



К.В. Ленкова¹, Р.К. Миняева², Р.И. Хусаинова³, И.Р. Гилязова^{1,2}, И.Р. Миннихметов³

¹ Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Уфа.

³ ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ



В 2020 году во всем мире было зарегистрировано 604127 случаев рака шейки матки (РШМ). Основная причина возникновения и развития РШМ - онкогенные штаммы папилломавируса человека (ВПЧ). Однако в 80-90 % случаев ВПЧ элиминируется спонтанно в течение 2 лет. Формирование РШМ зависит от генетических и эпигенетических факторов, но его молекулярный патогенез до сих пор не раскрыт.



Цель работы:

Идентификация вероятно патогенных изменений в генах *TP53*, *MTHFR* и *F5* среди больных РШМ, проживающих в Республике Башкортостан.

Результаты: У 87 % (94/108) пациентов была выявлена миссенс мутация в кодоне 72 гена *TP53* (с.215C>G, p.Pro72Arg, rs1042522), 45 из них в гомозиготном, 49 - в гетерозиготном состоянии. Мутации гена *TP53* являются распространенным генетическим событием при большинстве видов рака, и многие такие мутации увеличивают пролиферацию клеток, препятствуют апоптозу и часто приводят к генетической нестабильности. Эффект варианта p.Pro72Arg гена *TP53* при различных видах рака вызывает споры. Например, Storey A. и его коллеги показали, что вариант белка Arg72 в гомозиготном состоянии может увеличить восприимчивость к раку шейки матки, связанному с ВПЧ, в семь раз. Напротив, Liu G и его коллеги сообщили, что вариант Pro72 связан с повышенным риском аденокарциномы легких и плоскоклеточного рака. В другом исследовании, проведенном Twu с соавт., сообщалось, что гетерозиготный вариант Arg/Pro связан с повышенным риском плоскоклеточного гипоглоточного рака. У 49% пациентов с РШМ (53/108) был выявлен миссенс вариант с.665G>A, p.Ala222Val, rs1801133 гена *MTHFR*, 7 из них в гомозиготном состоянии, 46 - в гетерозиготном. У 53,7% пациентов (58/108) выявлена миссенс мутация с.1286A>C, p.Glu429Ala, rs1801131 в гене *MTHFR*, 10 - в гомозиготном состоянии и 48 - в гетерозиготном. Метаанализ проведенный Wang S. с соавт. предполагает, что варианты rs1801133 и rs1801131 гена *MTHFR* коррелируют с риском возникновения РШМ. У всех пациентов (100%) была выявлена синонимическая замена p.Arg534= (с.1601T>C) гена *F5*, причем у 104 - в гомозиготном состоянии и у 4 - в гетерозиготном. В этой же позиции находится вариант rs6025, при котором замена с.1601G>A приводит к миссенс мутации p.Arg534Gln, широко известной как лейденский вариант фактора V и вызывает повышенный риск венозной тромбоэмболии. В литературе появилась информация о том, что активация системы свертывания крови связана с более высоким риском инвазии, метастазов и, в конечном итоге, с худшим исходом. Рецептор F5, связанный с белком адгезии G (ADGRF5), участвует в неопластической трансформации некоторых типов рака, например, при колоректальном раке.



Материалы и методы

Подготовка библиотек осуществлялась при помощи набора KAPA Hyper Cap Workflow v3.0 (Roche diagnostics) реактивов и методики согласно инструкции производителя.



Вторичный анализ данных выполнен на базе ресурса Illumina Base Space в приложении «BWA Enrichment» (Illumina). Третичный - с использованием базы данных Variant Interpreter (Illumina).

Заключение: Полученные результаты вносят вклад в изучение генетической предрасположенности к РШМ, необходимо проведение дальнейших исследований с целью оценки распространенности выявленных изменений в соответствующих популяционных выборках для определения их клинической значимости.

В случае возникновения вопросов с авторами можно связаться, написав на почту ms.kv.kl@mail.ru

ШАГ 01

Материал - ДНК 108 женщин с клиническим диагнозом РШМ, выделенная из периферической крови методом фенол хлороформной экстракции по Mathew(1984).

ШАГ 02



ШАГ 03

Проведен NGS-анализ с использованием кастомной панели, состоящей из 48 генов, с помощью секвенатора MiSeq Series (Illumina) и набора реагентов MiSeq Reagent Kit v2 (300-циклов) (Illumina).

ШАГ 04

