



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-3

УДК 575.113:616-006.6

Роль молекулярно-генетических изменений структуры гена *CDH1* в развитии рака желудка у пациентов из Республики Башкортостан

А.Х. Нурғалиева¹ , Л.Ф. Галлямова¹ , Р.Р. Валиев¹ , С.Г. Петрова¹ ,
М.А. Джаубермезов^{1,2} , Д.С. Прокофьева¹ , Н.В. Екомасова^{1,2} ,
Р.Р. Рахимов³ , Д.Д. Сакаева⁴ , Ш.М. Хуснутдинов^{3,4} ,
Э.К. Хуснутдинова^{1,2,4}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, пр-т Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

Автор для переписки: А.Х. Нурғалиева (alfiyakh83@gmail.com)

Резюме












Актуальность: Рак желудка (РЖ) является одним из тяжелейших заболеваний, занимающего лидирующие позиции среди причин смерти от злокачественных новообразований в мире. В Республике Башкортостан (РБ) также зарегистрированы высокие показатели заболеваемости и смертности по злокачественным новообразованиям желудка. К одному из основных генов, обуславливающих высокий риск предрасположенности к данной патологии, относится ген *CDH1*. **Цель исследования:** Поиск изменений последовательности нуклеотидов в гене *CDH1* у больных раком желудка из Республики Башкортостан. **Материалы и методы:** Материалом для исследования послужили образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров, проживающих в РБ. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию проводили с использованием специфичных праймеров, фланкирующих изучаемый экзон. Исследование экзонов на наличие изменений нуклеотидной последовательности проводили методами SSCP и HRM. Для верификации молекулярно-генетических изменений использовали метод секвенирования по Сэнгеру. **Результаты:** В 11-ом экзоне гена *CDH1* выявлен генетический вариант rs35741240 (с.1680G>C, р.Thr560=). Среди больных выявлено 4 пациента – носителя аллеля С в гетерозиготном состоянии (1,33%), частота встречаемости генотипа GC среди здоровых лиц составила 0,67% (2 человека).

В 12-ом экзоне гена *CDH1* также обнаружен редкий полиморфный локус rs33969373 (с.1896C>T, р.His571=). Вариант выявлен также в гетерозиготном состоянии, частота генотипа СТ в группе больных составила 1,00% (3 человека), среди контроля – 0,33% (1 человек). В 14 экзоне гена *CDH1* выявлен синонимичный полиморфный локус rs33964119 (с.2253C>T, р.Asn751=). Показано, что данный вариант в гетерозиготном состоянии встречается у 24 пациентов (8,00%), а среди здоровых лиц частота генотипа СТ составила 5,33% (16 человек). Статистически значимых различий в распределении частот аллелей и генотипов выявленных локусов между группами больных и контроля не выявлено ($p>0,05$). **Заключение:** Нами обнаружены ранее известные синонимичные изменения нуклеотидной последовательности в экзонах 11, 12 и 14 гена *CDH1* (rs35741240, rs33969373, rs33964119, соответственно). Ни одно из выявленных изменений не является патогенным.

Ключевые слова: рак желудка; ген *CDH1*; генетический вариант; поиск изменений нуклеотидной последовательности; секвенирование

Для цитирования: Нургалиева АХ, Галлямова ЛФ, Валиев РР, и др. Роль молекулярно-генетических изменений структуры гена *CDH1* в развитии рака желудка у пациентов из Республики Башкортостан. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1): 39-52. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-3

The role of molecular genetic changes in the structure of the *CDH1* gene in the development of gastric cancer in patients from the Republic of Bashkortostan

Alfiya Kh. Nurgalieva¹ , Liliya F. Gallyamova¹ , Ruslan R. Valiev¹ ,
Sabina G. Petrova¹ , Murat A. Dzhaubermezov^{1,2} , Darya S. Prokofieva¹ ,
Natalia V. Ekomasova^{1,2} , Radmir R. Rakhimov³ , Dina D. Sakaeva⁴ ,
Shamil M. Khusnutdinov^{3,4} , Elza K. Khusnutdinova^{1,2,4} 

¹ Ufa University of Science and Technology,
32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

³ Republican Clinical Oncology Dispensary,
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

⁴ Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

Corresponding author: Alfiya Kh. Nurgalieva (alfiyakh83@gmail.com)

Abstract

Background: Gastric cancer (GC) is one of the most serious diseases, occupying a leading position among the causes of death from malignant neoplasms in the world. The Republic of Bashkortostan (RB) also has high rates of morbidity and mortality due to malignant neoplasms of the stomach. One of the main genes that determine a high risk of predisposition to this pathology is the *CDH1* gene.

The aim of the study: Search for changes in the nucleotide sequence in the *CDH1* gene in patients with gastric cancer from the Republic of Bashkortostan. **Materials and methods:** The material for the study was DNA samples of gastric cancer patients and healthy donors living in the RB. Genomic DNA was isolated from peripheral blood lymphocytes by phenol-chloroform extraction. Amplification was performed using specific primers flanking the studied exon. The study of exons for the presence of changes in the nucleotide sequence was carried out using the SSCP and HRM methods. To verify molecular genetic changes, the Sanger sequencing method was used. **Results:** The genetic variant rs35741240 (c.1680G>C, p.Thr560=) was found in the 11th exon of the *CDH1* gene. Four patients (1.33%) were found to be heterozygous C allele carriers among patients; the incidence of GC genotype among healthy individuals was 0.67% (2 patients). A rare polymorphic locus rs33969373 (c.1896C>T, p.His571=) was also found in the 12th exon of the *CDH1* gene. The variant was also detected in the heterozygous state, the frequency of the CT genotype in the group of patients was 1.00% (3 patients), among the control – 0.33% (1 patients). In exon 14 of the *CDH1* gene, a synonymous polymorphic locus rs33964119 (c.2253C>T, p.Asn751=) was found. It was shown that this variant in the heterozygous state occurs in 24 patients (8.00%), and among healthy individuals the frequency of the CT genotype was 5.33% (16 patients). Pairwise comparison of the frequencies of alleles and genotypes of the identified loci between the groups of patients and controls revealed no statistically significant differences ($p>0.05$). **Conclusion:** As a result of the study, we found previously known changes in the nucleotide sequence in exons 11, 12 and 14 of the *CDH1* gene (rs35741240, rs33969373 and rs33964119). None of the identified changes is pathogenic.

Keywords: gastric cancer; *CDH1* gene; genetic variant; search for changes in nucleotide sequence; sequencing

For citation: Nurgalieva AKh, Gallyamova LF, Valiev RR, et al. The role of molecular genetic changes in the structure of the *CDH1* gene in the development of gastric cancer in patients from the Republic of Bashkortostan. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):39-52. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-3

Введение. Злокачественные новообразования – это одна из опаснейшей угроз для здоровья и жизни людей во всем мире. Поиск причин возникновения рака, новых способов его профилактики, ранней диагностики и терапии является приоритетной задачей для современного общества.

Рак желудка (РЖ) – тяжелое онкологическое заболевание. Распространенность злокачественных новообразований желудка в России в 2020 г. составила 94,8 случаев на 100000 населения. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза «рак желудка» составила 44,5% и заняла 3 место в структуре онкозаболеваний. Согласно эпидемиологическим исследованиям, в Республике Башкортостан (РБ) также регистрируются высокие показатели по заболеваемости и смертности от РЖ [1]. Пятилетняя выживаемость

для пациентов с РЖ при диагностировании заболевания на 3-4 стадиях составляет не более 50% [2].

Известны ряд генов, таких как *CDH1*, *MLH1*, *MSH2*, *STK11*, *PT53*, наследуемые патогенные варианты которых с высокой долей вероятности (1-70%) могут приводить к развитию опухолей желудка у их носителей. При этом показано, что именно мутации в гене *CDH1* ассоциированы с самым высоким риском развития собственно наследственного диффузного рака желудка (HDGC), характеризующегося развитием диффузного перстневидно-клеточного рака желудка в раннем возрасте [3, 4]. Ген *CDH1* кодирует E-кадгерин, трансмембранный гликопротеин типа I, обеспечивающий межклеточную адгезию в эпителиальных тканях млекопитающих. Патогенные варианты гена E-кадгерин часто способствует нарушению

межклеточной адгезии, увеличению миграционного и инвазивного потенциала эпителиальных клеток, наблюдаемых при характерных опухолях желудка [5].

Впервые мутации в гене *CDH1* были выявлены в соматических клетках при РЖ диффузного типа, но при этом не были обнаружены при опухолях желудка интестинального типа. Показано, что мутации зародышевой линии *CDH1* присутствуют у 25% пациентов с HDGC и наследуются по аутосомно-доминантному типу. Соматические мутации *CDH1* могут быть у 50% пациентов со спорадической диффузной карциномой желудка (SDGC), а эпигенетическая инактивация гена *CDH1* обнаруживается при разных типах опухолей [6-9].

В России 2020 году опубликованы результаты исследования таргетного секвенирования ряда генов в образцах ДНК опухоли желудка. Ученые установили положительную взаимосвязь соматических мутаций гена *CDH1* с отдаленными метастазами и перстневидно-клеточным РЖ. Кроме того, была описана связь патогенных вариантов данного гена с диффузным типом опухоли желудка [10].

Однако среди различных типов опухолей РЖ выявлены противоречивые результаты. Данные, полученные учеными из Кореи, показывают, что отсутствует достоверная связь между герминальной мутацией p.V832M гена *CDH1* и гистологическим типом новообразования желудка [11]. Исследование, проведенное в Испании, показало значимую ассоциацию высокого уровня экспрессии гена *CDH1* и интестинального типа РЖ [12].

Рак желудка, как и другие онкологические заболевания, характеризуется популяционно-генетической гетерогенностью. Для понимания вклада гена *CDH1* в формировании наследственной предрасположенности к раку желудка важным и актуальным представляется анализ нуклеотидной структуры данного гена в выборках различных этнических групп. Выявление специфических герминальных генетических вариантов позволит понять

важность использования их для превентивной диагностики РЖ.

Цель исследования. Поиск изменений последовательности нуклеотидов гена *CDH1* у пациентов с раком желудка из Республики Башкортостан.

Материал и методы исследования. В качестве материала для исследования использованы образцы ДНК больных РЖ и здоровых доноров в возрасте от 30 до 80 лет, жителей РБ. Выборка больных состояла из 300 человек с установленным клиническим диагнозом «рак желудка», находящихся на лечении в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» г. Уфа. Диагноз поставлен на основании данных клинического и гистологического обследования. Распределение согласно этнической принадлежности среди пациентов с РЖ было следующим: 130 русских, 141 татар, 29 башкир. Контрольная группа состояла из 300 респондентов без признаков заболеваний желудочно-кишечного тракта, соответствующие по распределению этнической принадлежности (143 русских, 129 татар, 28 башкир) группе больных. Распределение респондентов по полу было следующим: среди больных – 163 мужчины и 137 женщин, среди контроля – 150 мужчин и 150 женщин. В зависимости от гистологического описания, степени дифференцировки опухоли, пациенты с РЖ были разделены по подгруппам: высоко- и умереннодифференцированный РЖ (137 пациентов), низкодифференцированный и недифференцированный РЖ (163 пациента).

Испытуемые заполнили анкеты, включающие данные об этнической принадлежности, год рождения, статус курения, тип питания, наличие у близких родственников отягощенности по РЖ или другим онкологическим заболеваниям.

ДНК была выделена из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции, полимеразная цепная реакция синтеза ДНК проводилась на приборе «GeneAmp PCR System 2720»

(«Applied Biosystems», США). Каждый экзон амплифицировали с помощью специфичных праймеров, описанных ранее Valente A.L. с соавт [13]. Скрининг на наличие изменений последовательности нуклеотидов в гене *CDH1* в исследуемых образцах проводили методами SSCP-анализа (SSCP – single strand conformation polymorphism) и HRM-анализа (High resolution melting analysis) на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (США) с использованием красителя Eva Green (Biotium Inc, Hayward, CA). Верификацию выявленных изменений подвижности однонитевой ДНК и/или температуры плавления выпол-

няли с помощью секвенирования по Сэнгеру на автоматическом секвенаторе Genetic Analyzer 3500 Applied Biosystems (США). Полученные хроматограммы анализировали с использованием программного обеспечения SnapGene Viewer.

Анализ частоты встречаемости генетических вариантов в контрольной группе проводили методом аллель-специфичной ПЦР. Список исследованных локусов и последовательности специфичных олигонуклеотидных праймеров представлены в таблице 1 (Табл. 1). ПЦР-продукты разделяли с помощью электрофореза в 7% полиакриламидном геле.

Таблица 1

**Последовательности праймеров для аллель-специфичной ПЦР
исследованных генетических вариантов**

Table 1

Primer sequences for allele-specific PCR of the studied genetic variants

Генетический вариант	Последовательность праймера
rs35741240	F1:5'GCACGTGAAGAACAGCACG3'
	F2:5'GCACGTGAAGAACAGCACCC3'
	R:5'GAACTAGCTAGGAGGTTCGAG3'
rs33969373	F1:5'CACAGCAGAACTAACACACG3'
	F2:5'CACAGCAGAACTAACACATG3'
	R:5'GAAGGGAAGCATGGCAGTTGG3'
rs33964119	F1:5'GATGACACCCGGGACAACG3'
	F2:5'GATGACACCCGGGACAATG3'
	R:5'CTTACTAATCATTTGCTTCTTCC3'

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием MS Office Excel. При сравнении частот аллелей и генотипов между разными группами применяли критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса.

Результаты и их обсуждение. Ген *CDH1* является основным геном-кандидатом РЖ. Изучение генетических вариантов данного гена в различных популяциях является актуальной задачей. Проведенный нами поиск различий нуклеотидной последовательности в данном гене выявил у больных РЖ и здоровых индивидов из Республики Башкортостан варианты в 11-ом, 12-ом и 14-ом экзонах.

HRM-анализ образцов ДНК больных РЖ 11-го и 12-го экзонов гена *CDH1* вы-

явил по 4 и 3 образца, соответственно, с различиями в температуре плавления, в 14-ом экзоне изменения были найдены у 25 пациентов. Плавление и SSCP-анализ образцов в остальных экзонах не показало каких-либо видимых отличий в уровнях флуоресценции и/или изменении подвижности однонитевой ДНК. Последующий анализ секвенирования по Сэнгеру образцов с измененным профилем плавления в 11-ом, 12-ом и 14-ом экзонах гена исследованного гена подтвердил наличие изменений в нуклеотидной последовательности описываемых кодирующих областей.

При исследовании экзона 11 гена *CDH1* у четырех пациентов обнаружен редкий синонимичный полиморфный локус rs35741240 (с.1680G>C; р. Thr560=) (Рис. 1).

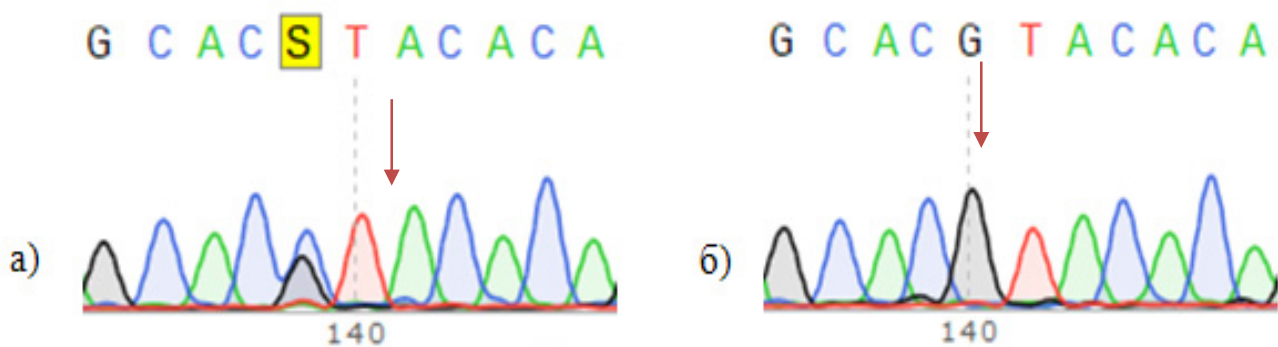


Рис. 1. Фрагмент хроматограммы экзона 11 гена *CDH1*: а) образец с генотипом GC; б) образец с генотипом GG.

Fig. 1. Fragment of chromatogram of exon 11 of the *CDH1* gene: a) a sample with genotype GC; b) a sample with genotype GG.

Среди больных РЖ носителями аллеля С в гетерозиготном состоянии варианта с.1680G>С являлись 4 человека С (1,33%), два из них русской этнической принадлежности и два татарской. По данным гистологического исследования два пациента характеризовались перстневидноклеточным РЖ, один – низкодифференцированной аденокарциномой и еще один – умереннодифференцированным плоскоклеточным раком. Данный полиморфный локус ранее был описан рядом исследователей. В 2017 году опубликованы результаты работы, проведенной учеными из Новой Зеландии, которые провели анализ нуклеотидной последовательности гена *CDH1* у 94 пациентов с РЖ и 200 здоровых доноров из числа населения Маори, выявили полиморфный локус rs35741240. Два представителя контрольной группы являлись носителями гетерозиготного по данному изменению генотипа GC, при этом носителей альтернативного аллеля С среди больных РЖ выявлено не было [14]. Bustos-Carpinteiro A.R. с коллегами в 2019 году при поиске соматических мутаций в гене *CDH1* у пациентов с диффузным и смешанным спорадиче-

ским РЖ из Мексики обнаружили и подтвердили 13 соматических генетических вариантов. Среди прочих изменений авторы выявили у пациента с диффузным РЖ полиморфный локус rs35741240, также отметив, что он не является патогенным, поскольку не приводит к замене кодируемой аминокислоты [15].

Нами было также проведено генотипирование выявленного изменения в группе здоровых доноров и выявлены 2 человека (0,67%) с генотипом GC полиморфного локуса rs35741240.

При исследовании нуклеотидной последовательности 12-го экзона гена *CDH1* также обнаружен редко встречающийся ранее известный синонимичный полиморфный локус rs33969373 (с.1896C>T; p.His571=) (Рис. 2).

Частота гетерозиготного генотипа СТ полиморфного локуса rs33969373 в группе больных составила 1,00%, встретившись у 3 человек: одного русского и двух татар. Гистологическое исследование показало у двух больных умеренно дифференцированный рак желудка, у одного – низкодифференцированную аденокарциному.

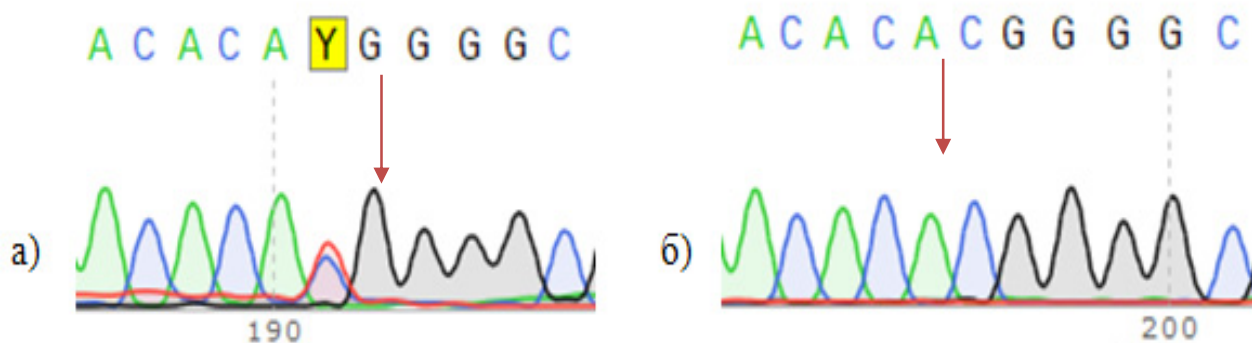


Рис. 2. Фрагмент хроматограммы экзона 12 гена *CDH1*: а) образец с генотипом СТ; б) образец с генотипом СС.

Fig. 2. Chromatogram fragment of exon 12 of the *CDH1* gene: a) a sample with genotype CT; b) a sample with genotype CC.

В работе 2010 года у больных с наследственным диффузным РЖ из Польши описаны несколько «молчащих» мутаций, среди которых у 56 индивидов выявлен часто встречающийся генетический вариант с.2076Т>С и у двух человек – редкие полиморфные локусы, с.2253С>Т, с.1896С>Т, с.2634С>Т [16]. Описание данного локуса также имеется в упомянутой ранее работе Наккаарт С., где показано, что rs33969373 встречается у одного пациента с РЖ у двух здоровых доноров Новой Зеландии [14]. Ученые из Бразилии в 2019 году опубликовали данные о наличии данной одонуклеотидной замены с.1896 С>Т

у больных РЖ, классифицируя ее как полиморфный вариант. В данной работе среди зародышевых изменений гена *CDH1* у пациентов с РЖ также не было обнаружено патогенных вариантов [17].

Анализ оценки частоты встречаемости данного локуса среди индивидов контрольной группы нашего исследования выявил 1 человека с гетерозиготным по локусу rs33969373 генотипом СТ (0,33%).

В 14 экзоне гена *CDH1* у 24 пациентов нами был выявлен синонимичный полиморфный локус rs33964119 (с.2253С>Т; р.Asn751=) (Рис. 3).

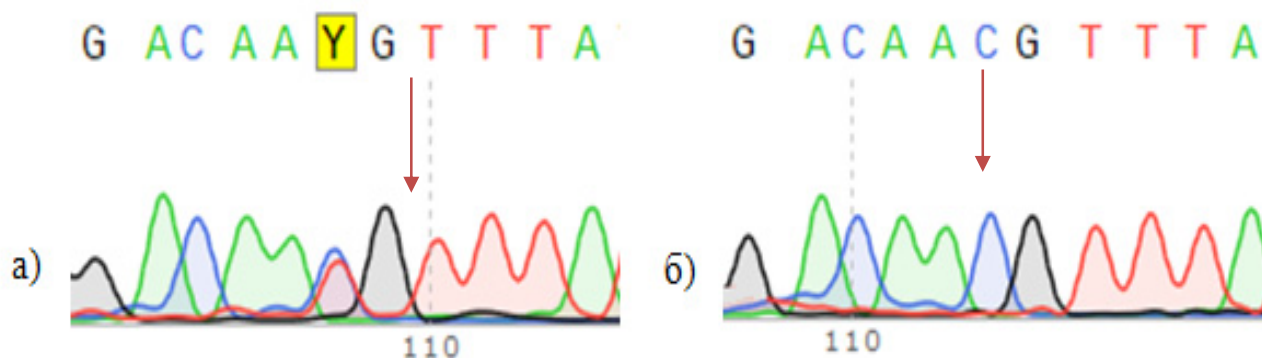


Рис. 3. Фрагмент хроматограммы экзона 14 гена *CDH1*: а) образец с генотипом СТ; б) образец с генотипом СС.

Fig. 1. Chromatogram fragment of exon 14 of the *CDH1* gene: a) a sample with genotype CT; b) a sample with genotype CC.

Данный вариант встречается у 24 пациентов (8,00%) – девять представителей русской этнической принадлежности, десять та-

тар, пять башкир. Согласно гистологическому анализу двенадцать пациентов имели низкодифференцированную аденокарци-

ному, четыре – умеренно дифференцированную, два – высокодифференцированную аденокарциному, у двух человек диагностирован перстневидно-клеточный РЖ, также были выявлены больные с недифференцированным аденогенным РЖ, плоскоклеточным РЖ, нейроэндокринной опухолью желудка, тубуло-папиллярной аденомой с переходом в рак в поверхностных отделах.

Ранее полиморфный локус rs33964119 (с.2253С>Т) был описан исследователями из Тайваня, которые при анализе гена *CDH1* у населения острова со спорадическим диффузным и интестинальным типами РЖ выявили ряд генетических вариантов с отсутствием значимого функционального эффекта, среди которых был 2253С>Т [18]. Позже гетерозиготный генотип СТ по данному локусу был выявлен в Мексике у трех больных (15%) с диффузным типом РЖ и у одного больного со спорадическим типом болезни. Исследователи также отмечают, что несмотря на локализацию варианта rs33964119 в кодирующей

области, синонимичный характер замены не предполагает патогенного эффекта [15]. В 2019 году опубликованы данные об обнаружении однонуклеотидной замены с.2253С>Т у четырех пациентов с диффузным типом РЖ из Чили, где регистрируются одни из самых высоких в мире показатели по заболеваемости и смертности от данной онкопатологии [19].

Проведенная оценка частот встречаемости замены rs33964119 (с.2253 С>Т) гена *CDH1* с помощью аллель-специфичной ПЦР в группе здоровых доноров показала, что данный вариант встречается у 16 человек (5,33%).

По всем трем выявленным полиморфным локусам rs35741240, rs33969373, rs33964119 гена *CDH1* нами было проведено сравнение распределения частот аллелей и генотипов между выборками пациентов с РЖ и контроля (Табл. 2). В результате не было выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами ($p>0,05$).

Таблица 2 (начало)

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs35741240, rs33969373, rs33964119 гена *CDH1* у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов
Beginning of Table 2
Frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci rs35741240, rs33969373, rs33964119 of the *CDH1* gene in patients with gastric cancer and healthy individuals

	Генотип, аллель		Больные РЖ	Контроль
rs35741240	G/G	n_i	296	298
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	98,67±0,66 (96,62-99,64)	99,33±0,47 (97,61-99,92)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
	G/C	n_i	4	2
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	1,33±0,66 (0,36-3,38)	0,67±0,47 (0,08-2,39)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
	C/C	n_i	0	0
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0	0
		χ^2 (p)	-	
	G	n_i	596	598
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	99,33±0,33 (98,3-99,82)	99,67±0,23 (98,8-99,96)
		χ^2 (p)	0,17 (0,68)	
C	n_i	4	2	
	$p_i \pm s_p$ (CI %)	0,67±0,33 (0,18-1,7)	0,33±0,23 (0,04-1,2)	
	χ^2 (p)	0,17 (0,68)		
rs33969373	C/C	n_i	297	299
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	99,00±0,57 (97,11-99,79)	99,67±0,33 (98,16-99,99)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	
	C/T	n_i	3	1
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	1,00±0,57 (0,21-2,89)	0,33±0,33 (0,01-1,84)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	

Таблица 2 (окончание)

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs35741240, rs33969373, rs33964119 гена *CDH1* у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов
End of Table 2
Frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci rs35741240, rs33969373, rs33964119 of the *CDH1* gene in patients with gastric cancer and healthy individuals

		Генотип, аллель	Больные РЖ	Контроль
	T/T	n_i	0	0
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0	0
		χ^2 (p)	-	
	C	n_i	597	599
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	99,50±0,29 (98,55-99,9)	99,83± 0,17 (99,07-100)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	
	T	n_i	3	1
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0,50±0,29 (0,1- 1,45)	0,17±0,17 (0-0,93)
		χ^2 (p)	0,25 (0,62)	
rs33964119	C/C	n_i	276	284
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	92,00±1,57 (88,33-94,81)	94,67± 1,3 (91,48-96,92)
		χ^2 (p)	1,31 (0,25)	
	C/T	n_i	24	16
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	8,00±1,57 (5,19-11,67)	5,33±1,3 (3,08- 8,52)
		χ^2 (p)	1,31 (0,25)	
	T/T	n_i	0	0
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	0	0
		χ^2 (p)	-	
	C	n_i	576	584
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	96,00±0,8 (94,11-97,42)	97,33± 0,66 (95,71-98,47)
		χ^2 (p)	1,27 (0,26)	
	T	n_i	24	16
		$p_i \pm s_p$ (CI %)	4,00±0,8 (2,58- 5,89)	2,67±0,66 (1,53-4,29)
		χ^2 (p)	1,27 (0,26)	

Заключение. Данное исследование было направлено на поиск изменений нуклеотидной структуры гена *CDH1* с целью выявления функционально-значимых генетических маркеров, ассоциированных с раком желудка у жителей Республики Башкортостан. Выявлены три полиморфных локуса rs35741240 в экзоне 11, rs33969373 в экзоне 12 и rs33964119 в экзоне 14. Все обнаруженные нами генетические варианты являются доброкачественными, не приводящими к изменению аминокислоты в последовательности кодируемого белка, и ранее были установлены у пациентов с раком желудка и здоровых индивидов из других стран. Данные однонуклеотидные варианты,

вероятно, не играют ключевую роль в развитии заболевания у исследованных индивидов.

Информация о финансировании

Исследование выполнено при поддержке «Государственное задание Министерства науки и высшего образования РФ №075-03-2021-193/5».

Financial support

The study was supported by the State Task of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 075-03-2021-193/5.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование одобрено биоэтическим комитетом ФГБНУ обособленного структурного подразделения Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук. Все пациенты и здоровые доноры подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта».

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics

The study was approved by the Bioethics Committee of the FGBNU, a separate structural subdivision of the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. All patients and healthy donors signed an informed voluntary consent to participate in the study in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association "Ethical principles for conducting medical research involving a human as a subject".

Список литературы

1. Каприна АД, Старинского ВВ, Шахзадовой АО, редакторы. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022.
2. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2020;39(4):1179-1203. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>
3. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, et al. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4:55. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.07.02>
4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M., et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):4012. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
5. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. *European Journal of Medical Genetics*. 2022;65(1):104401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104401>
6. Luo W, Fedda F, Lynch P, et al. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome: molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1421. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01421>
7. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *The Lancet Oncology*. 2020;21(8):e386-e397. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9)
8. Kordi-Tamandani DM, Moazeni-Roodi AK, Rigi-Ladiz MA, et al. Promoter hypermethylation and expression profile of MGMT and CDH1 genes in oral cavity cancer. *Archives of Oral Biology*. 2010;55(10):809-814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.06.017>
9. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, et al. Diagnostic impact of promoter methylation and E-cadherin gene and protein expression levels in laryngeal carcinoma. *Wspolczesna Onkologia*. 2013;17(3):263-271. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2013.35284>
10. Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, et al. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing. *Scientific Reports*. 2020;10:504. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57544-3>
11. Shin S, Kim Y, Lee JK, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Unselected Korean Gastric Cancer Patients with a Germline CDH1 V832M Mutation. *Journal of Cancer*. 2020;11(1):208-212. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.36513>
12. Ibarrola-Villava M, Llorca-Cardenosa MJ, Tarazona N, et al. Dereglulation of ARID1A, CDH1, cMET and PIK3CA and target-related microRNA expression in gastric cancer. *Oncotarget*. 2015;6(29):26935-26945. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4775>

13. Valente AL, Rummel S, Shriver CD, et al. Sequence-based detection of mutations in cadherin 1 to determine the prevalence of germline mutations in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2014;12(1):17. DOI: <https://doi.org/10.1186/1897-4287-12-17>

14. Hakkaart C. Genetic Predisposition to Gastric Cancer: CDH1 and Beyond. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy at the Centre for Translational Cancer Research. Dunedin: University of Otago; 2018.

15. Bustos-Carpinteyro AR, Delgado-Figueroa N, Santiago-Luna E, et al. Association between the CDH1 -472delA and -160C>A polymorphisms and diffuse and intestinal gastric cancer in a Mexican population. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(3):gmr.15038715. DOI: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038715>

16. Jakubowska A, Lawniczak M, Wojnarska B, et al. CDH1 gene mutations do not contribute in hereditary diffuse gastric cancer in Poland. *Familial Cancer*. 2010;9(4):605-608. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9381-2>

17. Guindalini RSC, Cormedi MCV, Maistro S, et al. Frequency of CDH1 germline variants and contribution of dietary habits in early age onset gastric cancer patients in Brazil. *Gastric Cancer*. 2019;22(5):920-931. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00945-9>

18. Chu CM, Chen CJ, Chan DC, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer: a case-control study based on direct sequencing analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12:80. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-80>

19. Norero E, Alarcon MA, Hakkaart C, et al. Identification of c.1531C>T Pathogenic Variant in the CDH1 Gene as a Novel Germline Mutation of Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):4980-4990. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20204980>

References

1. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Branch of the Federal State Budgetary Institution "Scientific and Research Center of Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2022. Russian.

2. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current

and future treatment strategies. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2020;39(4):1179-1203. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09925-3>

3. Slavin TP, Weitzel JN, Neuhausen SL, et al. Genetics of gastric cancer: what do we know about the genetic risks. *Translational Gastroenterology and Hepatology*. 2019;4:55. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.07.02>

4. Machlowska J, Baj J, Sitarz M., et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):4012. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>

5. Garcia-Pelaez J, Barbosa-Matos R, São José C, et al. Gastric cancer genetic predisposition and clinical presentations: Established heritable causes and potential candidate genes. *European Journal of Medical Genetics*. 2022;65(1):104401. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104401>

6. Luo W, Fedda F, Lynch P, et al. CDH1 gene and hereditary diffuse gastric cancer syndrome: molecular and histological alterations and implications for diagnosis and treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1421. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01421>

7. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *The Lancet Oncology*. 2020;21(8):e386-e397. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9)

8. Kordi-Tamandani DM, Moazeni-Roodi AK, Rigi-Ladiz MA, et al. Promoter hypermethylation and expression profile of MGMT and CDH1 genes in oral cavity cancer. *Archives of Oral Biology*. 2010;55(10):809-814. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.06.017>

9. Starska K, Forma E, Lewy-Trenda I, et al. Diagnostic impact of promoter methylation and E-cadherin gene and protein expression levels in laryngeal carcinoma. *Wspolczesna Onkologia*. 2013;17(3):263-271. DOI: <https://doi.org/10.5114/wo.2013.35284>

10. Nemtsova MV, Kalinkin AI, Kuznetsova EB, et al. Clinical relevance of somatic mutations in main driver genes detected in gastric cancer patients by next-generation DNA sequencing. *Scientific Reports*. 2020;10:504. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57544-3>

11. Shin S, Kim Y, Lee JK, et al. Frequency and Clinical Characteristics of Unselected Korean Gastric Cancer Patients with a Germline CDH1 V832M Mutation. *Journal of Cancer*.

2020;11(1):208-212.

DOI:

<https://doi.org/10.7150/jca.36513>

12. Ibarrola-Villava M, Llorca-Cardeñosa MJ, Tarazona N, et al. Dereglulation of ARID1A, CDH1, cMET and PIK3CA and target-related microRNA expression in gastric cancer. *Oncotarget*. 2015;6(29):26935-26945. DOI:

DOI:

<https://doi.org/10.18632/oncotarget.4775>

13. Valente AL, Rummel S, Shriver CD, et al. Sequence-based detection of mutations in cadherin 1 to determine the prevalence of germline mutations in patients with invasive lobular carcinoma of the breast. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2014;12(1):17. DOI:

DOI:

<https://doi.org/10.1186/1897-4287-12-17>

14. Hakkaart C. Genetic Predisposition to Gastric Cancer: CDH1 and Beyond. A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy at the Centre for Translational Cancer Research. Dunedin: University of Otago; 2018.

15. Bustos-Carpinteyro AR, Delgado-Figueroa N, Santiago-Luna E, et al. Association between the CDH1 -472delA and -160C>A polymorphisms and diffuse and intestinal gastric cancer in a Mexican population. *Genetics and Molecular Research*. 2016;15(3):gmr.15038715. DOI: <http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038715>

DOI:

<http://dx.doi.org/10.4238/gmr.15038715>

16. Jakubowska A, Lawniczak M, Wojnarska B, et al. CDH1 gene mutations do not contribute in hereditary diffuse gastric cancer in Poland. *Familial Cancer*. 2010;9(4):605-608. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10689-010-9381-2>

DOI:

17. Guindalini RSC, Cormedi MCV, Maistro S, et al. Frequency of CDH1 germline variants and contribution of dietary habits in early age onset gastric cancer patients in Brazil. *Gastric Cancer*. 2019;22(5):920-931. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-019-00945-9>

DOI:

18. Chu CM, Chen CJ, Chan DC, et al. CDH1 polymorphisms and haplotypes in sporadic diffuse and intestinal gastric cancer: a case-control study based on direct sequencing analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2014;12:80. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7819-12-80>

DOI:

19. Norero E, Alarcon MA, Hakkaart C, et al. Identification of c.1531C>T Pathogenic Variant in the CDH1 Gene as a Novel Germline Mutation of Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(20):4980-4990. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20204980>

DOI:

Статья поступила в редакцию 29 марта 2022 г.
Поступила после доработки 27 июня 2022 г.
Принята к печати 19 августа 2022 г.

Received 29 March 2022

Revised 27 June 2022

Accepted 19 August 2022

Информация об авторах

Альфия Хаматъяновна Нургалиева, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Лилия Фанилевна Галлямова, кандидат биологических наук, лаборант кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: hiame@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1063-3851>.

Руслан Радисович Валиев, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>.

Сабина Геннадьевна Петрова, инженер лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: sabina25petrova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4954-6640>.

Мурат Алиевич Джаубермезов, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: muratkbr12@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1570-3174>.

Дарья Симоновна Прокофьева, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dagerglaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Наталья Вадимовна Екомасова, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГАОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ekomasova.natalia@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3996-5734>.

Радмир Радимович Рахимов, кандидат медицинских наук, врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>.

Дина Дамировна Сакаева, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии с курсом ИПО патанатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: D_sakaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>.

Шамиль Масгутович Хуснутдинов, кандидат медицинских наук, доцент, врач-патологоанатом ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, доцент кафедры онкологии с курсом ИПО патанатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: shamilkhusn@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3438-6007>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Information about the authors:

Alfiya Kh. Nurgalieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science

and Technology, Ufa, Russia, E-mail: alfiyakh83@gmail.com,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Liliya F. Gallyamova, Cand. Sci. (Biology), Laboratory Assistant at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: hiame@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1063-3851>.

Ruslan R. Valiev, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: ruslan_valiev@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7117-2315>.

Sabina G. Petrova, Engineer at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: sabina25petrova@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4954-6640>.

Murat A. Dzhaubermezov, Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Ufa University of Science and Technology, Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: muratkbr12@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1570-3174>.

Darya S. Prokofieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Natalia V. Ekomasova, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine Ufa University of Science and Technology, Researcher at the Laboratory of Human Molecular Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Russia, E-mail: ekomasova.natalia@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3996-5734>.

Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Medicine), Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>.

Dina D. Sakaeva, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Professor at the Department of Oncology with the course of the IPO of Pathology, Bashkir State

Medical University, Ufa, Russia, E-mail: D_sakaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>.

Shamil M. Khusnutdinov, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Pathologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Associate Professor at the Department of Oncology with the course of the IPO of Pathology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: shamilkhusn@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3438-6007>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS, Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.