

УДК 575:599.9

# Ассоциация полиморфного маркера 844ins68 гена CBS с развитием и прогрессией рака молочной железы у русских женщин московского региона

Бурденный А.М.<sup>1</sup>, Логинов В.И.<sup>2</sup>, Хоконова В.В.<sup>3</sup>, Пронина И.В.<sup>4</sup>,  
Заварыкина Т.М.<sup>5</sup>, Казубская Т.П.<sup>6</sup>, Брага Э.А.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП», Москва, burdennyu@gmail.com

<sup>2</sup> — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП», Москва; loginov7w@gmail.com

<sup>3</sup> — студент МГУ, Москва

<sup>4</sup> — к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови ФГБНУ «НИИОПП», Москва

<sup>5</sup> — к.б.н., научный сотрудник ФГБНУ Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

<sup>6</sup> — д.м.н., старший научный сотрудник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>7</sup> — проф., д.б.н., зав. лабораторией патогеномики и транскриптомики ФГБНУ «НИИОПП», Москва

В работе изучена ассоциация полиморфного маркера 844ins68 гена CBS с риском развития рака молочной железы (РМЖ) и его гистологических подтипов инфильтративно-протокового и инфильтративно-долькового рака. Ген цистатионин бета-синтазы (CBS) играет важную роль в метаболизме гомоцистеина, участвуя в транссульфировании последнего, с образованием цистатионина. Обнаружена ассоциация predisposing генотипа INS/INS данного гена с риском развития как самого заболевания, так и его гистологических подтипов (OR = 5,44, 4,59 и 7,54 соответственно). Кроме того, выявлена ассоциация predisposing генотипа INS/INS гена CBS с риском развития рака молочной железы у больных старше 53 лет (17% против 4% в контрольной группе, OR = 5,47). Важно отметить, что была найдена ассоциация с прогрессией опухоли у больных РМЖ в группе с поздней стадией, большим размером опухоли, наличием метастазов и трижды негативным фенотипом (OR = 9,14, 3,62, 3,05, и 5,48 соответственно), несущих predisposing INS аллель гена CBS. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли гена CBS 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, ген цистатион бета синтазы — CBS, полиморфный маркер, риск развития заболевания

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) — это злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. Чаще всего опухоли молочных желез развиваются из клеток молочных протоков — в этом случае врачи говорят о протоковом раке молочной железы или протоковой карциноме (ИПР). Довольно часто злокачественные опухоли вырастают из клеток долек молочной железы, этот тип рака называют инвазивной лобулярной карциномой (ИДР). Стоит отметить, что рост опухоли возможен и из других клеток железистой ткани. В мире это наиболее частая форма рака среди женщин, поражающая в течение жизни от 1:13 до 1:9 женщин в возрасте от 13 до 90 лет. Это также второе по частоте после рака лёгких онкологическое заболевание в популяции в целом. По оценкам экспертов ВОЗ, в мире ежегодно регистрируют от 800 тыс. до 1 млн новых случаев заболевания РМЖ и еще столько же протекает бессимптомно [3, 20]. По числу смертей от рака у женщин эта разновидность рака занимает второе место. Наиболее высока заболеваемость в США и Западной Европе; в России в 2013 г. РМЖ занимал 1-е место как в структуре заболеваемости женского населения России злокачественными новообразованиями (20,9%), так и в структуре смертности от таких заболеваний (17,0%); при этом число впервые выявленных случаев РМЖ выросло за последние 10 лет почти на 30% до 60 717 чел. [1].

В этиологии этого заболевания принимает участие комплекс факторов, таких как особенности питания и окружающей среды, в которой находится человек, возраст, эстрогенная активность, этническая принадлежность, генетическая предрасположенность и эпигенетические факторы [2, 4]. Исследование генетических нарушений в генах, кодирующих ферменты, участвующие в фолатном цикле, может помочь в понимании механизмов прогрессии опухолей, а также чувствительности к химиотерапии. Одним из таких ферментов является цистатион-β-синтаза (CBS, cystation β-synthase, EC 4.2.1.22), регулирующий уровень метионина и гомоцистеина в клетке. Данный фермент катализирует первый шаг в цикле транссульфирования — превращения гомоцистеина в цистатион (предшественник цистеина) в присутствии витамина B<sub>6</sub> и Zn [11]. При дефиците цистатион-β-синтазы происходит увеличение уровня гомоцистеина и метионина в плазме крови, приводящее к развитию гипергомоцистеинемии [14] и глобальному деметилированию ДНК [7, 21].

Ген фермента цистатион-β-синтазы (CBS) расположен на хромосоме 21q22.3 (рис. 1) [13].

В экзоне 8 этого гена описан полиморфный маркер 844ins68, изначально обнаруженный при изучении пациентов с гомоцистеинурией [19]. Данный маркер представляет собой инсерцию (вставку) 68 пар оснований в позиции 844, которая вводит преждевременный терминаль-

ный кодон, за счет чего образуется сайт альтернативного сплайсинга. Это ведет к уменьшению размера белкового продукта и снижению его функциональной активности [8, 19]. Исследования полиморфного маркера *CBS 844ins68* выявили отличия в распределении частот генотипов в зависимости от этнической принадлежности популяции. Наибольшая частота данного маркера (20–66%) зарегистрирована для популяции африканцев, проживающих в районе Сахары, и британской популяции, средние значения (11–17%) выявлены в Бразилии, Голландии, Италии, Испании, Эфиопии и США, низкая частота (1–10%) обнаружена в Индии, Китае, Колумбии, Чили, на юге Ирана, а в популяциях Японии и Индонезии данный маркер выявлен не был [8]. Выявлены ассоциации полиморфного маркера *CBS 844ins68* с повышением риска развития ряда заболеваний, таких, как сердечно-сосудистые патологии и развитие некоторых видов рака [5, 6]. Однако в случае РМЖ данные противоречивы [8, 22].

Целью данной работы являлось изучение ассоциации полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* 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

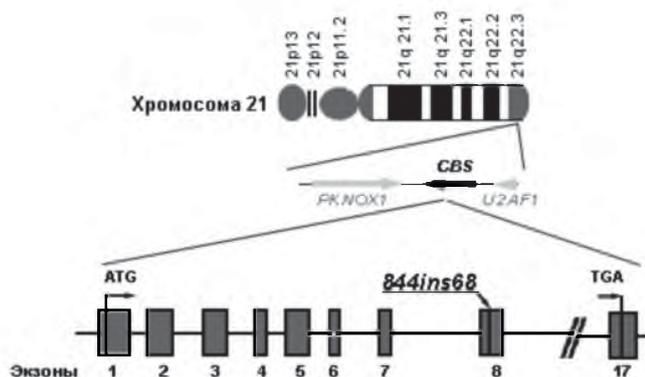


Рис. 1. Схема расположения полиморфного маркера *CBS 844ins68* на 21 хромосоме.

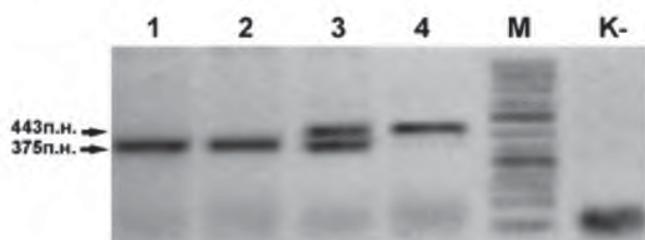


Рис. 2. Пример электрофоретического разделения в 2% агарозном геле продуктов ПЦР-ПДРФ для образцов ДНК больных РМЖ и здоровых женщин полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS*:

1 – образец ДНК здоровой женщины, генотип *WT/WT\**; 2 – образец ДНК больной РМЖ, генотип *WT/WT*; 3 – образец ДНК больной РМЖ, генотип *WT/INS*; 4 – образец ДНК больной РМЖ, генотип *INS/INS*; M – маркер молекулярного веса (стандарт) «ДНК-маркер GeneRuler™, 50 п.н.» – маркер с шагом полос в 50 п.н.; K – Контрольная проба, в которой вместо матрицы добавлена  $ddH_2O$ .

\* *WT* – от англ. *Wild Type* – дикий тип – принятое обозначение аллеля, не подвергавшегося изменению. Обычно применяется в случае, если полиморфный маркер несёт делецию (потерю) и/или инсерцию (вставку) одного и/или нескольких нуклеотидов и/или участка ДНК.

граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 №2288). Работа выполнена на образцах крови жителей г. Москвы и Московской обл. В работу включено 100 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 РАМН г.Москвы. Выборка больных представлена 30 больными с инфильтративно-дольковым РМЖ (идРМЖ) и 70 больными с инфильтративно-протоковым РМЖ (ипРМЖ).

Для исследования ассоциации полиморфного маркера гена *CBS* использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием фенол-хлороформной очистки. Определение генотипов полиморфного маркера гена *CBS* проводилось с помощью ПЦР, использовали следующие олигонуклеотиды: F 5'-cgcgcttcagggtctca-3' и R 5'-ttctgagcgcctgcactgaac-3'. Аллели идентифицировали с помощью электрофоретического разделения в 2%-ном агарозном геле (рис. 2).

У носителей аллеля *INS* фрагмент ДНК гена *CBS* имеет размер 443 п.н., в то время как у носителей аллеля *WT* фрагмент ДНК имеет размер 375 п.н. У носителей гетерозиготного генотипа *WT/INS* гена *CBS* выявляются оба 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-exr.ru/calculator\\_or.php](http://gen-exr.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 полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* в контрольной группе и группе больных РМЖ представлено в табл. 1. Показано, что частота predisposing генотипа (*INS/INS*) гена *CBS* в группе больных оказалась в 5 раз выше по сравнению с группой контроля ( $\chi^2 = 14,50$ ), относительный риск развития РМЖ повышен в 5,4 раза ( $OR = 5,44$ ,  $p = 0,0007$ ). Полученные нами данные согласуются с данными, полученными в других популяционных исследованиях [8]. Нами впервые в мире получены данные по распределению частот генотипов полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* при идРМЖ и ипРМЖ (табл. 1). Показано, что частота predisposing генотипа *INS/INS* гена *CBS* была выше в группе больных как с ипРМЖ, так и в группе с идРМЖ по сравнению с контрольной группой (4,3 раза ( $\chi^2 = 6,74$ ) и 6,7 раза ( $\chi^2 = 21,92$ ) соответственно), при этом относительный риск развития ипРМЖ был повышен в 4,6 раза ( $OR = 4,59$ ,  $p = 0,03$ ), а идРМЖ – 7,5 раза ( $OR = 7,54$ ,  $p = 2 \cdot 10^{-5}$ ).

Таблица 1

Ассоциация генотипов полиморфного маркера 844ins68 гена *CBS* с развитием рака молочной железы и его гистологических подтипов в группе больных в сравнении с контрольной группой здоровых женщин

PMЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 100	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,56	0,8	14,5	0,0007	0,32	0,17 – 0,60
	<i>WT/INS</i>	0,34	0,18			2,35	1,22 – 4,53
	<i>INS/INS</i>	<b>0,1</b>	0,02			<b>5,44</b>	1,16 – 25,52
идPMЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 30	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,367	0,800	21,92	2,0E-5	0,14	0,06 – 0,35
	<i>WT/INS</i>	0,500	0,180			4,56	1,89 – 10,97
	<i>INS/INS</i>	<b>0,133</b>	0,020			<b>7,54</b>	1,31 – 43,45
ипPMЖ							
Ген	Генотип	Больные, n = 70	Контроль, n = 100	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,643	0,800	6,74	0,03	0,45	0,23 – 0,90
	<i>WT/INS</i>	0,271	0,180			1,70	0,82 – 3,53
	<i>INS/INS</i>	<b>0,086</b>	0,020			<b>4,59</b>	0,90 – 23,47
идPMЖ/ипPMЖ							
Ген	Генотип	n = 30	n = 70	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,367	0,643	6,56	0,04	0,32	0,13 – 0,78
	<i>WT/INS</i>	0,5	0,271			2,68	1,10 – 6,53
	<i>INS/INS</i>	<b>0,133</b>	0,086			<b>1,64</b>	0,43 – 6,30
	<i>WT/INS + INS/INS</i>	<b>0,633</b>	0,357	6,5	0,01	<b>3,11</b>	1,28 – 7,56

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

Таблица 2

Ассоциация генотипов полиморфного маркера 844ins68 гена *CBS* с прогрессией рака молочной железы у различных групп больных PMЖ (PMЖ — рак молочной железы; OR — отношение шансов)

Стадия							
Ген	Генотип	III–IV, n = 18	I–II, n = 82	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,167	0,646	14,09	0,0009	0,11	0,03 – 0,41
	<i>WT/INS</i>	0,611	0,28			4,03	1,39 – 11,67
	<i>INS/INS</i>	<b>0,222</b>	0,073			<b>3,62</b>	0,90 – 14,50
	<i>WT/INS + INS/INS</i>	<b>0,833</b>	0,354	13,78	0,0002	<b>9,14</b>	2,44 – 34,20
Размер							
Ген	Генотип	T3–T4, n = 27	T1–T2, n = 73	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,333	0,644	8,25	0,02	0,28	0,11 – 0,70
	<i>WT/INS</i>	0,481	0,288			2,3	0,93 – 5,71
	<i>INS/INS</i>	<b>0,185</b>	0,068			<b>3,09</b>	0,82 – 11,68
	<i>WT/INS + INS/INS</i>	<b>0,667</b>	0,356	7,71	0,006	<b>3,62</b>	1,42 – 9,19
Метастазирование							
Ген	Генотип	NxMx, n = 44	N0M0, n = 56	$\chi^2$	p	OR	
						знач.	CI <sub>95%</sub>
<i>CBS</i>	<i>WT/WT</i>	0,409	0,679	7,27	0,03	0,33	0,14 – 0,75
	<i>WT/INS</i>	0,455	0,25			2,5	1,07 – 5,83
	<i>INS/INS</i>	<b>0,136</b>	0,071			<b>2,05</b>	0,54 – 7,78
	<i>WT/INS + INS/INS</i>	<b>0,591</b>	0,321	7,26	0,007	<b>3,05</b>	1,34 – 6,94

Следует отметить, что при сравнении частот генотипов между группами больных с ипРМЖ и идРМЖ было показано статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа в 1,5 раза в группе больных идРМЖ.

Для анализа частот распределения генотипа *INS/INS* полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* 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, наличие метастазов в прилежащих лимфатических узлах, по иммуно-гистохимическому статусу. В результате нами было показано, что частота предрасполагающего генотипа *INS/INS* полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* в группе больных со стадией заболевания III и/или IV в 3 раза выше, чем у больных с I и II стадией; при этом относительный риск утяжеления заболевания составил  $OR = 3,62$ ,  $p = 0,0009$  (табл. 2). Также нами показано, что частота предрасполагающего аллеля *INS* и генотипа *INS/INS* полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* достоверно выше в группах больных РМЖ, имеющих метастазы в лимфатические узлы и большой размер опухоли (табл. 2). Относительный риск прогрессии заболевания в этих группах был выше в 2 и 3 раза соответственно ( $OR = 3,09$ ,  $p = 0,02$  и  $OR = 2,05$ ,  $p = 0,03$  соответственно). Полученные нами данные находятся в согласии с данными других авторов [8, 10].

При изучении влияния возрастного фактора, было отмечено, что риск развития РМЖ у лиц старше 53 лет, носителей предрасполагающего генотипа *INS/INS* гена *CBS* выше, чем в группе женщин до 53 лет ( $OR = 5,47$ ,

$CI\ 95\% = 1,10-27,25$ ,  $\chi^2 = 13,57$ ,  $p = 0,001$ , рис. 3А). Наши результаты согласуются с данными зарубежных исследователей [7].

Отдельный интерес представляет изучение ассоциаций различных полиморфных маркеров с риском развития наиболее злокачественной формы РМЖ — базального, или «трижды-негативного» (basallike, triple-negative) (ER-/PR-; HER2-) РМЖ, характеризующегося отсутствием экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, а также к рецептору эпидермального фактора роста типа II. Данный подтип опухоли встречается у 27–40% больных РМЖ, чаще у женщин в менопаузе [18]. Трижды-негативный РМЖ развивается из базального эпителия и относится к низкодифференцированным опухолям с высоким митотическим индексом, метастатическим потенциалом и ядерным плейоморфизмом; характеризуется агрессивностью течения и отсутствием молекулярных мишеней, воздействие на которые могло бы обеспечить клинический эффект терапии [12, 17]. Выживаемость в этой группе ниже, чем для любого другого молекулярного подтипа, включая HER2-позитивный [16]. В связи с этим, большой интерес представляет связь этих опухолей с высоким уровнем геномной нестабильности, а также тотальным гипометилированием генома и специфическим метилированием генов супрессоров опухолей [9]. Следует отметить, что эти нарушения могут возникать вследствие генного дисбаланса путей реметилирования и транссульфирования гомоцистеина, способного привести к активации протоонкогенов и инактивации генов-супрессоров опухолей соответственно [15]. В связи с этим, нами было исследовано распределение частот аллелей и генотип полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* в группах больных с трижды негативным РМЖ и больных, у которых была экспрессия хотя бы по одному белковому маркеру, а именно ER, PR и HER2 (рис. 3Б). Так, мы показали статистически значимое увеличение частоты предрасполагающего генотипа в группе больных женщин с трижды негативным фенотипом в 3,7 раза по сравнению с обобщенной группой больных женщин без такового фенотипа. Относительный риск при этом оказался выше в 4,3 раза ( $OR = 4,37$ ,  $CI\ 95\% = 1,13-16,87$ ,  $\chi^2 = 14,33$ ,  $p = 0,0008$ ).

### Заключение

В настоящей работе изучено распределение частот генотипов полиморфного маркера *844ins68* гена цистатион β-синтазы при РМЖ, включая гистологические типы и учитывая патофизиологические характеристики опухоли и больных. Обнаружена повышенная частота предрасполагающего генотипа исследованного полиморфного маркера гена *CBS* у больных РМЖ, в том числе с его гистологическими подтипами. Кроме того, обнаружено увеличение частоты предрасполагающего генотипа этого же полиморфного маркера в группе идРМЖ по сравнению с ипРМЖ. Эти результаты могут свидетельствовать о том, что носительство предрасполагающих аллелей полиморфного маркера гена *CBS* играет важную роль в формировании РМЖ. Также нами показано, что увеличение частоты предрасполагающего аллеля и генотипа было связано с увеличением возраста пациентов, стадии и размера опухоли, а также с наличием метастазов в лимфатические узлы. Отдельно следует отметить ассоциацию предрасполагающего аллеля и генотипа полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* с риском возникновения трижды-негативного РМЖ.

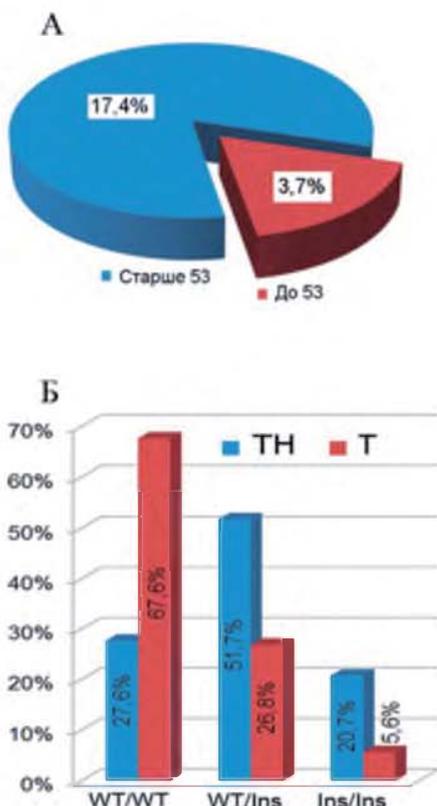


Рис. 3. Распределение частоты генотипа *INS/INS* полиморфного маркера *844ins68* гена *CBS* среди больных РМЖ по возрасту (А) и иммуно-гистохимическому статусу опухоли (Б): ТН — трижды негативный вид рака молочной железы, Т — все остальные виды РМЖ.

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

### Список литературы

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. — 250 с.
2. Кулгина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, №4. — С. 203–216.
3. Пак Д.Д., Усов Ф.Н., Фетисова Е.Ю., Волченко А.А., Ефанов В.В. Современные подходы к лечению больных с карциномой in-situ молочной железы // Онкология. — 2013. — №4. — С. 34–39.
4. Abdulrahman G.O. Jr., Rahman G.A. Epidemiology of breast cancer in Europe and Africa // J Cancer Epidemiol. — 2012. — e:915610.
5. Alves Jacob M., da Cunha Bastos C., Regina Bonini-Domingos C. The 844ins68 cystathionine beta-synthase and C677T MTHFR gene polymorphism and the vaso-occlusive event risk in sickle cell disease // Arch. Med. Sci. — 2011. — Vol. 7, №1. — P. 97–101.
6. Galbiatti A.L., da Silva L.M., Ruiz-Cintra M.T., Raposo L.S., Maniglia J.V., Pavarino E.C., Goloni-Bertollo E.M. Association between 11 genetic polymorphisms in folate-metabolising genes and head and neck cancer risk // Eur. J. Cancer. — 2012. — Vol. 48, №10. — P. 1525–1531.
7. Galbiatti A.L., Ruiz M.T., Raposo L.S., Maniglia J.V., Pavarino-Bertelli E.C., Goloni-Bertollo E.M. The association between CBS 844ins68 polymorphism and head and neck squamous cell carcinoma risk — a case-control analysis // Arch. Med. Sci. — 2010. — Vol. 6, №5. — P. 772–779.
8. Gallegos-Arreola M.P., Figuera-Villanueva L.E., Ramos-Silva A., Salas-Gonzalez E., Puebla-Perez A.M., Peralta-Leal V., Garcia-Ortiz J.E., Davalos-Rodriguez I.P., Zuniga-Gonzalez G.M. The association between the 844ins68 polymorphism in the CBS gene and breast cancer // Arch. Med. Sci. — 2014. — Vol. 10, №6. — P. 1214–1224.
9. Holm K., Hegardt C., Staaf J., Vallon-Christersson J., Jonsen G., Olsson H., Borg A., Ringner M. Molecular subtypes of breast cancer are associated with characteristic DNA methylation patterns // Breast Cancer Res. — 2010. — Vol. 12, №3. — P. 36.
10. Hwang R.F., Gonzalez-Angulo A.M., Yi M. et al. Low locoregional failure rates in selected breast cancer patients with tumor-positive sentinel lymph nodes who do not undergo completion axillary dissection // Cancer. — 2007. Vol. 110. — P. 723–730.
11. Jhee K.H., Kruger W.D. The role of cystathionine beta-synthase in homocysteine metabolism // Antioxid. Redox. Signal. — 2005. — Vol. 7, №5–6. — P. 813–822.
12. Jumppanen M., Gruvberger Saal S., Kauraniemi P., Tanner M., Bendahl P.O., Lundin M., Krogh M., Kataja P., Borg A., Ferencik M., Isola J. Basal-like phenotype is not associated with patient survival in estrogen «receptor» negative breast cancers // Breast Cancer Res. — 2007. — Vol. 9, №1. — P. 16.
13. Kraus J.P., Oliveriusova J., Sokolova J., Kraus E., Vleck C., de Franchis R., Maclean K.N., Bao L., Bukovska G., Patterson D., Paces V., Ansoorge W., Kozich V. The human cystathionine beta-synthase (CBS) gene: complete sequence, alternative splicing, and polymorphisms // Genomics. — 1998. — Vol. 52. — P. 312–324.
14. Malinowska J., Kolodziejczyk J., Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants // Acta Biochim. Pol. — 2012. — Vol. 59, №2. — P. 185–194.
15. Mangia A., Tommasi S., Bruno M., Malfettone A., D'Amico C., Zito F.A., Paradiso A., Simone G. Histological features of extratumoral breast lesions as a predictive factor of familial breast cancer // Oncology Reports. — 2010. — Vol. 23, №6. — P. 1641–1645.
16. Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C., Leung S., Voduc D., Vickery T., Davies S., Fauron C., He X., Hu Z., Quackenbush J.F., Stijleman I.J., Palazzo J., Marron J.S., Nobel A.B., Mardis E., Nielsen T.O., Ellis M.J., Perou C.M., Bernard P.S. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27. — P. 1160–1167.
17. Rakha E.A., El-Sayed M.E., Reis-Filho J.S., Ellis I.O. Expression profiling technology: its contribution to our understanding of breast cancer // Histopathology. — 2008. — Vol. 52, №1. — P. 67–81.
18. Rouzier R., Perou C.M., Symmans W.F., Ibrahim N., Cristofanilli M., Anderson K., Hess K.R., Stec J., Ayers M., Wagner P., Morandi P., Fan C., Rabiul I., Ross J.S., Hortobagyi G.N., Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy // Clin. Cancer Res. — 2005. — Vol. 11. — P. 5678–5685.
19. Sebastio G., Sperandio M.P., Panico M., de Franchis R., Kraus J.P., Andria G. The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Italian families, and report of four novel mutations // Am J Hum Genet. — 1995. — Vol. 56, №6. — P. 1324–1333.
20. Siegel R., DeSantis C., Virgo K., Stein K., Mariotto A., Smith T., Cooper D., Gansler T., Lerro C., Fedewa S., Lin C., Leach C., Cannady R.S., Cho H., Scoppa S., Hachey M., Kirsh R., Jemal A., Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics // CA Cancer J. Clin. — 2012. — №62. — P. 220–241.
21. Tsai M.Y., Bignell M., Yang F., Welge B.G., Graham K.J., Hanson N.Q. Polygenic influence on plasma homocysteine: association of two prevalent mutations, the 844ins68 of cystathionine beta-synthase and A(2756)G of methionine synthase, with lowered plasma homocysteine levels // Atherosclerosis. — 2000 — Vol. 149. — P. 131–137.
22. Weiner A.S., Boyarskikh U.A., Voronina E.N., Selezneva I.A., Sinkina T.V., Lazarev A.F., Petrova V.D., Filipenko M.L. Polymorphisms in the folate-metabolizing genes MTR, MTRR, and CBS and breast cancer risk // Cancer Epidemiol. — 2012. — Vol. 36, №2. — P. E95–e100.

Получена 21.09.2014

## Association of polymorphic marker 844ins68 of CBS gene with breast cancer in females of Moscow region

Burdenny A.M.<sup>1</sup>, Loginov V.I.<sup>2</sup>, Hokonova V.V.<sup>3</sup>, Pronina I.V.<sup>4</sup>, Zavyarkina T.M.<sup>5</sup>, Kazubskaya T.P.<sup>6</sup>, Braga E.A.<sup>7</sup>

Research Institute of General Pathology and Pathophysiology of Russian Academy Sciences, Moscow

*In this study the association of 844ins68 polymorphic marker in CBS gene with BC and its histological types was studied. This gene plays a very important role in homocysteine metabolism, when used in transsulphuration pathway. We found the association of predisposed genotype INS/INS of gene CBS with both BC and its histological types (OR = 5.44, 4.59 и 7.54, respectively). We also showed the association of this genotype with BC for women with age after 53 years old (17% against 4% in controls, OR = 5.47). It is very important to notice that we found the association of this genotype with the tumor progression in BC patients with late stage and big-sized tumors, and also in patients with metastasis and triple negative phenotype (OR = 9,14, 3,62, 3,05, 5,48, respectively). These results reflect the important role of CBS gene in BC development of Moscow region Russian females.*

**Key words:** breast cancer, glutathione-S-transferase genes, biotransformation of xenobiotics, polymorphic markers, risk of disease