

нами было показано, что полиморфизм Arg-72Pro гена *TP53* вносит значительный вклад в развитие локорегионарного метастазирования: больные РМЖ с генотипом Arg/Arg имели повышенный риск развития метастазов, тогда как пациентки с генотипом Pro/Pro характеризовались низкой частотой лимфогенного метастазирования (Чердынцева Н.В. и др., 2007; Denisov E. V. et al., 2009).

**Цель исследования** – изучение связи полиморфизма Arg72Pro гена-супрессора *TP53*, детектируемого в опухолевой ткани, с характером опухолевого роста РМЖ.

**Материал и методы.** В качестве исследуемого материала использовалась опухолевая ДНК больных РМЖ (n=99), получавших комплексное лечение в клинике НИИ онкологии СО РАМН. Статус полиморфизма Arg72Pro гена *TP53* определяли с помощью рестрикционного анализа (Ara S. et al., 1990). Статистическая обработка данных проводилась в пакете прикладных программ STATISTICA 6.0.

**Результаты.** В настоящее время выделяют два типа опухолевого роста РМЖ: уницентрический и мультицентрический. Первый тип, представляющий собой один опухолевый очаг, характеризуется более благоприятным прогнозом. Мультицентричный РМЖ представляет собой несколько опухолевых очагов, расположенных отдельно друг от друга в разных квадрантах молочной железы. Данная форма рака более инвазивна и ассоциирована с большим размером опухолевого узла, с большей

вероятностью лимфогенного метастазирования и рецидивирования, низкой экспрессией рецепторов половых гормонов и более частым позитивным Her2/neu-статусом. Было проведено изучение полиморфизма Arg72Pro гена *TP53* в опухолевой ткани больных РМЖ с различным характером опухолевого роста. Мы показали тенденцию к увеличению частоты генотипа Pro/Pro (15,0%) в группе больных с уницентрическим РМЖ по сравнению с пациентками с мультицентрическим характером роста, где данный генотип не был представлен вообще (0,0%;  $p(\Phi)=0,1$ ). Отмечена также тенденция к увеличению и уменьшению частот аллелей Arg и Pro, соответственно, в группе пациенток с мультицентрическим характером опухолевого роста РМЖ ( $p=0,07$ ). Полученные результаты косвенно подтверждают установленную ранее ассоциацию полиморфизма Arg72Pro гена *TP53* с риском развития локорегионарного метастазирования. Больные РМЖ с генотипом Arg/Arg чаще характеризуются мультицентрическим характером опухолевого роста и, соответственно, высокой частотой лимфогенного метастазирования. Напротив, пациенткам с генотипом Pro/Pro свойствен уницентрический РМЖ и низкая вероятность метастазирования в регионарные лимфоузлы.

Таким образом, полученные результаты наряду с представленными ранее свидетельствуют о вкладе Arg72Pro полиморфизма гена *TP53* в опухолевой ткани в клиническое течение РМЖ.

## НОВЫЕ МУТАЦИИ В ГЕНЕ-СУПРЕССОРЕ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА *TP53* У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.С. ДУЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, Т.В. СУХАНОВСКАЯ<sup>2</sup>, Е.В. ДЕНИСОВ<sup>2,3</sup>

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск<sup>1</sup>*

*Томский государственный университет<sup>2</sup>*

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск<sup>3</sup>*

**Актуальность.** Наиболее универсальным генетическим изменением в опухолях человека являются соматические мутации в гене *TP53*. Белок p53, являющийся своего рода «стражем генома», поддерживает генетическую стабильность и удаляет потенциально опасные в плане

злокачественного перерождения клетки. Мутации в гене *TP53* значительно модифицируют активность белка p53, что в целом отражается на запуске p53-опосредованных процессов, таких как репарация ДНК, апоптоз, клеточный арест и т.д. Опухоли с мутантным p53 характеризуются

повышенной пролиферацией, усиленным ангиогенезом, способностью к метастазированию и устойчивостью к химио- и лучевой терапии. В настоящее время идентифицировано около 3 тыс. мутаций гена *TP53*, встречающихся в 30–50% случаев рака молочной железы (РМЖ). Однако на территории Российской Федерации спектр мутаций гена *TP53* у больных РМЖ охарактеризован слабо (база данных мутаций гена *TP53*, версия R14; Petitjean A. et al., 2007).

**Целью настоящего исследования** явилось изучение спектра мутаций в гене-супрессоре опухолевого роста *TP53* в опухолях молочной железы.

**Материал и методы.** В качестве исследуемого материала использовали опухолевую ДНК больных РМЖ (n=22), проходивших лечение в клинике НИИ онкологии СО РАМН. Анализ мутаций гена *TP53* проводился в 5-м и 8-м экзонах с помощью секвенирования. Секвенирование ДНК осуществляли в Межинститутском центре секвенирования ДНК (<http://sequest.niboch.nsc.ru/index.html>), созданном на базе Института цитологии и генетики СО РАН и Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск. Пакет прикладных программ DNAdynamo (Blue Tractor Software Ltd.) использовали для анализа хроматограмм секвенирования.

**Результаты.** У больных РМЖ в опухолевой ткани нами выявлены следующие мутации гена *TP53*: с.426Т>А (р.Р142Р) и с.488А>G (р.У163С) в 5-м экзоне, с.827С>А (р.А276D), с.837G>Т (р.G279G) и с.856G>А (р.Е286К) в 8-м экзоне. Мутации с.488А>G, с.827С>А и с.856G>А ранее уже были идентифицированы при РМЖ (Davidoff A.M. et al., 1992; Hartmann A. et al., 1995; Kandioler-Eckersberger D. et al., 2000). Однако на территории РФ данные нарушения показаны впервые. Кроме того, мутации

с.426Т>А и с.837G>Т прежде не детектировались у больных РМЖ. Функциональный эффект мутаций гена *TP53* различен. В большей степени он обусловлен типом нуклеотидной замены, отражающейся либо не отражающейся на изменении аминокислотного состава в структуре белка p53. Выделяют несколько типов мутаций. Наиболее часто встречающиеся (до 75%) - миссенс-мутации (несинонимичные замены), приводящие к замене аминокислоты в структуре белка. Мутации типа фреймшифт, нонсенс, сайленс (синонимичные) и сплайс встречаются много реже. В нашем исследовании мутации с.488А>G, с.827С>А, с.856G>А относятся к группе миссенс-мутаций и приводят к замене аминокислот Tyr>Cys, Ala>Asp, Glu>Lys соответственно. Мутации с.426Т>А и с.837G>Т являются сайленс-мутациями. Миссенс- и сайленс-мутации значительно различаются между собой по функциональным свойствам. Показано, что большая часть миссенс-мутаций приводит к потере связывающей способности белка p53 с ДНК и инактивации мутантным белком p53 белка p53 дикого типа. Все это позволяет отнести данную группу мутаций к генетическим нарушениям с ярко выраженными онкогенными свойствами (Brosh R., Rotter V., 2009). В отношении функциональной значимости сайленс-мутаций гена *TP53* однозначного мнения в настоящее время не выработано (Strauss B.S., 2000; Gorlov I.P., Amos C.I., 2004).

Таким образом, в ходе настоящего исследования у больных РМЖ были идентифицированы новые мутации гена-онкосупрессора *TP53*, ранее не встречавшиеся как на территории Российской Федерации, так и при самом заболевании. Функциональный эффект и роль в развитии РМЖ идентифицированных мутаций является предметом будущих исследований.