

Панъевропейская мутация снижает риск развития рака

[Надежда Маркина](#)

Генетики доказали, что защитный генетический вариант возник внутри европейской ветви населения Евразии

Исследователи описали мутацию, которая снижает развитие некоторых видов рака. Они вычислили примерное время возникновения этого генетического варианта и подтвердили, что он появился после разделения европейской и азиатской ветвей населения Евразии.

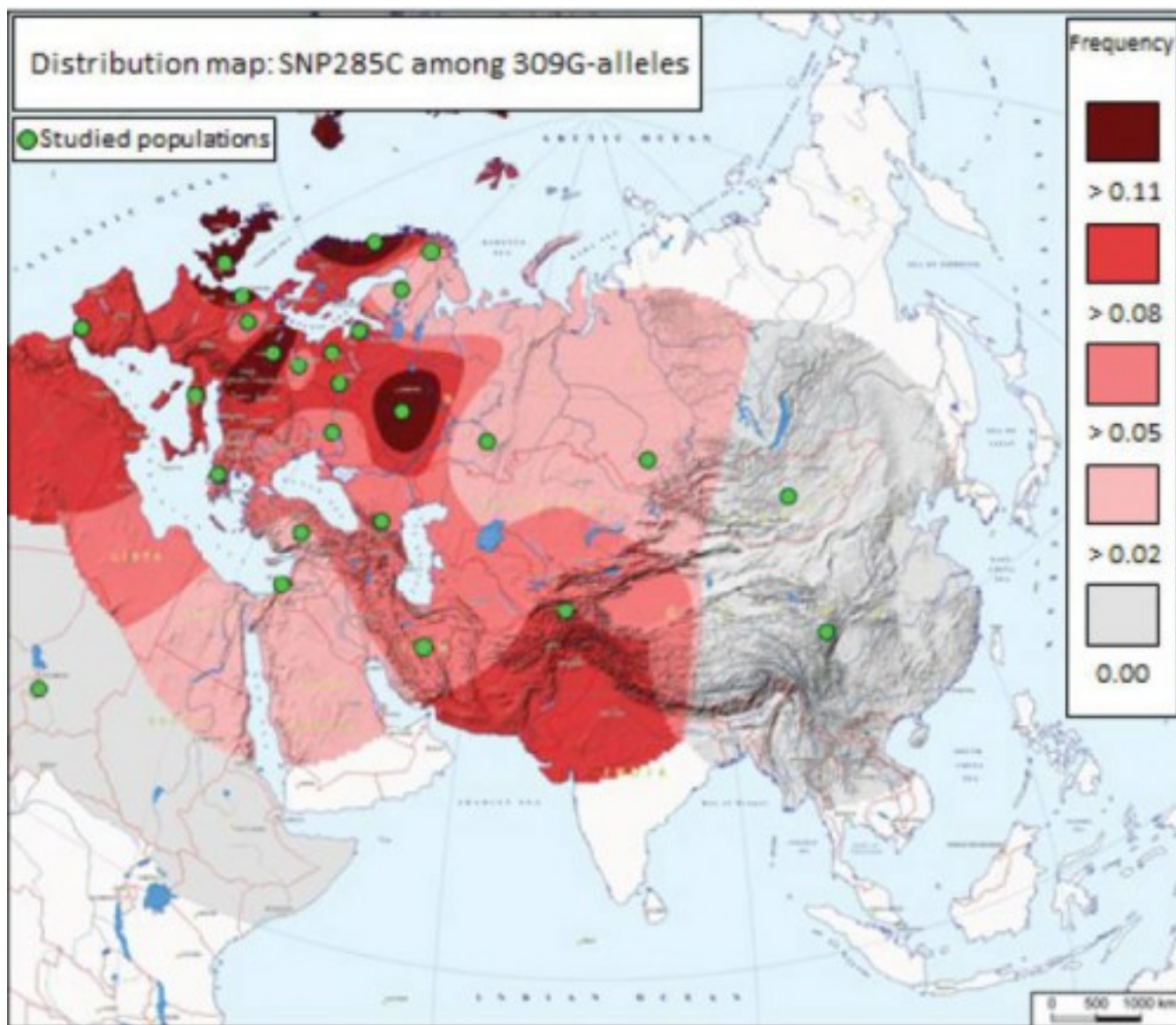
Международная группа ученых [опубликовала в журнале “Oncotarget”](#) результаты исследования защитного генетического варианта, снижающего риск некоторых видов рака. Исследованием руководили норвежские онкологи из Университета Бергена; в нем принимали участие и российские специалисты из Медико-генетического центра РАМН, Российского онкологического центра им. Н.Н.Блохина, МГУ им. М.В.Ломоносова, Кубанского медицинского университета в Краснодаре, Института гуманитарных исследований Республики Башкортостан, Кемеровского государственного университета.

Ошибки регуляторщика

Речь идет о строении промотора гена *MDM2*. Промотор – это последовательность нуклеотидов, которая узнается ферментом РНК-полимеразой и запускает транскрипцию – сборку молекулы РНК на участке ДНК, кодирующем белок; иными словами, промотор запускает работу гена. А белок MDM2 (Mouse Double Minute 2 homolog) играет большую роль в контроле клеточного цикла, он регулирует активность p53, главного белка на страже клетки от злокачественного перерождения. Кроме того он взаимодействует с некоторыми другими белками, регулирующими клеточный цикл и рост. У человека *MDM2* многократно размножен и гиперактивен при некоторых видах рака.

В промоторе гена *MDM2* есть вариабельные участки, в которых один нуклеотид может заменяться на другой — участки однонуклеотидного полиморфизма (SNP). Так, замена тимина на гуанин в 309 позиции (SNP309T>G) ведет к усилению работы гена – растет синтез белка MDM2. Вариант SNP309G был ранее найден у пациентов с различными видами рака, причем эта связь прослеживалась в азиатской популяции, но не в европейской.

Недавно исследователи описали другую мутацию в том же промоторе гена – замену гуанина на цитозин в позиции 285 (SNP285 G>C). Эта замена действовала противоположным образом, уменьшала активность гена *MDM2* и снижала риск некоторых видов рака: спонтанного рака молочной железы, эндометрия и яичников, а также рака яичников у носителей мутации *BRCA1*. Вариант SNP285C был найден с частотой около 8% у норвежцев, голландцев и британцев, но он очень редок у финнов (1,7%) и саамов (0,3%), а у китайцев его вовсе не обнаружено.



Распределение варианта SNP285C внутри аллеля SNP309G. Цветом показана частота варианта SNP285C. Каждая точка – местоположение исследуемой популяции.

Интересно, что вариант SNP285C всегда отмечается только в присутствии аллеля SNP309G — эти мутации в 100% сцеплены между собой. А в том, что касается рака, защитное действие первой мутации может до какой-то степени нейтрализовать влияние второй.

Кроме финнов и саамов

Авторы статьи выдвинули гипотезу, что вариант SNP285C характерен для всех европейских популяций, за исключением финнов и саамов. Для проверки этой гипотезы частоту встречаемости SNP285C изучили в 25 популяциях различных этнических групп, всего было генотипировано более 10 тысяч человек.

В европейских популяциях, как и предполагалось, найдена высокая частота SNP285C : Норвегия 7,4%, Нидерланды 7,7%, Великобритания 7,3%, Германия 8%, Польша 8,6%, Белоруссия 7,4% , Россия (Тверская область) 8,3%. Притом, что в финской популяции в данном исследовании такой вариант вообще не обнаружен. По направлению к Ближнему Востоку частота его падает: Греция 5,4%, Турция 4,5%, Иран 4,7%, Ливан 3,8%. SNP285C встречается все реже и в направлении с запада на восток: в Башкирии и на Урале его частота 3,5%, на Алтае и в Южной Сибири 3,6%. В Монголии носителей этой мутации не найдено, так что, с учетом прошлых данных по Китаю, генетики подтвердили его отсутствие в популяциях Восточной Азии. Не нашли они его и у афроамериканцев.

Чтобы проверить полученные результаты, ученые обратились к базе данных проекта 100 геномов (www.1000genomes.org), где для большинства индивидуумов был определен данный полиморфный участок. Выводы подтвердились – вариант SNP285C в азиатских популяциях отсутствовал, а в популяциях европейского происхождения его частота варьировала от 4,1 до 7,1% (американцы, британцы, испанцы и итальянцы). У финнов по результатам проекта 1000 геномов частота SNP285C равнялась 1%.

Почему финны и саамы оказались обделены этим защитным генетическим вариантом, пока не вполне ясно. Возможное объяснение заключается в том, что финская популяция прошла через узкое бутылочное горлышко, и ее генетическая структура изменилась. Что касается саамов, то, как полагают, они произошли от очень небольшой предковой популяции европейцев, хотя их связь с северными скандинавами остается предметом дискуссий.

Когда и зачем

Следующей задачей исследователей стало вычисление возраста мутации SNP285C. Для этого они использовали короткие тандемные повторы (STR) – повторяющиеся последовательности нуклеотидов, в окружении гена MDM2. Время возникновения варианта SNP285C оценили в 586 поколений, а приняв время среднего поколения за 25 лет, получили, что вариант возник приблизительно 14 700 лет назад.

Датировка этой мутации была важна, чтобы связать ее возраст с какими-то событиями на филогенетическом древе человечества. Поскольку, по последним оценкам, разделение европейской и восточноазиатской ветвей в Евразии произошло примерно 23 000 лет назад, можно утверждать, что мутация SNP285C возникла после этой развилки, то есть появилась уже в европейских популяциях. В пределах же европейского генофонда ее частота явно находится в зависимости от географии, и это навело ученых на мысль, что активность гена *MDM2* изменяется под действием условий внешней среды.

Ученые полагают, что вариант SNP285C не безразличен для эволюции – не нейтрален, а поддерживается отбором. Его частота в европейских популяциях, судя по всему, увеличилась с исходных 3-4% до 6-8%, то есть вдвое. Но парадокс в том, что снижение риска рака, как таковое, эволюцию не должно интересовать. Большинство случаев рака возникает в пострепродуктивном возрасте, а значит, эта полезная мутация не может способствовать успеху в размножении.

Авторы статьи находят объяснение в том, что белок MDM2 – ключевой фактор во множестве клеточных процессов, и, вероятно, тонкая настройка активности гена *MDM2* в ответ на факторы среды жизненно важна. Поскольку мутации SNP309G и SNP285C противоположным образом меняют работу гена, действуя через один и тот же фактор транскрипции (Sp1), возможно, они оказывают противоположные эффекты не только на развитие рака, но и на иные биологические процессы, влияющие на репродуктивный успех.

Как бы то ни было, исследователи считают, что нужно обязательно учитывать частоту варианта SNP285C в популяции при любых оценках риск развития рака.

Источник: Population distribution and ancestry of the cancer protective MDM2 SNP285 (rs117039649) [http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path\[\]=1910](http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path[]=1910)

Stian Knappskog, Liv B. Gansmo, Khadizha Dibirova, Andres Metspalu, Cezary Cybulski, Paolo Peterlongo, Lauri Aaltonen, Lars Vatten, Pål Romundstad, Kristian Hveem, Peter Devilee, Gareth D. Evans, Dongxin Lin, Guy Van Camp, Vangelis G. Manolopoulos, Ana Osorio, Lili Milani, Tayfun Ozcelik, Pierre Zalloua, Francis Mouzaya, Elena Bliznetz, Elena Balanovska, Elvira Pocheshkova, Vaidutis Kučinskis, Lubov Atramentova, Pagbajabyn Nymadawa, Konstantin Titov, Maria Lavryashina, Yuldash Yusupov, Natalia Bogdanova, Sergey Koshel, Jorge Zamora, David C. Wedge, Deborah Charlesworth, Thilo Dörk, Oleg Balanovsky, Per E. Lønning.

Oncotarget, 2014, Vol.5, No. 18