Однонуклеотидные полиморфизмы гена *ATM*, формирующие предрасположенность к раку молочной железы и раку яичников в популяционной выборке Чеченской республики

Бисултанова З.И., Джамбетова П.М.

ФГБОУ ВО Чеченский государственный университет
364024, Чеченская Республика, г. Грозный, ул. А. Шерипова, 32

Были изучены два критических полиморфизма гена *ATM*, (*rs664143* (A>G) и *rs189037* (G> A) в выборке из 214 пациентов с раком молочной железы (РМЖ) и раком яичников (РЯ) и 389 женщин контрольной группы (≤ 45 лет), относящихся к чеченской популяции. Генотипирование выполнено методом ПЦР-анализа. Анализ сопряженности аллельных вариантов гена *ATM* с риском развития РМЖ и РЯ показал повышенный риск развития РЯ в случае носительства аллеля G полиморфизма *rs189037*, однако с РМЖ достоверных ассоциаций не выявлено.

Ключевые слова: полиморфизм гена *ATM*, *rs664143*, *rs189037*, рак молочной железы, рак яичников, чеченская популяция.

Для цитирования: Бисултанова З.И., Джамбетова П.М. Однонуклеотидные полиморфизмы гена *ATM*, формирующие предрасположенность к раку молочной железы и раку яичников в популяционной выборке Чеченской республики. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 36-37

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.36-37

Автор для корреспонденции: Джамбетова Петимат Махмудовна; **e-mail:** Petimat-Ig@rambler.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта 18-415-200001 p_a РФФИ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Single-nucleotide polymorphisms of the ATM gene, which form a predisposition to breast and ovarian cancer in a population sample of the Chechen Republic

Bisultanova Z.I., Dzhambetova P.M.

Chechen State University
Sheripova St. 32, Grozny, 364024, Russia

Two critical polymorphisms of the *ATM* gene, (*rs664143* (A> G) and *rs189037* (G> A), were studied in a sample of 214 patients with breast cancer and ovarian cancer and 389 women in the control group (≤ 45 years old) belonging to the Chechen population. An analysis of the conjugation of allelic variants of the *ATM* gene with a risk of developing breast and ovarian cancer showed an increased risk of developing ovarian cancer in case of carriage of the G allele polymorphism *rs189037*, but no reliable associations were found with breast cancer).

Keywords. *ATM* gene polymorphism, *rs664143*, *rs189037*, breast cancer, ovarian cancer, Chechen population.

For citation: Bisultanova Z.I., Dzhambetova P.M. Single-nucleotide polymorphisms of the *ATM* gene, which form a predisposition to breast and ovarian cancer in a population sample of the Chechen Republic. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 36-37 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.36-37

Corresponding author: Dzhambetova Petimat Makhmudovna; **e-mail:** Petimat-Ig@rambler.ru

Funding. This work was supported by grant 18-415-200001 r_a of the Russian Foundation of Basic Research.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Продукт гена *ATM* представляет собой белок, который действует как один из факторов общегеномной эксцизионной репарации нуклеотидов, участвующий в распознавании и восстановлении поврежденных ДНК. В ответ на повреждение ДНК этот белок запускает цепь реакций, которые инициируют остановку клеточного цикла, запускают репарацию

ДНК или апоптоз. Ключевая роль гена в поддержании стабильности генома подчеркивается результатами многочисленных исследований. Обнаружены варианты гена *ATM*, связанные с повышенным риском развития разных типов рака [1]. Тем не менее, данные в отношении величины риска у носителей полиморфных вариантов этого гена в развитии рака яичников

(РЯ) немногочисленны [2]. Различия, наблюдающиеся в результатах генетических исследований рака, указывают на необходимость учета этнических особенностей генома и актуальный характер проведения исследований в отдельных популяциях. Тем не менее, нет однозначных выводов, и остается диссонанс между данными в литературе, которые могут быть связаны с рядом факторов, варьирующихся между исследованиями, включая типы рака, размеры выборки, генетический фон субъектов исследования.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось подтверждение сообщенных и выявление дополнительных генов предрасположенности к раку молочной железы (РМЖ) или РЯ в однородной группе чеченских женщин.

Материалы и методы

Для достижения цели были изучены два критических полиморфизма гена *ATM*, которые могут быть связаны с возникновением различных типов рака и диффузионной способностью опухоли (rs664143 (A>G), расположенный в интроне, и rs189037 (G>A), расположенный в 5'UTR гена) в выборке из 214 пациентов с клиническими признаками РМЖ, РЯ или обоих, и 389 здоровых женщин (контрольная группа), которые прошли иммунологическое и генетическое тестирование на отсутствие рака в период между 2015 и 2018 гг. В группе пациентов с РМЖ и РЯ были сформированы подгруппы с ранним началом (≤ 45 лет на момент постановки диагноза) (19,04% и 9,27%, соответственно).

Для оценки полиморфных вариантов гена проводилась экстракция ДНК с помощью набора реагентов Diatom DNA Prep 200 (ООО «Изоген», г. Москва). Генотипирование полиморфного варианта rs664143 (A>G) было выполнено методом аллель-специфичной тетрапраймерной ПЦР, rs189037 (G>A) – методом анализа кривых плавления. Последовательность праймеров подбирали при помощи программы Oligo Analysis Vector NTI с использованием генетического банка данных (www.ncbi.nlm.nih.gov).

Результаты

Данные анализа частоты аллелей и генотипов гена *ATM* выявили повышенную частоту минорного аллеля G варианта rs189037 гена *ATM* в группе с РМЖ по сравнению с популяционным контролем и более низкую – по сравнению с группой РЯ. В то же время частота минорного аллеля A варианта rs664677 в группе женщин с РМЖ была сравнима с таковой в группе с РЯ и отличалась более высоким уровнем от частоты искомого аллеля в группе контроля. Анализ в подгруппах не выявил достоверной разницы между частотой аллелей изученных полиморфизмов гена *ATM*. Можно предположить разнонаправленное влияние полиморфизма rs189037 на риск развития опухоли, связанной с этноспецифичными особенностями респондентов.

Анализ сопряженности аллельных вариантов гена *ATM* с риском развития РМЖ и РЯ показал повышенный риск развития РЯ в случае носительства (в гомо- и гетерозиготном состоянии) аллеля G полиморфизма rs189037 (отношение шансов (ОШ) 2,64; 95%ДИ 1,71–4,85). С РМЖ достоверных ассоциаций не наблюдалось. Повышенный риск РЯ и РМЖ был связан с вариантом A (rs664677): ОШ, 3,57; 95%ДИ 1,63–11,13 и ОШ, 1,54, 95%ДИ 1,71–3,15).

Таким образом, ген *ATM* ассоциирован с развитием РМЖ и РЯ в выборке женщин из Чеченской Республики, и обнаружение его вариантов может иметь клиническое значение для ранней диагностики и скрининга пациентов с высоким риском.

Литература/References

1. Zhao Z.L., Xia L., Zhao C., Yao J. *ATM* rs189037 (G>A) polymorphism increased the risk of cancer: an updated meta-analysis. *BMC Med Genet* 2019; 20(1):28. doi: 10.1186/s12881-019-0760-8.
2. Lu H.M., Li S., Black M.H., Lee S., Hoiness R., Wu S., Mu W., Huether R., Chen J., Sridhar S., Tian Y., McFarland R., Dolinsky J., Tippin Davis B., Mexal S., Dunlop C., Elliott A. Association of Breast and Ovarian Cancers With Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. *JAMA Oncol.* 2019; 5(1):51–57. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.