

**REPORTS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

ISSN 2224-5227

Volume 5, Number 303 (2015), 120 – 127

UDC 577.212

**VARIABILITY OF THE TOX3 GENE AND HORMONE RECEPTOR STATUS OF BREAST CANCER IN KAZAKHSTAN POPULATION**

**A.S. Neupokoyeva, D.D. Mukushkina, A.O. Abayldayev, T.N. Miroshnik,**

**A.K. Khanseitova, T.S. Balmukhanov, N.A. Aitkhozhina**

Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty, Kazakhstan

[cherusheva\\_a@mail.ru](mailto:cherusheva_a@mail.ru)

**Key words:** breast cancer, *TOX3* gene, polymorphism, hormone receptor status of breast cancer, Kazakhstan population

**Abstract.** Search of the associations of the single nucleotide polymorphisms in rs3803662, rs12443621 and rs8051542 of the *TOX3* gene with breast cancer (BC) was performed in the Kazakh and Russian ethnic groups of Kazakhstan. Statistically significant differences in the allele frequency of the rs8051542 were revealed between the group of patients with estrogen-positive (ER+), progesterone-positive (PR+) and ER+/PR+/HER2- tumor status and the control group of the Kazakh population ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ ;  $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ ;  $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ , respectively). Differences were also found in the genotypes distribution in patients from Kazakh ethnic group with progesterone-negative (PR-) breast cancer compared with healthy individuals, and, according to the statistical characteristics ( $p=0.03$ ,  $\chi^2=7.05$ ), C/T genotype can be regarded as protective. The risk G allele of rs12443621 has been shown to associate with breast cancer in women before the age of 60 from the Russian ethnic group ( $p = 0.02$ ,  $\chi^2 = 5.57$ ).

УДК 577.212

**ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ ГЕНА TOX3 И ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС  
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ КАЗАХСТАНА**

**Неупокоева А.С., Мукушкина Д.Д., Абайлдаев А.О., Мирошник Т.Н.,  
Хансеитова А.К., Балмуханов Т.С., академик НАН РК Н.А. Айтхожина**

РГП «Институт молекулярной биологии и биохимии им. М.А. Айтхожина»  
КН МОН РК, г. Алматы

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ген *TOX3*, полиморфизм, гормональный статус опухоли, популяции Казахстана

**Аннотация.** Проведен поиск ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в участках rs3803662, rs12443621 и rs8051542 гена *TOX3* с раком молочной железы (РМЖ) в казахской и русской этнических группах Республики Казахстан. В результате проведенного исследования выявлены статистически достоверные различия во встречаемости аллелей в полиморфном сайте rs8051542 гена *TOX3* между группой пациентов с эстроген-позитивным (ER+), прогестерон-позитивным (PR+) и ER+/PR+/HER2- статусом опухоли и контрольной выборкой казахской популяции ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ ;  $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ ;  $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ , соответственно). Также обнаружены различия в распределении генотипов в группе пациентов казахской национальности с прогестерон-отрицательным (PR-) РМЖ по сравнению со здоровыми лицами, и, в соответствии со статистическими показателями ( $p=0.03$ ,  $\chi^2=7.05$ ), генотип С/Т может рассматриваться как протективный. В русской этнической группе выявлена ассоциация рискового типа аллеля G локуса rs12443621 с РМЖ у женщин моложе 60 лет ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.57$ ).

**Введение**

В последнее десятилетие рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологических заболеваний женщин в Казахстане и четвертое место по оценке показателей смертности. Ежегодно в Казахстане выявляется свыше трех тысяч случаев этого вида рака.

В настоящее время известно множество причин как экзогенного, так и эндогенного характера, повышающих риск развития РМЖ. Так, показано, что по мере старения населения повышается риск новообразований, а риск развития РМЖ увеличивается в 5,8 раз. Установленным фактором

риска также является гиперэстрогения, в развитие которой большой вклад вносит современный образ жизни, в том числе малое количество родов, поздние первые роды, ограничение продолжительности грудного вскармливания, переедание, недостаток физической нагрузки и другие внешние факторы, нарушающие эндокринные процессы [1].

Среди прочих эндогенных факторов особо следует выделить влияние генетической составляющей. Все изученные высокопенетрантные гены, ассоциированные с раком, играют важную роль в поддержании целостности генома. Самыми известными являются *BRCA1* и *BRCA2*. Эти гены играют ключевую роль в репарации ДНК, регуляции клеточного цикла, транскрипции и ремоделировании хроматина. Однако, их вклад в частоту наследственных заболеваний РМЖ составляет только около 20% [2]. Вклад в его возникновение других генов является предметом изучения, так как предполагается, что предрасположенность к злокачественным новообразованиям могут модифицироваться не только соматическими мутациями, но и аллельными полиморфизмами низкопенетрантных генов.

Одним из таких полиморфных генов является *TOX3* - один из первых низкопенетрантных генов, ассоциированных с РМЖ, который был обнаружен в результате полногеномных ассоциативных исследований (GWAS). Широко изучается ассоциации уровня экспрессии *TOX3* с отдельными молекулярными подтипами и иммуногистохимическими характеристиками опухоли. Так, обнаружено, что во многих случаях РМЖ ген *TOX3* амплифицирован и сверхэкспрессирован, особенно при раннем проявлении заболевания, причем повышенная экспрессия ассоциируется с эстроген-позитивным (ER+) и прогестерон-позитивным (PR+) статусом опухоли, наличием метастаз в лимфатических узлах, а также с ухудшением прогноза выживаемости [3]. В результате анализа тканей опухолей молочной железы и яичников получены данные по обратной корреляции экспрессии генов *TOX3* и *BRCA1* [4].

Белок, кодируемый геном *TOX3*, относится к семейству транскрипционных факторов, в состав которого входит блок высокой мобильности HMG-box. Он вовлечен в кальций-зависимую регуляцию транскрипции [5] и, взаимодействуя с несколькими транскрипционными факторами, обеспечивает защиту от клеточной смерти путем индукции антиапоптотических и репрессии проапоптотических транскриптов. Обнаружена также его ассоциация с хроматином в районе эстрогенчувствительного C3 промотора [6].

Первые полногеномные поиски ассоциаций GWAS (genome-wide association study) выявили три основных полиморфных локуса гена *TOX3* - rs12443621, rs8051542, rs3803662 - с высокой степенью ассоциированности с риском РМЖ в европейской и некоторых западно-азиатских популяциях. Участок rs3803662, расположенный на расстоянии 8 тпн от гена *TOX3*, оказался вторым по силе локусом, величина достоверности Р для которого по данным GWAS равняется  $1 \cdot 10^{-36}$  [2]. Предполагается, что вариации в локусе rs3803662 могут влиять на экспрессию генов, расположенных далеко за пределами *TOX3*, так как локус находится в регионе с открытой конформацией хроматина, т.е. транскрипционно-активном регуляторном участке генома [7]. Обнаружено также, что этот локус находится внутри блока неравновесного сцепления (LD - linkage disequilibrium), который включает в себя 5'-конец гена *TOX3* с двумя другими ассоциированными с РМЖ полиморфизмами: rs12443621 и rs8051542 [2].

Целью настоящего исследования явилось определение возможности использования полиморфных локусов rs3803662, rs12443621, rs8051542 в качестве молекулярных маркеров РМЖ с учетом гормонального статуса и подтипов опухоли в казахской и русской этнических группах Казахстана.

**Материалы и методы.** Анализ распределения генотипов и частот аллелей полиморфных участков rs3803662, rs12443621, rs8051542 гена *TOX3* среди двух основных этнических групп РК – казахи и русские – выполнен методом «случай-контроль».

В исследовании участвовали 677 женщин с диагнозом РМЖ, из них 380 женщин казахской и 297 женщин русской национальности, средний возраст которых составил  $49,8 \pm 10,9$  и  $53,9 \pm 11,7$ , соответственно. Контрольная группа включала 639 практически здоровых женщин без клинических проявлений онкологических заболеваний в семейном анамнезе, в которую вошли 355 женщин казахской и 284 женщин русской национальности (средний возраст  $49,29 \pm 6,9$  и  $49,8 \pm 7,2$ , соответственно).

Забор крови пациентов с РМЖ, классификация опухолей по системе TNM и иммуногистохимический анализ проводился на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии МЗ

РК, Алматы и Алматинского онкологического диспансера. Забор образцов крови контрольной группы осуществлялся в Городском центре крови, Алматы. От каждого донора было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для исследования служила ДНК, выделенная из лейкоцитов венозной крови с использованием набора «Qiagen», США в соответствии с рекомендуемыми протоколами.

Тестирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) с использованием олигонуклеотидных праймеров, специфичных к участкам гена *TOX3*: rs3803662 (F 5'-TTGTCATCCAAAGCACCAAC-3' и R 5'-GGCTGAACAAATGAAAGCTGA-3'), rs8051542 (F 5'-GGAAGTCACATCGCATCAAA-3' и R 5'-TCGAATGCCGATTAACGGT-3') и rs12443621 (F 5'-TTGACGTTTATGCATTAGGC-3' и R 5'-AGGCCCAATAATTGGAAT-3'). Последовательность олигонуклеотидных праймеров подбиралась с использованием программы Primer 3 (v.0.4.0).

Полимеразную цепную реакцию проводили в 10 мкл амплификационной смеси, которая включала в себя следующие компоненты: 60 мМ Трис-НСІ (рН 8,8); 166 мМ  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ; 0,1% Tween-20; 1,5 мМ  $\text{MgCl}_2$ , по 4 пМ каждого из праймеров и смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) по 0,2 мМ каждого, *Taq*-ДНК полимераза (5 ед/мкл). Реагенты для полимеразной цепной реакции были получены от фирмы «СибЭнзим» (Россия). В работе использовали амплификатор T-100 фирмы «Bio-Rad». Оптимизация и отработка условий ПЦР реакции проводилась индивидуально для каждого локуса исследуемых генов при градиентном спектре температур для подбора оптимальной температуры для каждой пары праймеров. Рестрикцию продуктов ПЦР проводили соответствующей эндонуклеазой рестрикции («СибЭнзим») в течение 3 часов. Температурные режимы амплификации, а также соответствующие эндонуклеазы рестрикции приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Температурный режим амплификации и рестриктиаза для трех полиморфных локусов гена *TOX3*

Локус	Температурный режим амплификации	Рестриктаза
rs3803662	95°C – 3 мин, 35 циклов (95°C – 30 с, 62°C – 40 с, 72°C – 30 с), 72°C – 5 мин	<i>Bst</i> MAI
rs8051542	95°C – 3 мин, 35 циклов (95°C – 30 с, 64°C – 30 с, 72°C – 30 с), 72°C – 3 мин	<i>Fok</i> I
rs12443621	95°C – 3 мин, 35 циклов (95°C – 30 с, 59°C – 30 с, 72°C – 40 с), 72°C – 3 мин	<i>Bse</i> 3DI

Продукты реакции анализировали методом электрофореза в 8%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) с последующей окраской в растворе бромистого этидия и визуализацией в УФ в гель-документирующей системе GelDoc фирмы «BioRad» (США).

Достоверность различий (критерий  $\chi^2$ ), показатель отношения шансов OR (odds ratio) и доверительный интервал (95%CI) рассчитывали при помощи программы Statistica 2005. Распределение частот аллелей и генотипов в исследуемых популяциях проверяли на соответствие распределению Харди-Вайнберга.

### Результаты и обсуждение.

В процессе исследования были определены генотипы трех полиморфных сайтов изучаемого гена, продукты амплификации и рестрикции которых приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Продукты амплификации и рестрикции трех полиморфных локусов гена *TOX3*

Локус	ПЦР-фрагмент (пн)	Размеры рестрицированных сайтов
rs3803662	202	С аллель – 202 пн, Т аллель – 123 пн, 79 пн
rs8051542	241	С аллель – 241 пн, Т аллель 149 пн, 92 пн
rs12443621	212	G аллель – 212 пн, А аллель – 178 пн, 34 пн

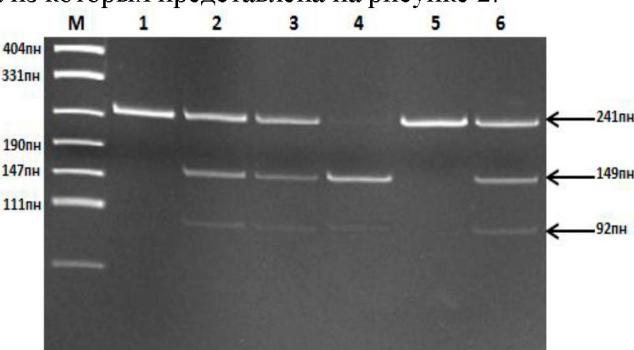
По данным генотипирования локусов rs8051542, rs3803662, rs12443621 был проведен статистический анализ как для общих выборок, так и для выборок, образованных в результате стратификации опухолей на подтипы, а также разделения исследуемых на возрастные категории. Данные статистического анализа для неразделенных групп русской и казахской популяций приведены в таблице 3.

Таблица 3 - Частоты аллелей и распределение генотипов в трех полиморфных локусах гена *TOX3* среди больных РМЖ и в контроле в казахской и русской этнических группах

Аллель, генотип	РМЖ n = 339	Контроль n = 344	$\chi^2$	p	OR	95% CI
rs8051542						
Казахская этническая группа						

C	459 (0,677)	483 (0,702)	1,14	0,57	0,89	0,71 – 1,12		
T	219 (0,323)	205 (0,298)			1,12	0,89 – 1,41		
C/C	157 (0,463)	169 (0,491)			0,89	0,66 – 1,21		
C/T	145 (0,428)	145 (0,422)			1,03	0,76 – 1,39		
T/T	37 (0,109)	30 (0,087)			1,28	0,77 – 2,13		
Русская этническая группа								
C	285 (0,561)	312 (0,574)	1,14	0,57	0,95	0,74 – 1,21		
T	223 (0,439)	232 (0,426)			1,05	0,82 – 1,34		
C/C	83 (0,327)	87 (0,320)			1,03	0,72 – 1,49		
C/T	119 (0,469)	138 (0,507)			0,86	0,61 – 1,21		
T/T	52 (0,205)	47 (0,173)			1,23	0,80 – 1,91		
rs3803662								
Казахская этническая группа								
C	397 (0,584)	396 (0,576)	0,12	0,94	1,03	0,83 – 1,28		
T	283 (0,416)	292 (0,424)			0,97	0,78 – 1,20		
C/C	122 (0,359)	119 (0,346)			1,06	0,77 – 1,45		
C/T	153 (0,450)	158 (0,459)			0,96	0,71 – 1,30		
T/T	65 (0,191)	67 (0,195)			0,98	0,67 – 1,43		
Русская этническая группа								
C	343 (0,700)	374 (0,685)	2,05	0,36	1,07	0,82 – 1,40		
T	147 (0,300)	172 (0,315)			0,93	0,72 – 1,21		
C/C	119 (0,486)	134 (0,491)			0,98	0,69 – 1,38		
C/T	105 (0,429)	106 (0,388)			1,18	0,83 – 1,68		
T/T	21 (0,086)	33 (0,121)			0,68	0,38 – 1,21		
rs12443621								
Казахская этническая группа								
A	304 (0,458)	285 (0,418)	2,08	0,35	1,18	0,95 – 1,46		
G	360 (0,542)	397 (0,582)			0,85	0,69 – 1,05		
A/A	74 (0,223)	65 (0,191)			1,22	0,84 – 1,77		
A/G	156 (0,470)	155 (0,455)			1,06	0,79 – 1,44		
G/G	102 (0,307)	121 (0,355)			0,81	0,58 – 1,11		
Русская этническая группа								
A	243 (0,486)	293 (0,527)	1,71	0,42	0,85	0,67 – 1,08		
G	257 (0,514)	263 (0,473)			1,18	0,93 – 1,50		
A/A	61 (0,244)	80 (0,288)			0,80	0,54 – 1,18		
A/G	121 (0,484)	133 (0,478)			1,02	0,73 – 1,44		
G/G	68 (0,272)	65 (0,234)			1,22	0,83 – 1,81		

**Полиморфизм в локусе rs8051542.** В результате исследований были получены электрофорограммы с продуктами амплификации и рестрикции для полиморфного локуса rs8051542 гена *TOX3*, одна из которых представлена на рисунке 2.



M – маркер молекулярной массы, дорожки: 1,5 – генотип С/С; 2,3,6 – генотип С/Т; 4 – генотип Т/Т

Рисунок 1– Электрофорограмма продуктов амплификации и рестрикции полиморфного локуса rs8051542 гена *TOX3*

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, для общих выборок казахов и русских достоверных различий в распределении генотипов и частот аллелей между пациентами и здоровой группой не обнаружено. Во всех изученных этнических группах контрольная выборка и группа больных РМЖ соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

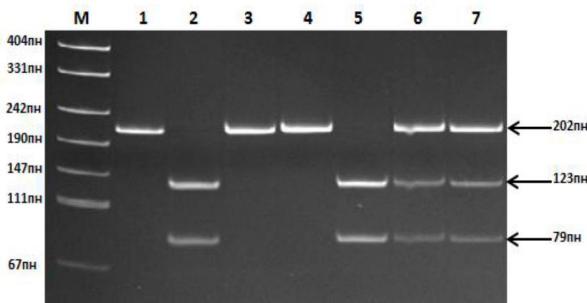
Однако, при разделении пациентов в соответствии с эстрогеновым (ER+/-), прогестероновым

(PR+/-) и HER2+/- статусом опухолей выявлены ассоциации с риском РМЖ в казахской популяции. Так частота минорного Т аллеля в группе больных статистически значимо превышало частоту данного аллеля в контрольной выборке при ER+ ( $p=0.049$ ,  $\chi^2=3.87$ , OR=1.34; 95%CI: 1.00–1.79), PR+ ( $p=0.018$ ,  $\chi^2=5.57$ , OR=1.45; 95%CI: 1.06–1.96) опухолях, а также для ER+/PR+/HER2- типа РМЖ ( $p=0.035$ ,  $\chi^2=4.43$ , OR=1.47; 95%CI: 1.03–2.11). Использование доминантной модели также показало, что комбинация генотипов С/T+T/T имеет рисковой характер для РМЖ с PR+ статусом опухоли ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.14$ , OR=1.63; 95%CI: 1.07–2.49).

Анализ распределения генотипов в казахской группе больных РМЖ с ER- статусом опухоли показал, что частота встречаемости генотипа С/T достоверно ниже в группе пациентов по сравнению со здоровой выборкой. Величина отношения шансов OR=0.41 (95%CI: 0.21–0.81,  $p=0.03$ ,  $\chi^2=7.05$ ), характеризует данный генотип как протективный. Распределение аллелей и генотипов в группе пациентов не укладывалось в равновесие Харди-Вайнберга.

Результаты исследования, описывающие распространенность полиморфного локуса rs8051542 гена *TOX3* при РМЖ, полученные в мировых популяциях носят неоднозначный характер. Положительная ассоциация локуса rs8051542 как с ER+ и PR+, так и ER- и PR- РМЖ, а также с повышенным риском возникновения отдаленных метастазов была обнаружена в популяции тунисских женщин [8]. Ассоциация только с ER+ статусом опухоли выявлена в южно-китайской популяции, а также в популяции китайских женщин Шанхая [9, 10, 11]. Однако в изученной африканской популяции ассоциаций полиморфизма с подтипами РМЖ не выявлено [12].

**Полиморфизм в локусе rs3803662.** На рисунке 1 представлена электрофореграмма для полиморфного локуса rs3803662.



М – маркер молекулярной массы; дорожки: 1,3,4 – генотип С/С; 2,5 – генотип Т/Т; 6,7 – генотип С/Т  
Рисунок 2 – Электрофореграмма продуктов ПЦР-ПДРФ полиморфного локуса rs3803662 гена *TOX3*

Результаты генотипирования гена в казахской и русской этнической группе не выявили статистически значимых различий между пациентами и контрольной группой (таблица 3). Распределение генотипов и аллелей в двух контрольных популяциях соответствует равновесию Харди-Вайнберга.

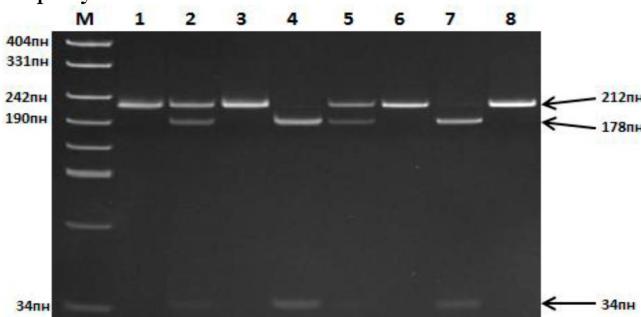
Изучение ассоциаций rs3803662 с РМЖ в мировых популяциях показало неоднозначные результаты. Обнаружено, что наличие минорного аллеля в данном полиморфном сайте повышал риск РМЖ среди носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [13]. В ходе широкомасштабного исследования в большой популяции европейских женщин, проведенного Международной ассоциацией по изучению РМЖ (Breast Cancer Association Consortium), обнаружено, что полиморфизм в сайте rs3803662 ассоциирован со всеми типами РМЖ, но ассоциация с ER+ и люминальным типом (ER+/PR+/HER2-) оказалась сильнее чем с ER- и тройным негативным раком [14]. В других работах показано, что носительство рискового аллеля Т локуса rs3803662 коррелирует с худшей выживаемостью при РМЖ люминального типа А, а также чаще наблюдалось при дольковой карциноме и диагнозе рака ранее 60 лет [3, 15]. Данные об ассоциированности rs3803662 с РМЖ подтверждаются GWAS-исследованиями в популяциях китайских [11], японских [16] и сардинских женщин [17]. В то же время, в популяции афроамериканских женщин минорный Т аллель имел протективный характер [7], а изучение аналогичной популяции другими авторами не выявило ассоциации между полиморфизмом rs3803662 и РМЖ [12, 18]. Также не обнаружено какого-либо эффекта полиморфизма в когортах южно-китайских [9], тунисских [8], испанских женщин [19].

Исследования, проведенные на культуре клеток с целью выяснения молекулярных основ

ассоциации этого полиморфизма с РМЖ, показали, что наличие минорного аллеля rs3803662 коррелирует с понижением экспрессии гена *TOX3* в клетках РМЖ по сравнению с нормальной тканью, в том числе в клетках ER+ опухоли. [3, 20].

В соответствии с полученными нами результатами данный полиморфизм не может быть использован как маркер РМЖ ни в казахской, ни в русской этнических группах Казахстана.

**Полиморфизм локуса rs12443621.** Электрофорограмма продуктов амплификации и рестрикции представлена на рисунке 3.



M – маркер молекулярной массы; дорожки: 1,3,5,8 – генотип G/G; 2,5 – генотип A/G; 3,6,8 – генотип A/A  
Рисунок 3 – Электрофорограмма продуктов амплификации и рестрикции полиморфного варианта rs12443621 гена *TOX3*

В результате анализа не обнаружено статистически значимых различий ни в казахской, ни в русской популяциях. В подгруппах пациентов с различным гормональным статусом опухоли по сравнению с контрольной выборкой статистически достоверных различий в распределении генотипов и частот аллелей также не выявлено. Во всех изученных группах контрольная выборка и группа больных РМЖ соответствовали равновесию Харди-Вайнберга.

При разделении пациентов и здоровых лиц русской этнической группы на возрастные категории обнаружено статистически достоверное повышение риска развития РМЖ у носителей мутантного G аллеля среди женщин младше 60 лет ( $p=0.02$ ,  $\chi^2=5.57$ , OR=1.41; 95%CI:1.06–1.87).

При изучении полиморфизма rs12443621 на выборках различного этнического происхождения данный локус был определен как рисковой для общей выживаемости пациентов с РМЖ в когорте американских женщин с начальной стадией заболевания [21]. Также в результате исследования на смешанной этнической группе было выявлено, что присутствие хотя бы одного рискового аллеля полиморфизма rs12443621 гена *TOX3* ассоциировано с увеличением маммографической плотности молочной железы – еще одного рискового фактора развития РМЖ [22]. В общей китайской популяции генотип A/G+G/G был статистически значимо ассоциирован с ER-позитивным РМЖ по сравнению с генотипом A/A [23], в то время как в популяциях южно-китайских, Шанхайских и тунисских женщин ассоциаций не обнаружено [11,9,8].

Таким образом, по результатам нашего исследования в казахской популяции выявлены статистически достоверные различия в частоте аллелей в полиморфном сайте rs8051542 гена *TOX3* между группами пациентов с РМЖ, имеющих ER+, PR+ и ER+/PR+/HER2- статус опухоли и здоровой выборкой. Генотип С/T для группы больных казашек с PR- статусом РМЖ определялся как протективный. В русской этнической группе выявлена ассоциация рискового типа аллеля G локуса rs12443621 с РМЖ у женщин моложе 60 лет.

Значения статистических различий по частоте встречаемости аллелей и распределению генотипов указывают на возможность рассматривать данные полиморфизмы в качестве потенциальных геномных маркеров риска РМЖ в казахской и русской этнических группах Республики Казахстан.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кулигина Е.П. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. - 2010. - Т.11. - №4. - С. 203-216.
- [2] Nathanson K.L. et al. Breast cancer genetics: what we know and what we need // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P.552 - 556.
- [3] Gudmundsdottir E.Th., Barkardottir R.B., Arason A., Gunnarsson H., Laufey et al. The risk allele of SNP rs3803662 and the mRNA level of its closest genes *TOX3* and *LOC643714* predict adverse outcome for breast cancer patients // BMC Cancer. - 2012. - Vol. 12. - doi:10.1186/1471-2407-12-621.

- [4] Shan J. TNRC9 downregulates BRCA1 expression and promotes breast cancer aggressiveness // *Cancer Res.* – 2013. – V. 73 (9). – P. 2840-2849.
- [5] Shauna H. Yuan, Qiub Z., Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons // *Proc.Natl.Acas.Sci. USA.* - 2009. - Vol. 106(8). - P.2909–2914.
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TOX3>
- [7] Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer // *Nature Genet.* – 2007. – V. 39. – P. 865-869.
- [8] Shan J., Mahfoudh W., Dsouza S.P., Hassen E., Bouaouina N. et al. Genome-Wide Association Studies (GWAS) breast cancer susceptibility loci in Arabs: susceptibility and prognostic implications in Tunisians // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 135. – P. 715-724.
- [9] He X., Yao G., Li F., Li M., Yang X. Risk-Association of Five SNPs in *TOX3/LOC643714* with Breast Cancer in Southern China // *Int. J. Mol. Sci.* - 2014. - Vol.15. - P. 2130-2141.
- [10] Long J., Cai Q., Shu X.O., Qu S., Li C. et al. Identification of a functional genetic variant at 16q12.1 for breast cancer risk: Results from the Asia Breast Cancer Consortium // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6, e1001002.
- [11] Long J., Shu X.O., Cai Q., Gao Y.T., Zheng Y., Li G. et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2010. - Vol. 19. - P. 2357–2365.
- [12] Zheng W., Qiuyin Cai Q., Lisa B. Signorello L.B. Long J., Hargreaves M.K. et al. Evaluation of 11 Breast Cancer Susceptibility Loci in African-American Women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* -2009. - Vol. 18. - P. 2761–2764.
- [13] Antoniou A.C., Beesley J., McGuffog L., Siniilnikova O.M., Healey S. et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction // *Cancer Res.*- 2010. - Vol. 70(23). - P.9742-9754.
- [14] Broeks A., Schmidt M.K., Sherman M.E., Couch F.J., Hopper J.L. et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium // *Hum. Mol. Genet.* - 2011. - Vol. 20 (16). - P. 3289–3303.
- [15] Huijts P., Vreeswijk M., Kroese-Jansema K., Jacobi C., Seynaeve C. et al. Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases // *Breast Cancer Research.* – 2007. - doi:10.1186/bcr1793.
- [16] Low S.-K., Takahashi A., Ashikawa K., Inazawa J., Miki Y., Kubo M. et al. Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population // *PlosOne.* – 2013. - Vol. 8 (10).
- [17] Palomba G., Loi A., Porcu E., Cossu A., Zara I. et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population // *BMC Cancer.* – 2015. - doi 10.1186/s12885-015-1392-9.
- [18] Cozier Y.C., Ruiz-Narváez E.A., McKinnon C.J., Berman J.S., Rosenberg L. et al. Polymorphisms in the TOX3/LOC643714 Locus and Risk of Breast Cancer in African-American Women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2010. - Vol.19. - P.1320-1327.
- [19] Slattery M.L., Baumgartner K.B., Giuliano A.R., Byers T., Herrick J.S., Wolff R.K. Replication of five GWAS-identified loci and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women living in the Southwestern United States // *Breast Cancer Res Treat.* - 2011. - Vol. 129. – P. 531–539.
- [20] Riaz M., Berns E.M., Sieuwerts A.M., Ruigrok-Ritstier K., de Weerd V et. al. Correlation of breast cancer susceptibility loci with patient characteristics, metastasis-free survival, and mRNA expression of the nearest genes // *Breast Cancer Res Treat.* – 2012. – Vol. 133(3). – P. 843–851.
- [21] Bayraktar S., Thompson P.A., Yoo S.Y., Do K.A., Sahin A.A. et.al. The relationship between eight GWAS-Identified single-nucleotide polymorphisms and primary breast cancer outcomes // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18(5). – P.493-500.
- [22] Woolcott C.G., Maskarinec G., Haiyan C.A., Verheus M., Pagano I.S. et.al. Association between breast cancer susceptibility loci and mammographic density: the Multiethnic Cohort // *Breast Cancer Research.* – 2009. – Vol. 11 (1). - doi: 10.1186/bcr2229.
- [23] Liang J., Chen P., Hu Z., Shen H., Wang F. et.al. Genetic variants in trinucleotide repeat-containing 9 (TNRC9) are associated with risk of estrogen receptor positive breast cancer in a Chinese population // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2010. – Vol. 124. – P. 237–241.

## REFERENCES

- [1] Kulagina E.S. Epidemiological and molecular aspects of breast cancer. *Practical Oncology*, 2010, T.11, №4, C. 203-216 (in Russ.).
- [2] Nathanson K.L. et al. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat. Med.* 2001, Vol. 7, P.552 - 556 (in Eng.).
- [3] Gudmundsdottir E.Th., Barkardottir R.B., Arason A., Gunnarsson H., Laufey et al. The risk allele of SNP rs3803662 and the mRNA level of its closest genes TOX3 and LOC643714 predict adverse outcome for breast cancer patients. *BMC Cancer*, 2012, Vol. 12, doi:10.1186/1471-2407-12-621. (in Eng.).
- [4] Shan J. TNRC9 downregulates BRCA1 expression and promotes breast cancer aggressiveness. *Cancer Res*, 2013, V. 73 (9), P. 2840-2849 (in Eng.).
- [5] Shauna H. Yuan, Qiub Z., Ghosh A. TOX3 regulates calcium-dependent transcription in neurons. *Proc.Natl.Acas.Sci. USA*, 2009, Vol. 106(8), P.2909–2914 (in Eng.).
- [6] <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TOX3>
- [7] Stacey S. N., Manolescu A., Sulem P., Rafnar T., Gudmundsson J. et al. Common variants on chromosomes 2q35 and 16q12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer. *Nature Genet*, 2007, V. 39, P. 865-869 (in Eng.).

- [8] Shan J., Mahfoudh W., Dsouza S.P., Hassen E., Bouaouina N. et al. Genome-Wide Association Studies (GWAS) breast cancer susceptibility loci in Arabs: susceptibility and prognostic implications in Tunisians. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, Vol. 135, P. 715–724 (in Eng.).
- [9] He X., Yao G., Li F., Li M., Yang X. Risk-Association of Five SNPs in *TOX3/LOC643714* with Breast Cancer in Southern China. *Int. J. Mol. Sci.*, 2014, Vol. 15, P. 2130-2141 (in Eng.).
- [10] Long J., Cai Q., Shu X.O., Qu S., Li C. et al. Identification of a functional genetic variant at 16q12.1 for breast cancer risk: Results from the Asia Breast Cancer Consortium. *PLoS Genet*, 2010, Vol. 6, e1001002 (in Eng.).
- [11] Long J., Shu X.O., Cai Q., Gao Y.T., Zheng Y., Li G. et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2010, Vol. 19, P. 2357–2365. (in Eng.).
- [12] Zheng W., Qiuyin Cai Q., Lisa B. Signorello L.B. Long J., Hargreaves M.K. et al. Evaluation of 11 Breast Cancer Susceptibility Loci in African-American Women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2009, Vol. 18, P. 2761–2764 (in Eng.).
- [13] Antoniou A.C., Beesley J., McGuffog L., Sinilnikova O.M., Healey S. et al. Common breast cancer susceptibility alleles and the risk of breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: implications for risk prediction. *Cancer Res*, 2010, Vol. 70(23), P.9742-9754 (in Eng.).
- [14] Broeks A., Schmidt M.K., Sherman M.E., Couch F.J., Hopper J.L. et al. Low penetrance breast cancer susceptibility loci are associated with specific breast tumor subtypes: findings from the Breast Cancer Association Consortium. *Hum. Mol. Genet*, 2011, Vol. 20 (16), P. 3289–3303 (in Eng.).
- [15] Huijts P., Vreeswijk M., Kroese-Jansem K., Jacobi C., Seynaeve C. et al. Clinical correlates of low-risk variants in FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 and 8q24 in a Dutch cohort of incident breast cancer cases. *Breast Cancer Research*, 2007, doi:10.1186/bcr1793 (in Eng.).
- [16] Low S.-K., Takahashi A., Ashikawa K., Inazawa J., Miki Y., Kubo M. et al. Genome-Wide Association Study of Breast Cancer in the Japanese Population. *PlosOne*, 2013, Vol. 8 (10) (in Eng.).
- [17] Palomba G., Loi A., Porcu E., Cossu A., Zara I. et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population. *BMC Cancer*, 2015, doi 10.1186/s12885-015-1392-9 (in Eng.).
- [18] Cozier Y.C., Ruiz-Narváez E.A., McKinnon C.J., Berman J.S., Rosenberg L. et al. Polymorphisms in the *TOX3/LOC643714* Locus and Risk of Breast Cancer in African-American Women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2010, Vol.19, P.1320-1327 (in Eng.).
- [19] Slattery M.L., Baumgartner K.B., Giuliano A.R., Byers T., Herrick J.S., Wolff R.K. Replication of five GWAS-identified loci and breast cancer risk among Hispanic and non-Hispanic white women living in the Southwestern United States. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, Vol. 129, P. 531–539 (in Eng.).
- [20] Riaz M., Berns E.M., Sieuwerts A.M., Ruigrok-Ritstier K., de Weerd V. et. al. Correlation of breast cancer susceptibility loci with patient characteristics, metastasis-free survival, and mRNA expression of the nearest genes. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, Vol. 133(3), P. 843–851 (in Eng.).
- [21] Bayraktar S., Thompson P.A., Yoo S.Y., Do K.A., Sahin A.A. et.al. The relationship between eight GWAS-Identified single-nucleotide polymorphisms and primary breast cancer outcomes. *Oncologist*. 2013, Vol. 18(5), P.493-500 (in Eng.).
- [22] Woolcott C.G., Maskarinec G., Haiman C.A., Verheus M., Pagano I.S. et.al. Association between breast cancer susceptibility loci and mammographic density: the Multiethnic Cohort. *Breast Cancer Research*, 2009, Vol. 11 (1), doi: 10.1186/bcr2229 (in Eng.).
- [23] Liang J., Chen P., Hu Z., Shen H., Wang F. et.al. Genetic variants in trinucleotide repeat-containing 9 (*TNRC9*) are associated with risk of estrogen receptor positive breast cancer in a Chinese population. *Breast Cancer Res. Treat*, 2010, Vol. 124, P. 237–241 (in Eng.).

## ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЛАРЫНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСІГІНІҢ ГОРМОНАЛДЫ ДӘРЕЖЕСІ ЖӘНЕ TOX3 ГЕНИНІҢ ӨЗГЕРГІШТІГІ

**Неупокоева А.С., Мукушкина Д.Д., Абайлдаев А.О., Мирошник Т.Н., Хансентова А.К., Балмұханов Т.С.,  
академик НАН РК Н.А. Айтхожина**

ҚР ЕФМ ФК «М.Ә. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохими институты» РМК, Алматы қ.

**Tірек сөздер:** сүт безі iciri, *TOX3* ген, полиморфизм, ісіктің гормоналды дәрежесі, Қазақстан популяциялары Түйіндеме. Қазақстан Республикасындағы орыс және қазақ этникалық топтары арасында *TOX3* генинің rs3803662, rs12443621 және rs8051542 аймактарындағы бірнуклеотидтік полиморфизм мен сүт безі ісігінің ассоциациясын зерттеу жұмыстары жүргізілді. Зерттеу жұмысының нәтижесінде *TOX3* генинің rs8051542 полиморфты сайтындағы аллельдердің кездесу жиілігі бойынша науқастар мен эстроген-позитивті (ER+), прогестерон-позитивті (PR+) және қазақ популяциясындағы ER+/PR+/HER2- ісік дәрежесі байқалған пациенттер мен бақылау топтарының арасында статистикалық сенімді өзгергіштіктер анықталды (p=0.049,  $\chi^2=3.87$ ; p=0.018,  $\chi^2=5.57$ ; p=0.035,  $\chi^2=4.43$ ). Сонымен қатар қазақ этникалық тобындағы пациенттерді сау адамдармен салыстырғанда теріс-прогестерон СВІ-ң типті байқалды, яни статистикалық көрсеткіштер : p=0.03,  $\chi^2=7.05$ , С/Т генотипі протективті қасиетке ие. Орыс этникалық тобындағы жастары 60-тан төмөн әйел адамдарда rs12443621 локусының G аллелі мен СВІ-ң ассоциациясы анықталды (p=0.02,  $\chi^2=5.57$ ).

Поступила 24.08.2015 г.