

АССОЦИАЦИЯ МЕЖДУ ПОЛИМОРФИЗМОМ I157T ГЕНА СНЕК2 И РИСКОМ
ПОГРАНИЧНЫХ СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА У ЖИТЕЛЬНИЦ РОССИИ

Ген СНЕК2 (СНК2) кодирует белок, участвующий в поддержании целостности генома. Активация СНЕК2 является одним из центральных компонентов клеточного ответа на двуниевое повреждение ДНК. СНЕК2, обладая киназной активностью, фосфорилирует множество белков-мишеней, в частности p53 и BRCA1. В результате СНЕК2-опосредованных сигнальных каскадов осуществляются такие защитные реакции, как остановка клеточного цикла, репарация ДНК и апоптоз. Проводимые ранее западными учеными исследования показали, что существует ассоциация между носительством инактивированного аллеля 1100delC гена СНЕК2 и повышенным риском рака молочной железы (РМЖ). Было показано, что в нашей стране около 2% РМЖ вызвано носительством мутации 1100delC гена СНЕК2, причем встречаемость этой мутации увеличивается вдвое при анализе случаев билатерального заболевания, молодых пациенток с РМЖ, а так же больных с семейными формами онкологической патологии (РМЖ и рак яичника). Несколько менее воспроизводимыми являются ассоциации, полученные в отношении другого полиморфизма гена СНЕК2, а именно I157T. Наиболее интересные результаты в отношении полиморфизма I157T гена СНЕК2 были получены в отношении пограничных цистаденом яичника серозного типа. В исследованиях, выполненных в Польше, было выявлено, что носительство T-аллеля ассоциировано примерно с 3-кратным увеличением риска данного типа неоплазий. Учитывая высокую потенциальную значимость результатов, полученных польскими учеными, было принято решение провести аналогичное исследование в С.-Петербурге.

Анализ историй болезни из НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова и Областного онкологического диспансера г. Санкт-Петербурга позволил выявить 77 случаев пограничных серозных опухолей яичника. Для ДНК – анализа использовались образцы нормальных тканей, удаленных в процессе операции и хранящихся в патоморфологическом архиве. В качестве контроля к исследованию были привлечены 285 женщин-доноров (18-54 года), 50 здоровых представительниц промежуточной возрастной категории (55-74 лет), а так же 334 пожилые онкологически здоровые женщины (75-94 года).

При помощи аллель-специфической ПЦР проводился анализ полиморфизма I157T гена СНЕК2 у больных с пограничными опухолями яичников и контрольной группы женщин, который выявил достоверное преобладание частоты вариантного аллеля в группе пациенток. При суммарном анализе данных (больные: 9 случаев вариантного аллеля из 77 (11,7 %); контроль 35/671 (5,2 %)) критерий достоверности составил $p=0,022$, показатель OR (odds ratio) достиг уровня 2,41 (95% доверительные интервалы: 1,03-5,48). Частота полиморфного аллеля у пожилых онкологически здоровых женщин была несколько ниже, чем в более молодых контрольных группах, однако это отличие не достигло уровня статистической достоверности.

Результаты представленного исследования позволяют с высокой степенью надежности утверждать о существовании взаимосвязи между носительством вариантного аллеля I157T гена СНЕК2 и повышенным риском возникновения пограничных серозных новообразований яичника. Другой интересной тенденцией является относительный дефицит полиморфного аллеля гена СНЕК2 в группе «онкологической толерантности», т.е. тех женщин, которые могли бы дожить до преклонного возраста без какого-либо опухолевого заболевания. Хотя различия между группами пожилых женщин и женщин среднего возраста не достигли

уровня статистической достоверности, они хорошо согласуются с мультиорганный ролью гена СNEK2 в формировании онкологической предрасположенности.

Тестирование гена СNEK2 обладает клинической значимостью, если речь идет об инактивирующей мутации 1100delC, которая ассоциирована с самым частым онкологическим заболеванием у женщин - раком молочной железы. Напротив, анализ полиморфизма 1157T пока не может быть рекомендован к рутинному применению в медицинской практике, т.к. необходимо изучить его причастность к формированию риска тех разновидностей новообразований, которые занимают ведущие места в структуре онкологической заболеваемости и смертности, в частности карцином молочной железы, легкого, желудка, толстой кишки и т.д.