

# Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирован с формированием рака молочной железы умеренной степени дифференцировки

К.Н. Пасенов, И.В. Пономаренко, М.И. Чурносов<sup>✉</sup>

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

## Аннотация

Цель. Изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphisms – SNP) генов-кандидатов, связанных согласно материалам полногеномных исследований (genome-wide association studies – GWAS) с содержанием белка, связывающего половые гормоны (sex hormone binding protein – SHBG) с формированием рака молочной железы (РМЖ) умеренной ( $G_2$ ) и низкой ( $G_3$ ) степени дифференцировки.

Материалы и методы. Выборки для исследования включали 271 большую РМЖ, из которых 157 имели опухоль степени дифференцировки ткани  $G_2$  и 114 –  $G_3$ , и 1140 женщин группы контроля. В исследуемых группах проведено генетическое тестирование 4 GWAS-значимых для SHBG SNP – g.80549739A>G *ZBTB10* (rs440837), g.63379150T>G *JMJD1C* (rs7910927), g.7618597G>T *SHBG* (rs12150660), g.21178615T>C *SLCO1B1* (rs4149056).

Результаты. Полиморфные варианты генов, связанные с SHBG, ассоциированы с РМЖ  $G_2$ -степени дифференцировки, но не обуславливают риск возникновения опухоли высокой степени злокачественности (степень дифференцировки  $G_3$ ). Однонуклеотидная замена rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирована с РМЖ степени дифференцировки  $G_2$ , в соответствии с аддитивной (GG vs AG vs AA, отношение шансов 0,70, 95% доверительный интервал 0,50–0,99;  $p=0,041$ ;  $p_{perm}=0,042$ ) и доминантной (GG+AG vs AA, отношение шансов 0,58, 95% доверительный интервал 0,39–0,87;  $p=0,008$ ;  $p_{perm}=0,009$ ) генетическими моделями, при этом минорный аллельный вариант G rs440837 являлся протективным фактором развития опухоли  $G_2$ -степени дифференцировки. Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* – важнейший эпигенетический модификатор в печени (связан с энхансерами и промоторами), он влияет на альтернативное полиадеилирование мРНК гена *ZBTB10* в щитовидной железе.

Заключение. Аллель G rs440837 (A>G) в гене *ZBTB10*, связанный по данным GWAS с высоким уровнем SHBG, снижает риск формирования РМЖ  $G_2$ -степени дифференцировки.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, SHBG, rs440837, *ZBTB10*, степень дифференцировки опухоли, ассоциации полиморфных вариантов генов

**Для цитирования:** Пасенов К.Н., Пономаренко И.В., Чурносов М.И. Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирован с формированием рака молочной железы умеренной степени дифференцировки. Гинекология. 2024;26(3):249–253. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202828

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем: согласно данным Global Cancer Observatory, в 2020 г. заболеваемость РМЖ в мире составила 47,8 на 100 тыс. населения, а смертность от данного заболевания – 13,6 на 100 тыс. населения [1]. РМЖ является наиболее частым онкологическим заболеванием (24,5%) и самой распространенной причиной смерти от рака (15,5%) у женщин [2, 3]. В России в 2021 г. в структуре причин смертности женского населения от злокачественных новообразований РМЖ занимает 1-ю позицию, и его доля составляет 15,8% [4]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (данные Global Cancer Observatory) в Российской Федерации среди женщин в ближайшие 20 лет (2020–2040 гг.) число заболевших РМЖ увеличится в 1,37 раза (с 75,1 до 102,8 тыс.), а число умерших от РМЖ возрастет в 1,49 раза (с 23,1 до 34,5 тыс.) [1].

Накопленные к настоящему времени многочисленные данные о патофизиологии РМЖ позволяют говорить, с одной стороны, о значимой наследственной детерминиро-

ванности данного заболевания (роль наследственных факторов в формировании этой онкопатологии достигает не менее 30%, при этом информация о более 2/5 наследственных факторов, приводящих к возникновению заболевания, неизвестна [5–9]), с другой стороны, РМЖ является одним из наглядных «примеров» гормонально зависимого заболевания, развитие которого в значительной степени опосредуется половыми гормонами (эстрогенами, андрогенами и др.) [10–12]. Существенное значение в регуляции уровня активных (несвязанных форм) половых гормонов имеет белок, связывающий половые гормоны (sex hormone binding protein – SHBG): высокие концентрации SHBG детерминируют низкий уровень свободных половых гормонов [13, 14] и, соответственно, предопределяют менее выраженные их патогенетические эффекты при развитии РМЖ [15]. Материалы о связи генов-кандидатов *SHBG* с риском развития РМЖ, доступные в литературе, нередко неоднозначны и противоречивы [15–18]. Априорно важная роль *SHBG* при формировании РМЖ диктует необходимость продолжения исследований по изучению связи генетических детер-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Чурносов Михаил Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru

Пасенов Константин Николаевич – аспирант каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: 944472@bsu.edu.ru

Пономаренко Ирина Васильевна – д-р мед. наук, проф. каф. медико-биологических дисциплин Медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. E-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

<sup>✉</sup>Mikhail I. Churnosov – D. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State National Research University. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0003-1254-6134

Konstantin N. Pasenov – Graduate Student, Belgorod State National Research University. E-mail: 944472@bsu.edu.ru; ORCID: 0009-0002-0689-4917

Irina V. Ponomarenko – D. Sci. (Med.), Belgorod State National Research University. E-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru; ORCID: 0000-0002-5652-0166

# A polymorphic variant of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is associated with the occurrence of moderately differentiated breast cancer

Konstantin N. Pasenov, Irina V. Ponomarenko, Mikhail I. Churnosov✉

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the associations of single nucleotide polymorphisms (SNP) of candidate genes associated according to genome-wide association studies (GWAS) with the content of sex hormone binding protein (SHBG) with the occurrence of moderately ( $G_2$ ) and low ( $G_3$ ) differentiated breast cancer.

**Materials and methods.** The study samples included 271 patients with breast cancer, of which 157 had a  $G_2$  tumor differentiation and 114 –  $G_3$ , and 1140 women of the control group. In the study groups, genetic testing of 4 GWAS-significant for SHBG SNPs was performed: g.80549739A>G *ZBTB10* (rs440837), g.63379150T>G *JMJD1C* (rs7910927), g.7618597G>T *SHBG* (rs12150660), g.21178615T>C *SLCO1B1* (rs4149056).

**Results.** Polymorphic gene variants associated with SHBG are associated with  $G_2$  differentiation in BC but not with the risk of high-grade tumor (low-grade differentiation). The single nucleotide substitution of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is associated with  $G_2$  differentiated BC according to additive (GG vs AG vs AA; odds ratio 0.70; 95% confidence interval 0.50–0.99;  $p=0.041$ ;  $p_{perm}=0.042$ ) and dominant (GG+AG vs AA; odds ratio 0.58; 95% confidence interval 0.39–0.87;  $p=0.008$ ;  $p_{perm}=0.009$ ) genetic models and the minor allelic variant of G rs440837 was a protective factor in the occurrence of a moderately differentiated tumor. The polymorphic variant of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is the most important epigenetic modifier in the liver (associated with enhancers and promoters); it affects the alternative polyadenylation of the *ZBTB10* gene mRNA in the thyroid gland.

**Conclusion.** According to GWAS, the G rs440837 (A>G) allele in the *ZBTB10* gene, which is associated with high SHBG, reduces the risk of moderately differentiated BC.

**Keywords:** breast cancer, SHBG, rs440837, *ZBTB10*, degree of tumor differentiation, associations of polymorphic gene variants

**For citation:** Pasenov KN, Ponomarenko IV, Churnosov MI. A polymorphic variant of rs440837 A>G in the *ZBTB10* gene is associated with the occurrence of moderately differentiated breast cancer. *Gynecology*. 2024;26(3):249–253. DOI: 10.26442/20795696.2024.3.202828

минант *SHBG* в возникновении данной онкопатологии и ее различных клинико-морфологических форм.

**Цель исследования** – изучить ассоциации однонуклеотидных полиморфных вариантов (single nucleotide polymorphisms – SNP) генов-кандидатов, связанных согласно материалам полногеномных исследований (genome-wide association studies – GWAS) с содержанием SHBG с формированием РМЖ умеренной ( $G_2$ ) и низкой ( $G_3$ ) степени дифференцировки.

## Материалы и методы

Выборки для исследования включали 271 больную РМЖ (пациентки с впервые выявленной протоковой/дольковой карциномой молочной железы [19]), из которых 157 имели опухоль степени дифференцировки ткани  $G_2$  и 114 –  $G_3$ , и 1140 женщин группы контроля. Степень дифференцировки опухоли устанавливалась согласно клиническим рекомендациям [20] по результатам гистологического исследования образцов опухолевой ткани, полученных интраоперационно. Морфологическое исследование проводили профильные специалисты-патологоанатомы отделения онкоморфологии ОГБУЗ «Белгородское патологоанатомическое бюро». Выборки для исследования сформированы в период 2010–2016 гг. в ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер» (выборка больных РМЖ) и ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» (группа контроля). Контрольную группу формировали при профессиональных осмотрах женщин и включали индивидуумов без клинических/анамнестических признаков онкозаболеваний. Включенные в исследование женщины были русскими и проживали (родились) в Центральном Черноземье России [9]. Дизайн работы согласован с этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ, все участницы подписали согласие на включение в исследование.

В исследуемых группах проведено генетическое тестирование 4 однонуклеотидных замен (ОНЗ), связанных по данным GWAS с уровнем SHBG [21–24] – g.80549739A>G *ZBTB10* (rs440837), g.63379150T>G *JMJD1C* (rs7910927), g.7618597G>T *SHBG* (rs12150660), g.21178615T>C *SLCO1B1* (rs4149056; по-

зиции полиморфных вариантов представлены согласно GRCh38). Генетические исследования выполняли на наборах реагентов, специально разработанных компанией «ТестГен» (г. Ульяновск), по методике, приведенной ранее [25].

Ассоциации SNP с РМЖ разных степеней дифференцировки ( $G_2$  и  $G_3$ ) оценивали на основе показателей отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) [26], вычисления которых проводили с помощью JAVA-интегрированного программного обеспечения gPLINK. Рассчитаны параметры для 4 генетических моделей (аллельной, доминантной, рецессивной, аддитивной [27]) при учете конфаундера – возраст женщины, и коррекции на возможные ложноположительные результаты (выполнены пермутационные перестановки [28]). Показатель  $p_{perm}$  менее 0,05 принят как статистически значимый [29]. Для ОНЗ, ассоциированной с РМЖ  $G_2$ -степени дифференцировки (rs440837 A>G в гене *ZBTB10*), проведено изучение функционального значения с помощью баз данных по биоинформатике HaploReg (<https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) и 3aQTL-atlas (<https://wlab.oit.uci.edu/3aQTLatlas/>).

## Результаты и обсуждение

Распределение генотипов по всем рассмотренным ОНЗ (rs440837 A>G в гене *ZBTB10*, rs7910927 T>G в гене *JMJD1C*, rs12150660 G>T в гене *SHBG*, rs4149056 T>C в гене *SLCO1B1*) было в полном соответствии с законом Харди–Вайнберга ( $p>0,05$ ); табл. 1.

При анализе ассоциаций получены достоверные данные для больных РМЖ  $G_2$ -степени дифференцировки опухоли (табл. 2). Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* ассоциирован с РМЖ  $G_2$ -степени дифференцировки в соответствии с аддитивной (GG vs AG vs AA, ОШ 0,70, 95% ДИ 0,50–0,99;  $p=0,041$ ;  $p_{perm}=0,042$ ) и доминантной (GG+AG vs AA, ОШ 0,58, 95% ДИ 0,39–0,87;  $p=0,008$ ;  $p_{perm}=0,009$ ) генетическими моделями. Следует отметить, что минорный аллельный вариант G этого SNP являлся протективным фактором развития опухоли  $G_2$ -степени дифференцировки (ОШ 0,58–0,70). Нами не обнаружены статистически достоверные ассоциации

**Таблица 1. Распространенность аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG у больных РМЖ G<sub>2</sub> и G<sub>3</sub>-степени дифференцировки и в контроле**

Table 1. Prevalence of alleles and genotypes of polymorphic variants of SHBG candidate genes in patients with G<sub>2</sub> and G<sub>3</sub> breast cancer and controls

SNP	Аллели/Генотипы	Пациентки с РМЖ, абс. (%)		Группа контроля (n=1140), абс. (%)
		G <sub>2</sub> (n=157)	G <sub>3</sub> (n=114)	
g.80549739A>G ZBTB10 (rs440837)	AA	103 (66,9)	62 (56,4)	600 (56,7)
	AG	42 (27,3)	40 (36,3)	401 (37,9)
	GG	9 (5,8)	8 (7,3)	57 (5,4)
	Минорный аллель G, %	19,5	25,4	24,3
g.63379150T>G JMJD1C (rs7910927)	GG	41 (26,3)	33 (29,7)	273 (25,0)
	GT	80 (51,3)	59 (53,2)	554 (50,7)
	TT	35 (22,4)	19 (17,1)	265 (24,3)
	Минорный аллель T, %	48,1	43,7	49,6
g.7618597G>T SHBG (rs12150660)	GG	88 (56,4)	61 (54,9)	626 (57,0)
	GT	57 (36,5)	45 (40,6)	391 (35,6)
	TT	11 (7,1)	5 (4,5)	81 (7,4)
	Минорный аллель T, %	25,3	24,8	25,2
g.21178615T>C SLC01B1 (rs4149056)	TT	91 (58,3)	71 (63,9)	623 (60,4)
	TC	59 (37,8)	36 (32,5)	355 (34,4)
	CC	6 (3,9)	4 (3,6)	54 (5,2)
	Минорный аллель C, %	22,8	19,8	22,4

между 4 изучаемыми ОНЗ генов-кандидатов SHBG с формированием РМЖ высокой степени злокачественности (степень дифференцировки G<sub>3</sub>; p<sub>перм</sub>>0,05); см. табл. 2.

Материалы двух независимых полногеномных исследований свидетельствуют об ассоциации полиморфного варианта rs440837 A>G в гене ZBTB10 с содержанием SHBG в организме: согласно GWAS-данным A. Coviello и соавт. аллель A этого SNP коррелирует с низкой концентрацией SHBG у женщин ( $\beta=-0,042$  при  $p=7\times 10^{-8}$ ) [21], а в соответствии с GWAS-данным исследования S. Harrison и соавт. аллель G данного локуса маркирует повышенное содержание SHBG у женщин в постменопаузальный период ( $\beta=1,43$  при  $p=1\times 10^{-12}$ ) [22]. Итак, аллельный вариант G rs440837 (A>G) ZBTB10, связанный с более высоким уровнем SHBG в организме (GWAS-данные), является генетическим маркером низкого риска возникновения злокачественной опухоли молочной железы G<sub>2</sub>-степени дифференцировки (ОШ 0,58–0,70, данные настоящего исследования). Эти результаты полностью согласуются с имеющимися в настоящее время представлениями о роли SHBG в патофизиологии РМЖ в литературных источниках. Основное место продукции SHBG в организме – печень [30], и биологическое значение этого белка заключается в связывании/транспортировке половых гормонов (тестостерона, эстрогена и др.) [15, 30]. Таким образом, вследствие указанной функциональной значимости SHBG он имеет первостепенное значение в регуляции концентрации свободных форм половых гормонов в организме [13, 14], которые и проявляют свои значимые для патофизиологии РМЖ биологические эффекты, а именно: увеличивают образование эпидермального фактора роста, усиливают клеточную пролиферацию и вероятность возникновения онкогенных мутаций, повышают содержание повреждающих ДНК активных форм кислорода, что приводит к нарушению функционирования системы репара-

**Таблица 2. Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов SHBG с РМЖ степени дифференцировки G<sub>2</sub> и G<sub>3</sub>**

Table 2. Associations of polymorphic variants of genes of SHBG candidates with breast cancer of G<sub>2</sub> and G<sub>3</sub> differentiation degrees

SNP	Генетические модели	РМЖ	
		G <sub>2</sub> (n=157)	G <sub>3</sub> (n=114)
g.80549739A>G ZBTB10 (rs440837)	G vs A (1)	ОШ 0,75, 95% ДИ 0,56–1,01; p=0,061	ОШ = 1,06, 95% ДИ 0,77–1,46; p=0,714
	GG vs AG vs AA (2)	<b>ОШ 0,70, 95% ДИ 0,50–0,99; p=0,041</b>	ОШ 1,10, 95% ДИ 0,76–1,58; p=0,613
	GG+AG vs AA (3)	<b>ОШ 0,58, 95% ДИ 0,39–0,87; p=0,008</b>	ОШ 0,99, 95% ДИ 0,63–1,55; p=0,973
	GG vs AG+AA (4)	ОШ 1,80, 95% ДИ 0,78–4,14; p=0,165	ОШ 1,80, 95% ДИ 0,78–4,14; p=0,165
g.63379150T>G JMJD1C (rs7910927)	T vs G (1)	ОШ 0,94, 95% ДИ 0,74–1,19; p=0,607	ОШ 0,79, 95% ДИ 0,60–1,04; p=0,092
	TT vs GT vs GG (2)	ОШ 0,96, 95% ДИ 0,75–1,22; p=0,714	ОШ 0,78, 95% ДИ 0,56–1,08; p=0,133
	TT+GT vs GG (3)	ОШ 0,95, 95% ДИ 0,67–1,35; p=0,785	ОШ 0,73, 95% ДИ 0,45–1,19; p=0,209
	TT vs GT+GG (4)	ОШ 0,93, 95% ДИ 0,59–1,45; p=0,738	ОШ 0,71, 95% ДИ 0,40–1,26; p=0,241
g.7618597G>T SHBG (rs12150660)	T vs G (1)	ОШ 1,01, 95% ДИ 0,77–1,32; p=0,958	ОШ 0,98, 95% ДИ 0,71–1,35; p=0,894
	TT vs GT vs GG (2)	ОШ 0,96, 95% ДИ 0,71–1,03; p=0,786	ОШ 0,89, 95% ДИ 0,61–1,28; p=0,521
	TT+GT vs GG (3)	ОШ 0,92, 95% ДИ 0,62–1,34; p=0,651	ОШ 0,91, 95% ДИ 0,58–1,43; p=0,687
	TT vs GT+GG (4)	ОШ 0,66, 95% ДИ 0,245–1,84; p=0,427	ОШ 0,66, 95% ДИ 0,24–1,84; p=0,427
g.21178615T>C SLC01B1 (rs4149056)	T vs C (1)	ОШ 1,02, 95% ДИ 0,77–1,35; p=0,898	ОШ 0,85, 95% ДИ 0,60–1,21; p=0,373
	CC vs TC vs TT (2)	ОШ 1,13, 95% ДИ 0,82–1,57; p=0,453	ОШ 0,92, 95% ДИ 0,61–1,38; p=0,683
	CC+TC vs TT (3)	ОШ 1,18, 95% ДИ 0,80–1,74; p=0,408	ОШ 0,87, 95% ДИ 0,55–1,38; p=0,550
	CC vs TC+TT (4)	ОШ 1,20, 95% ДИ 0,39–3,64; p=0,752	ОШ 1,20, 95% ДИ 0,39–3,64; p=0,752

Примечание. Полу жирным шрифтом обозначены достоверные различия p. Рассмотрены четыре генетические модели: аллельная (1), аддитивная (2), доминантная (3), рецессивная (4).

ции ДНК и др. [10–12, 15]. Считается, что высокий уровень свободных половых гормонов, который наблюдается при низком содержании SHBG, будет способствовать развитию РМЖ и наоборот: низкие концентрации свободных тестостерона и эстрогенов, которые регистрируются при высоком уровне SHBG, будут иметь протективное значение при формировании РМЖ [12, 15].

Интересными представляются имеющиеся в литературе факты (результаты GWAS) связи ряда полиморфных вариантов, находящихся в неравновесии по сцеплению с rs440837 A>G в гене ZBTB10 с уровнем SHBG в организме: rs388922 ( $r^2=0,53$ ,  $D'=0,96$ ) [22], rs72688090 ( $r^2=0,33$ ,  $D'=0,85$ ) [31], rs575452 ( $r^2=0,27$ ,  $D'=0,70$ ) [22], rs117921873 ( $r^2=0,26$ ,  $D'=0,99$ ) [22]. На основании этих данных можно предположить, что в этом регионе генома находится важнейший «генетический регулятор» уровня SHBG в организме, и отдельные полиморфные варианты этого «регулятора» могут являться перспективными генетическими маркерами развития заболеваний человека, патогенетически связанных с содержанием SHBG. В двух ранее проведенных крупномасштабных исследованиях, выполненных с помощью метода менделевской рандомизации, продемонстрированы генетические связи SHBG с риском развития РМЖ: повышение концентрации SHBG имело «защитное» значение для РМЖ [11, 16], что полностью согласуется с нашими данными о протективной роли аллеля G rs440837 (A>G) гена ZBTB10, связанного, согласно материалам GWAS,

с повышенным уровнем SHBG при формировании РМЖ G<sub>2</sub>-степени дифференцировки (ОШ 0,58–0,70).

Следует отметить, что, согласно данным раннее выполненного масштабного проекта в области функциональной геномики – Roadmap Epigenomics project, полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10* проявляет органоспецифические функциональные эффекты: в гепатоцитах он располагается рядом с определенными фракциями гистоновых белков, которые «маркируют» как энхансеры (гистоновая фракция H3K4me1), так и промоторы (H3K4me3), в том числе и «активные» энхансеры (H3K27ac) и «активные» промоторы (H3K9ac), данные получены из базы Naploreg. Эти регуляторные эффекты ОНЗ rs440837 A>G в гене *ZBTB10* в печени могут обуславливать «влияние» данного SNP на уровень продукции SHBG в этом органе и за счет этого определять вовлеченность данного полиморфного варианта в формирование РМЖ G<sub>2</sub>-степени дифференцировки.

Материалы, полученные при изучении значения ОНЗ rs440837 A>G в гене *ZBTB10* для 3'UTR-альтернативного полиаденилирования, свидетельствуют о важной роли rs440837 *ZBTB10* в альтернативном полиаденилировании мРНК гена *ZBTB10* в щитовидной железе – ЩЖ ( $p=0,0002$ ; данные базы 3'aQTL-atlas). Ген *ZBTB10* кодирует фактор транскрипции, относящийся к группе «цинковых пальцев», который влияет на «активность» связывания РНК-полимеразы II со специфической транскрипционно-значимой регуляторной областью ДНК (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ZBTB10>). Представляется важным, что гормоны ЩЖ являются важнейшими «регуляторами» продукции SHBG в организме – за счет регуляции экспрессии ядерного фактора гепатоцитов 4a они повышают его образование в печени [30].

В многочисленных экспериментальных исследованиях (in vitro / in vivo) показано, что гормоны ЩЖ – тироксин (Т4) и трийодтиронин, взаимодействуя с экспрессируемым опухолевыми клетками цитоплазматическим интегрином αvβ3, ядерными мембранными рецепторами, иницируют специфическое фосфорилирование серина, что приводит к «включению» MAPK (митоген-активируемой протеинкиназы) и способствует за счет этого развитию и прогрессированию РМЖ [32–34]. Кроме этого, Т4 за счет взаимодействия с тиреоинтегрином:

- а) может вызывать накопление в опухолевых клетках иммунных контрольных точек запрограммированной смерти 1 (PD-1) и их лигандов (PD-L1), которые являются «мощной» защитой раковых клеток от разрушения иммунной системой (Т-клетками) хозяина [32];
- б) оказывать антиапоптотическое действие за счет ингибирования Fas-зависимого пути (данный путь стимулирует апоптоз) и усиления экспрессии гена *XIAP*, кодирующего белок X-связанного ингибитора апоптоза [32];
- в) потенцировать метастазирование опухолевых клеток [32].

Имеются данные, что негеномное действие Т4 на интегрин αvβ3 может «перекрываться» с геномным механизмом действия эстрогенов на ядерные ER (estrogen receptors – рецепторы эстрогенов), при этом считается, что этот патофизиологический путь характерен для ER-позитивных карцином молочной железы у женщин в период менопаузы и постменопаузы, когда в организме наблюдается существенное снижение эстрогенов, но в то же время их значимые для РМЖ эффекты потенцируются Т4 [32].

Важно подчеркнуть, что наряду с подтвержденными проонкогенными эффектами гормонов ЩЖ при РМЖ, детально рассмотренными нами ранее, имеются факты, указывающие, наоборот, на противоопухолевое действие гормонов ЩЖ:

трийодтиронин, взаимодействуя с ядерными мембранными рецепторами и цитоплазматическим интегрином αvβ3, приводит к ингибированию передачи сигналов STAT5 (signal transducer and activator of transcription – сигнальный белок и активатор транскрипции) и β-катенинового путей, снижению активности генов *SMP30* и *T1*, что в итоге имеет антионкогенное значение – повышается апоптоз, снижается пролиферация клеток, ингибируется рост опухоли и прочее [33, 34].

## Заключение

Полиморфный вариант rs440837 A>G в гене *ZBTB10*, связанный с уровнем SHBG в организме, ассоциирован с РМЖ степени дифференцировки G<sub>2</sub>. Аллель G этого SNP является протективным фактором при формировании опухоли степени дифференцировки G<sub>2</sub> (ОШ 0,58–0,70). Гены-кандидаты *SHBG* не связаны с риском возникновения РМЖ степени дифференцировки G<sub>3</sub>. ОНЗ rs440837 A>G в гене *ZBTB10* функционально значима в печени (находится в регионе энхансеров, промоторов) и обусловлена альтернативным полиаденилированием мРНК гена *ZBTB10* в ЩЖ.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО НИУ БелГУ (№4 от 11.04.2012). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of Belgorod State National Research University (Protocol №4 dated 11.04.2012). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

## Литература/References

1. Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr>. Accessed: 10.10.2023.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149:778–89. DOI:10.1002/ijc.33588

3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. DOI:10.3322/caac.21660
4. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022 [Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. AD Kaprina, VV Starinskogo, AO Shakhzadovoi. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2022 (in Russian)].
5. Павлова Н.В., Орлова В.С., Батлукья И.В., и др. Роль высокопенетрантных мутаций в генах BRCA1 и CHEK2 в характере ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с раком молочной железы. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2022;8(2):180-97 [Pavlova NV, Orlova VS, Batlutskaia IV, et al. The role of highly penetrant mutations in BRCA1 and CHEK2 genes in the pattern of associations of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer. *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(2):180-97 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-4
6. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al.; Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial risk and heritability of cancer among twins in Nordic countries. *JAMA.* 2016;315(1):68-76. DOI:10.1001/jama.2015.17703
7. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature.* 2017;551(7678):92-4. DOI:10.1038/nature24284
8. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common genetic variation and breast cancer risk-past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27(4):380-94. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-17-1144
9. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms are associated with breast cancer in the caucasian women of Russia. *Int J Mol Sci.* 2022;23(20):12638. DOI:10.3390/ijms232012638
10. Tin Tin S, Reeves GK, Key TJ. Endogenous hormones and risk of invasive breast cancer in pre- and post-menopausal women: Findings from the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2021;125(1):126-34. DOI:10.1038/s41416-021-01392-z
11. Chen F, Wen W, Long J, et al. Mendelian randomization analyses of 23 known and suspected risk factors and biomarkers for breast cancer overall and by molecular subtypes. *Int J Cancer.* 2022;151(3):372-80. DOI:10.1002/ijc.34026
12. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(8):606-16. DOI:10.1093/jnci/94.8.606
13. Balogh A, Karpati E, Schneider AE, et al. Sex hormone-binding globulin provides a novel entry pathway for estradiol and influences subsequent signaling in lymphocytes via membrane receptor. *Sci Rep.* 2019;9(1):4. DOI:10.1038/s41598-018-36882-3
14. Qu X, Donnelly R. Sex hormone-binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8191. DOI:10.3390/ijms21218191
15. Fortunati N, Catalano MG, Bocuzzi G, Frairia R. Sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol and breast cancer. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(1):86-92. DOI:10.1016/j.mce.2009.09.012
16. Dimou NL, Papadimitriou N, Gill D, et al. Sex hormone binding globulin and risk of breast cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2019;48(3):807-16. DOI:10.1093/ije/dyz107
17. Pan Z, Fu Z, Song Q, et al. Genetic polymorphisms and haplotype of hormone-related genes are associated with the risk of breast cancer in Chinese women. *Genet Mol Res.* 2016;15(2). DOI:10.4238/gmr.15028640
18. Nyante SJ, Gammon MD, Kaufman JS, et al. Genetic variation in estrogen and progesterone pathway genes and breast cancer risk: An exploration of tumor subtype-specific effects. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):121-31. DOI:10.1007/s10552-014-0491-2
19. Pavlova N, Demin S, Churnosov M, et al. The modifying effect of obesity on the association of matrix metalloproteinase gene polymorphisms with breast cancer risk. *Biomedicine.* 2022;10(10):2617. DOI:10.3390/biomedicine10102617
20. Рак молочной железы. Клинические рекомендации. М. 2021. Режим доступа: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf?ysclid=lzsgnvu6sz783307237>. Ссылка активна на 10.06.2022 [Rak molochnoi zhelezy. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2021. Available at: <https://oncology.ru/specialist/treatment/references/actual/379.pdf?ysclid=lzsgnvu6sz783307237>. Accessed: 10.06.2022 (in Russian)].
21. Coviello AD, Haring R, Wellons M, et al. A genome-wide association meta-analysis of circulating sex hormone-binding globulin reveals multiple Loci implicated in sex steroid hormone regulation. *PLoS Genet.* 2012;8(7):e1002805. DOI:10.1371/journal.pgen.1002805
22. Harrison S, Davies NM, Howe LD, Hughes A. Testosterone and socioeconomic position: Mendelian randomization in 306,248 men and women in UK Biobank. *Sci Adv.* 2021;7(31):eabf8257. DOI:10.1126/sciadv.abf8257
23. Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat Med.* 2020;26(2):252-8. DOI:10.1038/s41591-020-0751-5
24. Haas CB, Hsu L, Lampe JW, et al. Cross-ancestry genome-wide association studies of sex hormone concentrations in pre- and postmenopausal women. *Endocrinology.* 2022;163(4):bqac020. DOI:10.1210/endo/bqac020. Erratum in: *Endocrinology.* 2022;164(2):bqac207. DOI:10.1210/endo/bqac207
25. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2019;4:66-72 [Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2019;4:66-72 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.4.66-72
26. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia.* 2015;47(9):980-6. DOI:10.1111/and.12367
27. Рашина О.В. Ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с развитием *H. pylori*-негативной язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у жителей Центрального Черноземья России. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2023;9(3):333-46 [Rashina OV. Associations of polymorphic variants of candidate genes with the development of *H. pylori*-negative duodenal ulcer in residents of the Central Chernozem region of Russia. *Research Results in Biomedicine.* 2023;9(3):333-46 (in Russian)]. DOI:10.18413/2658-6533-2023-9-3-0-4
28. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, Brown CC. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: Evaluation and recommendations for use. *BioData Min.* 2014;7:9. DOI:10.1186/1756-0381-7-9
29. Радзинский В.Е., Алтухова О.Б. Молекулярно-генетические детерминанты бесплодия при генитальном эндометриозе. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2018;4(3):28-37 [Radzinsky VE, Altuchova OB. Molecular-genetic determinants of infertility in genital endometriosis. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(3):28-37 (in Russian)]. DOI:10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-3
30. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol.* 2016;230(1):R13-25. DOI:10.1530/JOE-16-0070
31. Sinnott-Armstrong N, Tanigawa Y, Amar D, et al.; FinnGen. Genetics of 35 blood and urine biomarkers in the UK Biobank. *Nat Genet.* 2021;53(2):185-94. DOI:10.1038/s41588-020-00757-z. Erratum in: *Nat Genet.* 2021;53(11):1622. DOI:10.1038/s41588-021-00956-2.
32. Hercbergs A, Lin HY, Mousa SA, Davis PJ. (Thyroid) Hormonal regulation of breast cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;13:1109555. DOI:10.3389/fendo.2022.1109555
33. Liu YC, Yeh CT, Lin KH. Molecular functions of thyroid hormone signaling in regulation of cancer progression and anti-apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):4986. DOI:10.3390/ijms20204986. Erratum in: *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):E3185. DOI:10.3390/ijms21093185
34. Krashin E, Piekietko-Witkowska A, Ellis M, Ashur-Fabian O. Thyroid hormones and cancer: A comprehensive review of preclinical and clinical studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:59. DOI:10.3389/fendo.2019.00059

Статья поступила в редакцию /

The article received:

13.11.2023

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

19.08.2024



OMNIDOCTOR.RU