

# Исследование ассоциации сочетания аллелей и генотипов полиморфных вариантов ряда генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с риском развития рака желудка

Галлямова Л.Ф.<sup>1</sup>, Нурғалиева А.Х.<sup>1</sup>, Хуснутдинов Ш.М.<sup>2</sup>, Сакаева Д.Д.<sup>3</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>4</sup>

- 1 — ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»  
450076, г.Уфа, ул. Заки Валиди 32
- 2 — ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан  
450054, г.Уфа, Проспект Октября, 73/1
- 3 — ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный медицинский университет» МЗ РФ  
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3
- 4 — Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,  
450054, г.Уфа, Проспект Октября, 71

Проведен анализ распределения частот аллелей/генотипов полиморфных локусов rs1799750 и rs494379 гена *MMP1*, rs2285053 гена *MMP2*, rs3025058 гена *MMP3*, rs3918242 и rs17576 гена *MMP9*, rs2276109 гена *MMP12*, rs8179090 гена *TIMP2* и rs9619311 гена *TIMP3* у 314 пациентов с раком желудка, а также у 339 здоровых индивидов из Республики Башкортостан. С помощью алгоритма APSampler выявлены сочетания аллелей/генотипов, ассоциированные как с повышенным, так и с пониженным риском развития заболевания.

**Ключевые слова:** рак желудка, металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназ, ассоциация.

**Для цитирования:** Галлямова Л.Ф., Нурғалиева А.Х., Хуснутдинов Ш.М., Сакаева Д.Д., Хуснутдинова Э.К. Исследование ассоциации сочетания аллелей и генотипов полиморфных вариантов ряда генов матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов с риском развития рака желудка. *Медицинская генетика* 2020; 19(6): 70-72

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.70-72

**Автор для корреспонденции:** Галлямова Л.Ф.; **e-mail:** liliyagallyamova@mail.ru

**Финансирование.** Исследование поддержано РФФИ (грант № 17-44-020497 p\_a) и программой поддержки биоресурсных коллекций ФАНО.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Поступила:** 20.05.2020

## Association of a combination of alleles and genotypes of polymorphic variants of matrix metalloproteinase genes and their tissue inhibitors genes with a risk of developing of gastric cancer

Gallyamova L.F.<sup>1</sup>, Nurgalieva A.Kh.<sup>1</sup>, Khusnutdinov Sh.M.<sup>2</sup>, Sakaeva D.D.<sup>3</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>4</sup>

- 1 — Bashkir State University  
Zaki Validi st., 32, Ufa, 450076, Russia
- 2 — Republic Clinical Oncological Center of Bashkortostan Republic  
Prospekt Oktyabrya 73/1, Ufa, 450054, Russia
- 3 — Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation  
Lenina str., 3, Ufa, 450008, Russia
- 4 — Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences  
Prospekt Oktyabrya 71, Ufa, 450054, Russia

The analysis of the frequency distribution of alleles/genotypes of polymorphic loci rs1799750 and rs494379 of the *MMP1* gene, rs2285053 of the *MMP2* gene, rs3025058 of the *MMP3* gene, rs3918242 and rs17576 of the *MMP9* gene, rs2276109 of the *MMP12* gene, rs8179090 of the *TIMP2* gene and rs9619311 of the *TIMP3* gene in 314 patients with gastric cancer, as well as in 339 healthy individuals from the Republic of Bashkortostan. Using the APSampler algorithm were identified combinations of alleles/genotypes associated with increased and reduced risk of developing the disease.

**Keywords:** gastric cancer, metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, association.

**For citation:** Gallyamova L.F., Nurgalieva A.Kh., Khusnutdinov Sh.M., Sakaeva D.D., Khusnutdinova E.K. Association of a combination of alleles and genotypes of polymorphic variants of matrix metalloproteinase genes and their tissue inhibitors genes with a risk of developing of gastric cancer. *Medical genetics*. 2020; 19(6): 70-72 (In Rus)

**DOI:** 10.25557/2073-7998.2020.06.70-72

**Corresponding author:** Gallyamova L.F.; **e-mail:** liliyagallyamova@mail.ru

**Funding.** This work was supported of the Russian Foundation of Basic Research no. 17-44-020497 r\_a, and the Program for the Development of Bioresource Collections.

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

**Accepted:** 20.05.2020

Актуальной проблемой современной медицины является ранняя диагностика и эффективная терапия рака желудка (РЖ), поскольку в структуре онкологических заболеваний в России рак данной локализации устойчиво занимает лидирующие позиции [1]. В изучении генетической предрасположенности к развитию РЖ особое внимание привлекает класс генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММР) и их тканевые ингибиторы (ТИМР). ММР представляют собой семейство цинк-зависимых эндопептидаз, обладающих способностью разрушать основные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), играют важнейшую роль в тканевом морфогенезе, репарации тканей, ангиогенезе и др. Опухолевая инвазия и метастазирование развиваются с нарушением регуляции деградации ЭЦМ, а значит, с участием ММР. Активность ММР может регулироваться взаимодействием со специфическими ТИМР, таким образом, ТИМР также способны участвовать в опухолевом росте. В настоящее время уже известно, что ММР и ТИМР вовлечены во все этапы прогрессии опухолевого процесса при РЖ и других онкопатологиях [2, 3].

Целью данной работы стал поиск ассоциации сочетания аллелей/генотипов полиморфных вариантов rs1799750 и rs494379 гена *MMP1*, rs2285053 гена *MMP2*, rs3025058 гена *MMP3*, rs3918242 и rs17576 гена *MMP9*, rs2276109 гена *MMP12*, rs8179090 гена *TIMP2* и rs9619311 гена *TIMP3* с риском развития РЖ в Республике Башкортостан (РБ).

## Материалы и методы

Материалом для исследования послужили образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров из РБ. Группу больных РЖ составили 314 человек (134 русских, 145 татар, 29 башкир и 6 индивидов другой национальности), а в группу здоровых доноров вошли 339 человек (170 русских, 129 татар, 28 башкир и 12 индивидов другой национальности). ДНК была выделена из лейкоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Ге-

нотипирование проводили методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК, с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с РЖ, осуществляли с помощью программы APSampler 3.6.1. В качестве поправки на множественность сравнений использовали перестановочный тест (Permutation Test), статистически значимыми считали различия при  $p_{perm} < 0,05$ .

## Результаты

Поиск сочетаний аллелей/генотипов, ассоциированных с РЖ, показал значимость аллеля А полиморфного варианта rs2276109 гена *MMP12*. При этом указанный аллель встречается в сочетаниях, ассоциированных как с повышенным, так и с пониженным риском развития заболевания. Так у русских мужчин аллель rs2276109\*А гена *MMP12* в сочетании с генотипом rs8179090\*G/G гена *TIMP2* ассоциирован с повышенным риском развития РЖ ( $p_{perm} = 0,0470$ ; OR=7,69; 95%CI 1,70–34,86), а в сочетании с аллелем rs1799750\*GG гена *MMP1* и rs9619311\*Т гена *TIMP3*, напротив, с пониженным риском развития высоко и умеренно дифференцированного РЖ в данной этнической группе ( $p_{perm} = 0,0108$ ; OR=0,32; 95%CI 0,15–0,69). Выявлено, что отсутствие инсерции в полиморфном локусе rs3025058 гена *MMP3* в сочетании с носительством аллеля rs3918242\*С гена *MMP9* ассоциировано с пониженным риском развития недифференцированного и низкодифференцированного РЖ у русских ( $p_{perm} = 0,0071$ ; OR=0,32; 95%CI 0,15–0,67). Установлено, что отсутствие делеции одного нуклеотида G полиморфного локуса rs1799750 в гене *MMP1* одновременно с отсутствием инсерции в полиморфном варианте rs3025058 гена *MMP3* и носительством аллеля rs494379\*G гена *MMP1* ассоциировано с повышенным риском развития высоко и умеренно дифференцированного РЖ у татар ( $p_{perm} = 0,00002$ ; OR=4,90; 95%CI 2,38–10,12). Обнаружено, что наличие генотипа rs9619311\*С/Т гена *TIMP3* совместно с отсутствием делеции

в rs1799750 гена *MMP1* связано с повышенным риском развития РЖ у мужчин-татар ( $p_{\text{perm}}=0,0095$ ; OR=3,95; 95%CI 1,51–10,34).

Полученные результаты играют важную роль в понимании генетической структуры изучаемой патологии и могут быть востребованы для разработки новых подходов ранней диагностики, прогнозирования течения болезни и персонализации лечения больных РЖ.

### Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2019: 25.
2. Murray G.I., Duncan M.E., Arbuckle E., Melvin W.T., Fothergill J.E. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer. *Gut*. 1998;43(6):791–797. doi:10.1136/gut.43.6.791

3. Yeh Y., Sheu B. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the gastrointestinal cancers: current knowledge and clinical potential. *Metalloproteinases In Medicine*. 2014;1:3–13 <https://doi.org/10.2147/MNM.S51000>

### References

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)] pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy. [ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova]. M.: 2019: 25. (In Russ.)
2. Murray G.I., Duncan M.E., Arbuckle E., Melvin W.T., Fothergill J.E. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in gastric cancer. *Gut*. 1998;43(6):791–797. doi:10.1136/gut.43.6.791
3. Y., Sheu B. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the gastrointestinal cancers: current knowledge and clinical potential. *Metalloproteinases In Medicine*. 2014;1:3–13 <https://doi.org/10.2147/MNM.S51000>