

Полиморфные варианты генов цитокинов при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов

Мерзлякова Н.Д.

Ульяновский государственный университет

Частоты SNP (single nucleotide polymorphisms) промоторных регионов генов цитокинов типированы при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов (тела и шейки матки, яичников). Изучено распределение генотипов полиморфных вариантов генов IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A) у женщин Ульяновской области.

Цитокинами называют пептиды, регулирующие интенсивность и длительность иммунного ответа, обладающие иммуномодулирующими свойствами, которые образуют сеть медиаторов, характерную как для иммунной системы, так и для клеток других органов и тканей [6, 8].

Цитокины играют важную роль в процессах воспаления, в том числе, в опухолевых процессах. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют тип и длительность иммунного ответа, стимуляцию или подавление роста клеток, их дифференцировку, функциональную активность, регулируют гемопоэз, ангиогенез и апоптоз [30].

Нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов может привести к патологическим изменениям в организме. Изучение полиморфизмов генов цитокинов позволяет предупредить развитие патологии и скорректировать патологический процесс у определенного человека с учетом индивидуальностей его генома [1,5].

Сегодня наблюдается значительный рост численности людей с ЗНО. Так в России более 30% от всех ЗНО приходится на репродуктивную систему. Развитие опухоли может вызвать нарушение функционирования цитокиновой системы, а именно: мутацией в генах, кодирующих цитокины и их рецепторы, меняя их экспрессию [4].

Впервые у жителей Ульяновской области типированы аллельные варианты генов основных про- и противовоспалительных цитокинов: IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A).

Цель исследования: изучение полиморфизма генов цитокинов при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов.

Материал и методы исследования.

В контрольную группу вошли 50 почти здоровых женщин отрицающих онкогинекологическую наследственную отягощенность. В экспериментальную группу вошли пациентки Ульяновского областного клинического онкологического диспансера, проходившие лечение с 2014 по 2016 г. с диагнозами «рак яичников» (n=60), «рак шейки матки» (n=50), «рак тела матки» (n=50). Возраст больных раком яичников составляет 45-70 лет, раком шейки матки – 35-60 лет, раком тела матки – 45-60 лет.

Выделение ДНК из Buccalного эпителия здоровых женщин проводилось сорбентным методом (набор «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» ООО ДНК-Технология). Выделение ДНК из лейкоцитов крови больных производилось набором «ДНК-экспресс кровь».

Типирование аллельных вариантов генов проводилось методом ПЦР в режиме реального времени по кривым плавления (PCR-Rt) (амплификатор CFX96 BIORADUSA). Для оценки соответствия равновесию Харди-Вайнберга (HWE) и для сравнения частот генотипов аллелей использовали критерий χ^2 . Об ассоциации аллелей или генотипов с изучаемой патологией судили по величине отношения шансов (OR 95% CI). Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета Statistica 6.1 (StartSoft.USA), а так же on-line калькулятора (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

Результаты исследования.

Для исследования роли полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов в развитии ЗНО женских репродуктивных органов был проведен сравнительный анализ частот генотипов следующих цитокинов: IL-1 β (T-31C), TNF- α (G-308A), IL-17A (G-197A), IL-4 (C-589T), IL-10 (G-1082A, C-592A). у доноров и женщин с онкопатологиями.

Сравнение частот T-31C IL-1 β генотипа в группах больных раком тела матки и практически здоровых женщин выявило статистически значимое повышение частоты генотипа C-31C в группе больных раком тела матки (OR = 6.15; $p = 0.03$). Значение $OR > 1$ сопряжено с риском развития заболевания.

В ходе исследования выявлено, что в группе больных раком яичников носительство генотипа T-31T IL-1 β достоверно выше, чем у здоровых женщин (OR = 1.57; $p = 0.86$). У женщин с раком яичников выявлена

тенденция к повышению частоты встречаемости гетерозиготного генотипа G-308A для цитокина TNF- α (G-308A) (OR = 1.13; p = 0.54).

Для цитокина IL-17A (G-197A) были выявлены достоверные различия (OR = 2.13; p = 0.64) между здоровыми женщинами и пациентками с онкопатологией только в группе больных с раком шейки матки. С данным заболеванием ассоциирован полиморфизм A-197A, что отличается от результатов других авторов, изучающих данную патологию в европейской популяции женщин. Так по данным Тугуз (2013) с ЗНО женских репродуктивных органов ассоциирован генотип G-197G гена IL-17A [7]. Подобное различие можно объяснить гетерогенностью нашей выборки. Для C-589T полиморфизма IL-4 подтверждена ассоциированность генотипа T-589T у женщин с раком шейки матки (OR = 3.33; p = 0.13).

В ходе исследования была выявлена тенденция к повышению частоты встречаемости генотипа T-589T гена IL-4 у женщин с раком яичников (OR = 2.57; p = 0.35). В работе, проведенной Анохиной и другими было установлено, что со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов ассоциирована аллель 589T IL-4 [2]. Эти данные подтверждают наши результаты. На данном этапе исследования не выявлена ассоциированность полиморфизмов G-1082A и C592A гена IL-10 с ЗНО женских репродуктивных органов в связи с гетерогенностью выборки.

Полученные нами результаты являются пилотными и предполагают дальнейшие исследования с целью выявления генетических маркеров, ассоциированных с рисками заболевания раком шейки и тела матки, раком яичников.

Выводы: 1. Установлено, что однонуклеотидный полиморфизм гена IL-1 β (T-31T), ассоциирован с раком яичников.

2. Выявлено носительство генотипа G-308G гена TNF- α в группе женщин с раком тела и шейки матки и генотипа G-308A гена TNF- α в группе женщин с раком яичников.

3. Определена ассоциированность полиморфизм гена IL-17A (A-197A) с раком шейки матки.

4. У женщин с раком шейки матки и раком яичников выявлено носительство генотипа T-589T гена IL-4.

Литература:

1. Анохина Е.Н. 1082G/A, 819C/T, 592C/A полиморфизмы промоторного региона гена интерлейкина-10 и их ассоциация со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов

/Е.Н.Анохина // Вестник Адыгейского Государственного университета. – 2013. – №1. – С.87-92.

2. Ассоциация полиморфизмов генов IL-4, IL-2 со злокачественными новообразованиями женских репродуктивных органов / Е.Н. Анохина, А.Р. Тугуз, К.А.Руденко, Д.В. Муженя // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2014. – №1. – С. 54-58.

3. Исследование генетического полиморфизма цитокинов у больных раком шейки матки / Б.А. Биджиева, Н.В. Снигур, Д.Ю.Песков и др.// Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2007. – №3. – С.63-64.

4. Громова А.Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А.Ю. Громова, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.4, №2. – С. 1-12.

5. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова, О.И. Пикуза, Р.А. Файзуллина и др. // Практическая медицина. – 2010. – №6. – С.41-43.

6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции /А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т.3, №2. – С.16-22.

30. Телетаева Г. М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г. М. Телетаева // Практическая онкология. – 2007. - № 4. – С. 113-117.

7. Локусная гетерогенность генов IL-17A (G197) И IL-17F (161ARG) при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов / А.Р. Тугуз, Е.Н. Анохина, Д.В. Муженя, К.А. Руденко // Иммунология. – 2013. – № 3. – С. 152-155.

8. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н. Цыган, А.М.Иванов, Т.А. Камилова и др.// Вестник Российской Военно-Морской Академии. – 2010. – №2. – С. 211-219.