

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *TNFα* (G-308A), *IL-1β* (T-31C), *IL-10* (C-592A) КАК ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХИМИОТЕРАПИИ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

© 2019 г. С. О. Генинг¹, Т. В. Абакумова¹, И. И. Антонеева^{1,2},
Т. П. Генинг¹, Д. Р. Долгова^{1*}

*E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

²ГУЗ «Ульяновский областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Поступила: 26.02.2019. Принята: 13.03.2019

В работе обсуждается роль генетически детерминированного дисбаланса в цитокиновой сети при оценке эффективности платиносодержащей химиотерапии у больных с серозной аденокарциномой яичников. Методом ПЦР-РВ определены частота встречаемости функциональных полиморфизмов генов цитокинов *IL-1β* (T-31C), *TNFα* (G-308A), *IL-10* (G-592A) в контроле и у больных с распространенным раком яичников. В работе изучено распределение частот аллелей и генотипов генов *IL-1β*, *TNFα*, *IL-10* у пациентов с РЯ в группах с рецидивами в течение года после платиносодержащей химиотерапии и без рецидива. Установлено, что аллели -308G гена *TNFα*, -31T *IL1β*, -592A *IL-10* ассоциированы с прогрессированием или рецидивом заболевания в течение 1 года после завершения лечения.

Ключевые слова: полиморфизмы генов *TNFα* (G-308A), *IL-1β* (T-31C), *IL-10* (C-592A), химиотерапия, рак яичников

DOI: 10.31857/S102872210006455-5

Адрес: 432017 Ульяновск, ул. Арх. Ливчака, д. 2, ауд. 206, медицинский факультет, кафедра физиологии и патофизиологии, Долгова Динара Ришатовна.
Тел./факс: +7 (8422) 327071, 8908 490-05-28 (моб.).

E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru

Авторы:

Генинг С. О., аспирант кафедры онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия;

Абакумова Т. В., к. б. н., доцент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия;

Антонеева И. И., д. м. н., профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия;

Генинг Т. П., д. б. н., профессор, зав каф. физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия;

Долгова Д. Р., к. б. н., доцент кафедры физиологии и патофизиологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия.

Дисбаланс цитокинов, вовлеченных в патогенез при раке яичников (РЯ), связан, в частности, и с полиморфными вариантами в промотор-

ных и регуляторных регионах соответствующих генов. Установлено, что влияние функциональных полиморфизмов (SNP) в промоторной части генов цитокинов проявляется изменением транскрипционной активности мРНК, а соответственно, продукцией цитокинов [1].

Целью исследования явилось изучение функциональных полиморфизмов генов *TNFα* (G-308A), *IL-1β* (T-31C), *IL-10* (C-592A) как факторов, влияющих на эффективность химиотерапии распространенного РЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 85 больных с верифицированным РЯ на III–IV клинических стадиях по FIGO. Пациентки, получавшие неоадьювантную химиотерапию по схеме AP (НАХТ) были разделены на группы: без рецидива, с ранним и поздним рецидивом. Методом аллель-специфической ПЦР-РВ с использованием Taq-Man зондов проводили анализ по-

лиморфных вариантов промоторных участков генов *IL-1β* T-31C (rs 1143627), *IL-10* 592C>A (rs 1800872), *TNF-α* G-308A (rs 1800629) (наборы ООО НПФ «Литех» (Россия). Частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов, а также соответствие распределения наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемым по равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Для оценки относительного риска развития заболевания/события вычисляли значение OR (отношение шансов) в исследованиях «случай-контроль».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено что аллель G дикого типа гена *TNFα* G-308A, чаще встречается у первичных больных РЯ в 89,7% случаев против 72,9% в контроле (OR=2,87, CI 95%: 1.00–12.95, p=0,031). Показано, что аллель G (генотип GG) является высокорисковой аллелью для возникновения РЯ, а также возникновения рецидива в течение года после окончания ХТ I линии. Аллель -308A* *TNFα*, связанная с увеличенной продукцией цитокина и ответственная за выраженные воспалительные реакции, значимо чаще встречается в контрольной группе (27,1% против 10,3% при РЯ, и имеет отрицательную ассоциацию с возникновением РЯ ($\chi^2=4,30$; OR=3,56, CI 95%:2.06–7.45, p=0,011). Выявлена ассоциация аллеля -308G гена *TNFα* с возникновением рецидива в течение 12 месяцев после окончания стандартной ХТ (93,1% против 76,9% в контроле ($\chi^2=4.21$, OR=3,60, CI 95%:1.00–12.95, p=0,042). Показано, что SNP *TNFα* 308G>A, выступая в качестве модулятора воспаления, связан с опухоль-обусловленной кахексией, хроническим болевым синдромом [2].

Анализ встречаемости функционального полиморфизма T-31C гена *IL-1β* методом «случай-контроль» показал, что шансы формирования рецидива в течение года у носителей аллеля -31T и генотипа TT были равны 1,91 (95% CI: 0,73–4,98, p=0,18) и 2,86 (95% CI: 0,84–9,67, p=0,12), соответственно. Известно, что замена C на T в позиции 31 промотора гена *IL-1β* приводит к гиперпродукции провоспалительного цитокина и связано с агрессивным течением рака желудка [1].

Можно предположить, что наличие в геноме функциональных SNP в виде аллелей -308G гена *TNFα*, -31T гена *IL-1β*, повышают риски ранних рецидивов после применения стандартной ХТ, связанные с более низкой продукцией соответствующих цитокинов, вовлеченных в формирование адаптивного иммунного ответа. Тогда как пациенты с РЯ, имеющие в генотипе высокопродукующие аллели -308A* *TNFα*, -31C *IL-1β*, имеют длительный безрецидивный период.

При изучении SNP 592 C>A гена *IL-10* было выявлено, что аллель A (24,4%) и генотип CA (40,6%) у пациентов с РЯ имеют значимую положительную ассоциацию с прогрессированием/рецидивом заболевания, шансы этого события (OR) составляют 1,82 (CI 95%:0.66–5.01, p=0.24) и 2,39 (CI 95%: 0.64–8.93, p=0,042). Возможно, аллель -592A* гена *IL-10*, выступает в качестве иммуногенетического супрессора/противовеса при гиперэкспрессии *IL-1β* и *TNFα*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, генетически обусловленная несостоятельность цитокинового ответа может определять возникновение ранних рецидивов после проведения НАХТ у больных с распространенным РЯ. Маркерами прогностически неблагоприятного ответа на НАХТ могут являться аллели -308G *TNFα*, -31T *IL-1β*, -592A *IL-10*.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ (МК-3196.2018.7).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Oliveira de J. G., Rossi A. F., Nizato D. M., Silva A. E. Profiles of Gene Polymorphisms in Cytokines and Toll-Like Receptors with Higher Risk for Gastric Cancer. Dig Dis Sci. 2013, 58, 978–988.
2. Боброва О. П., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Зырянов С. К., Сычев Д. А. Генетический полиморфизм цитокинов как предиктор фенотипической реализации хронического болевого синдрома в онкологии. Сибирский онкологический журнал. 2017, 16(5), 87–94. [Bobrova O. P., Shnayder N. A., Petrova M. M., Zyryanov K. S., Sychev D. A. Cytokine gene polymorphisms as predictors of chronic pain syndrome in oncology. Siberian Journal of Oncology. 2017, 16(5). 87–94].

FUNCTIONAL POLYMORPHISMS OF THE *TNF α* (G-308A), *IL-1 β* (T-31C), *IL-10* (C-592A) GENES AS FACTORS AFFECTING THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OVARIAN CANCER

© 2019 S. O. Gening¹, T. V. Abakumova¹, I. I. Antoneeva^{1,2},
T. P. Gening¹, D. R. Dolgova^{1*}

*E-mail: dolgova.dinara@yandex.ru

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Ulyanovsk Regional Clinical Oncologic Dispensary, Ulyanovsk, Russia

Received: 26.02.2019. Accepted: 13.03.2019

The paper discusses the role of a genetically determined imbalance in the cytokine network in assessing the effectiveness of platinum-containing chemotherapy in patients with serous ovarian adenocarcinoma. The frequency of functional polymorphisms of the cytokine *IL-1 β* (T-31C), *TNF α* (G-308A), *IL-10* (G-592A) genes was determined by qRT-PCR in control and in patients with advanced ovarian cancer. We studied the frequency distribution of alleles and genotypes of the *IL-1 β* , *TNF α* , *IL-10* genes in patients with OC in groups with relapses within a year after platinum-containing chemotherapy and without recurrence. The alleles -308G *TNF α* , -31T *IL-1 β* , -592A *IL-10* were found to be associated with disease progression or recurrence within 1 year after completion of treatment.

Key words: functional polymorphism, gene SNP *TNF α* (G-308A), *IL-1 β* (T-31C), *IL-10* (C-592A), chemotherapy, ovarian cancer

Authors:

Gening S. O., postgraduate student, Department of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

Abakumova T. V., PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

Antoneeva I. I., MD, Professor, Department of Oncology and Radiology, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

Gening T. P., Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department Physiology and Pathophysiology of the Medical Faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

Dolgova D. R., ☒ Ph.D., Associate Professor, Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia. **E-mail:** dolgova.dinara@yandex.ru