АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 938 C>A В ГЕНЕ BCL2 С РАЗВИТИЕМ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ НЕОПЛАЗИИ В ХОРЕЗМСКОЙ ОБЛАСТИ

Жумабоева Марғуба Умирбековна - соискатель
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич – д.м.н., профессор
Матмуродов Рустамбек Жуманазарович – д.м.н., профессор
Жуманазарова Шахзода Рустамбековна - студент
Хорезмский областной многопрофильный Медицинский центр (Хорезм, Узбекистан)
Республиканский специализированный Научно-практический медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Цель: *оценить влияние аллельных и генотипических вариантов полиморфизма 938 C>A в гене BCL 2 на развитие миелопролиферативных неоплазии.*

Материалы и методы: *У 110 пациентов клинически и генетически подтвержденных случаев Ph–позитивный и Ph–негативный МПН проведена работа по изучению роли полиморфизма 938 C>A в гене BCL 2 в развитие и прогнозирование клинического течения МПН. Из них 34 больных (ХМЛ –26, ИП –7, ИТ–1) проживали в неблагоприятных районах Хорезмской области (I–подгруппа) и n=76 пациентов (ХМЛ –40, ИП–24, ИТ–10 и ПМФ–2) в относительно благоприятных регионах республики в числе Хорезмской области (II–подгруппа). В качестве контроля использовали образцы ДНК условно–здоровых неродственных лиц узбекской национальности (n=105).*

Результаты: *Согласно полученным данным, статистические результаты указывают на важность полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 в развитии МПН. Аллель А значимо преобладал в основной группе пациентов и в группе неблагоприятные регионы, что указывает на его потенциальную связь с повышенным риском заболеваний. Так, у носителей неблагоприятного аллельного варианта А гена BCL2 относительный риск формирования опухолевого клона значимо увеличивается более чем в 2 раза (OR=2.1; 95%CI: 1.2-3.69). Наличие аллеля С свидетельствует о протективном эффекте в отношении МНП, при этом его значительное преобладание в группе неблагоприятные регионы подтверждает его роль как фактора, уменьшающего риск заболеваний (χ^2=6,8; p=0,01). Гомозиготный генотип С/С ассоциировался с защитным эффектом, что было подтверждено статистическими данными (χ^2=7,3; p=0,01; OR=0,5; 95%CI:0,27-0,81)., аналогичные результаты были приведены в работе автора Javid J, et al (2015) [9].*

Ключевые слова: *полиморфизм 938 C>A, ген BCL 2, МПН, молекулярная генетика, прогнозирование миелопролиферативных расстройств.*

ХОРАЗМ ВИЛОЯТИДА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВ НЕОПЛАЗИЯЛАР РИВОЖЛАНИШИДА BCL2 ГЕНИДАГИ 938 C>A ПОЛИМОРФИЗМИНИНГ АССОЦИАЦИЯСИ

Жумабоева Марғуба Умирбековна – мустақил изланувчи
Бобоев Кодиржон Тухтабаевич - т.ф.д., профессор
Матмуродов Рустамбек Жуманазрович – т.ф.д., профессор
Жуманазарова Шахзода Рустамбековна - талаба
Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт маркази (Хоразм, Ўзбекистон)
Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт маркази (Тошкент, Ўзбекистон)
Тошкент тиббиёт академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

Мақсад: *BCL2 генидаги 938 C>A полиморфизмининг аллелик ва генотипик вариантларининг миелопролифератив неоплазиялар ривожланишига таъсирини баҳолаш.*

Материаллар ва усуллар: *Клиник ва генетик жиҳатдан тасдиқланган Ph-позитив ва Ph-негатив МПН ҳолатлари аниқланган 110 беморда BCL2 генидаги 938 C>A полиморфизмининг МПН ривожланиши ва клиник кечишини прогнозлаштиришдаги роли ўрганилди. Улардан 34 бемор (ХМЛ –26, ИП –7, ИТ–1) Хоразм вилоятининг ноқулай ҳудудларида (I-кичик гуруҳ) ва 76 бемор (ХМЛ –40, ИП–24, ИТ–10 ва ПМФ–2) Хоразм вилояти жумладан, республиканинг нисбатан қулай ҳудудларида (II-кичик гуруҳ) яшаган. Контроль сифатида ўзбек миллатига мансуб шартли соғлом боғлиқ бўлмаган шахсларнинг ДНК намуналари (n=105) ишлатилди.*

Натижалар: *Олинган маълумотларга кўра, статистик натижалар BCL2 генидаги 938 C>A полиморфизмининг МПН ривожланишидаги аҳамиятини кўрсатади. А аллели асосий беморлар гуруҳи ва ноқулай ҳудудлар гуруҳида сезиларли даражада кўп учрайди, бу унинг касаллик хавфининг ошиши билан*

боғлиқлигини кўрсатади. Шундай қилиб, BCL2 генининг ноқулай аллелик варианти А ташувчиларида ўсма клонининг шаклланишининг нисбий хавфи 2 баробардан ортиқ ошади (OR=2.1; 95%CI: 1.2-3.69). С аллелининг мавжудлиги МПН га нисбатан ҳимояловчи таъсирни билдиради, унинг ноқулай ҳудудлар гуруҳида сезиларли даражада кўп учраши уни касаллик хавфини камайтирувчи омил сифатидаги ролини тасдиқлайди (χ2=6,8; p=0,01). С/С гомозигот генотипи ҳимояловчи таъсир билан боғлиқ эди, бу статистик маълумотлар билан тасдиқланди (χ2=7,3; p=0,01; OR=0,5; 95%CI:0,27-0,81)., шу каби натижалар Javid J, et al (2015) [9] ишида келтирилган.

Калит сўзлар: *938 C>A полиморфизми, BCL2 гени, МПН, молекуляр генетика, миелопролифератив бузилишларни прогнозлаштириш.*

ASSOCIATION POLYMORPHISM 938 C>A IN GENE BCL2 WITH DEVELOPMENT OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA IN KHOREZM REGION

Jumaboeva Marguba Umirbekovna - researcher
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich - D.M.Sc., professor
Matmurodov Rustambek Jumanazarovich - D.M.Sc., professor
Jumanazarova Shakhzoda Rustambekovna - student
Khorezm region Multi-Profile Medical Center (Khorezm, Uzbekistan)
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)
Tashkent medical academy (Tashkent, Uzbekistan)

Objective: *to assess the influence of allelic and genotypic variants of the 938 C>A polymorphism in the BCL2 gene on the development of myeloproliferative neoplasia.*

Materials and methods: *The role of 938 C>A polymorphism in the BCL 2 gene in the development and prognosis of the clinical course of MPN was studied in 110 patients with clinically and genetically confirmed cases of Ph-positive and Ph-negative MPN. Of these, 34 patients (CML-26, IP-7, IT-1) lived in unfavorable areas of the Khorezm region (I subgroup) and n=76 patients (CML-40, IP-24, IT-10 and PMF-2) in relatively favorable regions of the republic, including the Khorezm region (II subgroup). DNA samples of conditionally healthy unrelated individuals of Uzbek nationality (n=105) were used as a control.*

Results: *According to the obtained data, the statistical results indicate the importance of the 938 C>A polymorphism in the BCL2 gene in the development of MPN. Allele A was significantly predominant in the main group of patients and in the unfavorable regions group, which indicates its potential association with an increased risk of diseases. Thus, in carriers of the unfavorable allelic variant A of the BCL2 gene, the relative risk of tumor clone formation significantly increases by more than 2 times (OR = 2.1; 95% CI: 1.2-3.69). The presence of the C allele indicates a protective effect on BNP, while its significant prevalence in the unfavorable regions group confirms its role as a factor reducing the risk of diseases (χ2 = 6.8; p = 0.01). The homozygous genotype C/C was associated with a protective effect, which was confirmed by statistical data (χ2=7.3; p=0.01; OR=0.5; 95% CI:0.27-0.81), similar results were presented in the work of the author Javid J, et al (2015) [9].*

Key words: *polymorphism 938 S>A, gene BCL 2, MPN, molecular genetics, prognosis of myeloproliferative disorders.*

Миелопролиферативные неоплазии (МПН) представляют собой группу гематологических заболеваний, характеризующихся избыточным производством клеток крови [1]. Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе этих заболеваний, имеет ключевое значение для разработки эффективных стратегий диагностики и лечения [12]. Полиморфизм 938 C>A в гене BCL2, известный своей ролью в регуляции апоптоза, привлекает внимание исследователей как потенциальный маркер, влияющий на предрасположенность к МПН [3].

Исследования показывают, что изменения в экспрессии BCL2 могут способствовать патогенезу различных форм рака, включая миелопролиферативные состояния [4]. Актуальность данной статьи заключается в необходимости глубокого анализа связи между этим полиморфизмом и развитием МПН, что может открыть новые горизонты для понимания механизмов заболевания и помощи в персонализированном подходе к терапии. В условиях роста заболеваемости МПН в мире, выявление молекулярных маркеров, таких как 938 C>A, становится особенно важным для клинической практики и научных исследований [5].

В исследовании роли полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 в развитии миелопролифератив-

ных неоплазии, анализ ассоциаций был проведен при помощи сравнения двух выборок (пациентов и условно-здоровых лиц) по модели «case-control».

В исследовании частот аллелей и генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 распределения в основной и контрольной группах соответствуют законам Харди-Вайнберга. В исследованных выборках пациентов и контроля фактическое полученное распределение генотипов полиморфизма P 938 C>A в гене BCL2 соответствует теоретически ожидаемому при РХВ (p>0.05).

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель С значимо преобладал в контрольной группе пациентов, частота его составила 71,6% против 59,5% (χ^2=6,8; p=0,01;OR=0,6; 95%CI:0,39-0,88), а аллель А наоборот, значимо преобладал в основной группе, его частота составила 40,5% против 28,4%, соответственно (χ^2=6,8; p=0,01; OR=1,7; 95%CI:1,14-2,56). Статистические данные указывают на низкую вероятность носительства аллеля С у пациентов, хотя есть некоторая неопределенность в доверительных интервалах в отношении рисков у у аллелей С и А, а доверительный интервал для отношения шансов подтверждает статистическую значимость аллелей. Отношение шансов для аллеля А подтверждает более высокие шансы носительства этого аллеля у пациентов.

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма 38C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов и в группе условно-здоровых лиц показали, гомозиготный генотип С/С был более выражен в контрольной группе (52.9%) по сравнению с основной группой (34,5%), что было статистически значимо (χ^2=7,3; p=0,01; OR=0,5; 95%CI:0,27-0,81). Это может указывать на то, что наличие генотипа С/С ассоциируется с меньшим риском заболевания. В свою очередь, гетерозиготный генотип С/А и гомозиготный генотип А/А имели более высокую частоту в основной группе, но статистическая значимость для этих генотипов не была достигнута (для С/А: χ^2=3,5; p=0,10; OR=1,7; 95%CI:0,97-2,91); (для А/А: χ^2=1,5; p=0,30; OR=1,7; 95%CI:0,74-3,84). Несмотря на это, значение относительного риска и шанса для этих генотипов указывают на возможную связь с повышенным риском заболевания, однако эта связь не была подтверждена статистически значимыми различиями. Статистический анализ подтверждает наличие различий в распределении генотипов 38C>A между группами, но для генотипов С/А и А/А различия не являются статистически значимыми.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма 38 C>A в гене BCL2 выявили значимые различия между группой "Неблагоприятные регионы" и контрольной группой условно-здоровых лиц. Аллель С значительно преобладал в контрольной группе с частотой 71,6% по сравнению с 54,4% в основной группе, что подтверждается χ^2 = 6,8 и уровнем значимости p = 0,01, что указывает на возможный защитный эффект аллеля С. Аллель А, наоборот, значимо преобладал в группе "Неблагоприятные регионы" с частотой 45,6% против 28,4% в контрольной группе. Анализ показал χ^2 = 6,8 и p = 0,01, что указывает на статистически значимую разницу. Отношение шансов равно 2,1 (95%CI: 1,2-3,69), что подтверждает повышенные шансы на наличие аллеля А в неблагоприятных условиях. Эти результаты подчеркивают важность полиморфизма 38 C>A в гене BCL2 для понимания его роли в контексте неблагоприятных регионов, хоть и доверительные интервалы отношений рисков аллелей указывает на некоторую неопределенность в оценке.

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма 38C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группе Неблагоприятные регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что гомозиготный генотип С/С преобладал в контрольной группе с частотой 52,9% по сравнению с 26,5% в группе Неблагоприятные регионы. Это подтверждается χ^2 = 7,2 и уровнем значимости p = 0,01. Отношение рисков указывает на возможный защитный эффект, хотя доверительный интервал подразумевает некоторую неопределенность. Отношение шансов (95% CI: 0,14-0,74) также подтверждает защитный эффект.

Гетерозиготный генотип С/А незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы с частотой 55,9% против 37,3%, соответственно; χ^2=3,6; p=0,10; OR=2,1; 95%CI:0,98-4,65.

Гомозиготный генотип А/А также незначимо чаще встречался в группе Неблагоприятные регионы с частотой 17,6% против 9,8%, соответственно; χ^2=1,5; p=0,30; OR=2,0; 95%CI:0,67-5,82.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группе Другие регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель С незначимо преобладает в контрольной группе по сравнению с группой Другие регионы, частота его составляет 17,6% против 61,8% (χ^2=3,8; p=0,10; OR=0,6;

95%CI:0,41-1,01), а аллель А наоборот, незначимо преобладала в группе Другие регионы, его частота составила 38,2% против 28,4%, соответственно (χ^2=3,8; p=0,10;OR=1,6; 95%CI:0,99-2,43). Результаты подчеркивают отсутствие устойчивой статистической значимости в различиях частоты аллелей между группами, однако наблюдается тенденция к повышению частоты аллеля А в группе "Другие регионы".

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группе Другие регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что гомозиготный генотип С/С незначимо преобладал в контрольной группе по сравнению с группой Другие регионы, с частотой 52,9% против 38,2%, соответственно; χ^2=3,8; p=0,10; OR=0,5; 95%CI:0,3-1. Гетерозиготный генотип С/А незначимо преобладал в группе Другие регионы с частотой 47,4% против 37,3%, соответственно; χ^2=1,8; p=0,20; OR=1,5; 95%CI:0,83-2,77. Гомозиготный генотип А/А также незначимо чаще встречался в группе Другие регионы с частотой 14,5% против 9,8%, соответственно; χ^2=0,9; p=0,40; OR=1,6; 95%CI:0,63-3,86. Результаты подчеркивают отсутствие устойчивой статистической значимости в различиях частоты генотипов между группами, однако наблюдаются тенденции к повышению частоты генотипов, связанных с аллелем А в группе "Другие регионы"

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группах Неблагоприятные и Другие регионы показали, что аллель С незначимо преобладал в группе Другие регионы по сравнению с группой Неблагоприятные регионы, а его частота составила 61,8% против 54,4% (χ^2=1,1; p=0,30; OR=0,7; 95%CI:0,41-1,31), а аллель А наоборот, незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы, его частота составила 45,6% против 38,2%, соответственно (χ^2=1,1; p=0,30; OR=1,4; 95%CI:0,76-2,42). Результаты подчеркивают отсутствие устойчивой статистической значимости в различиях частоты аллелей между группами, хотя наблюдаются тенденции к повышению частоты аллеля А в группе «Неблагоприятные регионы».

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группах Неблагоприятные и Другие регионы показали, что гомозиготный генотип С/С незначимо преобладал в группе Другие регионы с частотой 38.2% против 26.5%, соответственно; χ^2=1,4; p=0,30; OR=0,6; 95%CI:0,24-1,42. Гетерозиготный генотип С/А наоборот, незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы по сравнению с группой Другие регионы, его частота составила 55.9% против 47.4%, соответственно; χ^2=0,7; p=0,50; OR=1,4; 95%CI:0,63-3,17. Гомозиготный генотип А/А также незначимо чаще встречался в группе Неблагоприятные регионы с частотой 17.6% против 14.5%, соответственно; χ^2=0,2; p=0,70; OR=1,3; 95%CI:0,43-3,76. Результаты подчеркивают отсутствие устойчивой статистической значимости в различиях частоты генотипов между группами, хотя наблюдаются тенденции к повышению частоты генотипов, связанных с аллелем А в группе "Неблагоприятные регионы".

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группах Неблагоприятные и Другие регионы у пациентов с положительным ответом на генетические анализы (Ph+) показали, что аллель С незначимо преобладал в группе Другие регионы, частота его составила 61.1% против 52.0% (χ^2=1,0; p=0,40; OR=0,7; 95%CI:0,33-1,43), а аллель А наоборот, незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы с частотой 48.0% против 38.9%, соответственно (χ^2=1,0; p=0,40; OR=1,5; 95%CI:0,7-3,01).

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группах Неблагоприятные и Другие регионы у пациентов с положительным ответом на генетические анализы (Ph+) показали, что гомозиготный генотип С/С незначимо преобладал в группе Другие регионы с частотой 36.1% против 24.0%, соответственно; χ^2=1,0; p=0,40; OR=0,6; 95% CI: 0,18-1,74. Гетерозиготный генотип С/А незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы с частотой 56.0% против 50.0%, соответственно; χ^2=0,2; p=0,70; OR=1,3; 95%CI:0,46-3,54. А гомозиготный генотип А/А незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы с частотой 20.0% против 13.3%, соответственно; χ^2=0,4; p=0,60; OR=1,6; 95%CI:0,4-6,01.

Результаты анализа не показывают статистически значимых различий в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 между группами "неблагоприятные регионы" и "другие регионы» у пациентов с положительным ответом на генетические анализы.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группах Неблагоприятные и Другие регионы у пациентов с отрицательным ответом на генетические

анализы (Ph-) показали, что аллель С незначимо преобладал в группе Другие регионы с частотой 62.5% против 61.1% (χ^2=0,0; p=0,90; OR=0,9; 95%CI:0,33-2,69), а аллель А незначимо преобладал в группе Неблагоприятные регионы с частотой 38.9% против 37.5%, соответственно (χ^2=0,0; p=0,95; OR=1,1; 95%CI:0,37-3,03).

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 на наличие различий в их распределении в группах Неблагоприятные и Другие регионы отрицательным ответом на генетические анализы (Ph-) показали, что гомозиготный генотип С/С незначимо преобладал в группе Другие регионы с частотой 40.0% против 33.3%, соответственно; χ^2=0,1; p=0,80; OR=0,8; 95%CI:0,16-3,43. Гетерозиготный генотип С/А незначимо чаще встречался в группе Неблагоприятные регионы с частотой 55.6% против 45.0%, соответственно; χ^2=0,3; p=0,60; OR=1,5; 95%CI:0,36-6,51. Гомозиготный генотип А/А незначимо чаще встречался в группе Другие регионы с частотой 15.0% против 11.1%, соответственно; χ^2=0,1; p=0,80; OR=0,7; 95%CI:0,08-6,68; Результаты анализа не показывают статистически значимых различий в частоте распределения аллелей и генотипов полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 между группами "неблагоприятные регионы" и "другие регионы» у пациентов с отрицательным ответом на генетические анализы.

Таким образом, полученные статистические результаты указывают на важность полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 в развитии МПН. Аллель А значимо преобладал в основной группе пациентов и в группе Неблагоприятные регионы, что указывает на его потенциальную связь с повышенным риском заболеваний. Так, у носителей неблагоприятного аллельного варианта А гена BCL2 относительный риск формирования опухолевого клона значимо увеличивается более чем в 2 раза (OR=2.1; 95%CI: 1.2-3.69). Наличие аллеля С свидетельствует о протективном эффекте в отношении МНП, при этом его значительное преобладание в группе Неблагоприятные регионы подтверждает его роль как фактора, уменьшающего риск заболеваний (χ^2=6,8; p=0,01). Гомозиготнвй генотип С/С ассоциировался с защитным эффектом, что было подтверждено статистическими данными (χ^2=7,3; p=0,01; OR=0,5; 95%CI:0,27-0,81)., аналогичные результаты были приведены в работе автора Javid J, et al (2015) [9].

Обсуждение. К сожалению, в научной литературе недостаточно сведений об изучении ассоциации полиморфизма 938 C>A в гене BCL2 с увеличенным риском развития миелопролиферативных неоплазии. Важно отметить, что согласно исследованию Zhang X et al. (2014), полиморфизм BCL2-2-938 C>A был существенно связан с повышенной предрасположенностью к онкологическим заболеваниям, что может свидетельствовать о возможных функциональных последствиях данного варианта [6]. Этот полиморфизм, вероятно, оказывает влияние на регуляцию сигнальных путей, связанных с программируемой клеточной смертью, что может иметь значение в контексте патогенеза МПН [7]. Однако необходимо дальнейшее проведение расширенных исследований роли всего кластера гена BCL2 в развитии МНП. Более глубокое понимание механизмов, связанных с ассоциациями BCL2 и заболеваниями, может открыть новые возможности для диагностики и терапии МНП [8, 9, 11].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bhushann Meka P, Jarjapu S, Vishwakarma SK, Nanchari SR, Cingeetham A, Annamaneni S, Mukta S, Triveni B, Satti V. Influence of BCL2-938 C>A promoter polymorphism and BCL2 gene expression on the progression of breast cancer. Tumour Biol. 2016 May; 37(5): 6905-12. doi: 10.1007/s13277-015-4554-0. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26662799.

2. Chatterjee K, De S, Deb Roy S, Sahu SK, Chakraborty A, Ghatak S, Das N, Mal S, Roy Chattopadhyay N, Das P, Reddy RR, Mukherjee S, Das AK, Puii Z, Zomawia E, Singh YI, Tsering S, Riba K, Rajasubramaniam S, Suryawanshi AR, Choudhuri T. BAX -248 G>A and BCL2 -938 C>A Variant Lowers the Survival in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma and Could be Associated with Tissue-Specific Malignancies: A Multi-Method Approach. Asian Pac J Cancer Prev. 2021 Apr 1;22(4):1171-1181. doi: 10.31557/APJCP.2021.22.4.1171. PMID: 33906310; PMCID: PMC8325122.

3. Künkele A, Grosse-Lordemann A, Schramm A, Eggert A, Schulte JH, Bachmann HS. The BCL2-938 C > A promoter polymorphism is associated with risk group classification in children with acute lymphoblastic leukemia. BMC Cancer. 2013 Oct 2; 13: 452. doi: 10.1186/1471-2407-13-452. PMID: 24088574; PMCID: PMC3850706.

4. Tavolara TE, Niazi MKK, Feldman AL, Jaye DL, Flowers C, Cooper LAD, Gurcan MN. Translating prognostic quantification of c-MYC and BCL2 from tissue microarrays to whole slide images in diffuse large B-cell lymphoma using deep learning. Diagn Pathol. 2024 Jan 19;19(1):17. doi: 10.1186/s13000-023-01425-6. PMID: 38243330; PMCID: PMC10797911.

5. Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, Suehiro Y, Shahryari V, Ahmad AE, Tabatabai ZL, Igawa M, Dahiya R. Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2009 Apr;181(4):1907-12. doi: 10.1016/j.juro.2008.11.093. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19237173.

6. Zhang X, Weng W, Xu W, Wang Y, Yu W, Tang X, Ma L, Pan Q, Wang J, Sun F. Role of Bcl-2 -938 C>A polymorphism in susceptibility and prognosis of cancer: a meta-analysis. Sci Rep. 2014 Nov 28; 4: 7241. doi: 10.1038/srep07241. PMID: 25430556; PMCID: PMC5384243.

7. Aid Z, Robert E, Lopez CK, Bourgoin M, Boudia F, Le Mene M, Riviere J, Baille M, Benbarche S, Renou L, Fagnan A, Thirant C, Federici L, Touchard L, Lecluse Y, Jetten A, Geoerger B, Lapillonne H, Solary E, Gaudry M, Meshinchi S, Pflumio F, Auberger P, Lobry C, Petit A, Jacquel A, Mercher T. High caspase 3 and vulnerability to dual BCL2 family inhibition define ETO2::GLIS2 pediatric leukemia. Leukemia. 2023 Mar;37(3):571-579. doi: 10.1038/s41375-022-01800-0. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36585521; PMCID: PMC10583253.

8. Al-Amer OM, Mir R, Hamadi A, Alasseiri MI, Altayar MA, AlZamzami W, Moawadh M, Alatawi S, Niaz HA, Oyouni AAA, Alzahrani OR, Alatwi HE, Albalawi AE, Alsharif KF, Albrakati A, Hawsawi YM. Antiapoptotic Gene Genotype and Allele Variations and the Risk of Lymphoma. Cancers (Basel). 2023 Feb 5;15(4):1012. doi: 10.3390/cancers15041012. PMID: 36831357; PMCID: PMC9954290.

9. Javid J, Mir R, Mirza M, Imtiyaz A, Prasant Y, Mariyam Z, Julka PK, Mohan A, Lone M, Ray PC, Saxena A. CC genotype of anti-apoptotic gene BCL-2 (-938 C/A) is an independent prognostic marker of unfavorable clinical outcome in patients with non-small-cell lung cancer. Clin Transl Oncol. 2015 Apr;17(4):289-95. doi: 10.1007/s12094-014-1226-2. Epub 2014 Sep 26. PMID: 25257838.

10. Moon JH, Sohn SK, Lee MH, Jang JH, Kim K, Jung CW, Kim DH. BCL2 gene polymorphism could predict the treatment outcomes in acute myeloid leukemia patients. Leuk Res. 2010 Feb;34(2):166-72. doi: 10.1016/j.leukres.2009.05.009. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19520430.

11. Moawadh MS, Mir R, Tayeb FJ, Asim O, Ullah MF. Molecular Evaluation of the Impact of Polymorphic Variants in Apoptotic (Bcl-2/Bax) and Pro-inflammatory Cytokine (TNF-α/IL-8) Genes on the Susceptibility and Progression of Myeloproliferative Neoplasms: A Case-Control Biomarker Study. Curr Issues Mol Biol. 2023 May 2;45(5):3933-3952. doi: 10.3390/cimb45050251. PMID: 37232720; PMCID: PMC10217376