ПОИСК ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РАКУ ШЕЙКИ МАТКИ

© К.В. Ленкова[1]*, Р.К. Минязева[2], Р.И. Хусаинова[3], И.Р. Гилязова[1,2], И.Р. Минниахметов[3]

[1]Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа
[3]ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

АКТУАЛЬНОСТЬ. В 2020 г. во всем мире было зарегистрировано 604 127 случаев рака шейки матки (РШМ). Основная причина возникновения и развития РШМ — онкогенные штаммы папиломовируса 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. Идентификация вероятно патогенных изменений в генах TP53, MTHFR и *F5* среди больных РШМ, проживающих в Республике Башкортостан.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Материал — ДНК 108 женщин с клиническим диагнозом «РШМ», выделенная из периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции по Mathew (1984). 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). Подготовка библиотек осуществлялась при помощи набора реактивов и методики KAPAHyperCapWorkflowv3.0 (Roshediagnostics) 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).
РЕЗУЛЬТАТЫ. У 87% (94/108) пациентов была выявлена миссенс-мутация в кодоне 72 гена*TP53* (c.215C>G, p.Pro72Arg, rs1042522), 45 из них в гомозиготном, 49 — в гетерозиготном состоянии. Мутации гена *P53* 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*P53* 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 гипофарингеального рака. У 49% пациентов с РШМ (53/108) был выявлен миссенс-вариант c.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 c.1286A>C, p.Glu429Ala, rs1801131 в гене *MTHFR*, 10 — в гомозиготном состоянии и 48 — в гетерозиготном. Мета-анализ, проведенный WangS. 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= (c.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 c.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.
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.

ЦИТИРОВАТЬ:

Ленкова К.В., Минязева Р.К., Хусаинова Р.И., Гилязова И.Р., Минниахметов И.Р. Поиск генетической предрасположенности к раку шейки матки // *Эндокринная хирургия.* — 2023. — Т. 17. — №4. — С. 47. doi: https://doi.org/10.14341/serg12870

TO CITE THIS ABSTRACT:

Lenkova KV, Minyazeva RK, Khusainova RI, Gilyazova IR, Minniakhmetov IR. Search for a genetic predisposition to cervical cancer. *Endocrine surgery.* 2023;17(4):47. doi: https://doi.org/10.14341/serg12870

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2023