

УДК 616.345-006:575.1

## АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ С677Т ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГІДРОФОЛАТРЕДУКТАЗИ У ХВОРИХ НА РАК ТОВСТОЇ КИШКИ

М.Р.Лозинська<sup>1</sup>, Л.Б.Чорна<sup>1</sup>, Г.В.Макух<sup>1</sup>, Ю.С. Лозинський<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»

Україна, 79000, м. Львів, вул. М. Лисенка, 31-а

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69

e-mail: maria\_lozynska@ukr.net

**Мета.** Вивчити роль поліморфізму С677Т гена метилентетрагідрофолат редуктази (MTHFR) у виникненні колоректального раку та співвідношення різних алелів гена MTHFR у пацієнтів із спорадичною і спадковою формою новоутворень товстої кишки.

**Методи.** Дослідження поліморфного локусу С677Т гена MTHFR у 55 хворих на рак і 130 осіб контрольної групи виконували за допомогою методу визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. **Результати.** Встановлено відсутність статистично достовірної відмінності по частоті мутантного генотипу 677ТТ у хворих на рак порівняно з контрольною групою. У чоловіків хворих на рак виявлено вищу частоту генотипу 677СС порівняно з жінками, а генотипу 677СТ – у жінок порівняно з чоловіками. **Висновки.** При спадковій (сімейній) формі раку товстої кишки гомозигот із генотипом 677СС було удвічі більше порівняно зі спорадичною формою цього онкологічного захворювання. Частота Т-алелю у пацієнтів із раком практично не відрізнялася від частоти цього мутантного алелю в осіб контрольної групи.

**Ключові слова:** метилентетрагідрофолат редуктаза, алельний поліморфізм генів, рак товстої кишки.

**Вступ.** Одним із найчастіших злоякісних новоутворень (ЗН) для осіб обох статей визнано рак товстої кишки (РТК). В Україні, яка по захворюваності на РТК посідає 10 місце в світі, щорічно виявляють 15–17 тис. хворих на РТК. На постійному обліку знаходиться приблизно 35 тис. хворих на рак ободової і 34 тис. – на рак прямої кишки і майже половина пацієнтів помирає в перший рік після встановлення діагнозу [1, 2]. Ефективне лікування і профілактика розповсюджених видів ЗН вимагає знання причин їхнього виникнення. Показано, що ризик РТК збільшується при недостатньому вживанні фолатів, їхньому низькому рівні у плазмі крові [3]. Висунуто припущення, що причиною цього є порушення синтезу нуклеотидів і внутрішньоклітинного метилювання ДНК, яке зводиться до двох незалежних процесів: глобального деметилювання ДНК і локального аберантного гіперметилювання CpG-острівців [4]. Певна спадкова послідовність варіантів генів фолатного обміну може модулювати дію фолатів, особливо, при їхньому низькому споживанні [5]. Встановлено, що 1/3 всіх генних локусів містить поліморфні алелі, які відрізняються у різних осіб. Така велика варіація генів дає підґрунтя для різного ступеня генетичної схильності, на яку накладається дія чинників зовнішнього середовища. Дефіцит фолієвої кислоти призводить до масивного включення урацилу у ДНК і виникнення пошкоджень

© М.Р.ЛОЗИНСЬКА, Л.Б.ЧОРНА, Г.В.МАКУХ, Ю.С. ЛОЗИНСЬКИЙ, 2012

хромосомного типу, характерних для РТК [6]. Ключовим регуляторним ферментом у метаболізмі фолатів, поживних речовин, що знижують ризик виникнення РТК, є метилентетрагідрофолат редуктаза (MTHFR). Хоча роль варіанта С677Т гена MTHFR для визначення ризику пухлин товстої кишки різної локалізації згідно деяких літературних джерел є поки що суперечливою [7, 8], однак переважною більшістю робіт підтверджено обернену асоціацію між генотипом 677ТТ гена MTHFR і РТК, особливо при високому рівні вживання фолатів і низькому рівні етанолу [5, 8–10].

Актуальним залишається питання ролі спадкової компоненти, зокрема певних алелів генів фолатного обміну у формуванні РТК. Тому метою роботи було вивчити роль поліморфізму С677Т гена MTHFR у виникненні РТК та співвідношення різних алелів гена MTHFR у пацієнтів із спорадичною і спадковою формою новоутворень товстої кишки.

### Матеріали й методи

Протягом 2010-2011 року було проведено клінічне обстеження, опрацювання медичної документації та генеалогічний аналіз хворих на РТК. Пацієнти були мешканцями Львівської області. Діагноз було встановлено за допомогою загальноклінічного, лабораторного та ендоскопічного методів дослідження. Виконано генотипування поліморфного локусу С677Т гена MTHFR у 55 хворих на РТК (чоловіків було 32, жінок – 23 віком від 28 до 84 років)

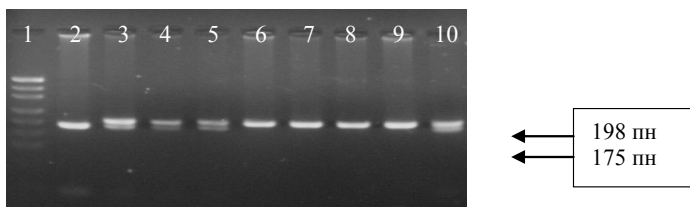
та у 130 осіб контрольної групи (чоловіків було 70, жінок – 60 віком від 24 до 65 років), що не хворіли на РТК. Перед забором крові для молекулярно-генетичних досліджень від кожного пацієнта було отримано інформовану згоду на виконання цього аналізу.

Зразки венозної крові поміщали у пробірки з ЕДТА. Виділення ДНК з периферійної крові лейкоцитів крові проводили з використанням методу висолювання. Проводили полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) в автоматичному режимі на термоциклері «Терцик» («ДНК-технологія», Росія). Продукти ПЛР розділяли електрофорезом у 2,5 %-ому агарозному гелі та сканували на УФ-трансліюмінаторі (рисунок). Для ампліфікації ділянки С677Т гена MTHFR використовували такі послідовності праймерів: 5'-TGAAGGAGAAGGTGTC TGCGGGA-3' та 5'-AGGACGGTGC GGTTGA GAGTG-3' та проводили 30 циклів ПЛР. Дослідження поліморфного локусу С677Т гена MTHFR виконували за допомогою методу визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів [11].

Частоти розподілу генотипів і алелей досліджуваної однонуклеотидної заміни гена у групі хворих на РТК порівнювали з такими ж у контрольній групі. Значимість різниці оцінювали з допомогою критерію  $\chi^2$ . Статистично значимими вважали різницю при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

На основі генеалогічного аналізу родоводів сімей 55 пробандів, хворих на РТК,



**Рисунок.** Електрофореграма розділення фрагментів ПЛР продукту гена MTHFR, що утворились після гідролізу специфічною ендонуклеазою рестрикції HinfI (2,5 %-ий агарозний гель): 1 – маркер молекулярної маси pUC19 DNA/ MspI; 2 – генотип 677ТТ; 3, 4, 5, 10 – генотип 677СТ; 6, 7, 8, 9 – генотип 677СС

для яких проводили молекулярно-генетичне дослідження крові, підраховано кількість близько споріднених родичів із аналогічною патологією та встановлено у 28 пацієнтів спадкову та у 27 – спорадичну форму цього захворювання. Серед пацієнтів зі спадковою формою у 19 був сімейний рак, у 3 – синдром Лінча, у 6 – множинний аденоматозний поліпоз. У трьох пацієнтів рак виник на ґрунті запальних захворювань товстої кишки – хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту (НВК). У одного пацієнта з НВК виявлено сімейну форму РТК. У 14 (25,5 %) пацієнтів були множинні злякисні новоутворення товстої кишки, які виникали синхронно або метасинхронно, з них у 8 (57,1 %) була спадкова форма захворювання. У 19 (34,5 %) осіб діагностували поєднання РТК з доброякісними пухлинами товстої кишки, з них у 11 виявлено множинний аденоматозний поліпоз (із кількістю поліпів товстої кишки більше 100). У 8 пацієнтів із поліпозом додатково проведено молекулярно-генетичне дослідження ДНК із зразків крові на наявність мутацій гена *APC* (adenomatous polyposis coli). З них у 4 (50,0 %) пацієнтів виявлено носійство мутацій гена *APC*, виявлено природжені вади розвитку (ПВР) (переважно аномалії лицевої частини черепа), і підтверджено діагноз сімейний аденоматозний поліпоз (САП). Мутації у цих хворих були представлені делеціями нуклеотидів, що призводять до зміни рамки зчитування чи передчасної термінації трансляції і утворення вкороченого білка з порушеними функціями. У решти пацієнтів із РТК у поєднанні з множинним поліпозом товстої кишки клінічний перебіг не супроводжувався ПВР. Таким чином, у пацієнтів зі спадковою формою РТК, етіологія і клінічний перебіг захворювання були різними.

Вивчено розподіл генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* у пацієнтів

із РТК і осіб контрольної групи. Результати дослідження наведено в табл. 1.

**Таблиця 1.** Розподіл генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* у пацієнтів із раком товстої кишки і у осіб контрольної групи

Генотип	Контрольна група (n = 130)		Хворі на РТК (n = 55)		P
	N	%	N	%	
677CC	70	53,8	27	49,0	0,554
677CT	52	40,0	25	45,5	0,492
677TT	8	6,2	3	5,50	0,557

Результати, наведені в табл. 1, вказують на дещо нижчу частоту генотипу 677ТТ у хворих на РТК, однак статистично достовірної різниці порівняно з контрольною групою не було виявлено. Частота генотипів 677СТ та 677СС у хворих на РТК також достовірно не відрізнялась від контрольної групи.

Вивчили розподіл генотипів поліморфних локусів С677Т гена *MTHFR* у хворих на РТК залежно від статі. Результати дослідження наведено в табл. 2.

**Таблиця 2.** Розподіл генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* у хворих на рак товстої кишки залежно від статі

Генотип	Хворі на РТК (жіночої статі) (n = 23)		Хворі на РТК (чоловічої статі) (n = 32)		P
	n1	%	n2	%	
677CC	6	26,0	21	65,6	0,003
677CT	14	60,8	11	34,4	0,051
677TT	3	13,0	0	0	–

На основі статистичних розрахунків можемо стверджувати про наявність достовірної різниці за частотою різних генотипів залежно від статі: генотип 677СС частіше траплявся у чоловіків, генотип 677СТ – у жінок, а генотип 677ТТ виявлено лише у жінок. Можливим поясненням відмінностей за статтю є той факт, що за даними літературних повідомлень рівень гомоцистеїну в плазмі крові у чоловіків є достовірно вищим, ніж у жінок [14, 15]. Це не має суттєвого значення в постнатальний

період розвитку. Однак ми припускаємо, що під час внутрішньоутробного розвитку в ембріонів чоловічої статі з генотипами 677 СТ і, особливо, 677 ТТ може відбуватися наростання рівня гомоцистеїну в крові до критичних значень у певних умовах, наприклад, при недостатності фолієвої кислоти. Адже гомозиготність за алелем 677Т призводить до підвищення гомоцистеїну в крові на 20 % [16]. Можливо, що це може призводити до вибіркової елімінації ембріонів чи плодів чоловічої статі. За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру №11 – «Рак в Україні», 2008–2009 роки захворюваність на РТК та смертність від цього захворювання в Україні та у світі є вищою у чоловіків порівняно з жінками [12]. Можливо, одним з пояснень цього факту є вища частота 677 ТТ генотипу у жінок, що є прогностично сприятливою ознакою по відношенню до виникнення РТК, як свідчать дані літератури [5, 13]. Це забезпечує краще виживання і нижчу смертність у жінок, хворих на РТК, порівняно з чоловіками.

У контрольній групі частота генотипу 677 СС гена *MTHFR* була вищою у чоловіків порівняно з жінками, а частота генотипу 677ТТ у здорових жінок була втричі вищою, ніж у чоловіків, однак достовірної різниці виявлено не було (табл. 3).

При порівнянні розподілу генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* у хворих на РТК і здорових осіб залежно від статі не було виявлено достовірної різниці за цією ознакою.

Згідно з літературними повідомленнями, у пацієнтів з проксимальною локалізацією пухлини частота генотипу 677ТТ була достовірно нижчою, ніж при дистальній формі ураження. Показано, що особи гомозиготні за алелем 677ТТ мають достовірно нижчий ризик виникнення раку проксимальної локалізації порівняно з гетерозиготними носіями генотипу та дикого типу (677СС), можливо, у зв'язку з різними механізмами виникнення пухлин прокси-

**Таблиця 3.** Розподіл генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* у здорових осіб залежно від статі

Генотип	Контрольна група (жінки)		Контрольна група (чоловіки)		P
	n=60	%	n=70	%	
677СС	26	43	38	54	0,213
677СТ	28	47	30	43	0,662
677ТТ	6	10	2	3	0,142

мальної та дистальної локалізації [13]. Доведено, що епігенетичні механізми «мовчання» генів зумовлені гіперметилуванням, відіграють неоднакову роль у проксимальному чи дистальному канцерогенезі [17]. У хворих на РТК Львівської області генотип 677ТТ ми виявили лише при дистальній формі ураження. У пацієнтів із проксимальним розміщенням пухлини переважав 677СС генотип. Так як приблизно у 70 % хворих первинну пухлину виявляють у проксимальних відділах товстої кишки при спадкових формах раку, а при спорадичному РТК – переважно у прямій кишці [18], ми провели порівняння частоти різних генотипів гена *MTHFR* при різних формах захворювання. Результати дослідження наведено в табл. 4.

На основі проведених досліджень та статистичних розрахунків можемо стверджувати про достовірно вищу частоту генотипу 677СС у осіб зі спадковою формою

**Таблиця 4.** Співвідношення різних генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* у хворих зі спорадичною і спадковою формою раку товстої кишки

Генотип	Хворі на РТК (спадкова форма) (n = 28)		Хворі на РТК (спорадична форма) (n = 27)		P
	n1	%	n2	%	
677СС	19	67,9	9	33,3	0,010
677СТ	8	28,5	16	59,3	0,022
677ТТ	1	3,6	2	7,4	0,611

**Таблиця 5.** Частота мутантної алелі 677Т гена *MTHFR* у хворих на рак товстої кишки і у осіб контрольної групи

Популяція	Частота мутантної алелі у осіб різних популяцій	Кількість осіб (n)	Частота мутантної алелі у осіб контрольної групи Львівська область	Кількість осіб (n)	Частота мутантної алелі у хворих на РТК	Кількість осіб (n)
Україна	0,29	172	0,26	160	0,27	55
Росія	0,29	599				
Ірландія	0,29	947				
Швеція	0,34	6644				
Китай	0,57	99				
Афроамер.	0,13	150				
Японоамер.	0,41	150				

раку порівняно зі спорадичною і, навпаки, достовірно вищу частоту генотипу 677СТ при спорадичній формі захворювання порівняно зі спадковою. Частота генотипу 677ТТ у осіб зі спорадичним РТК була вдвічі вищою порівняно зі спадковою формою, однак статистичних відмінностей між цими групами не встановлено, можливо у зв'язку з невеликою за кількістю групою осіб із мутантним генотипом. У всіх хворих (4 осіб), носіїв мутації гена *APC*, у яких РТК розвинувся на основі сімейного аденоматозного поліпозу, було встановлено генотип 677СС. Відомо, що при спадковій формі раку спостерігають виникнення пухлин у більш молодому віці і агресивніший перебіг захворювання порівняно зі спорадичним РТК. Згідно з літературними даними у пацієнтів із генотипом 677ТТ виявлено краще виживання та сильніша відповідь на хіміотерапію фторурацилом [19–23]. Не виключено, що поліморфні варіантів гена *MTHFR* можуть бути генами-модифікаторами клінічного перебігу моногенної і мультифакторної патології людини, які через регуляцію обміну фолієвої кислоти забезпечують процеси метилювання ДНК і підтримку балансу метіонін–гомоцистеїну у крові.

З літературних джерел відомо про наявність різниці за частотою Т-алелі у різних етнічних/расових групах. Встановлено відносно нижчу частоту Т-алелі в афроамери-

канців і корінних мешканців Гаваїв і вищу – у латиноамериканців, японців, китайців порівняно із представниками білої раси. У цих етнічних групах осіб РТК діагностується на більш пізніх стадіях і пацієнти мають нижчий рівень виживання порівню з іншим населенням [24]. Нами проведено вивчення частоти Т-алелі у осіб контрольної (мешканці Львівської області) та дослідної груп, а також порівняння з показниками, отриманими від осіб із різних популяцій згідно з даними літератури [5, 25, 26]. Результати підрахунків наведено у табл. 5.

Отже, у контрольній групі осіб Львівської області і української популяції частота мутантного Т-алелі знаходиться в межах, характерних для мешканців Європи і є вищою, ніж в афроамериканців та нижчою, ніж у китайців та японців. При РТК частота Т-алелі є практично однаковою з частотою цього мутантної алелі в контрольній групі осіб.

### Висновки

На основі аналізу генотипів поліморфного локусу С677Т гена *MTHFR* не встановлено статистично достовірної відмінності за частотою мутантного генотипу 677ТТ у хворих на РТК порівняно з контрольною групою. Виявлено, що у хворих на РТК генотип 677СС частіше траплявся у чоловіків, ніж у жінок. Генотип 677ТТ було виявлено лише у жінок. При спадковій (сі-

мейній) формі раку товстої кишки гомозигот із генотипом 677CC було удвічі більше порівняно зі спорадичною формою цього онкологічного захворювання. У контрольній групі осіб Львівської області частота мутантної Т-алелі знаходиться в межах, характерних для мешканців Європи. При РТК частота Т-алелі є практично однаковою з частотою цієї мутантної алелі в контрольній групі.

### Перелік літератури

1. *Вінник Ю.О., Маланов В.А., Лоботряс А.Г., Фомина С.А.* Профілактика тромбоемболічних ускладнень у больных колоректальним раком // *Хірургія України.* – 2010. – №1. – С. 35–41.
2. *Пойда А.И.* Колоректальный рак: современное состояние проблемы // *Здоров'я України.* – 2009. – № 1/2. – С. 15.
3. *Giovannucci E., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al.* Multivitamin use, folat et colon cancer in women in the Nurses' Health Study // *Ann. Int. Med.* – 1998 – Vol. 129. – P. 517–524.
4. *Jones P.A., Baylin S.B.* The epigenomics of cancer // *Cell.* – 2007. – Vol. 128. – P. 683–692.
5. *Marchand L.L., Wilkens L.R., Kolonel L.N., Henderson B.E.* The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: the multiethnic cohort study // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, N 5. – P. – 1198–1203.
6. *Ames B.N.* Micronutrient deficiencies. A major cause of DNA damage // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 244. – P. 207–211.
7. *Chen J., Giovannucci E., Kelsey K. et al.* A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer // *Cancer Res.*, – 1996. – Vol. 56. – P. 4862–4864.
8. *Hubner R.A., Houlston R.S.* MTHFR C677T and CRC risk: A meta-analysis of 25 populations // *Cancer Genet.* – 2006. – Vol. 120, N 5. – P.1027–1035.
9. *Nishio K., Goto Y., Kondo T. et al.* Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake // *J.Epidemiol.* – 2008. – Vol. 18, N 3. – P.125–131.
10. *Keku T., William K., Worley K. et al.* 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 polymorphisms and codon cancer in African Americans and whites // *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11. – P. 1611–1621.
11. *Frost P., Bloom H.J., Milos R. et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase // *Nature Genet.* – 1995. – N10. – P.111–113.
12. *Бюлетень* Національного канцер-реєстру №11-«Рак в Україні», 2008–2009.
13. *Toffoli G., Gafo R., Russo A., Lanza G., Dolcetti R.* Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and risk of proximal colon cancer in North Italy // *Clinic Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 743–748.
14. *Ho C.H.* The influence of age, sex, vitamin B(12), folat levels and methylen reductase C677T genetic mutations on plasma homocysteine in the Cheneese population // *Haematol.*– 2000. – Vol. 85, №10. – P.1051–1054.
15. *Russo G.T., Frisso S., Jacques A.F., et al.* Age and gender affect the relation between MTHFR reductase C677T genotype and fasting plasma homocysteine concentration in the Franingham offspring study cohort // *J.Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 11. – P. 3416–3421.
16. *Martin Y.N., Salavaggione O.E., Erklhoff B.W. et al.* Human methylenetetrahydrofolate reductase pharmacogenomics: gene resequencing and functional genomics // *Pharmacogenet. Genom.* – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 265–277.
17. *Jubb A.M., Bell S.M., Quirke A.M.* Methylation and colorectal cancer // *J. Pathol.* – 2001. Vol.195. – P. 111–134.
18. *Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность* / Под ред. Фролькис А.В. – Санкт-Петербург, «Специальная литература», 1995. – 285 с.
19. *Fernandes-Perralta A.M., Daimiel L., Nejda N. et al.* Aguilera Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of CRC, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response of chemotherapy / *Internat. J. Colorectal Disease.* – 2010. – Vol. 25, N 2. – P.141–151.
20. *Etienne M.C., Formento J.L., Chazal M. et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and response to fluorouracil-based treatment in advanced colorectal cancer patients // *Pharmacogenetics.* – 2004. – Vol. 14. – P. 785–792.
21. *Etienne M.C., Ilk K., Formento J.L. et al.* Thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: relationships with 5-fluorouracil sensitivity// *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 526–534.
22. *Sohl K.J., Croxford R., Yates Z. et al.* Effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphisms on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96. – P. 134–44.

23. Pagano I.S., Morita S.Y., Dhakal S. et al. Time dependent ethnic convergence in colorectal cancer survival in Hawaii // BMC Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 5.
24. Tatarsky P., Kucherenko A., Livshits L. Allelic polymorphism of F2, F5 and MTHFR genes in population of Ukraine // Цитол. Генет. – 2010. – Т.44, №3. – С. 3–9.
25. Кофиади И.А., Кадочников В.В., Абрамов Д.Д. и др. Частота встречаемости 65 клинически значимых однонуклеотидных полиморфизмов у здоровых представителей русской популяции // Мол. медицина. – 2011. – № 2. – С.47–52.

Представлено П.Ф. Татарским  
Надійшла 28.09.2011

#### АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ C677T ГЕНА МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ У БОЛЬНЫХ НА РАК ТОЛСТОЙ КИШКИ

М.Р.Лозинская<sup>1</sup>, Л.Б.Чорна<sup>1</sup>, Г.В.Макух<sup>1</sup>,  
Ю.С.Лозинский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт наследственной патологии НАМН Украины»,  
Украина, 79000, г. Львов, ул. М.Лысенка, 31-а  
e-mail:maria\_lozynska@ukr.net  
<sup>2</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого  
Украина, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Цель.** Изучить роль полиморфизма C677T гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) в возникновении колоректального рака и соотношение разных аллелей гена *MTHFR* у пациентов со sporadic и наследственной формой новообразований толстой кишки. **Методы.** Исследование полиморфного локуса C677T гена *MTHFR* у 55 больных раком толстой кишки и 130 особей контрольной группы выполняли с помощью метода определения полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. **Результаты.** Установлено отсутствие статистически достоверного отличия по частоте мутантного генотипа 677TT у больных на рак по сравнению с контрольной группой. У больных раком мужчин выявлено достоверно высшую частоту генотипа 677CC по сравнению с женщинами, а генотипа 677CT – у женщин по сравнению с мужчинами. **Выводы.** При наследственной (семейной) форме рака толстой кишки гомозигот с генотипом 677CC

было в два раза больше по сравнению со sporadic формой этого онкологического заболевания. При колоректальном раке частота T-аллеля у пациентов с колоректальным раком практически не отличалась от частоты этого мутантного аллеля у лиц контрольной группы.

**Ключевые слова:** метилентетрагидрофолатредуктаза, аллельный полиморфизм генов, рак толстой кишки.

#### METHYLENETETRAHYDROFOLAT REDUCTASE C677T GENE POLYMORPHISM AMONG COLORECTAL CANCER PATIENTS

M.R.Lozyńska<sup>1</sup>, L.B.Chorna<sup>1</sup>, H.V.Makukh<sup>1</sup>,  
Y.S.Lozytskyi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Hereditary Pathology AMS of Ukraine  
Ukraine, 79000, Lviv, M.Lysenko str., 35-a  
e-mail:maria\_lozynska@ukr.net  
<sup>2</sup>Lviv National Medical University of Danylo  
Galytskyi  
Ukraine, 79010, Lviv, Pekarska str., 69

**Aim.** To study the role of the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C677T gene polymorphism in the colorectal cancer appearance and the correspondence of the different alleles of *MTHFR* gene in patients with sporadic and hereditary form of the disease. **Methods.** Genomic DNA of 55 patients and 130 controls was analyzed by polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism. **Results.** There were not found any statistically significant differences between cancer patients and controls by the incidence of mutant 677CC genotype. Male cancer patients showed higher 677CC genotype rate than female patients, while 677CT genotype prevailed in female patients. **Conclusion.** Upon hereditary (familial) form of colorectal cancer homozygotes exhibiting 677CC genotype occurred twice as much than in the case of sporadic form of this oncological disease. *MTHFR* 677T allele incidence in cancer patients practically didn't differ from this mutant allele frequency among individuals of the control group.

**Key words:** methylenetetrahydrofolate reductase, gene polymorphisms, colorectal cancer.