

УДК 575:599.9

# Роль функциональных полиморфных маркеров С677Т и А1298С гена МТНFR в патогенезе рака молочной железы у русских женщин Московского региона

Бурденный А.М.<sup>1</sup>, Логинов В.И.<sup>1</sup>, Казубская Т.П.<sup>2</sup>, Брага Э.А.<sup>1</sup><sup>1</sup> — ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д.8<sup>2</sup> — Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

Метаболизм фолиевой кислоты является одним из важнейших биохимических процессов в клетке. Поэтому молекулярно-генетические нарушения, происходящие в генах, кодирующих ферменты этого процесса, представляют интерес для изучения их вклада в нарушение процессов метилирования, синтеза и репарации ДНК. Наибольший интерес представляет ген метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНFR). В нашей работе была изучена ассоциация двух полиморфных маркеров С677Т и А1298С гена МТНFR с риском развития рака молочной железы (РМЖ), включая два его гистологических подтипа: инфильтративно-протоковый и инфильтративно-дольковый РМЖ (идРМЖ), а также прогрессией опухоли. Нами показана ассоциация предрасполагающих генотипов обоих полиморфных маркеров данного гена с риском развития заболевания при РМЖ и в группе больных с идРМЖ ( $OR = 2,74, 4,31$  для С677Т и  $2,05, 3,52$  для А1298С соответственно). Кроме того, выявлена ассоциация предрасполагающих генотипов изученных полиморфных маркеров гена МТНFR с прогрессией опухоли. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли гена МТНFR в развитии РМЖ у русских женщин Московского региона.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, инфильтративно-протоковый рак молочной железы — ипРМЖ, инфильтративно-дольковый рак молочной железы — идРМЖ, полиморфный маркер, МТНFR, риск развития заболевания

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — наиболее распространенное онкологическое заболевание среди женщин во всем мире. Ежегодно выявляется более миллиона новых случаев заболевания РМЖ [6]. В этиологии этого заболевания принимает участие комплекс факторов, таких, как особенности питания и окружающей среды, в которой находится человек, эстрогенная активность, генетическая предрасположенность и эпигенетические факторы [1]. В связи с этим большой интерес представляет исследование генетических нарушений в генах фолатного цикла, связанных с нарушением синтеза и репарации ДНК, а также метилирования ДНК, РНК и белков [4, 5]. Наибольший интерес представляет ген метилтетрагидрофолатредуктазы (МТНFR). Фермент, кодируемый этим геном, относится к группе флавопротеинов и осуществляет переход 5,10 — метилтетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Ген МТНFR расположен на коротком плече хромосомы 1 (p36.3), состоит из 14 экзонов, имеет два промотора и несколько изоформ [7, 15]. Существует около 65 однонуклеотидных полиморфных маркеров этого гена, приводящих к снижению активности фермента, но только два из них являются наиболее функционально значимыми: С677Т в 4 экзоне и А1298С в 7 экзоне. Однонуклеотидная замена цитозина на тимин в положении 677, вызывает замену аланина на валин (p.Ala222Val) в каталитическом домене белка-фермента, что приводит к снижению активности фермента, концентрации фолиевой кислоты в сыворотке, плазме крови и увеличением в плазме общего уровня гомоцистеина. Частота встречаемости минорного Т-аллеля в европейской популяции составляет 30% [14]. Вторым наиболее часто встречающимся полиморфным маркером

в этом гене является замена аденина на цитозин в положении 1298, (А1298С), приводящая к замене глутаминовой кислоты на аланин (p.Glu429Ala) в регуляторном домене фермента. Частота встречаемости минорного С-аллеля в европейской популяции составляет 10%. Следует отметить, что у людей, гомозиготных по двум предрасполагающим генотипам, активность фермента снижается до 10—20%, тогда как гетерозиготы имеют 40—50% активности фермента [11, 12, 14]. Исследования полиморфных маркеров С677Т и А1298С гена МТНFR выявили отличия в распределении частот генотипов в зависимости от этнической принадлежности популяции [7]. Зарубежными авторами выявлены ассоциации этих полиморфных маркеров с повышением риска развития ряда заболеваний, осложненных гипергомоцистеинемией, таких, как нейродегенеративные заболевания, различные новообразования, в том числе и гормонзависимые (например, рака простаты) и заболевания сосудистого генеза [10, 13, 16]. Однако в случае РМЖ данные противоречивы [7].

Целью данной работы являлось изучение ассоциации полиморфных маркеров С677Т и А1298С гена МТНFR с риском развития РМЖ с развитием РМЖ у русских женщин Московского региона.

## Пациенты и методы исследования

Исследование проводилось с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288). Работа выполнена на образцах крови жителей г.Москвы и Московской обл. В работу включено 104 больных РМЖ

(средний возраст —  $53 \pm 12$  лет), не получавших до забора крови лучевую или химиотерапию. В качестве популяционного контроля использовали сопоставимую по возрасту выборку онкологически здоровых женщин ( $n = 100$ ). Диагноз и гистологическая форма РМЖ устанавливались на основании гистологического исследования в НИИ КО РОНЦ г.Москвы. Выборка больных представлена 33 больными с инфильтративно-дольковым РМЖ (идРМЖ) и 71 больными с инфильтративно-протоковым РМЖ (ипРМЖ).

Для исследования ассоциации полиморфных маркеров гена *MTHFR* использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием фенол-хлороформной очистки. Определение генотипов полиморфных маркеров гена *MTHFR* проводилось с помощью ПЦР, использовали следующие олигонуклеотиды: F 5'-aagcggaagaatgtgtcag-3' и R 5'-catcctattggcaggttac-3' для полиморфного маркера *C677T* и F 5'-ggggaggagctgaccagtgaat-3' и R 5'-gggaggcaccagatgggga-3' для полиморфного маркера *A1298C*. Аллели идентифицировали с помощью рестрикции эндонуклеазой *HinfI* с последующим электрофоретическим разделением в 2%-ном агарозном геле (рис. 2). У носителей аллеля *C* и *A* фрагмент ДНК гена *MTHFR* имеет размер 145 и 189 п.н. соответственно в то время как у носителей аллеля

*T* и *C* фрагмент ДНК имеет размер 94,51 и 170,19 п.н. соответственно. У носителей гетерозиготного генотипа выявляются все три фрагмента.

Математическую обработку результатов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди—Вайнберга для аутосомных признаков. Вся статистическая обработка результатов проводилась с помощью калькулятора для расчёта статистики со следующего сайта [http://gen-exp.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exp.ru/calculator_or.php). При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми генотипами и риском заболевания проводили с помощью логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал (CI<sub>95%</sub>), значение  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* в контрольной группе и подгруппах больных РМЖ различных гистологических подтипов представлены в табл. 1 и 2. Для предрасполагающего генотипа *TT* полиморфного маркера *C677T* гена *MTHFR* выявлена ассоциация с риском развития РМЖ (табл. 1). Его частота в группе больных

Таблица 1

**Ассоциация генотипов полиморфного маркера *C677T* гена *MTHFR* с развитием рака молочной железы с учётом его гистологических подтипов. В качестве контрольной группы использовались здоровые женщины, подобранные по возрасту**

РМЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 104	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR C677T</i>	<i>CC</i>	0,337	0,470	6,99	0,03	0,57	0,32—1,01
	<i>CT</i>	0,471	0,450			1,09	0,63—1,89
	<i>TT</i>	<b>0,192*</b>	0,080			<b>2,74</b>	1,15—6,55
идРМЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 33	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR C677T</i>	<i>CC</i>	0,152	0,470	14,46	0,0007	0,20	0,07—0,56
	<i>CT</i>	0,576	0,450			1,66	0,75—3,67
	<i>TT</i>	<b>0,273</b>	0,080			<b>4,31</b>	1,50—12,36
ипРМЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 71	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR C677T</i>	<i>CC</i>	0,465	0,470	1,76	0,41	0,98	0,53—1,80
	<i>CT</i>	0,394	0,450			0,80	0,43—1,48
	<i>TT</i>	0,141	0,080			1,89	0,70—5,05
идРМЖ/ипРМЖ							
Ген	Генотип	n = 33	n = 71	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR C677T</i>	<i>CC</i>	0,152	0,465	9,84	0,007	0,21	0,07—0,59
	<i>CT</i>	0,575	0,394			2,08	0,90—4,82
	<i>TT</i>	<b>0,273</b>	0,141			<b>2,29</b>	0,83—6,32
	<i>CT+TT</i>	<b>0,848</b>	0,535	9,54	0,002	<b>4,86</b>	1,69—14,03

Примечание. \* Здесь и далее жирным шрифтом выделены частоты и относительный риск предрасполагающих генотипов.

в 2,4 раза выше по сравнению с группой контроля ( $\chi^2 = 6,99$ ), относительный риск развития РМЖ повышен в 2,7 раза ( $OR = 2,74$ ,  $p = 0,03$ ). Также показано, что частота предрасполагающего генотипа *TT* полиморфного маркера *C677T* гена *MTHFR* была выше только в группе больных с идРМЖ по сравнению с контрольной группой. Так, в группе с инфильтративно-дольковым гистологическим типом РМЖ частота оказалась выше в 3,4 раза ( $\chi^2 = 14,46$ ) по сравнению с группой контроля, при этом относительный риск развития идРМЖ был повышен в 4,3 раза ( $OR = 4,31$ ,  $p = 0,0007$ ). При сравнении частот генотипов между группами больных с ипРМЖ и идРМЖ было показано статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа в 1,9 раза в группе больных идРМЖ. При этом относительный риск развития идРМЖ оказался в 2,3 раза выше ( $OR = 2,29$ ,  $p = 0,007$ ). Следует отметить, что данный эффект в международных исследованиях не показан, вероятно потому, что данный аспект не рассматривался. Этот факт делает необходимым более детальное исследование данного полиморфного маркера.

Важно отметить, что похожие результаты нами отмечены и для второго полиморфного маркера. Так, для предрасполагающего генотипа (*CC*) полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* выявлена ассоциация с риском развития РМЖ (табл. 2). Его частота в группе больных в 1,8 раза выше по сравнению с группой контроля

( $\chi^2 = 7,10$ ), относительный риск развития РМЖ повышен в 2,1 раза ( $OR = 2,05$ ,  $p = 0,03$ ). Также показано, что частота предрасполагающего генотипа *CC* полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* была выше только в группе больных с идРМЖ по сравнению с контрольной группой. Так, в группе с инфильтративно-дольковым гистологическим типом РМЖ частота оказалась выше в 2,8 раза ( $\chi^2 = 14,71$ ) по сравнению с группой контроля, при этом относительный риск развития идРМЖ был повышен в 3,5 раза ( $OR = 3,52$ ,  $p = 0,0006$ ). При сравнении частот генотипов между группами больных с ипРМЖ и идРМЖ было показано статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа в 2 раза в группе больных идРМЖ. При этом относительный риск развития идРМЖ оказался в 2,4 раза выше ( $OR = 2,37$ ,  $p = 0,02$ ). Полученные нами данные согласуются с данными, полученными в других популяционных исследованиях [7].

Для анализа частот генотипов изученных полиморфных маркеров гена *MTHFR*, у больных с РМЖ в зависимости от клинической картины и стадии злокачественного процесса все больные были разделены на несколько подгрупп, в зависимости от возраста, стадии и размера опухоли, наличия метастазов в прилежащих лимфатических узлах, по иммуно-гистохимическому статусу. В результате при сравнении стадий онкопатологии нами было показано увеличение частоты генотипов в группе больных

Таблица 2

**Ассоциация генотипов полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* с развитием рака молочной железы и его гистологических подтипов в группе больных в сравнении с контрольной группой здоровых женщин**

РМЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 104	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	AA	0,260	0,420	7,10	0,03	0,48	0,27–0,87
	AC	0,538	0,470			1,32	0,76–2,28
	CC	<b>0,202</b>	0,110			<b>2,05</b>	0,93–4,50
идРМЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 33	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	AA	0,091	0,420	14,71	0,0006	0,14	0,04–0,48
	AC	0,606	0,470			1,73	0,78–3,87
	CC	<b>0,303</b>	0,110			<b>3,52</b>	1,33–9,29
ипРМЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 71	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%
<i>MTHFR</i> <i>A1298C</i>	AA	0,338	0,420	1,49	0,47	0,71	0,37–1,33
	AC	0,507	0,470			1,16	0,63–2,13
	CC	0,155	0,110			1,48	0,60–3,64
идРМЖ/ипРМЖ							
Ген	Генотип	n = 33	n = 71	$\chi^2$	p	OR	
						Знач.	CI95%

с более поздней стадией РМЖ (III и IV стадии) в 2,7 и 2,3 раза соответственно (рис. 1). При этом относительный риск оказался выше в 3,7 и 3 раза соответственно по сравнению с группой больных со стадиями I или II (OR = 3,69,  $p = 0,01$  для полиморфного маркера *C677T* и OR = 3,03,  $p = 0,04$  для полиморфного маркера *A1298C*). Полученные нами результаты дополняют данные мировых исследований, расширяя представления о важной роли данного полиморфного маркера как фактора риска развития РМЖ [3]. Также нами показано, что частота предрасполагающих генотипов исследованных полиморфных маркеров гена *MTHFR* достоверно выше в группах больных РМЖ с большим размером опухоли, а также имеющих метастазы в лимфатические узлы (рис. 1). Статистически значимое увеличение относительного риска в группах с прогрессией было выше в 3 и 6 и в 3 и 4 раза соответственно (OR = 2,93,  $p = 0,002$  и OR = 6,21,  $p = 3 \times 10^{-5}$  соответственно для полиморфного маркера *C677T* и OR = 3,09,  $p = 0,02$  и OR = 3,98,  $p = 0,003$  для полиморфного маркера *A1298C*) по сравнению с группами с начальными характеристиками заболевания. Полученные нами данные дополняют данные других авторов [9].

При изучении влияния возрастного фактора, была отмечена ассоциация изученных полиморфных маркеров гена *MTHFR* с риском развития РМЖ у лиц старше 53 лет, носителей предрасполагающих генотипов *TT* полиморфного маркера *C677T* и *CC* полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* выше, чем в группе молодых женщин (до 53 лет) (OR = 2,33,  $p = 0,02$  для полиморфного маркера *C677T* и OR = 3,79,  $p = 0,02$  для полиморфного маркера *A1298C*, рис. 2). Наши результаты дополняют данные зарубежных исследователей [2].

Отдельный интерес представляет изучение ассоциаций различных полиморфных маркеров с риском развития наиболее злокачественной формы РМЖ — базально-, или «трижды-негативного» (basallike, triple-negative) (ER-/PR-; HER2-) РМЖ, так как для пациентов московского региона подобный анализ не проводился, а данных в зарубежной литературе крайне мало [9]. Так, мы показали статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа *TT* полиморфного маркера *C677T* гена *MTHFR* в группе больных женщин с трижды негативным фенотипом в 2,6 раза по сравнению с группой больных женщин без такового фенотипа. Относительный риск при этом оказался выше в 3,4 раза (OR = 3,39,  $p = 0,0005$ , рис. 3). Кроме того, мы обнаружили статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа *CC* полиморфного маркера *A1298C* гена *MTHFR* в группе больных женщин с трижды негативным фенотипом в 2,1 раза по сравнению с обобщенной группой больных женщин без такового фенотипа. Относительный риск при этом оказался выше в 2,7 раза (OR = 2,68,  $p = 0,02$ , рис. 3).

### Заключение

Таким образом, в настоящей работе изучено распределение генотипов двух основных полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* с риском развития РМЖ, включая два его гистологических подтипа, а также прогрессией опухоли при различных патоморфологических особенностях. Обнаружена повышенная частота предрасполагающих генотипов обоих исследованных полиморф-

Ассоциация генотипов полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* с прогрессией рака молочной железы в различных группах больных РМЖ (РМЖ – рак молочной железы; OR – отношение шансов)

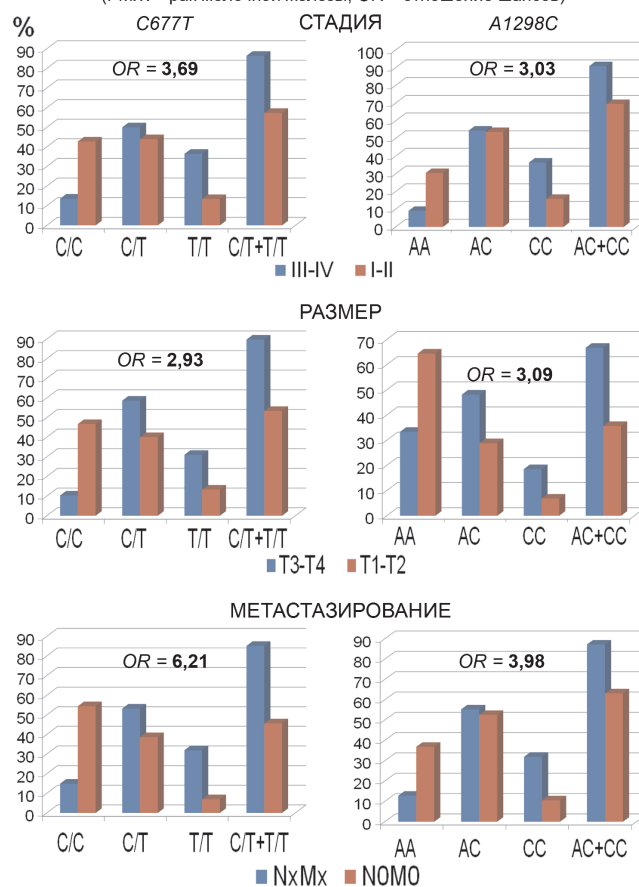


Рис. 1. Распределение частот генотипов изученных полиморфных маркеров гена *MTHFR* в группах больных с различными патоморфологическими особенностями.

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров *C677T* и *A1298C* гена *MTHFR* в группе больных РМЖ, разделённых по возрасту до и после 53 лет

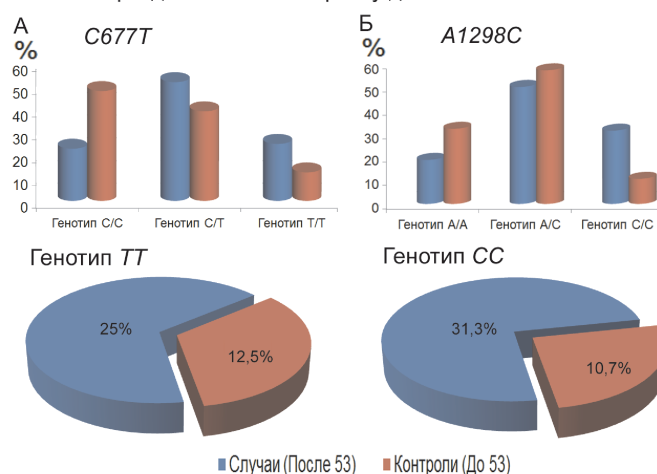


Рис. 2. Распределение частоты генотипов изученных полиморфных маркеров гена *MTHFR* среди больных РМЖ по возрасту.

Распределение частот генотипов полиморфных маркеров C677T и A1298C гена MTHFR среди больных РМЖ, разделенных по иммуно-гистохимическому статусу опухоли  
ТН – трижды негативный вид рака молочной железы, Т – все остальные виды РМЖ.

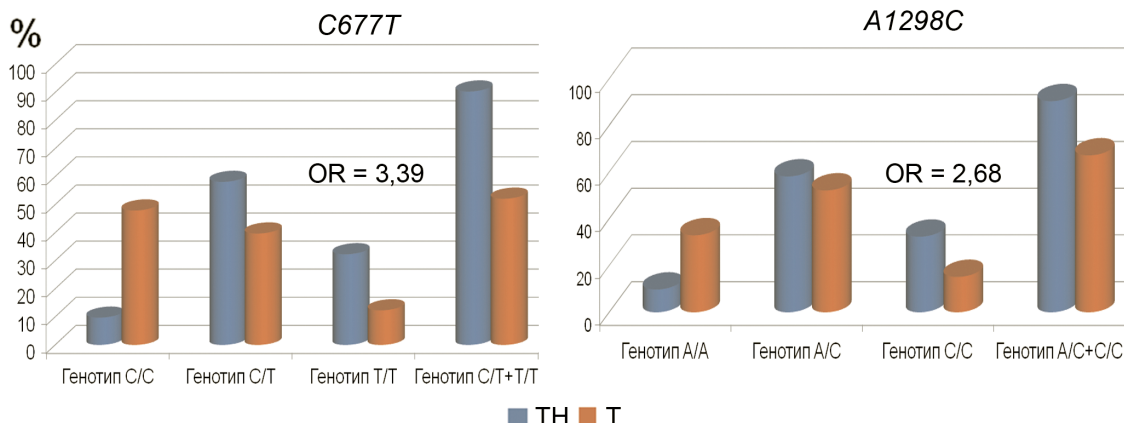


Рис. 3. Распределение частоты генотипов изученных полиморфных маркеров гена MTHFR среди больных РМЖ по иммуно-гистохимическому статусу опухоли (Б):

ТН – трижды негативный вид рака молочной железы; Т – все остальные виды РМЖ.

ных маркеров гена MTHFR у больных РМЖ, включая его наиболее агрессивный инфильтративно-дольковый гистологический подтип. Кроме того, обнаружено увеличение частоты предрасполагающего генотипа этих же полиморфных маркеров в группе иРМЖ по сравнению с иРМЖ. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что носительство предрасполагающих аллелей полиморфного маркера гена MTHFR играет существенную роль в формировании как РМЖ в целом, так и развитии его более агрессивной формы.

Кроме того, нами установлена ассоциация изученных полиморфных маркеров с прогрессией основного заболевания у групп больных с различными патоморфологическими особенностями. Нами показано, что увеличение частоты предрасполагающего аллеля и генотипа происходило в группе пациенток старше 53 лет. Также прогрессия признака наблюдалась в группах с более поздними стадиями, более крупным размером опухоли и в группе больных с метастазированием. Отдельно следует отметить ассоциацию предрасполагающих аллелей и генотипов с риском развития РМЖ с учётом иммунологического статуса больных, а именно с трижды негативным РМЖ.

Выявленные особенности могли бы быть использованы при разработке современных методов прогнозирования, профилактики и лечения рака молочной железы, а также для формирования групп риска среди женщин московского региона.

#### Список литературы

- Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 4. — С. 203—216.
- Awwad N.I., Yousef A.M., Abuhaliema A., Abdalla I., Yousef M. Relationship between Genetic Polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C and their Haplotypes) and the Incidence Of Breast Cancer among Jordanian Females — Case-Control Study // Asian Pac. J. Cancer Prev. — 2015. — Vol. 16(12). — P. 5007—5011.
- Babyshkina N.I., Malinovskaya E., Nazarenko M., Koval M., Gervas P., Potapova O., Slonimskaya E., Cherdynseva N. The effect of folate-related SNPs on clinicopathological features, response to neoadjuvant treatment and survival in pre- and postmenopausal breast

cancer patients // Gene. — 2013. — Apr. 15. — Vol. 518(2). — P. 397—404. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.095. Epub 2013 Jan. 4.

- Bishop K.S., Ferguson L.R. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer // Nutrients. — 2015. — Jan 30. — Vol. 7(2). — P. 922—947.

- Fenech M. Folate, DNA damage and the aging brain // Mech. Ageing Dev. — 2010. — Vol. 131(4). — P. 236—241, Kuo C.S., Lin C.Y., Wu M.Y., Lu C.L., Huang R.F. Relationship between folate status and tumour progression in patients with hepatocellular carcinoma // Br. J. Nutr. — 2008. — Sep. — Vol. 100(3). — P. 596—602.

- Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. — 2010. — № 127. — P. 2893—2917.

- Izmirlı M.A. literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk // Mol. Biol. Rep. — 2013. — Vol. 40(1). — P. 625—637.

- Joachim E., Goldenberg N.A., Bernard T.J., Armstrong-Wells J., Stabler S., Manco-Johnson M.J. The methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism // Thromb Res. — 2013. — Vol. 132(2). — P. 170—174.

- Knechtel G.I., Hofmann G., Gerger A., Renner W., Langsenlehner T., Szkandera J., Wolf G., Samonigg H., Krippel P., Langsenlehner U. Analysis of common germline polymorphisms as prognostic factors in patients with lymph node-positive breast cancer // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 2010. — Dec. — Vol. 136(12). — P. 1813—1819. doi: 10.1007/s00432-010-0839-2. Epub 2010 Mar. 5.

- Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // Ann. Nutr. Metab. — 2015. — Vol. 67(1). — P. 1—12.

- Marini N.J., Gin J., Ziegler J., Keho K.H., Ginzinger D., Gilbert D.A., Rine J. The prevalence of folate-remedial MTHFR enzyme variants in humans // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105(23). — P. 8055—8060.

- Martin D.N., Boersma B.J., Howe T.M., Goodman J.E., Mechanic L.E., Chanock S.J., Ambs S. Association of MTHFR gene polymorphisms with breast cancer survival // BMC Cancer. — 2006. — 6. — P. 257.

- Pangilinan F., Molloy A.M., Mills J.L., Troendle J.F., Parle-McDermott A., Signore C., O'Leary V.B., Chines P., Seay J.M., Geiler-Samerotte K., Mitchell A., VanderMeer J.E., Krebs K.M., Sanchez A., Cornman-Homonoff J., Stone N., Conley M., Kirke P.N., Shane B., Scott J.M., Brody L.C. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects // BMC Med. Genet. — 2012. — Aug. 2. — Vol. 13. — P. 62.

- Stover P.J. Polymorphisms in 1-carbon metabolism, epigenetics and folate-related pathologies // J. Nutrigenet. Nutrigenomics. — 2011. — 4(5). — P. 293—305.

15. Wieben E.D., Schaid D.J., Weinshilboum R.M. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics // *Pharmacogenet. Genomics*. — 2006. — Apr. — Vol. 16(4). — P. 265–277.

16. Zhang D., Wen X., Wu W., Guo Y., Cui W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals // *PLoS One*. — 2015. — May 18. — Vol. 10(5). — e0123423.

Поступила 27.08.2015

## References

1. Kuligina E.Sh. Jеpidеmiologicheckie i molekularnyе aspekty raka molochnoj zhelezy // *Prakticheskaja onkologija*. — 2010. — T. 11, № 4. — S. 203–216.

2. Awwad N.I., Yousef A.M., Abuhaliema A., Abdalla I., Yousef M. Relationship between Genetic Polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C and their Haplotypes) and the Incidence Of Breast Cancer among Jordanian Females — Case-Control Study // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2015. — Vol. 16(12). — P. 5007–5011.

3. Babyshkina N.I., Malinovskaya E., Nazarenko M., Koval M., Gervas P., Potapova O., Slonimskaya E., Cherdyntseva N. The effect of folate-related SNPs on clinicopathological features, response to neoadjuvant treatment and survival in pre- and postmenopausal breast cancer patients // *Gene*. — 2013. — Apr. 15. — Vol. 518(2). — P. 397–404. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.095. Epub 2013 Jan. 4.

4. Bishop K.S., Ferguson L.R. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer // *Nutrients*. — 2015. — Jan 30. — Vol. 7(2). — P. 922–947.

5. Fenech M. Folate, DNA damage and the aging brain // *Mech. Ageing Dev.* — 2010. — Vol. 131(4). — P. 236–241, Kuo C.S., Lin C.Y., Wu M.Y., Lu C.L., Huang R.F. Relationship between folate status and tumour progression in patients with hepatocellular carcinoma // *Br. J. Nutr.* — 2008. — Sep. — Vol. 100(3). — P. 596–602.

6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // *Int. J. Cancer*. — 2010. — № 127. — P. 2893–2917.

7. Izmirli M.A. literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk // *Mol. Biol. Rep.* — 2013. — Vol. 40(1). — P. 625–637.

8. Joachim E., Goldenberg N.A., Bernard T.J., Armstrong-Wells J., Stabler S., Manco-Johnson M.J. The methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR c.677C>T) and elevated plasma homocysteine levels in a U.S. pediatric population with incident thromboembolism // *Thromb Res.* — 2013. — Vol. 132(2). — P. 170–174.

9. Knechtel G.I., Hofmann G., Gerger A., Renner W., Langsenlehner T., Szkandera J., Wolf G., Samonigg H., Krippel P., Langsenlehner U. Analysis of common germline polymorphisms as prognostic factors in patients with lymph node-positive breast cancer // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2010. — Dec. — Vol. 136(12). — P. 1813–1819. doi: 10.1007/s00432-010-0839-2. Epub 2010 Mar. 5.

10. Lai W.K., Kan M.Y. Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction // *Ann. Nutr. Metab.* — 2015. — Vol. 67(1). — P. 1–12.

11. Marini N.J., Gin J., Ziegler J., Keho K.H., Ginzinger D., Gilbert D.A., Rine J. The prevalence of folate-remedial MTHFR enzyme variants in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2008. — Vol. 105(23). — P. 8055–8060.

12. Martin D.N., Boersma B.J., Howe T.M., Goodman J.E., Mechanic L.E., Chanock S.J., Ambros S. Association of MTHFR gene polymorphisms with breast cancer survival // *BMC Cancer*. — 2006. — 6. — P. 257.

13. Pangilinan F., Molloy A.M., Mills J.L., Troendle J.F., Parle-McDermott A., Signore C., O'Leary V.B., Chines P., Seay J.M., Geiler-Samerotte K., Mitchell A., VanderMeer J.E., Krebs K.M., Sanchez A., Cornman-Homonoff J., Stone N., Conley M., Kirke P.N., Shane B., Scott J.M., Brody L.C. Evaluation of common genetic variants in 82 candidate genes as risk factors for neural tube defects // *BMC Med. Genet.* — 2012. — Aug. 2. — Vol. 13. — P. 62.

14. Stover P.J. Polymorphisms in 1-carbon metabolism, epigenetics and folate-related pathologies // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. — 2011. — 4(5). — P. 293–305.

15. Wieben E.D., Schaid D.J., Weinshilboum R.M. Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics // *Pharmacogenet. Genomics*. — 2006. — Apr. — Vol. 16(4). — P. 265–277.

16. Zhang D., Wen X., Wu W., Guo Y., Cui W. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals // *PLoS One*. — 2015. — May 18. — Vol. 10(5). — e0123423.

Received 27.08.2015

## The role of functional polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR gene in breast cancer pathogenesis of Russian females

Burdenny A.M.<sup>1</sup>, Loginov V.I.<sup>1</sup>, Kazubskaya T.P.<sup>2</sup>, Braga E.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> — FSBSI «Research Institute of General Pathology and Pathophysiology», 125315 Moscow, Russia

<sup>2</sup> — Blokhin Cancer Research Center, 115478 Moscow, Russia

*The folic acid metabolism is the most important biochemical cell process. That's why the great interest for different molecular-genetic disorders in folate metabolism genes is at stake in studying role of them in imbalance of DNA methylation, synthesis and reparation processes. The most valuable in this case is MTHFR gene. In the present paper we studied association of two polymorphisms C677T и A1298C of MTHFR gene with its histological subtypes included. We showed a positive association of both polymorphisms with both breast cancer itself and its lobular subtype. We also revealed association of both studied polymorphisms in breast cancer progression. These results reported of the important role of MTHFR gene breast cancer pathogenesis in Russian females.*

**Key words:** breast cancer, MTHFR gene, polymorphisms