

Генетический полиморфизм и мутации онкосупрессорного гена *p53*
у больных раком молочной железы

Денисов Е.В.¹, Малиновская Е.А.², Гарбуков Е.Ю.²,
Бабышкина Н.Н.², Литвяков Н.В.², Чердынцева Н.В.²
студент; к.б.н.; к.м.н.; к.м.н.; к.б.н.; д.б.н.

¹Томский государственный университет, биолого-почвенный факультет,
кафедра цитологии и генетики, Томск, Россия

²НИИ Онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск, Россия

E-mail: d_evgen@ngs.ru

Проблема изучения генов, вовлеченных в процессы злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии – одна из ключевых в современной молекулярной биологии и медицине. Особый интерес представляет группа генов, регулирующая пролиферацию, апоптоз, инвазию и метастазирование опухолевых клеток. Наиболее известным и хорошо изученным геном, относящимся к данной группе, является *p53*, мутации которого часто встречаются при злокачественных новообразованиях, в частности при раке молочной железы (РМЖ). Обнаружен функционально-значимый полиморфизм *p53* в 4-м экзоне (*Arg72Pro*).

Целью работы явилось исследование полиморфизма и соматических мутаций гена *p53* при РМЖ. Проанализированы образцы ДНК из крови (n=110) и из опухоли (n=46) больных РМЖ. Оценку полиморфизма 72 кодона гена *p53* проводили с помощью ПЦР-ПДРФ (Ara S. et al., 1990). Скрининг соматических мутаций 7-го и 8-го экзонов гена *p53* осуществляли с помощью метода ПЦР-SSCP (Бартновский А.Э. и др., 2003).

Отмечено существенное повышение частоты генотипа *Arg/Arg* в опухолевой ткани (63,1%) по сравнению с кровью (49,0%). Вероятный механизм наблюдаемого заключается в потере гетерозиготности и селективном преимуществе *Arg/Arg* генотипа для опухолевых клеток (*Arg/Pro*→*Arg/Arg*; p=0,05). В 2 из 28 случаев в опухолевой ткани больных РМЖ показан переход генотипа *Arg/Arg* в *Arg/Pro*, механизм которого неясен. В клетках опухоли частота мутаций в 7-м и 8-м экзонах гена *p53* составила 18,6% и 50,0% соответственно. При исследовании ассоциации полиморфных генотипов с соматическими мутациями было показано, что при наличии немутантного по 7 экзону *p53* значимо повышена частота *Arg* аллеля (0,84) и *Arg/Arg* генотипа (74,3%) в клетках опухоли по сравнению с пациентками, несущими мутации в этом участке (0,44, p=0,0005; 37,5%, F=0,05). Напротив, частота *Pro* аллеля и *Pro/Pro* генотипа статистически значимо увеличена у больных РМЖ с мутантным 7-м экзоном гена *p53* в отличие от пациенток с нормальным статусом гена *p53* (0,16→0,56, p=0,0005; 5,7→50,0%, F=0,007). В 5 из 46 случаев обнаружены мутации гена *p53* в обоих экзонах, причем *Pro/Pro* генотип трижды ассоциирован с “двойными” мутациями.

Таким образом, опухолевые клетки с *Arg/Arg* генотипом имеют селективное преимущество, сочетанное с отсутствием мутаций в гене *p53*. Показан “агрессивный” эффект *Pro/Pro* генотипа в отношении мутаций в 7-м экзоне.