

АНАЛИЗ ВКЛАДА СОЧЕТАНИЙ ГЕНОВ ФАКТОРОВ НЕКРОЗА ОПУХОЛИ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ХРОНИЧЕСКОМУ ЛИМФОЛЕЙКОЗУ

Т.С. ТИКУНОВА

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

e-mail: foxmail2009@rambler.ru

В статье изложены результаты изучения вклада комбинаций полиморфных вариантов генов фактора некроза опухоли α (-308G/A TNF α), лимфотоксина α (+250A/G Lt α), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36A/G TNFR1) и рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (+1663A/G TNFR2) в генетическую предрасположенность к хроническому лимфолейкозу.

Ключевые слова: гены факторов некроза опухоли, хронический лимфолейкоз, генетическая предрасположенность к хроническому лимфолейкозу.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) представляет собой доброкачественную опухоль, ее субстрат составляют преимущественно морфологически зрелые лимфоциты [1]. Болезнь проявляется лимфатическим лейкоцитозом, диффузной лимфоцитарной пролиферацией в костном мозге, увеличением лимфатических узлов, селезенки и печени. Хронический лимфолейкоз является самым частым видом лейкоза у взрослых. Наиболее распространен в странах Европы и Северной Америки. В этих странах на его долю приходится около 30% от всех лейкозов, а ежегодная заболеваемость ХЛЛ составляет 3-3,5 на 100 000 населения, увеличиваясь до 20 на 100 000 для лиц старше 65 лет и до 50 на 100 000 после 70 лет [2, 3]. В настоящее время важное этиопатогенетическое значение при хроническом лимфолейкозе придается нарушениям в системе апоптоза и пролиферации [4, 5]. Одно из центральных звеньев в этих процессах занимают полифункциональные цитокины- факторы некроза опухолей и их рецепторы [6, 7]. Обладая множеством медико-биологических эффектов (цитотоксическое, индукция апоптоза, стимуляция пролиферации лимфоцитов, влияние на гемопоэз, противовоспалительное действие и др., эти цитокины влияют на развитие и прогрессирование хронического лимфолейкоза [8, 9].

Цель работы – установить роль комбинаций генетических вариантов полиморфных маркеров фактора некроза опухоли α (-308G/A TNF α), лимфотоксина α (+250A/G Lt α), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36A/G TNFR1), рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (+1663A/G TNFR2) в формировании подверженности к хроническому лимфолейкозу.

Анализ полиморфизмов генов факторов некроза опухоли проводили на материале двух выборок: 206 больных хроническим лимфолейкозом (114 мужчин и 92 женщины) и 307 человек популяционного контроля (162 мужчины и 145 женщин) в возрасте от 35 до 79 лет ($p < 0,05$). Для исследования использовали ДНК, выделенную из венозной крови, взятой из локтевой вены пробанда. Анализ локусов осуществлялся методом детекции TaqMan зондов с помощью real-time ПЦР. Анализ ассоциаций сочетаний генетических вариантов с ХЛЛ проведен с помощью программного обеспечения APSampler (<http://sources.redhat.com/cygwin/>), использующего метод Монте-Карло марковскими цепями и байесовскую непараметрическую статистику [10].

В результате проведенного комплексного анализа носительства сочетаний аллелей и генотипов исследуемых локусов факторов некроза опухолей и их рецепторов (-308G/A TNF α , +250A/G Lt α , +36A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2) выявлен целый ряд достоверных различий между больными и контролем (табл. 1).



Таблица 1

Распространенность сочетаний некоторых аллелей/генотипов генов TNF α , Lt α , TNFR1 и TNFR2 у больных с хроническим лимфолейкозом и в контрольной группе

Полиморфизмы	Сочетание (аллели/генотипы)	Обозначение сочетания	Больные ХЛЛ		Контроль		P _{кор} (с учетом поправки Бонферрони)	OR (95% CI)
			п	%	п	%		
-308 G/A TNF α , +250 A/G Lt α , +1663 A/G TNFR2	-308 GG TNF α совместно с +250 A Lt α и +1663 A TNFR2	A	66	32,04	159	52,13	0,002	0,45 (0,31-0,65)
-308 G/A TNF α , +1663 A/G TNFR2	-308 GG TNF α совместно с +1663 A TNFR2	B	71	34,47	162	53,11	0,007	0,47 (0,33-0,69)
+250 A/G Lt α , +1663 A/G TNFR2, +36 A/G TNFR1	+250 A Lt α совместно с +1663 A TNFR2 и +36 A TNFR1	C	67	32,52	151	49,51	0,02	0,50 (0,35-0,72)
-308 G/A TNF α , +250 A/G Lt α , +1663 A/G TNFR2	-308 G TNF α совместно с +250 A Lt α и +1663 A TNFR2	D	93	45,15	189	61,97	0,05	0,52 (0,36-0,75)
+1663 A/G TNFR2, +36 A/G TNFR1	+1663 A TNFR2 совместно с +36 A TNFR1	E	74	35,92	158	51,80	0,05	0,53 (0,37-0,76)
+250 A/G Lt α , +1663 A/G TNFR2	+250 A Lt α совместно с +1663 A TNFR2	F	99	48,06	195	63,93	0,05	0,53 (0,37-0,76)

Следует отметить, что все представленные в таблице статистически значимые данные получены с использованием поправки Бонферрони, т.е. поправки, минимизирующей вероятность получения ложноположительных результатов. Обращает на себя внимание и тот факт, что все четыре рассмотренных генетических полиморфизма (-308G/A TNF α , +250A/G Lt α , +36A/G TNFR1, +1663A/G TNFR2) участвуют в формировании значимых комбинаций генетических вариантов, отличающих больных ХЛЛ от контрольной группы.

В первую очередь обращает на себя внимание высокодоверительная ($p_{кор}=0,002$) ассоциация сочетания генотипа -308GG TNF α с аллелями +250A Lt α и +1663A TNFR2 (сочетание А) с формированием хронического лимфолейкоза. У больных ХЛЛ 32,04% имеют это сочетание генетических маркеров, тогда как в контрольной группе оно выявлено у 52,13%.

Данная комбинация полиморфных вариантов генов факторов некроза опухолей и их рецепторов является протективным фактором развития хронического лимфолейкоза, о чем свидетельствует величина OR, равная 0,45 при 95% доверительном интервале 0,31-0,65. Сочетание В, которое наблюдается у 34,47% больных и 53,11% популяционного контроля, включает комбинацию двух генетических факторов: -308GG TNF α и +1663A TNFR2. Уровень статистической значимости различий в частотах комбинаций данных генетических маркеров между больными и контролем также достаточно высок ($p_{кор}=0,007$). Отношение шансов для сочетания В составляет 0,47 (95% CI 0,33-0,69).

Наряду с сочетаниями А и В протективную направленность имеет и сочетание С – отношение шансов для этой комбинации полиморфных вариантов равно 0,50 при 95% доверительном интервале 0,35-0,72 ($p=0,02$). Сочетание С встречается у 49,51% индивидуумов контрольной группы и лишь у 32,52% больных ХЛЛ.

На уровне статистической значимости $p_{\text{cor}}=0,05$ (с учетом поправки Бонферрони) зарегистрированы различия в концентрациях сочетаний генетических факторов D, E и F. Сочетание D представленное комбинацией аллелей -308G TNF α , +250A Lt α и +1663A TNFR2. Это сочетание встречается в популяционном контроле (61,97%) – в 1,37 раза чаще, чем среди больных ХЛЛ (45,15%). О протективном характере сочетания позволяет говорить отношение шансов, равное 0,52 (при 95% CI 0,36-0,75).

Также в контрольной группе значительно чаще (в 1,44 и 1,33 раза, соответственно) встречаются сочетания E и F по сравнению с больными ХЛЛ. Концентрации этих комбинаций генетических вариантов в популяционном контроле составляют 51,80% и 63,93% соответственно, тогда как среди больных данные показатели равны 35,92% и 48,06%, соответственно. Отношения шансов для этих сочетаний равно 0,53.

Таким образом, резюмируя полученные в работе данные, можно сделать вывод о значимом вкладе комбинаций полиморфных вариантов генов фактора некроза опухоли α (-308G/A TNF α), лимфотоксина α (+250A/G Lt α), рецептора фактора некроза опухоли 1-го типа (+36A/G TNFR1) и рецептора фактора некроза опухоли 2-го типа (+1663A/G TNFR2) в генетическую предрасположенность к хроническому лимфолейкозу. Различные сочетания низкопродуктивных генетических вариантов исследуемых полиморфизмов генов факторов некроза опухолей и их рецепторов встречаются в популяционном контроле в 1,3-1,6 раза чаще по сравнению с больными ХЛЛ и могут являться протективными факторами развития хронического лимфолейкоза (OR=0,45-0,53).

Литература

1. Федоров, А.Б. В-клеточный хронический лимфолейкоз / А.Б. Федоров // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2008. – Т. 1, № 3. – С. 275-277.
2. Никитин, Е.А. Хронический лимфолейкоз / Никитин Е.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2009. – Т. 2, № 1. – С. 87-91.
3. Волкова, М.А. Хронический лимфолейкоз – от рентгенотерапии до кэмпаса / М.А. Волкова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 209-210.
4. Hallek, M. Хронический лимфолейкоз / M. Hallek // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 101-102.
5. Damle, R.N. Chronic lymphocytic leukaemia: a disease of activated monoclonal B cells. / R.N. Damle, C. Calissano, N. Chiorazzi // Best Pract. Res. Clin. Haematol. – 2010. – Mar (№23). – P. 33-45.
6. B-chronic lymphocytic leukemia cells exert an in vitro cytotoxicity mediated by tumor necrosis factor alpha / E. Rosati [et al.] // Leuk. Res. – 2005. -№ 29. – P. 829–839.
7. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and the risk of chronic lymphocytic leukemia and myeloma in the Chinese population / W.Y. Au[et al.] // Leuk Lymphoma. – 2006. – Vol. 47. – P. 2189–2193.
8. Treatment with lenalidomide modulates T-cell immunophenotype and cytokine production in patients with chronic lymphocytic leukemia. / B.N. Lee [et al.] // Cancer. – 2011. – Sep (№17). – P. 3999-4008.
9. TNF family molecules in the serum of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) / E. Jablonska [et al.] // Leuk Lymphoma. – 2005. – № 46. – P. 1307–1312.
10. A Gibbs sampler for identification of symmetrically structured, spaced DNA motifs with improved estimation of the signal length / Favorov, A.V. [et al.] // Bioinformatics. – 2005. – № 21. – P. 2240–2245.

ANALYSIS OF DEPOSIT COMBINATION OF GENES TUMOR NECROSIS FACTOR AND THEIR RECEPTORS IN GENETICALLY PREDISPOSED TO CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

T.S. TIKUNOVA

*Belgorod National
Research University*

*e-mail:
foxmail2009@rambler.ru*

The article presents the results of the study the contribution of combinations of polymorphic variants of genes of tumor necrosis factor α (-308G / A TNF α), lymphotoxin α (+250 A / G Lt α), tumor necrosis factor receptor type 1 (+36 A / G TNFR1) and receptortumor necrosis factor type-2 (+1663 A / G TNFR2) in the genetic predisposition to chronic lymphocytic leukemia.

Key words: tumor necrosis factor genes, chronic lymphocytic leukemia, genetic predisposition to chronic lymphocytic leukemia.