

Толочко В.О.

**НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АССОЦИИЦИИ ОЖИРЕНИЯ И
РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Научные руководители: канд. мед. наук, доц. Мохорт Е.Г.

канд. мед. наук, доц. Шишко О.Н.

Кафедра эндокринологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

По данным Всемирной федерации ожирения к 2025 году ожирением будут страдать около 2,35 миллиардов человек среди взрослого населения, а основными причинами смерти останутся диабет, инсульт, ишемическая болезнь сердца и онкология. Появляется все больше данных о взаимосвязи ожирения и рака молочной железы (РМЖ). Около 70% женщин, больных РМЖ, имеют индекс массы тела $>25\text{кг/м}^2$. Вызванные ожирением изменения уровня гормонов, дисрегуляция метаболизма, повышение влияния адипоцитокинов, усиление окислительного стресса и индукция генетических дефектов в клетках увеличивают риск возникновения РМЖ. Часть исследований относится к Полногеномному поиску ассоциаций (GWAS) и направлена на нахождение общих для ожирения и РМЖ генетических нарушений.

Наиболее изученный ген FTO кодирует белок альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназа, расположен на хромосоме 16q12.2. Он участвует в адипогенезе во многом через регуляцию энергетического баланса и пищевого поведения, а также в онкогенезе, обладая демитилазной активностью. Ген FTO имел сильную корреляцию и с ожирением, и с РМЖ при таком однонуклеотидном полиморфизме (SNP, «снип»), как rs9939609. Влияние другие возможных SNP rs1477196, rs7206790, rs8047395 изучается. При SNP rs1501299-T, rs2241766 вариантах гена адипонектина (ADIPOQ) 3q27.3 локализации повышается как риск развития ожирения, так и РМЖ ($OR \approx 1,40$). Подобной корреляцией обладает и ген рецептора к адипонектину 1 (ADIPOR1) в вариантах rs7539542 и rs2232853. Адипонектин доказано защищает от многих патологий, связанных с ожирением: ИБС, инсулинорезистентность, рак. Есть исследования показывающее антиканцерогенную способность адипонектина через антипролиферативный, антимиграционный и проапоптотический эффекты, во многом опосредованные инактивацией PI3K/Akt, NF- κ B и JAK2/STAT3 путей, которая нарушается при изменении гена адипонектина или гена его рецептора. Мутация гена тирозинкиназы FER SNP rs10447248 T/C (5q21 хромосома) увеличивает активацию NF- κ B пути, наблюдаемую при большинстве опухолей, в том числе при РМЖ, из-за роста влияния путей пролиферации и выживания клеток. Этот путь пытается инактивировать уже названный нами адипонектин, прямо участвующий в патогенезе ожирения. Полиморфизм гена лептина LEP-2548 G/A rs7799039 на 7q32.1 хромосоме ассоциирован с повышенным риском ($OR \approx 1,10$) РМЖ и ряда других заболеваний, в том числе ожирения. Данный полиморфизм связан с экспрессией мутантного лептина, который, по видимости, ингибировал апоптоз и стимулировал пролиферацию клеток при РМЖ. Значения вариантов полиморфизма гена лептина rs2060713C/T, rs7799039, G-223A, G-2549A дискутируется. Меньше данных про корреляцию РМЖ и ожирения с генетическим вариантом IGF1 SNP rs35767 A>G хромосомы 12q23.2. Мутация промоторной области гена IGF1 приводит к усилению его митогеной и антиапоптатической функции, способствующей развитию РМЖ. Другие исследования показывают, что мутантный IGF1 предрасполагает к ожирению. Изменения в гене адипокина-резестина RETN по разным данным коррелируют с РМЖ, особенно выделяются rs1862513CG/GG, rs3219175 и rs7408174 SNP полиморфы, повышая риск развития РМЖ ($OR \approx 1,20-1,50$). Под воздействием резестина усиливается способность клеток РМЖ к инвазии, пролиферации и миграции посредством воздействия на ERM-семейство регуляторных белков.

Таким образом медицинские специалисты, непосредственно работающие с пациентами с ожирением, должны иметь повышенную настороженность в том числе и в отношении РМЖ. Возможно, что некоторые из перечисленных генетических вариантов будут использованы в качестве прогностического или диагностического маркера РМЖ в будущем.