

# ПОЛНОГЕНОМНОЕ АССОЦИАТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Д.Р. КАЙДАРОВА<sup>1,2</sup>, Н.А. ОМАРБАЕВА<sup>1,2</sup>, Д.Х. ОМАРОВ<sup>2</sup>, А.Ж. АБДРАХМАНОВА<sup>1</sup>,  
К.К. СМАГУЛОВА<sup>1</sup>, Т.Г. ГОНЧАРОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Рак молочной железы (РМЖ) является одной из основных проблем здравоохранения в Республике Казахстан. Для выявления генетических факторов, способствующих развитию РМЖ в Казахстане и во всем мире, проводятся полногеномные ассоциативные исследования (англ. genome-wide association studies, GWAS). Метод GWAS последовательно помогает находить связь между определенными однонуклеотидными полиморфизмами (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) в геноме и развитием патологических состояний, в том числе РМЖ, выявив более 170 геномных участков. Помимо поиска локусов, ассоциированных с РМЖ, эти исследования также расширили наше понимание наследственности РМЖ с помощью SNP, расположенных в регуляторных зонах, а также идентификации вариантов ДНК, ассоциированных с метаболизмом лекарственных средств в целях персонализации лечения.

**Цель исследования** – освещение ключевых концепций современных методов в области генетики на основе GWAS.

**Методы:** Проведен поиск данных литературы в базах PubMed, Scopus, GWAS Catalog Cochrane Database of Systematic Reviews и др. для отбора и анализа релевантной информации.

**Результаты:** В статье описаны значимые GWAS исследования в области РМЖ, описаны определенные гены, ассоциированные с развитием заболевания, выявлены недостатки, а также были идентифицированы дальнейшие стратегии развития GWAS в Республике Казахстан.

**Заключение:** Результаты GWAS помогли улучшить наше понимание биологических механизмов, способствующих риску развития РМЖ, и в конечном итоге могут привести к разработке новых целевых методов лечения этого заболевания.

**Ключевые слова:** рак молочной железы (РМЖ), полногеномные ассоциированные исследования (GWAS), однонуклеотидный полиморфизм (SNP), полигенный индекс риска (PRS).

**Введение:** Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. В 2020 году во всем мире диагноз был установлен у 2,3 млн. женщин [1]. С 2011 года РМЖ занимает первое ранговое место в структуре частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями в Республике Казахстан (РК), по статистическим данным показателей онкологической службы РК за 2021 год, в структуре заболевших РМЖ составил 15,4 % среди обеих полов, среди женщин данный показатель равен 27,1%. В структуре причин смерти населения, РМЖ занимает третью позицию, составляя 8,7% [2]. Несмотря на увеличение доли выявления случаев на I-II стадии с помощью скрининга РМЖ, не удается достичь высоких показателей 5-летней выживаемости. Так, в странах ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития) показатель 5-летней выживаемости – более 85,0%, а в РК он не превышает 68,4% [3]. Генетический набор индивидуума является основным компонентом в определении риска развития заболевания. Чтобы лучше понять генетические факторы, способствующие развитию РМЖ, проводятся полногеномные ассоциативные исследования (англ. genome-wide association studies, GWAS) для выявления генетических вариантов, связанных с этим заболеванием. Исследования GWAS проводятся с начала 2000-х годов. В GWAS используются микрочипы или технологии секвенирования для скрининга сотен тысяч или даже

миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP) и других вариантов в геноме человека для поиска локусов генов, связанных с заболеваниями. GWAS обычно основывается на гипотезе “распространенное заболевание – распространенная вариация” с использованием подхода “случай–контроль” (рисунок 1) [4].

Рисунок 1 показывает корреляционную связь между частотой аллелей и тяжестью заболевания. Соответственно, заболеваний с менделевским типом наследования (левый круг сверху) имеют сильное влияние на пациента, однако частота таких мутаций очень редка. С другой стороны, встречаются очень редкие и малоэффективные варианты (левый круг снизу), эти черты сдерживают установление достоверной корреляции между фенотипом и генотипом. GWAS были сосредоточены на идентификации нескольких генетических вариантов, которые можно разделить на распространенные варианты, связанные с высоким влиянием (правый круг сверху) и распространенные варианты с явным низким влиянием на здоровье человека (правый круг снизу) [5]. Чтобы определить корреляционную связь SNP с заболеванием, аллельная частота исследуемых маркеров SNP должна значительно отличаться между группой наблюдения и контрольной группой [4]. Для визуализации результатов GWAS в зависимости от расположения хромосом, используются Графики Манхэттена (рисунок 2) [6].

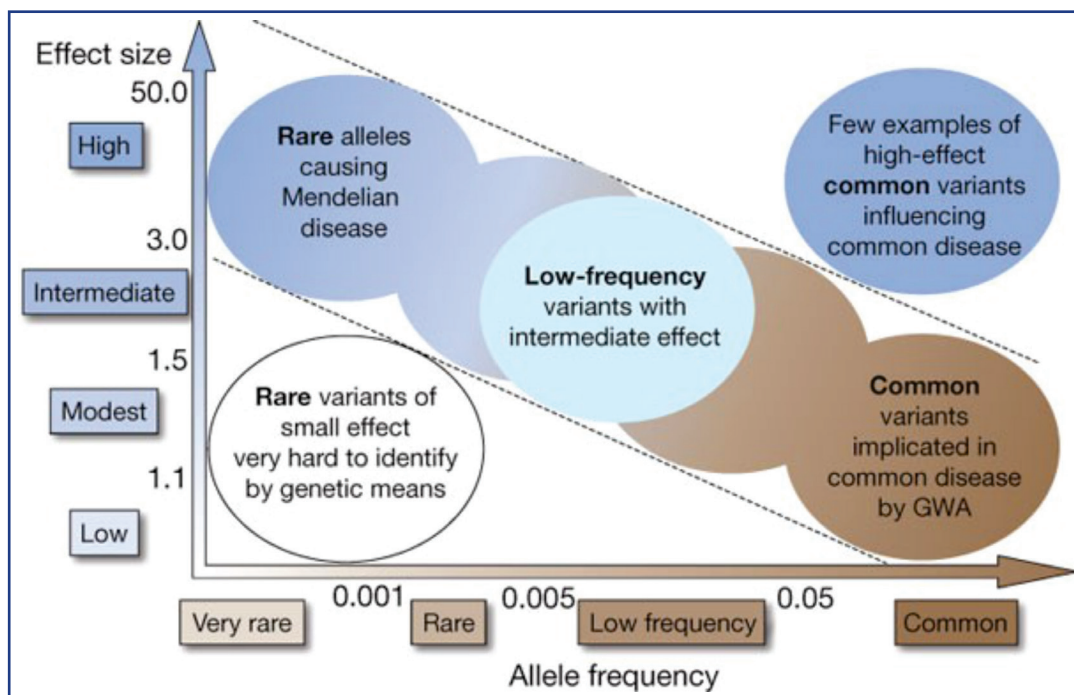


Рисунок 1 – Особенности генетических вариантов и корреляция с тяжестью болезни [5]

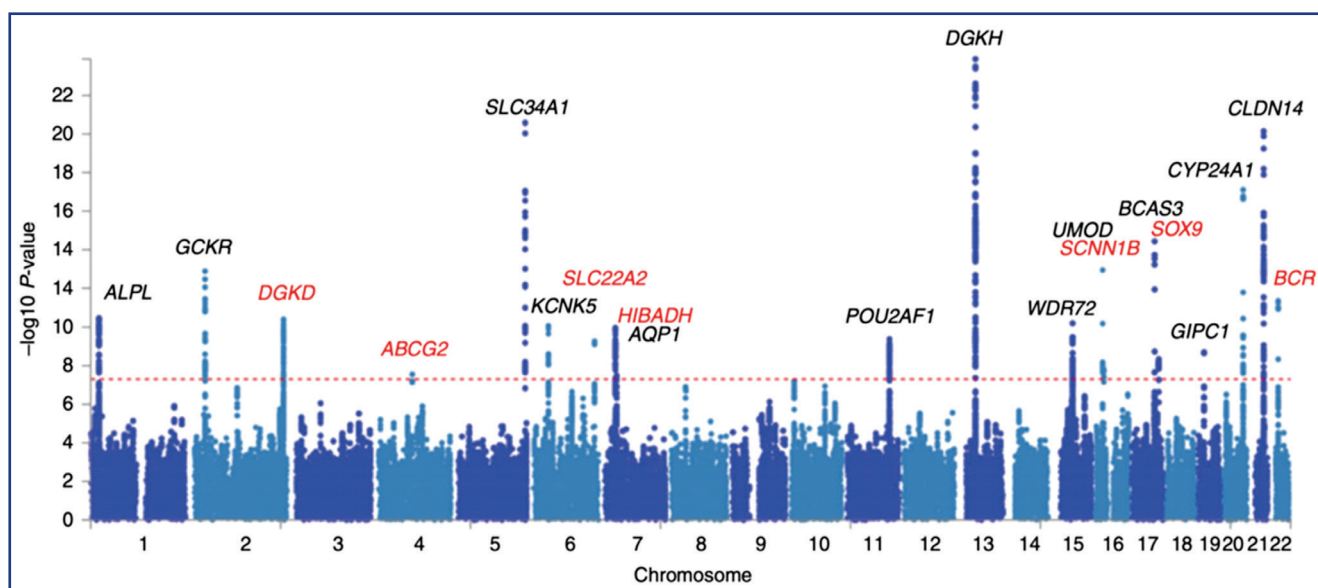


Рисунок 2 – Иллюстрация Манхэттенской диаграммы, изображающей несколько тесно связанных локусов. Каждая точка представляет собой SNP, ось X показывает геномное расположение, а ось Y – уровень ассоциации [7]

Толчком к началу GWAS послужило развитие технологий высокоточного генотипирования и завершение проекта «Геном человека» в 2003 году, который предоставил эталонную последовательность генома, что позволило исследователям выявить генетические вариации, связанные со сложными заболеваниями и признаками [8].

Первое успешное GWAS исследование было опубликовано в 2005 году, которое выявило генетические варианты, связанные с возрастной макулярной дегенерацией [9].

С тех пор исследования GWAS проводились для широкого спектра заболеваний и состояний, включая болезни сердца, диабет, болезнь Альцгеймера и многие виды рака.

Технология, используемая для GWAS, также развивалась с течением времени: новые методы позволяют анализировать большие наборы данных и выявлять более сложные генетические ассоциации [10].

Первое в мире GWAS-исследование при РМЖ было опубликовано в 2007 году и выявило новые локусы предрасположенности. В исследовании были изучены данные 4398 больных с РМЖ и 4316 испытуемых контрольной группы. Всего было проанализировано 227876 SNP, что составило покрытие приблизительно 77% известных общих SNP у европейцев при  $r^2 > 0,5$ . В результате обнаружены пять новых независимых локусов, связанных с РМЖ ( $P < 10^{-7}$  с использованием стратифицированного теста Cochran-Armitage). Гены FGFR2, TNRC9/TOX3, MP3K1 и LSP1, обнаруженные во-

круг четырех локусов, идентифицированы как гены риска РМЖ. Наиболее сильно ассоциированный SNP находился в интроне 2 гена FGFR2, рецепторной тирозинкиназы, которая амплифицируется и сверхэкспрессируется в 5-10% опухолей молочной железы [11]. Локус 16q содержит гены-кандидаты TNRC9/TOX3 и LOC643714. TNRC9/TOX3 играет немаловажную роль в различных клеточных процессах, включая регуляцию генов и транскрипционный контроль [12]. MAP3K1, расположенный в локусе 5q, является геном, участвующим в сигнальной трансдукции, и ранее не сообщалось о его участии в развитии рака. LSP1 расположен в локусе 11p и представляет собой цитоскелетный белок, связывающий F-актин, экспрессируемый в кровеносных и эндотелиальных клетках. Другие доказательства ассоциации указывают на SNP вокруг гена H19, материнского импринтированного гена, который кодирует нетранслируемую мРНК, тесно вовлеченную в регуляцию IGF2. Пятый локус представляет собой интервал в 110 кб, не содержащий известных генов и расположенный в геномной области 8q24. Несмотря на отсутствие генов в сегменте 110 кб, область 8q24 содержит локусы, также ассоциированные с раком простаты и колоректальным раком [11].

В 2009 году для получения более глубоких знаний о генетических факторах, контролирующих развитие РМЖ, был создан проект «Совместное исследование онкологических генов и окружающей среды» (англ. collaborative oncological gene-environment study, COGS) путем сотрудничества четырех консорциумов. Проект состоял из мета-анализа девяти GWAS с участием 10 052 случаев РМЖ и 12 575 контролей. 29 807 случаев SNP были отобраны для дальнейшего генотипирования, также были добавлены результаты 41 исследования Консорциума по борьбе с раком молочной железы (англ. Breast Cancer Association Consortium, BCAC) с использованием 45 290 случаев и 41 880 контролей в популяции европейского происхождения. В результате совместных усилий SNP был выявлен в 41 новом локусе предрасположенности к РМЖ с геномной значимостью ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) [13].

Несмотря на имеющиеся успехи GWAS в выявлении множеств генетических вариантов, существует разрыв между способностью обнаруживать эти ассоциации и способностью осмысленно интерпретировать их биологическое значение [14]. В настоящее время проблемы, стоящие перед GWAS, включают определение ассоциаций локусов для решения задач, поставленных перед исследователями [15, 16]. Новая тенденция в идентификации локусов восприимчивости продвинулась вперед, чтобы точно описать функциональные эффекты и гены-мишени. Хотя идентификация распространенных вариантов риска является развивающейся областью, она позволит создать рутинный метод скрининга для более ранней диагностики и направить стратегии лечения РМЖ. Связь SNP с определенным заболеванием получило название – полигенный индекс риска (polygenic risk score, PRS).

Основной проблемой при разработке и использовании PRS является обеспечение того, чтобы они одинаково подходили пациентам всех этнических групп. Если PRS не будут надлежащим образом исследованы, их использование в этих группах населения будет огра-

ничено, что еще больше усугубит существующие этнические различия в системах здравоохранения [17].

В исследованиях Wang S. и др. большинство вариантов генов, связанных с РМЖ было обнаружено у представителей европеоидной популяции. Однако многие из этих генетических рисков не передаются другим популяциям, при этом некоторые варианты вызывают риск в одной популяции и являются защитными в другой. Данное исследование показало, что из примерно 100 вариантов выявленных вариаций увеличивающие риск РМЖ у европейцев и азиатов, 30-40% были защитными в популяции африканского происхождения [18]. Эти исследования свидетельствуют о том, что исследования GWAS следует проводить с учетом специфики популяции, особенно у лиц не европейского происхождения, при этом учитывается все наследственные факторы, поскольку стратификация риска автоматическим образом не переносится из одной популяции в другую.

Поскольку PRS являются относительно новыми в прогнозировании риска РМЖ, еще предстоит определить наилучший подход к доведению персонализированной оценки риска до сведения пациента, и хотя ли пациенты знают эту информацию по сравнению со стандартным скринингом. PROCAS (Прогнозирование риска развития рака при скрининге), WISDOM (Информирование женщин о необходимости скрининга в зависимости от показателей риска) и MyPeBS (Мой персонализированный скрининг молочной железы) – всё это крупномасштабные исследования, в которых изучается целесообразность определения PRS при РМЖ и то, как можно облегчить клиническое внедрение [19].

**Материалы и методы:** Проведен поиск данных литературы в базах PubMed, Scopus, GWAS Catalog Cochrane Database of Systematic Reviews и др., глубина поиска составила 20 лет, с фокусом на современные публикации.

**Критерии включения:**

– Исследования, опубликованные в течение последних 10 лет (с 2013 по 2023 год).

– Исследования, которые использовали GWAS для анализа генетических факторов, связанных с развитием РМЖ.

– Исследования, которые предоставляют достаточно достоверные данные для анализа.

**Критерии исключения:**

– Исследования, которые не фокусируются на генетических факторах, связанных с РМЖ.

– Исследования, которые не предоставляют достаточно достоверных данных для анализа.

Поиск совершен с использованием следующих ключевых слов: «рак молочной железы», «полногеномные ассоциированные исследования (англ. Genome-Wide Association Studies, GWAS)», «однонуклеотидный полиморфизм (англ. Single Nucleotide Polymorphism, SNP)», «полигенный индекс риска (англ. polygenic risk score, PRS)» и др.

**Результаты:** На основе использованных критериев исключения и включения, ключевых слов в базах PubMed, Scopus, GWAS Catalog Cochrane Database of Systematic Reviews и др., нами было отобрано 11 значимых публикаций [20 - 30]. Результаты 8 исследований, в которых отражены конкретные данные по исследованию, представлены в таблице 1.



**Таблица 1 – Перечень значимых публикаций GWAS с выявленными SNP, ассоциированных с развитием РМЖ**

Авторы	Название исследования	Год публикации	Количество новых SNP обнаружено	Примеры обнаруженных SNP	Расположение SNP
Michailidou K. et al.	Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk [13]	2013	41	rs4808801	ELL
				rs3760982	LYPD5, KCNN4
				rs132390	EMID1
				rs6001930	MRTFA
				rs13387042	RN7SKP43, LINC01921
Michailidou K. et al.	Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer [20]	2015	15	rs6507583	SETBP1
				rs6507583	
				rs12405132	RNF115
Palomba G. et al.	Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population [21]	2015	2	rs2912780	FGFR2
				rs2193094	TOX3
Han M.R. et al.	Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci [22]	2016	2	rs12118297	LINC02801, LMO4
				rs16992204	LINC01426, LINC00160
Couch F.J. et al.	Identification of four novel susceptibility loci for estrogen receptor negative breast cancer [23]	2016	4	rs67073037	WDR43
				rs6562760	RNY1P8, MARK2P12
				rs188686860	CLK1/PPIL3
				rs115635831	PPIL3
Michailidou K.	Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci [25]	2017	65	rs60954078	ESR1, CCDC170
				rs141061110	FOXN3, FOXN3-AS1
				rs2965183	GATAD2A
Milne R.L. et al.	Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer [26]	2017	10	rs200648189	NCOA1
				rs6569648	L3MBTL3
				rs66823261	RPL23AP53
				rs17350191	ANXA13
Zhang H. et al.	Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses [29]	2020	32	rs5776993	GSTM2
				rs13277568	TRPS1
				rs4742903	SMC2

**Обсуждение:** К 2015 году насчитывалось более 90 установленных локусов предрасположенности к РМЖ, выявленных с помощью GWAS исследований. Ежегодно публикуются данные, выявляющие новые локусы восприимчивости, так к 2020 году их количество превышало 200 локусов (Таблица 1).

Группа исследователей провела мета-анализ, ограниченный женщинами европейского происхождения. Они работали с 11 GWAS, включающими 15 748 случаев РМЖ и 18 084 контрольных случая, а также дополнительно использовали данные из 41 исследования включавшее 46 785 случаев и 42 892 контрольных случая, генотипированных для оценки более 11 миллионов SNP. В результате было выявлено 15 новых локусов, связанных с РМЖ ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) (Таблица 1) [20]. Следуя предположению, что анализ генетически однородной популяции может представлять собой дополнительный подход для выявления аллелей с низкой пенетрантностью, проведено исследование GWAS, где сравнивали данные 1431 пациентки с Сардинии с BRCA1/2-отрицательным РМЖ и 2171 здоровых пациенток. Всего было проанализировано 2 067 645 SNP. В исследовании сделан вывод о роли TNRC9/TOX3 и FGRF2 как генов предрасположенности у пациентов с РМЖ BRCA1/2-типа из сардинской популяции (Таблица 1) [21]. Это согласуется с распространенным мнением о том, что пациентки с РМЖ из разных регионов могут иметь различный генетический фон, который влияет на риск заболевания, обусловленный экспрессией генов предрасположенности с низкой пенетрантностью.

В 2016 году были опубликованы три GWAS-исследования, описывающих новые генетические локусы предрасположенности. Одно исследование включало 14 224 случая с РМЖ и 14 829 здоровых женщин Восточной Азии, где было обнаружено, что два SNP в двух локусах связаны с риском развития РМЖ на уровне значимости для всего генома, (один в 1p22.3, а другой в 21q22.12) (Таблица 1) [22]. Мета-анализ 11 GWAS исследований, включающих 4939 случаев гормон-отрицательных РМЖ и 14 352 контроля, в сочетании с 7333 случаями гормон-отрицательным и 42 468 контролями и 15 252 носителями мутации BRCA1, генотипированных на основании исследования iCOGS (Совместное исследование онкологических генов, от англ. Collaborative Oncological Gene-environment Study), выявил четыре ранее не идентифицированных локуса: 13q22 (KLF5), 2p23.2 (WDR43) и 2q33 (PPIL3) – с значимой геномной ассоциацией (Таблица 1) [23].

GWAS также может быть полезен для выявления SNP, связанных с ответом на антрациклин-содержащую неоадьювантную химиотерапию у больных РМЖ. Было выявлено два SNP, которые были значительно связаны с патологическим полным ответом после неоадьювантной химиотерапии. При анализе геномной структуры 401 пациенток, получивших лечение на основе антрациклинов, обнаружено, что только один SNP, расположенный в гене WT1, был связан с патологическим полным ответом, что позволяет предположить, что ген WT1 может быть потенциальной мишенью неоадьювантной терапии на основе антрациклинов при РМЖ [24].

65 новых локусов восприимчивости было идентифицировано в исследовании, проведенном Michailidou и др. (2017), и еще 10 – в исследовании Milne и др. (2017), в результате чего общее число известных генетических вариантов превысило 170 (Таблица 1) [25, 26].

Ferreira и др. (2019) идентифицировали 26 генов, которые никогда не были обнаружены и могут быть мишенью для всех вариантов генов риска РМЖ. В результате исследования было обнаружено, что семь областей связаны со всеми фенотипами РМЖ, а четыре области были связаны с гормон-отрицательными РМЖ [27]. Кроме того, Мортон и др. (2017) подтвердили, что ген TAGLN (rs74949440) на хромосоме 11q23 и ген RPS6KC1 (rs17020562) на хромосоме 1q32.3 были значительно связаны с риском развития РМЖ у женщин, которым в детстве была проведена лучевая терапия на грудную клетку по поводу любой злокачественной патологии [28]. В ходе исследования Н. Zhang и др. были изучены гены более 133 000 женщин с РМЖ и 113 000 контроля, а также более 18 000 женщин с мутацией в гене BRCA1. В результате выявлены 32 новых SNP, увеличивающих риск развития РМЖ, причём 5 из этих локусов продемонстрировали обратную связь с гормон-позитивным и гормон-отрицательным РМЖ. Авторы полагают, что эти результаты позволяют лучше понять генетическую предрасположенность к подтипам РМЖ и послужат основой для разработки полигенных шкал риска для конкретных подтипов (Таблица 1) [29].

К настоящему времени в РК проведены пилотные проекты с использованием малой когорты по изучению полиморфизмов, связанных с развитием РМЖ [30]. В период с 2021 по 2023 г. нами проводится GWAS исследование, в которое включены более 1300 женщин казахской популяции с диагнозом РМЖ, в рамках научно-технической программы “Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан”, инициированной МЗ и МОН РК. Проект находится на стадии анализа данных и выявления полиморфизмов, характерных для женщин казахской популяции.

**Заключение:** В заключение можно сказать, что исследование методом GWAS играют важную роль в понимании генетических основ РМЖ. Благодаря этим исследованиям было обнаружено множество генетических вариантов, связанных с повышенным риском развития РМЖ. GWAS позволяют нам лучше понять биологические механизмы, лежащие в основе РМЖ, и предоставляют новые возможности для разработки индивидуализированных подходов к диагностике, профилактике и лечению данного заболевания. Более глубокое понимание генетических основ РМЖ, достигнутое благодаря данным, полученным при помощи GWAS, открывает новые перспективы в борьбе с РМЖ.

#### Список использованных источников:

1. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Рак молочной железы: информационный бюллетень. – 12 июля 2023 г. [Vsemirnaya organizaciya zdorvooxraneniya (VOZ). Rak molochnoj zhelezy: informacionnyj byulleten'. – 12 iyulya 2023 g. (in Russ)]. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. 25.09.2023
2. Кайдарова Д.Р., Шатковская О.В., Оңғарбаев Б.Т., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е., Жылқайдарова А.Ж., Лаврентьева И.К., Саги М.С. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2021 год: Статистические и аналитические материалы – Алматы: КазНИИОур, 2022. – 226 с. [Kajdarova D.R., Shatkovskaja O.V., Ongarbaev B.T., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E., Zhylkajdarova A.Zh.,

Laurent'eva I.K., Sagi M.S. Pokazateli onkologicheskoy sluzhby Respubliki Kazahstan za 2021god: Statisticheskie i analiticheskie materialy. – Алматы: КазНИИОур, 2022. – 226 с. (in Russ)]. <https://onco.kz/news/pokazateli-onkologicheskoy-sluzhby-respubliki-kazahstan-za-2020-god/>

3. Screening, survival and mortality for breast cancer. OECD Indicators: Paris, OECD Publishing, 2017. – P. 216. <https://doi.org/10.1787/19991312>
4. Uffelmann E., Huang Q.Q., Munung N.S., Vries J., Okada Y., Martin A.R., Martin H.C., Lappalainen T., Posthuma D. Genome-wide association studies // *Nat. Rev. Methods Primers*. – 2021. – Vol. 59. – P. 1-21. <https://doi.org/10.1038/s43586-021-00056-9>
5. Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorf L.A., Hunter D.J., McCarthy M.I., Ramos E.M., Cardon L.R., Chakravarti A., Cho J.H., Guttmacher A.E., Kong A., Kong A., Kruglyak L., Mardis E., Rotimi C.N., Slatkin M., Valle D., Whittemore A.S., Boehnke M., Visscher P.M. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature*. – 2009. – Vol. 461(7265). – P. 747-753. <https://doi.org/10.1038/nature08494>
6. Reed E., Nunez S., Kulp D., Qian J., Reilly M.P., Foulkes A.S. A guide to genome-wide association analysis and post-analytic interrogation // *Statistics in medicine*. – 2015. – Vol. 34(28). – P. 3769–3792. <https://doi.org/10.1002/sim.6605>
7. Howles S.A., Wiberg A., Goldsworthy M., Bayliss A.L., Gluck A.K., Ng M., Groat E., Tanikawa C., Kamatani Y., Terao G., Takahashi A., Kubo M., Matsuda K., Thakker R.V., Turney B.W., Furniss D. Genetic variants of calcium and vitamin D metabolism in kidney stone disease // *Nature communications*. – 2019. – Vol. 10(1). – P. 5175. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13145-x>
8. Green E.D., Watson J.D., Collins F.S. Human Genome Project: Twenty-five years of big biology // *Nature*. – 2015. – Vol. 526(7571). – P. 29-31. <https://doi.org/10.1038/526029a>
9. Klein R.J., Zeiss C., Chew E.Y., Tsai J.Y., Sackler R.S., Haynes C., Henning A.K., SanGiovanni J.P., Mane S.M., Mayne S.T., Bracken M.B., Ferris F.L., Ott J., Barnstable C., Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration // *Science*. – 2005. – Vol. 308(5720). – P. 385–389. <https://doi.org/10.1126/science.1109557>
10. Welter D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Junkins H., Klemm A., Flicek P., Manolio T., Hindorf L., Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations // *Nucleic acids research*. – 2014. – Vol. 42. – P. 1001-1006. <https://doi.org/10.1093/nar/gkt1229>
11. Easton D.F., Pooley K.A., Dunning A.M., Pharoah P.D., Thompson D., Ballinger D.G., Struwing J.P., Morrison J., Field H., Luben R., Wareham N., Ahmed S., Healey C.S., Bowman R., Meyer K.B., Haiman C.A., Kolonel L.K., Henderson B.E., Le Marchand L., Ponder B.A. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci // *Nature*. – 2007. – Vol. 447(7148). – P. 1087-1093. <https://doi.org/10.1038/nature05887>
12. Shan J., Dsouza S.P., Bakhr S., Al-Azwani E.K., Ascierio M.L., Sastry K.S., Bedri S., Kizhakayil D., Aigha I.I., Malek J., Al-Bozom I., Gehani S., Furtado S., Mathiowitz E., Wang E., Marincola F.M., Chouchane L. TNRC9 downregulates BRCA1 expression and promotes breast cancer aggressiveness // *Cancer Res*. – 2013. – Vol. 73(9). – P. 2840-2849. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
13. Michailidou K., Hall P., Gonzalez-Neira A., Ghoussaini M., Dennis J., Milne R.L., Schmidt M.K., Chang-Claude J., Bojesen S.E., Bolla M.K., Wang Q., Dicks E., Lee A., Turnbull C., Rahman N., Fletcher O., Peto J., Gibson L., Dos Santos Silva I., Easton D.F. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk // *Nat. Genet*. – 2013. – Vol. 45(4). – P. 353–361. <https://doi.org/10.1038/ng.2563>
14. Qian D.C., Byun J., Han Y., Greene C.S., Field J.K., Hung R.J., Brhane Y., Mclaughlin J.R., Fehring G., Landi M.T., Rosenberger A., Bickeböller H., Malhotra J., Risch A., Heinrich J., Hunter D.J., Henderson B.E., Haiman C.A., Schumacher F.R., Eeles R.A., Amos C.I. Identification of shared and unique susceptibility pathways among cancers of the lung, breast, and prostate from genome-wide association studies and tissue-specific protein interactions // *Hum. Mol. Genet*. – 2015. – Vol. 24(25). – P. 7406-7420. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv440>
15. Uitterlinden A.G. An Introduction to Genome-Wide Association Studies: GWAS for Dummies // *Seminars in reproductive medicine*. – 2016. – Vol. 34(4). P. 196–204. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585406>
16. Wang M.H., Cordell H.J., Van Steen K. Statistical methods for genome-wide association studies // *Seminars in cancer biology*. – 2019. – Vol. 55. P. 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.04.008>
17. Martin A.R., Kanai M., Kamatani Y., Okada Y., Neale B.M., Daly M.J. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities // *Nat. Genet*. – 2019. – Vol. 51(4). – P. 584-591. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0379-x>
18. Wang S., Qian F., Zheng Y., Ogundiran T., Ojengbede O., Zheng W., Blot W., Nathanson K.L., Nemesius B., Amb S., Olopade O.I., Huo D. Genetic variants demonstrating flip-flop phenomenon and breast cancer risk prediction among women of African ancestry // *Breast Cancer Res. Treat*. – 2018. – Vol. 168(3). – P. 703-712. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4638-1>
19. Saghathian M., Abehsera M., Yamgnane A., Geyl C., Gauthier E., Hélin V., Bazire M., Villoing-Gaudé L., Reyes C., Gentien D., Golmard L., Stoppa-Lyonnet D. Feasibility of personalized screening and prevention recommendations in the general population through breast cancer risk as-

- essment: results from a dedicated risk clinic // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2022. – Vol. 192(2). – P. 375-383. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06445-8>
20. Michailidou K., Beesley J., Lindstrom S., Canisius S., Dennis J., Lush M.J., Maranian M.J., Bolla M.K., Wang Q., Shah M., Perkins B.J., Czene K., Eriksson M., Darabi H., Brand J.S., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G., Flyger H., Nielsen S.F., Rahman N., Easton D.F. Genome-wide association analysis of more than 120,000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer // *Nat. Genet.* – 2015. – Vol. 47(4). – P. 373-380. <https://doi.org/10.1038/ng.3242>
21. Palomba G., Loi A., Porcu E., Cossu A., Zara I., Budroni M., Dei M., Lai S., Mulas A., Olmeo N., Ionta M.T., Atzori F., Cuccuru G., Pitzalis M., Zoledziewska M., Olla N., Lovicu M., Pisano M., Abecasis G.R., Uda M., Palmieri G. Genome-wide association study of susceptibility loci for breast cancer in Sardinian population // *BMC cancer.* – 2015. – Vol. 15. – P. 383. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1392-9>
22. Han M.R., Long J., Choi J.Y., Low S.K., Kweon S.S., Zheng Y., Cai Q., Shi J., Guo X., Matsuo K., Iwasaki M., Shen C.Y., Kim M.K., Wen W., Li B., Takahashi A., Shin M.H., Xiang Y.B., Ito H., Kasuga Y., Zheng W. Genome-wide association study in East Asians identifies two novel breast cancer susceptibility loci // *Hum. Mol. Genet.* – 2016. – Vol. 25(15). – P. 3361-3371. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw164>
23. Couch F.J., Kuchenbaecker K.B., Michailidou K., Mendoza-Fandino G.A., Nord S., Lilyquist J., Olsword C., Hallberg E., Agata S., Ahsan H., Aittomäki K., Ambrosone C., Andrulis I.L., Anton-Culver H., Arndt V., Arun B.K., Arver B., Barile M., Barkardottir R.B., Barrowdale D., Antoniou A.C. Identification of four novel susceptibility loci for oestrogen receptor negative breast cancer // *Nat. Comm.* – 2016. – Vol. 7. – P. 11375. <https://doi.org/10.1038/ncomms11375>
24. Wu L., Yao L., Zhang H., Ouyang T., Li J., Wang T., Fan Z., Fan T., Lin B., Yin C.C., Xie Y. A genome-wide association study identifies WT1 variant with better response to 5-fluorouracil, pirarubicin and cyclophosphamide neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7(4). – P. 5042-5052. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5837>
25. Michailidou K., Lindström S., Dennis J., Hui S., Kar S., Lemaçon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A., Bolla M.K., Wang Q., Tyrer J., Dicks E., Lee A., Wang Z., Allen J., Keeman R., Eilber U., French J.D., Easton D.F. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci // *Nature.* – 2017. – Vol. 551(7678). – P. 92-94. <https://doi.org/10.1038/nature24284>
26. Milne R.L., Kuchenbaecker K.B., Michailidou K., Beesley J., Kar S., Lindström S., Hui S., Lemaçon A., Soucy P., Dennis J., Jiang X., Rostamianfar A., Finucane H., Bolla M.K., McGuffog L., Wang Q., Aalfs C.M., Adams M., Adlard J., Simard J. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer // *Nat. Genet.* – 2017. – Vol. 49(12). – P. 1767-1778. <https://doi.org/10.1038/ng.3785>
27. Ferreira M.A., Gamazon E.R., Al-Ejeh F., Aittomäki K., Andrulis I.L., Anton-Culver H., Arason A., Arndt V., Aronson K.J., Arun B.K., Asseryanis E., Az-zollini J., Balmaña J., Barnes D.R., Barrowdale D., Beckmann M.W., Behrens S., Benitez J., Bermisheva M., Biakowska K., Chenevix-Trench G. Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer // *Nat. Comm.* – 2019. – Vol. 10(1). – P. 1741. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-08053-5>
28. Morton L.M., Sampson J.N., Armstrong G.T., Chen T.H., Hudson M.M., Karlins E., Dagnall C.L., Li S.A., Wilson C.L., Srivastava D.K., Liu W., Kang G., Oeffinger K.C., Henderson T.O., Moskowitz C.S., Gibson T.M., Merino D.M., Wong J.R., Hammond S., Neglia J.P., Robison L.L. Genome-Wide Association Study to Identify Susceptibility Loci That Modify Radiation-Related Risk for Breast Cancer After Childhood Cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2017. – Vol. 109(11). – P. 58. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx058>
29. Zhang H., Ahearn T.U., Lecarpentier J., Barnes D., Beesley J., Qi G., Jiang X., O'Mara T.A., Zhao N., Bolla M.K., Dunning A.M., Dennis J., Wang Q., Ful Z.A., Aittomäki K., Andrulis I. L., Anton-Culver H., Arndt V., Aronson K.J., Arun B.K., Garcia-Closas M. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses // *Nat. Genet.* – 2020. – Vol. 52(6). – P. 572-581. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0609-2>
30. Kairov U., Molkenov A., Sharip A., Rakhimova S., Seidualy M., Rhie A., Kozhamkulov U., Zhabagin M., Kim J.I., Lee J.H., Terwilliger J.D., Seo J.S., Zhumadilov Z., Akilzhanova A. Whole-Genome Sequencing and Genomic Variant Analysis of Kazakh Individuals // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13. – P. 902804. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.902804>

## АНДАТПА

### СҮТ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ГЕНОМДЫҚ АССОЦИАТИВТІ ЗЕРТТЕУІ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Д.Р. Қайдарова<sup>1,2</sup>, Н.А. Омарбаева<sup>1,2</sup>, Д.Х. Омаров<sup>2</sup>, Ә.Ж. Әбдірахманова<sup>1</sup>, Қ.Қ. Смағұлова<sup>1</sup>, Т.Г. Гончарова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>«Қазақ онкология және радиология ғылыми-зерттеу институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;  
<sup>2</sup>С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

**Өзектілігі:** Сүт безі обыры (СБО) Қазақстан Республикасындағы денсаулық сақтаудың негізгі проблемаларының бірі болып табылады. Қазақстанда және бүкіл әлемде сүт безі қатерлі ісігінің дамуына ықпал ететін генетикалық факторларды анықтау үшін геномдық ассоциативті зерттеулер жүргізілуде (ағылш. *genome-wide association studies, GWAS*). GWAS әдісі белгілі бір бір нуклеотидті полиморфизмдер арасындағы байланысты табуға көмектеседі (ағылш. *Single Nucleotide Polymorphism, SNP*) геномда және патологиялық жағдайлардың дамуында, соның ішінде СБО, 170-тен астам геномдық учаскелерді анықтау. СБО-мен байланысты локустарды іздеуден басқа, бұл зерттеулер реттеуші аймақтарда орналасқан SNP арқылы СБО тұқым қуалаушылық туралы түсінігімізді, сондай-ақ емдеуді жекелендіру мақсатында дәрілік заттардың метаболизмімен байланысты ДНҚ нұсқаларын анықтауды кеңейтті.

**Зерттеудің мақсаты** – GWAS негізіндегі генетика саласындағы заманауи әдістердің негізгі тұжырымдамаларын қамту.

**Әдістері:** Түісті ақпаратты іріктеу және талдау үшін PubMed, Scopus, WOS Catalog Cochrane database of Systematic Reviews және т.б. базаларында әдебиет деректерін іздеу жүргізілді.

**Нәтижелері:** Мақалада СБО саласындағы маңызды GWAS зерттеулері сипатталған, аурудың дамуымен байланысты белгілі бір гендер сипатталған, кемшіліктер анықталған, сондай-ақ Қазақстан Республикасында GWAS одан әрі даму стратегиялары анықталған.

**Қорытынды:** GWAS нәтижелері сүт безі қатерлі ісігінің даму қаупіне ықпал ететін биологиялық механизмдер туралы түсінігімізді жақсартуға көмектесті және сайып келгенде, ауруды емдеудің жаңа мақсатты әдістерінің дамуына әкелуі мүмкін.

**Түйінді сөздер:** Сүт безі обыры, толық геномдық қауымдастырылған зерттеулер (*Genome-Wide Association Studies*), бір нуклеотидті полиморфизм (*Single Nucleotide polymorphism*), полигендік тәуекел индексі (*polygenic risk score*).

## ABSTRACT

### GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY IN BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

D.R. Kaidarova<sup>1,2</sup>, N.A. Omarbayeva<sup>1,2</sup>, D.H. Omarov<sup>2</sup>, A.J. Abdrakhmanova<sup>1</sup>, K.K. Smagulova<sup>1</sup>, T.G. Goncharova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazakh Institute of Oncology and Radiology» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan;  
<sup>2</sup>S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NCJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** Breast cancer (BC) is one of the major health problems in the Republic of Kazakhstan. Genome-wide association studies (GWAS) are used to identify genetic factors contributing to breast cancer development in Kazakhstan and worldwide. The GWAS method consistently helps



to find associations between certain single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the genome and the development of pathological conditions, including breast cancer, by identifying more than 170 genomic sites. In addition to searching for loci associated with BC, these studies have expanded our understanding of BC heritability using SNPs located in regulatory areas and identifying DNA variants associated with drug metabolism for treatment personalization purposes.

**The study aimed to highlight the key concepts of modern methods in genetics based on GWAS.**

**Methods:** A literature search in PubMed, Scopus, GWAS Catalog, Cochrane Database of Systematic Reviews, etc., was performed to select and analyze relevant information

**Results:** The article describes significant GWAS studies in the field of breast cancer, describes certain genes associated with the development of the disease, identifies shortcomings, and identifies further strategies for the development of GWAS in the Republic of Kazakhstan

**Conclusion:** The results of this study have improved our understanding of the biological mechanisms that contribute to breast cancer risk and may ultimately lead to the development of new targeted therapies for the disease

**Keywords:** Breast cancer, Genome-Wide Association Studies (GWAS), Single Nucleotide Polymorphism (SNP), polygenic risk score (PRS).

---

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Исследование профинансировано в рамках научно-технической программы ПЦФ МЗ РК OR12165486

«Национальная программа внедрения персонализированной и превентивной медицины в Республике Казахстан».

**Вклад авторов:** вклад в концепцию – Кайдарова Д.Р., Абдрахманова А.Ж.; научный дизайн – Гончарова Т.Г., Омарбаева Н.А., Смагулова К.К.; исполнение заявленного научного исследования – Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Омаров Д.Х., Абдрахманова А.Ж., Смагулова К.К., Гончарова Т.Г.; интерпретация заявленного научного исследования – Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Омаров Д.Х., Абдрахманова А.Ж., Смагулова К.К., Гончарова Т.Г.; создание научной статьи – Кайдарова Д.Р., Омарбаева Н.А., Абдрахманова А.Ж., Смагулова К.К., Гончарова Т.Г., Омаров Д.Х.

**Сведения об авторах:**

**Кайдарова Дильяра Радиковна** – д.м.н., профессор, академик НАН РК, Председатель Правления АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77272921064, e-mail: dilyara.kaidarova@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0969-5983;

**Омарбаева Назгуль Айдарбековна** – врач-онколог Центра опухолей молочной железы (ЦОМЖ) АО «КазНИИОиР», сотрудник отдела науки КазНИИОиР, Алматы, Республика Казахстан, тел. +77051307339, e-mail: nazgulek87@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5500-1495;

**Омаров Дильяр Хакимович (корреспондирующий автор)** – врач-интерн, НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан; младший научный сотрудник АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77473705165, e-mail: dilyaromarov1998@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6383-6348;

**Абдрахманова Алия Жаналыковна** – д.м.н., зав. отделения ЦОМЖ АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77007117379, e-mail: aabdrahmanova66@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-0986-1328;

**Смагулова Калдыгуль Кабаковна** – к.м.н., заведующая отделением дневного стационара химиотерапии АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77017615973, e-mail: akaldygul@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-1647-8581;

**Гончарова Татьяна Георгиевна** – д.б.н., учёный секретарь АО «КазНИИОиР», Алматы, Республика Казахстан, тел. +77052071214, e-mail: goncharova2004@mail.ru, ORCID: 0000-0003-2524-8750.

**Адрес для корреспонденции:** Омаров Д.Х., младший научный сотрудник АО «КазНИИОиР», пр-т Абая, 91, Алматы 050000, Республика Казахстан.

**Благодарность:** Авторы выражают благодарность выпускнице *Haileybury Almaty* Клименко Нурие за помощь в подготовке и адаптации литературного материала.