

УДК 616.44-006-071

М.Ж. ЕСПЕНБЕТОВА¹, А.С. КРЫКПАЕВА¹, Н.Е. ГЛУШКОВА¹, Т. РОГОНОВИЧ²,
Ж.Б. МУСАЖАНОВА², М. НАКАШИМА²

¹Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан,

²Нагасакский университет, г. Нагасаки, Япония

ОНКОМАРКЕР FOXE1 (rs9655313) В РАЗВИТИИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ



Еспенбетова М.Ж.

В последнее десятилетие было проведено несколько популяционных исследований (Genome-Wide Association Studies) по изучению ассоциации гена FOXE1 со спорадическим папиллярным раком щитовидной железы. В казахской популяции аналогичных работ до настоящего времени не проводилось.

Цель данного исследования. Изучить генетическую связь онкомаркера FOXE1 (rs9655313) с папиллярным раком щитовидной железы в казахской популяции.

Материал и методы. Нами было проведено исследование типа случай-контроль, позволяющее ретроспективно оценить ассоциацию FOXE1 и папиллярного рака щитовидной железы. Объектом исследования выступила распространенность различных вариантов полиморфизма FOXE1 (GG, GA и AA) у больных папиллярным раком щитовидной железы и в контрольной группе здоровых людей. Количество пациентов, включенных в группу случаев, составило 485 человек и число здоровых лиц, представляющих контрольную группу, составило 1008. Средний возраст 44,14±16,76 года.

Результаты и обсуждение. Картина распределения частот полиморфизма FOXE1 rs9655313 в группе папиллярного рака щитовидной железы и группе контролей, представленных здоровыми лицами, значительно отличалась ($\chi^2=100,09$; D.f.=2; $p=0,000$). В группе случаев в три раза чаще встречался генотип AA (17,5%) против группы контролей (5,1%). Вариант GG имел меньшую частоту встречаемости в группе лиц папиллярного рака щитовидной железы (37,9%) против группы контролей (61,4%). Отношение шансов (OR) в группе носителей FOXE1 rs9655313 для казахской популяции составило 2,367 (95% CI:2,0044-2,796), что соответствует увеличению шансов развития папиллярной карциномы у носителей аллеля «А» FOXE1 rs9655313 в 2,367 раза. Сравнение ассоциации носительства FOXE1 rs9655313 среди японцев, исландцев, немцев и казахов показало отсутствие значимых популяционных отличий ($OR>1$).

Вывод. Проведение скрининга на предмет носительства онкомаркера FOXE1 rs9655313 может стать эффективным методом ранней диагностики с учетом высокой частоты его распространения и наличия ассоциаций со случаями папиллярного рака щитовидной железы в казахской популяции.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, радиация, молекулярно-генетические маркеры, FOXE1, однонуклеотидный полиморфизм, факторы риска.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее распространенной формой среди злокачественных опухолей эндокринной системы [1, 2, 3]. Папиллярный рак щитовидной железы (ПРЩЖ) – наиболее преобладающий гистологический тип рака, составляющий до 85% от всех злокачественных опухолей этого органа [4].

По данным ВОЗ заболеваемость РЩЖ с каждым годом увеличивается, что может быть связано как с улучшением диагностических возможностей, так и агрессивным воздействием факторов окружающей среды, в том числе экологических и медицинских источников ионизирующего излучения [5, 6]. Этиология ПРЩЖ также может включать воздействие радиоактивного йода и хронический йододефицит [7].

Значение проблемы РЩЖ не снижается на протяжении многих лет, и это связано не только с ежегодным увеличением числа заболевших, но и отсутствием надежных диа-

гностических тестов (маркеров), позволяющих на ранних этапах дифференцировать доброкачественные и злокачественные заболевания щитовидной железы. Изучение молекулярно-биологических маркеров и генетической нестабильности при РЩЖ имеет важное значение для определения ее злокачественного потенциала и выбора терапии. Исследования, проведенные в последние десятилетия, частично позволяют распознавать молекулярно-генетические механизмы развития ПРЩЖ [3, 4, 8-11].

В патогенезе ПРЩЖ важную роль играют ферментативные системы, обеспечивающие поступление йода в щитовидную железу и его внутриклеточные реакции, наибольший интерес представляет поиск генетических маркеров в генах, кодирующих основные компоненты этих систем: тиреоидной пероксидазы — ТРО, системы генерации перекиси водорода — DUOX1, DUOX2, ТТГ-рецептора (TSHR)

Контакты: Еспенбетова Майра Жаксимановна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой интернатуры по общей врачебной практике (ВОП) с курсом эндокринологии Государственного медицинского университета г. Семей. E-mail: espenbetova@inbox.ru

Contacts: Mayra Zhaksimanovna Yespenbetova, MD, Professor, Head of the Department of internship in general practice (GP) with a course of endocrinology of the Semey State Medical University. E-mail: espenbetova@inbox.ru

и натрий-йодидного симпортера (NIS). Было доказано, что ген FOXE1 кодирует эти компоненты и играет ведущую роль в развитии ткани щитовидной железы [12-17]. Последние данные, основанные на популяционных исследованиях, показали ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена Forkhead box E1 (FOXE1 rs965513) со спорадическим, семейным и радиационно-индуцированным ПРЩЖ [10,18-22]. Наблюдаемая семейная предрасположенность к заболеваниям щитовидной железы и РЩЖ, даже при воздействии различных доз ионизирующего излучения, говорит о важности генетического фактора в развитии ПРЩЖ [23, 24].

FOXE1 также называют вторым щитовидно-транскрипционным фактором (TTF2-Thyroid Transcription Factor 2), вследствие его ассоциации с дифференцированными типами РЩЖ в различных популяциях, его роли в развитии щитовидной железы и ответа на повреждение ДНК [25].

Ген FOXE1 расположен на длинном (Q) плече 9 хромосомы в положении 22 FOXE1 [26]. Гены таких распространенных заболеваний, как синдром Бэмфорта – Лазаря, который характеризуется атрезией нёба, раздвоением надгортанника, а также расщелины губы и нёба (заячья губа и волчья пасть), агенезии или дисгенезии щитовидной железы, гипотиреоза и рака щитовидной железы, все расположены в локусе FOXE1, однако точные генетические ассоциации все еще не определены [26-30].

Исследование FOXE1 было включено в качестве генетического фактора предрасположенности к спорадическому ПРЩЖ в различных популяционных исследованиях GWAS (Genome-Wide Association Studies) среди европейцев, японцев, корейцев [10, 25]. Изучение данного фактора в других популяциях все еще остается открытым вопросом. На сегодняшний день отсутствуют данные об ассоциации полиморфного маркера гена-кандидата тиреоидной патологии FOXE1 с ПРЩЖ среди казахской популяции. Проведенное нами исследование призвано дать ответ на вопрос, существуют ли в казахской популяции предрасполагающие, защитные и прогностические генетические факторы (маркеры), ассоциированные с ПРЩЖ.

Целью исследования было изучить генетическую связь онкомаркера FOXE1 (rs965513) с папиллярным раком щитовидной железы в казахской популяции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Нами было проведено исследование типа случай-контроль, позволяющее ретроспективно оценить ассоциацию FOXE1 у больных ПРЩЖ среди лиц казахской популяции.

ОБЪЕКТ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объекта исследования выступила распространенность различных вариантов полиморфизма FOXE1 (GG, GA и AA) у больных ПРЩЖ и в контрольной группе здоровых людей казахской популяции. Количество пациентов, включенных в группу случаев ПРЩЖ, составило 485 человек, и число здоровых лиц, представляющих контрольную группу, составило 1008 человек. Набор групп исследования проводился с сентября 2014 года по август 2015 года.

Набор группы случаев

Формирование группы случаев производилось среди взрослых лиц казахской популяции, проживающих в городах Усть-Каменогорск, Семей, Зыряновск и прилегающих районах – Бородулихинском, Жарминском, Кокпектинском, Абайском, Бескарагайском, Урджарском, Аягузском, Уланском, Зыряновском, Катон-Карагайском, в городах Астана, Талдыкорган, Алматы и Талгарском, Каскеленском, Енбекшиказахском, Карасайском районах, состоящих на учете с диагнозом ПРЩЖ в региональных и городских онкологических диспансерах Восточно-Казахстанской области. Диагноз ПРЩЖ был верифицирован гистологически.

Набор группы контролей

Контрольная группа состояла из 1008 здоровых людей казахской популяции, отобранных случайным образом согласно данным организаций первичной медико-санитарной помощи и проживающих на территории вышеуказанных городов и районов.

Критериями включения в контрольную группу были следующие условия:

- 1) Отсутствие увеличения объема щитовидной железы по данным пальпации;
- 2) Отсутствие узловых образований и гипозоженности структуры щитовидной железы по данным ультразвукового исследования (УЗИ);
- 3) Уровень тиреоидных гормонов в пределах нормальных значений;
- 4) Отсутствие беременности;
- 5) Отсутствие в анамнезе данных о патологии щитовидной железы и/или о получении препаратов йода, тиреоидных гормонов.

Общая половозрастная характеристика групп исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Половозрастная характеристика групп исследования

	Случаи (ПРЩЖ)	Контроль (здоровые лица)
Количество наблюдений, абс.ч.	485	1008
Возрастной диапазон, лет	18-87	17-83
Средний возраст, лет	54,8±13,26	39,02±15,84
Мужчины, %	9,7	21,3
Женщины, %	90,3	78,7

Соотношение количества наблюдений в группах исследования примерно составило 1 случай к 2 контролям, не подобранным по полу и возрасту. Минимальный и максимальный возраст исследуемых находился в эквивалентных границах, от 18 до 87 лет в группе случаев и от 17 до 83 лет в группе контролей. Средний возраст 44,14±16,76 года. Превалирующую часть в группе больных ПРЩЖ составили женщины (90,3%) против числа лиц мужского пола (9,7%). В группе контролей также большая часть наблюдений была

представлена женщинами (78,7%) и менее трети составили мужчины (21,3%).

Этический компонент

Каждый из участников исследования дал письменное информированное согласие на участие в исследовании, в том числе на забор крови для генетического исследования. Протокол работы был одобрен локальным Этическим комитетом Государственного медицинского университета города Семей №2 от 18.03.2015 г.

Генотипирование rs 965513 гена FOXE1

Для типирования полиморфизмов изучаемого гена были использованы препараты ДНК лейкоцитов, полученных из 5 мл венозной крови исследуемых.

Анализ полиморфизма проводился методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в лаборатории молекулярной генетики Института болезней атомной бомбы Нагасакского университета (Нагасаки, Япония).

Выделение ДНК проводили с использованием набора Qiagen Qi Amp DNA blood, Japan.

Качественный и количественный анализ ДНК был выполнен нанодропом ND 1000 Spectropfotometer, Japan; генотипирование проведено методом Taq-Man real-time на ПЦР-анализаторе Roche-Japan.

Статистическая обработка данных

Количественные данные с характером распределения, близким к нормальному, выражены в виде среднего и стандартного отклонения. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных чисел. Для расчета статистической значимости различий внутри групп по качественным признакам использовался критерий χ^2 . Анализ ассоциации вариантов полиморфизма FOXE1 (GG, GA и AA)

с ПРЦЖ проведен с помощью расчета отношения шансов (Odds Ratio – OR) и его 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval – CI). OR =1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR >1, как положительную ассоциацию с риском развития ПРЦЖ и OR <1, как отрицательную ассоциацию с риском развития ПРЦЖ. Критический уровень статистической значимости различий был установлен на уровне $p < 0,05$. Процедура статистического анализа проведена в программе SPSS 20.0 (Государственный медицинский университет города Семей).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределения частот полиморфизма FOXE1 rs965513 в группе ПРЦЖ и группе контролей, представленных здоровыми лицами, статистически значимо отличались ($\chi^2=100,09$; D.f.=2; $p=0,000$). В группе случаев ПРЦЖ более чем в три раза чаще встречался генотип AA (17,5%) против группы контролей (5,1%). Носительство генотипа GA в группе случаев встречалось в 44,5% наблюдений и

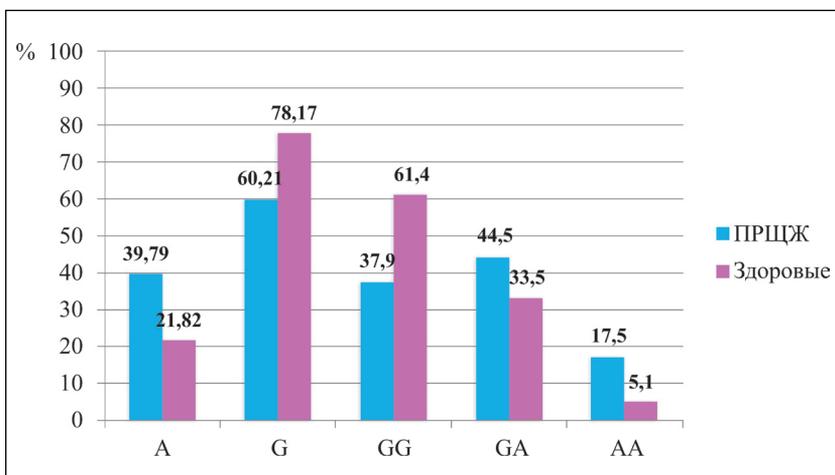


Рисунок 1 - Распределение аллелей и генотипов FOXE1 rs965513 в группах исследования

Таблица 2 - Частота полиморфизма FOXE1 rs965513 в группах исследования

Полиморфизм FOXE1 rs965513	ПРЦЖ, абс. число (%)	Здоровые, абс. число (%)	χ^2	D.f.	p-оценка
GG	184 (37,9)	619 (61,4)	100,09	2	0,000
GA	216 (44,5)	338 (33,5)			
AA	85 (17,5)	51 (5,1)			
Всего	485 (100,0)	1008 (100,0)			

Таблица 3 - Ассоциация rs965513 (9q22.33, FOXE1) с ПРЦЖ в казахской и других популяциях^[10,21,31]

Популяция	Частота аллеля «А» FOXE1 rs965513		OR	95% CI		p-оценка
	ПРЦЖ	здоровые		верхний	нижний	
Казахи	0,3979	0,2182	2,367	2,0044	2,796	3,26E-23
Японцы	0,0899	0,0555	1,6829	1,3254	2,1369	2,17E-05
Исландцы	0,490	0,352	1,77	1,57	2,0	6,8E-20
Немцы	0,454	0,356	1,51	1,16	1,97	0,003

в группе контролей в 33,5%. Вариант GG имел меньшую частоту встречаемости в группе лиц с ПРЦЖ (37,9%) по сравнению с группой контролей (61,4%) (табл. 2).

Результаты анализа распределения аллелей в группах исследования показали преобладание аллеля «А» в группе ПРЦЖ (39,79%) по сравнению с группой здоровых контролей (21,82%). Как следствие, распределение аллеля «G» значительно чаще встречалось в группе здоровых лиц (78,17%) по сравнению с группой больных ПРЦЖ (60,21%) (рис. 1).

С целью определения степени ассоциации носительства FOXE1 rs965513 с риском развития ПРЦЖ нами был произведен расчет отношения шансов (OR) в группах ПРЦЖ и здоровых лиц (табл. 3). Таким образом, OR для казахской популяции составил 2,367 (95% CI:2,0044-2,796), что соответствует увеличению шансов развития ПРЦЖ у носителей аллеля «А» FOXE1 rs965513 в 2,367 раза.

При сравнении ассоциации носительства FOXE1 rs965513 в других популяциях (японцев, исландцев, немцев) нами не было найдено значимых популяционных отличий, так как в каждом из исследований данный ген выступал в роли фактора риска развития ПРЦЖ (OR>1) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема РЦЖ занимает в современной онкологии особое место в связи с тем, что в последние десятилетия отмечается увеличение количества случаев данного заболевания во многих странах, благодаря диагностическим возможностям и внедрению обязательной тонкоигольной биопсии всем больным с узловыми образованиями [7].

Верификация карцином ЦЖ, особенно дифференцированных форм, сложна в связи с неоднородностью их гистологического строения и сложной дифференцировкой опухолевых клеток. Поэтому ранняя диагностика злокачественных новообразований ЦЖ является важным процессом, влияющим на прогноз жизни больных с РЦЖ. Следует отметить, что проведение исследований по изучению факторов риска и методов ранней диагностики РЦЖ очень важны для Казахстана, где тиреоидный рак является актуальной проблемой, так как территория страны является неблагоприятной в отношении радиационного фона и йодной обеспеченности [32, 33].

Большинство количественных случаев ПРЦЖ с возрастом увеличивается, поскольку возраст является биологически провоцирующим фактором процесса малигнизации. В нашем исследовании в группе больных ПРЦЖ чаще всего заболевание диагностировали в возрастном интервале от 41 года до 60 лет, что составило около 70% всех случаев заболевания. Возрастной пик заболевания РЦЖ у больных в среднем приближался к 50 годам (54,8±13,26 года).

При анализе распределения носительства FOXE1 в группах в зависимости от гендерной принадлежности в нашей работе мы выявили, что наиболее часто ПРЦЖ страдают лица женского пола (90,3%). Есть предположение, что гормональный статус женщин может способствовать канцерогенезу, участвуя в регуляции генов, включающихся в его развитие. Аналогичные результаты были получены в исследованиях [23, 34].

В различных популяционных исследованиях (GWAS

SNP) вблизи FOXE1 rs965513 гена при изучении восприимчивости к ПРЦЖ была обнаружена связь с носительством минорного аллеля («А»). В нашем исследовании было выявлено увеличение доли аллеля «А» в 1,8 раза у лиц с ПРЦЖ (39,7%) по сравнению с контрольной группой (21,8%), ведущее к увеличению его носительства как в гомозиготном состоянии (генотип AA), так и гетерозиготном (генотипа GA) [10, 21, 31].

При сравнительном анализе распределения генотипов FOXE1 нами было выявлено, что в группе ПРЦЖ число носителей GA генотипа выше (44,5%), чем в контрольной (33,5%). А максимальное накопление носителей GG генотипа в контрольной группе составляет 61,4%.

Более высокая распространенность маркера среди лиц с определенной патологией по сравнению со здоровыми указывает на предрасположенность (повышенный риск), а более низкая – на устойчивость к заболеванию (пониженный риск). Изучение генетической предрасположенности к патологии на популяционном уровне с использованием полиморфных маркеров различных генов-кандидатов заключается в проверке предположения о том, что наличие маркера связано с ранним развитием и/или быстрым прогрессированием заболевания.

При рассмотрении результатов анализа распределении аллеля «А» нами была найдена большая частота в группе ПРЦЖ (39,8%) относительно контрольной группы (21,8%). Содержание аллеля G в группе ПРЦЖ было относительно меньше – 60,2% против 78,2% в контрольной группе. После чего нами было проведено объединение генотипов для расчета шансов AA + GA против GG. На основании полученных данных мы пришли к заключению, что носители генотипов AA и GA FOXE1 имеют повышенный риск развития ПРЦЖ 2,367 (95% CI:2,0044-2,796).

Результаты показывают, что частота «А» аллеля FOXE1 rs965513 в казахской популяции занимает промежуточное положение между типичными азиатскими и европейскими популяциями. По данным нашего исследования аналогично другим авторам мы пришли к заключению, что FOXE1 является предрасполагающим геном риска развития ПРЦЖ в различных этнических группах [10, 21, 31]. Таким образом, частота распространения мутации при папиллярных карциномах обследованных нами пациентов показывает промежуточное значение в сравнении с другими популяциями, что может быть частично связано с относительно небольшим числом опухолей, исследованных в настоящей работе. Во всяком случае полученные результаты позволяют рассматривать мутацию гена FOXE1 как раннее молекулярное событие канцерогенеза ПРЦЖ.

ВЫВОДЫ

FOXE1 rs965513 функционирует как генетический фактор риска ПРЦЖ независимо от этнической принадлежности вследствие отсутствия значимых популяционных отличий.

С учетом того, что не у всех больных обнаруживался данный маркер, при его выявлении показано тотальное удаление щитовидной железы, даже при одностороннем поражении, послеоперационное назначение радиоактив-

ного йода и лучевой терапии, несмотря на то, что ПРЦЖ считается более благоприятным и обычно не подлежит радиотерапевтическому лечению.

Принимая во внимание высокую частоту распространения FOXE1 rs965513 гена при ПРЦЖ, проведение скрининга на предмет носительства данного онкомаркера в казахской популяции может стать эффективным методом ранней диагностики на молекулярном уровне.

В экологически неблагоприятных условиях, в местах эндемий и последствий радиоационного облучения изучение предрасполагающих онкогенов, как, например, FOXE1 rs965513, необходимо проводить в виде скрининговых исследований групп риска. Данное обстоятельство создает необходимость пересмотра существующего клинического протокола по тиреопатологии.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Kweon S.S., Shin M.H., Chung I.J., Kim Y.J., Choi J.S. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea // Japanese journal of clinical oncology. - 2013:hyt102

2 Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // International journal of cancer. - 2010. - Vol. 127(12). - P. 2893-2917

3 Jones A.M., Howarth K.M., Martin L. et al. Thyroid cancer susceptibility polymorphisms: confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24 // Journal of medical genetics. - 2012:jmedgenet-2011-100586

4 Kimura E.T., Nikiforova M.N., Zhu Z., Knauf J.A., Nikiforov Y.E., Fagin J.A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer // Cancer research. - 2003. - Vol. 63(7). - P. 1454-1457

5 Zhu C., Zheng T., Kilfoy B.A. et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973–2004 // Thyroid. - 2009. - Vol. 19(10). - P. 1061-1066

6 Dal Maso L., Bosetti C., La Vecchia C., Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors // Cancer Causes & Control. - 2009. - Vol. 20(1). - P. 75-86

7 Cardis E., Kesminiene A., Ivanov V. et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood // Journal of the National Cancer Institute. - 2005. - Vol. 97(10). - P. 724-732

8 Denny J.C., Crawford D.C., Ritchie M.D. et al. Variants near FOXE1 are associated with hypothyroidism and other thyroid conditions: using electronic medical records for genome- and phenome-wide studies // The American Journal of Human Genetics. - 2011. - Vol. 89(4). - P. 529-542

9 Jazdzewski K., Murray E.L., Franssila K., Jarzab B., Schoenberg D.R., de la Chapelle A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2008. - Vol. 105(20). - P. 7269-7274

10 Gudmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D.F. et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations // Nat Genet. - 2009. - Vol. 41(4). - P. 460-464

11 Kumagai A., Namba H., Akanov Z. et al. Clinical implications of pre-operative rapid BRAF analysis for papillary thyroid cancer // Endocrine journal. - 2007. - Vol. 54(3). - P. 399-405

12 Ortiz L., Zannini M., Di Lauro R., Santisteban P. Transcriptional control of the forkhead thyroid transcription factor TTF-2 by thyrotropin, insulin, and insulin-like growth factor I // Journal of Biological Chemistry. - 1997. - Vol. 272(37). - P. 23334-23339

13 Zannini M., Avantaggiato V., Biffali E. et al. TTF-2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation // The EMBO journal. - 1997. - Vol. 16(11). - P. 3185-3197

14 Chadwick B.P., Obermayr F., Frischauf A.M. FKHL15, a new human member of the forkhead gene family located on chromosome 9q22 // Genomics. - 1997. - Vol. 41(3). - P. 390-396

15 Fernández L.P., López-Márquez A., Martínez Á.M., Gómez-López G., Santisteban P. New insights into FoxE1 functions: identification of direct FoxE1 targets in thyroid cells // PloS one. - 2013. - Vol. 8(5). - P. 62849

16 Li W., Ain K.B. Human sodium-iodide symporter (hNIS) gene expression is inhibited by a trans-active transcriptional repressor, NIS-repressor, containing PARP-1 in thyroid cancer cells // Endocrine-related cancer. - 2010. - Vol. 17(2). - P. 383-398

17 Mond M., Bullock M., Yao Y., Clifton-Bligh R.J., Gilfillan C., Fuller P.J. Somatic mutations of FOXE1 in papillary thyroid cancer // Thyroid. - 2015. - Vol. 25(8). - P. 904-910

18 Landa I., Ruiz-Llorente S., Montero-Conde C. et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors // PLoS Genet. - 2009. - Vol. 5(9):e1000637

19 Tomaz R.A., Sousa I., Silva J.G. et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid cancer susceptibility // Clinical endocrinology. - 2012. - Vol. 77(6). - P. 926-933

20 Bonora E., Rizzato C., Diquigiovanni C. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma // International journal of cancer. - 2014. - Vol. 134(9). - P. 2098-2107

21 Penna-Martinez M., Epp F., Kahles H. et al. FOXE1 association with differentiated thyroid cancer and its progression // Thyroid. - 2014. - Vol. 24(5). - P. 845-851

22 Takahashi M., Saenko V.A., Rogounovitch T.I. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl // Human molecular genetics. - 2010. - Vol. 19(12). - P. 2516-2523

23 Landa I., Robledo M. Association studies in thyroid

cancer susceptibility: are we on the right track? // *Journal of molecular endocrinology*. - 2011. - Vol. 47(1). - P. 43-58

24 Kabacik S., Mackay A., Tamber N. et al. Gene expression following ionising radiation: identification of biomarkers for dose estimation and prediction of individual response // *International journal of radiation biology*. - 2011. - Vol. 87(2). - P. 115-129

25 Pereda C.M., Lesueur F., Pertesi M. et al. Common variants at the 9q22.33, 14q13.3 and ATM loci, and risk of differentiated thyroid cancer in the Cuban population // *BMC genetics*. - 2015. - Vol. 16(1). - P. 22

26 Clifton-Bligh R.J., Wentworth J.M., Heinz P. et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia // *Nature genetics*. - 1998. - Vol. 19(4). - P. 399-401

27 Mitchell L.E., Christensen K. Evaluation of family history data for Danish twins with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate // *American journal of medical genetics*. - 1997. - Vol. 72(1). - P. 120-121

28 Castanet M., Park S.M., Smith A. et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate // *Human Molecular Genetics*. - 2002. - Vol. 11(17). - P. 2051-2059

29 Bariş I., Arisoy A., Smith A. et al. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital hypothyroidism but not athyreosis // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2006. - Vol. 91(10). - P. 4183-4187

30 Lidral A.C., Liu H., Bullard S.A. et al. A single nucleotide polymorphism associated with isolated cleft lip and palate, thyroid cancer and hypothyroidism alters the activity of an oral epithelium and thyroid enhancer near FOXE1 // *Human molecular genetics*. - 2015. - Vol. 24(14). - P. 3895-3907

31 Matsuse M., Takahashi M., Mitsutake N. et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population // *Journal of medical genetics*. - 2011. - Vol. 48(9). - P. 645-648

32 Takamura N., Yamashita S., Namba H. et al. Need for investigation of thyroid disease around Semipalatinsk nuclear testing site, Kazakhstan // *Thyroid*. - 1998. - Vol. 8(7). - P. 635-636

33 Hamada A., Zakupbekova M., Sagandikova S. et al. Iodine prophylaxis around the Semipalatinsk Nuclear Testing Site, Republic of Kazakhstan // *Public health nutrition*. - 2003. - Vol. 6(08). - P. 785-789

34 Pal T., Vogl F.D., Chappuis P.O. et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. - 2001. - Vol. 86(11). - P. 5307-5312

REFERENCES

1 Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS. Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Japanese journal of clinical oncology*. 2013;hyt102

2 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*. 2010;127(12):2893-917

3 Jones AM, Howarth KM, Martin L. et al. Thyroid

cancer susceptibility polymorphisms: confirmation of loci on chromosomes 9q22 and 14q13, validation of a recessive 8q24 locus and failure to replicate a locus on 5q24. *Journal of medical genetics*. 2012;jmedgenet-2011-100586

4 Kimura ET, Nikiforova MN, Zhu Z, Knauf JA, Nikiforov YE, Fagin JA. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer. *Cancer research*. 2003;63(7):1454-7

5 Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA. et al. A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973–2004. *Thyroid*. 2009;19(10):1061-6

6 Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, Franceschi S. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes & Control*. 2009;20(1):75-86

7 Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to 131I in childhood. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(10):724-32

8 Denny JC, Crawford DC, Ritchie MD, et al. Variants near FOXE1 are associated with hypothyroidism and other thyroid conditions: using electronic medical records for genome-and phenome-wide studies. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;89(4):529-42

9 Jazdzewski K, Murray EL, Franssila K, Jarzab B, Schoenberg DR, de la Chapelle A. Common SNP in pre-miR-146a decreases mature miR expression and predisposes to papillary thyroid carcinoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;105(20):7269-74

10 Gudmundsson J, Sulem P, Gudbjartsson DF. et al. Common variants on 9q22.33 and 14q13.3 predispose to thyroid cancer in European populations. *Nat Genet*. 2009;41(4):460-4

11 Kumagai A, Namba H, Akanov Z. et al. Clinical implications of pre-operative rapid BRAF analysis for papillary thyroid cancer. *Endocrine journal*. 2007;54(3):399-405

12 Ortiz L, Zannini M, Di Lauro R, Santisteban P. Transcriptional control of the forkhead thyroid transcription factor TTF-2 by thyrotropin, insulin, and insulin-like growth factor I. *Journal of Biological Chemistry*. 1997;272(37):23334-9

13 Zannini M, Avantiaggiato V, Biffali E, et al. TTF2, a new forkhead protein, shows a temporal expression in the developing thyroid which is consistent with a role in controlling the onset of differentiation. *The EMBO journal*. 1997;16(11):3185-97

14 Chadwick BP, Obermayr F, Frischauf AM. FKHL15, a new human member of the forkhead gene family located on chromosome 9q22. *Genomics*. 1997;41(3):390-6

15 Fernández LP, López-Márquez A, Martínez ÁM, Gómez-López G, Santisteban P. New insights into FoxE1 functions: identification of direct FoxE1 targets in thyroid cells. *PLoS one*. 2013;8(5):e62849

16 Li W, Ain KB. Human sodium-iodide symporter (hNIS) gene expression is inhibited by a trans-active transcriptional repressor, NIS-repressor, containing PARP-1 in thyroid cancer cells. *Endocrine-related cancer*. 2010;17(2):383-98

17 Mond M, Bullock M, Yao Y, Clifton-Bligh RJ, Gilfillan C, Fuller PJ. Somatic mutations of FOXE1 in papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2015;25(8):904-10

18 Landa I, Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C. et al. The variant rs1867277 in FOXE1 gene confers thyroid cancer susceptibility through the recruitment of USF1/USF2 transcription factors. *PLoS Genet*. 2009;5(9):e1000637

19 Tomaz RA, Sousa I, Silva JG. et al. FOXE1 polymorphisms are associated with familial and sporadic nonmedullary thyroid

cancer susceptibility. *Clinical endocrinology*. 2012;77(6): 926-33

20 Bonora E, Rizzato C, Diquigiovanni C. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *International journal of cancer*. 2014;134(9):2098-107

21 Penna-Martinez M, Epp F, Kahles H. et al. FOXE1 association with differentiated thyroid cancer and its progression. *Thyroid*. 2014;24(5):845-51

22 Takahashi M, Saenko VA, Rogounovitch TI. et al. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Human molecular genetics*. 2010;19(12):2516-23

23 Landa I, Robledo M. Association studies in thyroid cancer susceptibility: are we on the right track? *Journal of molecular endocrinology*. 2011;47(1):43-58

24 Kabacik S, Mackay A, Tamber N, et al. Gene expression following ionising radiation: identification of biomarkers for dose estimation and prediction of individual response. *International journal of radiation biology*. 2011;87(2):115-29

25 Pereda CM, Lesueur F, Pertesi M. et al. Common variants at the 9q22. 33, 14q13. 3 and ATM loci, and risk of differentiated thyroid cancer in the Cuban population. *BMC genetics*. 2015;16(1):22

26 Clifton-Bligh RJ, Wentworth JM, Heinz P. et al. Mutation of the gene encoding human TTF-2 associated with thyroid agenesis, cleft palate and choanal atresia. *Nature genetics*. 1998;19(4):399-401

27 Mitchell LE, Christensen K. Evaluation of family history data for Danish twins with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate. *American journal of medical genetics*. 1997;72(1):120-1

28 Castanet M, Park SM, Smith A, et al. A novel loss-of-function mutation in TTF-2 is associated with congenital hypothyroidism, thyroid agenesis and cleft palate. *Human Molecular Genetics*. 2002;11(17):2051-9

29 Bariş I, Arısoy A, Smith A. et al. A novel missense mutation in human TTF-2 (FKHL15) gene associated with congenital hypothyroidism but not athyreosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):4183-7

30 Lidral AC, Liu H, Bullard SA. et al. A single nucleotide polymorphism associated with isolated cleft lip and palate, thyroid cancer and hypothyroidism alters the activity of an oral epithelium and thyroid enhancer near FOXE1. *Human molecular genetics*. 2015;24(14):3895-907

31 Matsuse M, Takahashi M, Mitsutake N. et al. The FOXE1 and NKX2-1 loci are associated with susceptibility to papillary thyroid carcinoma in the Japanese population. *Journal of medical genetics*. 2011;48(9):645-8

32 Takamura N, Yamashita S, Namba H. et al. Need for investigation of thyroid disease around Semipalatinsk nuclear testing site, Kazakhstan. *Thyroid*. 1998;8(7):635-6

33 Hamada A, Zakupbekova M, Sagandikova S, et al. Iodine prophylaxis around the Semipalatinsk Nuclear Testing Site, Republic of Kazakstan. *Public health nutrition*. 2003;6(08):785-9

34 Pal T, Vogl FD, Chappuis PO, et al. Increased risk for nonmedullary thyroid cancer in the first degree relatives of prevalent cases of nonmedullary thyroid cancer: a hospital-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(11):5307-12

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

М.Ж. ЕСПЕНБЕТОВА¹, А.С. ҚЫРЫҚПАЕВА¹, Н.Е. ГЛУШКОВА¹, Т. РОГОНОВИЧ², Ж.Б. МҰСАЖАНОВА², М. НАКАШИМА²

¹Семей қаласының мемлекеттік медицина университеті, Қазақстан,

²Нагасаки университеті, Нагасаки қ., Жапония

ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫ АРАСЫНДА ҚАЛҚАНША БЕЗІНІҢ ПАПИЛЛЯРЛЫ ОБЫРЫНЫҢ ДАМУЫНДАҒЫ FOXE1 (rs9655313) ОНКОМАРКЕРІ

Соңғы он жылдықта геномдарды зерттеу қауымдастығы GWAS (Genome-Wide Association Studies) тарапынан қалқанша безінің папиллярлы обырының дамуындағы FOXE1 генінің байланысын анықтау бірнеше популяциялық зерттеулерде жүргізілген. Қазақ популяциясында осы уақытқа дейін бұндай жұмыстар жүргізілмеген.

Зерттеудің мақсаты болып FOXE1 (rs9655313) онкомаркерінің қалқанша безінің папиллярлы обырымен генетикалық байланысын қазақ популяциясында зерттеу.

Материал және әдістері. FOXE1 (rs9655313) онкомаркерінің қалқанша безінің папиллярлы обырымен генетикалық байланысын ретроспективті бағалауға арналған жағдай-бақылау зерттеу түрі. Зерттеу нысаны болып FOXE1 (GG, GA және AA) полиморфизмін қалқанша безінің папиллярлы обырымен науқастарда және сау адамдарда анықтау. Жағдайына орай топқа енген науқастар саны 485 адам және бақылау тобына 1008 адам қатысты. Орташа жас 44, 14±16,76 құрады.

Нәтижелері және талқылауы. FOXE1 rs9655313 полиморфизмі қалқанша безінің папиллярлы обыры бар тобындағылар және сау адамдардан құрылған бақылау тобындағылар арасында айтарлықтай ажыратушылық болды. ($\chi^2=100,09$; D.f.=2; $p=0,000$). ҚБПО (қалқанша безінің папиллярлы обыры) жағдайындағы топта AA генотипі (17,5%) бақылау тобына қарағанда (5,1%) үш есе жиі кездесті. GG нұсқасы ҚБПО тобында сирек кездесті (37,9%) бақылау тобымен салыстырғанда (61,4%). FOXE1 rs9655313 бойынша мүмкіндіктер қатынасы (OR) қазақ популяциясында 2,367 (95% CI:2,0044-2,796) құрады, бұл дегеніміз FOXE1 rs9655313 «А» аллелінің тасымалдаушыларында папиллярлы обырмен науқастану мүмкіндігі 2,367 есе жоғары екенін көрсетеді. Жапондықтар, исландықтар, немістер және қазақтар арасындағы FOXE1 rs9655313 тасымалдаушылық бойынша көрсеткіштер айтарлықтай ажыратылмайды (OR>1).

Қорытынды. Қазақ популяциясында FOXE1 (rs9655313) онкомаркерінің қалқанша безінің папиллярлы обырымен жоғары генетикалық байланысы табылғанына байланысты, FOXE1 rs9655313 онкомаркерін тасымалдаушылыққа скринингті түрде тексеру жүргізу қалқанша безінің папиллярлы обырын ерте диагноз қоюдың тиімді әдісі болып табылуы мүмкін.

Негізгі сөздер: қалқанша безі обыры, қалқанша безінің папиллярлы обыры, радиация, молекулярлы-генетикалық маркер, FOXE1 гені, бір нуклеотидті полиморфизм, қауіп факторлары.

S U M M A R Y

M.Zh. ESPENBETOVA¹, A.S. KRYKPAYEVA¹, N.E. GLUSHKOVA¹, T. ROUGOUNOVITCH², Zh.B. MUSSAZHANOVA², M. NAKASHIMA²

¹State Medical University of Semey, Kazakhstan,

²Department of Tumor and Diagnostic Pathology, molecular genetics laboratories of Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University, Japan

THE TUMOR MARKER FOXE1 (rs9655313) IN THE DEVELOPMENT OF PAPILLARY THYROID CANCER IN THE KAZAKH POPULATION

In the last decade were carried out several population Genome-Wide Association Studies for the study the association of FOXE1 gene with sporadic papillary thyroid cancer. In the Kazakh population similar work has not yet been carried out.

The aim of this study was to investigate the genetic relationship oncomarker FOXE1 (rs9655313) with papillary thyroid cancer in the Kazakh population.

Material and methods. The case-control allowed us to evaluate FOXE1 association and papillary thyroid cancer in retrospective way. The object of the study was the prevalence of different options FOXE1 polymorphism (GG, GA and AA) in patients with papillary thyroid cancer and a control group of healthy people. The number of patients included in the group of cases was 485 and the number of healthy individuals, representing a control group was 1008. The average age was 44,14±16,76 years.

Results and discussion. The distribution of FOXE1 rs965513 polymorphism frequencies in the group of papillary thyroid cancer and a control group healthy individuals was significantly different ($\chi^2 = 100,09$; D.f. = 2; $p = 0,000$). In the cases group in three times more common was genotype AA (17.5%) versus the control group

(5.1%). GG variant had a lower frequency of occurrence in the group of papillary thyroid cancer (37.9%) versus the control group (61.4%). The odds ratio (OR) in the group FOXE1 rs965513 of carriers in Kazakh population was 2.367 (95% CI: 2,0044-2,796), representing an increase of chances of papillary carcinoma in carriers of allele «A» FOXE1 rs965513 in 2,367 times. A comparison of associations in carriers FOXE1 rs965513 among the Japanese, Icelanders, Germans and Kazakh showed no significant differences in population (OR>1).

Conclusion. Screening for carriage of tumor marker FOXE1 rs965513 can be an effective method of early diagnosis, taking into account the high rate of prevalence and the presence of associations with cases of papillary thyroid cancer in the Kazakh population.

Key words: thyroid cancer, papillary thyroid cancer, radiation, molecular genetic markers, FOXE1, single nucleotide polymorphism, risk factors

Для ссылки: Еспенбетова М.Ж., Крыкпаева А.С., Глушкова Н.Е., Рогонович Т., Мусажанова Ж.Б., Накашима М. Онкомаркер FOXE1 (rs9655313) в развитии папиллярного рака щитовидной железы в казахской популяции // *Medicine (Almaty)*. – 2017. – No 3 (177). – P. 10-17

Статья поступила в редакцию 15.02.2017 г.

Статья принята в печать 13.03.2017 г.