

Предикторная значимость полиморфизмов генов VEGFA, eNOS, IFNL3, IL-6, TP53, ITGA2 в диагностике колоректального рака

Зяблицкая Е.Ю.*, Сеферов Б.Д., Головкин И.О.

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

* *evgu79@mail.ru*

Ключевые слова: колоректальная карцинома; полиморфизм генов; злокачественная опухоль; соматические мутации; микроокружение опухоли

Мотивация и цель: Колоректальные карциномы (КРК) занимают лидирующие позиции в структуре заболеваемости раком населения в России и мире (6 %). Среди злокачественных новообразований различных локализаций их доля неуклонно растет, что связано как с наследственными, так и с внешними факторами [1]. Исследование полиморфизмов генов злокачественных новообразований представляет ценность для диагностики, таргетной терапии, прогноза рецидивов и оценки злокачественности, изучения фундаментальных основ опухолевого роста [2]. При этом в опухолевом очаге важно оценивать не только клетки карциномы, но и экстрацеллюлярный матрикс, представляющий собой совокупность клеток микросреды опухоли, содействующих или препятствующих ее росту (сосуды и строма, интратуморозный инфильтрат) [3]. Цель нашей работы – оценить предикторную значимость полиморфизмов генов VEGFA, eNOS, IFNL3, IL-6, TP53, ITGA2 КРК.

Методы и алгоритмы: Исследован тканевой материал (стружка с FFPE-блоков) колоректальных карцином пациентов крымской популяции в возрасте 35–72 лет. Изучали ПЦР-методом полиморфизмы генов микроокружения опухоли: фактора роста эндотелия сосудов, эндотелиальной синтазы оксида азота, матриксных металлопротеиназ 9,12, интерлейкина 6, 28, индуцируемого гипоксией фактора 1-альфа, интегрина альфа-2 и p53 у пациентов с верифицированным колоректальным раком и условно здоровых субъектов, неотягощенных анамнезом. Использовали ДНК-амплификатор CFX-96 и праймеры от производителя Синтол. Математический анализ осуществляли с использованием «MS Excel». Для статистической обработки использовался расчет показателя отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ).

Результаты: Генотипировано 15 различных полиморфизмов, три из которых могут быть связаны с генетической предрасположенностью к развитию КРК. Носительство аллеля С полиморфизма rs2146323 VEGFA оказывает протективный эффект (ОШ: 0.404; ДИ: 0.22–0.71, расчет из частоты встречаемости аллеля), а аллеля А связано с риском КРК (ОШ: 2.4; ДИ: 1.3–4.3), судить о риске или протективности гетерозиготного генотипа судить невозможно. Носительство генотипа GG и AG полиморфизма rs17576 MMP9 оказывает протективный эффект (ОШ: 0.35; ДИ: 0.14–0.85) на развитие КРК. Можно предположить, что помимо связи этого полиморфизма с риском развития рака молочной железы и

колоректального рака он может иметь предрасположенность и к другим видам рака в крымской популяции.

Носительство аллеля С полиморфизма rs1042522 TP53 связано с протективным воздействием (ОШ: 0.23; ДИ: 0.12–0.41), а аллеля G связано с риском (ОШ: 4.3; ДИ: 2.3–7.8).

Выводы: Носительство аллеля С гена VEGF (rs2146323) и генотипа GG и AG гена MMP (rs17576), а также аллеля С гена TP53 (rs1042522) оказывает протективный эффект.

Финансирование: Исследование поддержано FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии», № 123030700011-4 от 07.03.2023.

Predictive significance of polymorphisms of the VEGFA, eNOS, IFNL3, IL-6, TP53, ITGA2 genes in the diagnosis of colorectal cancer

Zyablitskaya E. *, Seferov B.D., Golovkin I.O.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

* evgu79@mail.ru

Key words: colorectal carcinoma; gene polymorphism; malignant tumor; somatic mutations; tumor microenvironment

Motivation and Aim: Colorectal carcinomas (CRC) occupy a leading position in the structure of cancer incidence in Russia and in the world (6 %). Among malignant neoplasms of various localizations, their proportion is steadily growing, which is associated with both hereditary and external factors [1]. The study of polymorphisms in genes of malignant neoplasms is valuable for diagnosis, targeted therapy, prognosis of relapses and assessment of malignancy, and study of the fundamental principles of tumor growth [2]. At the same time, in the tumor focus it is important to evaluate not only carcinoma cells, but also the extracellular matrix, which is a set of cells in the tumor microenvironment that promote or prevent its growth (vessels and stroma, intratumoral infiltrate) [3]. The purpose of our work is to evaluate the predictive significance of polymorphisms of the VEGFA, eNOS, IFNL3, IL-6, TP53, ITGA2 genes of CRC.

Methods and Algorithm: Tissue material (shavings from FFPE blocks) of colorectal carcinomas of patients Crimean population aged 35–72 years was studied. Polymorphisms of tumor microenvironment genes were studied using the PCR method: vascular endothelial growth factor, endothelial nitric oxide synthase, matrix metalloproteinases 9,12, interleukin 6, 28, hypoxia-inducible factor 1-alpha, integrin alpha-2 and p53 in patients with verified colorectal cancer and conditionally healthy subjects, not burdened by anamnesis. We used the CFX-96 DNA amplifier and primers from the manufacturer Synthol. Mathematical analysis was carried out using MS Excel. For statistical processing, we used the calculation of odds ratio (OR) and confidence interval (CI).

Results: Fifteen different polymorphisms were genotyped, three of which may be associated with a genetic predisposition to the development of CRC. Carriage of the C allele of the rs2146323 VEGFA polymorphism has a protective effect (OR: 0.404; CI:

0.22–0.71, calculated from the allele frequency), and the A allele is associated with the risk of CRC (OR: 2.4; CI: 1.3–4.3), it is impossible to judge the risk or protectiveness of a heterozygous genotype. Carriage of the GG and AG genotypes of the rs17576 MMP9 polymorphism has a protective effect (OR: 0.35; CI: 0.14–0.85) on the development of CRC. It can be assumed that in addition to the association of this polymorphism with the risk of developing breast and colorectal cancer, it may also have a predisposition to other types of cancer in the Crimean population. Carriage of the C allele of the rs1042522 TP53 polymorphism is associated with a protective effect (OR: 0.23; CI: 0.12–0.41), and the G allele is associated with a risk (OR: 4.3; CI: 2.3–7.8).

Conclusion: Carriage of the C allele of the VEGF gene (rs2146323) and the GG and AG genotypes of the MMP gene (rs17576), as well as the C allele of the TP53 gene (rs1042522) has a protective effect.

Funding: The study is supported by FZEG-2023-0009 “Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor in its aggressiveness and resistance to therapy,” No. 123030700011-4 dated 03/07/2023.

Список литературы/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022
[The state of cancer care for the population of Russia in 2022. Moscow: MNIIOI im. P.A. Herzen, 2022. (in Russian)] https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf 20.03.2024
2. Wang H., Tian T., Zhang J. Tumor-associated macrophages (tams) in colorectal cancer (crc): from mechanism to therapy and prognosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8470
3. Максимова П.Е., Голубинская Е.П., Сеферов Б.Д., Зяблицкая Е.Ю. Колоректальный рак: эпидемиология, канцерогенез, молекулярно-генетические и клеточные механизмы резистентности к терапии (аналитический обзор). *Колонпроктология.* 2023;22(2(84)):160-171
[Maksimova P.E., Golubinskaya E.P., Seferov B.D., Zyablitskaya E.Yu. Colorectal cancer: epidemiology, carcinogenesis, molecular genetic and cellular mechanisms of resistance to therapy (analytical review). *Coloproctology = Coloproctologia.* 2023;22(2(84)):160-171 (in Russian)]