

ГЕНОМИКА.
ТРАНСКРИПТОМИКА

УДК 616-006.04; 575.224.29

**ХРОМОСОМНЫЙ РЕГИОН 8q24 АССОЦИИРОВАН С ПОВЫШЕННЫМ
РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ, МЕТА-АНАЛИЗ**

© 2012 г. Н. А. Оськина^{1*}, У. А. Боярских¹, А. Ф. Лазарев², В. Д. Петрова², Д. И. Ганов²,
О. Г. Тоначева³, Г. И. Лифшиц¹, М. Л. Филипенко¹

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук,
Новосибирск, 630090

²Алтайский филиал Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Российской академии
медицинских наук, Барнаул, 656049

³Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, Красноярск, 660133

Поступила в редакцию 12.09.2011 г.

Принята к печати 21.10.2011 г.

Среди генетических факторов риска развития рака предстательной железы огромный интерес представляет хромосомный регион 8q24. В настоящей работе изучено влияние полиморфных замен rs6983267 и rs1447295 данной области на риск развития рака предстательной железы у мужчин европеоидного происхождения, проживающих в Сибирском регионе России. С этой целью мы определили частоту встречаемости анализируемых аллельных вариантов в группе больных раком предстательной железы (393) и в контрольной группе мужчин без онкологических заболеваний в анамнезе (384). Выявлена статистически значимая ассоциация с заболеваемостью раком предстательной железы у носителей А-аллеля полиморфной замены rs1447295 ($OR[CI\ 95\%] = 1.74 [1.26-2.4], p = 7.8 \times 10^{-4}$) и гаплотипа G-A rs6983267-rs1447295 ($OR[CI\ 95\%] = 2.03 [1.1-3.75], p = 0.02$). С целью повышения мощности исследования выполнен мета-анализ, показавший ассоциацию с риском развития заболевания обоих полиморфных локусов ($p < 10^{-6}$). Таким образом, нами подтверждено участие хромосомной области 8q24 в развитии рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), русские, хромосомный регион 8q24, мета-анализ.

ASSOCIATION OF CHROMOSOME 8q24 VARIANTS WITH PROSTATE CANCER RISK IN THE SIBERIAN REGION OF RUSSIA AND META-ANALYSIS, by N. A. Oskina^{1*}, U. A. Boyarskikh¹, A. F. Lazarev², V. D. Petrova², D. I. Ganov², O. G. Tonacheva³, G. I. Lifshits¹, M. L. Filipenko¹ (¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 630090 Russia; *e-mail: nattasha.o@gmail.com; ²Altai Affiliated Department of Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Barnaul, 656049 Russia; ³Krasnoyarsk Regional Oncologic Centre, Krasnoyarsk, 660133 Russia). Compelling evidence demonstrates chromosome 8q24 as a prostate cancer susceptibility locus. In present work we studied whether the common variants of 8q24 region, rs6983267 and rs1447295, were associated with the sporadic prostate cancer risk in the Russian population. Polymorphisms were genotyped in 393 case and 384 control Russian Caucasian men from Siberia region. The A allele of rs1447295 was significantly associated with the risk of prostate cancer ($OR[CI\ 95\%] = 1.74 [1.26-2.4], p = 7.8 \times 10^{-4}$). A common G-A haplotype for rs6983267-rs1447295 also showed an association with prostate cancer risk in Russian population ($OR[CI\ 95\%] = 2.03 [1.1-3.75], p = 0.02$). We performed a meta-analysis combining our results with previous studies to evaluate the association between studied SNPs and prostate cancer risk. Meta-analysis has strongly supported the association for these SNPs ($p < 10^{-6}$). Accordingly our study confirms the association between chromosome 8q24 and prostate cancer risk.

Keywords: prostate cancer, single nucleotide polymorphism (SNP), Russian population, chromosome 8q24, meta-analysis.

В последние годы в России, как и в большинстве развитых стран мира, отмечается значительное увеличение заболеваемости раком предста-

тельной железы (РПЖ). Наследственная предрасположенность к развитию этого заболевания уже не вызывает никаких сомнений. Более того, гене-

* Эл. почта: nattasha.o@gmail.com

Таблица 1. Структура праймеров и TaqMan-зондов

SNP	Праймер	TaqMan-зонд
rs1447295 (C/A)	U 5'-aatgatgatgatgagatgggac-3' R 5'-ctatcaaggggttctgttc-3'	5'R6G-ccatagcactgtttacatacct-BHQ-3' 5'FAM-tccatagcactgtttacatacct-BHQ-3'
rs6983267 (T/G)	U 5'-cctaccactaagaggtgtac-3' R 5'-gtcaatagcacataaaaattcttcta-3'	5'R6G-ttctcagtgcccttcatctgc-BHQ-3' 5'FAM-ttctcagtgactttcatctgc-BHQ-3'

тический компонент как фактор риска вносит гораздо больший вклад, чем предполагалось, и по результатам близнецового исследования составляет 42% [CI 95% = 29–50%] [1]. Однако высокопенетрантных мутаций до сих пор обнаружить так и не удалось. В настоящее время полагают, что наследственная восприимчивость к развитию РПЖ объясняется сочетанием низкопенетрантных полиморфных вариантов (SNP) в различных генах [2].

Среди генетических факторов риска развития РПЖ большой интерес вызывает хромосомная область 8q24, вклад которой в развитие заболевания впервые установили при проведении полногеномного исследования ассоциаций (GWAS) в 2006 г. [3]. Интерес к этой области объясняется тем, что в отличие от множества других потенциальных маркеров риска, ассоциация региона 8q24 с РПЖ подтверждена во многих репликативных независимых работах [4]. Эта область относится к так называемым “генным пустыням”, т.е. к некодирующим ДНК, что весьма интересно с функциональной точки зрения, поскольку неясно, посредством каких механизмов потенцируется канцерогенез.

Нами изучена ассоциация полиморфных замков rs1447295 и rs6983267 хромосомной области 8q24 с риском развития РПЖ у мужчин, проживающих в Сибирском регионе России. С целью повышения статистической мощности исследования выполнен также мета-анализ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реактивы. В работе использованы следующие реактивы: протеиназа К (“Serva”), Tween 20 (“Serva”), Taq-ДНК-полимераза, dNTP. TaqMan-зонды и олигонуклеотидные праймеры синтезированы в ИХБФМ СО РАН. Все реактивы имели категорию не ниже “х.ч.”.

Выборки. Работа выполнена совместно с Алтайским филиалом Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и Красноярским краевым онкологическим диспансером им. А.И. Крыжановского в рамках эпидемиологического исследования, проводимого в период с 2008 по 2010 гг. Выборка представлена мужчинами русской этнической группы, проживающими на территории Алтайского и Краснояр-

ского края РФ. Были сформированы две группы: группа мужчин с гистологически верифицированным диагнозом РПЖ (спорадическая форма) – 393 человека (средний возраст 69.1 ± 8.5 лет); и контрольная группа без онкопатологии в анамнезе – 384 человека (средний возраст 61.3 ± 16.6 лет). Все мужчины подписывали информированное согласие на участие в обследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

Генотипирование. ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК с использованием смеси фенол-хлороформ и осаждение этанолом. Определение генотипа аллельных вариантов выполняли при помощи ПЦР в режиме реального времени. Амплификацию проводили в объеме 25 мкл, ПЦР-смесь включала 300 нМ праймеры, 100 нМ TaqMan-зонды, 65 мМ Трис-НСl (рН 8.9), 16 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2.5 мМ MgCl_2 , 0.05% Tween-20, 0.2 мМ dNTP, 0.5–10 нг ДНК и 0.5 ед. Taq-ДНК-полимеразы. Структура олигонуклеотидных праймеров и зондов приведена в табл. 1.

Статистический анализ. Соответствие частот генотипов SNP равновесию Харди–Вайнберга определяли отдельно в контрольной группе и в группе больных РПЖ при помощи точного критерия Фишера [5]. Для определения вклада SNP в изменение риска развития РПЖ рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (CI 95%). Частоты встречаемости аллелей и генотипов в группах сравнивали с использованием критерия χ^2 , статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$. Вычисления производили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия, <http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Для анализа неравновесия по сцеплению рассчитывали параметры D' и r^2 с помощью программы ‘CubeX’ (<http://www.oege.org/software/cubex/>) [6]. Частоту гаплотипов и соответствующие им значения OR рассчитывали с помощью функции “haplo.score” и “haplo.glm” пакета “haplo.stats” [7].

Мета-анализ. Поиск публикаций для проведения мета-анализа осуществляли с использованием базы данных PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.gov). При отборе работ учитывали следу-

Таблица 2. Анализ ассоциации полиморфных локусов rs1447295 и rs6983267 хромосомной области 8q24 с риском развития рака предстательной железы (РПЖ)

dbSNP_rs*		Контроль, <i>n</i>	РПЖ, <i>n</i>	OR[95% CI]	<i>p</i>	X-B <i>p</i> (exact)**
rs1447295	Генотип					
	CC	319	292	Референтный генотип		
	CA	63	93	1.61 [1.13–2.31]	0.008	
	AA	1	8	8.74 [1.09–70.3]	0.01	0.5
	Аллель	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)			
	С	701 (91.5)	677 (86)	Референтный аллель		
	А	65 (8.5)	109 (14)	1.74 [1.26–2.4]	7.8 × 10⁻⁴	
rs6983267	Генотип					
	ТТ	80	90	Референтный генотип		
	TG	198	186	0.84 [0.58–1.2]	0.33	
	GG	95	114	1.07 [0.71–1.6]	0.76	0.25
	Аллель	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)			
	Т	358 (48)	366 (46.9)	Референтный аллель		
	G	388 (52)	414 (53.1)	1.04 [0.85–1.28]	0.68	

* Идентификационный номер SNP в международной базе данных NCBI dbSNP <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>.

** X-B *p*(exact): уровень статистической значимости отклонения частот генотипов в контрольной группе от равновесия Харди–Вайнберга.

ющие критерии: изучение ассоциации SNP rs6983267 и rs1447295 со спорадической формой РПЖ; дизайн эксперимента – “случай–контроль”; объем как исследуемой, так и контрольной выборки (не менее 200 человек); соответствие распределения генотипов в контрольной группе равновесию Харди–Вайнберга. При проведении мета-анализа использовали значения OR и 95% CI (редкий аллель vs. частый аллель). Данные для европейцев, азиатов и афроамериканцев анализировали отдельно. Результаты нашей работы вошли в подгруппу европеоидов. Гетерогенность данных, включенных в мета-анализ, проверяли при помощи χ^2 -теста (уровень значимости $p = 0.1$). Если гетерогенность данных была статистически незначимой ($p > 0.1$), то для расчета обобщенного значения OR использовали модель фиксированных эффектов (Mantel–Haenszel method), в противном случае – модель случайных эффектов. Все вычисления выполняли при помощи пакетов статистики (GenABEL; rmeta) для языка R (version 2.6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами определены частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов rs6983267 и rs1447295 в контрольной группе и в группе больных РПЖ. В обеих группах частоты генотипов соответствовали распределению Харди–Вайнберга (табл. 2). Получена статистически значимая ассоциация с заболеваемостью РПЖ у носителей А-аллеля SNP rs1447295: OR[CI 95%] =

= 1.74 [1.26–2.4], $p = 7.8 \times 10^{-4}$. Нами не выявлено статистически значимой ассоциации SNP rs6983267: OR[CI 95%] = 1.04 [0.85–1.28], $p = 0.68$ для G-аллеля (табл. 2). Мы оценили частоты гаплотипов rs6983267–rs1447295 в обеих группах (табл. 3). Выявлена статистически значимая ассоциация состоящего из аллелей риска гаплотипа G–A rs6983267–rs1447295 (OR[CI 95%] = 2.03 [1.1–3.75], $p = 0.02$) с повышенным риском развития РПЖ.

С целью увеличения статистической мощности нашего исследования выполнен мета-анализ полиморфных локусов rs6983267 и rs1447295, в который вошли данные 12 и 22 работ (включая наши результаты) соответственно. Результаты представлены в табл. 4 и на рис. 1. Мета-анализ значений OR и 95% CI внутри подгрупп европеоидов и азиатов, а также в объединенной выборке подтвердил существование статистически значимой ассоциации А-аллеля rs1447295 с риском развития РПЖ (OR[CI 95%] = 1.37 [1.32–1.43], $p < 10^{-6}$ в объединенной выборке), однако внутри подгруппы афроамериканцев статистически значимая ассоциация этого полиморфного локуса отсутствовала (OR[CI 95%] = 1.07 [0.97–1.17], $p = 0.17$). Мета-анализ значений OR и 95% CI как в объединенной выборке, так и внутри всех подгрупп выявил статистически значимую ассоциацию G-аллеля SNP rs6983267 с риском развития РПЖ (OR[CI 95%] = 1.25 [1.19–1.31], $p < 10^{-6}$ в объединенной выборке).

Таблица 3. Частота и ассоциация с раком предстательной железы гаплотипов rs6983267-rs1447295

Гаплотип		Частота		OR [95% CI]	p
rs6983267	rs1447295	контрольная группа	исследуемая группа		
T	C	0.46	0.46		
G	C	0.45	0.4	0.88 [0.7–1.1]	0.25
T	A	0.05	0.07	1.4 [0.78–2.54]	0.26
G	A	0.04	0.07	2.03 [1.1–3.75]	0.02

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Рассмотренные в представленной работе SNP находятся в хромосомной области 8q24, в которой выделены три независимых региона протяженностью около 600 т.п.н., ассоциированных с РПЖ [8–10] (рис. 2). Полиморфный вариант rs1447295

расположен в первом регионе, rs6983267 – в третьем. Хотя rs6983267 локализован всего на 70 т.п.н. проксимальнее rs1447295, эти полиморфные замены не входят в блок неравновесия по сцеплению ($D' = -0.027$; $r^2 = 0.0001$). Область 8q24 описывается как “генная пустыня”. Механизмы, посредством которых расположенные в ней

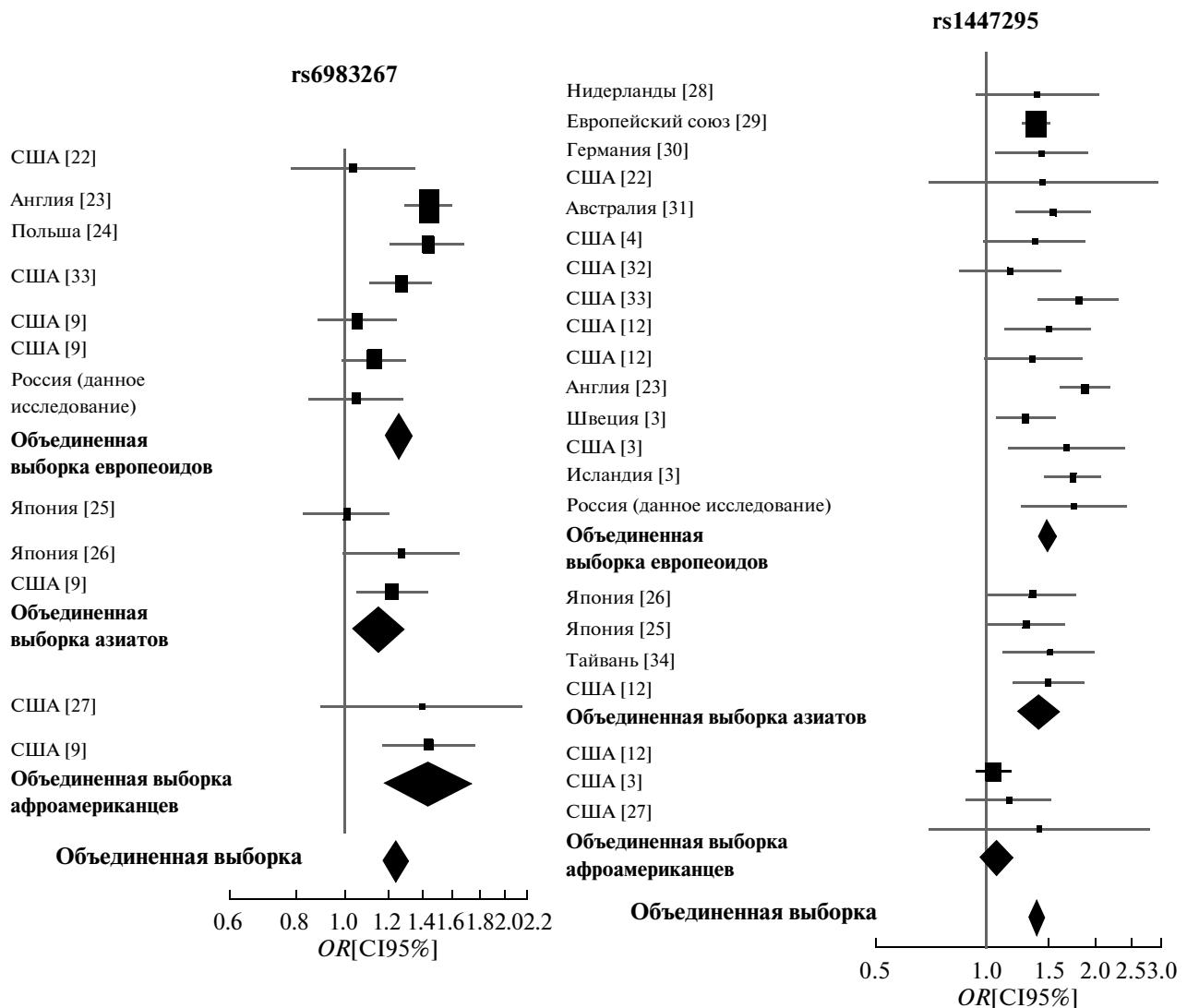


Рис. 1. Графическое представление результатов мета-анализа SNP rs6983267 и rs1447295.

Таблица 4. Мета-анализ, включающий опубликованные данные об ассоциации SNP rs6983267 и rs1447295 с раком предстательной железы и данные, полученные в нашей работе

Популяция, автор, год	CI	p	Больные/ контроль	OR	Гетерогенность, p	
					внутри подгрупп	между подгруппами
rs6983267						
Европеоиды					0.001	0.002
США (Pal, et al., 2009) [22]	0.79–1.34	0.83	596/567	1.03		
Англия (Ghoussaini, et al., 2008) [23]	1.3–1.56	7.7×10^{-14}	1854/1894	1.43		
Польша (Wokołorczyk, et al., 2008) [24]	1.23–1.66	10^{-9}	1885/891	1.43		
США (Cheng, et al., 2009) [4]	1.06–1.53	0.01	506/506	1.27		
США (Haiman, et al., 2007) [9]	0.89–1.24	0.56	637/633	1.05		
США (Haiman, et al., 2007) [9]	0.99–1.28	0.07	1182/942	1.13		
Россия (настоящее исследование, 2011)	0.85–1.28	0.68	390/373	1.04		
Обобщенное значение для европеоидов	1.19–1.33	<10⁻⁶	7050/5806	1.26		
Азиаты					0.19	
Япония (Terada, et al., 2008) [25]	0.83–1.21	0.97	507/387	1.0		
Япония (Liu, et al., 2009) [26]	0.99–1.63	0.06	391/323	1.27		
США (Haiman, et al., 2007) [9]	1.05–1.42	0.009	722/728	1.22	0.93	
Обобщенное значение для азиатов	1.04–1.28	0.008	1620/1438	1.15		
США (Robbins, et al., 2007) [27]	0.9–2.4	0.17	490/567	1.4	0.93	
США (Haiman, et al., 2007) [9]	1.17–1.75	4.7×10^{-4}	1614/837	1.43		
Обобщенное значение для афроамериканцев	1.19–1.71	2×10^{-4}	2104/1404	1.42		
Обобщенное значение для всех подгрупп	1.19–1.31	<10⁻⁶	11831/8718	1.25		
rs1447295						
Европеоиды					0.04	<10 ⁻⁶
Нидерланды (Zeegers, et al., 2010) [28]	0.94–2.02	0.1	277/282	1.38		
ЕС (Schumacher, et al., 2007) [29]	1.27–1.48	1.23×10^{-15}	5505/6270	1.37		
Германия (Meyer, et al., 2009) [30]	1.07–1.87	0.02	488/462	1.42		
США (Pal, et al., 2009) [22]	0.7–2.94	0.33	596/567	1.43		
Австралия (Severi, et al., 2009) [31]	1.2–1.93	5×10^{-4}	821/732	1.52		
США (Cheng, et al., 2008) [4]	0.99–1.85	0.06	417/417	1.36		
США (Wang, et al., 2007) [32]	0.85–1.58	0.25	491/545	1.16		
США (Zheng, et al., 2007) [33]	1.4–2.26	1.9×10^{-6}	1563/576	1.78		
США (Freedman, et al., 2006) [12]	1.14–1.91	14×10^{-4}	640/567	1.48		
США (Freedman, et al., 2006) [12]	1.01–1.8	0.02	455/447	1.35		
Англия (Ghoussaini, et al., 2008) [23]	1.6–2.15	6.9×10^{-17}	1854/1894	1.86		
Швеция (Amundadottir, et al., 2006) [3]	1.08–1.54	4.5×10^{-3}	1435/779	1.29		
США (Amundadottir, et al., 2006) [3]	1.15–2.39	6.7×10^{-3}	458/247	1.66		
Исландия (Amundadottir, et al., 2006) [3]	1.44–2.05	1.7×10^{-9}	1291/997	1.72		
Россия (настоящее исследование, 2011)	1.26–2.4	7.8×10^{-4}	393/383	1.74		
Обобщенное значение для европеоидов	1.4–1.54	<10⁻⁶	16684/15163	1.47		
Азиаты						
Япония (Liu, et al., 2009) [26]	1.01–1.77	0.04	391/323	1.34		
Япония (Terada, et al., 2008) [25]	1.01–1.61	0.04	507/387	1.28		
Тайвань (Chen, et al., 2009) [34]	1.12–1.99	0.006	340/337	1.49		
США (Freedman, et al., 2006) [12]	1.18–1.86	3.4×10^{-4}	449/465	1.48		
Обобщенное значение для азиатов	1.23–1.58	<10⁻⁶	1687/1512	1.39		
Афроамериканцы					0.6	
США (Freedman et al., 2006) [12]	0.95–1.16	0.15	989/804	1.05		
США (Amundadottir et al., 2006) [3]	0.89–1.49	0.29	246/352	1.15		
США (Robbins et al., 2007) [27]	0.7–1.3	0.13	490/567	1.4		
Обобщенное значение для афроамериканцев	0.97–1.17	0.17	1725/1723	1.07		
Обобщенное значение для всех подгрупп	1.32–1.43	<10⁻⁶	20096/18400	1.37		

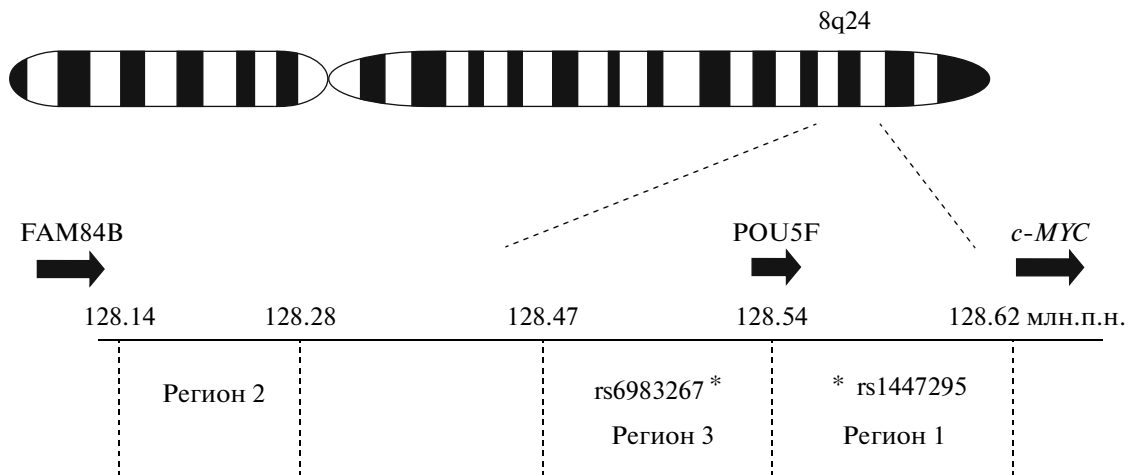


Рис. 2. Хромосомная область 8q24, ассоциированная с раком предстательной железы.

полиморфные варианты влияют на риск развития РПЖ, до сих пор не ясны. Близлежащие гены, *FAM84B* (известный так же, как *NSE2*) и *c-MYC*, расположены проксимальнее и дистальнее этой области соответственно (рис. 2). *FAM84B* – мембраносвязанный белок, характерный для малигнизированных клеток молочной железы, о его функциональной роли известно мало. Ген *c-MYC* кодирует фактор транскрипции, регулирующий экспрессию множества генов, ответственных за пролиферацию, дифференцировку и апоптоз клеток. Клетки РПЖ, как и большинство злокачественных клеток, характеризуются повышенной экспрессией гена *c-MYC* [11]. Стоит отметить, что не обнаружено корреляции между полиморфными вариантами упомянутых генов и развитием РПЖ [3, 8, 12]. Таким образом, гипотеза, предполагавшая, что в основе ассоциации лежит неравновесие по сцеплению между маркерными локусами 8q24 и неизвестным локусом гена *c-MYC*, обуславливающим развитие РПЖ, подтверждения не нашла.

Последующее обнаружение эволюционно высокой консервативности региона 8q24 у млекопитающих натолкнуло на мысль о локализации в этой области регуляторных элементов, возможно тканеспецифичных, влияющих на гены-мишени [13]. Позднее установили, что SNP rs6983267 локализуется в энхансерном элементе, способном взаимодействовать с промотором гена *c-MYC* [14, 15]. При изучении клеток колоректальных опухолей удалось показать, что уровень экспрессии гена *c-MYC* зависит от полиморфной замены rs6983267 – экспрессия этого гена повышена у носителей G-аллеля [16]. Данный регуляторный механизм опосредован сигнальным путем Wnt, а именно, связыванием фактора транскрипции TCF-4 с промотором гена *c-MYC* [17]. Показано, что T-аллель, нарушая последовательности сайта

связывания фактора TCF-4, снижает эффективность взаимодействия этого фактора с промотором гена *c-MYC* [15, 16]. Недавно опубликованы данные о локализации в области 8q24 множества потенциальных энхансерных элементов, регулирующих транскрипцию гена *MYC* [18]. Зависимости между уровнем экспрессии гена *MYC* и полиморфной заменой rs1447295 не обнаружено [8].

Несмотря на предположения о локализации в области 8q24 ряда генов, их белоккодирующие транскрипты пока не обнаружены. Выявлены лишь две открытые рамки считывания: одна (*DQ515897*) принадлежит гену с неизвестной функцией, вторая (*DQ486513*) – предположительно псевдогену *POU5F1*, который кодирует фактор транскрипции OCT4 [3, 19]. Полиморфный вариант rs1447295, локализованный в пятом интроне *DQ515897*, расположен между геном *c-MYC* и псевдогеном *POU5F1* [19]. Недавно появились данные о присутствии в области 8q24 энхансерных элементов, взаимодействующих с рецептором андрогенов [20]. Кроме того, предполагается, что полиморфные варианты из области 8q24 способны предрасполагать к развитию РПЖ за счет повышения нестабильности генома [21].

Таким образом, молекулярные механизмы участия хромосомной области 8q24 в процессе канцерогенеза пока неясны и стабильно реплицирующиеся результаты независимых ассоциативных исследований стимулируют повышенный интерес к этому региону.

Выполненный с целью повышения мощности нашего исследования мета-анализ подтвердил ассоциацию полиморфного локуса rs6983267(G) с РПЖ как в объединенной выборке, включающей популяции европеоидов, азиатов и афроамериканцев, так и внутри каждой из популяционных подгрупп. SNP rs1447295(A) показал ассоциацию с РПЖ в объединенной выборке и в подгруппах ев-

Таблица 5. Сравнение частот встречаемости аллелей изучаемых SNP в контрольной выборке нашей работы с частотами в популяциях различного происхождения

Частота минорного аллеля		Размер выборки	<i>p</i>
rs1447295 (A)			
Наша работа	0.08	383	0.24
Европеоиды*	0.1	3865	
Азиаты*	0.17	1512	
Афроамериканцы*	0.32	656	
rs6983267 (G)			
Наша работа	0.52	373	0.49
Европеоиды*	0.5	5178	
Азиаты*	0.33	710	
Афроамериканцы*	0.89	656	

* Данные из статей, включенных в мета-анализ.

ропеоидов и азиатов, но не афроамериканцев. Если обратиться к уровню заболеваемости РПЖ в различных популяциях, то обнаруживаются весьма интересные различия, а именно, заболеваемость среди афроамериканцев в 20–40 раз выше, чем среди азиатов. Столь выраженные различия между этническими группами не могут объясняться лишь особенностями образа жизни и факторами окружающей среды. Вероятнее всего, они имеют генетическую основу. Не исключено, что хромосомная область 8q24 может определять более высокую наследственную восприимчивость афроамериканцев к развитию РПЖ. Хотя выполненный нами мета-анализ и не выявил ассоциации полиморфного локуса rs1447295 именно в подгруппе афроамериканцев, повышенный риск развития РПЖ в этой этнической группе может объясняться изначально более высокой циркуляцией аллелей риска в популяции (табл. 5). Таким образом, различия в результатах изучения ассоциации между SNP из хромосомной области 8q24 и риском развития РПЖ у европеоидов и афроамериканцев могут быть обусловлены различиями в структуре этого хромосомного региона у представителей различных этнических групп. В частности, для афроамериканцев, в отличие от европеоидов, характерно более слабое сцепление в блоке из 92 т.п.н. неравновесия по сцеплению (*LD*) в участке 8q24.21 [3].

Мы не нашли публикаций, в которых проанализированы частоты встречаемости аллелей SNP из хромосомной области 8q24 в российской популяции, а также приведены результаты ассоциативных исследований. Поскольку каждая популяция имеет свой уникальный набор частот аллельных вариантов генов, что, вероятно, определяет существующие различия в восприимчивости к различным заболеваниям, мы сравнили

частоты встречаемости “аллелей риска” анализируемых нами SNP у европеоидов, азиатов и афроамериканцев. Для сравнения использовали частоты аллелей, определенные нами в контрольной группе, и частоты в контрольных группах исследований, включенных нами в мета-анализ. Частоты аллелей риска полиморфных вариантов в нашей работе, как и ожидалось, оказались наиболее близкими к частотам у европеоидов ($p = 0.49$ для rs6983267 и $p = 0.24$ для rs1447295) и с высоким уровнем значимости ($p < 0.0001$ для обоих SNP) отличались от частот у афроамериканцев и азиатов (табл. 5).

Таким образом, нами выявлена статистически значимая ассоциация А-аллеля полиморфного локуса rs1447295 из хромосомной области 8q24 с риском развития РПЖ у мужчин, проживающих в Сибирском регионе РФ. Показано, что риск развития заболевания повышен у носителей А-аллеля ($p = 7.8 \times 10^{-4}$), а также у носителей гаплотипа G-A rs6983267-rs1447295 ($p = 0.02$). Однако не получено ассоциации для полиморфного локуса rs6983267. Поскольку статистическая мощность проведенного нами исследования для данного SNP составила всего лишь 41%, достаточно высокая вероятность ложноотрицательного результата (59%), следовательно, отсутствие ассоциации SNP rs6983267 с риском развития РПЖ с большой долей вероятности обусловлено недостаточным объемом нашей выборки. Выполненный с целью повышения мощности исследования мета-анализ подтвердил ассоциацию обоих SNP с риском развития РПЖ. Таким образом, подтверждена роль хромосомной области 8q24 в развитии РПЖ.

Настоящая работа поддержана Сибирским отделением Российской академии наук (№16) и программой “Фундаментальные науки – медицине” СО РАН (№ 21.25).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K., et al. 2000. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N. Engl. J. Med.* **343**(2), 78–85.
- Witte J.S. 2009. Prostate cancer genomics: towards a new understanding. *Nat. Rev. Genet.* **10**(2), 77–82.
- Amundadottir L.T., Sulem P., Gudmundsson J., et al. 2006. A common variant associated with prostate cancer in European and African populations. *Nat. Genet.* **38**(6), 652–658.
- Cheng I., Plummer S.J., Jorgenson E., et al. 2008. 8q24 and prostate cancer: association with advanced disease and meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* **16**(4), 496–505.
- Wigginton J.E., Cutler D.J., Abecasis G.R. 2005. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am. J. Hum. Genet.* **76**(5), 887–893.
- Gaunt T.R., Rodriguez S., Day I.N. 2007. Cubic exact solutions for the estimation of pairwise haplotype fre-

- quencies: implications for linkage disequilibrium analyses and a web tool 'CubeX'. *BMC Bioinformatics*. **8**, 428.
7. Schaid D.J., Rowland C.M., Tines D.E., et al. 2002. Score tests for association between traits and haplotypes when linkage phase is ambiguous. *Am. J. Hum. Genet.* **70(2)**, 425–434.
 8. Gudmundsson J., Sulem P., Manolescu A., et al. 2007. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. *Nat. Genet.* **39(5)**, 631–637.
 9. Haiman C.A., Patterson N., Freedman M.L., et al. 2007. Multiple regions within 8q24 independently affect risk for prostate cancer. *Nat. Genet.* **39(5)**, 638–644.
 10. Yeager M., Orr N., Hayes R.B., et al. 2007. Genome-wide association study of prostate cancer identifies a second risk locus at 8q24. *Nat. Genet.* **39(5)**, 645–649.
 11. Fleming W.H., Hamel A., MacDonald R., et al. 1986. Expression of the *c-myc* protooncogene in human prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia. *Cancer Res.* **46(3)**, 1535–1538.
 12. Freedman M.L., Haiman C.A., Patterson N., et al. 2006. Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103(38)**, 14068–14073.
 13. Yeager M., Xiao N., Hayes R.B., et al. 2008. Comprehensive resequence analysis of a 136 kb region of human chromosome 8q24 associated with prostate and colon cancers. *Hum. Genet.* **124(2)**, 161–170.
 14. Pomerantz M.M., Ahmadiyah N., Jia L., et al. 2009. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat. Genet.* **41(8)**, 882–884.
 15. Tuupainen S., Turunen M., Lehtonen R., et al. 2009. The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nat. Genet.* **41(8)**, 885–890.
 16. Wright J.B., Brown S.J., Cole M.D. 2010. Upregulation of c-MYC in cis through a large chromatin loop linked to a cancer risk-associated single-nucleotide polymorphism in colorectal cancer cells. *Mol. Cell Biol.* **30(6)**, 1411–1420.
 17. He T.C., Sparks A.B., Rago C., et al. 1998. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science.* **281(5382)**, 1509–1512.
 18. Sotelo J., Esposito D., Duhagon M.A., et al. 2010. Long-range enhancers on 8q24 regulate c-Myc. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107(7)**, 3001–3005.
 19. Tomlinson I., Webb E., Carvajal-Carmona L., et al. 2007. A genome-wide association scan of tag SNPs identifies a susceptibility variant for colorectal cancer at 8q24.21. *Nat. Genet.* **39(8)**, 984–988.
 20. Jia L., Landan G., Pomerantz M., et al. 2009. Functional enhancers at the gene-poor 8q24 cancer-linked locus. *PLoS Genet.* **5(8)**, e1000597.
 21. Okobia M.N., Zmuda J.M., Ferrell R.E., et al. 2011. Chromosome 8q24 variants are associated with prostate cancer risk in a high risk population of African ancestry. *Prostate.* **71(10)**, 1054–1063.
 22. Pal P., Xi H., Guha S., et al. 2009. Common variants in 8q24 are associated with risk for prostate cancer and tumor aggressiveness in men of European ancestry. *Prostate.* **69(14)**, 1548–1556.
 23. Ghousaini M., Song H., Koessler T., et al. 2008. Multiple loci with different cancer specificities within the 8q24 gene desert. *J. Natl. Cancer Inst.* **100(13)**, 962966.
 24. Wokolorczyk D., Gliniewicz B., Sikorski A., et al. 2008. A range of cancers is associated with the rs6983267 marker on chromosome 8. *Cancer Res.* **68(23)**, 9982–9986.
 25. Terada N., Tsuchiya N., Ma Z., et al. 2008. Association of genetic polymorphisms at 8q24 with the risk of prostate cancer in a Japanese population. *Prostate.* **68(15)**, 1689–1695.
 26. Liu M., Kurosaki T., Suzuki M., et al. 2009. Significance of common variants on human chromosome 8q24 in relation to the risk of prostate cancer in native Japanese men. *BMC Genet.* **10**, 37.
 27. Robbins C., Torres J.B., Hooker S., et al. 2007. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. *Genome Res.* **17(12)**, 1717–1722.
 28. Zeegers M.P., Khan H.S., Schouten L.J., et al. 2010. Genetic marker polymorphisms on chromosome 8q24 and prostate cancer in the Dutch population: DG8S737 may not be the causative variant. *Eur. J. Hum. Genet.* **19(1)**, 118–120.
 29. Schumacher F.R., Feigelson H.S., Cox D.G., et al. 2007. A common 8q24 variant in prostate and breast cancer from a large nested case-control study. *Cancer Res.* **67(7)**, 2951–2956.
 30. Meyer A., Schurmann P., Ghahremani M., et al. 2009. Association of chromosomal locus 8q24 and risk of prostate cancer: a hospital-based study of German patients treated with brachytherapy. *Urol. Oncol.* **27(4)**, 373–376.
 31. Severi G., Hayes V.M., Padilla E.J., et al. 2007. The common variant rs1447295 on chromosome 8q24 and prostate cancer risk: results from an Australian population-based case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **16(3)**, 610–612.
 32. Wang L., McDonnell S.K., Slusser J.P., et al. 2007. Two common chromosome 8q24 variants are associated with increased risk for prostate cancer. *Cancer Res.* **67(7)**, 2944–2950.
 33. Zheng S.L., Sun J., Cheng Y., et al. 2007. Association between two unlinked loci at 8q24 and prostate cancer risk among European Americans. *J. Natl. Cancer Inst.* **99(20)**, 1525–1533.
 34. Chen M., Huang Y.C., Ko I.L., et al. 2009. The rs1447295 at 8q24 is a risk variant for prostate cancer in Taiwanese men. *Urology.* **74(3)**, 698–701.