УДК: 575:577.2: 616.155.392–036–07

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ЦИТОКИНОВОГО ГЕНА ИНТЕРЛЕЙКИНА IL6 (C–174G) ПРИ ОСТРОМ ЛЕЙКОЗЕ

Ахмедова Фотима Бахтиёровна - базовый докторант
Республиканский Специализированный Научно–Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)
Маткаримова Дилфуза Сабуровна - профессор
Ташкентская Медицинская Академия (Ташкент, Узбекистан)
Бобоев Кодиржон Тухтабоевич - руководитель отдела
Республиканский Специализированный Научно–Практический Медицинский Центр Гематологии (Ташкент, Узбекистан)

РЕЗЮМЕ. Цель. *Оценить участие полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL6 (C–174G) в развитии острого лейкоза.*

Методы. *Молекулярно–генетический анализ гена IL–6 – (rs1800795) у 102 больных с ОЛ и 95 – здоровых с помощью ПЦР.*

Выводы. *Полиморфизм гена интерлейкина–6 – (C–174G) не ассоциируется с риском развития острого лейкоза.*

Ключевые слова: *IL–6 – (C–174G), полиморфизм, провоспалительный цитокин, острый лейкоз, апоптоз, риск развития.*

O'TKIR LEYKEMIYADA IL6 (C–174G) SITOKIN GENINING POLIMORF LOKUSLARINING ROLI

Ahmedova Fotima Baxtiyarovna - doktorant
Respublika Ixtisoslashtirilgan Gematologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi (Toshkent, O‘zbekiston)
Matkarimova Dilfuza Saburovna - professor
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi (Toshkent, O'zbekiston)
Boboyev Kodirjon Tuxtabayevich - bo'lim boshlig'i
Respublika Ixtisoslashtirilgan Gematologiya Ilmiy-Amaliy Tibbiyot Markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

XULOSA. Maqsad. *O'tkir leykemiya rivojlanishida IL–6 – (C–174G) sitokin genining polimorf lokuslarining ishtirokini baholash.*

Usullari. *PZR yordamida O’L bilan kasallangan 102 bemor va 95 – sog'lom odamlarda IL–6–(rs1800795) genining molekulyar genetik tahlili.*

Xulosa. *Interleykin–6 – (C–174G) genining polimorfizmi o'tkir leykemiya xavfi bilan bog'liq emas.*

Kalit so'zlar: *IL–6 – (C–174G), polimorfizm, yallig'lanishga qarshi sitokin, o'tkir leykemiya, apoptoz, rivojlanish xavfi.*

THE ROLE OF POLYMORPHIC LOCI OF THE INTERLEUKIN IL6 CYTOKINE GENE (C–174G) IN ACUTE LEUKEMIA

Akhmedova Fatima Bakhtiyarovna - basic doctoral student
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)
Matkarimova Dilfuza Saburovna - professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
Boboev Kodirjon Tukhtabaevich - head of the department
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology (Tashkent, Uzbekistan)

SUMMARY. Objective. *To evaluate the participation of polymorphic loci of the cytokine interleukin IL6 (C–174G) gene in the development of acute leukemia.*

Methods. *Molecular genetic analysis of the IL–6 – (rs1800795) gene in 102 patients with OL and 95 healthy ones using PCR.*

Conclusions. *Polymorphism of the interleukin–6 – (C–174G) gene is not associated with the risk of acute leukemia.*

Key words: *IL–6 – (C–174G), polymorphism, proinflammatory cytokine, acute leukemia, apoptosis, risk of development.*

Введение. Интерлейкин 6 (IL 6) является ключевым провоспалительным цитокином, имеющий решающее значение в координации клеточно–опосредованного иммунного ответа [2,5].

Ген IL–6 человека расположен на хромосоме 7p21–14 общей длиной 5 кб и содержит 4 интрона и 5 экзонов [7,10]. IL–6, как аутокринный или паракринный фактор, регулирует рост опухоли не только посредством прямого воздействия на опухолевые клетки, но и косвенно через микроокружение опухоли, что приводит к индукции апоптоза, неоваскуляризации и острофазовых ответов [3,7].

Из–за критических функций IL–6 в прогрессировании и инвазии опухолей многие исследователи изучали влияние полиморфизмов IL–6 на различные опухоли [4,9]. Согласно литературе, три варианта (rs1800795, rs1800796 и rs1800797) являются наиболее широко изученными среди всех полиморфизмов [7,10]. Однако, есть некоторые расхождения в выводах проведенных исследований [4,9]. Так, в исследовании Liu R. T. et al. (2020) показано, что, полиморфизм гена IL–6 в значительной степени коррелируется с предрасположенностью к острому лимфобластному лейкозу [6], напротив, Bănescu C. et al. (2019) и Nursal A. F. et al (2016) [1,8] не выявили связь между полиморфизмами гена IL–6 и риском развития ОЛ.

Цель. Оценить участие полиморфных локусов цитокинового гена интерлейкина IL6 (C–174G) в развитии острого лейкоза.

Научная новизна. Анализ функциональной активности генетического полиморфизма IL–6 – (rs1800795) показал отсутствие его ассоциации с риском развития ОЛ.

Материал и методы. В настоящем исследовании приняло участие 197 взрослых лиц (медиана возраста 37,0±1,5 лет), среди которых 102 составили больные с ОЛ (1–я объединенная группа больных) и 95 – здоровые лица, без патологии системы крови (3–я контрольная группа сравнения). При этом, в зависимости от формы ОЛ 1–я объединенная группа больных разделена на две подгруппы: 1a (n=70) – пациенты с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и 1b (n=32) – пациенты с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ). В группах больных с ОЛ и здоровых проведен молекулярно–генетический анализ с выделением ДНК из периферической крови с помощью набора реагентов «АмплиПрайм РИБО–преп» (Россия) и детекцией генетического полиморфизма IL–6 – (rs1800795) с использованием тест систем «Литех, ООО НПФ» (Россия). Процесс амплификации воспроизводился на термоциклере «GeneAmp PCR–system 2720» (Applied Biosystems, США). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакета программ OpenEpi – 2009 (Version 2.3).

Результаты. Изучая структуре полиморфного гена интерлейкина IL6 (rs1800795) среди здоровых (n=95) было обнаружено носительство основным аллелем G в 76.3%, а минорным аллелем C в 23.7% случаях. В этой группе генотипы G/G, G/C и C/C определялись с частотами 61.0%, 30.5% и 8.4% (смотрите Таблица 1).

Таблица 1.

Частота полиморфных локусов гена IL6 (rs1800795) у здоровых и больных с острыми лейкозами

Группа	Аллели				Генотипы					
	G		C		G/G		G/C		C/C	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1–я группа основная, n=102	150	73.5	54	26.5	57	55.9	36	35.3	9	8.8
2–я группа больных с ОЛЛ, n=70	99	70.7	41	29.3	36	51.4	27	38.6	7	10.0
3–я группа больных с ОМЛ, n=32	51	79.7	13	20.3	21	65.6	9	28.1	2	6.3
4–я контрольная группа здоровых, n=95	145	76.3	45	23.7	58	61.0	29	30.5	8	8.4

В основной группе пациентов с ОЛ(n=102) полиморфные локусы гена интерлейкина IL6 (rs1800795) определялись с частотами 73.5% и 26.5% для основного G и минорного C аллелей, а также с частотами 55.9%, 35.3% и 8.8% для генотипов G/G, G/C и C/C соответственно.

В то же время, анализируя долю полиморфных по гену интерлейкина IL6 (rs1800795) в группах пациентов с ОЛЛ (n=70) и ОМЛ (n=32) установлены частоты 70.7% и 79.7% для основного G аллеля, а также 29.3% и 20.3% для минорного C аллеля соответсвенно. Одновременно, генотипы G/G, G/C и C/C определялись с частотами 51.4% и 65.6%, 38.6% и 28.1%, 10.0% и 6.3% соответственно.

Таким образом, в структуре полиморфного гена IL6 (rs1800795) установлено отсутствие выраженных отклонений в доле аллелей и генотипов между основной и здоровой группами. Тогда как в группе с ОЛЛ по сравнению со здоровыми хотя и не выраженное, но все же замечено снижение частот основных аллеля (G – 70.7% против 76.3%) и генотипа (G/G – 51.4% против 61.0%), что сопровождалось увеличением частот неблагоприятных локусов (C – 29.3% против 23.7%, G/C – 38.6% против 30.5% и C/C – 10.0% против 8.4%). В то же время при ОМЛ по сравнению со

здоровыми напротив наблюдались более высокие частоты для основных полиморфных локусов (G – 79.7% против 76.3% и G/G – 65.6% против 61.0%), сопровождавшиеся более низкими частотами неблагоприятных локусов (C – 20.3% против 23.7%, G/C – 28.1% против 30.5% и C/C – 6.3% против 8.4%). Между тем, не резко выраженные различия, обнаруженные в частотах полиморфных локусов гена IL6 (rs1800795) между группами скорее всего, свидетельствуют об отсутствии их самостоятельной роли в риске ОЛ (ОЛЛ или ОМЛ), для докозательства которого был проведен анализ значимости обнаруженных различий.

В полиморфных локусах гена IL6 (rs1800795) различия, установленные между группами здоровых и основной с ОЛ оказались статистически не значимыми. Так, в основной группе частота неблагоприятных аллеля С была незначимо выше 1.2 раза (26.5% против 23.7%; χ^2=0.4; P=0.6; OR=1.2; 95%CI: 0.73–1.83), а генотипов G/C в 1.2 (35.3% против 30.5%; χ^2 =0.5; P=0.5; OR=1.2; 95%CI: 0.68–2.25) и C/C в 1.1 раза (8.8% против 8.4%; χ^2<3.84; P=0.95; OR=1.1; 95%CI: 0.39–2.85) чем в здоровой группе.

Таким образом отсутствие статистически значимых различий в структуре гена IL6 (rs1800795) между изученными группами доказывает отсутствие самостоятельного участия этого генетического маркера в механизмах развития ОЛ (смотрите Таблицу 2).

Таблица 2.

Характер различий в локусах полиморфного гена IL6 (rs1800795) между 1–й основной группой пациентов с ОЛ и 4–й контрольной здоровой группой

Аллели и генотипы	Группы				χ^2	P	RR	95%CI	OR	95%CI
	Основная с ОЛ		Контрольная							
	n	%	n	%						
G	150	73.5	145	76.3	0.4	0.60	0.9	0.55–1.45	0.9	0.55–1.36
C	54	26.5	45	23.7	0.4	0.60	1.1	0.74–1.69	1.2	0.73–1.83
G/G	57	55.9	58	61.1	0.5	0.50	0.9	0.54–1.55	0.8	0.46–1.43
G/C	36	35.3	29	30.5	0.5	0.50	1.2	0.67–1.99	1.2	0.68–2.25
C/C	9	8.8	8	8.4	0.0	0.95	1.0	0.42–2.63	1.1	0.39–2.85

В полиморфных локусах гена IL6 (rs1800795) различия, установленные между группами здоровых и пациентов с ОЛЛ также не отличались достоверным характером. Так, при ОЛЛ частота неблагоприятных аллеля С была незначимо выше 1.3 раза (29.3% против 23.7%; χ^2=1.3; P=0.3; OR=1.3; 95%CI: 0.81–2.19), а генотипов G/C в 1.4 (38.6% против 30.5%; χ^2 =1.2; P=0.3; OR=1.4; 95%CI: 0.75–2.73) и C/C в 1.2 раза (10.0% против 8.4%; χ^2=0.1; P=0.8; OR=1.2; 95%CI: 0.42 – 3.5) чем в здоровой группе.

Отсутствие статистически значимых различий в структуре гена IL6 (rs1800795) между группами здоровых и с ОЛЛ доказывает, что изученный генетический маркер не принимает самостоятельного участия и в механизмах развития ОЛЛ.

В полиморфных локусах гена IL6 (rs1800795) различия, установленные между группами здоровых и пациентов с ОМЛ вновь не достигали статистически значимых значений, что подтверждалось по сравнению со здоровыми не достоверным менее чем в единицу снижением частот неблагоприятных аллеля С (20.3% против 23.7%; χ^2=0.3; P=0.6; OR=0.8; 95%CI: 0.41–1.64), а также генотипов G/C (28.1% против 30.5%; χ^2 =0.1; P=0.8; OR=0.9; 95%CI: 0.37–2.16) и C/C (6.3% против 8.4%; χ^2=0.2; P=0.7; OR=0.7; 95%CI: 0.15–3.58) при ОМЛ.

Статистически не значимые различия в структуре гена IL6 (rs1800795) между группами здоровых и с ОМЛ также доказывает, что изученный генетический маркер не принимает самостоятельного участия и в механизмах развития ОМЛ.

Заключение. Анализируя результаты распределения полиморфных локусов гена IL6 (rs1800795) и его функциональной активности установлено отсутствие его самостоятельной роли в механизмах, повышающих риск развития ОЛ (ОЛЛ и ОМЛ) по сравнению со здоровыми. Доказательством этому послужили наблюдаемые статистически не достоверные различия в полиморфных локусах гена IL6 (rs1800795) в основной группе с ОЛ (для аллеля С – χ^2=0.4; P=0.6; для генотипов G/C – χ^2 =0.5; P=0.5 и C/C – χ^2<3.84; P=0.95), а также в группах с ОЛЛ (для аллеля С – χ^2=1.3; P=0.3, генотипов G/C – χ^2 =1.2; P=0.3 и C/C – χ^2=0.1; P=0.8) и ОМЛ (для аллеля С – χ^2=0.3; P=0.6 и генотипов G/C – χ^2 =0.1; P=0.8 и C/C – χ^2=0.2; P=0.7). Помимо этого, различия в изученных локусах гена гена IL6 (rs1800795) не отличались значимым характером и между группами с ОЛЛ и ОМЛ (для аллеля С – χ^2=1.8; P=0.2; генотипов G/C – χ^2 =1.0; P=0.4 и C/C – χ^2=0.4; P=0.6).

Следовательно, полиморфные локусы гена IL–6 – (rs1800795) не могут рассматриваться в

качестве генетических предикторов, участвующих в механизмах риска развития ОЛ.

Вывод: Генетический полиморфизм IL–6 – (rs1800795) не ассоциируется риском развития ОЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bănescu C. et al. Cytokine rs361525, rs1800750, rs1800629, rs1800896, rs1800872, rs1800795, rs1800470, and rs2430561 SNPs in relation with prognostic factors in acute myeloid leukemia //Cancer medicine. – 2019. – Т. 8. – №. 12. – С. 5492–5506.

2. Bharti R., Dey G., Mandal M. Cancer development, chemoresistance, epithelial to mesenchymal transition and stem cells: A snapshot of IL–6 mediated involvement //Cancer letters. – 2016. – Т. 375. – №. 1. – С. 51–61.

3. Chonov D. C. et al. IL–6 activities in the tumour microenvironment. Part 1 //Open access Macedonian journal of medical sciences. – 2019. – Т. 7. – №. 14. – С. 2391.

4. Harun–Or–Roshid M. et al. Statistical meta–analysis to investigate the association between the Interleukin–6 (IL–6) gene polymorphisms and cancer risk //PloS one. – 2021. – Т. 16. – №. 3. – С. e0247055.

5. Kumari N. et al. Role of interleukin–6 in cancer progression and therapeutic resistance //Tumor Biology. – 2016. – Т. 37. – С. 11553–11572.

6. Liu R. T. et al. Correlations of IL–6 and IL–10 gene polymorphisms with childhood acute lymphoblastic leukemia //European Review for Medical & Pharmacological Sciences. – 2020. – Т. 24. – №. 15.

7. Liu T. Z. et al. Meta–analysis of the role of IL–6 rs1800795 polymorphism in the susceptibility to prostate cancer: Evidence based on 17 studies //Medicine. – 2017. – Т. 96. – №. 11. – С. e6126.

8. Nursal A. F. et al. The associations of IL–6, IFN–γ, TNF–α, IL–10, and TGF–β1 functional variants with acute myeloid leukemia in Turkish patients //Genetic testing and molecular biomarkers. – 2016. – Т. 20. – №. 9. – С. 544–551.

9. Rašková M. et al. The role of IL–6 in cancer cell invasiveness and metastasis—overview and therapeutic opportunities //Cells. – 2022. – Т. 11. – №. 22. – С. 3698.

10. Zhou L. et al. Associations of interleukin–6 gene polymorphisms with cancer risk: evidence based on 49,408 cancer cases and 61,790 controls //Gene. – 2018. – Т. 670. – С. 136–147.