ISSN 0206-5657. Вісник Львівського університету. Серія біологічна. 2015. Випуск 70. С. 82–89
Visnyk of the Lviv University. Series Biology. 2015. Issue 70. P. 82–89

УДК 618.19-006.6+616-006.446-053.2]:575.113.2

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ЛОКУСІВ *-149C>T* І *-579G>T* ГЕНА *DNMT3B* У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

І. Дмитрук

ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»
вул. Лисенка, 31А, Львів 79008, Україна
e-mail: irynamdmytruk@gmail.com

Однонуклеотидні поліморфізми *-149C>T* і *-579G>T* гена *DNMT3B* впливають на рівень його експресії, що веде до зміни профілю метилування ДНК і може виступати фактором схильності при онкозахворюваннях. У результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу поліморфного локусу *-579G>T* гена *DNMT3B* встановлено таке співвідношення за частотою *579GG, 579GT* і *579TT* генотипів: 0,35, 0,47 та 0,18 у контрольній групі, 0,33, 0,54 та 0,13 у групі пацієнтів із раком молочної залози, 0,27, 0,5 та 0,23 у осіб із лейкеміями. Розподіл частот генотипів *149 CC, 149CT* і 149 *TT* поліморфного варіанта *-149C>T DNMT3B* становив відповідно: 0,32, 0,45 та 0,23 у контрольній групі, 0,29, 0,51 та 0,20 у осіб із раком молочної залози, 0,22, 0,48 та 0,30 у пацієнтів із лейкеміями. Встановлений розподіл частот генотипів і алелей серед пацієнтів з раком молочної залози та осіб з лейкеміями вірогідно не відрізнявся від показників контрольної групи.

Ключові слова: метилування, ДНК-метилтрансфераза, поліморфізм, рак молочної залози, лейкемія.

Злоякісні новоутворення – одна з найнебезпечніших проблем сучасності. Протягом життя кожен третій-четвертий чоловік і кожна п’ята жінка можуть захворіти на рак. Найчастіше вражаються передміхурова залоза та легені у чоловіків, молочна залоза у жінок, у дітей серед онкозахворювань лідирують лейкемії та лейкоми. Через запізнілу діагностику онкологічних захворювань залишається значною кількість хворих, які помирають протягом року після встановлення діагнозу [2]. Саме тому актуальним є впровадження системного підходу і сучасних принципів організації ранньої діагностики онкологічних захворювань, а інформація про наявність генетичної схильності до онкопатології є важливим фактором для запобігання захворюванню.

Причиною раку є дефекти в генетичному матеріалі трансформованих клітин, які виникають унаслідок порушень у процесах реплікації ДНК, змін у епігенетичній регуляції генів або успадковуються. Епігенетичним чинником появи онкозахворювань є гіперметилування генів супресорів і генів системи репарації та гіпометилування промоторних ділянок онкогенів. Багато пухлин мають гіпометильований геном і гіперметильовані CpG острівці у промоторах генів супресорів пухлин. Аномальне метилування CpG острівців у промоторах добре охарактеризованих генів супресорів може вносити вклад у їхню функціональну інактивацію. Гіперметилування CpG острівців, розташованих у промоторах генів супресорів пухлинного росту, в даний час вважається важливим механізмом інактивації генів супресорів пухлин і впливає на стабільність геному [6, 12, 22].

Ключовими ферментами, які здійснюють метилування ДНК у людини, є ДНК-метилтрансферази. Вченими ідентифіковано три активні форми ферменту: DNMT1, DNMT3A і DNMT3B. Передбачається, що DNMT1 метилує ДНК на пізніх стадіях розвитку організму і відповідає за приєднання метильної групи на комплементарному ланцюгу при

© Дмитрук І., 2015

реплікації ДНК тоді, як DNMT3A і DNMT3B метилтрансферази здійснюють формування профілю метилування ДНК на ранніх стадіях онтогенезу та забезпечують підтримку подальшого рівня метилування геному [1, 7, 15, 18, 20]. Обидва гени різноступенево надекспресовані в деяких злоякісних новоутвореннях, включаючи рак стравоходу, колоректальний рак і рак легень. Нещодавні дослідження вказують на вплив деяких однонуклеотидних поліморфізмів у гені *DNMT3B* на активність самого ферменту і на рівень метилування ДНК, таким чином модулюючи схильність до раку легень, раку молочної залози та шлункової аденокарциноми [4, 8, 11, 17, 21].

Ген *DNMT3B,* що локалізований у 20 хромосомі (20q11.2)*,* містить однонуклеотидну транзицію *-149C>T* (rs 2424913) в промоторному регіоні, що збільшує промоторну активність гена на 30% *in vitro* [17, 20]. Уперше асоціацію даного поліморфізму зі злоякісними новоутвореннями було показано китайськими вченими при дослідженні раку легень [19]. Проте дослідження *-149C>T* поліморфізму не показало асоціації даного поліморфізму зі збільшенням ризику появи гепатоцелюлярної карциноми, колоректального раку серед китайського населення та раку яєчників серед населення Польщі [13, 21].

Інший алельний поліморфізм *-579G>T* (rs1569686) гена *DNMT3B* у сайті початку транскрипції також впливає на функціональну активність гена. У деяких дослідженнях припускається, що *579G>T* поліморфізм гена *DNMT3B* впливає на схильність до появи пухлин, хоча для різних типів пухлин результати були суперечливими, наявність гетерозиготного генотипу вірогідно знижує ризик розвитку раку легень і колоректального раку [9, 10, 22].

Поліморфізм гена *DNMT3B* варіюється в різних етнічних групах, расах і географічних районах. Тому метою дослідження є аналіз ролі поліморфізмів *-149C>T* та *-579G>T* гена *DNMT3B* у генезі раку молочної залози та лейкемій, а також встановлення розподілу частот генотипів та алелей даних поліморфних локусів серед населення західної України.

Матеріали та методи

Матеріалом для молекулярно-генетичних досліджень стали зразки ДНК, отримані з ядерних клітин венозної крові пацієнтів з онкозахворюваннями, які перебували на стаціонарному лікуванні у Регіональній спеціалізованій дитячій лікарні, Львівській спеціалізованій онкологічній клініці й Обласній клінічній лікарні. Для формування груп пацієнтів проводили детальний збір анамнезу, оцінювали клінічну картину перебігу онкозахворювання. Дані були проаналізовані у всіх 150 хворих із залученням наявної в медичній документації інформації. Досліджувані пацієнти були розділені на дві групи залежно від поставленого діагнозу. Першу досліджувану групу становили 60 дітей із лейкеміями та лімфомами (65% – хлопчики, 35% – дівчатка) у віці від 2 до 16 років. Діагноз онкогематологічної патології встановлено вперше. Серед них – особи з гострою лейкемією, з лімфомою Годжкіна та негоджкінською лімфомою. Другу досліджувану групу становили 90 осіб із раком молочної залози. Жінки з раком молочної залози (II–IV ст.) були у віці від 35 до 75 років з обтяженим сімейним анамнезом щодо раку молочної залози чи раку яйників. Контроль становили 100 здорових осіб. Усі особи досліджуваних і контрольної груп є вихідцями із Західного регіону України.

Проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфних локусів *-149C>T* (rs 2424913) та *-579 G>T* (rs 1569686) гена *DNMT3B.* Виділення й очищення ДНК проводили методом висолювання [1]. Ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro* проводили, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [11, 14]. Генотипування поліморфних локусів *-149C>T* і *-579G>T* гена *DNMT3B* проводили методом поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів із використанням ендонуклеаз рестрикції *Blnl* для поліморфного

локусу *-149C>T* і *PvuII* для локусу *-579G>T*. Для детекції отриманих рестриктних фрагментів проводили електрофорез у 2%-ному агарозному гелі. Електрофореграми молекулярно-генетичного дослідження аналізованих поліморфних локусів наведено на рис. 1 та 2.

Отримані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики, прийнятих для біологічних досліджень [3] і рекомендованих для обробки результатів молекулярно-генетичних досліджень [5].

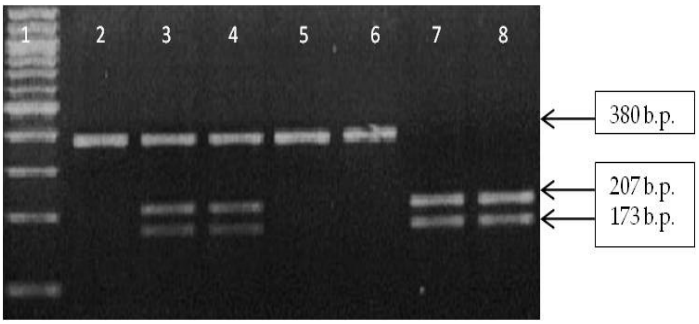

Рис. 1. Електрофореграма рестрикційного аналізу поліморфного локусу *DNMT3B 149C>T* (2% агарозний гель): 1 – маркери молекулярної ваги 100 п.н+50 п.н.; 2 – продукт ПЛР (380 п.н.); 3, 4 – генотип CT (380 п.н., 207 п.н. та 173 п.н.); 5, 6 – генотип CC (380 п.н.); 7, 8 – генотип TT (207 п.н. та 173 п.н.).

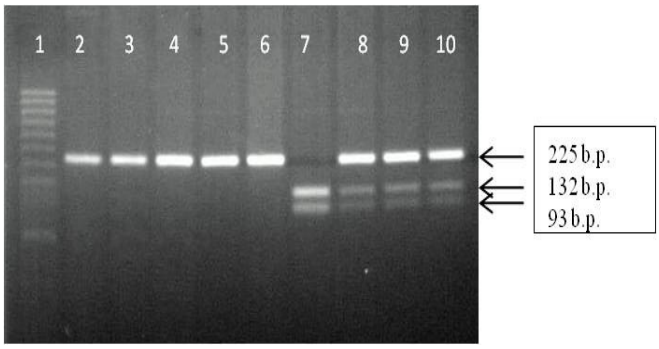

Рис. 2. Електрофореграма рестрикційного аналізу поліморфного локусу *DNMT3B 579G>T* (2% агарозний гель): 1 – маркери молекулярної ваги 100п.н.+50п.н.; 2 – продукт ПЛР (225 п.н.); 3, 4, 5, 6 – генотип GG (225 п.н.); 7 – генотип TT (132 п.н. та 93 п.н.); 8, 9, 10 – генотип GT (225 п.н., 132 п.н. та 93 п.н.).

Результати і їхнє обговорення

У результаті проведеного молекулярно-генетичного аналізу ДНК у 90 осіб із раком молочної залози, 60 осіб із лейкеміями та 100 осіб контрольної групи встановлено генотипи щодо поліморфних локусів *-579G>T* і *-149C>T* гена *DNMT3B*. Встановлений розподіл генотипів і алелей за поліморфними варіантами *-579G>T* і *-149C>T* гена *DNMT3B* у дослідній та контрольній групах вірогідно не відрізняється від теоретично очікуваного щодо рівноваги Харді–Вайнберга (табл. 1).

За результатами молекулярно-генетичного тестування та статистичних розрахунків встановлено розподіл генотипів і алелей локусів *-579G>T* і *-149C>T* гена *DNMT3B* серед пацієнтів з онкозахворюваннями порівняно з контрольною групою (табл. 2). Також для досліджуваних поліморфних локусів наведені результати статистичного обчислення відносного ризику за рецесивною та домінантною моделями (табл. 2).

Аналіз розподілу генотипів поліморфного локусу *-579G>T* гена *DNMT3B* у групах пацієнтів із різними формами онкозахворювань не показав статистично вірогідних відмінностей. Частота генотипу *579TT* серед пацієнтів із лейкеміями становила 23% порівняно з контрольною групою – 18%, а у групі пацієнтів із раком молочної залози була нижчою, ніж у контрольній групі, 13 і 18% відповідно. Не виявлено значних відмінностей і в частоті *579T* алелі у групі осіб із раком молочної залози, осіб із лейкеміями та контрольній групі, 40, 48 та 42% відповідно. Частота гетерозиготного генотипу в групах пацієнтів із раком молочної залози (54%) та пацієнтів із лейкеміями (50%) була вищою порівняно з контрольною групою (47%). Проведення статистичного обчислення відношення шансів (OR) не виявило вірогідно вищого ризику появи лейкемій чи раку молочної залози при наявності одного з генотипів поліморфного локусу *-579G>T* гена *DNMT3B.* Встановлено, що ризик появи лейкемій знижується при наявності генотипу *579GG* (OR=0.68), проте межі довірчого інтервалу були невірогідними (CI:0.33 – 1.37).

Таблиця 1

Частота генотипів і алелів поліморфних локусів *-579G>T* та *-149C>T* гена *DNMT3B* серед пацієнтів з онкозахворюваннями й осіб контрольної групи

Генотипи/ алелі	Частота алелів і генотипів, %														
	Пацієнти з раком молочної залози					Пацієнти з лейкеміями					Контрольна група				
	N	Фактична частота	*HWE*	χ2	P	*N*	Фактична частота	*HWE*	χ2	P	*N*	Фактична частота	*HWE*	χ2	P
DNMT3B 579G>T															
579GG	30	33,3	36,0			16	26,7	26,7			35	35,0	34,2		
579GT	48	53,3	48,0			30	50,0	49,9			47	47,0	48,6		
579TT	12	13,3	16,0	1,11	0,29	14	23,3	23,4	0,00	0,99	18	18,0	17,2	0,10	0,75
579G	108	60,0	–			62	51,7	–			117	58,5	–		
579T	72	40,0	–			58	48,3	–			83	41,5	–		
DNMT3B 149C>T															
149CC	26	28.9	29,6			13	21,7	21,0			32	32,0	29,7		
149CT	46	51,1	49,6			29	48,3	49,7			45	45,0	49,6		
149TT	18	20,0	20,8	0,08	0,77	18	30,0	29,3	0,04	0,84	23	23,0	20,7	0,86	0,35
149C	98	54,4	–			55	45,8	–			109	54,5	–		
149T	82	45,6	–			65	54,2	–			91	45,5	–		

Примітка. N – кількість спостережень; HWE (Hardy–Weinberg equilibrium) – теоретично очікувана частота при рівновазі Харді–Вайнберга.

Отримані нами результати свідчать про відсутність асоціації поліморфного локусу – *579G>T* гена *DNMT3B* з раком молочної залози та лейкеміями та відрізняються від результатів інших досліджень. Так, у роботі дослідників із Китаю вказано вірогідно вищий ризик появи лейкозів при наявності *579G* алеля [16], а також встановлено ймовірну протективну функцію *579G* алеля в появі колоректального раку та вірогідно нижчий ризик появи раку легень у осіб із генотипом *579GT* [10, 22]. У дослідженні іранських і корейських учених *579T* алель асоційований з підвищеним ризиком виникнення колоректального раку та раку шлунка [11, 12].

За результатами молекулярно-генетичного аналізу поліморфного локусу *-149C>T* гена *DNMT3B* статистично вірогідних відмінностей у частотах генотипів і алелів не встановлено ні у групі пацієнтів із раком молочної залози, ні у групі пацієнтів із лейкеміями. Генотип *149CC* у групі пацієнтів із лейкеміями та раком молочної залози траплявся з мен-

шою частотою (22 і 29%), ніж у контрольній групі (32%), хоча в дослідних групах виявилося більше гетерозигот за генотипом *149CT* (48 та 51% при 45% в контрольній групі). Встановлено вищу частоту *149TT* генотипу в групі пацієнтів із лейкеміями (30%) та нижчу частоту в групі пацієнтів із раком молочної залози (20%) порівняно з контрольною групою осіб (23%). Частота 149*T* алеля була вищою в осіб з лейкеміями (54%), ніж у контрольній групі (45%).

Таблиця 2

Розподіл генотипів і алелів поліморфних локусів *-579G>T* і *-149C>T* гена *DNMT3B* серед пацієнтів із онкозахворюваннями порівняно з контрольною групою

Генотипи, алелі	Контрольна група (n=100)	Пацієнти з раком молочної залози (n=90)				Пацієнти з лейкеміями (n=60)			
	n (%)	n (%)	χ2	P	OR (95% CI)	n (%)	χ2	p	OR (95% CI)
DNMT3B 579G>T									
579GG	35(35)	30(33)			0.93 (0.51 – 1.60)	16(27)			0.68(0.33 – 1.37)
579GT	47(47)	48(54)	1,07	0,59	1.29 (0.73 – 2.28)	30(50)	1,42	0,49	1.13(0.59 – 2.14)
579TT	18(18)	12(13)			0.70 (0.32 – 1.55)	14(23)			1.39(0.63 – 3.04)
579G	70(58)	108 (60)	0,09	0,77	1.06 (0.71 –1.60)	62(52)	1,42	0,23	0.76 (0.48 – 1.20)
579T	50(42)	72(40)			0.94 (0.62 – 1.42)	58(48)			1.32(0.84 – 2.08)
DNMT3B 149C>T									
149CC	32(32)	26(29)			0.86(0.46 – 1.60)	13(22)			0.59(0.28 – 1.24)
149CT	45(45)	46(51)	0,72	0,70	1.28(0.72 – 2.26)	29(48)	2,23	0,33	1.14(0.60 – 2.17)
149TT	23(23)	18(20)			0.84(0.42 – 1.68)	18(30)			1.43(0.70 – 2.95)
149C	109(55)	98(54)	0,00	0,99	1.00(0.67 – 1.49)	55(46)	2,25	0,13	0.71(0.45 – 1.11)
149T	91(45)	82(46)			1.00(0.67 – 1.50)	65(54)			1.42(0.90 – 2.23)

Примітка. n – кількість осіб, P– значимість відмінностей у розподілі генотипів між контрольною і дослідною групами, OR (odds ratio) – коефіцієнт відношення шансів.

Як свідчать результати обчислення показника відношення шансів, наявність генотипу *DNMT3B 149CC* асоціюється зі зниженням ризику виникнення лейкемій (OR=0.59), проте межі довірчого інтервалу були невірогідними (CI :0.28 – 1.24). Визначення протективного ефекту генотипу *149CC* потребує подальших досліджень зі збільшенням вибірки пацієнтів.

Отримані нами результати корелюють із даними досліджень, які проведені у китайських пацієнтів із гострим мієлоїдним лейкозом, у яких встановлено, що наявність *149CC* генотипу знижує ризик появи лейкозів порівняно з *149TT* генотипом [16]. Водночас британські дослідження вказують на взаємозв'язок між наявністю *149C* алеля та розвитком раку молочної залози, що не збігається з отриманими нами результатами про відсутність асоціації між генотипами поліморфного локусу *-149C>T* та розвитком раку молочної залози [14].

У результаті проведеного аналізу поліморфного локусу *-579G>T* гена *DNMT3B* встановлено таке співвідношення за частотою *579GG, 579GT* і *579TT* генотипів: 0,35, 0,47 та 0,18 у контрольній групі, 0,33, 0,54 та 0,13 у групі пацієнтів із раком молочної залози, 0,27,0,5 та 0,23 у осіб із лейкеміями. Розподіл частот генотипів *149 CC,149CT* і 149 *TT* поліморфного варіанта *-149C>T DNMT3B* становив відповідно: 0,32, 0,45 та 0,23 у контрольній групі, 0,29, 0,51 та 0,20 у осіб із раком молочної залози, 0,22, 0,48 та 0,30 у пацієнтів із лейкеміями. Отримані результати не показали вірогідно відмінних частот генотипів і алелей поліморфних локусів *-579G>T* і *-149C>T* гена *DNMT3B* серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями й осіб контрольної групи із західноукраїнського регіону.

Роботу виконано при фінансовому сприянні Західно-Українського Біомедичного Дослідницького Центру підтримки молодих вчених (WUBMRC).

Автор щиро вдячний М.Я. Тиркус, Н.І. Кіцері (ДУ «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України») та лікарям Львівського державного онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру за співпрацю.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Пат. 32044 UA, МПК G01N33/49(2006.01). Спосіб виділення ДНК з лейкоцитів периферійної крові / Макух Г. В., Заставна Д.В., Тиркус М. Я., Третяк Б. І., Чорна Л. Б. № u 200801896; Заявл. 14.02.2008; Опубл. 25.04.2008; Бюл. № 8.
2. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, 2013 р. / МОЗ України, ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України». К., 2014. 427 с.
3. *Гублер Е. В., Генкин А. А.* Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях: науч. руководство. Л.: Медицина, 1973. С. 44–56.
4. *Cebrian A., Pharoah P.D., Ahmed S.* et al. Genetic variants in epigenetic genes and breast cancer risk // Carcinogenesis. 2006. N 27. P. 1661–1669.
5. *Clerget-Darpoux F., Lyonnet S., Broet P.* Introduction to the genetic epidemiology of multifactorial diseases // ESHG COURSE, CHU, Faculte de Medecine France. 2009.
6. *Esteller M.* CpG island hypermethylation and tumor suppressor genes: a booming present, a brighter future // Oncogene. 2002. N 21. P. 5427–5440.
7. *Gowher H., Jeltsch A.* Molecular enzymology of the catalytic domains of the Dnmt3a and Dnmt3b DNA methyltransferases // J. Biol. Chem. 2002. N 277. P. 20409–20414.
8. *Jones P. A., Baylin S. B.* The fundamental role of epigenetic events in cancer // Nat. Rev. Genet. 2002. N 3. P. 415–428.
9. *Lee S. J., Jeon H. S., Jang J. S.* et al. DNMT3B polymorphisms and risk of primary lung cancer // Carcinogenesis. 2005. N 26. P. 403–409.
10. *Liu H., Jiao Y., Guan Y.* et al. The DNMT3B -579 G>T promoter polymorphism and risk of lung cancer // Exp. Ther. Med. 2012. Vol. 3(3). P. 10.3892–2011.420.
11. *Hong F., Feng Z., Jiabo H.* et al. Promoter polymorphisms of DNMT3B and the risk of colorectal cancer in Chinese: a case-control study // J. Exp. Clin. Canc. Res. 2008. N 27. P. 24.
12. *Hong Y. S., Lee H. J., You C. H.* et al. DNMT3B 39179GT polymorphism and the risk of adenocarcinoma of the colorectal in Koreans // Biochem Genet. 2007. N 45. P. 155–163.
13. *Mostowska A., Sajdak S., Pawlik P.* et al. DNMT1, DNMT3A and DNMT3B gene variants in relation to ovarian cancer risk in the Polish population // Mol. Biol. Rep. 2013. Vol. 40. N 8. P. 4893–4899.
14. *Montgomery K. G., Liu C. P., Eccles D. M., Campbell I. G.* The DNMT3B C→T promoter polymorphism and risk of breast cancer in a British population: a case-control study // Breast Cancer Res. 2004. N 6. P. R390–R394.
15. *Okano M., Bell D. W., Haber D. A., Li E.* DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development // Cell. 1999. N 99. P. 247–257.
16. *Qin Z., Ting-ting Z., Jiao C.* et al. Association between DNA methyltransferases 3B gene polymorphisms and the susceptibility to acute myeloid leukemia in chinese han population // PLOS ONE. 2013. Vol. 8. N 9. P. e74626.
17. *Robertson K. D., Keyomarsi K., Gonzales F. A.* et al. Differential mRNA expression of the human DNA methyltransferases (DNMTs) 1, 3a and 3b during the G(0)/G(1) to S phase transition in normal and tumor cells // Nucleic Acids Res. 2000. N 28. P. 2108–2113.

18. *Robertson K. D.* DNA methylation, methyltransferases, and cancer // Oncogene. 2001. N 20. P. 3139–3155.
19. *Shen H., Wang L., Spitz M. R.* et al. Novel polymorphism in human cytosine DNA-methyltransferase-3B promoter is associated with an increased risk of lung cancer // Cancer Res. 2002. N 62. P. 4992–4495.
20. *Wang L., Liu Z., Mao L.* et al. Functional relevance of C46359T in the promoter region of human DNMT3B6 // Proc AACR. 2004. N 45. P. 2913.
21. *Wang Y. M., Wang R., Wen D. G.* et al. Single nucleotide polymorphism in DNA methyltransferase 3B promoter and its association with gastric cardiac adenocarcinoma in North China // World J. Gastroenterol. 2005. N 11. P. 3623–3627.
22. *Zhonghua Y., Fang Y., Xue Z.* Correlation between polymorphism in the promoter of DNA methyltransferase-3B and the risk of colorectal cancer // PUBMed. 2012. Vol. 46 (1). P. 53–57.

Стаття: надійшла до редакції 31.03.15

доопрацьована 29.07.15

прийнята до друку 27.10.15

DNMT3B -149C>T AND *DNMT3B -579G>T* ALLELIC POLYMORPHISMS AMONG PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASE

I. Dmytruk

SI "Institute of Hereditary Pathology of the UNA of Medical Sciences»
31A, Lysenko St., Lviv 79000, Ukraine
e-mail: irynamdmytruk@gmail.com

DNMT3B -149C>T and DNMT3B -579G>T single-nucleotide polymorphism is modulating the gene expression, which lead to DNA methylation changing and may be a cancer susceptibility factor. Molecular-genetic analysis of -579G> T DNMT3B polymorphic loci shows the following value in frequency of 579GG, 579GT and 579TT genotypes: 0.35, 0.47 and 0.18 in control group, 0.33, and 0.54 0.13 in group of patients with breast cancer, 0,27,0,5 and 0.23 in group of persons with leukemia. The distribution of 149 CC, 149CT and 149TT genotype frequencies of DNMT3B 149C> T polymorphism showed the following values: 0.32, 0.45 and 0.23 in the control group, 0.29, 0.51 and 0.20 in group of persons with cancer breast, 0.22, 0.48 and 0.30 in group of patients with leukemia. The distribution of genotypes and alleles of *DNMT3B -149C>T* and *-579G>T* polymorphisms in groups of patients with breast cancer and leukemia did not show statistically significant differences compared to control group.

Keywords: methylation, DNA-methyltransferase-3B, polymorphism, breast cancer, leukemia.

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЛОКУСА *-149C> T* И *-579G> T* ГЕНА DNMT3B У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И. Дмитрук

ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины»
ул. Лысенко, 31А, Львов 79008, Украина
e-mail: irynamdmytruk@gmail.com

Однонуклеотидные полиморфизмы *-149C>T* та *-579G>T* гена *DNMT3B* влияют на уровень его експресии, что ведет к изменению профиля метилирования ДНК и может выступать фактором предрасположенности к онкологическим заболеваниям. В результате проведения молекулярно-генетического анализа полиморфного локуса *DNMT3B -579G>T* установлено следующее соотношение по частоте *579GG, 579GT* и *579TT* генотипов: 0,35, 0,47 и 0,18 в контрольной групе, 0,33, 0,54 и 0,13 в группе пациентов с раком молочной железы, 0,27, 0,5 и 0,23 у лиц с лейкемиями. Распределение частот генотипов 149 CC, 149 CT и 149 TT полиморфного варианта *-149C > T DNMT3B* составлял соответственно: 0,32, 0,45 и 0,23 в контрольной группе, 0,29, 0,51 и 0,20 у лиц с раком молочной железы, 0,22, 0,48 и 0,30 у пациентов с лейкемией. Установленное распределение частот генотипов и аллелей у пациентов с раком молочной железы и лиц с лейкемиями достоверно не отличалось от показателей контрольной группы.

Ключевые слова: метилирование, ДНК-метилтрансфераза, полиморфный локус, рак молочной железы, лейкемия.