

Особенности генетической детерминации фолликулярного рака щитовидной железы

Штандель С.А., Хазиев В.В., Сазонов М.Е.

Государственное Учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского НАМН Украины»
Украина, 31002, г. Харьков, ул. Артема, 10

Комплексный анализ наследственной предрасположенности к фолликулярному раку щитовидной железы (ФРЩЖ) с использованием генеалогического, молекулярно-генетического методов и показателей отбора показал, что ФРЩЖ является генетически самостоятельной формой рака щитовидной железы, описывается параметрами полигенной пороговой модели, в его наследовании существенная роль принадлежит наследственным факторам (88,8%), имеются нелинейные межлокусные взаимодействия, отбор в пользу этой формы заболевания ($\Delta s = 0,041$) и ассоциация мутаций P12A и H449N во экзонах 2 и 6 гена *PPAR γ* с фолликулярной структурой неоплазий.

Ключевые слова: наследование, отбор, фолликулярные и папиллярные неоплазии, рак щитовидной железы, мутации гена *PPAR γ*

Для цитирования: Штандель С.А., Хазиев В.В., Сазонов М.Е. Особенности генетической детерминации фолликулярного рака щитовидной железы. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 100-102

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.100-102

Автор для корреспонденции: Штандель С.А.; **e-mail:** shtandel@mail.ru

Финансирование. Госзадание.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The features of the follicular thyroid cancer genetic determination

Shtandel S.A., Khaziev V.V., Sazonov M.E.

V.Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems National Academy of Medical Sciences of Ukraine
Artyoma str., 10, Kharkov, 31002, Ukraine

The complex analysis of the follicular thyroid cancer (FTC) hereditary predisposition with using of genealogical, molecular methods and selection indexes is shown the FTC genetic independence; the distribution in the population and families may well be described by means of a variants polygene model with the importance role of genetic factors in determination of disease (88,8 %) and have allowed to assume the presence of interloci interactions in system of its genetic control; positive selection ($\Delta s = 0,041$) of FTC and association of mutations P12A and H449N in 2 and 6 exons of gene *PPAR γ* with follicular structure of neoplasias.

Keywords: hereditary, selection, follicular and papillary neoplasias, thyroid cancer, *PPAR γ* gene mutations.

For citation: Shtandel S.A., Khaziev V.V., Sazonov M.E. The features of the follicular thyroid cancer genetic determination. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 100-102 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.100-102

Corresponding author: Shtandel S.A.; **e-mail:** shtandel@mail.ru

Funding. State task.

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

Accepted: 20.05.2020

Фолликулярная аденокарцинома наблюдается у 10-20% больных раком щитовидной железы (РЩЖ). Опухоль представляет собой отграниченный плотный узел розово красного цвета, часто содержащий кальцинаты. Частота лимфогенного метастазирования составляет 2–10 %, гематогенное наблюдается в 20 % случаев, типично поражение костей [1]. К настоящему времени с развитием фолликулярного рака щитовидной железы (ФРЩЖ) связывают два генетических дефекта — му-

тации генов *RAS* (*H-*, *N-* и *K-RAS*) и перестройки *PAX8-PPAR γ 1* [2]. Однако до настоящего времени остаются открытыми вопросы формирования наследственной предрасположенности к ФРЩЖ и динамики его распространенности.

Целью исследования был комплексный анализ наследственной предрасположенности к развитию ФРЩЖ с использованием генеалогического, молекулярно-генетического методов и показателей отбора.

Материалы и методы

Генетическое исследование проведено у 68 больных ФРЩЖ, 145 пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ). Основанием для определения направленности отбора этих заболеваний в популяции послужили показатели акушерского анамнеза 52 женщин с ФРЩЖ, 244 пациенток с ПРЩЖ и 2106 здоровых женщин в пострепродуктивном возрасте. Анализ распределения мутаций P12A и H449N во экзонах 2 и 6 гена *PPAR γ* выполнен на 128 образцах ткани щитовидной железы (29 – фолликулярная аденома (ФА), 48 – ФРЩЖ, 51 – ПРЩЖ). Проведены тестирование полигенной модели наследования [3] и расчет коэффициентов отбора [4]; определение единичных полиморфизмов выполнялось методом полимеразной цепной реакции и рестриктового анализа [5].

Результаты

Тестирование полигенной пороговой модели показало соответствие наследования ФРЩЖ и ПРЩЖ ее параметрам. При разложении общей фенотипической дисперсии подверженности к РЩЖ с использованием данных о родителях и сибсах для ФРЩЖ подходящим оказалось решение, включающее оценки $G_A = 88,8 \pm 14,2 \%$; для ПРЩЖ – $G_A = 77,2 \pm 10,0 \%$ и $G_D = 50,8 \pm 27,2 \%$. Присутствие генетической доминантной компоненты (G_D) указывало на существование нелинейных межаллельных эффектов в детерминации ПРЩЖ. Наличие межлокусных взаимодействий в детерминации исследуемых неоплазий обусловлено включением в оценку G_A 1/2 оценки эпистатической генетической компоненты. Полученные результаты свидетельствуют о генетической самостоятельности ФРЩЖ и ПРЩЖ. Согласно данным акушерского анамнеза женщины, больные ПРЩЖ, рожают достоверно больше детей, чем здоровые ($1,63 \pm 0,05$ и $1,41 \pm 0,03$, соответственно; $\chi^2=27,799$, $df=8$, $p=0,000$), тогда как среди пациенток с ФРЩЖ такой закономерности выявлено не было ($1,46 \pm 0,09$; $\chi^2=6,501$, $df=8$, $p=0,165$). Показана различная положительная направленность отбора генов предрасположенности к ФРЩЖ и ПРЩЖ ($\Delta s = 0,041$ и $0,122$, соответственно) в популяции Харьковской области. Менее выраженный отбор в пользу генов предрасположенности к ФРЩЖ, чем к ПРЩЖ будет способствовать снижению доли фолликулярной неоплазии в структуре клинических форм РЩЖ.

Показан дифференцированный вклад мутаций P12A и H449N во экзонах 2 и 6 гена *PPAR γ* в манифестацию фолликулярной карциномы. Выявлены значимые различия в распределении генотипов экзона 2 гена

PPAR γ в образцах ФРЩЖ и ПРЩЖ ($\chi^2=44,441$; $df=2$; $p=0,000$) и ФА и ПРЩЖ ($\chi^2=47,360$; $df=2$; $p=0,000$). Среди больных ФРЩЖ и ФА мутация P12A/P12A встречалась значимо чаще, чем при ПРЩЖ (61,70 и 68,97 vs 4,35 %; $\chi^2=31,861$; $p=0,000$ и $\chi^2=32,778$; $p=0,000$ соответственно). Значимых различий в распределении генотипов исследуемой мутации в экзоне 6 гена *PPAR γ* в образцах ФРЩЖ и ПРЩЖ выявлено не было ($\chi^2=4,460$; $df=2$; $p=0,080$). Частота мутантных гомозигот при ФРЩЖ и ПРЩЖ была практически одинаковой (22,91 и 25,50 %, соответственно; $\chi^2=0,000$; $p=0,993$). Таким образом, мутация P12A/P12A в экзоне 2 гена *PPAR γ* является более значимой для прогнозирования риска развития фолликулярных неоплазий, чем полиморфизм H449N в экзоне 6 гена *PPAR γ* . Достоверные отличия наблюдались в распределении больных с ФА и ПРЩЖ по генотипам экзона 6 гена *PPAR γ* ($\chi^2=7,121$; $df=2$; $p=0,026$), тогда как в группах больных с ФРЩЖ и ФА таких различий выявлено не было ($\chi^2=4,338$; $df=2$; $p=0,114$). Среди лиц с ФА отмечалось меньше носителей нормального генотипа C/C, чем среди больных ПРЩЖ: 6,90 и 31,37 %, соответственно ($\chi^2=4,313$; $df=1$; $p=0,038$). Полученные данные свидетельствуют о том, что исследуемые мутации ассоциированы с фолликулярной структурой неоплазий, но не влияют на злокачественный или доброкачественный вариант их развития.

Таким образом, проведенное комплексное исследование показало, что ФРЩЖ является генетически самостоятельной формой РЩЖ, описывается параметрами полигенной пороговой модели, в его наследовании существенная роль принадлежит наследственным факторам (88,8%), имеются нелинейные межлокусные взаимодействия; существует незначительный отбор в пользу генов предрасположенности к ФРЩЖ в популяции Харьковской области ($\Delta s = 0,041$); мутации P12A и H449N во экзонах 2 и 6 гена *PPAR γ* ассоциированы с фолликулярной структурой неоплазий, но не влияют на злокачественный или доброкачественный вариант их развития.

Литература

1. Михнин А.Е. Рак щитовидной железы: диагностика, классификация, стадирование. *Практическая онкология* 2007; 8(1): 17–25.
2. Казубская Т.П., Козлова В.М., Кондратьева Т.Т. Павловская А.И. Фолликулярно-клеточный (папиллярный и фолликулярный) рак щитовидной железы, генетическая обусловленность и молекулярные маркеры диагностики. *Архив патологии* 2014; (5): 3–12.
3. Беневоленская Л.И., Финогенова С.А., Алексеева Л.И., Эрдес Ш. Исследование генетической детерминации ревматоидного артрита. *Генетика* 1991; 27(1): 138–146.

4. Айала Ф., Кайгер Дж. Современная генетика. М.: Мир, 1988; (3): 335.
5. Valve R., Sivenius K., Miettinen R., Pihlajamaki J., Rissanen A., Deeb S.S., Auwerx J., Uusitupa M., Laakso M. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; (84): 3708–3712.

References

1. Mikhlin A.E. Rak schitovidnoy jelezy: diagnostika, klassifikatsia, stadirovaniye. [Thyroid cancer: diagnostics, classification, stagiatiion]. *Prakticheskaya onkologiya* [Practical oncology] 2007; 8(1):17–25. (In Russ.)
2. Kazubskaya T.P., Kozlova V.M., Kondrat'eva T.T., Pavlovskaya A.I. Follikulyarno-kletochnyi (papillyarnyi i follikulyarnyi) rak schitovidnoy jelezy [Follicular cell (papillary and follicular) thyroid carcinoma, genetic inheritance, and molecular diagnostic markers]. *Arkhiv patologii* [Archive of pathology] 2014; (5): 3–12. (In Russ.)
3. Benevolenskaya L.I., Finoghenova S.A., Alekseeva L.I., Erdes S. Issledovanie geneticheskoy determinatsii revmatoidnogho artrita. [Research of genetical determination of the Rheumatoid Arthritis]. *Genetika* [Genetics] 1991; 27(1): 138–146. (In Russ.)
4. Ajala F., Kajger J. Sovremennaya genetika. [Modern genetics]. М.: Мир [Peace], 1988; (3): 335. (In Russ.)
5. Valve R., Sivenius K., Miettinen R., Pihlajamaki J., Rissanen A., Deeb S.S., Auwerx J., Uusitupa M., Laakso M. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; (84): 3708–3712.