

ASSOCIATION OF *ESR1* GENE POLYMORPHISMS WITH BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN

D.D. Mukushkina¹, M.Zh. Shertai¹, T.N. Miroshnik¹, Y.Y. Ashirbekov¹,
Sh.Zh. Talaeva², A.K. Khanseitova¹, N.A. Aitkhozhina¹

¹RSE M. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty;

²KazRI of Oncology and Radiology MH RK, Almaty

Key words: *ESR1*, estrogens, breast cancer, population of Kazakhstan.

Abstract. The pathogenesis of breast cancer associated with exposure of estrogens, which realize their biological effect through the receptors encoded by different genes, including transcription factor *ESR1*. *ESR1* gene expression varies in different types of tumors. Therefore *ESR1* gene can be considered as a molecular marker for the development of individual approaches to treatment using aromatase inhibitors or selective estrogen modulators for the identified phenotypes.

We compare the distribution of genotypes and allele frequencies of the *ESR1* gene (rs2046210 and rs3757318) between breast cancer patients and control groups in the Kazakh and Russian ethnic groups. We did not find association of these polymorphisms with the risk of breast cancer in both ethnic groups, though in some world populations association was found.

УДК 577.21:577.2

ВЫЯВЛЕНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА *ESR1* С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РМЖ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ КАЗАХСТАНА

Д.Д. Мукушкина¹, М.Ж. Шертай¹, Т.Н. Мирошник¹,
Е.Е. Аширбеков¹, Ш.Ж. Талаева², А.К. Ханseitова¹, Н.А. Айтхожина¹

¹РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина» КНМОНПК, г. Алматы;

²КазНИИ онкологии и радиологии МЗРК, г. Алматы

Ключевые слова: *ESR1*, эстрогены, рак молочной железы, популяция Казахстана.

Аннотация. Развитие рака молочной железы тесно связано с воздействием эстрогенов, которые реализуют свой биологический эффект через рецепторы, кодируемые разными генами, в том числе *ESR1*, являющимся транскрипционным фактором. Ген *ESR1*, экспрессия которого варьирует в разных типах злокачественных опухолей можно рассматривать как молекулярный маркер для разработки индивидуальных подходов в лечении с использованием ингибиторов ароматазы или селективных эстрогеновых модуляторов для выявленных различных фенотипов.

Проведено сравнение распределения генотипов и частот аллелей гена *ESR1* (rs2046210 и rs3757318) между больными раком молочной железы и контрольной группы в казахской и русской этнических группах. В отличие от ряда мировых популяций, нами не выявлены ассоциации данных полиморфизмов гена *ESR1* с риском развития рака молочной железы в обеих этнических группах.

В настоящее время идентифицировано два типа эстрогеновых рецепторов: ER α и ER β [1, 2]. Рецепторы эстрогена альфа (ER- α , ESR1) являются членами семейства ядерных рецепторов, регулирующих транскрипцию таргетных генов, содержащих элементы, ответственные за связывание эстрогена. ERs широко представлены не только в репродуктивных органах, но и в мозге, почках, молочных железах, коже, костях [3]. Основное их предназначение заключается в контроле развития и функционирования женской репродуктивной системы и обеспечении всего комплекса мероприятий, направленных на подготовку женского организма к беременности, вынашиванию плода и родам. Помимо этого, эстрогены участвуют в регуляции метаболизма костной ткани (поддержание прочности и предотвращение резорбции костей), выделительной системы (регуляция водно-солевого обмена), а также в функционировании сердечно-сосудистой (понижение уровня циркулирующих в крови липидов и защита от атеросклероза) и нейроэндокринной систем [4].

Отрицательное влияние эстрогенов выражается в стимуляции канцерогенеза в гормонозависимых органах и тканях. Являясь ключевыми индукторами и проводниками внутриклеточных пролиферативных сигналов, эстрогены (главным образом эстрадиол) при определенных условиях способны стимулировать рост доброкачественных и злокачественных опухолей в эпителии молочной железы, эндометрия и шейки матки, эпителии и эндотелии слизистых (гортань, пищевод, прямая кишка). Локальное повышение концентрации эстрогенов может быть следствием увеличения активности фермента ароматазы (CYP 19), которая является ключевым ферментом синтеза эстрогенов из андрогенных предшественников [5].

Известно, что в неизменной ткани и доброкачественных новообразованиях молочной железы рецепторы ER (эстрогена) и PR (прогестерона) обнаруживаются значительно реже и в меньших количествах, чем в ткани опухоли [6, 7]. В раковых клетках уровень рецепторов стероидных гормонов может колебаться, что, вероятнее всего, связано с биологической гетерогенностью опухоли, степенью ее дифференцировки и пролиферативной активностью клеток. Показано, что в рецептор-негативных опухолях пролиферативные процессы протекают в 10 раз активнее, чем в рецептор-положительных [8].

Одним из ключевых моментов в патогенезе опухолевого роста люминального рака молочной железы является активация рецепторов эстрогенов альфа [10]. Активация ER α , расположенных в цитозоле клетки, осуществляется двумя основными путями: классическим геномным, реализуемым посредством воздействия эстрадиола, и неклассическим геномным – под воздействием ростовых факторов [10].

Функциональную инактивацию гена *ESR1* считают главной причиной гормональной резистентности клеток рака молочной железы. В последнее время пришло осознание того факта, что *ESR1* является геном-супрессором, модулирующим клеточный рост и дифференцировку. Его функции страдают при разных формах злокачественных новообразований. В промоторной области ER имеется CpG-островок, гиперметилирование которого во многих линиях трансформированных клеток сопряжено с подавлением экспрессии [11]. Отмечена четкая ассоциация гиперметилирования CpG-островка ER со многими видами опухолей человека. Введение в клетки этих опухолей копии гена *ESR1* замедляло их рост [12].

Материалы и методы

В исследование, проведенное методом «случай-контроль», включены образцы ДНК, выделенных из венозной крови пациенток с клинически подтвержденным диагнозом РМЖ и практически здоровых женщин без онкологических заболеваний по семейному анамнезу казахской и русской национальностей. Забор крови производится у пациентов Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ РК, г. Алматы и Алматинского онкологического диспансера, при информированном согласии больных. Забор образцов крови здоровых доноров проводился в Городском центре крови, г. Алматы.

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводили с использованием наборов фирм

“Quigen” и «Ахуген» (США) в соответствии с рекомендуемыми протоколами. Таq-ДНК-полимераза, маркеры молекулярной массы – рестрицированная ДНК pUC19/Kzo9, олигонуклеотидные праймеры и эндонуклеазы рестрикции получены от фирмы «СибЭнзим», Россия.

Оптимизация и отработка условий ПЦР реакции проводилась индивидуально для каждого локуса исследуемого гена при градиентном спектре температур для подбора оптимальной температуры для каждой пары праймеров. Последовательность олигонуклеотидных праймеров подбирались индивидуально для тестируемого участка с использованием программы Primer 3(v.0.4.0). Амплификационная смесь для ПЦР анализа с Таq-полимеразой содержала 60 мМ Трис-НСI (рН 8,5); 25 мМ КСI; 1,5-3,0 мМ MgСI₂; 0,1% Тритон Х-100; 10 мМ 2-меркаптоэтанол; 15 нг геномной ДНК; по 2 пМ каждого из праймеров, смесь dNTP (dATP, dGTP, dСТP, dТТP) по 200 мкМ каждого, 1 ед. Таq-полимеразы.

Определение однонуклеотидных замен в локусах гена *ESR1* (rs2046210 и rs3757318) проводили с помощью анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ) с использованием специфических синтезированных по заказу олигонуклеотидных праймеров и последующим расщеплением амплификата соответствующей эндонуклеазой рестрикции для распознавания сайта замены.

Для проведения ПЦР и рестриционного анализа участка rs2046210 гена *ESR1* применяли следующие условия: 95⁰С – 3 мин, 35 циклов (95⁰С – 30 с, 60.5⁰С – 30 с, 72⁰С – 40 с), 72⁰С – 5 мин. Использованы праймеры следующей нуклеотидной последовательности: 5'-GTGGGTCAAGACCAGCATTT-3' – прямой и 5'-GCATTCAGCTTCCCAATGAT-3' – обратный. Инкубацию с рестриктазой *Sfa*MI проводили при температуре 37⁰С в течение 3 часов в рестриционной смеси, содержащей 33 мМ Трис-Ас, 100 мМ MgАс, 66 мМ КАс, 1 мМ DTT, 100мкг/мл BSA, 1 ед. фермента.

Режим амплификации для полиморфизма rs3757318 гена *ESR1* был следующим: начальная денатурация (95⁰С, 3 мин); 35 циклов амплификации: денатурация 95 °С - 30 с; отжиг 60.5 °С - 30 с; синтез 72 °С - 40 с; заключительный синтез 72 °С - 5 мин. После амплификации ПЦР-продукты подвергались гидролизу эндонуклеазой рестрикции *Bbv*12I. Инкубацию проводили при температуре 37⁰С в течение 3 часов.

Для оценки чистоты и нативности выделенной ДНК использовали гель-электрофорез в 8% полиакриламидном геле (ПААГ). При проведении электрофореза 5 мкл препарата ДНК смешивали с 1-3 мкл буфера для нанесения (0,25% бромфеноловый синий, 0,25% ксиленианол, 40% сахара) и подвергали электрофорезу в ТАЕ буфере при 100 В в течение 1 часа. Продукты амплификации и последующей рестрикции анализировали методом электрофореза в 8% в полиакриламидном геле, (ТВЕ-буфер). Фрагменты разделяли при 40 мА в течение 3 часов и окрашивали бромистым этидием, с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете. Результаты сохраняли и анализировали в цифровом формате (гель-документирующая система Biorad, USA).

Достоверность различий в распределении генотипов и частотах аллелей рассчитывали с помощью критерия Пирсона (χ^2), наблюдаемое распределение генотипов в выборках проверяли на соответствие уравнению Харди-Вайнберга (HWE). В качестве индикатора степени связи между наблюдаемыми значениями аллелей и генотипов использовали отношение шансов (odds ratio - OR), доверительный интервал (confidence interval – CI). Использованы программы Microsoft Excel и Statistica 2005.

Результаты и обсуждение

Тестирование гена *ESR1* (rs2046210 и rs3757318) проводили с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПЦР-ПДФ). Данные, описывающие распределение генотипов и частоты аллелей в полиморфных сайтах rs2046210 и rs3757318 гена *ESR1* в казахской и русской этнических группах, приведены в таблицах 1 и 2, соответственно.

Таблица 1 – Распределение аллелей и генотипов полиморфизма rs2046210 гена *ESR1* у больных РМЖ и здоровых лиц в казахской и русской этнических группах

<i>ESR1</i> rs2046210 казахи						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=250	n=359				
<i>C</i>	0.684	0.710	0.97	0.32	0.88	0.69 – 1.13
<i>T</i>	0.316	0.290			1.13	0.88 – 1.45
<i>C/C</i>	0.456	0.501	1.22	0.54	0.83	0.60 – 1.15
<i>C/T</i>	0.456	0.418			1.17	0.84 – 1.62
<i>T/T</i>	0.088	0.081			1.10	0.62 – 1.96
<i>ESR1</i> rs2046210 русские						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=212	n=289				
<i>C</i>	0.719	0.742	0.65	0.42	0.89	0.67 – 1.18
<i>T</i>	0.281	0.258			1.12	0.85 – 1.49
<i>C/C</i>	0.500	0.523	1.46	0.48	0.91	0.64 – 1.30
<i>C/T</i>	0.439	0.439			1.00	0.70 – 1.43
<i>T/T</i>	0.061	0.038			1.64	0.72 – 3.73

Таблица 2 – Распределение генотипов и частоты аллелей полиморфизма rs3757318 гена *ESR1* в казахской и русской этнических группах

<i>ESR1</i> rs3757318 казахи						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=366	n=374				
<i>G</i>	0.805	0.830	1.62	0.2	0.84	0.65 – 1.10
<i>A</i>	0.195	0.170			1.19	0.91 – 1.55
<i>G/G</i>	0.642	0.682	1.81	0.4	0.84	0.62 – 1.14
<i>A/G</i>	0.325	0.297			1.14	0.84 – 1.56
<i>A/A</i>	0.033	0.021			1.55	0.63 – 3.84
<i>ESR1</i> rs3757318 русские						
Аллель, генотип	PMЖ	Контроль	χ^2	<i>p</i>	OR	95% CI
	n=254	n=293				
<i>G</i>	0.892	0.903	0.36	0.55	0.89	0.60 – 1.31
<i>A</i>	0.108	0.097			1.13	0.76 – 1.67
<i>G/G</i>	0.787	0.809	0.39	0.82	0.88	0.58 – 1.33
<i>A/G</i>	0.209	0.188			1.14	0.75 – 1.74
<i>A/A</i>	0.004	0.003			1.15	0.07 – 18.55

Как следует из полученных данных (таблицы 1, 2), ассоциации полиморфизмов rs2046210 и rs3757318 гена *ESR1* с РМЖ не выявлены ни в казахской, ни в русской этнических группах. Данные по распределению генотипов и частотам аллелей в группах контроля и пациентов РМЖ в казахской и русской этнических группах укладываются в равновесие Харди-Вайнберга.

Полученные результаты отличаются от данных, показанных другими исследователями. Среди населения Северо-Западного Китая была выявлена ассоциация минорных аллелей локусов rs3757318, rs3734805 и rs2046210 с риском развития РМЖ (OR = 1.30, *p* = 0.005; OR = 1.28, *p* = 0.006; OR = 1.20, *p* = 0.033, соответственно). Все три ОНП (однонуклеотидные полиморфизмы) имеют значимую ассоциацию с РМЖ в генетических моделях и анализах стратификации [13]. В исследовании, проведенном среди популяции Южной Кореи, была выявлена ассоциация полиморфизма rs2046210 с риском развития РМЖ. В исследование были включены переменные

участки rs2046210 (6q25.1), rs2981582 (FGFR2), rs889312 (MAP3K1), rs3803662 (TOX3/TNRC9), и rs4973768 (SLC4A7). Все пять ОНП ассоциированы с риском заболевания РМЖ в доминирующих, рецессивных и аддитивных моделях. Более того, полиморфизм rs2046210 был связан с подтипом опухоли ER (-) HER2 (+) и с тройным негативным подтипом рака молочной железы [14]. Соответственно, молекулярная характеристика опухолей молочной железы по исследуемым маркерам может быть использована для персонализированного подхода к лечению больных РМЖ.

В исследовании, проведенном среди китайского населения, было обнаружено влияние полиморфизма в локусе rs3757318 гена *ESR1* на риск развития РМЖ. Помимо этого, изучались еще 4 полиморфизма гена *ESR1* и полиморфизм rs9383935 гена *CCDC170*. Было показано, что риск развития РМЖ был связан с тремя ОНП, локализованными в локусах rs9383935 гена *CCDC170*, rs2228480 и rs3798758 гена *ESR1* [15]. При проведении мета-анализа для оценки степени ассоциации полиморфизма rs3757318 с раком молочной железы было использовано 62891 /65635 образцов случай/контроль. По отношению к аллели G, минорная аллель A ассоциирована с риском РМЖ при следующем показателе OR =1.21 (95% при CI=1.15 - 1.29, P<0.001), но с очевидной неоднородностью между исследованиями различных этнических групп (P=0.040) [16].

Важно отметить, что существуют значительные этнические различия в распространенности генотипов и частот аллелей среди представителей различных рас и национальностей. Использование данных о наличии ассоциации полиморфизмов с генопосредованными заболеваниями, полученных в конкретной популяции, невозможно в применении к другой в связи с тем, что межпопуляционные различия в глобальном масштабе достаточно велики. В таблице 3 приведены результаты определения частот аллелей и распределения генотипов в различных этнических группах (по данным HarMap) в сравнении с группами, изучаемыми в данном исследовании.

Таблица 3 – Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов гена *ESR1* в различных популяциях

rs2046210, ген <i>ESR1</i>					
Популяция	C/C	C/T	T/T	C	T
HarMap-CEU (European)	0.477	0.469	0.053	0.712	0.287
HarMap-HCB (Chinese)	0.372	0.488	0.139	0.616	0.384
HarMap-JPT (Japanese)	0.511	0.360	0.128	0.691	0.308
казахи (данное исследование)	0.501	0.418	0.081	0.710	0.290
русские (данное исследование)	0.523	0.439	0.038	0.742	0.258
rs3757318, ген <i>ESR1</i>					
Популяция	A/A	A/G	G/G	A	G
HarMap-CEU (European)	-	0.134	0.866	0.066	0.933
HarMap-HCB (Chinese)	0.069	0.511	0.418	0.325	0.674
HarMap-JPT (Japanese)	0.069	0.279	0.651	0.209	0.790
казахи (данное исследование)	0.021	0.297	0.682	0.170	0.830
русские (данное исследование)	0.003	0.188	0.809	0.097	0.903

Примечание. CEU – популяция центральной Европы; HCB – популяция народности Хань, Пекин, Китай; JPT – популяция Токио, Япония

Как следует из данных, приведенных в таблице, частоты аллелей и распределение генотипов в участке rs2046210 гена *ESR1* в русской и казахской группе относительно близки по значениям между собой и с популяцией центрально-европейского происхождения. Что касается локуса rs3757318 гена *ESR1*, видно, что распределение частот аллелей и генотипов в казахской группе приближено к японской популяции, а русские имеют схожие частоты с группой европейского происхождения.

Таким образом, из результатов проведенного исследования следует, что полиморфизмы rs2046210 и rs3757318 гена *ESR1* не могут рассматриваться в качестве маркеров РМЖ в казахской и русской этнических группах РК, несмотря на наличие ассоциации с риском развития РМЖ в других мировых популяциях.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription // *Curr. Genomics*. 2006. Vol. 7(8). P. 497-508.
- [2] Miyoshi Y., Murase K., Saito M., Imamura M., Oh K. Mechanisms of estrogen receptor- α upregulation in breast cancer // *Med. Mol. Morphol.* 2011. Vol. 43(4). P. 193-196.
- [3] Colin E., Uitterlinden A., van Meurs J., Bergink A., van de Klift M., Fang Y., Arp P., Hofman A., van Leeuwen J., Pols H. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor alpha genotype influences vertebral fracture risk // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003. V.88. P. 3777-3784.
- [4] Lin C., Ström A., Kong S. Inhibitory effects of estrogen receptor beta on specific hormone-responsive gene expression and association with disease outcome in primary breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2007. Vol. 9. P. 25-31.
- [5] Берштейн Л.М., Пожарский К.М., Максимова Н.А. Иммуногистохимическое изучение ароматазы, эстроген-4-гидроксилазы и синтеза жирных кислот в опухолях молочной железы у носительниц мутаций BRCA 1 // *Вопросы онкологии*. 2009. Т. 55. С. 29-32.
- [6] Ильичева Т.Н., Проняева Т.Р., Сметанников А.А. Содержание рецепторов прогестерона, глюкокортикоидов и глицеризиновой кислоты в опухолевой и нормальной ткани молочной железы человека // *Вопросы онкологии*. 1998. Т. 44, № 4. С. 390-394.
- [7] Mohammed R., Lakatua D., Haus E. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with histologic subtype and degree of differentiation // *Cancer*. 1986. Vol. 58 (5). P. 1076-1081.
- [8] Holland P.A., Knox W.F., Potten C.S. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 1059-1065.
- [9] Телетаева Г.М. Основные принципы системной терапии при люминальном раке молочной железы (предоперационная, адъювантная и палиативная) // *Практическая онкология*. 2010. прил.11. С. 228-238.
- [10] Gruber C.J. Production and actions of estrogens // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 346. P. 340-352.
- [11] Ferguson A.T., Lapidus R.G., Baulin S.B. ER gene promoter methylation // *Cancer Res.* 1995. V.55. P.2279-2283.
- [12] Issa J.P., Ottaviano Y.L., Celano P., Hamilton S.R. Davidson N.E., and Baylin S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon // *Nature Genet.* 1994. V.7. P.536-540.
- [13] Long Z., Na H., Tian F., Tingting G., Tianbo J., Chao C. Original Article Association of five single nucleotide polymorphisms at 6q25.1 with breast cancer risk in northwestern China // *Am J Cancer Res.* 2015. V.5. P. 2467-2475.
- [14] Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011. V.20. P. 793 – 798.
- [15] Wang Y., He Y., Qin Z., Jiang Y., Jin G., Ma H., Dai J., Chen J., Hu Z., Guan X., Shen H. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population // *Breast Cancer Research.* 2014. V. 16. P. 1-9.
- [16] Hong Y., Chen X., Li J., Liu Ch., Na S., Zhu B., Gong J., Chen W. Current Evidence on the Association between rs3757318 of C6orf97 and Breast Cancer Risk: a Meta-Analysis // *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015. V. 15. P. 8051-8055.

REFERENCES

- [1] Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr. Genomics*. **2006**. 7(8), 497– 508.
- [2] Miyoshi Y., Murase K., Saito M., Imamura M., Oh K. Mechanisms of estrogen receptor- α upregulation in breast cancer. *Med. Mol. Morphol.* **2011**. 43(4). 193–196.
- [3] Colin E., Uitterlinden A., van Meurs J., Bergink A., van de Klift M., Fang Y., Arp P., Hofman A., van Leeuwen J., Pols H. Interaction between vitamin D receptor genotype and estrogen receptor alpha genotype influences vertebral fracture risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **2003**. 88. 3777-3784.
- [4] Lin C., Ström A., Kong S. Inhibitory effects of estrogen receptor beta on specific hormone-responsive gene expression and association with disease outcome in primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* **2007**. 9. 25–31.
- [5] Bershtejn L.M., Pozharskij K.M., Maksimova N.A. Immunogistohimicheskoe izuchenie aromatazy, jestrogen-4-gidroksilazy i sinteza zhirnyh kislot v opuholjah molochnoj zhelezy u nositel'nic mutacij BRCA 1. *Voprosy onkologii*. **2009**. 55. 29–32 (In Russ).
- [6] Il'icheva T.N., Pronjaeva T.R., Smetanikov A.A. Soderzhanie receptorov progesterona, gljukokortikoidov i glicirizinovoj kisloty v opuholevoj i normal'noj tkani molochnoj zhelezy cheloveka. *Voprosy onkologii*. **1998**. 44, № 4. 390–394 (In Russ).
- [7] Mohammed R., Lakatua D., Haus E. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. Correlation with histologic subtype and degree of differentiation. *Cancer*. **1986**. 58 (5). 1076–1081.

- [8] Holland P.A., Knox W.F., Potten C.S. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast. *J. Natl. Cancer Inst.* **1997**. 89. 1059–1065.
- [9] Teletaeva G.M. Osnovnye principy sistemnoj terapii pri ljuminal'nom rake molochnoj zhelezy (predoperacionnaja, adjuvantnaja i palliativnaja). *Prakticheskaja onkologija*. **2010**. 11. 228–238 (In Russ).
- [10] Gruber C.J. Production and actions of estrogens. *N. Engl. J. Med.* **2002**. 346. 340–352.
- [11] Ferguson A.T., Lapidus R.G., Baulin S.B. ER gene promoter methylation. *Cancer Res.* **1995**. 55. 2279–2283.
- [12] Issa J.P., Ottaviano Y.L., Celano P., Hamilton S.R., Davidson N.E., and Baylin S.B. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nature Genet.* **1994**. 7. 536–540.
- [13] Long Z., Na H., Tian F., Tingting G., Tianbo J., Chao C. Original Article Association of five single nucleotide polymorphisms at 6q25.1 with breast cancer risk in northwestern China. *Am J Cancer Res.* **2015**. 5. 2467–2475.
- [14] Han W., Woo J.H., Yu J.H., Lee M.J., Moon H.G., Kang D., Noh D.Y. Common genetic variants associated with breast cancer in Korean women and differential susceptibility according to intrinsic subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **2011**. 20. 793 – 798.
- [15] Wang Y., He Y., Qin Z., Jiang Y., Jin G., Ma H., Dai J., Chen J., Hu Z., Guan X., Shen H. Evaluation of functional genetic variants at 6q25.1 and risk of breast cancer in a Chinese population. *Breast Cancer Research.* **2014**. 16. 1–9.
- [16] Hong Y., Chen X., Li J., Liu Ch., Na S., Zhu B., Gong J., Chen W. Current Evidence on the Association between rs3757318 of C6orf97 and Breast Cancer Risk: a Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* **2015**. 15. 8051–8055.

ҚАЗАҚСТАН ТҮРҒЫНДАР АРАСЫНДА *ESR1* ГЕН ПОЛИМОРФИЗМДЕРІНІҢ СҮТ БЕЗІ ІСІГІМЕН АССОЦИАЦИЯСЫН АНЫҚТАУ

Д.Д. Мукушкина, М.Ж. Шертай, Т.Н. Мирошник,
Е.Е. Аширбеков, Ш.Ж. Талаева, А.К. Хансеитова, Н.Ә. Айтхожина

¹ ҚР БҒМҒК «М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулярлық биология және биохимия институты» РМҚ, Алматы қ.;
² ҚРДСМ Онкология және радиология ҚазҒЗИ, Алматы қ.

Түйін сөздер: *ESR1*, эстрогендер, сүт безі ісігі, Қазақстан популяциялары.

Аннотация. Сүт безі ісігінің дамуы әртүрлі гендермен кодталатын рецепторлар арқылы өзіндік биологиялық әсер көрсететін эстрогендермен тікелей байланысты, сол гендердің қатарында транскрипциялық фактор *ESR1* бар. Көптеген қатерлі ісік түрлерінде *ESR1* генінің экспрессиясы бір қалыпты емес, сол себепті *ESR1* генінің анықталған фенотиптері үшін ароматаза ингибиторларды немесе селективті эстрогендік модуляторларды қолданып жеке емдеу әдістемелерді жетілдіру үшін молекулалық маркер ретінде қарастыруға болады.

Қазақ және орыс этникалық топтарының сүт безі ісігімен ауратын және бақылау топтарының арасындағы *ESR1* генінің (rs2046210 және rs3757318) аллельдер жиілігі және генотиптер таралуы бойынша салыстыру жүргізілді. Зерттелген екі этникалық топтардың кейбір дүние жүзілік басқа популяцияларда көрсетілген мәліметтерден өзгешелігі осы полиморфизмдердің сүт безі ісігінің даму қауіпімен ассоциациясы анықталмады.

Поступила 26.06.2016 г.