

УДК 616:575

М.Е.Розанов (4 курс, каф.ФХОМ),  
Е.Н.Имянитов, д.м.н., в.н.с. НИИ Онкологии им. Н.Н.Петрова

## ОТСУТСТВИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНА RAD50 И ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ

Данное исследование является частью большого проекта, целью которого стал поиск генных полиморфизмов, обуславливающих популяционную вариабельность интенсивности репарационных процессов, и анализ взаимосвязи между пониженной эффективностью этих процессов и онкологическим риском.

Повреждение ДНК является обязательным звеном процесса клеточной малигнизации, поэтому эволюция выработала целый ряд соответствующих защитных механизмов. Нарушения структуры ДНК могут «исправляться» системами ДНК-репарации.

Установлено, что интенсивность ответа на повреждение ДНК даже в норме может колебаться в достаточно широком диапазоне. Подобные колебания во-многом определяются генетической конституцией индивидуума, т.е. совокупностью определённых генных полиморфизмов. Пониженная эффективность защитных механизмов *a priori* может быть сопряжена с увеличенным онкологическим риском.

Этот факт определил выбор групп пациентов, среди которых проводилось наше исследование. Для повышения эффективности и уменьшения количества исследуемых образцов ДНК нами было предложено использование в качестве экспериментальных групп – доноров с исключительной выраженностью онкологической толерантности/предрасположенности. В данном проекте, на примере рака молочной железы (РМЖ), «исследуемые» группы индивидуумов представлены «РМЖ-толерантной» и «РМЖ-предрасположенной» категориями. «РМЖ-толерантные» доноры были отобраны из числа пожилых женщин (> 75 лет), которые не заболели онкологическими заболеваниями. Группа «РМЖ-предрасположенных женщин» представлена теми пациентками, которые оказались поражёнными РМЖ на фоне неблагоприятного анамнеза (ранний возраст на момент постановки диагноза, отягощенный семейный анамнез). Если подозреваемый полиморфный генетический локус действительно играет роль в молекулярном патогенезе РМЖ, различия между «крайними» группами должны быть выражены в максимальной степени. Уже были опубликованы результаты контрольных экспериментов с генами L-MYC и GSTM1, подтверждающие адекватность и перспективность подобного экспериментального дизайна (исследование проводилось на пациентах больных раком легкого).

На первом этапе исследования необходимо было идентифицировать генные полиморфизмы, которые могут предопределять эффективность репарации на поврежденной ДНК. С этой целью была проведена систематизация сведений о кодирующих полиморфизмах генов, участвующих в репарации ДНК. Для этого были сведены воедино данные, представленные в различных электронных базах:

NCBI SNP database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>);

HGVbase (<http://hgvbase.cgb.ki.se/>);

CancerGene Database (<http://caroll.vjf.cnrs.fr/cancergene/>);

GeneSNPs (<http://www.genome.utah.edu/genesnps/>).

Из опыта предыдущих работ известно, что многие из аллельных вариантов, упоминаемых в электронных базах данных, *de facto* не существуют; подобные артефакты зачастую связаны с неизбежными ошибками секвенирования. Поэтому представляется уместным определить частоту (т.е. подтвердить факт существования) тех полиморфизмов, для которых ещё не проводились популяционные исследования. Для генотипирования использовалась аллель-специфическая ПЦР, которая характеризуется повышенной специфичностью, надёжностью и универсальностью.

На сегодняшний день нами было исследовано по 150 образцов ДНК пациентов каждой группы на предмет наличия замены RAD50 191 C/T. Как и предполагалось, нам не удалось обнаружить искомый полиморфизм в группе здоровых доноров. Но и в группе с высоким онкологическим риском поиск не дал результатов. На основании полученных данных нами были сделаны следующие выводы: полиморфизм гена Rad50 191 C/T не ассоциирован с повышенным онкологическим риском. Возможно, он обладает низкой популяционной частотой близкой к нулю в Северо-западном регионе или является ошибкой секвенирования.

На данный момент запланировано и начато исследование ещё нескольких полиморфизмов генов белков репарации, и по некоторым из них есть положительные результаты. Например, обнаружены корреляции между полиморфизмами генов белков репарации Chk2 и NBS1 и повышенным онкологическим риском.