

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

ISSN 2224-5227

Volume 5, Number 303 (2015), 139 – 144

UDC 577.21

**ASSOCIATION OF VARIABILITY IN ZNF365 GENE WITH BREAST CANCER IN
KAZAKHSTAN POPULATIONS**

**Khodayeva A., Abaildayev A., Shertai M., Khanseitova A.,
Balmukhanov T., Aitkhozhina N.**

imbbitimur@mail.ru

Aitkhozhin Institute of molecular biology and biochemistry, Almaty, Kazakhstan

Keywords: ZNF365 gene; variable region; breast cancer; Kazakhstan.

Goal. The aim of the study was to analyze the association of two variable regions (*rs10995190, rs10761659*) in ZNF365 gene with breast cancer (BC) in Kazakh and Russian ethnic groups in Kazakhstan.

Methods. The case-control study of association of two variable regions in ZNF365 gene with breast cancer in Kazakh and Russian ethnic women groups in Kazakhstan included 625 samples of DNA extracted from patients' venous blood with breast cancer and 692 control DNA samples of healthy women. Genotyping was performed using polymerase chain reaction and analysis of restriction fragment length polymorphism. Statistical analysis was performed using Pearson (χ^2) test with a p-value ($p<0.05$).

Results. The association in variable region *rs10995190* in ZNF365 gene with breast cancer was shown in Kazakh ethnic group. Significant differences in allele frequencies ($p=0.03$) and genotypes distribution ($p=0.04$) were detected between patients and corresponding controls. The association in variable region *rs10995190* with breast cancer in Russian ethnic group was not found. No statistically significant in allele frequencies and genotypes distribution in variable region *rs10761659* in ZNF365 gene were registered in both Kazakh and Russian ethnic groups.

Conclusions. Association of variable region *rs10995190* in ZNF365 gene with breast cancer in Kazakh ethnic group shows the possible contribution of this region into development of breast cancer. Ambiguous data of global studies show the importance ethnicity in such a polygenic disease like breast cancer.

УДК 577.21

**АССОЦИАЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ В ГЕНЕ ZNF365
С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ КАЗАХСТАНА**

**Ходаева А., Абайлдаев А., Шертай М., Хансейтова А.,
Балмуханов Т., Айтхожина Н.**

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

Ключевые слова: ген ZNF365; вариабельный участок; рак молочной железы; Казахстан.

Цель. Целью исследования было проведение анализа ассоциаций двух вариабельных участков (*rs10995190, rs10761659*) гена ZNF365 с раком молочной железы (РМЖ) в казахской и русской этнических группах Казахстана.

Методы. Методом случай-контроль проведен ассоциативный анализ двух вариабельных участков гена ZNF365 с РМЖ в казахской и русской этнических группах женщин Казахстана. Генотипирование проводилось с использованием методов полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Проанализировано 625 образцов ДНК, выделенных из венозной крови пациенток, больных РМЖ и 692 контрольных образца ДНК здоровых женщин. Статистический анализ проводился с использованием критерия Пирсона (χ^2) с уровнем достоверности $p<0.05$.

Результаты. Выявлена статистически достоверная ассоциация вариабельного участка *rs10995190* гена ZNF365 с РМЖ в казахской этнической группе (по частотам аллелей ($p=0.03$) и распределению генотипов ($p=0.04$)). В русской этнической группе ассоциация данного участка с РМЖ не выявлена. Исследование вариабельного участка *rs10761659* гена ZNF365 как в казахской, так и в русской этнических группах не показало статистически достоверной ассоциации с РМЖ.

Выводы. Выявленная ассоциация вариабельного участка *rs10995190* гена ZNF365 с РМЖ в казахской этнической группе говорит о возможном вкладе данного участка в развитие РМЖ. Неоднозначные данные мировых исследований показывают важность учета этнических принадлежностей в таком полигенном

заболевании как РМЖ.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний, диагностированных среди женщин во всем мире, в том числе и среди женщин Казахстана. Каждый год в Казахстане РМЖ выявляют у четырех тысяч женщин. В последние годы РМЖ входит в тройку по смертности среди казахстанских женщин. Заболеваемость РМЖ в Казахстане одна из самых высоких среди центральноазиатских республик и все чаще диагноз ставится в молодом возрасте (до 35 лет).

В настоящее время известно несколько генов повышенного (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*) и умеренного (*CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* и *PALB2*) риска РМЖ [1, 2, 3]. Исследования других генов как кандидатов РМЖ в различных популяциях и этнических группах поможет расширить этот список, а, следовательно, и новых мишней для лечения заболевания.

Ассоциативные геномные исследования (GWAS), широко используемые для выявления ассоциаций генов с многофакторными заболеваниями, проводимые среди европейских и азиатских популяций, выявляют новые гены предрасположенности к РМЖ. Крупные GWAS исследования Lindstrom S. et al. [4], Turnbull C. et al. [5], Cai Q. et al. [6], азиатских и европейских популяций указывают на ассоциацию относительно недавно описанного гена *ZNF365* с такими предраковыми состояниями как низкая плотность молочных желез, а также риском РМЖ.

Ген *ZNF365* был обнаружен Gianfrancesco F. et al. [7] среди заболевших почечнокаменной болезнью в итальянской деревне. Свое название он получил благодаря наличию C2H2 домену, принадлежащего семейству «цинковых пальцев». Ген *ZNF365* участвует не только в развитии почечнокаменной болезни, он, благодаря наличию цинкового домена, выступает в качестве транскрипционного фактора гена *TP53* при дисфункции теломер. Потеря функций *ZNF365*, как указывает Zhang Y., приводит к неполной репликации ломких сайтов хромосом и теломер, аномальному расхождению сестринских хроматид и увеличению анеуплоидии [8]. Исследуемый ген играет важную роль в процессе гомологичной рекомбинации, митотическом делении, динамике центросом и восстановлении репликативной вилки при стрессовых состояниях клетки. Помимо этого, экспрессия *ZNF365* подавляется при трижды-негативном типе РМЖ [9]. Исследование носителей мутаций *BRCA2* показывает, что ген *ZNF365* может выступать геном риска РМЖ [10].

Целью исследования было проведение ассоциативного анализа двух вариабельных участков *rs10995190* и *rs10761659* гена *ZNF365* с РМЖ в казахской и русской этнических группах Казахстана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования

В популяционное исследование методом случай-контроль включили 625 образцов женщин, больных раком молочной железы, полученных на базе Казахского НИИ онкологии и радиологии и Алматинского онкологического диспансера г. Алматы, собранных в течение 2011-2014 годов. Диагноз пациентов подтвержден иммуногистохимически. В качестве контроля использовали 692 образца практически здоровых женщин-доноров без РМЖ в семейном анамнезе, полученные в Городском центре крови г. Алматы. Каждый пациент и донор был проинформирован о проведении исследований.

Выделение ДНК

Выделение геномной ДНК из образцов периферической крови проведено с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, США) по прилагающимся протоколам.

Генотипирование участков гена *ZNF365*

Для выявления генотипов использовали метод анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) продуктов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для определения однонуклеотидных замен в участках *rs10995190* и *rs10761659* использовали прямой и обратный праймеры (таблица 1). ПЦР смесь содержала от 50 до 200 нг геномной ДНК, ПЦР буфера (60 мМ Трис-HCl (рН 8,5); 25 мМ KCl; 1,5-3,0 мМ MgCl₂; 0,1% Тритон X-100; 10 мМ 2-меркаптоэтанола), 10 мМ дезоксинуклеотид трифосфатов, по 4 пМ каждого из праймеров (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) и одну ед. Таq ДНК-полимеразы (Сибэнзим, Россия). Условия амплификации указаны в таблице 1. Размеры ПЦР-ПДРФ продуктов указаны в таблице 2. Рестрикционный анализ проводился с использованием одной единицы фермента (Сибэнзим, Россия) (таблица 2).

Таблица 1. Последовательность праймеров и условия амплификации исследуемых участков.

Участок	Праймеры	Условия амплификации
ZNF365 rs10995190	F 5'-CAATGGTTGTCCAAGTGC-3' R 5'-GGGTGGCTAACCTTCAT-3'	94°C-5 мин, 35 цик. (94°C-30 с, 65,5°C-30 с, 72°C-40 с), 72°C-5 мин.
ZNF365 rs10761659	F 5'-GGATTCTCGGATGATGAGG-3' R 5'-AGTCAAAGAGGAGGGCGTT-3'	95°C-3 мин, 35 цик. (95°C-30 с, 64°C-30 с, 72°C-40с), 72°C-5 мин.

F – прямой праймер, R – обратный праймер.

Разделение продуктов ПЦР реакции проводилось методом электрофореза в 8% полиакриламидном геле, с окраской в бромистом этидии и визуализацией в ультрафиолетовом свете.

Таблица 2. Размер ПЦР продукта, размеры рестрикционных фрагментов и эндонуклеазы рестрикции исследуемых участков.

Участок	Размер продукта	ПЦР	Размер рестрикционных фрагментов	Эндонуклеаза рестрикции
ZNF365 rs10995190	182 пн.	G аллель – 182 пн. А аллель – 154, 28 пн.		AcsI
ZNF365 rs10761659	224 пн.	G аллель – 160, 64 пн. А аллель – 224 пн.		Bst4CI

пн. – последовательность пар нуклеотидов.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использование программы Statistica 5.0. Сравнение частот аллелей и распределение генотипов проводилось с использованием стандартного критерия Пирсона (χ^2). Для отклонения нулевой гипотезы принимали уровни значимости $p<0,05$, что считалось статистически достоверным. Ассоциацию между заболеванием и аллелями/генотипами оценивали при помощи показателя отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе проведено исследование вариабельности двух участков rs10995190 и rs10761659 гена ZNF365 с последующим сравнением частот аллелей и распределения генотипов в группе пациентов и контроле с учетом этнической принадлежности. Распределение генотипов и частот аллелей соответствовало равновесию Харди-Вайнберга. Результаты статистического анализа данных участков представлены в таблицах 3 и 4.

Группу пациентов, страдающих раком молочной железы (группа случая) составили 368 и 253 женщины казахской и русской этнической группы, соответственно. В контрольную группу сравнения вошли 389 здоровых женщин казахской этнической группы и 306 русской этнической группы. Средний возраст группы случая составил 50,9 казахской и 56 русской этнических групп (возраст 24-73 лет) и группы контроля 49,2 и 49,7 казахской и русской этнических групп, соответственно (возраст 40-83 лет).

Как следует из данных, приведенных в таблице 3, для полиморфизма в участке rs10995190 выявлена статистически достоверная ассоциация с РМЖ в казахской этнической группе. Статистически достоверные различия наблюдались при сравнении распределений генотипов ($p=0,04$) и по частотам аллелей ($p=0,03$) (табл. 3). В русской этнической группе не было выявлено статистически достоверных различий в частотах аллелей и распределении генотипов.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов в участке rs10995190.

Аллели/ Генотипы	Казахская этническая группа			Русская этническая группа			Отношение шансов (ДИ)	
	Случай (n=368)	Контроль (n=389)	P	Отношение шансов (ДИ)	Случай (n=253)	Контроль (n=306)	P	
G	0,931	0,898	0,03	1,52 (1,05-2,19)	0,824	0,837	0,58	0,92 (0,67-1,25)
A	0,069	0,102		0,66 (0,46-0,95)	0,176	0,163		1,09 (0,80-1,50)
GG	0,872	0,807		1,63 (1,10-2,42)	0,688	0,693		0,98 (0,68-1,40)
GA	0,117	0,183	0,04	0,59 (0,39-0,89)	0,273	0,288	0,36	0,93 (0,64-1,35)
AA	0,011	0,010		1,06 (0,26-4,26)	0,040	0,020		2,06 (0,74-5,74)

Выявлено, что частота референсного аллеля G значительно выше частоты эффекторного аллеля A (0,898 и 0,102 в казахской этнической группе, 0,837 и 0,163 – в русской этнической

группе) в группе контроля. Это обуславливает статистически доказанную достоверность ассоциации данного участка с РМЖ. Аллель G наиболее часто встречающийся референсный аллель по данным базы данных NCBI (National Center of Biotechnology Information). Глобальная частота минорного аллеля A по данных той же базы данных составляет 0,111, что близко к частоте встречаемости данного аллеля в казахской этнической группе (0,102) в настоящем исследовании. По данным международной базы данных HapMap (Haplotype Map) частота встречаемости аллеля A среди европейской популяции (CEU) составляет 0,128, в популяции китайцев (HCB) – 0,047, популяции японцев (JPT) – 0,052. Данные показывают близость русской этнической группы к популяции европейцев, а казахской этнической группы к азиатской популяции [11].

В соответствии со значениями отношения шансов развития заболевания, приведенных в таблице 3 видно, что данный участок может являться потенциальным фактором риска РМЖ. Однако для разных этнических групп аллель риска различна. Так для казахской этнической группы аллелью риска может являться G: ОШ=1,52; 95%ДИ:1,05-2,19. Но для русской этнической группы - аллелью риска A: ОШ=1,09; 95%ДИ:0,80-1,50. Похожая закономерность выявляется и при расчете ОШ для распределения генотипов: GG - ОШ=1,63; 95%ДИ:1,10-2,42 для казахской этнической группы и AA - ОШ=2,06; 95%ДИ:0,74-5,74 для русской этнической группы.

Полученные нами результаты коррелируют с другими исследованиями данного вариабельного участка. GWAS исследования ассоциаций различных генов с заболеваниями [12] показывают связь участка *rs10995190* гена *ZNF365* с риском развития РМЖ и плотностью молочной железы, выявляемой при маммографии. Исследование, проведенное путем объединения данных GWAS, HapMap и различных мета-анализов показали связь данного участка с повышением процента плотных участков молочной железы с достоверностью $p=1,49\times 10^{-16}$. Поиск ассоциации участка *rs10995190* с зоной плотности и процентом плотности тканей молочных желез, проведенный в мета-анализе [4] с 62 533 случаями РМЖ и 60 976 контролей, показывает высокий уровень достоверности ($p=1,50\times 10^{-37}$).

Группа ученых (Lindstrom S. et al.) в своей статье обращают внимание на то, что вариабельный участок *rs10995190* гена *ZNF365* ассоциирован с РМЖ [3]. Мета-анализ, проведенный с использованием данных пяти GWAS показывает, что эффекторный аллель A данного участка ассоциирован с низким уровнем плотности молочной железы, выявляемой при маммографии ($p=0,0004$) в одной фазе исследования. Общий результат после двух фаз исследовательский составил $p=9,6\times 10^{-10}$.

GWAS исследования популяции женщин Великобритании также подтверждают ассоциацию *rs10995190* с РМЖ ($p=6,1\times 10^{-8}$ на стадии 1; $p=1,4\times 10^{-8}$ на стадии 2; $p=5,1\times 10^{-15}$ - общее значение p) [5].

В своем исследовании 20 генетических локусов, основанном на данных четырех GWAS исследований азиатской популяции (Cai Q. et al.) указывают на отсутствие ассоциации с РМЖ изучаемого нами участка в китайской популяции, но показывают связь участка *rs10822013*, близко расположенного к участку *rs10995190*, с РМЖ [6].

Риск развития РМЖ у носителей мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* показан для ряда популяций [13, 14, 15, 16]. Показана взаимосвязь носительниц мутаций *BRCA2G>A* с участком *rs10995190* в гене *ZNF365*. Показано, что у носителей указанной мутации повышается риск РМЖ с достоверностью $p=0,019$ [17].

В участке *rs10761659* не выявлено статистически достоверных различий при сравнении групп случая и контроля в распределении генотипов и частот аллелей как в казахской так и русской этнических группах (таблица 4). Это позволяет судить об отсутствии ассоциации данного участка с РМЖ в обеих этнических группах.

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов в участке *rs10761659*.

Аллели/ Генотипы	Казахская этническая группа			Русская этническая группа			Отношение шансов (ДИ)
	Случай (n=372)	Контроль (n=384)	<i>p</i>	Случай (n=253)	Контроль (n=301)	<i>p</i>	
A	0,285	0,276	0,7	1,05 (0,84-1,31)	0,377	0,380	0,99 (0,77-1,26)
G	0,715	0,724		0,96 (0,76-1,20)	0,623	0,620	1,01 (0,79-1,29)
AA	0,086	0,073	0,8	1,20	0,158	0,150	0,86
				—	—	—	1,07

			(0,71-2,03)		(0,67-1,70)
AG	0,398	0,406	0,97 (0,72-1,29)	0,439	0,462 (0,65-1,28)
GG	0,516	0,521	0,98 (0,74-1,31)	0,403	0,389 (0,75-1,50)

В вариабельном участке *rs10761659* не выявлено значительного повышения частоты референсного аллеля А по сравнению с эффекторным аллелем G (0,380 и 0,620 соответственно) для русской этнической группы. На близкие к этим данные указывает, и глобальная частота минорного аллеля G равная 0,479. В распределении генотипов выявлена закономерность повышения частоты гетерозиготных вариантов гена, как в группе случая (AA=0,158; AG=0,439; GG=0,403) так и в группе контроля (AA=0,150; AG=0,462; GG=0,389) для русской этнической группы. Однако выявленные отличия не удовлетворяют 95% критерию статистической значимости и уровню достоверности. По данным НарМар частота гетерозигот, по сравнению с гомозиготными вариантами, также повышена и в европейской популяции (CEU) - AA=0,159; AG=0,57; GG=0,265; в популяции китайцев (HCB) - AA=0,047; AG=0,256; GG=0,698; популяции японцев (JPT)- AA=0,047; AG=0,453; GG=0,500 [18].

Данные, свидетельствующие о наличии ассоциации этого участка с РМЖ в других популяциях, не найдены.

Полученные в данном исследовании результаты указывают на возможный вклад вариабельного участка *rs10995190* гена *ZNF365* в развитие РМЖ среди женщин в казахской этнической группе. Эти данные подтверждаются результатами GWAS и мета анализов. Приведенные в исследовании данные демонстрируют различия в наличии или отсутствии ассоциации исследованных участков с РМЖ в зависимости от этнической принадлежности, что указывает на необходимость ее при диагностике и прогностике заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Nathanson K.L. Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. // Nat. Med. 2001. - V.7. - N.5. - P.552-556.
- [2] Antoniou A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - V.72. - P.1117-1130.
- [3] Iau P.T., Macmillan R.D., Blamey R.W. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. // Europ. J. Cancer. - 2001. - V.37. - P.300-321.
- [4] Lindstrom S., Thompson D. J., Paterson A. D., Li J., et. al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with both mammographic density and breast cancer risk. // Nature Communication. - 2014. - N.5:5303. - P.1-7.
- [5] Turnbull C., Morrison S.A.J., Pernet D., et. al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. // Nature Genetics. - 2010. - V.42. - N.6. - P. 504-507.
- [6] Cai Q., Long J., Lu W., Qu S., et. al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. // Human Molecular Genetics. - 2011. - V.20. - N.24. - P.4991-4999.
- [7] Gianfrancesco F., Esposito T., Ombra M.N., Forabosco P. Identification of a Novel Gene and a Common Variant Associated with Uric Acid Nephrolithiasis in a Sardinian Genetic Isolate. // Am. J. Hum. Genet. - 2003. - N.72. - P.1479-1491.
- [8] Zhang Y., Shin S.J., Liu D., Ivanova E. ZNF365 promotes stability of fragile sites and telomeres. // Cancer Discov. - 2013. - V.3. - N.7. - P. 798-811.
- [9] Zhang Y., Park E., Kim C.S., Paik Ji-hye. ZNF365 promotes stalled replication forks recovery to maintain genome stability. // Cell Cycle. - 2013. - V.12. - N.17. - P. 2817-2828.
- [10] Gaudet M.M., Kirchhoff T., Green T., Vijai J., Korn J.M., Guiducci C., et al. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. // PLoS genetics. - 2010. - V.6. - N.10. - e1001183.
- [11] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10995190
- [12] Lindstrom S., Vachon C.M., Li J., Varghese J., Thompson D., et. al. Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. // Nature Genetics. - 2011. - V.43. - N.3. - P. 185-187.
- [13] Ahn S.H., Hwang U.K., Kwak B.S. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. // J. Korean Med. Science. - 2004. - V.19. - N.2. - P.269-274.
- [14] Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. // J. Med. Genet. - 2007. - V.44. - P.467-471.
- [15] Capalbo C., Ricevuto E., Vestri A. et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. // Ann. Oncol. - 2006. - V.17. - P.34-40.
- [16] Vaidyanathan K., Lakhotia S., Ravishankar H. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation. // J. Bioscience. - 2009. - V.34. - N.3. - P.415-422.
- [17] Antoniou A.C., Kuchenbaecker K.B., Soucy P., Beesley J., et. al. Common variants at 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 and in ZNF365 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers. // Breast Cancer Research. - 2012. - V.14. - N.1. - P.1-18.
- [18] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10761659

REFERENCES

- [1] Nathanson K.L. Wooster R., Weber B.L. Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat. Med.*, **2001**, V.7, N.5, P.552-556. (in Eng.).
- [2] Antoniou A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am. J. Hum. Genet.*, **2003**, V.72, P.1117-1130. (in Eng.)
- [3] Iau P.T., Macmillan R.D., Blamey R.W. Germ line mutations associated with breast cancer susceptibility. *Europ. J. Cancer*, **2001**, V.37, P.300-321. (in Eng.)
- [4] Lindstrom S., Thompson D. J., Paterson A. D., Li J., et. al. Genome-wide association study identifies multiple loci associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nature Communication*, **2014**, N.5:5303, P.1-7, doi: 10.1038/ncomms6303. (in Eng.)
- [5] Turnbull C., Morrison S.A.J., Pernet D., et. al. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci. *Nature Genetics*, **2010**, V.42, N.6, P.504-507. (in Eng.)
- [6] Cai Q., Long J., Lu W., Qu S., et. al. Genome-wide association study identifies breast cancer risk variant at 10q21.2: results from the Asia Breast Cancer Consortium. *Human Molecular Genetics*, **2011**, V.20, N.24, P.4991-4999, doi:10.1093/hmg/ddr405. (in Eng.).
- [7] Gianfrancesco F., Esposito T., Ombra M.N., Forabosco P. Identification of a Novel Gene and a Common Variant Associated with Uric Acid Nephrolithiasis in a Sardinian Genetic Isolate. *Am. J. Hum. Genet.*, **2003**, N.72, P.1479-1491. (in Eng.)
- [8] Zhang Y., Shin S.J., Liu D., Ivanova E. ZNF365 promotes stability of fragile sites and telomeres. *Cancer Discov.*, **2013**, V.3, N.7, P.798-811, doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0536. (in Eng.)
- [9] Zhang Y., Park E., Kim C.S., Paik Ji-hye. ZNF365 promotes stalled replication forks recovery to maintain genome stability. *Cell Cycle*, **2013**, V.12, N.17, P.2817-2828. (in Eng.)
- [10] Gaudet M.M., Kirchhoff T., Green T., Vijai J., Korn J.M., Guiducci C., et al. Common genetic variants and modification of penetrance of BRCA2-associated breast cancer. *PLoS genetics*, **2010**, V.6, N.10, e.1001183. (in Eng.)
- [11] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10995190.
- [12] Lindstrom S., Vachon C.M., Li J., Varghese J., Thompson D., et. al. Common variants in ZNF365 are associated with both mammographic density and breast cancer risk. *Nature Genetics*, **2011**, V.43, N.3, P.185-187. (in Eng.)
- [13] Ahn S.H., Hwang U.K., Kwak B.S. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Korean breast cancer patients. *J. Korean Med. Science*, **2004**, V.19, N.2, P.269-274. (in Eng.)
- [14] Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y., et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations. *J. Med. Genet.*, **2007**, V.44, P.467-471, doi: 10.1136/jmg.2006.048173. (in Eng.)
- [15] Capalbo C., Ricevuto E., Vestri A. et al. BRCA1 and BRCA2 genetic testing in Italian breast and/or ovarian cancer families: mutation spectrum and prevalence and analysis of mutation prediction models. *Ann. Oncol.*, **2006**, V.17, P.34-40, doi:10.1093/annonc/mdl947. (in Eng.)
- [16] Vaidyanathan K., Lakhotia S., Ravishankar H. BRCA1 and BRCA2 germline mutation analysis among Indian women from south India: identification of four novel mutations and high-frequency occurrence of 185delAG mutation. *J. Bioscience*, **2009**, V.34, N.3, P.415-422. (in Eng.)
- [17] Antoniou A.C., Kuchenbaecker K.B., Soucy P., Beesley J., et. al. Common variants at 12p11, 12q24, 9p21, 9q31.2 and in ZNF365 are associated with breast cancer risk for BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Research*, **2012**, V.14, N.1, P. 1-18, doi:10.1186/bcr3121. (in Eng.)
- [18] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=10761659

ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯЛАРЫНДА ZNF365 ГЕНИНІҢ ӨЗГЕРГІШТІГІНІҢ СҮТ БЕЗІ ИСІГІМЕН АССОЦИАЦИЯСЫ

Ходаева А., Абайлдаев А., Шертай М., Хансентова А.,
Балмуханов Т., Айтхожина Н.

ҚР БФМ ФК М.Ә. Айтхожин атындағы молекулалық биология және биохимия институты, Алматы қ. Қазақстан

Кілт сөздер: ZNF365 гені; өзгергіш аймак; сүт безінің ісігі; Қазақстан.

Мақсат. Зерттеу мақсаты: Қазақстандағы қазақ және орыс этникалық топтарында ZNF365 генинің екі өзгергіш аймактарының (*rs10995190, rs10761659*) сүт безі ісігімен ассоциациясын іздестіру.

Әдістер. Жағдай-бақылау (случай-контроль) әдісі көмегімен Қазақстандағы әйелдердің қазақ және орыс этникалық топтарында ZNF365 генинің екі өзгергіш аймактарының сүт безі ісігімен ассоциациясын іздестіру үшін популяциялық ассоциациялық талдау жүргізілді. Генотиптерді анықтау үшін полимераздың тізбекті реакция және рестриктіялық фрагменттердің ұзындығы полиморфизмінің талдауы жүргізілді. Зерттеу объекті ретінде сүт безі ісігімен ауыратын әйел науқастардың веноздың қанынан бөлінген 625 ДНҚ улгілері және сау әйелдердің веноздың қанынан бөлінген 692 ДНҚ улгілері колданылды. Статистикалық талдау Пирсон критерий χ^2 (нақтылық деңгейі – $p<0.05$) көмегімен жүргізілді.

Нәтижелер. Қазақ этникалық тобында ZNF365 генинің *rs10995190* өзгергіш аймагының СБІ-мен статистикалық нақты ассоциация (апелльдердің жиілігі бойынша $p=0.03$, генотиптер таралу бойынша $p=0.04$) анықталды. Орыс этникалық тобында осы аймактың СБІ-мен ассоциациясы анықталған жоқ. Қазақ және орыс этникалық топтарында ZNF365 генинің *rs10761659* өзгергіш аймагының СБІ-мен ассоциациясы анықталған жоқ.

Тұжырым. Қазақ этникалық тобында ZNF365 генинің *rs10995190* өзгергіш аймагының СБІ-мен ассоциациясы анықталғаны бұл аймақ СБІ-нің дамуына өз улесін қосатын мүмкіндігі бар болғанын көрсетеді. Әлемдегі зерттеулер нәтижелерінің бір мәғыналы еместігі нақты этникалық топқа жатуы есепке алуы маңызды екендігін көрсетеді.

Поступила 24.08.2015 г.