

## Sekvenču variantu rs9693444 un rs1436904 ietekme uz saslīmšanu ar krūts vēzi un pacienšu dzīvildzi

Monta Ustinova<sup>1</sup>, Miki Nakazawa-Miklaševiča<sup>1</sup>,  
Lelde Kalniņa<sup>1</sup>, Ieva Priedniece, Zanda Daneberga<sup>1</sup>,  
Edvīns Miklaševičs<sup>1</sup>, Jānis Gardovskis<sup>2</sup>

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

<sup>1</sup> Onkoloģijas institūts,

<sup>2</sup> Ķirurģijas katedra

**Ievads.** Ģenētiskie marķieri, to skaitā viena nukleotīda nomaiņas, ir aktuāls pētījumu objekts krūts vēža patoģenēzē. Līdz šim ir plaši aprakstīta augstas penetrances gēnu (BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53) variantu ietekme uz krūts vēža attīstību, kas izskaidro aptuveni 20% no visiem pārmantotā krūts vēža gadījumiem. Pastāv uzskats, ka tieši zemas penetrances gēnu varianti un to alēļu kombinācijas to multiplikatīvā efekta dēļ varētu izskaidrot atlikušos krūts vēža gadījumus. Divi no šādiem zemas penetrances sekvenču variantiem ar potenciālu nozīmi krūts vēža attīstībā ir rs1436904 un rs9693444.

**Darba mērķis, materiāls un metodes.** Noteikt zemas penetrances variantu rs9693444 un rs1436904 ietekmi uz krūts vēža attīstību un pacienšu dzīvildzi. Pacientu grupu veidoja 2530 krūts vēža slimnieces vecumā no 24 līdz 95 gadiem (vidējais vecums 59,77 ± 12,46 gadi). Kontroles grupa sastāvēja no 731 praktiski veselām, brīvprātīgām asins donores vecumā no 19 līdz 92 gadiem (vidējais vecums 52,00 ± 20,09 gadi) bez konstatētām onkoloģiskām slimībām pieteikšanās brīdī. Rs9693444 un rs1436904 genotipēšanu veica ar restrikcijas fragmentu garuma polimorfisma (RFLP) metodi. Datu statistisko apstrādi veica programmā R ar versiju 3.1.0.

**Rezultāti.** Sekvenču variantu rs1436904 konstatēja 1101 (48,61%) no 2265 krūts vēža slimniecēm un 313 (47,07%) no 665 kontroles grupas sievietēm. Krūts vēža slimniecēm novēroja mazāku varbūtību būt rs1436904 nesējām nekā veselām sievietēm (heterozigotiem OR = 0,79; 95% TI 0,63-1; homozigotiem OR = 0,62; 95% TI 0,45-0,87; p = 0,008), liecinot par protektīvu efektu uz krūts vēža attīstību. Sekvenču variantu rs9693444 konstatēja 982 (52,40%) no 1874 krūts vēža slimniecēm un 235 (44,17%) no 532 kontroles sievietēm. Hī kvadrāta testa rezultāti liecina, ka krūts vēža slimniecēm ir lielāka varbūtība būt rs9693444 nesējām nekā veselām sievietēm (heterozigotiem OR = 1,39; 95% TI 1,11-1,75; homozigotiem OR = 1,51; 95% TI 1-2,34; p = 0,005). Nosakot abu sekvenču variantu alēļu kombināciju efektu uz krūts vēža risku, novēroja, ka rs9693444 *wild type* forma kopā ar rs1436904 alēli statistiski ticami samazina risku saslimt ar krūts vēzi (OR = 0,54; 95% TI 0,39-0,73; p = 0). Krūts vēža slimnieču dzīvildzes datu analīzes rezultāti liecina, ka nav statistiski ticamu atšķirību audzēja specifiskās dzīvildzes rādītājos starp krūts vēža pacientēm, kas ir rs1436904 vai rs9693444 nesējas, un pacientēm ar *wild type* formu. Nosakot abu sekvenču variantu alēļu kombinācijas ietekmi uz krūts vēža slimnieču audzēja specifisko dzīvildzi, pacientēm ar rs9693444 alēli un rs1436904 *wild type* formu novēroja sliktākus dzīvildzes rādītājus nekā pacientēm ar rs9693444 *wild type* formu un rs1436904 alēli, taču šie dati nerasniedza statistisko ticamību (p = 0,0877).

### Secinājumi.

1. Sekvenču variants rs9693444 sievietēm palielina risku dzīves laikā saslimt ar krūts vēzi.
2. Sekvenču variantam rs1436904 ir protektīvs efekts uz krūts vēža attīstību.
3. Sekvenču varianti rs9693444 un rs1436904 ir potenciāli krūts vēža prognostiskie biomarķieri.

*Pētījums izstrādāts Valsts pētījumu programmas BIOMEDICINE 2014-2017, projekta Nr. 5.5. "Personalizēta vēža diagnostika un terapijas efektivitātes noteikšana" ietvaros.*