

## POLYMORPHIC VARIANTS OF *FGFR2* GENE'S SECOND INTRON, HORMONE STATUS OF TUMOR AND BREAST CANCER IN TWO ETHNIC GROUPS OF KAZAKHSTAN POPULATION

V.G. Nigmatova, A.C. Neupokoeva, D.A. Sharafutdinova, T.N. Miroshnik,  
A.Ju. Khodaeva, D.D. Mukushkina, I.V. Popova, M.B. Rahimgozhin,  
A.K.Khanseitova, T.C. Balmukhanov, N.A. Aitkhozhina.

M. A. Aitkhozhin Institute of Molecular Biology and Biochemistry,  
Almaty, Kazakhstan

**Key words:** breast cancer, hormone status of tumors, *FGFR2* gene, population, polymorphisms.

**Abstract.** Five polymorphic loci (rs2981582, rs17102287, rs1219648, rs2981578, rs17542768) of *FGFR2* gene, breast cancer risk, hormone and reproductive status breast cancer (BC) patients were studied in Kazakh and Russian ethnic groups of Kazakhstan population. No significant differences were shown in allele frequencies and genotypes distribution using “case-control” method in all investigated groups. The next step of study was to estimate the influence of hormone status on association with BC in ethnic groups of Kazakhstan population. The control group for luminal BC patients was made by means “match-pairs” element approach. The comparison of the genotypes distributions and allele frequencies was revealed significant differences for rs17542768 between BC patients with luminal BC (A and B subtypes) and controls in the Kazakh ethnic groups ( $p_{al}=0.01$ ,  $p_{gen}=0.04$ ). The differences in allele frequencies and genotype distributions were found in premenopausal women of Kazakh group in consideration of reproductive status BC patients ( $p_{al}=0.05$ ,  $p_{gen}=0.05$ ) for rs17542768. No association was shown in Russians for all characteristics (hormone and reproductive status). The distribution of genotype frequencies corresponded to the Hardy-Weinberg equilibrium in the Kazakh and Russian ethnic groups, in luminal BC subgroups, in pre- and postmenopausal subgroups also.

УДК 577.21:577.2

## ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ВТОРОГО ИНТРОНА ГЕНА *FGFR2*, ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС ОПУХОЛИ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ДВУХ ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ ПОПУЛЯЦИИ КАЗАХСТАНА

В.Г. Нигматова, А.С. Неупокоева, Д.А. Шарафутдинова, Т.Н.Мирошник,  
А.Ю. Ходаева, Д.Д. Мукушкина, И.В. Попова, М.Б. Рахымгожин,  
А.К. Ханseitова, Т.С. Балмуханов, Н.А. Айтхожина

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

**Ключевые слова:** рак молочной железы, гормональный статус опухоли, ген *FGFR2*, популяция, полиморфизмы.

**Аннотация.** Проведен анализ ассоциации пяти полиморфных вариантов (rs2981582, rs17102287, rs1219648, rs2981578, rs17542768), расположенных во втором интроне гена *FGFR2* с риском развития рака молочной железы (РМЖ) в общих казахской и русской этнических группах. Не выявлено достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов во всех исследованных локусах методом «случай-контроль». Следующим этапом работы был поиск ассоциации вышеуказанных полиморфных вариантов с люминальным типом РМЖ. Контрольная группа для пациентов с люминальным РМЖ была составлена с элементами метода match-pairs. Статистически достоверные различия обнаружены только для варианта rs17542768 гена *FGFR2* в казахской этнической группе у пациентов с люминальным типом опухоли

( $p_{ал}=0.01$ ,  $p_{ген}=0.04$ ). Так же обнаружены достоверные различия в распределении аллелей и генотипов у пременопаузальных пациенток РМЖ и в контрольной группе только у казахов ( $p_{ал}=0.05$ ,  $p_{ген}=0.05$ ). В русской этнической группе между пациентами (люминальный РМЖ, пре-, постменопауза) и контролем не выявлено различий по всем пяти полиморфным вариантам. Распределение наблюдаемых частот генотипов во всех исследованных группах соответствовало уравнению Харди-Вайнберга.

Рак молочной железы (РМЖ) относится к наиболее часто встречающейся онкологической патологии женщин в мире и Казахстан не является исключением. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies (GWAS), проведенные на материале европейских популяций обнаружили несколько полиморфных вариантов гена *FGFR2* (fibroblast growth receptor 2 gene), ассоциированных с повышенным риском развития рака молочной железы [1, 2]. Наблюдаемые ассоциации относились к полиморфизмам, расположенным во втором интроне гена *FGFR2*. До сих пор однозначно не были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы или SNP (англ. single nucleotide polymorphism) для риска развития РМЖ, более того, в различных популяциях наблюдаются специфичные, характерные только для конкретной популяции, ассоциированные с РМЖ аллельные сочетания. Получены биохимические доказательства того, что во втором интроне гена *FGFR2* расположены сайты связывания транскрипционных факторов и некоторые из SNP, располагаясь в непосредственной близости от них, влияют на изменение уровня экспрессии *FGFR2*, приводя к изменению риска развития РМЖ [3]. Кроме этого, известно, что высоко рисковые аллели *FGFR2*, как правило, тесно ассоциированы с эстроген-позитивными (ER+) опухолями [4].

Целью настоящей работы был поиск ассоциации некоторых полиморфизмов (rs2981582, rs17102287, rs1219648, rs2981578, rs17542768) гена *FGFR2* с риском развития РМЖ и гормональным статусом опухоли методом «случай-контроль» в русской и казахской этнических группах республики Казахстан.

#### Материалы и методы

В работе использована венозная кровь 615 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом РМЖ (377 казахов, средний возраст  $49.7 \pm 11.2$  и 238 русских, средний возраст  $51.6 \pm 9.0$ ). У пациентов проводили определение гормонального статуса опухоли, определяли рецепторы эстрогенов (ER+/ER) и прогестерона (PR+/PR-), а также уровень экспрессии HER-2/neu иммуногистохимическим методом (ИГХ). При спорном (++) результате ИГХ анализа HER-2/neu проводили HerceptTest. Контрольная группа состояла из 530 образцов крови практически здоровых доноров без онкологических заболеваний по семейному анамнезу (280 казахов, средний возраст  $49.2 \pm 7.5$  и 248 русских, средний возраст  $49.7 \pm 7.5$ ). Все участники были проинформированы о включении их в исследование и подтвердили согласие на использование биологических образцов в научной работе.

ДНК выделяли из цельной крови, используя наборы «Qiagen», США. Использованы TaqDNA-полимераза, ферменты рестрикции и маркер молекулярной массы ДНК pUC19/MspI производства «СибЭнзим», Россия. Полиморфные локусы гена *FGFR2* исследовали методом ПЦР-ПДРФ с праймерами и эндонуклеазами рестрикции, приведенными в таблице 1. Амплификацию проводили в следующем режиме, включавшем начальную денатурацию при  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  – 3 мин и конечную элонгацию  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$  – 10 мин. 35 циклов амплификации ( $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  – 30 сек,  $T_m$  – 30 сек,  $72\text{ }^{\circ}\text{C}$  – 30 сек) было предпринято для каждого исследуемого участка с соответствующей температурой ( $T_m$ ) отжига праймеров (таблица 1). Рестриксию проводили в соответствии с инструкцией производителя.

Таблица 1 - Полиморфные участки, последовательности праймеров,  $T_m$ , ферменты рестрикции и размеры фрагментов после рестрикции

Сайт	Последовательность праймеров	$T_m$	Рестриктаза	Размеры фрагментов и соответствующая им аллель
rs2981582	F 5'-CAGGCACCAGGTGGACTC-3' R 5'-CGAGGACTACATGAGGCTGA-3'	64,5 °C	<i>BspACI</i>	T allele - 233 bp, C allele- 211 bp, 22 bp
rs17102287	F 5'-CCTCTGCTGGTGCCCTATAA-3' R 5'-TGGCTTTGTGCAATATCGTATC-3'	63 °C	<i>FatI</i>	T allele – 237 bp, C allele- 212 bp, 25 bp
rs1219648	F 5'-CACGCCTATTTACTTGACACGC-3' R 5'-ATTTGTAITGGTAGCTGACTTC-3'	58 °C	<i>BstHII</i>	A allele – 133 bp, G allele – 109 bp, 24 bp
rs2981578	F 5'-AATGCTGCTTTGGAGGATTG-3' R 5'-CCAGAGGACTGAAACCCACA-3'	56,8 °C	<i>BspACI</i>	A allele - 173 bp, G allele- 89 bp, 84 bp
rs17542768	F 5'-CAGACCCCCAGAGGAATCTT -3' R 5'-CTGGGTGGGCTTG TAGGTAG -3'	60 °C	<i>BstC8I</i>	A allele– 206 bp,G allele – 159 bp, 47 bp

Достоверность различий оценивали с помощью критерия Пирсона ( $\chi^2$ ) и значения вероятности (P), 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) и доверительный интервал (confidence interval – CI). Точный тест Фишера был использован в случаях, когда значения частот генотипов были неравноценно распределены среди ячеек таблицы (одно из значений – менее 6). Для разработки праймеров использована программа Primer3 (v. 0.4.0) (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>), при статистической обработке данных применяли программы Microsoft Excel и Statistica 2007.

#### Результаты и обсуждение.

Все исследованные полиморфные варианты расположены во втором интроне гена *FGFR2*. Ранее нами был исследован локус rs2420946 этого гена, в котором были обнаружены статистически достоверные отличия ( $\chi^2=4.10$ ; P=0.04) в распределении генотипов в казахской группе при использовании рецессивной модели наследования. Хотя у русских не было обнаружено достоверных различий [5]. Следуя ранее отработанной методике, мы протестировали пять новых переменных локусов методом ПЦР-ПДРФ в соответствии условиями, указанными в таблице 1.

При сравнении частот аллелей и распределения генотипов между пациентами РМЖ и здоровыми не выявлено достоверных отличий ни в казахской, ни в русской этнических группах. Частоты аллелей и генотипов соответствовали уравнению Харди-Вайнберга.

Для поиска ассоциации тестируемых полиморфизмов с различными типами РМЖ для дальнейшего анализа из общей группы пациентов были отобраны образцы, полученные от пациентов с люминальным типом опухоли (PR+, ER+, HER-2/neu-). Из группы здоровых для большей части были подобраны соответствующие по возрасту и национальности пациентов РМЖ образцы (элемент метода match-pairs).

Четыре варианта (rs2981582, rs17102287, rs1219648, rs2981578) не показали достоверных отличий в распределении частот аллелей и генотипов в казахской и русской этнических группах. Вариант rs17542768 был единственным участком, ассоциированным с риском развития РМЖ в казахской этнической группе и только у пациентов с люминальным типом (А и В) опухоли. Данные приведены в таблице 2. Частоты аллелей и распределение генотипов соответствовали уравнению Харди-Вайнберга во всех группах для всех локусов. Как следует из таблицы, достоверные различия наблюдались в казахской этнической группе по частотам аллелей (P=0.01) и распределению генотипов (P=0.04) между больными и здоровыми. После проведения теста Фишера увеличилась достоверность различий в распределении генотипов (P=0.02), а в частотах аллелей незначительно уменьшилась, но все же осталась в статистически значимых границах (P=0.02). Различий в русской этнической группе для опухолей люминального типа выявлено не было.

Таблица 2 - Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма rs17542768 гена *FGFR2* в казахской и русской этнических группах при люминальном типе РМЖ

Аллели/ генотипы	Частота встречаемости		OR	CI (95%)	$\chi^2$	P
	Пациенты РМЖ	Контроль				
Казахи (n <sub>пациенты</sub> = 82, n <sub>контроль</sub> = 92)						
A	0.98	0.91	3.81	1.25 – 11.64	6.27	<b>0.01</b> <b>*(0.02)</b>
G	0.02	0.09	0.26	0.09 – 0.80		
AA	0.95	0.83	4.11	1.31 – 12.84	6.67	<b>0.04</b> <b>*(0.02)</b>
AG	0.05	0.17	0.24	0.08 – 0.76		
GG	0.00	0.00	1.12	0.02 – 57.15		
Русские (n <sub>пациенты</sub> = 72, n <sub>контроль</sub> = 84)						
A	0.89	0.86	1.33	0.68 – 2.62	0.70	0.40
G	0.11	0.14	0.75	0.38 – 1.47		
AA	0.79	0.73	1.43	0.68 – 3.02	1.00	0.61
AG	0.19	0.26	0.68	0.32 – 1.45		
GG	0.01	0.01	1.17	0.07 – 19.03		

\*Значения вероятности после поправки по Фишеру

Таким образом, полученные нами данные указывают на наличие качественных различий в генетической обусловленности РМЖ определяемых этнической принадлежностью и гормональным статусом опухоли, что согласуется с другими зарубежными исследованиями полиморфизмов 2 интрона гена *FGFR2* и риском развития РМЖ [6].

Впервые высокая степень ассоциации полиморфизма rs2981582, гена *FGFR2* со случаями спорадического РМЖ была выявлена в масштабном GWAS (Genome Wide Association Study) исследовании Easton DF [7]. Было показано, что этот вариант включен в гапоблок (25 kb), ограниченный рамками второго интрона гена, в котором расположено несколько сайтов связывания транскрипционных факторов. Дальнейшие исследования подтвердили ассоциацию полиморфного варианта rs2981582 с РМЖ во многих мировых популяциях при проведении мета-анализа [8] и исследований «случай-контроль» [9, 10], но в некоторых работах данная ассоциация присутствовала только для определенного типа опухолей и не проявлялась в общей выборке пациентов [11, 12].

В разных популяциях различные полиморфные варианты второго интрона гена *FGFR2* и их сочетания связаны с риском развития РМЖ: у афроамериканок - rs2981578 [12] является рисковым фактором, а в популяции китайянок Хан, А аллель, того же локуса он является протективным [14], в еврейской популяции с риском развития РМЖ ассоциирован участок rs1219648 [15], а в популяции женщин Тайваня -rs13387042 [16].

При учете возрастных гормональных изменений, приводящих к потере репродуктивной функции (пременопауза и постменопауза) различия были обнаружены в распределении частот аллелей в казахской этнической группе у пременопаузальных женщин ( $P_{алл}=0.05$ ). Различия в распределении генотипов при подсчете  $\chi^2$  не выявлялись ( $P_{ген}=0.11$ ), но после коррекции по Фишеру значение P для генотипов достигает порога достоверной значимости ( $P_{ген}=0.05$ ). В русской этнической группе различий при включении в анализ репродуктивной истории пациенток не было выявлено между РМЖ пациентками и контролем.

Из полученных данных следует, что rs17542768 является наиболее перспективным участком гена в качестве потенциального маркера РМЖ и может быть предложен для дальнейшего детального изучения в казахской этнической группе. Отсутствие ассоциации в русской этнической группе может быть объяснено особенностями структурной организации второго интрона гена *FGFR2*, которая обусловлена разной степенью сцепления между изучаемыми полиморфными вариантами.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. **2007**. V.44. P: 71087–93.
- [2] Hunter D.J., Kraft P., Jacobs K.B., Cox D.G., Yeager M., Hankinson S.E. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nature Genetics*. **2007**. V.39. P: 870–874.
- [3] Vikram K. J., Nicholas C. T. Challenges and opportunities in the targeting of fibroblast growth factor receptors in breast cancer. *Breast Cancer Research*. **2012**. V. 14. P:208
- [4] Garcia-Closas M., Hall P., Nevanlinna H., Pooley K. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet*. **2008**. V.25. N.4. P. 1-10.
- [5] Нигматова В.Г., Хансейтова А.К., Варченко С. П., Мирошник Т.Н., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Вариабельность локуса rs2420946 гена FGFR2 при раке молочной железы в основных этнических группах Казахстана. *Доклады НАН РК*. **2013**. №6. С. 34-38
- [6] Wang H., Yang Z., Zhang H. Assessing interaction between the associations of fibroblast growth receptor 2 common gene variants and hormone receptor status with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. **2013**. V.137. P: 511-522.
- [7] Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. **2007**. V.44. P: 71087–71093.
- [8] McInerney N., Collieran G., Rowan A., Walther A., Barclay E., Spain S. Low penetrance breast cancer predisposition SNPs are site specific. *Breast Cancer Res Treat*. **2009**. V.117 (1). P: 151-159.
- [9] Boyarskikh U.A., Zarubina N.A., Biltueva J.A., Sinkina T.V., Voronina E.N. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia. *Eur J Hum Genet*. **2009**. V.17 (12). P: 1688-1691.
- [10] Murillo-Zamora E., Moreno-Macias H., Ziv E., Romieu I., Lazcano-Ponce E., Angeles-Llerenas A. Association between rs2981582 polymorphism in the FGFR2 gene and the risk of breast cancer in Mexican women. *Arch Med Res*. **2013**. V. 44(6). P: 459-466.
- [11] Cen Y.L., Qi M.L., Li H.G., Su Y., Chen L.J., Lin Y. Associations of polymorphisms in the genes of FGFR2, FGF1, and RBFOX2 with breast cancer risk by estrogen/progesterone receptor status. *Mol Carcinog*. **2013**. V.52. P: 52-59.
- [12] Rebbeck T.R., DeMichele A., Tran T.V., Panossian S., Bunin G.R., Troxel A.B., Strom B.L. Hormone-dependent effects of FGFR2 and MAP3K1 in breast cancer susceptibility in a population-based sample of post-menopausal African-American and European-American women. *Carcinogenesis*. **2009**. V. 30(2). P: 269-274.
- [13] Huo D., Zheng Y., Ogundiran T.O., Adebamowo C., Nathanson K.L., Domchek S.M. Evaluation of 19 susceptibility loci of breast cancer in women of African ancestry. *Carcinogenesis*. **2012**. V. 33(4). P: 835-40.
- [14] Chen F., Lu M., Xue Y., Zhou J., Hu F., Chen X., Zhao Z., Li Y., Wang X. Genetic variants of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) are associated with breast cancer risk in Chinese women of the Han nationality. *Immunogenetics*. **2012**. V. 64(1). P: 71-76.
- [15] Raskin L., Pinchev M., Arad C., Lejbkowitz F., Tamir A., Rennert H.S. FGFR2 is a breast cancer susceptibility gene in Jewish and Arab Israeli populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2008**. V. 17(5). P: 1060-1065.
- [16] Lin C.Y., Ho C.M., Bau D.T., Yang S.F., Liu S.H., Lin P.H. Evaluation of breast cancer susceptibility loci on 2q35, 3p24, 17q23 and FGFR2 genes in Taiwanese women with breast cancer. *Anticancer Res*. **2012**. V. 32(2). P: 475-482.

REFERENCES

- [1] Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. **2007**. V.44. P: 71087–93.
- [2] Hunter D.J., Kraft P., Jacobs K.B., Cox D.G., Yeager M., Hankinson S.E. A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nature Genetics*. **2007**. V.39. P: 870–874.
- [3] Vikram K. J., Nicholas C. T. Challenges and opportunities in the targeting of fibroblast growth factor receptors in breast cancer. *Breast Cancer Research*. **2012**. V. 14. P:208
- [4] Garcia-Closas M., Hall P., Nevanlinna H., Pooley K. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLoS Genet*. **2008**. V.25. N.4. P. 1-10.
- [5] Нигматова В.Г., Хансейтова А.К., Варченко С.П., Мирошник Т.Н., Балмуханов Т.С., Айтхожина Н.А. Доклады НАН РК, **2013**. №6. P. 34-38
- [6] Wang H., Yang Z., Zhang H. Assessing interaction between the associations of fibroblast growth receptor 2 common gene variants and hormone receptor status with breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. **2013**. V.137. P: 511-522.
- [7] Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature*. **2007**. V.44. P: 71087–71093.
- [8] McInerney N., Collieran G., Rowan A., Walther A., Barclay E., Spain S. Low penetrance breast cancer predisposition SNPs are site specific. *Breast Cancer Res Treat*. **2009**. V.117 (1). P: 151-159.
- [9] Boyarskikh U.A., Zarubina N.A., Biltueva J.A., Sinkina T.V., Voronina E.N. Association of FGFR2 gene polymorphisms with the risk of breast cancer in population of West Siberia. *Eur J Hum Genet*. **2009**. V.17 (12). P: 1688-1691.
- [10] Murillo-Zamora E., Moreno-Macias H., Ziv E., Romieu I., Lazcano-Ponce E., Angeles-Llerenas A. Association between rs2981582 polymorphism in the FGFR2 gene and the risk of breast cancer in Mexican women. *Arch Med Res*. **2013**. V. 44(6). P: 459-466.
- [11] Cen Y.L., Qi M.L., Li H.G., Su Y., Chen L.J., Lin Y. Associations of polymorphisms in the genes of FGFR2, FGF1, and RBFOX2 with breast cancer risk by estrogen/progesterone receptor status. *Mol Carcinog*. **2013**. V.52. P: 52-59.

- [12] Rebbeck T.R., DeMichele A., Tran T.V., Panossian S., Bunin G.R., Troxel A.B., Strom B.L. Hormone-dependent effects of FGFR2 and MAP3K1 in breast cancer susceptibility in a population-based sample of post-menopausal African-American and European-American women. *Carcinogenesis*. **2009**. V. 30(2). P: 269-274.
- [13] Huo D., Zheng Y., Ogundiran T.O., Adebamowo C., Nathanson K.L., Domchek S.M. Evaluation of 19 susceptibility loci of breast cancer in women of African ancestry. *Carcinogenesis*. **2012**. V. 33(4). P: 835-40.
- [14] Chen F., Lu M., Xue Y., Zhou J., Hu F., Chen X., Zhao Z., Li Y., Wang X. Genetic variants of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) are associated with breast cancer risk in Chinese women of the Han nationality. *Immunogenetics*. **2012**. V. 64(1). P:71-76.
- [15] Raskin L., Pinchev M., Arad C., Lejbkovicz F., Tamir A., Rennert H.S. FGFR2 is a breast cancer susceptibility gene in Jewish and Arab Israeli populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **2008**. V. 17(5). P: 1060-1065.
- [16] Lin C.Y., Ho C.M., Bau D.T., Yang S.F., Liu S.H., Lin P.H. Evaluation of breast cancer susceptibility loci on 2q35, 3p24, 17q23 and FGFR2 genes in Taiwanese women with breast cancer. *Anticancer Res*. **2012**. V. 32(2). P: 475-482.

ҚАЗАҚСТАН ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА ЕКІ ЭТНИКАЛЫҚ ТОПТАРЫНДАҒЫ СҮТ БЕЗІ ІСІГІ ЖӘНЕ  
*FGFR2* ГЕНІНІҢ ЕКІНШІ ИНТРОНЫНДАҒЫ ПОЛИМОРФТЫ ТҮРЛЕРІ МЕН ІСІКТІҢ ГОРМОНАЛДЫ  
ЖАҒДАЙЫ

В.Г. Нугматова, А.С. Неупокоева, Д.А. Шарафутдинова, Т.Н.Мирошник, А.Ю. Ходаева, Д.Д. Мұқушкина,  
И.В. Попова, М.Б. Рахымгожин,  
А.К. Хансеитова, Т.С. Балмуханов, Н.А. Айтхожина.

РМК ҚР БҒМ ҒК «М.Ә. Айтхожин атындағы Молекулярлық биология және биохимия институты»,  
Алматы қ.

**Тірек сөздер:** сүт безі ісігі, ісіктің гормоналды жағдайы, *FGFR2* гені, популяция, полиморфизмдер.

**Аннотация.** Сүт безі ісігінің (СБІ) туындау қауіпі бар қазақ және орыс этникалық топтарының *FGFR2* генінің екінші интронында орналасқан бес полиморфты (rs2981582, rs17102287, rs1219648, rs2981578, rs17542768) аумағының ассоциациясын анықтауға зерттеу жүргізілді. «Кездесок-бақылау» әдісі бойынша зерттелген барлық локустарда аллелдер жиілігі мен генотиптері бойынша айтарлықтай айырмашылық табылған жоқ. Келесі жұмыс қадамы бойынша СБІ люминальды түрлерінің жоғарыда айтылған полиморфты аймақтарының ассоциациясын анықтау. Люминальды СБІ ауратын пациенттерге бақылау топтары match-pairs әдісі элементтері көмегімен құрастырылды. Айқын статистикалық айырмашылық қазақ этникалық тобының *FGFR2* генінің rs17542768 аумағының люминальды ісік топтарында ғана анықталды ( $p_{алл}=0.01$ ,  $p_{ген}=0.04$ ). Генотиптер мен аллельдердің таралуы жиілігінің айтарлықтай тағы бір айырмашылық қазақ этникалық тобының СБІ пременопаузальды пациенттерінде анықталып отыр ( $p_{алл}=0.05$ ,  $p_{ген}=0.05$ ). Орыс этникалық тобында пациенттер (пре-, постменопаузальды, СБІ люминальды түрі) мен бақылау топтары арасында бес полиморфты аймақтары бойынша ешқандайда айырмашылық байқалған жоқ. Зерттеудегі барлық генотиптердің таралуы жиілігі Харди-Вайнбергке сәйкес келеді.

Поступила 25.09.2014 г.