

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФНОГО ЛОКУСА RS3218536 ГЕНА XRCC2 С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН ИЗ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE POLYMORPHIC LOCUS RS3218536 OF THE XRCC2 GENE WITH THE RISK OF DEVELOPING OVARIAN CANCER IN WOMEN FROM THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

■ **Мингажева Эльвира Тагировна**
Кандидат биологических наук

■ **Mingazheva Elvira Tagirovna**
Candidate of Biological Sciences

■ ■ **Валова Яна Валерьевна**

■ ■ **Valova Yana Valerievna**

■ **Прокофьева Дарья Симоновна**
Кандидат биологических наук

■ **Prokofieva Daria Simonovna**
Candidate of Biological Sciences

■ **Андреева Екатерина Анатольевна**

■ **Andreeva Ekaterina Anatolevna**

■ **Фаисханова Рания Разяповна**
Кандидат медицинских наук

■ **Faishkhanova Rania Razyapovna**
Candidate of Medical Sciences

■ ■ **Хуснутдинова Эльза Камилевна**
Доктор биологических наук

■ ■ **Khusnutdinova Elza Kamilevna**
Doctor of Biological Sciences

■ **Уфимский университет науки
и технологий**

■ **Ufa University of Science and Technology**

■ **Уфимский НИИ медицины труда и
экологии человека**

■ **Ufa scientific research institute of
occupational medicine and human ecology**

■ **Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства
здравоохранения Республики
Башкортостан**

■ **Republican Clinical Oncology Dispensary of
the Ministry of Health of the Republic of
Bashkortostan**

■ **Институт биохимии и генетики Уфимского
федерального исследовательского
центра РАН**

■ **The institute of biochemistry and genetics of
the Ufa federal research center of the R
ussian academy of sciences**

E-mail: Q.juk@yandex.ru

Резюме

Рак яичников является самой агрессивной формой среди всех злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения данного заболевания показатели выживаемости все еще остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость дальнейшего изучения этиологических факторов и патогенетических механизмов, лежащих в основе канцерогенеза яичников. Цель работы заключалась в проведении ассоциативного анализа полиморфного варианта rs3218536 гена XRCC2 с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан. В результате проведенного исследования не удалось обнаружить ассоциации исследуемого полиморфного локуса с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан.

Ключевые слова: рак яичников, ген XRCC2, полиморфные варианты генов, ассоциативный анализ.

Summary

Ovarian cancer is the most aggressive form of all malignant neoplasms of the female reproductive system. Despite certain advances achieved in the diagnosis and treatment of this disease, survival rates are still unsatisfactory, which dictates the need for further study of the etiological factors and pathogenetic mechanisms underlying ovarian carcinogenesis. The purpose of the work was to conduct an association analysis of the rs3218536 polymorphic variant of the XRCC2 gene with the risk of developing ovarian cancer in women from the Republic of Bashkortostan. As a result of the study, it was not possible to detect an association of the studied polymorphic locus with the risk of developing ovarian cancer in women from the Republic of Bashkortostan.

Key words: ovarian cancer, XRCC2 gene, polymorphic gene variants, association analysis.

Библиографическая ссылка на статью

Мингажева Э.Т., Валова Я.В., Прокофьева Д.С. [и др.] Анализ ассоциации полиморфного локуса rs3218536 гена xrcc2 с риском развития рака яичников у женщин из республики Башкортостан // Innova. - 2024. - Т.10 № 1. - С. 36-39.

References to the article

Mingazheva E.T., Valova Y.V., Prokofieva D.S. [etc.] Analysis of the association of the polymorphic locus rs3218536 of the xrcc2 gene with the risk of developing ovarian cancer in women from the Republic of Bashkortostan // Innova. - 2024. - T.10 No. 1. - P.36-39.

Злокачественные новообразования яичников в силу их тяжелого клинического течения и высокой смертности являются одной из важнейших проблем здравоохранения практически всех стран мира [1]. Ежегодно в мире регистрируется более 300 000 новых случаев заболевания, половина из которых заканчиваются смертельным исходом [4]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в области диагностики и лечения данного заболевания показатели выживаемости все еще остаются неудовлетворительными, что диктует необходимость дальнейшего изучения этиологических факторов и патогенетических механизмов, лежащих в основе канцерогенеза яичников.

На сегодняшний день не вызывает сомнения ведущая роль генетических факторов в развитии РЯ. Высокий риск развития заболевания в первую очередь связан с нарушениями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Однако благодаря развитию современных технологий таких как GWAS и массовое параллельное секвенирование, список генов-кандидатов РЯ значительно расширился.

Ген *XRCC2* локализован на коротком плече 7 хромосомы 7q36.1 и кодирует белок, играющий важную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. В своей работе Johnson и др. продемонстрировали более чем 100-кратное снижение эффективности HRR в клетках с дефицитом *XRCC2* по сравнению с

клеточной линией, экспрессирующей исследуемый ген [7]. Полиморфный локус с. 563 G>A (rs3218536) картирован в 3 экзоне гена *XRCC2* и на аминокислотном уровне приводит к замене аргинина на гистидин в 188 кодоне. В ряде исследований изучалась взаимосвязь данного полиморфного варианта с развитием злокачественных новообразований различных локализаций таких как РЯ [8,10,11], РМЖ [2], рак шейки матки [6] и колоректальный рак [3]. Однако результаты этих исследований по-прежнему остаются противоречивыми.

Цель работы заключалась в проведении ассоциативного анализа полиморфного варианта rs3218536 гена *XRCC2* с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили образцы ДНК женщин со спорадическими формами рака яичников (СРЯ) (n=194), наследственными формами рака яичников (НРЯ) (n=72) и женщин без онкологических заболеваний на момент забора крови (n=310) различного этнического происхождения в возрасте 17-87 лет из Республики Башкортостан (РБ). Забор периферической венозной крови проводился сотрудниками Республиканского клинического онкологического диспансера МЗ РБ (Уфа) и онкологического отделения Городской клинической больницы № 1 (Стерлитамак). Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение молекулярно-генетических

исследований. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции.

По этнической принадлежности группа больных РЯ распределена следующим образом: русские – 47,5%, татары – 35,8%, украинцы – 3,9%, башкиры – 5,3%, чуваша – 2,1%, другие этнические группы – 1,8%, метисы – 3,5%. Среди пациенток у 37,4% женщин диагноз был манифестирован в пременопаузе, у 62,6% – в постменопаузе. У 54,1% больных РЯ диагноз был

установлен на I-II стадиях, у 45,9% – III-IV стадиях.

Группа контроля по этническому происхождению и возрасту соответствовала группе пациенток.

Анализ полиморфного варианта rs3218536 гена XRCC2 проводили методом ПЦР-ПДРФ. Последовательность праймеров и название используемой рестриктазы представлены в табл. 1.

Таблица 1. Список используемых праймеров и рестриктаз

Полиморфный локус	Последовательность праймеров	Рестриктаза
rs3218536	F: TGTAGTCACCCATCTCTCTGC R: AGTTGCTGCCATGCCTTACA	HpaI ...GTT ^A AAC...

Статистический анализ.

Для попарного сравнения частоты встречаемости генотипов и аллелей у больных раком яичников и в контрольной группе применен критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2x2. При

Результаты и обсуждение. В проведенном нами исследовании гомозиготный по минорному аллелю генотип rs3218536*TT не был обнаружен ни в группе больных РЯ, ни в группе контроля. Частота встречаемости

наличия статистически значимых отличий между сравниваемыми выборками проведена оценка показателя отношения шансов (Odds Ratio, OR) и границ 95% доверительного интервала (CI 95%).

гетерозиготного генотипа оказалась чуть выше в группе пациенток со спорадическими формами РЯ (9,79%), чем в группе здоровых доноров (8,71%), однако различия оказались статистически незначимы ($p > 0,05$) (рис.1).

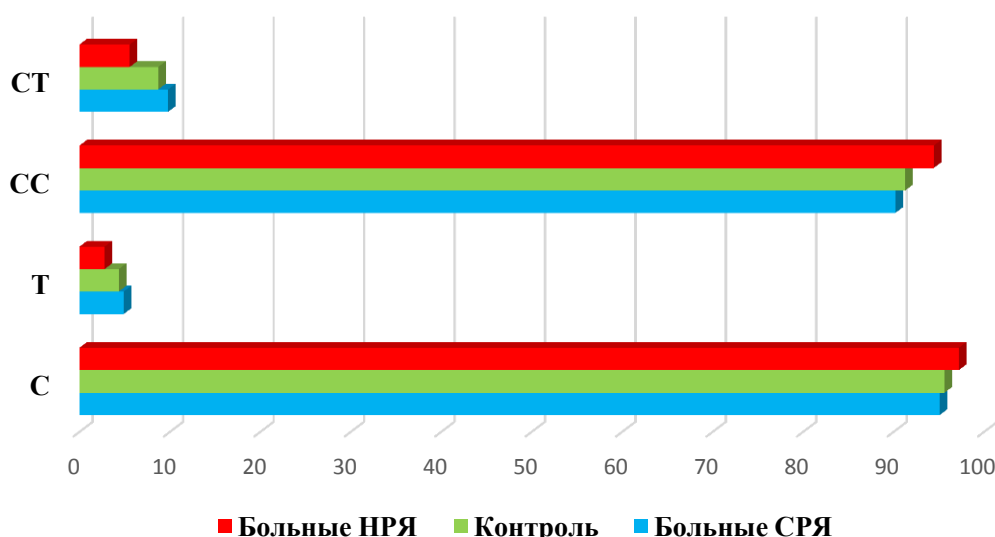


Рисунок 1. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3218536 гена XRCC2 в группах больных СРЯ, НРЯ и индивидов контрольной группы

При разделении исследуемой выборки с учетом менопаузального статуса, тяжести заболевания и этнической принадлежности мы также не выявили статистически значимых

различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3218536 гена XRCC2 в сравниваемых выборках.

В ряду зарубежных исследований также

проводилась оценка роли полиморфного локуса rs3218536 гена XRCC2 в патогенезе РЯ, однако результаты носят противоречивый характер. В метаанализах, проведенных в разное время тремя исследовательскими группами, минорный аллель был ассоциирован с пониженным риском развития РЯ в различных генетических моделях [8,10,11].

Напротив, в недавно опубликованной работе Gowtham с коллегами выявили значительную связь минорного аллеля rs3218536*Т, а также генотипов rs3218536*СТ и rs3218536*ТТ с повышенным риском развития РЯ в Южной Индии (OR=2.30, $p < 0,001$; OR= 2,23, $p < 0,001$, OR= 4,68, $p=0,011$, соответственно) [5]. Тогда как в работе Smolarz ученые не обнаружили статистически значимых различий в распределении аллелей и генотипов полиморфного локуса rs3218536 гена XRCC2 в группе больных РЯ и здоровых доноров из Польши [9]. Описанные противоречия можно объяснить существенными межэтническими различиями изученных популяций. По этой причине для установления роли полиморфного локуса в формировании РЯ у женщин из Республики Башкортостан необходимо проведение дальнейших репликативных исследований с учетом этнической принадлежности участниц исследования.

Выводы. Таким образом, в результате проведенного исследования не удалось обнаружить ассоциации полиморфного локуса rs3218536 гена XRCC2 с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (№075-03-2021-193/5) и гранта Президента РФ (соглашение № 75-15-2023-329 от 22.02.23 г.).

Литература.

1. Кушлинский Д. Н. Клиническое значение факторов ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ у больных новообразованиями яичников. 14.01.01 – Акушерство и гинекология /Кушлинский Д.Н. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва. – 2014.– 150 с.
2. Adolf, I.C. The interplay between xpg-Asp1104His polymorphism and reproductive risk factors elevates risk of breast cancer in Tanzanian women: A multiple interaction analysis / I.C. Adolf, L.P. Rweyemamu, G. Akan, et al.

//Cancer Medicine. – 2023. – V. 12. – №. 1. – P. 472-487.

3. Balkan, E. ERCC2 Lys751Gln rs13181 and XRCC2 Arg188His rs3218536 gene polymorphisms contribute to susceptibility of colon, gastric, liver, lung and prostate cancer / E. Balkan, M. Bilici, B. Gundogdu, et al. //Journal Of Buon. – 2020. – V. 25. – №. 1. – P. 574-81.

4. Cabasag, C.J. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020 / C.J. Cabasag, P.J. Fagan, J. Ferlay, et al. //International Journal of Cancer. – 2022. – V. 151. – №. 9. – P. 1535-1541.

5. Gowtham, K. Association between RAD51, XRCC2 and XRCC3 gene polymorphisms and risk of ovarian cancer: a case control and an in silico study / K. Gowtham, S. Paul, J. Martin, et al. //Molecular Biology Reports. – 2021. – V. 48. – №. 5. – P. 4209-4220.

6. Ivy, S.C. Association of RAD51 and XRCC2 Gene Polymorphisms with Cervical Cancer Risk in the Bangladeshi Women / S.C. Ivy, S. Shabnaz, M. Shahriar, et al. //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. – 2021. – V. 22. – №. 7. – P. 2099.

7. Johnson, R.D. XRCC2 promotes the repair of DNA double-strand breaks by homologous recombination / R.D. Johnson, N. Liu, M. Jasin, et al. //Nature. – 1999. – V. 401. – №. 6751. – P. 397-399.

8. Kamali, M. Association of XRCC2 rs3218536 polymorphism with susceptibility of breast and ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis / M. Kamali, S. Hamadani, H. Neamatzadeh, et al. //Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. – 2017. – V. 18. – №. 7. – P. 1743.

9. Smolarz, B. Polymorphism of DNA repair genes via homologous recombination (HR) in ovarian cancer / B. Smolarz, M.M. Michalska, D. Samulak, et al. //Pathology & Oncology Research. – 2019. – V. 25. – P. 1607-1614.

10. Yuan, C. Analysis of the association between the XRCC2 rs3218536 polymorphism and ovarian cancer risk / C. Yuan, X. Liu, R. Li, et al. //Archives of Medical Science. – 2020. – V. 16. – №. 3. – P. 682-691.

11. Zhang, W. Associations between XRCC2 rs3218536 and ERCC2 rs13181 polymorphisms and ovarian cancer / W. Zhang, Z. Zhang //Oncotarget. – 2016. – V. 7. – №. 52. – P. 86621.