

СПАДКОВА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЯ, ЯК ОДИН ІЗ ФАКТОРІВ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

ЮРЧЕНКО П.О.

Peter7777ah@gmail.com

Кандидат медичних наук,

*Ст. викладач кафедри біологічної та загальної кафедри ВНМУ ім.
М.І.Пирогова*

КАЧУЛА С.О.

Кандидат медичних наук, доцент,

*Ст. викладач кафедри біологічної та загальної кафедри ВНМУ ім.
М.І.Пирогова*

ТЕРТИШНА О.В.

Кандидат біологічних наук, доцент,

доцент кафедри біологічної та загальної кафедри ВНМУ ім. М.І.Пирогова

МЕЛЬНИК А.В

Кандидат медичних наук, доцент,

*Ст. викладач кафедри біологічної та загальної кафедри ВНМУ ім.
М.І.Пирогова*

КОЛОШКО О.М.

Кандидат медичних наук, доцент,

доцент кафедри біологічної та загальної кафедри ВНМУ ім. М.І.Пирогова

Гіпергомоцистеїнемію (ГГЦ) розглядають як фактор ризику багатьох
нейроваскулярних, серцево-судинних та онкологічних захворювань, в тому

числі і раку молочної залози. ГГЦ супроводжується гіпометилуванням, оксидативним та нітрозактивним стресом. [4;7;10] Основними причинами ГГЦ виступають як генетичні, так і екологічні фактори. Збільшення концентрації гомоцистеїну (Hcy) може бути пов'язано з чоловічою статтю, палінням, зловживанням кавою, віком, гіпертонічним синдромом, змінами ліпідного профілю та високим рівнем креатиніну, прийомом контрацептивів та ін. Але існують генетичні фактори які безпосередньо впливають на концентрацію Hcy. В метаболізмі Hcy велику роль грають ферменти фолатного циклу 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR) та метіонінсинтаза (MTR), які приймають участь в процесах метилування, синтезі та відновленні ДНК, знижуючи рівень гомоцистеїну в плазмі крові. Реакції трансметилування забезпечують утворення та деградацію нейромедіаторів, регуляцію процесінгу мРНК, метилування ДНК, регуляцію на різних етапах експресії генів, посттрансляційної модифікації поліпептидів та білків.

Рак молочної залози у жінок є серйозною проблемою сьогодення, оскільки це захворювання є дуже поширеним і складає 30 % усіх випадків раку серед жінок, а в структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України займає 1-ше місце, становлячи 19,6%. Упродовж останнього десятиліття в Україні щороку захворювають понад 15000 жінок. Ризик виникнення раку молочної залози протягом життя становить у жінок до 10%. [2;3] З розвитком молекулярно - генетичних технологій відкрилися широкі перспективи для вивчення генетичного компонента в розвитку онкологічних процесів, накопичено багато даних про вплив різних поліморфних генів на ризик виникнення злоякісних пухлин. Відомо, що важливим фактором ризику розвитку раку молочної залози є спадковий фактор. В результаті багаторічних зусиль вчених були ідентифіковані і клоновані гени, які зумовлюють розвиток спадкового раку молочної залози -BRCA1 та BRCA2. Більше 70 % мутацій (а всього відомо понад 1000) гена BRCA1 належать до мікро- та міні-делецій, що призводить до зсуву рамки зчитування. Як відомо, білок BRCA1 відіграє найважливішу роль у контролі клітинного циклу і в процесах репарації ДНК, а

саме приймає участь в формуванні правильного веретена розподілу, а також в координації діяльності численних пептидів, що забезпечують процес гомологічної репарації ДНК. Таким чином, мутації, що ведуть до порушень функцій білка BRCA1, призводять до критичного збою гомологічної репарації ДНК і розвитку нестабільності геному. Доведено, що в клітинах, в яких відсутній білок BRCA1, швидше протікають процеси канцерогенезу, а РМЗ асоційований з мутаціями BRCA1, характеризується більш молодим віком пацієнтів, низьким ступенем диференціювання пухлини, відсутністю рецепторів стероїдних гормонів і епідермального фактора росту 2-го типу, особливостями відповіді на хіміотерапію, а також поганим клінічним прогнозом. [3; 5; 6; 8]

Сучасними методами молекулярно-генетичного аналізу було доказано, що білок BRCA1 також здатний захищати клітину від оксидативного стресу за допомогою множинної активації експресії генів відповідальних за цитопротекторну та антиоксидантну відповідь, що робить дуже важливим його експресію при стані ГГЦ. Мутантна форма BRCA1 має знижену спорідненість до рецепторів естрогену внаслідок чого відбувається втрата контролю над активацією естрогених рецепторів, індукується транскрипція цільових генів і генеруються тривалі проліферативні сигнали, незалежно від рівня синтезу естрогенів, що веде до розвитку пухлин в гормон- залежних тканинах. Мутація в гені BRCA2, як відомо, зустрічається рідше, ніж в гені-супресорі пухлини BRCA1. Відома велика кількість мутацій в гені BRCA2, найбільш поширена 6174delT – мутація, яка інактивує роботу гена, що в підсумку може збільшувати ймовірність розвитку РМЗ (у тому числі, раку молочної залози у чоловіків). Ген BRCA2 бере участь у захисті організму від спонтанних ушкоджень ДНК, тому порушення його роботи дозволяє «накопичуватися» іншим мутаціям що призводить до онкологічних захворювань. До 5% всіх випадків раку молочної залози обумовлено мутацією гена BRCA2, однак, якщо мутація цього гена виявлена у жінки, то ризик раку молочної залози для неї становить 50 – 80%. [12; 23; 31]

Гени, що кодують ферменти обміну фолату є поліморфними. Так, описані два загальних алельних варіанта гена MTHFR C677T (rs1801133) та A1298C (rs1801131), які призводять до амінокислотних замінів Ala222Val та Glu429Ala відповідно. Поліморфізм MTHFR C677T є мононуклеотидним поліморфізмом (SNP) (локус C677T rs1801133) в гені метилентетрагідрофолатредуктазы (MTHFR) що веде до заміщення амінокислоти (аланін-валін) в 677 положенні і має наслідком зниження активності фермента при 37 °C та вище, і проявляється явищем стійкої ГГЦ, яка корелює зі збільшенням вмісту T алеля. Носійство T-аллеля достатньо широко розповсюджене у представників європеїдної раси і досягає 30%. Багато дослідників відмічають вплив поліморфізму MTHFR C677T на прогноз раку молочної залози [45; 46; 38; 37].

Зв'язок метаболізму фолату з канцерогенезом базується саме на його включенні в синтез нуклеотидів та метилуванні ДНК. [33; 34; 40; 41] Спектр мутацій гена BRCA1 сильно варіює між різними популяціями та етнічними групами, і в кожному регіоні є свої набори мажорних і мінорних мутацій, що можуть стати причиною виникнення захворювання. За даними низки досліджень, у населення Східної та Центральної Європи (Польща, Литва, Німеччина, Угорщина, Росія та Україна) найчастіше зустрічаються три мажорні мутації: дві в гені BRCA1 (5382insC і 185delAG) та одна в гені BRCA2 (6174delT). Абсолютну більшість серед мутацій становила BRCA1 5382insC — її виявили в 0,17% здорових і 1,9% загальної групи хворих на РМЗ. Ризик виникнення РМЗ у носіїв цих мутацій становить, за даними різних авторів, від 50 до 90%. [21; 12; 9; 40].

Враховуючи вищевказане, з метою покращення профілактичних заходів, своєчасного діагностування та лікування, зменшення ускладнень було б доцільно сформувати кейси генетичних маркерів найбільш розповсюджених інвалідизуючих захворювань (таких як рак молочної залози) і проводити масове тестування осіб молодого віку (у вузах, школах), що дозволило б сформувати групи ризику та спостереження, проводити діагностичні та профілактичні програми, які б могли суттєво знизити захворюваність та смертність за рахунок адекватного і своєчасного лікування і ранньої специфічної профілактики.

ВИКОРИСТАНА ЛІТЕРАТУРА

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андрушко І.І. Рівень гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві детермінанти / І. І. Андрушко // Укр. кардіол. журн. - 2008. - №5. - С.89-95.
2. Городецька Є.В. Частоти мутації 5382 insC гена BRCA1 у жінок, хворих на рак молочної залози, в трьох областях України / Городецька Є.В. та ін. // Фактори експериментальної еволюції організмів. – 2015. – Т.16. – С. 188–191.
3. Гришина К.А. Молекулярно-генетические маркеры рака молочной железы / К.А. Гришина, Т.А. Музаффарова, В.А. Хайленко, А.В. Карпухин // Mammology. – 2016. – Vol.12. – N3. – P. 36–42.
4. Заїчко Н. В. Вплив вітамінно-мікроелементного комплексу та бетаїну на стан системи гемостазу в щурів з гіповітамінозно-метіоніновою гіпергомоцистеїнемією / Н. В. Заїчко, М.А. Артемчук // Медична хімія. - 2010. - Т.12, №4. - С. 72-78.
5. Кіцера Н.І. Аналіз мутацій в генах BRCA1/2 у хворих на сімейний/спадковий рак молочної залози, які проживають у Львівській області (Україна) / Н.І. Кіцера, Я.В. Шпарик, Б.Т. Білинський, О.В. Тріль // Онкологія. – 2012. – № 11. – С. 44–49.
6. Крук Т.В. Молекулярно – генетичне вивчення типів мутацій гена BRCA1 у хворих на рак молочної залози та їх родичів у Чернівецькій області України / Крук Т.В., Пересунько О.П., Волков Р.А. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т.15., №4. – С.64-68.
7. Луцюк М.Б. Синдром гіпергомоцистеїнемії: причини виникнення, способи профілактики та лікування /Луцюк М.Б., Заїчко Н.В., Григор'єва Г.С. [та ін.]// Рациональная фармакотерапия. - 2013.- Т.4, №29.- С. 55-60.
8. Любченко Л.Н. Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы // Практическая онкология. – 2014. – Т.15. – С. 107–117.

9. Палійчук О.В., Поліщук Л.З. Рак яєчника: сімейний раковий синдром та клінічне значення тестування мутацій у генах BRCA1 та BRCA2 // Онкологія. – 2016. – Т.18, №1. – С.20–26.
10. Пентюк О. О. Вітаміни В9, В12 та В6, поліморфізм ферментів їх обміну, зв'язок з метаболізмом гомоцистеїну, роль в патології. Ренесанс клінічної вітамінології/ О. О. Пентюк, М. Б. Луцюк, І. І. Андрушко // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 126–131.
11. Рибченко Л.А. Порівняння моделей оцінки ризику носійства мутації BRCA1 та BRCA2 у хворих на рак молочної залози / Рибченко Л.А., Бичкова Г.М., Скибан Г.В., Клименко С.В. // Клінічна медицина. – 2013. –Т.18, № 4.– С.68–74.
12. Antoniou A. Average risk of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies / Antoniou A., P.D. Pharoah, S. Narod et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2003. – Vol.72. – P.1117-1130.
13. Awwad N, 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 MTHFR, MTR, and breast cancer among Jordanian Females - Case-Control Study. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015;16(12):5007-5011.
14. Barbosa R.C., Cordeiro D.E., Vieira A.P., Rabenhorst SH. Interaction of MTHFR C677T and A1298C, and MTR A2756G gene polymorphisms in breast cancer risk in a population in Northeast Brazil. Anticancer Research 2012;32(11):4805-4811.
15. Bern M. Conversion of methionine into homocysteic acid in heavily oxidized proteomics samples / Bern M., Saladino J., Sharp J.S. // Rapid Commun Mass Spectrom. - 2010. –Vol. 24, №6.- P.768-772.

16. Blom H.J. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to cardiovascular disease and neural tube defects / Blom H.J., Smulders Y. // *J. Inherit. Metab. Dis.* - 2011.- Vol. 34, №1. - P.75-81.
17. Broek A.J. Worse Breast Cancer Prognosis of BRCA1/BRCA2 Mutation Carriers: What's the Evidence? A Systematic Review with Meta-Analysis / Broek A.J., Schmidt M.K., Veer L.J. et al. // *PLOS.* – 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0120189
18. Clarke R. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals / Clarke R., Halsey J., Lewington S. [et al.] // *Arch. Intern. Med.*- 2010.- Vol.170. - P.1622-1631.
19. Carvalho Barbosa RD, Menezes DC, Freire TF, Sales DC, Alencar VH, Rabenhorst SH: Associations of polymorphisms of folate cycle enzymes and risk of breast cancer in a Brazilian population are age dependent. *Mol Biol Rep* Apr 39(4): 4899-907, 2012.
20. Choi SW, Mason JB: Folate and carcinogenesis: An integrated scheme. *J Nutr* 130: 129-132, 2000.
21. Evans D.G.R. Addition of pathology and biomarker information significantly improves the performance of the Manchester scoring system for BRCA1 and BRCA2 testing / Evans D.G.R., Lalloo F., Cramer A. et al. // *J. Med. Genet.* – 2009. – Vol. 46. – P. 811–817.
22. Evans D.G. Risk reducing mastectomy: outcomes in 10 European centres / Evans D.G., Baildam A.D., Anderson E. et al.// *J Med Genet.* – 2009. – Vol. 46 (4). – P.254–258.
23. Ericson U, Sonestedt E, Ivarsson MI, Gullberg B, Carlson J, Olsson H, Wirfält E: Folate intake, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, and breast cancer risk in women from the Malmö Diet and Cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(4): 1101-10, 2009.

24. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP: A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 10: 111-113, 1995.
25. Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G: Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. *Nephrol* 13: 20-33, 2000.
26. Gabai-Kapara E. Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2 / Gabai-Kapara E. et al. // *PNAS Early Edition*. – 2014. DOI:10.1073/pnas.1415979111/-/DCSupplemental.
27. Giordano S.H. Breast Cancer in Men / Giordano S.H., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. // *Ann Intern Med*. – 2002. – Vol. 137. – P. 678–687.
28. Gong Z, Yao S, et al. Genetic variants in one-carbon metabolism genes and breast cancer risk in European American and African American women. *International Journal of Cancer*. 2015;137(3):666-677.
29. Godet I., Gilkes D.M. BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer // *Integr Cancer Sci Therap*. – 2017. – Vol. 4 (1). – P.1–7.
30. Hendrickson A.E.W. Management of Breast Cancer Risk in Women with Ovarian Cancer and Deleterious BRCA1 or BRCA2 Mutations / Hendrickson A.E.W., Bakkum-Gamez J.N., Couch F.J. [et al.] // *Ann Surg Oncol*. – 2017. DOI: 10.1245/s10434-017-5999-8
31. He J.M.1., Pu Y.D2, Wu Y.J2, Qin R2, Zhang Q.J2, Sun Y.S2, Zheng W.W3, Chen L.P. Association between dietary intake of folate and MTHFR and MTR genotype with risk of breast cancer. *Genet Mol Res*. 2014 Oct 31;13(4):8925-31. doi: 10.4238/2014.October.31.7.
32. Heijmans BT, et al. The epigenome: archive of the prenatal environment. *Epigenetics*. 2009;4(8):526–31.
33. Hosseini M, Houshmand M, Ebrahimi A: MTHFR polymorphisms and breast cancer risk. *Arch Med Sci* 1: 134-137, 2011.

34. Hosseini M. Role of polymorphism of methyltetrahydrofolate homocysteine methyl transferase (MTR) A2756G and breast cancer risk. *Polish Journal of Pathology*. 2013;64(3):191-195.
35. Jacob RA, et al. Moderate folate depletion increases plasma homocysteine and decreases lymphocyte DNA methylation in postmenopausal women. *J Nutr*. 1998;128(7):1204–12.
36. Khodadadi S. Effect of N-homocysteinylation on physicochemical and cytotoxic properties of amyloid β -peptide / Khodadadi S., Riazi G.H., Ahmadian S. [et al.] // *FEBS Lett.* – 2012. – Vol.586, №2.- P.127-131.
37. Konecny M, Milly M, Zavodna K, et al. Comprehensive genetic characterization of hereditary breast/ovarian cancer families from Slovakia. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126 (1): 119–30.
38. Loureiro S.O. Homocysteine induces cytoskeletal remodeling and production of reactive oxygen species in cultured cortical astrocytes /Loureiro S.O., Romão L., Alves T. [et al.] // *Brain Res.* – 2010. – 1355. – P.151-164.
39. Martin Y.N., Olson J.E., Ingle J.N., et al.: Methylene tetrahydrofolate reductase haplotype tag single-nucleotide polymorphisms and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 15: 2322-2324, 2006.
40. Papandreou C.N., Doxani C., Zdoukopoulos N., et al. Evidence of association between methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to breast cancer: a candidate-gene association study in a south-eastern European population. *DNA Cell Biol* 31(2): 193-198, 2012.
41. Pirchl M. Homocysteine has anti-inflammatory properties in a hypercholesterolemic rat model in vivo / Pirchl M., Ullrich C., Sperner-Unterweger B., Humpel C. // *Mol. Cell Neurosci.* – 2012. – Vol. 49, №4. – P.456-463.
42. Qiu L.X., Zhang J, Li W.H., Zhang Q.L., et al.: Lack of association between methylenetetrahydrofolate reductase gene A1298C polymorphism and breast cancer susceptibility. *Mol Biol Rep* 38(4): 2295-2299, 2011.

43. Rebbeck T.R. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group / Rebbeck T.R., Friebel T., Lynch H.T. et al. // *J. Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (6). – P.1055–1062.
44. Silvestri V. Male breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: pathology data from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 / Silvestri V. [et al.] // *Breast Cancer Research.* – 2016. 18:15. DOI: 10.1186/s13058-016-0671-y
45. Zhang FF, et al. White blood cell global methylation and IL-6 promoter methylation in association with diet and lifestyle risk factors in a cancer-free population. *Epigenetics.* 2012;7(6)
46. Zhang J, Qiu LX, Wang ZH, Wu XH, Liu XJ, Wang BY, Hu XC: MTHFR C677T polymorphism associated with breast cancer susceptibility: a meta-analysis involving 15,260 cases and 20,411 controls. *Breast Cancer Res Treat* 123(2): 549-555, 2010