

Скрининг варианта сайта сплайсинга в гене *CDK12* у больных раком яичников

Валова Я.В.^{1,2}, Муллагалеева Э.Ф.¹, Мингажева Э.Т.¹, Прокофьева Д.С.¹, Нурғалиева А.Х.¹, Фаисханова Р.Р.³, Хуснутдинова Э.К.^{1,4}

- 1 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»
450076, г. Уфа, улица Заки Валиди, 32, Россия
- 2 — ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»
450106, г. Уфа, улица Степана Кувыкина, 94, Россия
- 3 — ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»
450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1, Россия
- 4 — ОСП ФГБНУ УФИЦ РАН «Институт биохимии и генетики»
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71, лит. 1Е, Россия

Рак яичников (РЯ) представляет собой важную проблему здравоохранения во всем мире. Данная онкопатология имеет самые высокие показатели смертности и самые низкие показатели выживаемости в течение первого года среди злокачественных опухолей женской репродуктивной системы. В связи с этим, разработка и усовершенствование методов ранней диагностики РЯ являются одной из приоритетных задач онкогинекологии. В настоящей работе представлен поиск ассоциаций варианта сайта сплайсинга с.1047-2А> G в гене *CDK12* с развитием рака яичников в Республики Башкортостан.

Ключевые слова: рак яичников, гены-кандидаты, циклин зависимая киназа 12.

Для цитирования: Валова Я.В., Муллагалеева Э.Ф., Мингажева Э.Т., Прокофьева Д.С., Нурғалиева А.Х., Фаисханова Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Скрининг варианта сайта сплайсинга в гене *CDK12* у больных раком яичников. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 42-43.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.42-43

Автор для корреспонденции: Валова Я.В.; **e-mail:** Q.juk@yandex.ru

Финансирование. Исследование поддержано программой развития биоресурсных коллекций ФАНО. Работа выполнена при финансовой поддержке программы РФФИ №182909129; государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FZWU-2020-0027).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Screening for a variant of the splicing site in the *CDK12* gene in patients with ovarian cancer

Valova Ya.V.^{1,2}, Mullagalееva E.F.¹, Mingazheva E.T.¹, Prokofyeva D.S.¹, Nurgalievа A. Kh.¹, Faishanova R.R.³, Khusnutdinova E.K.^{1,4}

- 1 — Bashkir State University
Zaki Validi st., 32, Ufa, 450076, Russia
- 2 — Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology
Stepana Kuvykina st., 94, Ufa, 450106, Russia
- 3 — Republic Clinical Oncological Center of Bashkortostan Republic
Prospekt Oktyabrya 73/1, Ufa, 450054, Russia
- 4 — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences
Prospekt Oktyabrya 71, Ufa, 450054, Russia

Ovarian cancer (OV) is an important public health problem worldwide. This oncopathology has the highest mortality rates and the lowest survival rates during the first year among malignant tumors of the female reproductive system. In this regard, the development and improvement of methods for the early diagnosis of cancer is one of the priority tasks of gynecological oncology. This paper presents a search for associations of a variant of the splicing site c.1047-2A> G in the *CDK12* gene with the development of ovarian cancer in the Republic of Bashkortostan.

Key words: ovarian cancer, candidate genes, cyclin-dependent kinase 12.

For citation: Valova Ya.V., Mullagalееva E.F., Mingazheva E.T., Prokofyeva D.S., Nurgalievа A. Kh., Faishanova R.R., Khusnutdinova E.K. Screening for a variant of the splicing site in the *CDK12* gene in patients with ovarian cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 42-43 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.42-43

Corresponding author: Valova Y.V.; **e-mail:** Q.juk@yandex.ru

Funding. The study is supported by the development program of the FANO bio-resource collections. This work was financially supported by the RFBR program No. 182909129; state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (FZWU-2020-0027).

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Среди злокачественных новообразований женских половых органов опухоли яичников занимают 3 место и являются наиболее частой причиной смертности в данной категории. В России на рак яичников (РЯ) приходится около 10% всех опухолей женских половых органов, что составляет 12,9 случаев на 100 000 населения [1]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике карцином яичников, данная онкопатология имеет самые высокие показатели смертности и самые низкие показатели выживаемости в течение первого года с момента выявления заболевания. В связи с этим, разработка и усовершенствование методов ранней диагностики РЯ являются одной из приоритетных задач онкогинекологии.

Наиболее известными молекулярными маркерами РЯ и РМЖ на сегодняшний день являются герминальные мутации в генах *BRCA1/2* [2]. Однако для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе развития карциномы яичников, а также для разработки новых подходов к ранней диагностике и лечению необходимо проводить поиск новых молекулярных маркеров среди генов-кандидатов РЯ. Ген *CDK12* кодирует белок, являющийся членом семейства циклин-зависимых серин/треонинкиназ, которые участвуют в различных клеточных процессах, включая реакцию на повреждение ДНК, пролиферацию и клеточную дифференцировку, а также сплайсинг и процессинг пре-мРНК. Изменения нуклеотидной последовательности гена *CDK12* были зарегистрированы при различных типах злокачественных новообразований, включая мутации с потерей функции в серозных карциномах яичников [3]. Интересно, что при различных типах опухолей белок, кодируемый геном *CDK12*, может проявлять как опухоль-супрессирующие, так и онкогенные свойства [4]. В недавнем отчете Brovkina с соавторами [5] указали на значительную связь сплайсингового варианта с.1047-2A>G в гене *CDK12* с развитием РМЖ у пациенток из Республики Татарстан.

Целью данного исследования был поиск ассоциаций варианта сайта сплайсинга с.1047-2A>G в гене *CDK12* с развитием рака яичников в Республике Башкортостан.

Материалы и методы

Нами был проведен скрининг сплайсингового варианта с.1047-2A>G в гене *CDK12* у 262 пациенток

с диагнозом *рак яичников* и 362 здоровых индивидов из контрольной группы на наличие варианта с.1047-2A>G в гене *CDK12*. Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической венозной крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции со специфичными праймерами и последующей рестрикцией. Продукты расщепления разделяли путём электрофореза в 2% агарозном геле с добавлением красителя GelRed Nucleic Acid Gel (Biotium, Fremont, США) и визуализировали на УФ-трансиллюминаторе.

В результате рестрикционного анализа было выявлено 5/262 (1,9 %) носительниц варианта с.1047-2A>G в гене *CDK12* в гетерозиготном состоянии среди больных РЯ и 12/362 (3%) носительниц среди здоровых индивидов. Исследуемый вариант с несколько более высокой частотой встречался в выборке здоровых доноров, чем среди больных РЯ. Однако статистически значимых различий по частоте варианта с.1047-2A>G в гене *CDK12* среди исследуемых групп не обнаружено ($p > 0,05$).

Таким образом, в проведенном исследовании нами не было выявлено статистически значимых различий по частоте встречаемости варианта с.1047-2A>G в гене *CDK12* в группе больных РЯ и здоровых доноров. Однако для подтверждения полученных результатов необходимо проведение репликативных исследований на расширенной выборке.

Литература/ References

1. European Network of Gynaecological Cancer Advocacy Groups. 2018. Ovarian Cancer Factsheet. https://engage.esgo.org/media/2017/08/ENGAGe_What_is_ovarian_cancer_en_FINAL-2018.
2. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2007; 25(11): 1329.
3. Chilà R., Guffanti F., Damia G. Role and therapeutic potential of CDK12 in human cancers. *Cancer treatment reviews* 2016; 50: 83–88.
4. Ekumi K. M. et al. Ovarian carcinoma CDK12 mutations misregulate expression of DNA repair genes via deficient formation and function of the Cdk12/CycK complex. *Nucleic acids research* 2015; 43(5): 2575–2589.
5. Brovkina O. I. et al. The ethnic-specific spectrum of germline nucleotide variants in DNA damage response and repair genes in hereditary breast and ovarian cancer patients of tatar descent. *Frontiers in oncology* 2018; 8: 421.