

Исследование ассоциации полиморфизма -1293G>C (rs3813867) гена *CYP2E1* с риском развития рака желудка у жителей Центрального Черноземья

Литвякова Е.И., Бушуева О.Ю., Фролова О.Г., Полоников А.В.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Представлены результаты исследования ассоциации полиморфизма rs3813867 гена *CYP2E1* с развитием рака желудка у жителей Центрального Черноземья. Обнаружена тенденция к повышению частоты генотипа -1293G/C *CYP2E1* в группе мужчин больных раком желудка, по сравнению со здоровыми лицами мужского пола, но различие в частоте генотипа не достигало статистического уровня значимости ($p = 0,08$), что может указывать на возможную вовлеченность данного полиморфизма в формирование предрасположенности к болезни. Однако для установления ассоциации полиморфизма -1293G/C гена *CYP2E1* с раком желудка потребуется увеличение объема исследуемых групп пациентов.

Ключевые слова: рак желудка, ДНК-полиморфизм, *CYP2E1*.

The study of association -1293G>C rs3813867 polymorphism of the *CYP2E1* gene and the risk of gastric cancer among inhabitants of Central Russia

Litviakova E.I., Bushueva O.Yu., Frolova O.G., Polonikov A.V.

Kursk State Medical University, 305041, Kursk, Russia

The results of association study between polymorphism rs3813867 of the *CYP2E1* gene and the risk of gastric cancer are present in this paper. We found a tendency in an increased frequency of genotype -1293G/C of *CYP2E1* in patients with gastric cancer in men ($p = 0.08$), as compared with healthy controls. However, larger study samples are needed to confirm a relationship between this polymorphism and gastric cancer risk.

Key words: gastric cancer, genetic polymorphism, *CYP2E1*.

Введение

Среди многообразия злокачественных новообразований рак желудка (РЖ) продолжает привлекать к себе самое пристальное внимание ввиду его широкой распространенности, разнообразия гистологических типов, раннего метастазирования и высокой запущенности. Как и другие онкологические заболевания, РЖ имеет многофакторную природу, в его патогенезе важную роль наряду с онкогенами и генами опухолевой супрессии играют так называемые гены-модификаторы, патологические эффекты которых во многом определяются средовыми факторами [2, 3, 4]. Особый интерес среди них представляют гены, ответственные за биотрансформацию поступающих в организм чужеродных химических веществ, поскольку их полиморфизм может определять интенсивность накопления генотоксических метаболитов, участвующих в повреждении ДНК и способствующих малигнизации. Способность адаптироваться (устойчивость или чувствительность) к повреждающим внешним факторам определяется генетически запрограммированной системой биотрансформации ксенобиотиков индивидуума [5, 6]. Биотрансформацию ксенобиотиков, в том числе и канцерогенов, в которой принимает участие большое количество ферментативных ре-

акций, принято рассматривать как этапный процесс, включающий в себя по крайней мере две фазы:

1) метаболические реакции превращения эндогенных и экзогенных веществ с помощью микросомальных ферментов в более полярные метаболиты (окисление, восстановление, гидролиз, протекающие с затратой необходимой для этого энергии);

2) реакции конъюгации (соединение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки.

Эти реакции направлены на образование нетоксичных гидрофильных соединений, которые хорошо вовлекаются в другие метаболические превращения и выводятся из организма экскреторными органами. В реакциях 1-й фазы биотрансформации участвуют оксидазы смешанной функции: семейства изоформ цитохрома P450 и других суперсемейств энзимов [9–11]. Полиморфизм генов, вовлеченных в метаболизм канцерогенов, широко исследуется в мире в качестве потенциальных факторов генетической предрасположенности к различным онкологическим заболеваниям, в том числе и РЖ [1, 2, 4, 5]. Первым ключевым событием в инициации химически-индуцированного канцерогенеза является

метаболическая активация канцерогенов. Известны тканеспецифичность экспрессии и широкий ДНК-полиморфизм ферментов биотрансформации ксенобиотиков (ФБК).

Цель исследования: провести анализ ассоциации полиморфизма -1293G>C гена *CYP2E1* с риском развития РЖ в популяции русских жителей Центрального Черноземья.

Материалы и методы исследования

Исследование было одобрено региональным этическим комитетом при Курском государственном медицинском университете. В исследование вошли 82 (средний возраст $66,57 \pm 9,62$) пациента с диагнозом *рак желудка*, из которых 40 мужчин и 42 женщины. Все пациенты находились на лечении в отделении Курского областного клинического онкологического диспансера в период с 2012 по 2016 гг. Диагноз РЖ устанавливался квалифицированными врачами-онкологами с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования. В группу больных РЖ не включали пациентов с семейными случаями РЖ. Контрольную группу составили 367 относительно здоровых добровольцев (193 мужчины, 174 женщины) без хронических заболеваний (средний возраст $67,15 \pm 10,14$ года). Группы были сопоставимы по полу и возрасту. У всех обследуемых проводился забор венозной крови. Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование по-

лиморфизма -1293 G>C (rs3813867) гена *CYP2E1* проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени» путем дискриминации аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad) [7, 8]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов Statistica for Windows 8.0 («Stat-Soft») и Excel 2007 («Microsoft»).

Результаты и обсуждение

Отклонения частот аллелей и генотипов полиморфизма -1293 G>C (rs3813867) гена *CYP2E1* от уравнения Харди—Вайнберга в группе больных РЖ и в контрольной группе не наблюдалось ($p > 0,05$). Частоты аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма представлены в таблице. Не выявлено различий в частотах аллелей и генотипов между группами больных РЖ и здоровых индивидов. Стратифицированный анализ по полу (таблица) также не выявил статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов исследуемого полиморфизма гена *CYP2E1* среди мужчин и женщин, больных РЖ, и контрольной группы ($p > 0,05$). Обнаружена тенденция к повышению частоты генотипа -1293G/C *CYP2E1* в группе мужчин, больных РЖ, по сравнению со здоровыми лицами мужского пола, но различие в частоте генотипа не достигало статистического уровня значимости (OR = 2,92 95%CI 0,89—9,32, $p = 0,084$).

Биологическая роль фермента *CYP2E1*, заключается в том, что он играет важную роль в метаболической активации канцерогенов. *CYP2E1* активирует диалкило-

Таблица
Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма -1293 G>C (rs3813867) гена *CYP2E1* у пациентов с РЖ и здоровых лиц

Объединенные группы пациентов					
Аллели, генотипы		Больные (РЖ)	Контрольная группа	χ^2 (p) ²	OR (95% CI) ³
Аллели	G	0,957	0,971	0,88 (0,35)	1,39 (0,24)
	C	0,043	0,029		
Генотипы	GG	75 (91,5)	347 (94,6)	1,39 (0,24)	1,71 (0,69—4,21)
	GC	7 (8,5)	19 (5,2)		
	CC	0 (0,0)	1 (0,3)		
Мужчины					
Аллели	G	0,925	34 (85,0)	2,89 (0,09)	2,33 (0,86—6,32)
	C	0,075	6 (15,0)		
Генотипы	GG	34 (85,0)	181 (93,8)	2,97 (0,08)	2,92 (0,89—9,32)
	GC	6 (15,0)	11 (5,7)		
	CC	0 (0,0)	1 (0,5)		
Женщины					
Аллели	G	0,988	0,977	0,41 (0,52)	0,51 (0,06—4,15)
	C	0,012	0,023		
Генотипы	GG	41 (97,6)	166 (95,4)	0,42 (0,52)	0,51 (0,06—4,16)
	GC	1 (2,4)	8 (4,6)		
	CC	0 (0,0)	0 (0,0)		

Примечание. ¹ Абсолютное число и процент лиц с исследуемым генотипом; ² χ^2 и p-уровень значимости (df = 1); ³ Отношение шансов с 95% доверительными интервалами

вые НА (N-нитрозодиметиламин), содержащиеся в табачном дыме, органические растворители, хлорзоксазон, тетрахлорид углерода, винила хлорид, хлороформ, ацетон, ацетоацетат, толуол, бензол, бензин, трихлорэтилен, многие из которых являются канцерогенами [16, 17]. CYP2E1 метаболизирует нитрофенол, энфлуран и галотан [16, 17]. Также известно, что совместно с алкогольдегидрогеназой-2 и альдегиддегидрогеназой-2 CYP2E1 катализирует превращение этанола в ацетальдегид, продуцируя реактивные формы кислорода, инициирующие перекисное окисление липидов [15]. Фермент CYP2E1 экспрессируется в большей степени в желудочно-кишечном тракте, в частности в печени и в желудке. В литературе имеются данные об ассоциациях полиморфизма гена CYP2E1 с раком полости рта, раком печени, РЖ, почечно-клеточной карциномой. Выявленная тенденция в повышении частоты генотипа -1293G/C CYP2E1 у мужчин, больных РЖ, в сравнении со здоровыми мужчинами, по всей видимости, указывает на возможную связь данного полиморфизма с формированием предрасположенности к болезни, однако для подтверждения этой взаимосвязи потребуется увеличение объема исследуемых групп пациентов. Дальнейшие исследования также должны быть направлены на поиск генно-средовых взаимодействий — совместного влияния гена CYP2E1 и факторов риска, таких, как курение, употребление алкоголя и других, на формирование предрасположенности к раку желудка.

Список литературы

1. Алтухов Ю.П., Салменкова Е.А. Полиморфизм ДНК в популяционной генетике. *Генетика*. 2002; 38, № 9: 1173-1195.
2. Баранов В.С., Баранова В.Е., Ивашенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000: 272 с.
3. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Функциональная онкогеномика — новое направление в молекулярной онкологии. *Молекулярная медицина*. 2004. № 1: 3-9.
4. Boccia S., La Torre G., Gianfagna F. et al. Glutathione Stransferase T1 status and gastric cancer risk: a meta-analysis of the literature. *Mutagenesis*. 2006; 21: 115-123.
5. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.-K. et al. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; 10 (12): 1239-1248.
6. Ryberg D., Skaug V., Hewer A. et al. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis (Lond.)*. 1997; 18: 1285-1289.
7. Белогубова Е.В., Того А.В., Кондратьева Т.В. и др. Полиморфизм гена GSTM1 в группах предрасположенности и резистентности к раку легкого. *Вопросы онкологии*. 2000; 46, № 5: 549-554.
8. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.-K. et al. Metabolic Gene Polymorphism Frequencies in Control Populations. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2001; 10 (12): 1239-1248.
9. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Система регуляторных т-клеток и аутоиммунные процессы. *Журнал Труды Карельского научного центра Российской академии наук*. 2013; № 3: 18-29.
10. Куценко С.А. Основы токсикологии: научно-методическое издание. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004: 720 с.
11. Chen Z., Lin F., Gao Y. et al. FoxP3 and RORγt: transcriptional regulation of Treg and Th17. *International Immunopharmacology*. 2011; 11: 536-54212.
12. Кондрашов В.А. Значение кожного пути поступления химических веществ в организм и профилактика перкутаных отравлений / Под ред. В.Р. Рембовского. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014: 288 с.
13. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009: 528 с.
14. Каркищенко Н.Н. Классика и альтернативы биомедицины Том 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Межакадем. изд. ВПК, 2007: 448 с. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. 2009: 432 с.
15. Raimondi S., Benhamou S., Coutelle C. et al. Association of metabolic gene polymorphisms with alcohol consumption in controls. *Biomarkers*. 2004; 9, № 2: 180-189.
16. Song B.J., Koop D.R., Cederbaum A.I. et al. Ethanol-induced cytochrome p450 (CYP2E1): biochemistry, molecular biology and clinical relevance: 1996 update. *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1996; 20: 138A-146A.
17. Lieber C.S. Cytochrome P-4502E1: Its physiological and pathological role. *Physiol. Rev.* 1997; 77: 517-544.