

Оценка роли однонуклеотидных полиморфных вариантов rs7517847 и rs10889677 гена *IL23R* в развитии рака яичников у женщин из Республики Башкортостан

Д. С. Прокофьева^{1*}, Э. Т. Мингажева¹, Р. Р. Фаисханова²,
Д. Д. Сакаева², Э. К. Хуснутдинова^{1,3}

¹ Башкирский государственный университет

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, 450076, ул. Заки Валиди, 32.

² Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, 450054, Проспект Октября, 71/1

³ Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук

Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, 450054, Проспект Октября, 71

*Email: dager-glaid@yandex.ru

Особое внимание в патогенезе рака яичников, в последнее время, уделяется роли иммунной системы. Важным геном-кандидатом выступает ген *IL23R*, который играет ключевую роль в воспалительном процессе. Нами был проведен анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных локусов rs7517847 и rs10889677 в гене *IL23R* между больными раком яичников и здоровыми женщинами из Республики Башкортостан. В результате проведенного исследования была установлена ассоциация полиморфного варианта rs10889677 с повышенным риском развития заболевания (OR: 1.51; 95%, CI (1.17–1.97), p=0.002).

Ключевые слова: рак яичников, иммунная система, рецептор интерлейкина-23, риск развития заболевания, ассоциация.

Рак яичников (РЯ) остается ведущей причиной смертельных исходов среди гинекологических злокачественных опухолей, несмотря на достигнутые результаты в разработке новых подходов лечения данной патологии. Уровень 5-летней выживаемости, по-прежнему, не превышает 45% для случаев заболевания на поздних стадиях развития. Диагноз «рак яичников» устанавливается на III или IV стадиях около 70% женщин, когда резко сокращаются шансы на благоприятный исход от лечения. На сегодняшний день применяются несколько подходов для раннего выявления РЯ: гинекологический осмотр, оценка уровня опухолевого антигена 125 (СА-125) и трансвагинальное УЗИ [1]. Однако данные методы позволяют не диагностировать, а скорее предположить присутствие злокачественных опухолей яичников. Таким образом, для раннего диагностирования рака яичников необходимо проводить поиск и идентификацию новых прогностических и диагностических факторов.

РЯ является полигенным заболеванием и генетические факторы играют важную роль в индукции данного злокачественного новообразования. В развитие рака яичников ведущая роль отводится герминальным мутациям в генах BRCA1 (ген, ассоциированный с раком молочной железы, 1) и BRCA2 (ген, ассоциированный с раком молочной железы, 1). Для носительниц нарушений в этих генах характерно повышение риска развития патологии до 60% [2]. Кроме того, немаловажную роль в патогенезе злокачественных новообразований яичников играют мутации в гене TP53 (опухольный белок p53) и генах мисмэтч-репарации [3]. В последнее время при изучении рака яичников особое внимание уделяется роли иммунной системы. Важным геном-кандидатом при РЯ выступает ген IL23R (рецептор интерлейкина-23), который кодирует субъединицу клеточного рецептора, необходимого для связывания с интерлейкином-23 (IL23) [4]. В ряде исследований было показано, что IL23 и IL23R играют важную роль в воспалительном процессе, опосредованном Т-хелперами 17 типа (Th17), а также патогенезе нескольких видов рака [5,6]. В опухолевом микроокружении в регуляторных Т-клетках (Tregs) IL23R может способствовать их иммуносупрессивной функции, облегчения уклонения раковых клеток от воздействия иммунной системы [7,8,9]. Ген IL23R расположен на хромосоме 1p31.3. В данном гене идентифицированы несколько важных однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP). Например, полиморфный вариант rs10889677 (A>C), локализованный в 3'-нетранслируемой области (3'-UTR) гена. Данная однонуклеотидная замена приводит к увеличению сродства с микроРНК let-7f, тем самым способствуя высокой транскрипции гена IL23R как *in vitro* так и *in vivo*. Согласно некоторым исследованиям, для лиц с генотипом CC характерна более высокая пролиферация Т-клеток и более низкая регуляторных Т-клеток, чем для лиц с генотипом AA [10]. Согласно данным литературы, полиморфный локус rs10889677 и ряд других вариантов в гене IL23R могут быть связаны с риском развития нескольких видов рака, включая рак молочной железы, рак легких, рак пищевода, рак яичников, рак желудка, печеночно-клеточного рака, колоректального рака, рака носоглотки, рака полости рта и острого миелоидного лейкоза [10–19]. Однако полученные данные противоречивы и имеют значительные различия между популяциями и регионами мира, что свидетельствует о необходимости проведения репликативных исследований.

Целью настоящей работы стало проведение анализа ассоциации полиморфных локусов rs7517847 и rs10889677 в гене IL23R с риском развития рака яичников у женщин из Республики Башкортостан.

Материалами для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из венозной крови 274 женщин с установленным диагнозом «рак яичников» и 213 здоровых доноров. Выделение осуществляли методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование образцов ДНК проводили с помощью ПЦР-ПДФ анализа.

В результате рестрикционного анализа (StuI) полиморфного локуса rs7517847 аллель Т расщеплялась на два фрагмента длиной 113 п.н. и 20 п.н. Аллель G представляла фрагмент длиной 133 п.н. (рис. 1).

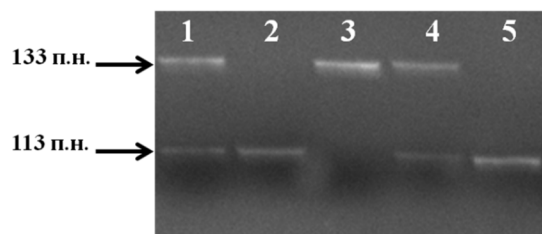


Рис. 1. Электрофореграмма рестрикционного анализа (StuI) полиморфного варианта rs7517847 в гене IL23R. Дорожки 2.5 – генотип ТТ; 1.4 – генотип GT; 3 – генотип GG.

При сравнении выборки больных РЯ и контрольной группы не обнаружено достоверных различий в распределении частот генотипов и аллелей полиморфного локуса rs7517847 в гене IL23R ($p > 0.05$).

В результате рестрикционного анализа (MnII) полиморфного локуса rs10889677 аллель С расщеплялась на два фрагмента длиной 80 п.н. и 70 п.н. Аллель А представляла фрагмент длиной 152 п.н. (рис. 2).

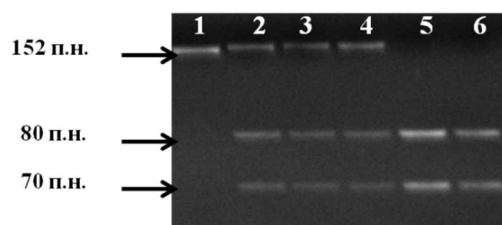


Рис. 2. Электрофореграмма рестрикционного анализа (MnII) полиморфного варианта rs10889677 в гене IL23R. Дорожка – генотип AA; – генотип AC; – генотип CC.

При сравнительном анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs10889677 в гене IL23R между больными РЯ и здоровыми донорами, обнаружена ассоциация аллеля С с повышенным риском развития рака яичников, OR: 1.51; 95%, CI (1.17–1.97), $p = 0.002$. Также была обнаружена ассоциация гомозиготного генотипа CC с повышенным риском развития заболевания, OR: 1.86; 95%, CI (1.27–2.72), $p = 0.001$ (рис. 3). Аналогичные результаты были обнаружены в исследовании Zhang с соавт. (2010) где было показано, что аллель С значительно чаще встречается среди пациентов с диагнозом «рак яичников» по сравнению с женщинами из контрольной группы (OR: 51.752, 95% CI (1.107–2.772) [19].

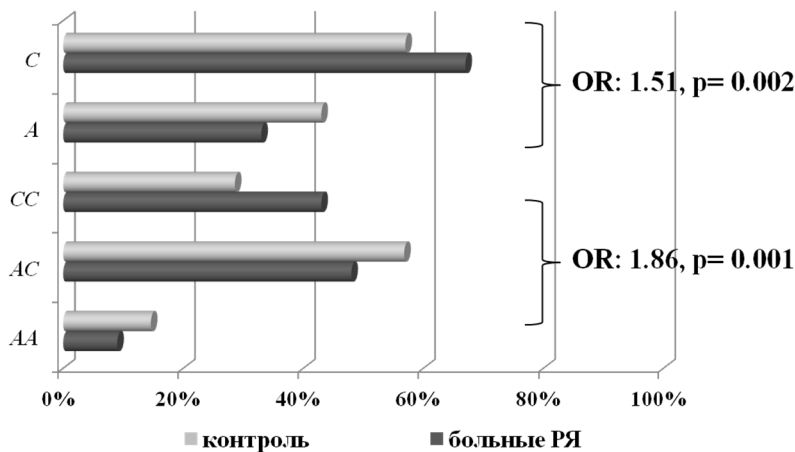


Рис. 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs10889677 в гене IL23R среди больных раком яичников и здоровых женщин.

В целом, полученные нами результаты свидетельствуют об ассоциации полиморфного варианта rs10889677 в гене IL23R с риском развития рака яичников у женщин, проживающих на территории Республики Башкортостан.

Литература

1. Pertmuth-Wey J., Sellers T. Epidemiology of ovarian cancer // *Cancer Epidemiology*. Humana Press. 2009. P. 413–437.
2. Bakkenist C., Kastan M. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation // *Nature*. 2003. Vol. 421. P. 499–506.
3. Mędrek K., Magnowski P., Masojć B., Chudecka-Głaz A., Torbe B., Menkiszak J., Spaczyński M., Gronwald J., Lubiński J., Górskil B. Association of common WRAP 53 variant with ovarian cancer risk in the Polish population // *Molecular biology reports*. 2013. T. 40. №. 3. P. 2145–2147.
4. Parham C., Chirica M., Timans J., Vaisberg E., Travis M., Cheung J., Pflanz S., Zhang R., Singh K. P., Vega F., To W., Wagner J., O'Farrell A. M., McClanahan T., Zurawski S., Hannum C., Gorman D., Rennick D. M., Kastelein R. A., Dewaal Malefyt R., Moore K. W. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 composed of IL-12Rb1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R // *J Immunol*. 2002. T. 168. P. 5699e708.
5. Chen Z., Laurence A., O'Shea J. J. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation // *Seminars in immunology*. Academic Press, 2007. T. 19. №. 6. C. 400–408.
6. Volpe E. et al. A critical function for transforming growth factor- β , interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human TH-17 responses // *Nature immunology*. 2008. T. 9. №. 6. C. 650–657.

7. Fontenot J. D., Gavin M. A., Rudensky A. Y. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells // *Nature immunology*. 2003. T. 4. №. 4. C. 330–336.
8. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3 // *Science*. 2003. T. 299. №. 5609. C. 1057–1061.
9. Kim J. M., Rasmussen J. P., Rudensky A. Y. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice // *Nature immunology*. – 2007. – T. 8. – №. 2. – C. 191–197.
10. Zheng J. et al. Functional genetic variations in the IL-23 receptor gene are associated with risk of breast, lung and nasopharyngeal cancer in Chinese populations // *Carcinogenesis*. 2012. C. bgs307.
11. Chen J. et al. A nonsynonymous polymorphism in IL23R gene is associated with risk of gastric cancer in a Chinese population // *Molecular carcinogenesis*. 2010. T. 49. №. 10. C. 862–868.
12. Chen B. et al. IL23R+ 2199A/C polymorphism is associated with decreased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: A case–control study // *Cancer epidemiology*. 2011. T. 35. №. 2. C. 165–169.
13. Chien M. H. et al. Interleukin-23 receptor polymorphism as a risk factor for oral cancer susceptibility // *Head & neck*. 2012. T. 34. №. 4. C. 551–556.
14. Chu H. et al. Potentially functional polymorphisms in IL-23 receptor and risk of esophageal cancer in a Chinese population // *International Journal of Cancer*. 2012. T. 130. №. 5. C. 1093–1097.
15. Poole E. M. et al. Genetic variability in IL23R and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer // *Cancer epidemiology*. 2012. T. 36. №. 2. C. e104–e110.
16. Qian X. et al. Potentially functional polymorphism in IL-23 receptor and risk of acute myeloid leukemia in a Chinese population // *PloS one*. 2013. T. 8. №. 2. C. e55473.
17. Wang L. et al. A miRNA binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-UTR region of the IL23R gene is associated with breast cancer // *PLoS One*. 2012. T. 7. №. 12. C. e49823.
18. Xu Y. et al. IL-23R polymorphisms, HBV infection, and risk of hepatocellular carcinoma in a high-risk Chinese population // *Journal of gastroenterology*. 2013. T. 48. №. 1. C. 125–131.
19. Zhang Z. et al. Association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with risk of ovarian cancer // *Cancer genetics and cytogenetics*. 2010. T. 196. №. 2. C. 146–152.

Статья рекомендована к печати кафедрой генетики и фундаментальной медицины БашГУ (докт. биол. наук, проф., зав. каф. Э. К. Хуснутдинова).

The role of interleukin-23 receptor gene polymorphisms rs7517847 and rs10889677 in ovarian cancer pathogenesis in women from Bashkortostan

D. S. Prokofyeva^{1*}, E. T. Mingajeva¹, R. R. Faiskhanova²,
D. D. Sakaeva², E. K. Khusnutdinova^{1,3}

¹ *Bashkir State University*

32 Zaki Validi st., 450074 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

² *State Institution of Health Republican Clinical Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Russia.*

³ *Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Russia.*

*Email: dager-glaid@yandex.ru.

In recent years the emphasis is on the role of the immune system in ovarian cancer pathogenesis. An important candidate gene of ovarian cancer association is *IL23R* which plays a key role in the inflammatory process. We analyzed the frequency distribution of alleles and genotypes of polymorphic loci rs7517847 and rs10889677 *IL23R* gene between patients with ovarian cancer and healthy women from the Republic of Bashkortostan. The research was established association of polymorphic variant rs10889677 with an increased risk of ovarian cancer (OR: 1.51; 95%, CI (1.17–1.97), $p = 0.002$).

Keywords: ovarian cancer, the immune system, interleukin-23 receptor, the risk of disease, the association.