DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-27

UDC: 616-006.04: 575.224

ВПЛИВ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНА VDR НА РОЗВИТОК ТА ПЕРЕБІГ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Сухань Д. С., Людкевич Г. П., Ботаневич Є. О., Лисицька Є. В., Гайдуків Н. В., Мельник В. А., Великоцький Т. М.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: y.botanevych@gmail.com

Статтю отримано 16 вересня 2021 р.; прийнято до друку 19 жовтня 2021 р.

Анотація. Рак молочної залози є найпоширенішим онкологічним захворюванням, що діагностується серед жінок. За останні 5 років він був діагностований у 7,8 млн жінок, а за 2020 рік зареєстровано 685 000 смертей від раку молочної залози. Зростання кількості хворих на цю патологію та дороговартісність терапії створює потребу у вивченні нових методів її діагностики та лікування. Через це детальна увага приділяється генетичним факторам ризику раку, зокрема, гену VDR та його поліморфізмам *ApaI*, *TaqI*, *BsmI* і *FokI*. Тому метою даного огляду є збір та аналіз відомої на сьогоднішній день інформації щодо цих одиничних нуклеотидних поліморфізмів (SNPs) і їх зв'язку з розвитком, перебігом та ефективністю лікування раку молочної залози. Для цього був проведений широкий огляд літератури з використанням основних баз даних, за рахунок чого було описано вплив вітаміну D3 на пухлинний процес і виявлено, що порушення функції рецептора VDR підвищує ризик розвитку раку молочної залози та впливає на чутливість пацієнтів до лікування, що доводить вплив поліморфізмів *ApaI*, *TaqI*, *BsmI* і *FokI* на розвиток патології. Тому перспективами для подальших досліджень є вивчення прогностичного значення кожного поліморфізму та розробка нових методів лікування захворювання.

Ключові слова: вітамін D3, кальцитріол, поліморфізм, ген, VDR.

Вступ

Рак - це загальний термін, що описує різноманітні гетерогенні захворювання, які характеризуються неконтрольованим поділом клітин у епітеліальній тканині та її похідних [6]. Особливої актуальності сьогодні набув рак молочної залози, який у жінок є найпоширенішим онкологічним захворюванням [19, 28].

Хвороба вражає як чоловіків, так і жінок, проте, в останніх небезпека розвитку патології в 100 разів вища і виявляється у 22% випадків інвазивних видів пухлин [38]. За останні 5 років він був діагностований у 7,8 млн жінок, а за 2020 рік зареєстровано 685 000 смертей від раку молочної залози [3]. Ранній менархе, час першої вагітності, замісна гормональна терапія, неконтрольований прийом оральних контрацептивів - всі ці фактори збільшують ризик розвитку онкології у жінок [2, 36].

Дослідження останніх років вказують, що зміни у генах, які беруть участь у проліферації, диференціації та апоптозі клітин, можуть впливати на розвиток раку молочної залози [6, 22]. Внаслідок накопичення точкових мутацій, таких як ампліфікація чи делеція, або ж великих хромосомних уражень, наприклад, транслокацій та анеуплоїдів, посилюється активність онкогенів та зменшується активність генів-супресорів пухлин, що є молекулярною основою для виникнення онкології в організмі [6].

Таким чином, дослідження мутацій генів та механізмів їх дії може дозволити у майбутньому попереджувати розвиток раку молочної залози, або хоча б знижувати темпи його росту для вчасного застосування ефективних лікувальних прийомів. У цьому контексті ген рецептора вітаміну D3 (vitamin D receptor - VDR) завоював особливу увагу вчених. Він був відкритий у 1969 році,

і з виявленням його наявності у більшості тканин організму, змінилось і уявлення про сам вітамін [26]. На сьогоднішній день доведено, що спектр дії кальциферолу не обмежується лише кістковою тканиною, але і поширюється на діяльність імунної, ендокринної та нервової систем [7, 10]. Не меншої уваги заслуговують поліморфізми VDR, а саме *ApaI*, *TaqI*, *BsmI* і *FokI*. Кожен з них змінює рівень експресії гена у тканинах організму, через що може змінюватись перебіг патології, яка пов'язана з геном [35].

Внаслідок зростання середньої тривалості життя у всьому світі збільшується і рівень захворюваності та смертності від раку [5]. Висока вартість основних методів лікування онкологічних патологій є фінансовим тягарем для системи охорони здоров'я і часто є недоступною для більшості населення у країнах, що розвиваються [13].

Тому метою даного огляду було висвітлення впливу поліморфізмів VDR *ApaI*, *TaqI*, *BsmI* і *FokI* на розвиток та перебіг раку молочної залози для подальшої розробки і створення доступних протиракових методів діагностики та лікування, які матимуть високий профілактичний і терапевтичний потенціал.

Матеріали та методи

Згідно рекомендацій PRISMA було проведено огляд літературних джерел включно до липня 2021 року [24]. Для пошуку досліджень за ключовими словами були використані чотири бази даних (Web of Science, GoogleScholar, Elsevier та PubMed). Усі обрані публікації були додатково переглянуті, а будь-які роботи, що не

стосуються теми, були виключені. Серед переглянутих статей 40 робіт були внесені в оглядову статтю.

Результати. Обговорення

Ген VDR розташований у 12 хромосомі (12q13.11), до складу якої входить не менше 11 екзонів з 5 промоторними областями [37]. Результатом експресії гена є рецептор вітаміну D₃, який належить до сімейства рецепторів II ядерного класу [30]. За структурною подібністю воно також включає в себе рецептори тирозинкінази, ретиноевої кислоти та ретиноїду X. VDR є фактором транскрипції і опосередковує дію кальцитріолу (також відомого як 1 α , 25-дигідроксिवітамін D₃ та 1 α , 25-дигідроксисолекальциферол), активного продукту синтезу вітаміну D, який відомий як ключовий регулятор обміну кальцієм [22]. Однак, функція кальцитріолу не обмежується лише метаболізмом кісток, чим пояснюється його експресія у більшості тканин організму [7, 10].

Початковою функцією вітаміну D₃ була регуляція енергетичного обміну, однак, через еволюційний розвиток імунної системи, остання потребувала більшої кількості енергії для свого функціонування, що сприяло глибшому залученню кальцитріолу у роботу імунітету [15]. Формування цього зв'язку вважають відправною точкою у розвитку імунomodуючого впливу вітаміну, що здійснюється за рахунок контролю апоптозу, проліферації та диференціації імунотетентних клітин [6, 22].

Окрім цього, була доведена здатність кальцитріолу знижувати активність запального процесу [11]. Наприклад, J. Moreno et al. (2005) виявили, що завдяки впливу на синтез простагландинів і активність циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) досягається ефект "охолодження" у середовищі запалення [25]. Наявність такої комбінації впливу на організм вказує на залучення VDR і кальцитріолу у розвиток і перебіг онкології, що неодноразово було доведено. Наприклад, був виявлений статистично значущий зв'язок між структурними змінами VDR та розвитком раку молочної залози, меланоми шкіри, пухлин легень, товстого і тонкого кишечника тощо [12].

У дослідженні L. Huss et al. (2019) довели, що позитивна експресія VDR у ядрах і цитоплазмі клітин раку молочної залози асоціюється із сприятливими характеристиками пухлини, такими як менший розмір, нижчий ступінь, зв'язування з рецепторами естрогену та прогестерону та менша експресія Ki67 [16]. На основі спостережень вчені висунули ідею, що як внутрішньоядерна, так і цитоплазматична експресія VDR пов'язані з низьким ризиком смертності від раку молочної залози, однак дана теорія потребує наукового підґрунтя.

Зазвичай пошкодження рецепторного апарату опосередковується структурними враженнями генів, які відповідають за їх синтез. Одиначні нуклеотидні поліморфізми (SNP) широко розповсюджені по геному людини, але певні з них завойовують репутацію генетичних факторів ризику через їх вплив на роботу гена і продукт його експресії [35]. Так як VDR є єдиним рецепто-

ром для зв'язування й опосередковування дії вітаміну D₃, зміни в його гені часто призводять до виникнення різних захворювань, наприклад, atopічного дерматиту, множинного склерозу, онкологічних хвороб, тощо [12, 32, 41].

На сьогоднішній день кількість знайдених SNP у VDR переважає за 400, однак, кореляційний зв'язок із раком молочної залози було знайдено у поліморфізмів FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), TaqI (rs731236), та ApaI (rs7975232) [31, 35].

Фермент рестрикції *FokI* займає поліморфний сайт у екзоні 2 гена VDR і змінює стартовий кодон ATG, що призводить до заміни метіоніну на ізолейцин в положенні 1 (M1i) [40]. Цей поліморфізм призводить до заміщення від T до C (ATG до ACG) у першому кодоні ініціації (ATG), що веде до зміненого місця початку трансляції. Його генотипи ідентифікуються як FF, Ff та ff. Велика літера F вказує на відсутність сайту рестрикції, що призводить до утворення меншої ізоформи білка (довжиною 424 залишки), тоді як літера f вказує на його наявність, що призводить до експресії повної ізоформи білка VDR (427 залишків) [39].

M. Guy et al. (2004) виявили, що генотип VDR FF у поєднанні з іншим поліморфізмом Poly-A є можливим фактором ризику розвитку раку молочної залози серед британської популяції [14]. Подібних результатів досягли і J. H. Ahmed et al. (2019), тоді як A. Shababi et al. (2018) не виявили кореляційного зв'язку між генотипами FokI і ризиком виникнення раку молочної залози, що вказує на поки невідомі особливості активності гена та потребує подальших досліджень [1, 33].

D. K. Mishra et al. (2013) запропонували, що алель f VDR FokI може брати участь у початковому розвитку раку в молодому віці, а алель F, у свою чергу, у прогресуванні пухлини та гіршому прогнозі пацієнта [23]. Останнє твердження сильно резонує з результатами роботи S. Raza et al. (2019), так як виробництво двох білків різного розміру (що відбувається при наявності генотипу Ff) знижує стабільність VDR, що призводить до гіршого зв'язування з вітаміном D₃ [30].

Тому виявлення поліморфізму FokI може мати велике прогностичне значення для лікаря у контексті раннього виявлення пацієнтів на рак молочної залози, а дослідження даного SNP на молекулярному рівні дають потенціал для розробки специфічних ефективних засобів лікування та профілактики онкології при виявленні у пацієнтів rs2228570.

BsmI (rs1544410) - це поліморфізм довжини рестрикційного фрагмента, розташований в інтроні 8 на третьому кінці гена VDR [35]. Його рахують "тихим" поліморфізмом, так як він не змінює амінокислотну послідовність білка [17]. Однак, через своє розташування BsmI може впливати на стабільність мРНК, з чим і пов'язана його асоціація з раком молочної залози, меланоми шкіри та злоякісними пухлинами товстої і тонкої кишки, але результати досліджень часто мають неодноз-

начний характер [39]. J. Li et al. (2018) не виявили статистично значущий зв'язок між генотипами BsmI та раком молочної залози, на відміну від FokI [21], натомість кореляційний зв'язок спостерігався між поліморфізмом та раком яєчників [20]. З іншої ж сторони, S. Shahbazi et al. (2013) та R. R. Elzebery et al. (2017) вказали, що генотипи bb і Bb поліморфізму BsmI, а не алельні варіанти FokI, пов'язані з високим ризиком розвитку пухлини [9, 34]. Проте, у самому мета-аналізі, до складу якого входила робота, зробили висновок про відсутність зв'язку з обома SNP [1]. Подібна суперечливість може бути пов'язана як з обмеженнями самих робіт, наприклад, кількістю вибірки, методами аналізу даних, так і з певними особливостями регуляції генів, що потребує подальших досліджень.

Окремого розгляду потребує прогностичне значення поліморфізму BsmI. Дослідження європейської популяції продемонструвало кореляційну залежність між алелем b та кращим прогнозом пацієнтів, а E. Kazemian et al. (2019) виявили, що у пацієнтів з гаплотипом, що містить b BsmI, спостерігали зниження запальних біомаркерів (MMP9 та TNFα) та кращу відповідь на лікування, особливо після прийому вітаміну D₃ [4, 18].

Поліморфізм *Apal* (rs7975232) розташований поблизу BsmI, в інtronі 8 на 3-му кінці гена VDR [17]. Його генотипи позначаються як AA, Aa, та aa, однак часто можна зустріти позначення AA, AC, і CC, де C - мутантна алель [35]. Встановлено, що *Apal* - це SNP, який має значну асоціацію з диференціацією пухлин молочної залози [29]. H. M. El-Shorbagy et al. (2017) повідомили, що поліморфізм є генетичним фактором ризику раку молочної залози у жіночого населення Єгипту [21].

Попри те, що більшість досліджень 2000-х років вказують на відсутність кореляції між SNP та патологією, сучасні роботи отримують інші результати [18, 21, 29]. Наприклад, E. Kazemian et al. (2019) виявили, що прийом вітаміну D₃ при наявності поліморфізму зменшував активність біохімічних маркерів запалення, рівні яких підвищуються при раку молочної залози [18].

Поліморфізм *TagI* (rs731236) розташований у 9 екзоні, 352 кодону гена VDR. Він генерує зміну кодону з АТТ до АТС, що призводить до утворення ізолейцину у ньому [17, 27]. За рахунок свого розташування вважається,

що поліморфізм впливає на регуляцію транскрипції генів VDR та стабільність мРНК [39]. Його генотипи зазвичай позначаються як TT, Tt або tt [35].

Дослідження L. Perna et al. (2013) вказує на значну прогностичну цінність поліморфізму у пацієнтів із раком молочної залози [27]. Вчені стверджують, що алель t в SNP демонструє тенденцію до збільшення ризику смертності від раку молочної залози. Про такі ж результати повідомили і H. M. El-Shorbagy et al. (2017) [8]. Однак, у кількох дослідженнях не спостерігалось значного збільшення ризику раку молочної залози у жінок, в незалежності від наявного генотипу [1]. У контексті лікування захворювання було виявлено, що *TagI* модифікує терапевтичний ефект вітаміну D₃. Наявність генотипу tt у пацієнтів сприяла кращій чутливості та відповіді на проведену фармакотерапію кальцитріолом, що збільшує цінність поліморфізму в якості прогностичного фактора у хворих на рак молочної залози [18].

Загалом, результати деяких досліджень вказують, що на асоціацію поліморфізмів генів VDR з ризиком раку молочної залози можуть впливати і такі фактори як раса пацієнта, дієта, спосіб життя та навколишнє середовище, що потребує майбутніх досліджень [21].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Усі включені до огляду поліморфізми мають вплив на перебіг раку молочної залози. Було виявлено прогностичне значення SNP FokI (rs2228570) та BsmI (rs1544410) у розвитку патології в жінок. Дані досліджень щодо поліморфізмів *Apal* (rs7975232) та *TagI* (rs731236) як факторів ризику мають суперечливі та неоднозначні результати, що може бути темою для подальших досліджень. Окрім того, було знайдено вплив генотипів tt, bb та aa поліморфізмів *TagI*, BsmI і *Apal* відповідно на чутливість пацієнтів до лікування, що вказує на необхідність їх визначення для оцінки прогнозу хворих.

Розуміння ролі поліморфізмів VDR дозволяє отримати більш повне бачення проблеми раку молочної залози, що може прискорити розробку сучасних лікувальних заходів, які будуть містити у собі як профілактичний, так і терапевтичний потенціал.

Список посилань - References

- [1] Ahmed, J. H., Makonnen, E., Fotochi, A., Yimer, G., Seifu, D., Assefa, M., ... & Aklillu, E. (2019). Vitamin D Status and Association of VDR Genetic Polymorphism to Risk of Breast Cancer in Ethiopia. *Nutrients*, 11(2), 289. doi: 10.3390/nu11020289
- [2] Akram, M., Iqbal, M., Daniyal, M., & Khan, A. U. (2017). Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological research*, 50(1), 33. doi: 10.1186/s40659-017-0140-9
- [3] Anderson, B. (2021). *Breast Cancer*. World Health Organization.
- [4] Aristarco, V., Johansson, H., Gandini, S., Macis, D., Zanzottera, C., Tolva, G., ... & Serrano, D. (2021). Association of Vitamin D Receptor and Vitamin D-Binding Protein Polymorphisms with Familial Breast Cancer Prognosis in a Mono-Institutional Cohort. *Nutrients*, 13(4), 1208. doi: 10.3390/nu13041208
- [5] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68(6), 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- [6] Carlberg, C., & Munoz, A. (2020). An update on vitamin D signaling and cancer. *Seminars in Cancer Biology*, S1044-579X(20), 1-14. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.05.018
- [7] Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*, 60(3), 237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007
- [8] El-Shorbagy, H. M., Mahmoud, N. H., & Sabet, S. (2017).

- Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk in an Egyptian population. *Tumor Biol.*, 39(10), 1-9. doi: 10.1177/1010428317727738
- [9] Elzebery, R. R., Baiomy, A. A., Hegazy, M. A., Fares, R., El-Gilany, A., & Hegazi, R. (2017). Vitamin D status, receptor gene BsmI (A/G) polymorphism and breast cancer in a group of Egyptian females. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 18(3), 269-273. doi:10.1016/j.ejmhg.2016.11.003
- [10] Fleet, J. C. (2017). The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*, 453, 36-45. doi: 10.1016/j.mce.2017.04.008
- [11] Gil, A., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.*, 72(2), 87-95. doi: 10.1159/000486536.
- [12] Gnagnarella, P., Raimondi, S., Aristarco, V., Johansson, H. A., Bellerba, F., Corso, F., & Gandini, S. (2020). Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer. *Adv Exp Med Biol.*, 1268, 53-114. doi: 10.1007/978-3-030-46227-7_4
- [13] Grant, W. B., & Moukayed, M. (2019). Vitamin D3 from ultraviolet-B exposure or oral intake in relation to cancer incidence and mortality. *Curr. Nutr. Rep.*, 8, 203-211. doi: 10.1007/s13668-019-0262-5
- [14] Guy, M., Lowe, L. C., Bretherton-Watt, D., Mansi, J. L., Peckitt, C., Bliss, J., ... & Colston, K. W. (2004). Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk. *Clin Cancer Res*, 10(16), 5472-5481. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0206
- [15] Hanel, A., & Carlberg, C. (2020). Vitamin D and evolution: pharmacologic implications. *Biochem. Pharmacol.*, 173(113595). doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.024
- [16] Huss, L., Butt, S. T., Borgquist, S., Elebro, K., Sandsveden, M., Rosendahl, A., & Manjer, J. (2019). Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast cancer research: BCR*, 21(84), 1-13. doi: 10.1186/s13058-019-1169-1
- [17] Hustmyer, F. G., DeLuca, H. F., & Peacock, M. (1993). Apal, BsmI, EcoRV and TaqI polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, blacks and Asians. *Hum Mol Genet*, 2(4), 487. doi: 10.1093/hmg/2.4.487
- [18] Kazemian, E., Akbari, M. E., Moradi, N., Gharibzadeh, S., Mondul, A. M., Jamshidi-Naeini, Y., ... & Rozek, L. S. (2019). Vitamin D Receptor Genetic Variation and Cancer Biomarkers among Breast Cancer Patients Supplemented with Vitamin D3: A Single-Arm Non-Randomized Before and After Trial. *Nutrients*, 11(6), 1264. doi: 10.3390/nu11061264
- [19] Kolak, A., Kaminska, M., Sygit, K., Budny, A., Surdyka, D., Kukiela-Budny, B., & Burdan, F. (2017). Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med*, 24(4), 549-553. doi: 10.26444/aaem/75943
- [20] Li, J., Li, B., Jiang, Q., Zhang, Y., Liu, A., Wang, H., ... & Li, B.-A. (2018). Do genetic polymorphisms of the vitamin D receptor contribute to breast/ovarian cancer? A systematic review and network meta-analysis. *Gene*, 677, 211-227. doi: 10.1016/j.gene.2018.07.070
- [21] Matini, A. H., Jafarian-Dehkordi, N., Bahmani, B., Sharifi, M., Jahantigh, D., & Mazoochi, T. (2020). Association of Apal and TaqI polymorphisms in VDR Gene with Breast Cancer. *APJCP*, 21(9), 2667-2672. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.9.2667
- [22] Merchan, B. B., Morcillo, S., Martin-Nunez, G., Tinahones, F. J., & Macias-Gonzalez, M. (2017). The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *Molecular Biology*, 167, 203-218. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.020
- [23] Mishra, D. K., Wu, Y., Sarkissyan, M., Sarkissyan, S., Chen, Z., Shang, X., ... & Vadgama, J. V. (2013). Vitamin D receptor gene polymorphisms and prognosis of breast cancer among African-American and Hispanic women. *PloS one*, 8(3), e57967. doi: 10.1371/journal.pone.0057967
- [24] Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*, 151(4), 264-269. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135
- [25] Moreno, J., Krishnan, A. V., Swami, S., Nonn, L., Peehl, D. M., & Feldman, D. (2005). Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. *Cancer Res.*, 65(17), 7917-7925. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-1435
- [26] Norman, A. W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*, 88(2), 491-499. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S
- [27] Perna, L., Butterbach, K., Haug, U., Schottker, B., Muller, H., Arndt, V., ... & Brenner, H. (2013). Vitamin D receptor genotype rs731236 (Taq1) and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 22(3), 437-442. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0970-T
- [28] Phung, M. T., Tin, S. S., & Elwood, J. M. (2019). Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer*, 19(1), 230. doi: 10.1186/s12885-019-5442-6
- [29] Rai, V., Abdo, J., Agrawal, S., & Agrawal, D. K. (2017). Vitamin D Receptor Polymorphism and Cancer: An Update. *Anticancer Res*, 37(8), 3991-4003. doi: 10.21873/anticancer.11784
- [30] Raza, S., Dhasmana, A., Bhatt, M., Lohani, M., & Arif, J. M. (2019). Molecular Mechanism of Cancer Susceptibility Associated with FokI Single Nucleotide Polymorphism of VDR in Relation to Breast Cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 20(1), 199-206. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.199
- [31] Sanchez-Cespedes, R., Fernandez-Martinez, M. D., Raya, A., Pineda, C., Lopez, I., & Millan, Y. (2017). Vitamin D receptor expression in canine mammary gland and relationship with clinicopathological parameters and progesterone/oestrogen receptors. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(1), 185-193. doi: 10.1111/vco.12371
- [32] Scazzone, C., Agnello, L., Bivona, G., Lo Sasso, B., & Ciaccio, M. (2021). Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochem Genet.*, 59(1), 1-30. doi: 10.1007/s10528-020-10010-1
- [33] Shahabi, A., Alipour, M., Safiri, H., Tavakol, P., Alizadeh, M., Hashemi, S. M., ... & Halimi, M. (2018). Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: Association with Susceptibility to Early-Onset Breast Cancer in Iranian, BRCA1/2-Mutation Carrier and non-carrier Patients. *PatholOncol Res.*, 24(3), 601-607. doi: 10.1007/s12253-017-0281-8
- [34] Shabazi, S., Alavi, S., Majidzadeh-A, K., Ghaffarpour, M., Soleimani, A., & Mahdian, R. (2013). BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer. *Med Oncol.*, 30(1), 393. doi: 10.1007/s12032-012-0393-7
- [35] Shaikh, F., Baig, S., & Jamal, Q. (2016). Do VDR Gene Polymorphisms Contribute to Breast Cancer? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(2), 479-483. doi: 10.7314/APJCP.2016.17.2.479
- [36] Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H., Zhu, Z., ... & Zhu, H. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Bio Sci*, 13(11), 1387-1397. doi: 10.7150/ijbs.21635
- [37] Taymans, S. E., Pack, S., Pak, E., Orban, Z., Barsony, J., Zhuang, Z., & Stratakis, C. A. (1999). The human vitamin D receptor gene (VDR) is localized to region 12cen-q12 by fluorescent in situ hybridization and radiation hybrid mapping: genetic and physical VDR map. *J Bone Miner Res.*, 14(7), 1163-1166. doi: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1163
- [38] Thomas, D. B. (1993). Breast cancer in men. *Epidemiol Rev*, 15(1), 220-231. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036108
- [39] Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A. P., & Van Leeuwen, J. P. T. M. (2004). Genetics and biology of

- vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338(2), 143-156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014
- [40] Yang, B., Liu, S., Yang, X., Wang, Y., Zhao, X., Zheng, ... & Yu, G. (2014). Current evidence on the four polymorphisms of VDR and breast cancer risk in Caucasian women. *Meta Gene*, 2, 41-49. doi: 10.1016/j.mgene.2013.09.008
- [41] Zhang, L., Zhang, S., He, C., & Wang, X. (2020). Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest.*, 49(1-2), 166-177. doi: 10.1080/08820139.2019.1674325

INFLUENCE OF VDR GENE POLYMORPHISMS ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF BREAST CANCER

Sukhan D. S., Liudkevych H. P., Botanevych Y. O., Lysytska Y. V., Haidukov N. V., Melnyk V. A., Velykotskyi T. M.

Annotation. Breast cancer is the most common cancer diagnosed in women. In the last 5 years, it has been diagnosed in 7.8 million women, and in 2020, 685,000 deaths from breast cancer were registered. The growing number of patients with this pathology and the cost of therapy creates a need to study new methods of diagnosis and treatment. Therefore, detailed attention is paid to genetic risk factors for cancer, in particular, the VDR gene and its polymorphisms Apal, Taql, BsmI and FokI. Therefore, the purpose of this review is to collect and analyze currently known information about these SNPs and their relationship to the development, course and effectiveness of breast cancer treatment. To do this, an extensive literature review was conducted using basic databases, which described the effect of vitamin D3 on the tumor process and found that VDR receptor dysfunction increases the risk of breast cancer and affects the sensitivity of patients to treatment, which proves the effect of polymorphisms. Apal, Taql, BsmI and FokI on the development of pathology. Therefore, the prospects for further research are to study the prognostic value of each polymorphism and develop new treatments for the disease.

Keywords: vitamin D3, calcitriol, polymorphism, gene, VDR.