

Взаимодействие факторов окружающей среды и генетического полиморфизма в этиологии злокачественных опухолей

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия, О.В. Шаньгина

Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Давид Георгиевич Заридзе dgzaridze@crc.utos.ru

Доминирующую роль в этиологии злокачественных опухолей играют факторы окружающей среды и образа жизни человека. В то же время индивидуальный риск развития рака определяется генетической предрасположенностью.

Вопросу влияния генетического полиморфизма на риск развития опухолей посвящено множество работ. Однако их результаты разочаровывают. Главной проблемой этих исследований является небольшое количество наблюдений. Кроме того, во многих работах не учитывалась информация о факторах окружающей среды и образа жизни пробандов.

Метод случай—контроль — основной эпидемиологический метод изучения генетических вариантов, влияющих на риск развития рака. Для выявления часто встречающихся вариантов, влияние которых на риск невелико, необходимы большие выборки больных и контрольной группы. В связи с этим многоцентровое исследование — принятый метод в области молекулярной эпидемиологии.

В настоящем обзоре представлены результаты многоцентровых молекулярно-эпидемиологических исследований, проведенных в отделе эпидемиологии НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина совместно с коллегами из стран Центральной и Восточной Европы (Венгрия, Польша, Румыния, Словакия). Исследование координировало Международное агентство по изучению рака (Лион, Франция). Работы, включенные в обзор, посвящены изучению роли полиморфизма генов II фазы метаболизма ксенобиотиков (*GSTM1* и *GSTT1*), алкогольдегидрогеназы (*ADH1B* и *ADH1C*) и альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*), метаболизма солей фолиевой кислоты — метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и тимидилатсинтетазы (*TYMS*) и гена *CHECK2* в этиологии рака легкого, верхних дыхательных и пищеварительных органов и почки.

Анализ проведенных исследований позволяет заключить, что генетический полиморфизм модифицирует риск развития рака в результате экспозиции к тому или иному внешнему фактору. Показатель *P*, который характеризует взаимодействие (интеракцию) между влиянием фактора окружающей среды и определенным генотипом и риском развития рака, часто имеет статистически достоверное значение. Таким образом, большинство спонтанных опухолей человека развиваются в результате взаимодействия генетического полиморфизма и внешних факторов.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, фактор окружающей среды, интеракция, этиология злокачественных опухолей

DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-2-8-17

Interaction of environmental factors and genetic polymorphism in the etiology of cancer

D.G. Zaridze, A.F. Mukeriya, O.V. Shan'gina

Research Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Environmental and lifestyle factors play a dominant role in etiology of cancer. In addition, genetic factors significantly influence interindividual variation in cancer incidence. The epidemiological studies in which effects of genetic polymorphism on the risk of cancer have been elucidated are somewhat disappointing. An important problem of these studies is their size. Moreover some of them do not have information on life-style and environmental exposures.

The epidemiological method used to investigate the effect of genetic polymorphism on cancer risk is a retrospective case-control study. The chance of discovery of the specific «frequent» allelic variant which is associated with small increase in the risk is higher in studies including large numbers of cases and controls.

This paper reviews the epidemiologic studies conducted in Department of epidemiology (Institute of carcinogenesis, Russian N.N. Blokhin Cancer Research Centre) in cooperation with countries of Central and Eastern Europe (Hungary, Poland, Romania, Slovakia) and coordinated by the International Agency for Research on Cancer (IARC). We will cover the studies, in which an attempt has been made to investigate the interaction between polymorphisms of phase 2 xenobiotic metabolism genes (*GST*), alcohol and aldehyde-metabolizing genes (*ADH*, *ALDH*), folate metabolism genes (*MTHFR*, *TYMS*) and *CHECK2* with environmental and life-style factors in etiology of cancers of the lung, kidney and upper aerodigestive tract. The analyses of these studies suggest that genetic polymorphism modifies the effect of environmental exposures (including occupational carcinogens) and life-style factors (including tobacco, alcohol and diet) on the risk of cancer. The risk of cancer associated with known carcinogenic exposure may increase or decrease depending on the genotype. Interaction between exposure to carcinogenic factor and genotype is a major and significant determinant of cancer risk. Spontaneous tumors develop as a result of a combined effect of environmental factors and genetic polymorphism or endogenous and exogenous factors.

Key words: genetic polymorphism, environmental factor, interaction, etiology of malignant tumors

Введение

Доминирующую роль в этиологии злокачественных опухолей играют факторы окружающей среды и образа жизни человека (курение, избыточная масса тела, низкая физическая активность, инфекционные заболевания, употребление алкоголя, экзогенные гормоны, репродуктивные факторы, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, канцерогенные вещества). Однако индивидуальный риск развития рака определяется генетической предрасположенностью [1].

Наследование генов с высокопенетрантными мутациями приводит к высокому риску развития злокачественных опухолей. К таким генам относятся: ген ретинобластомы *Rb*, при герминальных мутациях которого развивается врожденная форма ретинобластомы; ген-супрессор *p53*, мутации которого являются причиной синдрома первично-множественных опухолей Ли–Фраумени; гены рака молочной железы *BRCA1* и *BRCA2*, наследуемые повреждения которых повышают риск развития не только рака молочной железы и рака яичников, но и ряда других форм рака; ген аденоматозного полипоза толстой кишки *APC*; ген неполипозного врожденного рака толстой кишки *HMLH1*, ген нейрофиброматоза *NF1* и др. Относительный риск (ОР) развития того или иного опухолевого синдрома у людей с врожденными мутациями очень велик, а в ряде случаев вероятность развития рака достигает 100 %. Однако частота встречаемости врожденных мутаций крайне низка (1–5 случаев на 10 тыс. младенцев). Соответственно, низка (< 5 %) и доля злокачественных опухолей, этиологически связанных с подобными генетическими событиями. Экзогенные факторы на риск развития этих опухолей практически не влияют [2].

В то же время низкопенетрантный генетический полиморфизм встречается часто. Риск развития рака, связанный с этим типом наследственности, невысокий. Однако большинство спонтанных опухолей развиваются в результате комбинированного влияния наследственности и внешних факторов [3].

Результаты молекулярно-эпидемиологических исследований свидетельствуют о наличии связи между полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл, репарацию ДНК, воспаление и другие ключевые процессы, и риском развития рака [4].

При отсутствии экспозиции к канцерогенному фактору окружающей среды наличие или отсутствие генетической предрасположенности не влияет на риск развития злокачественных опухолей. В то же время при наличии экспозиции к канцерогенному фактору генетическая предрасположенность может влиять на риск развития рака и модифицировать его. Степень взаимодействия между генами, регулируемыми метаболизмом, и внешними факторами зависит от «дозы» канцерогенного фактора. Для одних генов интеракция более выражена при низких «дозах» канцерогенного

воздействия, для других – при высоких; причем с увеличением «дозы» растет степень выраженности интеракции (соотношение доза–эффект) [5].

В первую очередь на предрасположенность к развитию рака влияют гены ферментов семейства цитохромов 450 (*CYP*). Ферменты I фазы (цитохромы P450) активизируют проканцерогены (полициклические ароматические углеводороды, гетероциклические амины, афлатоксины, нитрозамины и др.) в канцерогенные вещества, ферменты II фазы детоксицируют и удаляют их из организма. Активные метаболиты разрушаются в основном в результате взаимодействия с ферментами глутатион-S-трансферазы (glutathione S-transferases, GST). Стационарная концентрация активных метаболитов определяет возможность трансформации клетки и развития опухоли. Существует множество изоформ цитохрома P450, определяющих активацию и дезактивацию тех или иных ксенобиотиков. Канцерогенный эффект – результат взаимодействия метаболических процессов, ведущих к активации или детоксикации канцерогенных веществ [3].

Ассоциации между полиморфизмом метаболических генов I и II фаз и риском развития опухолей, индуцированных курением, посвящены 2 научных аналитических обзора [5, 6]. На основании этих работ можно сделать вывод о том, что главной проблемой изучения влияния полиморфизма метаболических генов на риск развития болезни является то, что индивиды с «неблагоприятным» полиморфизмом встречаются редко, и в связи с этим эпидемиологические исследования должны включать большие выборки участников. Во многих работах также не учитывалась информация о факторах окружающей среды и образа жизни пробандов.

Наиболее стабильные результаты исследований относились к полиморфизму генов *NAT1* и *NAT2*. Практически во всех исследованиях, в которых была обнаружена связь между риском развития рака мочевого пузыря и скоростью ацетилирования, показана достоверная связь между аллельными вариантами *NAT1* и *NAT2* и риском развития рака мочевого пузыря [7], легкого [8] и опухолями верхних дыхательных и пищеварительных органов (ВДПО) [9]. Отметим, что в этих работах были исследованы большие выборки больных. В частности, в эпидемиологическое исследование J.D. McKey и соавт. были включены 2250 больных раком легкого, 811 пациентов с раком ВДПО и 2700 лиц контрольной группы [9]. Проведено генотипирование нескольких групп генов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков, из которых гены *NAT1* и *NAT2* оказались наиболее значимыми с точки зрения их влияния на риск развития злокачественных опухолей.

В настоящем обзоре представлены результаты многоцентровых молекулярно-эпидемиологических исследований рака легкого, ВДПО и почки, проведенных в отделении эпидемиологии НИИ канцерогенеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина совместно с коллегами из стран Центральной и Восточной Европы (Венгрия,

Польша, Румыния, Словакия). Исследование координировало Международное агентство по изучению рака (Лион, Франция).

Метод случай–контроль – основной эпидемиологический метод изучения генетических вариантов, влияющих на риск развития рака. Размер выборки (больных и контрольной группы) имеет решающее значение, поскольку вероятность обнаружения часто встречающегося генетического варианта с выраженным эффектом риска развития рака крайне низка. В связи с этим многоцентровые исследования являются принятым методом в области молекулярной эпидемиологии.

Полиморфизм генов глутатион-S-трансферазы и риск развития рака

Ферменты GST вовлечены во II фазу метаболизма ксенобиотиков, в процессе которой канцерогенные вещества трансформируются в гидрофильные соединения и выводятся из организма. Индивиды с гомозиготной делецией в генах *GSTM1* и *GSTT1* не продуцируют соответствующих ферментов. Отсутствие этих ферментов потенциально может увеличивать восприимчивость к злокачественным опухолям в результате снижения эффективности детоксикации канцерогенных веществ. Таким образом, индивиды с нулевым генотипом *GSTT1* и *GTM1* могут быть более чувствительными к генотоксическому влиянию ксенобиотиков и других токсикантов, чем индивиды с активным генотипом. С другой стороны, реакции, катализируемые *GSTT1* и *GTM1*, повышают токсичность некоторых соединений, например галогенизированных пестицидов. GST также связывают изотиоцианиты (ИЦ), которые являются мощными индукторами ферментов, принимающих участие в детоксикации мутагенных веществ. В результате антиканцерогенный потенциал ИЦ снижается [10, 11].

Нулевой генотип *GSTM1* встречается у 30–50 % населения европеоидной расы, например, у 50 % жителей Испании [7]. Нулевой генотип *GSTT1* чаще встречается в Азии (50–60 %) и относительно редко среди людей европейского происхождения (20–30 %) [11].

Пестициды, образуемые из галогенизированных алканов, алкенов и других растворителей, проходят биоактивацию в почке после соединения с GST. В результате образуется реактивный глутатион-конъюгат, который для галогенизированных веществ служит субстратом для последующей ферментативной реакции с образованием реактивных хлоротиокетенов, повреждающих почку. Таким образом, для ферментативных реакций, ведущих к образованию реактивных соединений, непосредственно повреждающих почку, необходимы активные формы GST. В противном случае при нулевом варианте генов *GST* и, соответственно, с образованием неактивного фермента, метаболизм галогенизированных соединений будет проходить путем окисления, без образования реактивных веществ, повреждающих почку [12, 13].

Влияние генотипа *GST* и экспозиции к пестицидам на рабочем месте на риск развития почечно-клеточного рака (ПКР) подтверждено в проведенном нами эпидемиологическом исследовании, в которое были включены 1097 больных ПКР и 1476 лиц контрольной группы [14]. Выявлено, что у индивидов, когда-либо экспонированных к пестицидам, повышен риск развития ПКР (относительный риск (ОР) 1,82; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,10–3,00). Риск статистически достоверно возрастал в зависимости от продолжительности экспозиции и кумулятивной дозы. После корректировки по генотипу достоверное повышение риска было отмечено у лиц, экспонированных к пестицидам с активным генотипом *GSTM1* (ОР 4,00; 95 % ДИ 1,55–10,33), по сравнению с неэкспонированными носителями активных аллелей (ОР 0,99; 95 % ДИ 0,80–1,23) и с индивидами, экспонированными к пестицидам, но имеющими нулевой генотип (ОР 1,03; 95 % ДИ 0,50–2,14) (Р интеракции 0,04). Риск был статистически достоверно увеличен и у лиц, экспонированных к пестицидам с активным вариантом гена *GSTT1* (ОР 2,28; 95 % ДИ 1,11–4,67). У экспонированных к пестицидам носителей активных аллелей обоих генов (*GSTM1* и *GSTT1*) риск был повышен в 6 раз по сравнению с неэкспонированными, но с нулевым генотипом хотя бы одного гена (ОР 6,47; 95 % ДИ 1,82–23,00) (Р интеракции 0,02) (табл. 1).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у носителей активных аллелей *GSTM1* и *GSTT1*, подвергшихся воздействию пестицидов на рабочем месте, риск развития ПКР достоверно повышен по сравнению с теми, кто не был подвержен влиянию этих веществ. Среди индивидов, экспонированных к пестицидам с нулевым генотипом *GSTM1* и *GSTT1*, повышенного риска выявлено не было.

Также в этом исследовании было проанализировано действие полиморфизма *GST* на риск развития ПКР в зависимости от наличия профессиональной экспозиции к трихлорэтилену (ТХЭ). Риск достоверно повышался при всех уровнях экспозиции к ТХЭ. Однако после стратификации по генотипу *GSTT1* выраженная связь рака почки с экспозицией к ТХЭ отмечена только у носителей активных аллелей, экспонированных к ТХЭ (ОР 1,88; 95 % ДИ 1,06–3,33) по сравнению с носителями нулевого генотипа (ОР 0,93; 95 % ДИ 0,35–2,44). Риск возрастал с ростом длительности и дозы экспозиции. Риск развития ПКР не был повышен среди носителей активных аллелей *GSTT1*, но не экспонированных к ТХЭ [15].

Потребление крестоцветных овощей (кочанная капуста, цветная капуста, кольраби, брюссельская капуста, брокколи) снижает риск развития некоторых злокачественных опухолей, в частности рака легкого и почки [16]. Эти овощи богаты ИЦ, которые в экспериментах *in vivo* показали химиопрофилактический эффект [17]. Полагают, что ИЦ удаляются из клеток ферментами *GSTM1* и *GSTT1*, которые в гомозигот-

ном состоянии сообщают клеткам нулевой генотип. При этом генотипе фермент не продуцируется. У индивидов, гомозиготных по одному или обоим генам, концентрации ИЦ должны быть высокие. Соответственно, у индивидов с нулевым генотипом *GSTM1*, который встречается у 45–55 % населения европеоидной расы, протективный эффект крестоцветных овощей должен быть более выражен, чем у носителей «дикого» генотипа [18, 19].

Результаты эпидемиологического исследования рака легкого подтвердили химиопрофилактический эффект ИЦ, показав, что риск развития заболевания статистически достоверно снижен у лиц с высоким потреблением крестоцветных овощей (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,64–0,96). После стратификации по генотипу было выявлено, что протективный эффект имеет место только у индивидов с нулевыми аллелями *GSTM1* (ОР 0,67; 95 % ДИ 0,49–0,91) и *GSTT1* (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,37–1,07). Протективный эффект наиболее выражен у носителей нулевых вариантов обоих генов (ОР 0,28; 95 % ДИ 0,11–0,67) и, соответственно, у лиц с низким уровнем или отсутствием ферментов в циркуляции (табл. 2). Величина *P*, характеризующая взаимодействие между нулевым генотипом *GSTM1/GSTT1* и потреблением крестоцветных овощей, статистически достоверна (*P* интеракции 0,03).

После стратификации участников исследования в зависимости от статуса курения (курящие/некурящие) было выявлено, что у некурящих риск развития рака легкого, связанный с потреблением крестоцветных овощей, не зависит от генотипа. В то же время, среди курящих с нулевым генотипом *GSTM1* статистически значимое снижение риска отмечено у лиц с высоким (ОР 0,70; 95 % ДИ 0,50–0,96; *P* 0,03) или средним (ОР 0,68; 95 % ДИ 0,48–0,96; *P* 0,03) уровнями потребления крестоцветных овощей. Протективный эффект крестоцветных овощей отсутствовал у индивидов с активными аллелями *GSTM* и *GSTT*. Максимальный защитный эффект крестоцветных овощей отмечали среди курящих лиц с нулевыми вариантами обоих генов: у индивидов с нулевыми *GSTM1/GSTT1* как со средним (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,11–0,81; *P* 0,02), так и с высоким (ОР 0,31; 95 % ДИ 0,12–0,82; *P* 0,02) уровнями потребления овощей риск развития рака легкого был снижен (табл. 3).

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что полиморфизм генов *GSTM1* и *GSTT1* влияет на риск развития рака легкого у курящих лиц с низким содержанием крестоцветных овощей в рационе. Можно предположить, что причиной такого взаимодействия является повышенный уровень ферментов GST, вызванный присутствующими в циркуляции химическими компонентами табачного дыма [20].

Для изучения возможной взаимосвязи генетического полиморфизма *GSTM1/GSTT1* и некоторых особенностей питания были проанализированы образцы крови 925 пациентов с ПКР и 1247 лиц контрольной группы [21]. Показано, что у лиц, которые потребляли

недостаточное количество крестоцветных овощей (менее 1 раза в мес), по сравнению с теми, кто потреблял их более 1 раза в нед, риск развития ПКР повышался на 30 % (ОР 1,29; 95 % ДИ 1,02–1,62; *P* тренда 0,03). Однако после стратификации по уровню потребления крестоцветных овощей и по генотипу *GSTM1* и *GSTT1* выявлено, что наибольший риск был у лиц, которые мало потребляли крестоцветные овощи, с нулевым вариантом генотипов *GSTT1* (ОР 1,86; 95 % ДИ 1,07–3,23; *P* интеракции 0,05) и *GSTM1/GSTT1* (ОР 2,49; 95 % ДИ 1,08–5,77; *P* интеракции 0,05). Вариант генотипа *GST* без учета уровня потребления крестоцветных овощей не влиял на риск развития ПКР. Среди курящих повышенный риск развития ПКР был также отмечен у индивидов с нулевыми вариантами генотипов *GSTT1* (ОР 3,42; 95 % ДИ 1,47–7,16) и *GSTT1/GSTM1* (ОР 9,68; 95 % ДИ 1,87–50,1), а также с низким уровнем потребления крестоцветных овощей по сравнению с лицами с высоким уровнем потребления крестоцветных. Показатель интеракции между потреблением крестоцветных овощей и курением среди носителей нулевого генотипа *GSTT1* и *GSTM1* был статистически достоверным (*P* 0,02). Среди некурящих потребление овощей не влияло на риск развития ПКР независимо от GST-генотипа.

Результаты подтверждают гипотезу о том, что полиморфизм *GSTM1* и *GSTT1* играет важную роль в развитии рака легкого и почки у лиц, особенно курящих, с низким уровнем потребления крестоцветных.

Полиморфизм генов, алкоголь, альдегиддегидрогеназы и риск развития рака верхних дыхательных и пищеварительных органов

Чрезмерное употребление алкоголя повышает риск развития рака ВДПО (полости рта, гортани, глотки и пищевода) [22, 23]. Механизм канцерогенного действия алкоголя до сих пор неясен. Однако установлено, что ацетальдегид, метаболит алкоголя, является канцерогенным веществом [24], и риск развития рака напрямую зависит от способности отдельного индивида метаболизировать алкоголь, от длительности персистенции ацетальдегида в организме и, соответственно, от длительности его воздействия на организм.

Таким образом, полиморфизм генов, участвующих в метаболизме алкоголя, — основной фактор, влияющий на предрасположенность человека к развитию рака ВДПО.

Алкогольдегидрогеназы (ADHs) — ферменты, катализирующие превращение (окисление) алкоголя в ацетальдегид. Последующее превращение ацетальдегида в «безопасный» и легко выводимый из организма субстрат ацетат катализируется ферментами альдегиддегидрогеназ (ALDHs). Скорость и степень превращения алкоголя с помощью этих 2 ферментов в ацетальдегид и ацетат зависят от полиморфизма соответствующих генов и частоты встречаемости в популяции их редких аллельных вариантов.

Изучена связь между полиморфизмом генов алкогольдегидрогеназы (*ADH1B*, *ADH1C*) и альдегиддегидрогеназы (*ALDH2*) и риском развития рака ВДПО. В исследование были включены 811 больных раком ВДПО и 1083 лица контрольной группы [25]. Показано, что носительство быстро метаболизирующего варианта аллели *ADH1B* R48H снижает риск развития рака ВДПО. Протективный эффект более выражен у умеренно и сильно пьющих (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,17–0,77; Р тренда 0,006) по сравнению с непьющими и мало пьющими (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,36–0,91; Р тренда 0,018), хотя показатель интеракции Р между уровнем потребления алкоголя и носительством этого варианта гена был статистически недостоверен.

Достоверно повышенный риск развития рака ВДПО наблюдали у лиц, гомозиготных или гетерозиготных по любому варианту аллелей *ALDH2*, причем анализ 3 аллельных вариантов этого гена (*ALDH2* +82, +348 и –261) показал достоверную связь по типу «доза–ответ» ($p = 0,015$; 0,009 и 0,007 соответственно). Кроме того, риск был выше у умеренно и сильно пьющих лиц по сравнению с непьющими и мало пьющими. ОР для каждого гомозиготного варианта у сильно пьющих лиц был равен 4,38 (95 % ДИ 1,32–14,53) для *ALDH2* +82 и 5,79 (95 % ДИ 1,49–22,5) – для *ALDH2* +348 и –261. Интеракция между 2 последними вариантами генов и употреблением алкоголя была статистически достоверна: $p = 0,03$ для *ALDH2* +348 и $p = 0,02$ для *ALDH2* –261 (табл. 4).

Следует отметить, что почти треть участников контрольной группы были гетерозиготными, а 3 % – гомозиготными носителями этих вариантов. Можно предположить, что эти варианты *ADH1B* и объясняют значительную долю случаев рака ВДПО у лиц, регулярно употребляющих алкоголь. Таким образом, риск развития рака ВДПО определяется полиморфизмом генов *ADH1B* и *ALDH2* и их интеракцией с уровнем потребления алкоголя [25].

В эпидемиологическом исследовании, которое включало 3867 пациентов с раком ВДПО и 2692 лиц

контрольной группы, было выявлено, что полиморфизм генов *ADH1B* (rs1229984) и *ADH7* (rs1573496) снижает риск развития рака ВДПО ($p = 10^{-10}$ и 10^{-10} соответственно). Этот эффект становился более значимым с увеличением уровня потребления алкоголя (Р тренда 0,0002 и 0,065 соответственно). Протективный эффект носительства аллелей rs1229984 гена *ADH1B* не наблюдали у лиц, не употребляющих алкоголь (ОР 1,02; 95 % ДИ 0,66–1,56), в то время как у умеренно и сильно пьющих риск развития рака ВДПО был снижен в 2 раза (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,31–0,56; Р тренда 0,0002). Аналогичные результаты получены для rs1573496 гена *ADH7*: риск развития рака ВДПО был снижен на 40 % у сильно пьющих индивидов (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,50–0,75; Р тренда 0,065), в то время как у непьющих этот эффект не наблюдался.

Полученные результаты доказывают протективное действие изученных вариантов генов *ADH1B* и *ADH7* против опухолей ВДПО. Кроме того, их эффект в значительной степени зависит от количества употребляемого алкоголя. У непьющих людей полиморфизм этих генов не влияет на риск развития рака, в то время как у пьющих протективное действие проявляется в прямой зависимости от количества употребляемого алкоголя. Более того, нет связи ни одного из этих генов с дозой употребляемого алкоголя у лиц контрольной группы [26].

Известно, что у гетерозиготных носителей аллелей G/A и гомозиготных аллелей A/A rs1229984 (*ADH1B*) скорость метаболизма этанола в 100 и более раз выше, чем у носителей гомозиготных аллелей G/G rs1229984 (*ADH1B*). Это подтверждает гипотезу о том, что быстрая элиминация этанола, приводящая к снижению экспозиции к ацетальдегиду, может сопровождаться защитным эффектом против рака ВДПО.

Гены метаболизма солей фолиевой кислоты, потребление овощей и риск развития рака

В эпидемиологических исследованиях была установлена связь между низким содержанием солей фоли-

Таблица 1. Влияние генотипа *GST* и экспозиции к пестицидам на рабочем месте на риск развития почечно-клеточного рака

Активность генотипа	<i>GSTM1</i>		<i>GSTT1</i>		<i>GSTM1/GSTT1</i>	
	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ	ОР	95 % ДИ
Без экспозиции к пестицидам						
Неактивный (нулевой)*	1,00		1,00		1,00	
Активный**	0,99	0,80–1,23	0,84	0,64–1,10	0,98	0,79–1,22
Экспозиция к пестицидам						
Неактивный (нулевой)*	1,03	0,50–2,14	0,96	0,33–2,73	1,20	0,62–2,33
Активный**	4,00	1,55–10,33	2,28	1,11–4,67	6,47	1,82–23,0
Р интеракции	0,04		0,15		0,02	

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал. *Неактивные аллели. **Активен 1 аллель и более.

Таблица 2. Риск развития рака легкого в зависимости от потребления крестоцветных овощей и GST-статуса

Уровень потребления крестоцветных овощей	ОР (95 % ДИ)	p
Все типы GST		
Низкий	1,00	—
Средний	0,77 (0,62–0,95)	0,0156
Высокий	0,78 (0,64–0,96)	0,0188
Активный GSTM1 (+)		
Низкий	1,00	—
Средний	0,92 (0,68–1,24)	0,5722
Высокий	0,89 (0,67–1,18)	0,4156
Нулевой GSTM1 (–)		
Низкий	1,00	—
Средний	0,65 (0,47–0,89)	0,0072
Высокий	0,67 (0,49–0,91)	0,0092
Активный GSTT1 (+)		
Низкий	1,00	—
Средний	0,80 (0,63–1,01)	0,0631
Высокий	0,83 (0,66–1,03)	0,0940
Нулевой GSTT1 (–)		
Низкий	1,00	—
Средний	0,67 (0,39–1,16)	0,1551
Высокий	0,63 (0,37–1,07)	0,0849
GSTM1/GSTT1 (+/+)		
Низкий	1,00	—
Средний	0,87 (0,62–1,22)	0,4100
Высокий	0,88 (0,65–1,21)	0,4391
GSTM1/GSTT1 (+/–) или GSTM1/GSTT1 (–/+)		
Низкий	1,00	—
Средний	0,82 (0,60–1,12)	0,2214
Высокий	0,80 (0,60–1,08)	0,1498
Нулевой GSTM1/Нулевой GSTT1		
Низкий	1,00	—
Средний	0,26 (0,10–0,63)	0,0032
Высокий	0,28 (0,11–0,67)	0,0045

ево́й кислоты (фолатов) в рационе питания и повышенным риском образования злокачественных опухолей. Фолаты участвуют в метилировании и синтезе ДНК, что, по-видимому, является причиной того, что их недостаток в организме повышает риск развития рака.

Таблица 3. Риск рака легкого у курящих и никогда не куривших в зависимости от уровня потребления крестоцветных овощей и GST-статуса

Уровень потребления крестоцветных овощей	ОР (95 % ДИ)	p	ОР (95 % ДИ)	p
	Никогда не курившие		Курящие	
GSTM1 (+)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,52 (0,23–1,18)	0,1165	1,01 (0,73–1,40)	0,9403
Высокий	0,36 (0,16–0,79)	0,0107	1,04 (0,77–1,40)	0,8098
Нулевой GSTM1 (–)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,57 (0,23–1,042)	0,2258	0,68 (0,48–0,96)	0,0300
Высокий	0,47 (0,19–1,14)	0,0951	0,70 (0,50–0,96)	0,0288
GSTT1 (+)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,56 (0,30–1,05)	0,0687	0,86 (0,66–1,10)	0,2323
Высокий	0,40 (0,22–0,74)	0,0035	0,91 (0,72–1,16)	0,4607
Нулевой GSTT1 (–)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,44 (0,07–2,84)	0,3857	0,71 (0,39–1,29)	0,2639
Высокий	0,22 (0,03–1,56)	0,1303	0,65 (0,37–1,14)	0,1332
M1/T1 (+/+)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,47 (0,20–1,09)	0,0792	0,98 (0,69–1,41)	0,9337
Высокий	0,31 (0,14–0,70)	0,0048	1,07 (0,77–1,50)	0,6806
M1/T1 (+/–) или (–/+)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,84 (0,31–2,25)	0,7307	0,85 (0,61–1,18)	0,3314
Высокий	0,70 (0,27–1,83)	0,4649	0,81 (0,59–1,12)	0,2024
M1/T1 (–/–)				
Низкий	1,00	—	1,00	—
Средний	0,09 (0,01–0,99)	0,0488	0,30 (0,11–0,81)	0,0176
Высокий	0,12 (0,01–1,54)	0,1039	0,31 (0,12–0,82)	0,0176

Метаболизм фолатов зависит от ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и тимидилатсинтетазы (*TYMS*), а также от количества солей фолиевой кислоты, поступающей с пищей. В эпидемиологическом исследовании методом случай–контроль, которое включало 2200 больных раком легкого и 811 пациентов с раком ВДПО, изучали роль *MTHFR* в развитии рака легкого и ВДПО с учетом потребления фолатов

Таблица 4. Риск развития рака головы и шеи в зависимости от генотипа *ADH/ALDH* и количества потребления алкоголя

Генотип	ОР (95 % ДИ)		
	В целом	Никогда/малоьющие (≤ 2 раз в нед)	Умеренно/сильно пьющие (≥ 3 раз в нед)
<i>ADH1B R48H</i>			
Arg/Arg (медленный)	1,00	1,00	1,00
Arg/His+His/His (быстрый)	0,47 (0,32–0,70)	0,57 (0,36–0,91)	1,36 (0,17–0,77)
P тренда	0,0002	0,0186	0,0060
P интеракции	–	–	0,3342
<i>ALDH2 +82 A>G</i>			
A/A	1,00	1,00	1,00
A/G	1,25 (0,99–1,57)	1,13 (0,86–1,49)	1,57 (1,01–2,43)
G/G	1,63 (0,94–2,82)	1,70 (0,88–3,29)	4,38 (1,32–14,53)
P тренда	0,0153	0,1144	0,0031
P интеракции	–	–	0,0890
<i>ALDH2 +348 C>T</i>			
T/T	1,00	1,00	1,00
T/C	1,29 (1,03–1,62)	1,21 (0,92–1,58)	1,76 (1,13–2,75)
C/C	1,63 (0,92–2,89)	1,28 (0,65–2,55)	5,79 (1,49–22,52)
P тренда	0,0091	0,1501	0,0007
P интеракции	–	–	0,0328
<i>ALDH2 –261 C>T</i>			
T/T	1,00	1,00	1,00
T/C	1,30 (1,03–1,63)	1,20 (0,92–1,58)	1,76 (1,13–2,74)
C/C	1,66 (0,93–2,95)	1,29 (0,65–2,58)	5,79 (1,49–22,49)
P тренда	0,0074	0,155	0,0006
P интеракции	–	–	0,0249

с пищей. Риск развития рака легкого был повышен у гомозиготных носителей C/C вариантов гена *MTHFR C677T* (ОР 1,37; 95 % ДИ 1,10–1,71). После стратификации результатов по потреблению фолатов с пищей выявленный эффект в большей степени проявился у лиц, употребляющих пищу с низким содержанием фолатов. У лиц с T/T-генотипом и низким уровнем потребления фолатов ОР развития рака легкого составило 2,60 (95 % ДИ 1,39–4,88), ОР развития рака ВДПО – 4,14 (95 % ДИ 1,47–11,70). Результаты исследования подтвердили гипотезу о том, что полиморфизм гена *MTHFR* влияет на риск развития рака легкого и ВДПО и зависит от уровня потребления фолатов с пищей, т. е. риск рака легкого и ВДПО определяется взаимодействием генотипа *MTHFR C677T* с фактором окружающей среды [27].

Роль генов, участвующих в метаболизме фолиевой кислоты в этиологии рака почки, изучена в эпидеми-

ологическом исследовании методом случай–контроль [28]. Риск развития рака почки повышен у индивидов с C/T- (ОР 1,45; 95 % ДИ 1,17–1,79) и T/T-вариантами (ОР 1,40; 95 % ДИ 0,99–1,98) (P тренда 0,001) A222V гена *MTHFR* по сравнению с носителями часто встречающегося гомозиготного C/C-варианта. В контрольной группе гомозиготный T/T-вариант встречается в 10 % случаев, а гетерозиготный C/T – в 30 %. После стратификации по уровню потребления овощей повышенный риск развития рака почки среди носителей C/T- и T/T-вариантов отмечали только у лиц с низким потреблением овощей (ОР 1,50; 95 % ДИ 1,04–2,17 и ОР 1,95; 95 % ДИ 1,06–3,61 соответственно) (табл. 5).

Носительство редких вариантов генов *TYMS (IVS2–405T>C, 3 UTR (Ex8+157) C>T, 3 UTR A>G)* было связано со сниженным риском развития рака почки по сравнению с часто встречающимися генотипами: *TYMS (IVS2–405)* – CT/TT и CC/TT (ОР 0,73

Таблица 5. Риск развития рака почки в зависимости от полиморфизма *TYMS*, *MTHFR* и частоты потребления овощей

Вариант генотипа	ОР (95 % ДИ)				Р тренда	Р интеракции
	В целом	Частота потребления овощей				
		редкое	среднее	частое		
<i>MTHFR A222V (Ex5+79 C >T)</i>						
CC	1,00	1,00	1,16 (0,83–1,62)	0,86 (0,59–1,26)	0,55	
CT	1,45 (1,17–1,79)	1,50 (1,04–2,17)	1,64 (1,16–2,34)	1,12 (0,81–1,75)	0,31	
TT	1,40 (0,99–1,98)	1,95 (1,06–3,61)	1,43 (0,85–2,43)	0,93 (0,49–1,75)	0,05	
Р тренда	0,001	0,007	0,05	0,59		0,22
<i>TYMS (IVS2–405 T>C)</i>						
TT	1,00	1,00	0,84 (0,57–1,25)	0,42 (0,27–0,67)	<0,0	
CT	0,73 (0,57–0,93)	0,47 (0,32–0,70)	0,66 (0,45–0,95)	0,54 (0,36–0,80)	0,28	
CC	0,72 (0,50–1,04)	0,67 (0,40–1,12)	0,60 (0,37–0,91)	0,49 (0,30–0,82)	0,35	
Р тренда	0,05	0,02	0,06	0,38		0,04
<i>TYMS 3'UTR (Ex8+157 C>T)</i>						
CC	1,00	1,00	0,89 (0,65–1,23)	0,47 (0,33–0,67)	0,00	
CT	1,05 (0,78–1,41)	0,73 (0,48–0,93)	0,73 (0,53–1,01)	0,76 (0,53–1,08)	0,50	
TT	1,10 (0,63–1,92)	0,42 (0,21–0,85)	1,08 (0,63–1,85)	0,56 (0,30–1,04)	0,90	
Р тренда	0,71	0,01	0,73	0,06		0,001
<i>TYMS 3'UTR (Ex8+227 A>G)</i>						
AA	1,00	1,00	1,00 (0,76–1,32)	0,59 (0,43–0,80)	0,00	
AG	1,09 (0,82–1,44)	0,75 (0,52–1,08)	0,82 (0,60–1,13)	0,92 (0,59–1,21)	0,28	
GG	1,06 (0,55–2,04)	0,43 (0,18–1,03)	1,91 (0,84–4,37)	0,23 (0,06–0,81)	0,35	
Р тренда	0,63	0,04	0,81	0,13		0,03

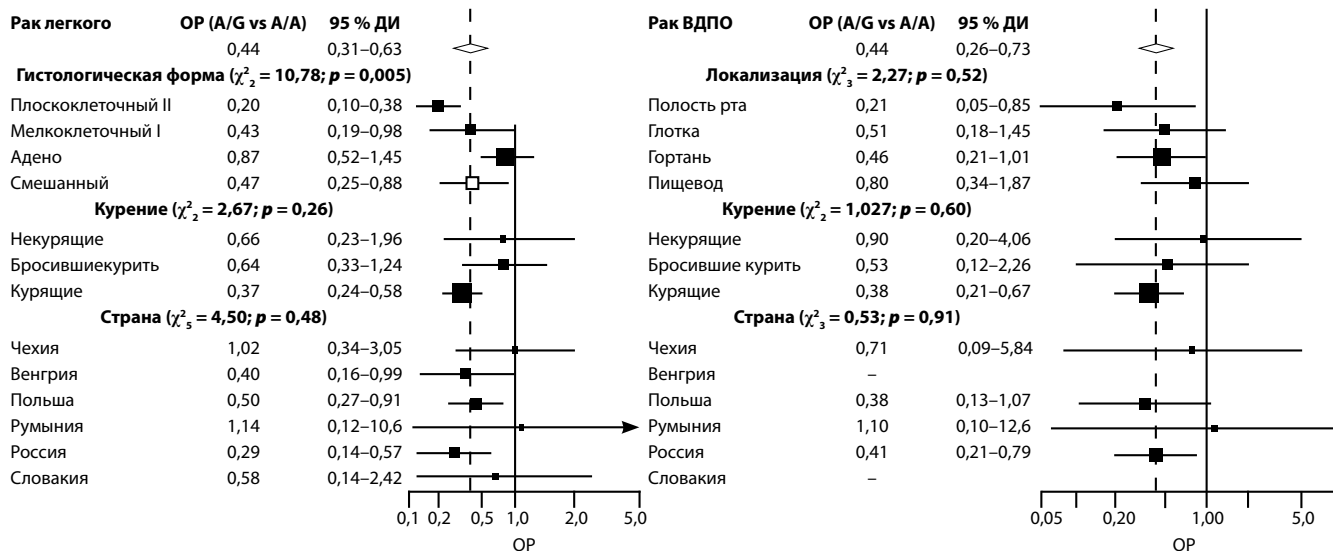
и 0,72 соответственно, Р тренда 0,05), *TYMS* 3 UTR (Ex8+157) – С/Т и Т/Т (ОР 73,0 и 0,42 соответственно, Р тренда 0,01), *TYMS* 3 UTR (Ex8+227) – АГ/АА и ГГ/АА (ОР 0,75 и 0,43 соответственно, Р тренда 0,04). После стратификации по уровню потребления овощей наиболее высокий риск наблюдали у носителей распространенных вариантов, которые ели мало овощей. Риск достоверно снижался с ростом потребления овощей ($p < 0,00001$). Имела место статистически достоверная мультипликативная интеракция между всеми вариантами всех 3 генов *TYMS* и уровнем потребления овощей (Р интеракции: 0,04; 0,001; 0,03 соответственно) (см. табл. 5) [28].

Представленные результаты указывают на то, что полиморфизм генов *MTHFR* и *TYMS* влияет на риск развития рака легкого, ВДПО и почки. Однако это влияние взаимосвязано с уровнем потребления овощей. Это подтверждает, что риск развития спонтанных опухолей зависит от интеракции между генетическим полиморфизмом, т. е. генотипом и образом жизни.

Гены, контролирующие клеточный цикл

Ключевой ген проводящей системы сигналов от поврежденной ДНК к различным эффекторам – *CHEK2*. Продукт этого гена может связываться и активировать белок p53, а также другие белки. При врожденных мутациях *CHEK2* наблюдается увеличение риска развития новообразований. Герминальные мутации гена *CHEK2* были выявлены у части пациентов с синдромом Ли–Фраумени, не имеющих мутаций в *p53*, что позволило предположить, что именно эти мутации могут быть причиной синдрома и являться достаточным условием для развития первично-множественных опухолей [29]. Однако влияние врожденных мутаций *CHEK2* на канцерогенез, связанный с курением, оказался противоположным.

Исследование методом случай–контроль, проведенное в Польше, показало, что у индивидов с редким гетерозиготным вариантом Т/С гена *CHEK2* риск развития рака легкого снижен по сравнению с носителями распространенного варианта Т/Т. Однако носи-



Относительный риск рака легкого и рака верхних дыхательных и пищеварительных органов в зависимости от генотипа *CHEK2*. Гетерозиготный (A/G) генотип; распространенный (A/A) генотип. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ВДПО – верхние дыхательные и пищеварительные органы. ОР стандартизован по возрасту, полу и курению

тельство редкого варианта повышало риск развития рака почки [30].

Влияние полиморфизма гена *CHEK2* на риск развития рака легкого, почки и ВДПО, а именно эффект носительства редкого гетерозиготного варианта (Т/С), был изучен методом случай–контроль в странах Центральной и Восточной Европы [31]. Генотип Т/С был выявлен у 5 % лиц контрольной группы ($n = 2934$). Однако частота встречаемости этого генотипа значительно варьировала: была наиболее высокой в российской контрольной группе (7,6 %) и низкой в румынской (1,0 %) (тест на гетерогенность $P = 0,0000001$). У обладателей гетерозиготного генотипа Т/С отмечали выраженное и статистически достоверное снижение риска развития рака легкого (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,31–0,63; $P < 0,00001$) и ВДПО (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,26–0,73; $P = 0,001$) по сравнению с носителями распространенного генотипа Т/Т. Значительное и статистически достоверное снижение риска развития рака легкого и ВДПО было обнаружено в российской (ОР 0,3; 95 % ДИ 0,1–0,6), венгерской (ОР 0,4; 95 % ДИ 0,1–1,0) и польской (ОР 0,5; 95 % ДИ 0,3–0,9) популяциях, где частота гетерозиготного генотипа Т/С достаточно высока (3,1–7,6 %), но не в чешской и румынской популяциях, в которых этот генотип встречается редко (1,0–2,5 %) (см. рисунок).

Влияние генотипа *CHEK2* было неодинаково для разных гистологических форм рака (P на гетерогенность 0,001). Носительство генотипа Т/С было связано со значительным снижением риска развития плоскоклеточного рака (ОР 0,20; 95 % ДИ 0,10–0,38; $P = 0,00001$). Снижение риска было менее выраженным для мелкоклеточного рака (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,19–0,98) и отсутствовало для аденокарциномы (ОР 0,87; 95 % ДИ 0,52–1,45).

Кроме того, риск развития рака легкого (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,24–0,58; $P = 0,00001$) и ВДПО (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,21–0,67; $P = 0,001$) был снижен только среди курящих лиц, но не среди бросивших курить и никогда не куривших. Среди некурящих носителей варианта С/Т риск развития рака легкого составлял 0,66 (95 % ДИ 0,23–1,96), а рака ВДПО – 0,90 (95 % ДИ 0,20–4,06) (см. рисунок).

Выявленный протективный эффект варианта Т/С гена *CHEK2*, значительно более выраженный среди курящих по сравнению с никогда не курившими и бросившими курить, свидетельствует о интеракции между наследственностью и влиянием внешних факторов в этиологии злокачественных опухолей.

Таким образом, большинство спонтанных опухолей человека развиваются в результате комбинированного эффекта генетического полиморфизма и внешних факторов, взаимодействия эндогенных и экзогенных факторов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Заридзе Д.Г. Профилактика рака. М.: ИМА-Пресс, 2009. [Zaridze D.G. Cancer prophylactics. Moscow: IMA-Press, 2009. (In Russ.).]
2. Lindor N.M., Lindor C.G., Green M.H. Hereditary neoplastic syndrome. In: Cancer Epidemiology and Prevention. Eds. by: D. Schottenfeld, J. Fraumeni. Oxford University Press, 2006. Pp. 562–76.
3. Caporaso N.E. Genetic modifiers of cancer risk. In: Cancer Epidemiology and Prevention. Eds. by: D. Schottenfeld, J. Fraumeni. Oxford University Press, 2006. Pp. 577–602.
4. Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология рака. Биохимия 2009;73(5):663–76. [Zaridze D.G. Molecular epidemiology of cancer. Biokhimiya = Biochemistry 2009;73(5):663–76. (In Russ.).]
5. Taioli E. Gene-environment interaction in tobacco-related cancers. Carcinogenesis 2008;29(8):1467–74.
6. Schwartz A.G., Prysak G.M., Bock C.H., Cote M.L. The molecular epidemiology of lung cancer. Carcinogenesis 2007;28(3):507–18.
7. Garcia-Closas M., Malats N., Silverman D. et al. *NAT2* slow acetylation, *GSTM1* null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. Lancet 2005;366(9486):649–59.
8. Wikman H., Thiel S., Jager B. et al. Relevance of N-acetyltransferase 1 and 2 (*NAT1*, *NAT2*) genetic polymorphisms in non-small cell lung cancer susceptibility. Pharmacogenetics 2001;11:157–68.
9. McKay J. D., Hashibe M., Hung R.J. et al. Sequence variants of *NAT1* and *NAT2* and other xenometabolic genes and risk of lung and aerodigestive tract cancers in Central Europe. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(1):141–7.
10. Brennan P., Hsu C.C., Moullan N. et al. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. Lancet 2005;366(9496):1558–60.
11. Raimondi S., Paracchini V., Autrup H. et al. Meta- and pooled analysis of *GSTT1* and lung cancer: a HuGE-GSEC review. Am J Epidemiol 2006;164(11):1027–42.
12. Buzio L., Tondel M., de Palma G. et al. Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. Med Lav 2002;93(4):303–9.
13. Harth V., Brüning T., Bolt H.M. Renal carcinogenicity of trichloroethylene: update, mode of action, and fundamentals for occupational standard setting. Rev Environ Health 2005;20(2):103–18.
14. Karami S., Boffetta P., Rothman N. et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. Carcinogenesis 2008;29(8):1567–71.
15. Moore L.E., Boffetta P., Karami S. et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. Cancer Res 2010;70(16):6527–36.
16. World Cancer Research Fund/American Institute Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and Prevention of Cancer: Global Perspective. Washington, DC: AICR, 2007.
17. Hecht S.S., Trushin N., Rigotty J. et al. Inhibitory effects of 6-phenylhexyl isothiocyanate on 4-(methylnitrosamino) – 1-(3-pyridyl) – 1-butanone metabolic activation and lung tumorigenesis in rats. Carcinogenesis 1996;17(9):2061–7.
18. London S.J., Yuan J.M., Chung F.L. et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, and lung-cancer risk: a prospective study of men in Shanghai, China. Lancet 2000;356(9231):724–9.
19. Fowke J.H., Shu X.O., Dai Q. et al. Urinary isothiocyanate excretion, brassica consumption, and gene polymorphisms among women living in Shanghai, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12(12):1536–9.
20. Brennan P., Hsu C.C., Moullan N. et al. Effect of cruciferous vegetables on lung cancer in patients stratified by genetic status: a mendelian randomisation approach. Lancet 2005;4:366(9496):1558–60.
21. Moore L.E., Brennan P., Karami S. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms, cruciferous vegetable intake and cancer risk in the Central and Eastern European Kidney Cancer Study. Carcinogenesis 2007;28(9):1960–4.
22. Zaridze D., Brennan P., Borenham J. et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48,557 adults. Lancet 2009;373(9682):2201–14.
23. Zaridze D., Lewington S., Boroda A. et al. Alcohol mortality in Russia: a prospective observational study of 151 000 adults. Lancet 2014;383(9927):1465–73.
24. Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens. In: IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100E. Lyon: IARC, 2012.
25. Hashibe M., Boffetta P., Zaridze D. et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(4):696–703.
26. Hashibe M., McKay J. D., Curado M.P. et al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. Nat Genet 2008;40(6):707–9.
27. Hung R.J., Hashibe M., McKay J. et al. Folate-related genes and the risk of tobacco-related cancers in Central Europe. Carcinogenesis 2007;28(6):1334–40.
28. Moore L.E., Hung R., Karami S. et al. Folate metabolism genes, vegetable intake and renal cancer risk in central Europe. Int J Cancer 2008;122(8):1710–5.
29. Varley J. TP53, CHEK2, and the Li-Fraumeni syndrome. Methods Mol Biol 2003;222:117–29.
30. Cybulski C., Masojc B., Oszutowska D. et al. Constitutional CHEK2 mutations are associated with a decreased risk of lung and laryngeal cancers. Carcinogenesis 2008;29(4):762–5.
31. Brennan P., McKay J., Moore L. et al. Uncommon CHEK2 mis-sense variant and reduced risk of tobacco-related cancers: case control study. Hum Mol Genet 2007;16(15):1794–801.