

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ИММУННОГО ОТВЕТА И РИСК РАКА ЛЁГКОГО У НЕКУРЯЩИХ ЖИТЕЛЕЙ КУЗБАССА

В.Ю. Буслаев*, А.В.Торгунакова**, И.С. Милентьева**, Л.С.Дышлюк**, В.И. Минина**

*Федеральный исследовательский центр угля и углехимии,
СО РАН, Институт экологии человека, г. Кемерово, Россия

* Кемеровский государственный университет, г. Кемерово, Россия

Аннотация

Рак лёгкого (РЛ) является ведущей онкологической патологией, представляющей серьёзную угрозу для жизни пациентов. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в среднем ежегодно регистрируется 2,1 миллиона новых случаев заболевания и 1.8 миллиона смертей. Было накоплено большое количество сведений о значимом влиянии курения на повышенный риск развития РЛ. 80-90% пациентов с РЛ именно курящие. Однако в настоящее время отмечается большой рост показателей смертности от данной патологии среди некурящих пациентов [1]. Формирование РЛ у некурящих индивидов может происходить по причине загрязнения окружающей среды промышленными или бытовыми канцерогенами и вследствие молекулярно-генетических и цитогенетических различий. Так как развитие РЛ может быть ассоциировано с аномальным течением иммунологического ответа, гены иммунитета могут быть рассмотрены в качестве потенциальных биологических маркеров [2].

Цель данной работы: оценка влияния полиморфных вариантов генов врождённого иммунитета на развитие РЛ у некурящих пациентов.

Ключевые слова: рак лёгкого, некурящие пациенты, генетический полиморфизм, гены иммунитета.

В настоящей работе был исследован материал некурящих: 145 человек с РЛ были включены в опытную группу, 129 условно здоровых индивидов составили группу контроля. Проводилось тестирование полиморфных вариантов генов *IL-1 β* (rs16944), *TNF- α* (rs1800629) и *TGF- β* (rs1800472).

Пациенты и условно здоровые доноры предоставили согласие об участии в генетическом исследовании. Забор образцов периферической крови из локтевой вены проводился с использованием разовых вакуумных систем (пробирки «Вакутейнер»). Добавлялся антикоагулянт 0,25 мМ ЭДТА-Na, затем материал переносился в пробирки Эппендорф.

Производилось выделение ДНК из цельной периферической крови с помощью стандартного метода экстракции нуклеиновых кислот с последовательным применением фенола и хлороформа. Клетки крови подвергались лизированию, для осуществления гидролиза белка использовалась протеиназа К (СибЭнзим, Новосибирск, Российская Федерация). Затем ДНК экстрагировали с помощью фенола и хлороформа, на конечном этапе нуклеиновая кислота осаждалась этанолом.

Анализ полиморфных вариантов генов *IL-1 β* , *TNF- α* и *TGF- β* проводился методом ПЦР в режиме реального времени с использованием амплификатора CFX96 (Bio-Rad, США). Графики накопления флуоресценции использовались для идентификации генотипов. Оценка значимости полученных результатов осуществлялась через использование пакетов программ SNPStats (<https://www.snpstats.net/analyzer.php>) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Доступный онлайн-ресурс (<https://www.socscistatistics.com/tests/chisquare2/default2.aspx>) был использован для выявления различий по частотам генотипов с применением критерия χ -квадрат.

В результате сопоставления распределений частот генотипов статистически достоверные различия были получены для генов *IL-1 β* и *TNF- α* (Табл.1.).

Таблица 1

Оценка достоверности различий по распределению частот генотипов в разных группах сравнения

Ген	χ -квадрат	p-value
<i>IL-1β</i> rs16944	10,7559	0,005
<i>TNF-a</i> rs1800629	6,668	0,04

Дальнейший анализ проводился с использованием ресурса SNPStats с целью выявления моделей наследования генотипов, определяющих риск развития патологии. В данном случае статистически значимые отличия были получены для гена *IL-1 β* (rs16944) в рецессивной модели наследования. (Табл. 2).

Таблица 2

Ассоциация генотипов полиморфного варианта *IL-1 β* (rs16944) с риском развития РЛ

Модель	Генотип	Контроль	Пациенты	OR (95% CI)	P-value	AIC	BIC
Cod.	C/C	53 (41.1%)	58 (35.6 %)	1.00	0.04	360.8	371.5
	T/C	69 (45.7%)	47 (34.8 %)	0.88			
	T/T	17 (13.2%)	40 (29.6 %)	2.60* (1.30-5.17)			
Dom.	C/C	53 (41.1%)	48 (35.6%)	1.00	0.36	369	376.1
	T/C-T/T	76 (58.9%)	87 (64.4%)	1.26			
Recess.	C/C-T/C	112 (86.8%)	95 (70.4%)	1.00	0.001	359	366.2
	T/T	17 (13.2%)	40 (29.6%)	2.77* (1.48-5.21)			
Overdom.	C/C-T/T	70 (54.3%)	88 (65.2%)	1.00	0.07	366.6	373.7
	T/C	59 (45.7%)	47 (34.8%)	0.63			

Примечание: Cod.- кодоминантная модель, Dom.- доминантная модель, Recess.- рецессивная модель, Overdom. – сверхдоминантная модель
*Достоверные значения соотношения шансов (при OR 95% CI)

IL-1 β нередко рассматривается в качестве биомаркера предрасположенности к онкогенезу. Он участвует в развитии метастазов при РЛ, а также способствует усилению клеточного роста и инвазии [3]. *IL-1 β* (rs16944) относится к полиморфизмам, находящимся в области промоторного региона гена. Была отмечена его взаимосвязь с развитием РЛ, в частности его немелкоклеточной формы [4].

Наличие генотипа ТТ может быть ассоциировано с усиленной экспрессией гена и продукцией данного интерлейкина, что может в ряде случаев приводить к аномальным воспалительным процессам [5]. Данные события могут определять повышенный риск развития РЛ. При изучении риска РЛ у курящих жителей Западной Сибири ассоциация с вариантами гена *IL-1 β* (rs16944) не выявлена не была [6]. Однако было показано, что при стаже курения до 35 лет дополнительным фактором риска является такой генетический фактор как аллель -174G гена IL6.

Список литературы

1. Pelosof L. Proportion of never-smoker non-small lung cancer patients at three diverse institutions / L. Pelosof.-J Natl Cancer Inst, 2017.-p.295.
2. Kim H. Earlier-phased cancer immunity cycle strongly influences cancer immunity in operable never smoker lung adenocarcinoma / H.Kim.- iScience, 2020.-p.101386.
3. Tan Q. Interleukin promotes lung adenocarcinoma growth and invasion through promoting glycolysis via p38 pathway / Q.Tan.– Journal of Inflammation Research, 2021.-p.6491
4. Eaton K. Inflammatory gene polymorphisms in lung cancer susceptibility / K.Eaton.– J Thorac Oncol, 2018.-p.649.
5. Shibata A. Association of *IL-1 β* rs16944 polymorphism with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion is opposite to that of febrile seizures / A.Shibata.– Front Neurol, 2022.-p.8911721.
6. Gordeeva L.. Association between cytokine gene polymorphisms and squamous cell lung cancer depending on the duration of smoking in men / L.Gordeeva.- Ecological genetics, 2018.-p.60.

POPMORPHISM OF IMMUNE RESPONSE GENES AND LUNG CANCER RISK IN NON-SMOKING RESIDENTS OF KUZBASS

V.Yu. Buslaev*, A.V.Torgunakova**, I.S. Milentjeva**, L.S. Dyshlyuk**, V.I. Minina**

*Federal research centre of coal and coal chemistry, SB RAS, Institute of human ecology, Kemerovo, Russia

** Kemerovo state university, Kemerovo, Russia

Abstract

Lung cancer (LC) is leading oncological pathology, posing a serious threat for patient's lives. Accordingly to World Health Organization (WHO) 2,1 million of new cases and 1,8 of deaths are annually registered. It was accumulated a lot of information about significant influence of smoking on increased risk of LC development. 80-90% of patients with LC are namely smokers. However at present time it was registered increased level of mortality from this pathology among non-smoking patients [1]. LC formation in non-smoking individuals can occur due to environmental pollution by industrial and household cancerogens and also because of molecular and genetical and cytogenetical dissimilarities. Since LC development can be associated with anomalous immunological response, immune genes can be considered as potential biological markers [2].

Objective: To assess the influence of polymorphic variants of innate immunity genes on LC development in non-smoking patients.

Keywords: lung cancer, non-smoking patients, genetical polymorphism, immune genes.

References

1. Pelosof L. Proportion of never-smoker non-small lung cancer patients at three diverse institutions / L. Pelosof.-J Natl Cancer Inst, 2017.-p.295.
2. Kim H. Earlier-phased cancer immunity cycle strongly influences cancer immunity in operable never smoker lung adenocarcinoma / H.Kim.- iScience, 2020.-p.101386
3. Tan Q. Interleukin promotes lung adenocarcinoma growth and invasion through promoting glycolysis via p38 pathway / Q.Tan.– Journal of Inflammation Research, 2021.-p.6491
4. Eaton K. Inflammatory gene polymorphisms in lung cancer susceptibility / K.Eaton.– J Thorac Oncol, 2018.-p.649.
5. Shibata A. Association of *IL-1 β* rs16944 polymorphism with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion is opposite to that of febrile seizures / A.Shibata.– Front Neurol, 2022.-p.8911721.
6. Gordeeva L.. Association between cytokine gene polymorphisms and squamous cell lung cancer depending on the duration of smoking in men / L.Gordeeva.- Ecological genetics, 2018.-p.60.