

УДК 616-006.6

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ-КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ РТЕН/РІЗК/АКТ В РАЗВИТИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2022 г. И. Р. Гилязова¹, *, #, Е. А. Иванова¹, **, #, М. А. Бермишева¹, М. В. Логинова², Д. Д. Асадуллина¹, Р. Р. Ишемгулов², А. Т. Мустафин², В. Н. Павлов², Э. К. Хуснутдинова¹

¹Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

*e-mail: gilyasova_irina@mail.ru

**e-mail: lissa987@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.12.2021 г.

После доработки 02.02.2022 г.

Принята к публикации 08.02.2022 г.

Цель настоящего исследования – поиск ассоциаций генотипов и аллелей полиморфных локусов генов РТЕН/РІЗК/АКТ пути: rs2494750 гена *АКТ1*, rs2735343, rs2299941, rs10490920 гена *РТЕН*, rs17878362 гена *TP53* и rs2699887 гена *РІЗСА* с риском развития рака предстательной железы. В результате сравнения частот аллелей и генотипов между общей выборкой больных РПЖ и контрольной группой здоровых индивидов было установлено, что генотип *CG* полиморфного локуса rs2735343 гена *РТЕН* ассоциирован с повышением риска развития заболевания ($OR = 1.38, 95\%CI = 1.02–1.87, p = 0.04$), тогда как генотип *GG* демонстрировал снижение частоты встречаемости в группе больных по сравнению с контролем ($OR = 0.74, 95\%CI = 0.55–0.99, p = 0.05$). При стратификации группы пациентов с РПЖ в зависимости от гистопатологических характеристик было выявлено, что аллель rs2735343**C* ассоциирован с повышением риска двустороннего поражения обеих долей простаты и инвазии семенных пузырьков. С учетом дальнейших валидирующих исследований результаты настоящей работы могут быть использованы при создании панели молекулярных маркеров прогноза заболевания и оценки опухолевых характеристик.

Ключевые слова: рак предстательной железы, полиморфные варианты генов, РТЕН/РІЗК/АКТ путь.

DOI: 10.31857/S0016675822070050

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, возникающее из эпителия альвеолярно-клеточных элементов предстательной железы. По частоте встречаемости злокачественных опухолей среди мужского населения РПЖ занимает второе место. Ежегодно в мире выявляется около одного миллиона новых случаев данного заболевания [1]. Основной причиной смерти при раке предстательной железы является метастазирование и формирование кастрат-резистентной формы заболевания, которая не поддается лечению с использованием существующих на сегодняшний день терапевтических тактик. Рак предстательной железы имеет широкий диапазон клинических проявлений, от локализованного и вялотекущего заболевания до агрессивных форм, сопровождающихся метастазированием. Наиболее часто используемыми маркерами для

диагностики и мониторинга РПЖ являются простат-специфичный антиген (ПСА), патологическая шкала Глисона, патологическая стадия и объем опухоли [2]. Тем не менее данные маркеры не всегда позволяют осуществить своевременную диагностику и спрогнозировать течение заболевания. Геномные маркеры в этом отношении имеют крайне высокие перспективы, позволяя оценить прогноз, стратифицировать опухоли по степени риска, контролировать клинический ответ на терапию и многое другое [3].

Одним из наиболее часто подвергающихся нарушению регуляции путей передачи клеточных сигналов при раке предстательной железы является путь фосфоинозитид-3-киназы/серин-треонинкиназы (РІЗК/АКТ). Известно, что РІЗК способен активировать путь АКТ/mTOR, основной функцией которого является ингибирование апоптоза и повышение выживаемости клеток, что, в свою очередь, может привести к стимуляции ро-

Авторы внесли равный вклад.

ста опухоли. Известно также, что путь PI3K/AKT выполняет центральную функцию в эпителиально-мезенхимальном переходе — ключевом процессе прогрессии и метастазирования опухоли [4]. Регуляцию PI3K/AKT осуществляет гомолог фосфатазы и тензина PTEN, проявляя свойства классического опухолевого супрессора [2]. В свою очередь, транскрипцию PTEN активирует p53, известный регулятор клеточного цикла. Напротив, индуцированное стимулами увеличение транскрипции PTEN и трансляции белка приводит к индукции p53 [5].

Однонуклеотидные полиморфные варианты (SNP) являются важными вариациями ДНК, создающими разнообразие среди индивидуумов и обуславливающими наличие различных фенотипов, признаков и заболеваний [6]. Многочисленные исследования показали, что существует связь между полиморфными вариантами генов, входящих в путь PI3K/PTEN/AKT, и развитием злокачественных опухолей, включая РПЖ [7–9]. На сегодняшний день среди генов пути PI3K/PTEN/AKT существует порядка тысячи SNP, расположенных в кодирующей области. Отмечено, что среди данных SNP существуют функциональные полиморфные варианты, способные влиять на канцерогенез, модулируя транскрипционную активность генов или изменяя сайты связывания микроРНК [10]. Так, например, при наличии аллеля *T* полиморфного варианта rs2295080 гена *mTOR* наблюдаются повышенные уровни мРНК *mTOR* по сравнению с аллелем *G* у пациентов с почечно-клеточной карциномой и колоректальным раком. Другой полиморфный вариант rs2536, расположенный в 3'-UTR области *mTOR*, способен влиять на связывание с микроРНК при наличии альтернативного аллеля [11]. В гене *PTEN* ранее обнаружен полиморфный вариант rs701848, расположенный в непосредственной близости к 3'-области, где сосредоточены сайты связывания микроРНК. В многочисленных исследованиях показано, что rs701848 ассоциирован с риском развития различных типов злокачественных опухолей, в том числе с раком почки и предстательной железы [12, 13]. В гене *AKT1* одним из хорошо изученных полиморфных вариантов является rs2494752, расположенный в 5'-UTR области. Предполагают, что данный полиморфный вариант может модулировать транскрипцию и трансляцию *AKT1*, поскольку расположен в области связывания фактора транскрипции [10]. Другой полиморфный вариант rs2494750 гена *AKT1* связывают с повышением РПЖ-специфичной смертности у носителей аллеля *G* [14]. Существуют сведения о корреляции некоторых полиморфных вариантов генов пути PI3K/PTEN/AKT с токсическими эффектами химиотерапии. Так, например, отмечена ассоциация гомозиготного генотипа rs2699887**GG* гена *PIK3CA* с повышением риска возникновения токсиче-

ских эффектов при терапии на основе препаратов платины у пациентов с раком легких, тогда как носительство аллеля rs2299939**C* в гене *PTEN*, напротив, снижает риск серьезных побочных эффектов [15].

Учитывая важную роль полиморфных вариантов генов-компонентов сигнального пути PTEN/PI3K/AKT в формировании предрасположенности к различным типам злокачественных опухолей, целью настоящего исследования являлся поиск ассоциаций генотипов и аллелей полиморфных локусов rs2494750 гена *AKT1*, rs2735343, rs2299941, rs10490920 гена *PTEN*, rs17878362 гена *TP53* и rs2699887 гена *PIK3CA* с риском развития рака предстательной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы образцы ДНК, выделенной из венозной крови пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом “рак предстательной железы” из Республики Башкортостан, находящихся на стационарном лечении в Клинике Башкирского государственного медицинского университета. Забор образцов проводился сотрудниками кафедры урологии с курсом ИПО в соответствии с этическими стандартами биоэтического комитета, разработанными Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”. У всех обследуемых лиц образцы крови были получены с их информированного согласия. Диагноз был поставлен на основании данных клинического и гистологического обследования.

В исследование включены образцы ДНК 394 пациентов с РПЖ и 342 здоровых неродственных жителей Республики Башкортостан, не имеющих злокачественных новообразований, по возрасту, полу и этнической принадлежности и территориальному проживанию соответствующих группе пациентов. Средний возраст пациентов составил 66.7 лет (от 37 до 89 лет на момент постановки диагноза).

Геномную ДНК выделяли из периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [16]. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивались путем измерения оптической плотности с использованием спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific). Определение генотипов полиморфных локусов осуществлялось с помощью метода дискриминации аллелей TaqMan. Анализ аллельной дискриминации проводили с использованием прибора CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad). Результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы с использованием программ-

Таблица 1. Клинико-патологическая характеристика пациентов с РПЖ и индивидов контрольной группы

Показатель	Больные (<i>n</i> = 394)	Контроль (<i>n</i> = 342)
Возраст (mean ± SD), годы	66.7 ± 0.37	58.7 ± 0.51
Стадия по TNM, <i>n</i> (%)		—
I–II	201 (51.0)	—
III–IV	193 (49.0)	—
Уровень ПСА, <i>n</i> (%)		—
0.0–4.0	48 (12.2)	342 (100.0)
4.1–10.0	177 (45.0)	0
>10	169 (42.8)	0
Индекс Глисона менее 8 баллов	287 (72.8)	—
Индекс Глисона более 8 баллов	107 (27.2)	—
Гистопатологическая характеристика опухоли, <i>n</i> (%)		—
Инвазия семенных пузырьков	49 (12.7)	—
Двустороннее поражение долей предстательной железы	33 (9.4)	—

ного обеспечения CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad).

Статистическая обработка данных

При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц при изучении полиморфных вариантов использовался критерий χ^2 (*p*) для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йетса на непрерывность и программное обеспечение SNPStats. В случае статистически значимых различий силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR), OR > 1 рассматривали как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом (фактор повышенного риска) и OR < 1 – как отрицательную ассоциацию (фактор пониженного риска). Экспоненту отдельного коэффициента регрессии интерпретировали как OR для логистической модели с расчетом 95%-ного доверительного интервала (95%CI). Все статистические тесты выполнялись для двустороннего уровня значимости, статистически значимыми считали различия при *p*-value < 0.05, где *p*-value – уровень значимости критерия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании данных литературных источников в исследование были включены следующие полиморфные варианты генов-компонентов сигнального пути PTEN/PI3K/AKT: rs2494750 гена *AKT1*, rs2735343, rs2299941, rs10490920 гена *PTEN*, rs17878362 гена *TP53* и rs2699887 гена *PIK3CA*. Клинико-патологические характеристики включенных в исследование пациентов и индивидов контрольной группы представлены в табл. 1. В ре-

зультате сравнения частот аллелей и генотипов между общей выборкой больных РПЖ и контрольной группой здоровых индивидов было установлено, что генотип *CG* полиморфного локуса rs2735343 гена *PTEN* ассоциирован с повышением риска развития заболевания (OR = 1.38, 95%CI 1.02–1.87, *p* = 0.04), тогда как генотип *GG* демонстрировал снижение частоты встречаемости в группе больных по сравнению с контролем (OR = 0.74, 95%CI 0.55–0.99, *p* = 0.05) (табл. 2). При стратификации группы пациентов с РПЖ в зависимости от гистопатологических характеристик было выявлено, что аллель rs2735343**C* ассоциирован с повышением риска двустороннего поражения обеих долей простаты и инвазии семенных пузырьков (табл. 3 и 4).

В результате анализа моделей наследования с использованием программного обеспечения SNPStats различия были выявлены для доминантной и сверхдоминантной моделей полиморфного локуса rs2735343 гена *PTEN* (табл. 5). Однако только для сверхдоминантной модели различия достигали установленного порога статистической значимости *p*-value < 0.05. В обеих моделях отмечается ассоциация с повышением риска развития РПЖ для гетерозиготного генотипа *CG*, предполагая, что для модуляции риска развития заболевания необходимо присутствие обоих альтернативных аллелей.

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs2494750 гена *AKT1*, rs17878362 гена *TP53* и rs2699887 гена *PIK3CA* в группах пациентов и контроле с учетом этнической принадлежности и клинико-патологических характеристик опухоли статистически значимых различий не выявил.

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2735343 гена *PTEN* в группе пациентов с РПЖ и контроле

Генотипы, аллели	Больные		Контроль		χ^2	<i>p</i> -value	OR	95%CI
	<i>n</i>	$\pi \pm Sp$ (95%CI)	<i>n</i>	$\pi \pm Sp$ (95%CI)				
CC	37	9.64 ± 1.51 (6.88–13.04)	34	9.84 ± 1.61 (6.89–13.5)	0	0.9	0.96	0.59–1.57
CG	162	42.19 ± 2.52 (37.19–47.3)	118	34.43 ± 2.57 (29.39–39.73)	4.19	0.04	1.38	1.02–1.87
GG	185	48.18 ± 2.55 (43.08–53.3)	190	55.74 ± 2.69 (50.29–61.09)	3.65	0.05	0.74	0.55–0.99
C	236	31.68 ± 1.7 (28.35–35.15)	185	30.28 ± 1.86 (26.65–34.09)	0.25	0.59	1.06	0.84–1.34
G	509	68.32 ± 1.7 (64.85–71.65)	426	69.72 ± 1.86 (65.91–73.35)	0.25	0.59	0.93	0.74–1.18

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4 и 5: OR – отношение шансов, 95%CI – нижняя и верхняя границы 95%-ного доверительного интервала для OR, *p*-value – уровень значимости критерия.

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2735343 гена *PTEN* у пациентов с РПЖ с учетом статуса поражения обеих долей предстательной железы

Генотипы, аллели	Есть двустороннее поражение обеих долей		Нет двустороннего поражения обеих долей		χ^2	<i>p</i> -value	OR	95%CI
	<i>n</i>	$\pi \pm Sp$ (95%CI)	<i>n</i>	$\pi \pm Sp$ (95%CI)				
CC	5	15.15 ± 6.24 (5.11–31.9)	32	9.12 ± 1.54 (6.32–12.63)	0.66	0.34	1.78	0.64–4.93
CG	18	54.55 ± 8.67 (36.35–71.89)	144	41.03 ± 2.63 (35.83–46.37)	1.74	0.14	1.72	0.84–3.53
GG	10	30.3 ± 8 (15.59–48.71)	175	49.86 ± 2.67 (44.5–55.21)	3.87	0.04	0.43	0.20–0.94
C	28	42.42 ± 6.08 (30.34–55.21)	208	29.63 ± 1.72 (26.27–33.16)	4.06	0.036	1.75	1.05–2.93
G	38	57.58 ± 6.08 (44.79–69.66)	494	70.37 ± 1.72 (66.84–73.73)	4.06	0.036	0.57	0.34–0.95

ОБСУЖДЕНИЕ

Рак предстательной железы – это гетерогенная патология, вероятность обнаружения которой в течение жизни составляет около 20% [17]. Несмотря на повышение эффективности диагностических мероприятий, по-прежнему остро стоит вопрос об идентификации маркеров ранней диагностики РПЖ, а также маркеров, которые можно использовать для классификации опухолей, оценки их агрессивности и стратификации пациентов для специфической терапии.

В настоящем исследовании были проанализированы полиморфные варианты, расположенные

в генах – компонентах сигнального пути PTEN/PI3K/AKT, и обнаружены ассоциации полиморфного варианта rs2735343 гена *PTEN* с риском развития рака предстательной железы.

Полиморфный вариант гена *PTEN* rs2735343 расположен в интронной области и способен повлиять на сплайсинг, экспрессию белка и следовательно на регуляцию клеточного цикла. Ранее было показано, что носители гомозиготного генотипа *GG* имеют больший риск развития злокачественных опухолей, в том числе рака предстательной железы. Гетерозиготный генотип (*CG*) в этих случаях может создавать нефункциональный

Таблица 4. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs2735343 гена *PTEN* у пациентов с РПЖ с учетом инвазии семенных пузырьков

Генотипы, аллели	Есть инвазия		Нет инвазии		χ^2	<i>p</i> -value	OR	95%CI
	<i>n</i>	$\bar{x} \pm Sp$ (95%CI)	<i>n</i>	$\bar{x} \pm Sp$ (95%CI)				
CC	6	12.24 ± 4.68 (4.63–27.77)	31	9.25 ± 1.58 (6.37–12.88)	0.16	0.45	1.36	0.54–3.47
CG	27	55.1 ± 7.11 (40.23–69.33)	135	40.3 ± 2.68 (35–45.77)	3.25	0.06	1.81	0.99–3.32
GG	16	32.65 ± 6.7 (19.95–47.54)	169	50.45 ± 2.73 (44.96–55.93)	4.72	0.02	0.47	0.25–0.89
C	39	39.8 ± 4.94 (30.04–50.18)	197	29.4 ± 1.76 (25.98–33.01)	3.86	0.046	1.58	1.03–2.46
G	59	60.2 ± 4.94 (49.82–69.96)	473	70.6 ± 1.76 (66.99–74.02)	3.86	0.046	0.63	0.41–0.97

Таблица 5. Ассоциация генотипов полиморфного варианта rs2735343 гена *PTEN* с риском развития рака предстательной железы

Модель	Генотип	Контроль	Больные	OR (95%CI)	<i>p</i> -value	AIC	BIC
Кодоминантная	<i>G/G</i>	190 (55.6%)	185 (48.2%)	1.00	0.095	1005.3	1019.1
	<i>C/G</i>	118 (34.5%)	162 (42.2%)	1.41 (1.03–1.93)			
	<i>C/C</i>	34 (9.9%)	37 (9.6%)	1.12 (0.67–1.86)			
Доминантная	<i>G/G</i>	190 (55.6%)	185 (48.2%)	1.00	0.047	1004.1	1013.2
	<i>C/G-C/C</i>	152 (44.4%)	199 (51.8%)	1.34 (1.00–1.80)			
Рецессивная	<i>G/G-C/G</i>	308 (90.1%)	347 (90.4%)	1.00	0.89	1008	1017.2
	<i>C/C</i>	34 (9.9%)	37 (9.6%)	0.97 (0.59–1.58)			
Сверхдоминантная	<i>G/G-C/C</i>	224 (65.5%)	222 (57.8%)	1.00	0.034	1003.5	1012.7
	<i>C/G</i>	118 (34.5%)	162 (42.2%)	1.39 (1.02–1.87)			
Лог-аддитивная	—	—	—	1.18 (0.94–1.47)	0.15	1006	1015.1

Примечание. AIC – информационный критерий Акаике, BIC – байесовский информационный критерий.

белок, учитывая, что этот ген-супрессор опухолей обладает очень необычными характеристиками. В отличие от большинства генов-супрессоров опухолей потеря только одного аллеля приводит к аномальному фенотипу, т.е. он считается гаплонедостаточным супрессором и, как следствие, не следует классической генетической модели двуаллельной инактивации [17]. В нашем исследовании отмечена ассоциация гетерозиготного генотипа rs2735343*CG с повышением риска развития РПЖ, что может

быть связано с описанной выше характеристикой гена. Схожие результаты были получены в исследовании рака молочной железы – полиморфный вариант rs2735343 продемонстрировал ассоциацию с повышенным риском развития заболевания в кодоминантной модели [18]. Также было показано, что гетерозиготный генотип rs2735343*CG ассоциирован с повышением риска развития плоскоклеточной карциномы пищевода [19]. Результаты одного из исследований на основе метаанализа данных

продемонстрировали, что генотип *GG* полиморфного локуса rs2735343 ассоциирован с повышением риска развития рака в популяциях Азии [20]. Также ранее обнаружено, что присутствие аллеля rs2735343**G* повышает риск экстракапсулярного расширения – состояния, снижающего длительность безрецидивного периода после простатэктомии при РПЖ [17, 21]. В настоящем исследовании было показано, что аллель rs2735343**C* ассоциирован с повышением риска двустороннего поражения обеих долей простаты и инвазии семенных пузырьков, тогда как носительство гомозиготного генотипа rs2735343**GG* было ассоциировано со снижением риска развития данных патологических состояний.

Таким образом, несмотря на противоречивый характер полученных данных, можно сделать предположение, что полиморфный вариант rs2735343 гена *PTEN* может быть одним из молекулярных маркеров риска развития РПЖ и некоторых гистопатологических состояний этого заболевания. С учетом дальнейших валидирующих исследований результаты настоящей работы могут быть использованы при создании панели молекулярных маркеров прогноза заболевания и оценки опухолевых характеристик.

Работа выполнена на оборудовании ЦКП “Биомика” и уникальной научной установке “КОДИНК”, с использованием образцов ДНК ЦКП “Коллекция биологических материалов человека” Института биохимии и генетики УФИЦ РАН и при частичной финансовой поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2021-595.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA. Cancer J. Clin.* 2018. V. 68. № 6. P. 394–424. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21492>
2. Al Bashir S., Alzoubi A., Alfaqih M.A. et al. PTEN loss in a prostate cancer cohort from Jordan // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2020. V. 28. № 5. P. 389–394. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000732>
3. Cucchiara V., Cooperberg M.R., Dall’Era M. et al. Genomic markers in prostate cancer decision making // *Eur. Urol. Elsevier.* 2018. V. 73. № 4. P. 572–582. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2017.10.036>
4. Fitzgerald L.M., Zhao S., Leonardson A. et al. Germline variants in IL4, MGMT and AKT1 are associated with prostate cancer-specific mortality: An analysis of 12,082 prostate cancer cases // *Prostate Cancer Prostatic Dis. Nature Publ. Group.* 2018. V. 21. № 2. P. 228. <https://doi.org/10.1038/S41391-017-0029-2>
5. Chun S.H., Jung C.K., Won H.S. et al. Divergence of P53, PTEN, PI3K, Akt and mTOR expression in tonsillar cancer // *Head Neck.* 2015. V. 37. № 5. P. 636–643. <https://doi.org/10.1002/HED.23643>
6. Shastry B.S. SNPs: Impact on gene function and phenotype // *Methods Mol. Biol.* 2009. V. 578. P. 3–22. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-411-1_1
7. Pérez-Tenorio G., Alkhorri L., Olsson B. et al. PIK3CA mutations and PTEN loss correlate with similar prognostic factors and are not mutually exclusive in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2007. V. 13. № 12. P. 3577–3584. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1609>
8. Lacey J.V., Yang H., Gaudet M.M. et al. Endometrial cancer and genetic variation in PTEN, PIK3CA, AKT1, MLH1, and MSH2 within a population-based case-control study // *Gynecol. Oncol.* 2011. V. 120. № 2. P. 167–173. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2010.10.016>
9. Slattery M.L., Herrick J.S., Lundgreen A. et al. Genetic variation in a metabolic signaling pathway and colon and rectal cancer risk: mTOR, PTEN, STK11, RPKAA1, PRKAG2, TSC1, TSC2, PI3K and Akt1 // *Carcinogenesis.* 2010. V. 31. № 9. P. 1604–1611. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/BGQ142>
10. Zhang Z., Chen Q., Zhang J. et al. Associations of genetic polymorphisms in pTEN/AKT/mTOR signaling pathway genes with cancer risk: A meta-analysis in Asian population // *Sci. Rep.* 2017. V. 7. № 1. P. 17844. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17250-z>
11. Li Q. Functional Genetic Variants in the mTORC1 Related Genes Contribute to Prostate Cancer Susceptibility and Clinical Outcomes (Doctoral Thesis). Fudan Univ., Shanghai, China, 2014. 261 p.
12. Chen J., Shao P., Cao Q. et al. Genetic variations in a PTEN/AKT/mTOR axis and prostate cancer risk in a Chinese population // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 7. P. e40817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040817>
13. Cao Q., Ju X., Li P. et al. A functional variant in the MTOR promoter modulates its expression and is associated with renal cell cancer risk // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 11. P. e50302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050302>
14. Karyadi D.M., Zhao S., He Q. et al. Confirmation of genetic variants associated with lethal prostate cancer in a cohort of men from hereditary prostate cancer families // *Int. J. Cancer.* 2015. V. 136. № 9. P. 2166. <https://doi.org/10.1002/IJC.29241>
15. Pu X., Hildebrandt M.A.T., Lu C. et al. PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway genetic variation

- predicts toxicity and distant progression in lung cancer patients receiving platinum-based chemotherapy // *Lung Cancer*. 2011. V. 71. № 1. P. 82.
<https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2010.04.008>
16. *Mathew C.G.P.* The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // *Nucl. Acids Res.* 1984. V. 2. P. 31–34.
<https://doi.org/10.1385/0-89603-064-4:31>
 17. *de Nóbrega M., Cilião H.L., de Souza M.F. et al.* Association of polymorphisms of PTEN, AKT1, PI3K, AR, and AMACR genes in patients with prostatecancer // *Genet. Mol. Biol.* 2020. V. 43. № 3. P. 1–11.
<https://doi.org/10.1590/1678-4685-GMB-2018-0329>
 18. *Chen F.Y., Wang H., Li H. et al.* Association of single-nucleotide polymorphisms in monoubiquitinated FANCD2-DNA damage repair pathway genes with breast cancer in the Chinese population // *Technol. Cancer Res. Treat.* 2018. V. 17.
<https://doi.org/10.1177/1533033818819841>
 19. *Ma J., Zhang J., Ning T. et al.* Association of genetic polymorphisms in MDM2, PTEN and P53 with risk of esophageal squamous cell carcinoma // *J. Hum. Genet.* 2012. V. 57. № 4. P. 261–264.
<https://doi.org/10.1038/jhg.2012.15>
 20. *Song D.D., Zhang Q., Li J.H. et al.* Single nucleotide polymorphisms rs701848 and rs2735343 in PTEN increases cancer risks in an Asian population // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 56. P. 96290.
<https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.22019>
 21. *Петров С.Б., Ракул С.А., Новиков Р.В.* Экстракапсулярная экстензия как неблагоприятный фактор прогноза при раке предстательной железы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007. Т. 166. № 3. С. 93–98.

The Role of Polymorphic Variants of Genes-Components of the PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway in the Development of Prostate Cancer

I. R. Gilyazova^{a,*}, E. A. Ivanova^{a,**}, M. A. Bermisheva^a, M. V. Loginova^b, D. D. Asadullina^a, R. R. Ishemgulov^b, A. T. Mustafin^b, V. N. Pavlov^b, and E. K. Khusnutdinova^a

^a*Institute of Biochemistry and Genetics – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*

^b*Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia*

*e-mail: gilyazova_irina@mail.ru

**e-mail: lissa987@yandex.ru

The aim of this study was to search for associations of genotypes and alleles of polymorphic loci of the PTEN/PI3K/AKT pathway genes: rs2494750 of *AKT1*, rs2735343, rs2299941, rs10490920 of *PTEN*, rs17878362 of *TP53* and rs2699887 of *PIK3CA* with the risk of prostate cancer development. As a result of allele and genotype frequencies comparison between the general sample of prostate cancer patients and the control group of healthy individuals, it was found that the *CG* genotype of the polymorphic locus rs2735343 of *PTEN* is associated with an increased risk of developing the disease (OR = 1.38; 95%CI 1.02–1.87; $p = 0.04$), whereas the *GG* genotype showed a decrease in the frequency of occurrence in the group of patients compared with the control (OR = 0.74; 95%CI 0.55–0.99; $p = 0.05$). When stratifying the group of patients with prostate cancer, depending on histopathological characteristics, it was revealed that the rs2735343**C* allele is associated with an increased risk of bilateral lesions of both prostate lobes and invasion of seminal vesicles. Taking into account further validating studies, the results of this work can be used to create a panel of molecular markers for disease prognosis and assessment of tumor characteristics.

Keywords: prostate cancer, polymorphic variants of genes, PTEN/PI3K/AKT pathway.