

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

ISSN 2224-5227

Volume 4, Number 314 (2017), 108 – 114

UDC 577.21:577.2

A.O. Abaildayev¹, A.S. Neupokoeva¹, M.B. Rahymgozhin¹,
A.Y. Khodayeva¹, D.M. Botbayev¹, Y.Y. Ashirbekov¹, E.M. Kulanbayev²,
A.K. Khanseitova¹, T.S. Balmuhanov¹, N.A. Aitkhozhina¹

¹RSE Aitkhozhin's Institute of Molecular Biology and Biochemistry, Almaty

²Almaty Oncology Center, SCE on PVC, Almaty

armandj_92@mail.ru

ASSOCIATION OF VARIABILITY OF *LSP1* GENE IN PATIENTS WITH BREAST CANCER FROM POPULATIONS OF KAZAKHSTAN

Abstract. Analysis of association of *LSP1* gene variable regions (rs3817198, rs909116) with the risk of breast cancer was carried out by case-control method among women from Kazakh and Russian ethnic groups of Kazakhstan. Statistically significant differences in allele frequency ($p = 0.001$) and genotypes distribution ($p = 0.007$) of rs909116 locus were revealed in the Kazakh ethnic group. However, association of this variable region with breast cancer was not found in the Russian ethnic group. Analysis of rs3817198 in Kazakh and Russian ethnic groups showed no associations with breast cancer.

Keywords: *LSP1* gene; variable region; breast cancer; population.

УДК 577.21:577.2

А.О. Абайлдаев¹, А.С. Неупокоева¹, М.Б. Рахымгожин¹,
А.С. Ходаева¹, Д.М. Ботбаев¹, Е.Е. Аширбеков¹, Е.М. Куланбаев²,
А.К. Ханseitова¹, Т.С. Балмуханов¹, Н.А. Айтхожина¹

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

² Алматинский онкологический центр, ГКП на ПХВ, г. Алматы

АССОЦИАЦИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ В ГЕНЕ *LSP1* У ПАЦИЕНТОВ С ДИАГНОЗОМ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОПУЛЯЦИЯХ КАЗАХСТАНА

Аннотация. Методом случай-контроль проведен ассоциативный анализ двух переменных участков гена *LSP1* (rs3817198, rs909116) с риском развития РМЖ в казахской и русской этнических группах женщин Казахстана. Выявлены статистически значимые различия в частотах аллелей ($p=0.001$) и распределении генотипов ($p=0.007$) переменного участка rs909116 гена *LSP1* в казахской этнической группе. В русской этнической группе ассоциация данного участка с риском развития РМЖ не обнаружена. Исследование переменного участка rs3817198 гена *LSP1* как в казахской, так и в русской этнических группах не выявило ассоциаций с риском развития РМЖ.

Ключевые слова: ген *LSP1*; переменный участок; рак молочной железы; популяция.

Введение

Рак молочной железы (PMЖ) развивается как результат множественных молекулярных процессов, обусловленных генетически или эпигенетически [1]. Поскольку есть предположение, что важную роль в развитии рака могут играть гены с низкой и средней пенетрантностью, для выявления наследственных факторов, связанных с риском развития PMЖ, необходимо проведение ассоциативных исследований на популяционном уровне [2].

Ген *LSP1* (lymphocyte-specific protein 1) расположен в 11-хромосоме и кодирует внутриклеточный F-актин-связывающий белок, который вырабатывается в лимфоцитах, нейтрофилах, макрофагах и эндотелии, и может оказывать регулирующее действие на подвижность нейтрофилов, адгезию к структурным белкам фибриногена и трансэндотелиальную миграцию, а также оказывает влияние на некоторые процессы, связанные с развитием и инволюцией молочной железы [3,4,5]. Нарушение регуляции гена *LSP1* может влиять на восприимчивость к PMЖ [6,7].

Исследования, проведенные в различных мировых популяциях, показали, что полиморфизмы rs3817198 и rs909116 гена *LSP1* с высокой достоверностью могут быть ассоциированы с риском развития PMЖ. Впервые о возможной роли полиморфизма rs3817198 гена *LSP1* в предрасположенности к PMЖ на основе GWAS у пациенток европейского происхождения было сообщено Easton и соавт. в 2007 г. [8]. В свою очередь, полиморфизм rs909116, по сведениям Wang и соавт., связан с изменением риска у носителей мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* [9].

Данные, полученные для других популяций, могут быть неактуальными для популяций, проживающих в Казахстане в связи с этническими особенностями. Целью нашего исследования было выявление наличия возможных ассоциаций полиморфизмов rs3817198 и rs909116 гена *LSP1* с риском PMЖ в двух основных популяциях Казахстана – казахской и русской.

Материалы и методы

Объект исследования

В качестве объекта использованы образцы венозной крови 628 пациенток Казахского НИИ онкологии и радиологии г. Алматы и Алматинского онкологического диспансера с клинически подтвержденным диагнозом PMЖ, а также 670 практически здоровых женщин-доноров, не имевших онкологических заболеваний в семейном анамнезе в качестве контрольной группы. Образцы контрольной группы собраны в Городском центре крови г. Алматы. Предварительно было получено письменное согласие пациенток и доноров.

Выделение ДНК

Выделение геномной ДНК из лейкоцитов крови проводили с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, США) в соответствии с рекомендуемым протоколом.

Генотипирование участков гена *LSP1*

Определение однонуклеотидных замен в участках гена *LSP1* проводили с помощью анализа полиморфизмов длин рестрикционных фрагментов (ПДФ). Использованные олигонуклеотидные праймеры и эндонуклеазы рестрикции приведены в таблицах 1 и 2. Амплификационная смесь для ПЦР анализа с Taq-полимеразой содержала 60 мМ Трис-HCl (pH 8,5); 25 мМ KCl; 1,5-3,0 мМ MgCl₂; 0,1% Тритон X-100; 10 мМ 2-меркаптоэтанол; 15 нг геномной ДНК; по 2 пМ каждого из праймеров, смесь dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) по 200 мкМ каждого, 1 ед. Taq-полимеразы.

Таблица 1 - Последовательность праймеров и условия амплификации исследуемых участков

Участок	Праймеры (F – прямой, R – обратный)	Условия амплификации
<i>LSP1</i> rs3817198	F 5'-CAGGCTACAAGGGTGGACTC-3' R 5'-GCTTCCCTAGTGGAGCAGTG-3'	95°C – 3 мин, 34 циклов (95°C – 30 с, 65°C – 30 с, 72°C – 1 мин), 72°C – 5 мин.
<i>LSP1</i> rs909116	F 5'-GAAGTCCACGGAGGGACAT-3' R 5'-TCAACAGCTGAGACGCAAAG-3'	95°C – 5 мин, 36 циклов (95°C – 30 с, 61.3°C – 30 с, 72°C – 40 с), 72°C – 5 мин.

Продукты амплификации и последующей рестрикции разделяли методом электрофореза в 8% полиакриламидном геле при 40 мА в течение 3 часов и окрашивали бромистым этидием, с последующей визуализацией в ультрафиолетовом свете на гель-документирующей системе Biorad GelDoc XR+ (США).

Таблица 2 - Размеры ПЦР продукта, эндонуклеазы рестрикции и размеры рестрикционных фрагментов для исследуемых участков

Участок	Размер ПЦР продукта	Эндонуклеаза рестрикции	Размер рестрикционных фрагментов, пн (пар нуклеотидов)
<i>LSP1</i> rs3817198	157	<i>AccBSI</i>	T аллель – 157, C аллель – 107, 50
<i>LSP1</i> rs909116	253	<i>BstMCI</i>	T аллель – 253, C аллель – 179,74

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 2005. Сравнение частот аллелей и распределение генотипов проводилось с использованием стандартного критерия Пирсона (χ^2). Для отклонения нулевой гипотезы принимали уровень значимости $p < 0.05$, что считалось статистически достоверным. Ассоциацию оценивали при помощи показателя отношения шансов (oddsratio – OR) с 95% доверительным интервалом (confidenceinterval – CI).

Результаты и обсуждение

В данной работе проведен поиск ассоциации варибельных участков rs3817198 и rs909116 гена *LSP1* с риском развития РМЖ методом случай-контроль среди двух основных этнических групп РК.

Результаты сравнения частот аллелей и распределения генотипов в изучаемых участках между пациентами и контролем в казахской и русской этнических группах приведены в таблице 3 и 4. Результаты генотипирования полиморфизма в участке rs3817198 гена *LSP1* не показали статистически значимых различий между группами пациентов и контроля в казахской этнической группе. Различия в распределении генотипов и частот аллелей в русской этнической группе также не достигают статистической значимости. Дополнительное использование аддитивной, доминантной и рецессивной модели не выявило ассоциации с РМЖ в обеих этнических группах.

При сравнении пациентов и контрольной группы казахской популяции в локусе rs909116 выявлены статистически значимые различия в распределении генотипов ($p = 0.007$) и частотах аллелей ($p = 0.001$). В соответствии со значениями отношения шансов (OR) рисковым аллелем для РМЖ в казахской этнической группе является аллель С (OR = 1,380; 95%CI = 1,128–1,689). В то же время в популяции русских женщин различий не обнаружено.

Распределение генотипов во всех исследованных контрольных группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга.

Таблица 3 - Частоты аллелей и распределение генотипов для полиморфного локуса rs3817198 гена *LSP1* среди больных РМЖ и в контроле в казахской и русской этнических группах

Аллель, генотип	РМЖ n = 374	Контроль n = 374	χ^2	p	OR	95% CI
Казахская этническая группа						
T	566 (0,757)	589 (0,787)	2,0	0,15	0,84	0,66 – 1,07
C	182 (0,243)	159 (0,213)			1,19	0,93 – 1,51
TT	215 (0,575)	236 (0,631)	2,49	0,28	0,79	0,59 – 1,06
TC	136 (0,364)	117 (0,313)			1,25	0,92 – 1,70
CC	23 (0,061)	21 (0,056)			0,90	0,49 – 1,67
Русская этническая группа						
Аллель, генотип	РМЖ n = 254	Контроль n = 296	χ^2	p	OR	95% CI
T	335 (0,659)	404 (0,682)	0,65	0,42	0,90	0,70 – 1,16
C	173 (0,341)	188 (0,318)			1,11	0,86 – 1,42
TT	109 (0,429)	138 (0,467)	0,76	0,68	0,86	0,61 – 1,20
TC	117 (0,461)	128 (0,432)			1,12	0,80 – 1,57
CC	28 (0,110)	30 (0,101)			0,91	0,52 – 1,56

Таблица 4 - Частоты аллелей и распределение генотипов для полиморфного локуса rs909116гена *LSP1* среди больных РМЖ и в контроле в казахской и русской этнических группах

Аллель, генотип	РМЖ n = 375	Контроль n = 388	χ^2	p	OR	95% CI
Казахская этническая группа						
T	378 (0,504)	453 (0,584)	9,78	0.001	0,725	0.592 – 0,887
C	372 (0,496)	323 (0,416)			1,380	1,128 – 1,689
TT	92 (0,245)	68 (0,175)	9,71	0.007	0,654	0.460 – 0,929
CT	188 (0,501)	187 (0,482)			1,081	0,813 – 1,435
CC	95 (0,254)	133 (0,343)			0,651	0,476 – 0,890
Русская этническая группа						
Аллель, генотип	РМЖ n = 254	Контроль n = 286	χ^2	p	OR	95% CI
T	228 (0,551)	257 (0,527)	0,0002	0,987	0,998	0.785 – 1.269
C	280 (0,449)	315 (0,473)			1,002	0.788 – 1.274
TT	76 (0,299)	85 (0,297)	0,005	0,997	0,990	0.685 – 1.433
CT	128 (0,504)	145 (0,507)			0,988	0.705 – 1.385
CC	50 (0,197)	56 (0,196)			1,007	0.658 – 1.540

Как уже упоминалось ранее, впервые о роли rs3817198 гена *LSP1* в предрасположенности к РМЖ, было упомянуто в работе Easton и соавт. в 2007 г. [8]. Этот факт подтолкнул изучение роли данного варибельного локуса в развитии рака молочной железы. Работа Easton и соавт. являлась GWAS (Genome-Wide Association Studies), т.е. была исследованием, включающим в сравнение до нескольких тысяч образцов. Работы такого типа предусматривают поиск генетических вариантов, обуславливающих предрасположенность к исследуемому заболеванию и, предположительно, выяснение их роли в развитии заболевания. Однако не всегда данные, полученные с помощью GWAS, подтверждают свою значимость для отдельных этнических групп. Например, в исследовании Easton и соавт. использовались выборки пациентов из различных европейских стран, в том числе из Нидерландов [10], и данная выборка при статистической обработке результатов подтвердила значимость только одного (rs2981582, ген *FGFR2*) из пяти локусов, упомянутых в работе [8] для рассмотренной этнической группы. В аналогичной работе [6], проведенной для русской популяции, статистическую значимость показали два локуса: *FGFR2* (rs2981582), *LSP1* (rs3817198).

Интересный факт: при проведении мета анализа, посвященного роли *LSP1* (rs3817198) в увеличении риска развития РМЖ [11, 12], используются работы как показавшие статистически значимую взаимосвязь данного локуса, так и опровергающие таковую. Тем не менее, при обработке «больших данных» (десятки тысяч генотипов, сведенных в единый массив для статистической обработки примета анализе) получается, что изучаемый SNP все-таки имеет связь с развитием патологии. Ниже приведена таблица из статьи [11], где статистически значимая взаимосвязь исследуемого полиморфизма показана лишь в одной работе [6]. Тем не менее, после обработки совокупных данных, получен вывод о подтверждении роли данного локуса в риске развития РМЖ.

Таблица 5 - Частоты аллелей и распределение генотипов в полиморфном локусе rs3817198 гена *LSP1* среди больных РМЖ и в контроле в мировых популяциях [10]

Исследователь	РМЖ					Контроль					p-значение
	TT	TC	CC	T	C	TT	TC	CC	T	C	
Latif (British, Caucasians) [11]	414 (0,45)	397 (0,43)	111 (0,12)	922 (0,392)	1430 (0,608)	163 (0,445)	162 (0,442)	41 (0,112)	366 (0,391)	569 (0,609)	0.64
Gorodnova (Russian, Caucasians) [6]	58 (0,414)	61 (0,436)	21 (0,15)	140 (0,387)	222 (0,613)	91 (0,523)	69 (0,397)	14 (0,08)	174 (0,404)	257 (0,596)	0.02
Tamini (Swedish, Caucasians) [7]	320 (0,471)	300 (0,441)	60 (0,88)	680 (0,395)	1040 (0,605)	365 (0,495)	314 (0,426)	58 (0,079)	737 (0,399)	1109 (0,601)	0.31
Antoniu (Caucasians) [12]	3397 (0,435)	3487 (0,446)	927 (0,119)	7811 (0,39)	12225 (0,61)	3030 (0,459)	2867 (0,434)	710 (0,107)	6607 (0,393)	10184 (0,607)	0.09

Чтобы проанализировать работу JianzhouTangi соавт. [12] (это также мета анализ роли полиморфизма rs3817198гена *LSP1* в увеличении риска РМЖ), были рассмотрены статьи, использовавшиеся для формирования группы обсчета. Так, можно заметить, что в тексте статьи Antoniou соавт. [13] вообще не содержится упоминания гена *LSP1* и интересующего нас полиморфизма rs3817198. Статья Garcia-Closasi соавт. [14] написана по материалу GWAS 2007 года за авторством Easton, но рассматривает показавшие статистическую значимость локусы для групп, дифференцированных по ER-статусу и пр. Работа Barnholtz-Sloani соавт. [15] не приводит результаты статистической значимости для локуса rs3817198гена *LSP1*; статья Gorodnova соавт. [6] приводит $P_{trend} 0.020$ для rs3817198. В исследовании Latifi соавт. [16], rs3817198 не показал ассоциации с увеличением риска РМЖ у пациентов с семейной историей данного заболевания. В статье Tamimi соавт. [7] указан $P_{trend} 0.31$ для данного локуса. Longi соавт. [17] в своей статье приводит значение $P 0.03$ для rs3817198. В работе Campai соавт. [18] не показано ассоциации rs3817198гена *LSP1* с РМЖ ($P_{trend} 0.893$). Jiang соавт. [19] приводит $P 0.441$. Butti соавт. [20] не приводит в тексте статистическую значимость ассоциации rs3817198 с риском РМЖ. Suetan соавт. [21] для rs3817198 приводит следующие данные: $P_{per-allele} = 0.105$, $P_{domin.mod.} = 0.158$, $P_{recessivemod.} = 0.208$. Таким образом, из одиннадцати работ, упомянутых в исследовании, две указывают на взаимосвязь исследуемого локуса с риском РМЖ, в пяти работах такой связи не показано. Остальные работы рассматривают более узкие группы: разделенные по ER-статусу, по степени развития опухоли, по наличию (отсутствию) мутаций в гене *BRCA1/2*, по весу при рождении, количеству беременностей и пр. По результатам рассмотрения работы JianzhouTangi соавт. [13] можно сделать следующий вывод: несмотря на то, что большие выборки (GWAS, мета анализ) показывают влияние данного полиморфизма на риск развития РМЖ, отдельные этнические группы могут, как подтвердить, так и опровергнуть данное утверждение в отдельных исследованиях.

В 2010 году командой Easton и соавт. было установлено существование еще нескольких более тесно ассоциированных с РМЖ однонуклеотидных замен, в число которых вошел и изученный нами полиморфизм rs909116, достоверность ассоциации которого с РМЖ в европейской группе составила $p = 7.3 \cdot 10^{(-7)}$ [22].

Поскольку исследованный нами в первую очередь локус rs3817198 гена *LSP1* не показал ассоциации с РМЖ, мы предположили, что, возможно, для наших популяций более значимым окажется rs909116, обнаруженный тремя годами позже. Данный полиморфизм (rs909116) показал высокую достоверность ($p = 0.001$ для аллелей и $p = 0.007$ для генотипов) в казахской этнической группе с риском развития РМЖ в нашем исследовании.

Полученные нами результаты говорят о возможном вкладе вариабельного участка rs909116гена *LSP1* в развитие РМЖ в казахской этнической группе. Таким образом, данный вариабельный участок может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера для выявления риска развития РМЖ.

Данная работа выполнена в рамках бюджетной программы: 055 «Научная и/или научно-техническая деятельность», по теме: О.0633 «Структурно-функциональные особенности генома при раке молочной железы для ранней диагностики и прогностики».

Выражаем благодарность сотрудникам Казахского научного исследовательского института онкологии и радиологии МЗРК и Алматинского онкологического центра за содействие и помощь при сборе образцов крови.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
- [2] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // N Engl J Med. -2000. – Vol. 343. – P. 78–85.
- [3] Kadiyala RK, McIntyre BW, Krensky AM. Molecular cloning and characterization of WP34, a phosphorylated human lymphocyte differentiation and activation antigen // Eur J Immunol. - 1990. - Vol. 20. - P. 2417–2423.
- [4] Lanigan F, O'Connor D, Martin F, Gallagher WM. Molecular links between mammary gland development and breast cancer // Cell Mol Life Sci. – 2007. – Vol. 64. – P. 3159–3184.

- [5] Radisky ES, Radisky DC. Stromal induction of breast cancer: inflammation and invasion // *Rev EndocrMetabDisord.* – 2007. – Vol. 8. – P. 279–287.
- [6] Gorodnova TV, KuliginaESH, Yanus GA, Katanugina AS, Abyшева SN, Togo AV, Imyanitov EN. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – Vol. 199. – P. 69–72.
- [7] Tamimi RM, Lagiou P, Czene K, Liu J, Ekblom A, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D, Hall P. Birth weight, breast cancer susceptibility loci, and breast cancer risk // *Cancer Causes Control.* – 2010. – Vol. 21. – P. 689–696.
- [8] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature.* – 2007. – Vol. 447. – P. 1087–1093.
- [9] Wang X., Pankratz V.S., Fredericksen Z. et al. Common variants associated with breast cancer in genome-wide association studies are modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19. – P. 2886–2897.
- [10] Huijts PE, Vreeswijk MP, Kroeze-Jansema KH, Jacobi CE, Seynaeve C, Krol-Warmerdam EM, Wijers-Koster PM, Blom JC, Pooley KA, Klijn JG 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 Res.* – 2007. – Vol. 9(6). – P. R78.
- [11] Min-Bin Chen, Chen Li, Wen-Xiang Shen, Yu-Jiang Guo, Wei Shen, Pei-Hua Lu. Association of a LSP1 gene rs3817198T>C polymorphism with breast cancer risk: evidence from 33,920 cases and 35,671 controls // *MolBiol Rep.* – 2011. – Vol. 38. – P. 4687–4695.
- [12] Jianzhou Tang, Hui Li, Jiashun Luo, Hua Mei, Liang Peng, Xiaojie Li. The LSP1 rs3817198 T > C polymorphism contributes to increased breast cancer risk: a meta-analysis of twelve studies // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7. – P. 63960–63967.
- [13] Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, Vermold B, Engel C, Meindl A, Arnold N et al. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Am J Hum Genet.* – 2008. – Vol. 82. – P. 937–948.
- [14] Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Arias JI et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4(4). – P. e1000054.
- [15] Barnholtz-Sloan JS, Shetty PB, Guan X, Nyante SJ, Luo J, Brennan DJ, Millikan RC. FGFR2 and other loci identified in genome-wide association studies are associated with breast cancer in African-American and younger women // *Carcinogenesis.* – 2010. – Vol. 31(8). – P. 1417–1423.
- [16] Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Lalloo F, Black GC, Howell A, Evans DG, Newman WG. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease // *J Med Genet.* – 2010. – Vol. 47. – P. 126–131.
- [17] Long J, Shu XO, Cai Q, Gao YT, Zheng Y, Li G, Li C, Gu K, Wen W, Xiang YB et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2010. – Vol. 19(9). – P. 2357–2365.
- [18] Campa D, Kaaks R, Le Marchand L, Haiman CA, Travis RC, Berg CD, Buring JE, Chanock SJ, Diver WR, Dostal L. Interactions between genetic variants and breast cancer risk factors in the breast and prostate cancer cohort consortium // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103(16). – P. 1252–1263.
- [19] Jiang Y, Han J, Liu J, Zhang G, Wang L, Liu F, Zhang X, Zhao Y, Pang D. Risk of genome-wide association study newly identified genetic variants for breast cancer in Chinese women of Heilongjiang Province // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 128(1). – P. 251–257.
- [20] Butt S1, Harlid S, Borgquist S, Ivarsson M, Landberg G, Dillner J, Carlson J, Manjer J. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer // *BMC Res. Notes.* – 2012. – Vol. 5. – P. 414.
- [21] Sueti A, Ito H, Kawase T, Hirose K, Hosono S, Yatabe Y, Tajima K, Tanaka H, Iwata H, Iwase H, Matsuo K. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2012. – Vol. 132(2). – P. 711–721.
- [22] Turnbull C, Ahmed Sh, Morrison J, Pernet D, Renwick A, Maranian M, Seal Sh, Ghoussemi M, Hines S, Healey CS. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42(6). – P. 504–507.

REFERENCES

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002 // *CA Cancer J Clin.* – 2005. – Vol. 55. – P. 74–108.
- [2] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland // *N Engl J Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 78–85.
- [3] Kadiyala RK, McIntyre BW, Krensky AM. Molecular cloning and characterization of WP34, a phosphorylated human lymphocyte differentiation and activation antigen // *Eur J Immunol.* – 1990. – Vol. 20. – P. 2417–2423.
- [4] Lanigan F, O'Connor D, Martin F, Gallagher WM. Molecular links between mammary gland development and breast cancer // *Cell Mol Life Sci.* – 2007. – Vol. 64. – P. 3159–3184.
- [5] Radisky ES, Radisky DC. Stromal induction of breast cancer: inflammation and invasion // *Rev EndocrMetabDisord.* – 2007. – Vol. 8. – P. 279–287.
- [6] Gorodnova TV, KuliginaESH, Yanus GA, Katanugina AS, Abyшева SN, Togo AV, Imyanitov EN. Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women // *Cancer Genet Cytogenet.* – 2010. – Vol. 199. – P. 69–72.

- [7] Tamimi RM, Laggiou P, Czene K, Liu J, Ekblom A, Hsieh CC, Adami HO, Trichopoulos D, Hall P. Birth weight, breast cancer susceptibility loci, and breast cancer risk // *Cancer Causes Control*. - 2010. - Vol. 21. - P. 689–696.
- [8] Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PD, Thompson D, Ballinger DG, Struwing JP, Morrison J, Field H, Luben R et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature*. - 2007. - Vol. 447. - P. 1087–1093.
- [9] Wang X., Pankratz V.S., Fredericksen Z. et al. Common variants associated with breast cancer in genome-wide association studies are modifiers of breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Hum. Mol. Genet.* - 2010. - Vol. 19. - P. 2886–2897.
- [10] Huijts PE, Vreeswijk MP, Kroeze-Jansema KH, Jacobi CE, Seynaeve C, Krol-Warmerdam EM, Wijers-Koster PM, Blom JC, Pooley KA, Klijn JG 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 Res.* - 2007. - Vol. 9(6). - P. R78.
- [11] Min-Bin Chen, Chen Li, Wen-Xiang Shen, Yu-Jiang Guo, Wei Shen, Pei-Hua Lu. Association of a LSP1 gene rs3817198T>C polymorphism with breast cancer risk: evidence from 33,920 cases and 35,671 controls // *Mol Biol Rep.* - 2011. - Vol. 38. - P. 4687–4695.
- [12] Jianzhou Tang, Hui Li, Jiashun Luo, Hua Mei, Liang Peng, Xiaojie Li. The LSP1 rs3817198 T > C polymorphism contributes to increased breast cancer risk: a meta-analysis of twelve studies // *Oncotarget.* - 2016. - Vol. 7. - P. 63960- 63967.
- [13] Antoniou AC, Spurdle AB, Sinilnikova OM, Healey S, Pooley KA, Schmutzler RK, Vermold B, Engel C, Meindl A, Arnold N et al. Common breast cancer-predisposition alleles are associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Am J Hum Genet.* - 2008. - Vol. 82. - P. 937–948.
- [14] Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Axelsson CK, Arias JI et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics // *PLoS Genet.* - 2008. - Vol. 4(4). - P. e1000054.
- [15] Barnholtz-Sloan JS, Shetty PB, Guan X, Nyante SJ, Luo J, Brennan DJ, Millikan RC. FGFR2 and other loci identified in genome-wide association studies are associated with breast cancer in African-American and younger women // *Carcinogenesis.* - 2010. - Vol. 31(8). - P. 1417–1423.
- [16] Latif A, Hadfield KD, Roberts SA, Shenton A, Lalloo F, Black GC, Howell A, Evans DG, Newman WG. Breast cancer susceptibility variants alter risks in familial disease // *J Med Genet.* - 2010. - Vol. 47. - P. 126–131.
- [17] Long J, Shu XO, Cai Q, Gao YT, Zheng Y, Li G, Li C, Gu K, Wen W, Xiang YB et al. Evaluation of breast cancer susceptibility loci in Chinese women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* - 2010. - Vol. 19(9). - P. 2357–2365.
- [18] Campa D, Kaaks R, Le Marchand L, Haiman CA, Travis RC, Berg CD, Buring JE, Chanock SJ, Diver WR, Dostal L. Interactions between genetic variants and breast cancer risk factors in the breast and prostate cancer cohort consortium // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2011. - Vol. 103(16). - P. 1252–1263.
- [19] Jiang Y, Han J, Liu J, Zhang G, Wang L, Liu F, Zhang X, Zhao Y, Pang D. Risk of genome-wide association study newly identified genetic variants for breast cancer in Chinese women of Heilongjiang Province // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2011. - Vol. 128(1). - P. 251–257.
- [20] Butt S1, Harlid S, Borgquist S, Ivarsson M, Landberg G, Dillner J, Carlson J, Manjer J. Genetic predisposition, parity, age at first childbirth and risk for breast cancer // *BMC Res. Notes.* - 2012. - Vol. 5. - P. 414.
- [21] Sueta A, Ito H, Kawase T, Hirose K, Hosono S, Yatabe Y, Tajima K, Tanaka H, Iwata H, Iwase H, Matsuo K. A genetic risk predictor for breast cancer using a combination of low-penetrance polymorphisms in a Japanese population // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2012. - Vol. 132(2). - P. 711–721.
- [22] Turnbull C, Ahmed Sh, Morrison J, Pernet D, Renwick A, Maranian M, Seal Sh, Ghousaini M, Hines S, Healey CS. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* - 2010. - Vol. 42(6). - P. 504–507.

ӨОЖ: 577.21:577.2

А.О. Абайдаев¹, А.С. Неупокоева¹, М.Б. Рахымгожин¹, А.С. Ходаева¹, Д.М. Ботбаев¹,
Е.Е. Аширбеков¹, Е.М. Куланбаев², А.К. Хансенгова¹, Т.С. Балмуханов¹, Н.А. Айтхожина¹

¹М.Ө. Айтхожин атындағы Молекулалық биология және биохимия институты, Алматы қ., Қазақстан;

²Алматы онкологиялық орталығы, Алматы қ., Қазақстан

ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСІГІ ДИАГНОЗЫНА ШАЛДЫҚҚАН НАУҚАСТАРДЫҢ *LSP1* ГЕНІ ӨЗГЕРГІШТІГІНІҢ АССОЦИАЦИЯСЫ

Аннотация. Жағдай-бақылау (случай-контроль) әдісі көмегімен Қазақстандағы әйелдердің қазақ және орыс этникалық топтарында *LSP1* генінің (*rs3817198*, *rs909116*) екі өзгергіш аймақтарының сүт безі ісігімен ассоциациясын іздестіру үшін популяциялық ассоциациялық талдау жүргізілді. Қазақ этникалық тобында *LSP1* генінің *rs909116* өзгергіш аймағының СБИ-мен статистикалық нақты ассоциация (аллельдердің жиілігі бойынша ($p=0.001$), генотиптер таралу бойынша ($p=0.007$)) анықталды. Орыс этникалық тобында осы аймақтың СБИ-мен ассоциациясы анықталған жоқ. Қазақ және орыс этникалық топтарында *LSP1* генінің *rs3817198* өзгергіш аймағының СБИ-мен ассоциациясы анықталған жоқ.

Түйін сөздер: *LSP1* гені, өзгергіш аймақ, сүт безі ісігі, популяция.