УДК: 616-006.448-02:616-006.018.013.68-036

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP1A1 (rs 1048943) С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Исроилов Абдуманнон Абдупаттахович, Каримов Хамид Якубович
Маткаримова Дилфуза Сабуровна, Бобоев Кодиржон Тухтабаевич
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Цель. Провести анализ взаимосвязи между генетическим полиморфизмом CYP1A1 (rs 1048943) и эффективностью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой. Материал и методы. Исследование было проведено на основе проспективного анализа 38 больных с множественной миеломой, состоящие на диспансерном учёте в клинике республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ) в период с 2012 по 2022 гг. в возрасте от 32 до 65 лет. Молекулярно-генетические анализы включали детекцию генетического полиморфизма CYP1A1 (rs 1048943) методом ПЦР. Результаты исследования были проанализированы с помощью статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3». Выводы. Отсутствие статистически значимых различий в распределении гена CYP1A1 (rs 1048943) между группами больных множественной миеломой и контрольной группой доказывает, что данный ген не принимает самостоятельного участия в снижении ответа на медикаментозную мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток.*

Ключевые слова: *множественная миелома, генетически полиморфизм, CYP1A1 (rs 1048943), аллель, генотип, эффективность, мобилизация, гемопоэтические стволовые клетки.*

CYP1A1 GEN POLIMORFIZMI (rs 1048943) VA KO'P SONLI MYELOMA BILAN BEMORLARDA GEMATOPOETIK ILDIZ HUJAYRALARINI MOBILIZATSIYA SAMARADORLIGI O'RTASIDAGI BOG'LIKLIKNI TAHLIL QILISH

Isroilov Abdumannon Abdupattaxovich, Karimov Hamid Yakubovich
Matkarimova Dilfuza Saburovna, Boboev Qodirjon To'xtaboevich
Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Xulosa. *Tadqiqotning maqsadi. Ko'p sonli miyeloma bilan bemorlarda CYP1A1 (rs 1048943) genetik polimorfizmi va gematopoetik ildiz hujayralari mobilizatsiyasi samaradorligi o'rtasidagi bog'liklikni tahlil qilish. Material va usullari: Tadqiqot 2012-2022 yillarda Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi klinikasida ro‘yxatga olingan, 32 yoshdan 65 yoshgacha bo‘lgan 38 nafar ko‘p sonli miyeloma bilan kasallangan bemorlarni prospektiv tahlil qilish asosida o‘tkazildi. Molekulyar genetik testlar PCR yordamida CYP1A1 genetik polimorfizmini (rs 1048943) aniqlashni o'z ichiga oladi. Tadqiqot natijalari “OpenEpi 2009, Version 2.3” statistik dasturlari yordamida tahlil qilindi. Xulosa. Ko‘p sonli miyeloma bilan kasallangan bemorlar guruhlari va nazorat guruhi o'rtasida CYP1A1 genini (rs 1048943) taqsimlashda statistik jihatdan muhim farqlarning yo'qligi bu gen gematopoetik ildiz hujayralarining dori vositalarini mobilizatsiyasiga javobni kamaytirishda mustaqil ravishda ishtirok etmasligini isbotlaydi.*

Kalit so‘zlar: *ko'p sonli miyeloma, genetik polimorfizm, CYP1A1 (rs 1048943), allel, genotip, samaradorlik, mobilizatsiya, gematopoetik ildiz hujayralari.*

ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CYP1A1 GENE POLYMORPHISM (rs 1048943) AND THE EFFICIENCY OF HEMATOPOIETIC STEM CELL MOBILIZATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Isroilov Abdumannon Abdupattakhovich, Karimov Khamid Yakubovich
Matkarimova Dilfuza Saburovna, Boboev Qodirjon To'xtaboevich
Republican Specialized Scientific and Practical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)
Tashkent State Medical University

Summary. *Purpose. To analyze the relationship between the genetic polymorphism of CYP1A1 (rs 1048943) and the efficiency of hematopoietic stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. Material and methods.*

The study was conducted on the basis of a prospective analysis of 38 patients with multiple myeloma, registered at the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (RSSPMCH) from 2012 to 2022, aged 32 to 65 years. Molecular genetic analyses included detection of the genetic polymorphism of CYP1A1 (rs 1048943) by PCR. The results of the study were analyzed using the statistical programs "OpenEpi 2009, Version 2.3". Conclusions. The absence of statistically significant differences in the distribution of the CYP1A1 gene (rs 1048943) between the groups of patients with multiple myeloma and the control group proves that this gene does not independently participate in reducing the response to drug-induced mobilization of hematopoietic stem cells.

Key words: *multiple myeloma, genetic polymorphism, CYP1A1 (rs 1048943), allele, genotype, efficiency, mobilization, hematopoietic stem cells.*

Ведение. Как известно, в области регенеративной медицины, трансплантация аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) при множественной миеломе (ММ) является наиболее разработанной и успешной клеточной терапией, приводящая к полной замене ГСК и их предшественников на здоровые клетки [1,7]. Однако, до пересадки пациенту аутоГСК они под влиянием мобилизирующих препаратов собираются у самого пациента и заготавливаются, лишь после этапов кондиционирования обратно вводятся пациенту [2,4,9]. После пересадки аутоГСК путем самовоспроизведения и дают многолинейный рост клеток, включающие эритроциты, лейкоциты и тромбоциты, приводя тем самым к долгосрочной замене гемопоэза здоровыми клетками [3, 8].

Между тем, в результате мобилизации не всегда удается получить достаточное для пересадки количество ГСК, и, среди множества предрасполагающих к этому причин, рассматривается роль генетических факторов, а именно генов биотрансформации ксенобиотиков [4,10].

Среди генетических факторов способных влиять на результаты мобилизации ГСК нами изучен полиморфный ген CYP1A1 (rs 1048943) у больных с множественной миеломой, который по мнению ряда исследователей участвуют в метаболизме лекарственных средств приводя к снижению их воздействия на механизмы адгезии ГСК в костном мозге тем самым снижая их выход в периферическую кровь [*5,6,10*].

Цель. Провести анализ взаимосвязи между генетическим полиморфизмом CYP1A1 (rs 1048943) и эффективностью мобилизации гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой.

Научная новизна анализ распределения генетического полиморфизма CYP1A1 (rs 1048943) у больных множественной миеломой показал отсутствие самостоятельного его вклада на эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

Материал и методы: Исследование было проведено на основе проспективного анализа 38 больных с множественной миеломой (основная группа), состоящие на диспансерном учёте в клинике республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (РСНПМЦГ) в период с 2012 по 2022 гг. в возрасте от 32 до 65 лет. В контрольную группу для сравнения изученных показателей вошло 45 условно-здоровых взрослых сопоставимых полу и возрасту с основной группой больных ММ.

Молекулярно-генетические анализы включали детекцию генетического полиморфизма CYP1A1 (rs 1048943), для детекции которого была выделена геномная ДНК с дальнейшей постановкой реакции SNP-ПЦР на программируемом термоциклере «Rotor Gene Q», (Quagen, Германия), с использованием тест-систем компании «Литех» (Россия). Результаты исследования были проанализированы с помощью статистических программ «OpenEpi 2009, Version 2.3».

Результаты и обсуждение. Оценивая распределение генотипов полиморфного гена CYP1A1 (rs 1048943) в контрольной и основной группе больных ММ было установлено соответствие каноническому распределению при Hardy-Weinberg (HWE).

Расчеты между распределением аллелей генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) в ОГ больных ММ в сравнении с КГ показали, что хотя частота ослабленного аллеля С среди больных ММ была выше в 1.4 раза (χ^2=0.4; P=0.73; RR=1.0; 95%CI=0.39-2.74; OR=1.4; 95%CI: 0.52 – 3.54), а частота основного аллеля Т наоборот была ниже среди больных (χ^2=0.4; P=0.73; RR=1.0; 95%CI=0.39-2.39; OR=0.7; 95%CI: 0.28 – 1.91) различия между двумя аллельными вариантами в статистическом отношении оказались не значимыми (рисунок 1).

Аналогично статистические расчеты между распределением генотипов генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) в ОГ больных ММ в сравнении с КГ показали, что хотя частота основного генотипа ТТ среди больных ММ была ниже (χ^2=0.2; P=0.73; RR=1.0; 95%CI=0.33-2.72; OR=0.8; 95%CI: 0.28 - 2.29), а частота гетерозиготного генотипа ТС напротив оказалась среди больных на 1.1 (χ^2<3.84; P=0.96; RR=1.1; 95%CI=0.34-3.21; OR=0.7; 95%CI: 0.37 - 3.1) различия между двумя вариантами генотипов также были статистически не достоверными.

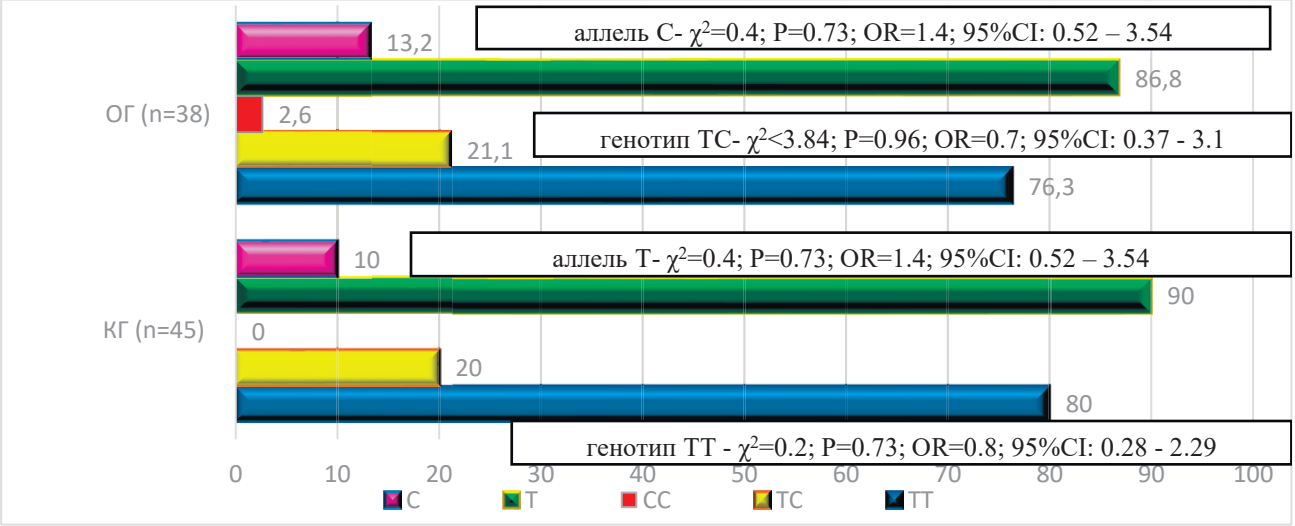


Рис. 1. Различия в частотах аллелей (%) и генотипов (%) в гене CYP1A1 (rs 1048943) между контрольной и основной групп больных ММ.

Сравнивая распределение аллелей генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) во 2-й группе больных ММ с хорошим ответом на медикаментозную мобилизацию ГСК в сравнении с КГ не было установлено статистически достоверных различий. Так, частота основного аллеля Т среди больных была выше аналогичной в КГ на 1.4 (χ^2=0.2; P=0.76; RR=1.0; 95%CI: 0.14-7.52; OR=1.4; 95%CI: 0.35-5.33), а доля основного аллеля Т среди больных регистрировалась меньше чем в КГ (χ^2=0.2; P=0.76; RR=1.0; 95%CI: 0.49-1.93; OR=0.7; 95%CI: 0.19-2.84).

Наряду с этим между обеими группами в распределении генотипов генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) также отсутствовали статистически значимые различия. Доля основного генотипа ТТ среди больных ММ была выше в 1.4 раза (χ^2=0.2; P=0.78; RR=1.0; 95%CI: 0.13-8.41; OR=1.4; 95%CI: 0.34-5.88), а частота гетерозиготного генотипа ТС ниже чем КГ (χ^2=0.2; P=0.786; RR=0.8; 95%CI: 0.09-5.93; OR=0.7; 95%CI: 0.17-2.93).

В распределении аллелей генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) между 3-й группе больных ММ с недостаточным ответом на медикаментозную мобилизацию ГСК в сравнении с КГ несмотря на заметно большую частоту ослабленных аллеля и генотипов, а также заметно меньшую частоту основных аллеля и генотипа статистически достоверных различий вновь не было установлено. Среди больных частота основного аллеля Т среди больных была ниже аналогичной в КГ (χ^2=2.1; P=0.29; RR=0.9; 95%CI: 0.26-3.12; OR=0.5; 95%CI: 0.16-1.32), а ослабленного аллеля Т выше чем в КГ в 2.2 раза (χ^2=2.1; P=0.29; RR=1.1; 95%CI: 0.47-2.68; OR=2.2; 95%CI: 0.75-6.25).

В распределении генотипов генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) между 3-й и 4-й группами также отсутствовали статистически значимые различия. Частота основного генотипа ТТ среди больных ММ была ниже (χ^2=1.3; P=0.42; RR=0.8; 95%CI: 0.18-3.92; OR=0.5; 95%CI: 0.15-1.68), а частота гетерозиготного генотипа ТС выше чем КГ в 1.5 раза (χ^2=0.5; P=0.75; RR=1.4; 95%CI: 0.27-7.25; OR=1.5; 95%CI: 0.44-5.42).

Оценивая степень различий в распределении гена CYP1A1 (rs 1048943) между 2-й и 3-й группами больных ММ, соответственно с хорошим и недостаточным ответом на медикаментозную мобилизацию ГСК несмотря на заметные отличия в носительстве как аллелей, так и генотипов не было установлено статистически достоверных различий.

К примеру во 2-й группе частота основного аллеля Т была выше чем в 3-й группе в 3.0 раза (χ^2=2.4; P=0.32; RR=1.1; 95%CI: 0.17-7.69; OR=3.0; 95%CI: 0.74-11.9), а доля ослабленного аллеля Т закономерно наоборот меньше чем в 3-й группе (χ^2=2.4; P=0.32; RR=0.9; 95%CI: 0.33-2.27; OR=0.3; 95%CI: 0.08-1.35). Среди 2-й группы больных ММ частота основного генотипа ТТ была выше в 2.8 раза (χ^2=1.8; P=0.27; RR=1.3; 95%CI: 0.1- 8.59; OR=2.8; 95%CI: 0.61-13.2), а гетерозиготного генотипа ТС ниже чем в 3-й группе (χ^2=0.9; P=0.55; RR=0.5; 95%CI: 0.08-3.46; OR=0.5; 95%CI: 0..09-2.23).

Заключение. Таким образом, между изученными группами больных ММ и контроля в структуре гена CYP1A1 (rs 1048943) были выявлены отличия в распределении аллелей и генотипов. В частности, в ОГ больных ММ за счет 3-й группы больных ММ с недостаточным ответом на медикаментозную мобилизацию ГСК были обнаружены случаи носительства ослабленным мутантным генотипом СС (2.6% и 5.5% соответственно), что сопровождалось в этих группах одновременно большей встречаемостью ослабленного аллеля С (13.2% и 19.4% соответственно) и

гетерозиготного генотипа TC (21.1% и 27.8% соответственно) чем в КГ и во 2-й группе больных ММ с хорошим ответом на медикаментозную мобилизацию. Однако, несмотря на наличие явных отличий в распределении генетического маркера CYP1A1 (rs 1048943) между изученными группами больных с ММ и контроля все же значимость роли в снижении ответа на медикаментозную мобилизацию ГСК в наших расчетах не подтвердилась. Следовательно, отсутствие статистически значимых различий в распределении аллелей (T и C) и генотипов (TT, TC и TT) гена CYP1A1 (rs 1048943) между группами больных ММ и КГ доказывает, что данный ген не принимает самостоятельного участия в снижении ответа на медикаментозную мобилизацию ГСК из костного мозга в периферическую кровь.

Вывод. Отсутствие статистически значимых различий в распределении гена CYP1A1 (rs 1048943) между группами больных множественной миеломой и контрольной группой доказывает, что данный ген не принимает самостоятельного участия в снижении ответа на медикаментозную мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canarutto D. et al. Mobilization-based engraftment of haematopoietic stem cells: a new perspective for chemotherapy-free gene therapy and transplantation //British Medical Bulletin. – 2023. – Т. 147. – №. 1. – С. 108-120.

2. Chang H. H., Liou Y. S., Sun D. S. Hematopoietic stem cell mobilization //Tzu Chi Medical Journal. – 2022. – Т. 34. – №. 3. – С. 270-275.

3. Cowan A. J. et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review //Jama. – 2022. – Т. 327. – №. 5. – С. 464-477.

4. Dubois-Pot-Schneider H. et al. Transcriptional and epigenetic consequences of DMSO treatment on HepaRG cells //Cells. – 2022. – Т. 11. – №. 15. – С. 2298.

5. Gharbia S. et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) supplemented with hepatocyte growth factor (HGF) attenuate hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the TGF-β/Smad signaling pathway in chemical-induced liver fibrosis associated with diabetes //Cells. – 2022. – Т. 11. – №. 21. – С. 3338.

6. Hashimoto R. et al. Cyp2c44 gene disruption is associated with increased hematopoietic stem cells: implication in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2017. – Т. 313. – №. 2. – С. H293-H303.

7. Isroilov A.A., Karimov Kh. Ya., Matkarimova D. S., Boboev K.T., Makhamadaliyeva G. Z. Analysis of efficiency of multiple myeloma therapy by the method of translation of autologic hemopoetic stem cells in Uzbekistan. Journal of Xi'an Shiyou University, Natural Science Edition, volume 16 issue 10, P. 175-179.

8. Moreau P. et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group //The Lancet Oncology. – 2021. – Т. 22. – №. 3. – С. e105-e118.,

9. Moreau P. et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group //The Lancet Oncology. – 2021. – Т. 22. – №. 3. – С. e105-e118.

10. Uçkan-Çetinkaya D., Muratoğlu B. Response of the Bone Marrow Stem Cells and the Microenvironment to Stress: Marrow Adipose Tissue and Leukemia //Handbook of stem cell therapy. – Singapore: Springer Nature Singapore, 2022. – С. 1179-1228.