Роль полиморфного варианта *rs757210* гена *HNF1B* в патогенезе рака яичников

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

1 — Башкирский государственный университет
450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32

2 — ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»
450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 94

3 — ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер
450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1

4 — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра РАН
450054, г. Уфа, проспект Октября, 71, лит. 1Е

Рак яичников является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований органов репродуктивной системы. В настоящей работе представлен анализ ассоциации *rs757210* гена *HNF1B* с риском развития РЯ у женщин из Республики Башкортостан.

Ключевые слова: рак яичников, гены-кандидаты, полногеномные исследования.

Для цитирования: Мингажева Э.Т., Ефимова А.В., Валова Я.В., Нургаalieва А.Х., Прокофьева Д.С., Фаисханова Р.Р., Хуснутдинова Э.К. Роль полиморфного варианта *rs757210* гена *HNF1B* в патогенезе рака яичников. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 44-46.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.44-46

Автор для корреспонденции: Мингажева Э.Т.; **e-mail:** Elvira.F91@mail.ru

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The role of the *rs757210* polymorphic variant in the *HNF1B* gene in the pathogenesis of ovarian cancer

Mingazheva E.T.¹, Efimova A.V.¹, ValovaYa.V.^{1,2}, Nurgalieva A. Kh.¹, Prokofyeva D.S.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 Kuvyina 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 (OC) is one of the most common malignant neoplasms of the organs of the reproductive system. In this paper, we analyze the associations of polymorphisms *rs757210* of the *HNF1B* gene with the risk of developing OC in women from the Republic of Bashkortostan.

Keywords: ovarian cancer, candidate genes, genome-wide research.

For citation: Mingazheva E.T., Efimova A.V., ValovaYa.V., Nurgalieva A. Kh., Prokofyeva D.S., Faishanova R.R., Khusnutdinova E.K. The role of the *rs757210* polymorphic variant in the *HNF1B* gene in the pathogenesis of ovarian cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 44-46 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.06.44-46

Corresponding author: Mingazheva E.T.; **e-mail:** Elvira.F91@mail.ru

Funding. The research is supported by the bioresource collections development program. The work was carried out with the financial support of RFBR No. 182909129; state task of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation (FZWU-2020-0027).

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

Accepted: 20.05.2020

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы и в настоящее время представляет собой важную проблему здравоохранения во всем мире. В 2018 г. в России РЯ был зарегистрирован у 14318 женщин, и более половины случаев заболевания закончились летальным исходом. Похожая ситуация складывается и в Республике Башкортостан [1].

Основными факторами риска данной патологии являются наследственная предрасположенность, возраст, гормональный дисбаланс, состояние иммунной системы, воздействие окружающей среды и образ жизни. Наиболее частыми генетическими нарушениями, ассоциированными с повышенным риском развития РЯ, являются мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Однако мутации в данных генах определяют не более 15% всех случаев заболевания. Поиск и анализ других генов-кандидатов позволит выявить новые важные генетические маркеры риска развития РЯ.

В результате репликативного мета-анализа, проведенного по данным полногеномных исследований, Pharoah с соавторами удалось выявить 3 новых локуса —8q21, 10p12 и 17q12, потенциально ассоциированных с риском развития РЯ. Дальнейшие функциональные и молекулярные исследования отобранных вариантов позволили идентифицировать новые гены-кандидаты, вовлеченные в патогенез РЯ. В частности, была установлена ассоциация гена *HNF1B*, расположенного в регионе 17q12, с риском развития серозного РЯ [2]. Белок HNF1B является одним из факторов транскрипции, вовлеченных в регуляцию экспрессии генов в период эмбрионального развития и в течение всей жизни [3].

В результате исследований *in vitro* было установлено, что избыточное содержание белка HNF1B в опухолевых тканях при сравнении с нормальными тканями ассоциировано с подавлением роста злокачественного новообразования. При метилировании промотора гена, кодирующего данный белок, про-тективный эффект терялся. Также авторами исследования был проведен функциональный анализ гиперэкспрессии протеина HNF1B в раковых клетках и выявлено подавление эпителиально-мезенхимального перехода в клетках с высоким содержанием этого белка [4].

Наиболее изученным полиморфным вариантом в гене *HNF1B* является *rs757210*.

Целью данной работы явилось изучение ассоциации полиморфного варианта *rs757210* в гене *HNF1B* с риском развития РЯ у женщин из Республики Башкортостан.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК 244 больных РЯ и 221 здорового индивида. По этническому составу группа больных РЯ не однородна: русские — 48%, татары — 33%, украинцы — 4%, башкиры — 5%, чувашы — 4%, метисы — 2% и 2% другие национальности. Контрольная группа по этнической принадлежности соответствует группе пациенток. Учитывая неоднородность населения Республики Башкортостан в этническом отношении, в отдельные подгруппы были выделены индивиды наиболее многочисленных групп Башкортостана: русских и татар.

Генотипирование полиморфного локуса осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР.

Результаты

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs757210* в гене *HNF1B* между больными РЯ и контрольной группой как в общей выборке, так и при разделении по этнической принадлежности и менопаузальному статусу различия между исследуемыми группами не достигли уровня статистической значимости. Однако носителей гетерозиготного генотипа *CG* среди как русских, так и татар оказалось примерно в два раза больше среди больных РЯ по сравнению со здоровыми индивидами (8,6% vs 4,2%, 3,6% vs 1,7%), а индивиды с гомозиготным генотипом *CC* чаще встречались среди больных татарской этнической принадлежности (5,5% vs 1,7%). При разделении исследуемых выборок по менопаузальному статусу частота встречаемости гетерозиготного генотипа *CG* была выше среди больных РЯ постменопаузального возраста по сравнению с женщинами из контрольной группы (7,2% vs 1,0%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об отсутствии ассоциации полиморфного локуса *rs757210* гена *HNF1B* с риском развития РЯ у женщин из Республики Башкортостан. Однако значительное преобладание генотипа, содержащего мутантный аллель, среди женщин в постменопаузальном возрасте

указывает на необходимость проведения репликативных исследований на расширенной выборке для подтверждения полученных результатов.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2019. 250 с
2. Pharoah P.D., Tsai Y.Y., Ramus S.J., et al. GWAS meta analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):362–370, 370e1–2. doi: 10.1038/ng.2564.
3. Hiesberger T., Shao X., Gourley E., Reimann A., Pontoglio M., Igarashi P. Role of the Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (HNF-1 β) C-terminal Domain in Pkhd1 (ARPKD) Gene Transcription and Renal Cystogenesis. *Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280: 10578–10586. doi: 10.1074/jbc.M414121200.
4. Ross-Adams H., Ball S., Lawrenson K. et al. HNF1B variants associate with promoter methylation and regulate gene networks activat-

ed in prostate and ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(46):74734–74746. doi:10.18632/oncotarget.12543

References

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant new growths in Russia in 2018 (incidence and mortality)]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. filial FGBU «FMIC im. P.A. Gercena» Minzdrava Rossii. [M.: MNIIOI of P.A. Herzen. Federal State Budgetary Institution FMITS im.P. A. Gertsena Ministry of Health Russia]. 2019. 250 s. (In Russ.)
2. Pharoah P.D., Tsai Y.Y., Ramus S.J., et al. GWAS meta analysis and replication identifies three new susceptibility loci for ovarian cancer. *Nat Genet.* 2013 Apr;45(4):362–370, 370e1–2. doi: 10.1038/ng.2564.
3. Hiesberger T., Shao X., Gourley E., Reimann A., Pontoglio M., Igarashi P. Role of the Hepatocyte Nuclear Factor-1 β (HNF-1 β) C-terminal Domain in Pkhd1 (ARPKD) Gene Transcription and Renal Cystogenesis. *Journal of Biological Chemistry.* 2005; 280: 10578–10586. doi: 10.1074/jbc.M414121200.
4. Ross-Adams H., Ball S., Lawrenson K. et al. HNF1B variants associate with promoter methylation and regulate gene networks activated in prostate and ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(46):74734–74746. doi:10.18632/oncotarget.12543