 0,03), *XPC* в доминантной модели (OR = 0,52; 95% CI: (0,34–0,78); *p* = 0,018). У курящих женщин формирование РЛ было связано с вариантами генов *APEX1* (лог-аддитивная модель OR = 0,46; 95% CI: (0,26–0,83); *p* = 0,0078) и *ATM* (кодоминантная модель OR = 0,46; 95% CI: (0,26–0,83); *p* = 0,0078). Известно, что изученные полиморфные варианты генов связаны с изменением эффективности различных видов репарации ДНК, и по результатам работ, проведенных ранее, связаны с формированием наследственной предрасположенности к формированию РЛ у мужчин [3]. Интересной особенностью женского РЛ оказалось полное отсутствие вклада полиморфных вариантов гена *XPB* (rs13181), связанного с развитием злокачественного поражения легких, как у курящих, так и некурящих мужчин, проживающих в той же местности (Кемеровская область).

Полученные результаты указывают на потенциальную значимость генов, кодирующих ферменты эксцизионной репарации (*APEX1*, *hOGG1*, *XRCC1*, *XPC*) и репарации двунитевых разрывов ДНК (*ATM*) в возникновении РЛ у женщин. Дальнейшее исследование по данному направлению позволит выявить специфичные маркеры для формирования групп высокого индивидуального риска РЛ.

### 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. Minina V.I., Bakanova M.L., Soboleva O.A. et al. Polymorphisms in DNA repair genes in lung cancer patients living in a coal-mining region. *Eur J Cancer Prev* 2019; 28(6):522–528. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000504.
3. 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. doi: 10.1038/s41598-017-07737-0.