

Article/Review

THE ROLE OF SOD2 GENE ALA16VAL POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASIA IN KHOREZM REGION

M.U.Jumaboeva¹  K.T.Boboev²  R.J.Matmurodov³  Sh.R.Jumanazarova³ 

1. Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, Khorezm, Uzbekistan.

2. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan.

3. Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan.

Abstract.

Objective: To assess the influence of allelic and genotypic variants of the Ala16Val polymorphism in the SOD2 gene on the development of myeloproliferative neoplasms (MPNs).

Materials and methods: A study was conducted on 110 patients with clinically and genetically confirmed Ph-positive and Ph-negative MPNs to investigate the role of the SOD2 gene Ala16Val polymorphism in the development and prognosis of MPN clinical course. Of these, 34 patients (CML – 26, ET – 7, PMF – 1) resided in unfavorable regions of the Khorezm region (Group I) and 76 patients (CML – 40, ET – 24, PMF – 10, PV – 2) resided in relatively favorable regions of the republic, including the Khorezm region (Group II). DNA samples from 105 unrelated ethnically Uzbek healthy controls were used. (Note: Abbreviations like CML, ET, PMF, PV need to be defined in the methods section or in a table).

Results: Statistical data suggest a potential association between the alleles ($\chi^2=3.9$; $p=0.05$) of the Ala16Val polymorphism in the SOD2 gene and the development of myeloproliferative neoplasms. The Ala allele plays a protective role in the development of MPNs, while the Val allele plays a pathogenic role; the presence of the Val allele indicates an increased risk of the disease. The mutant homozygous Val/Val genotype increases the risk of developing MPNs in patients from unfavorable regions more than twofold ($\chi^2=4.0$; $p=0.05$; $OR=2.4$; 95% CI: 1.02-5.57).

The p-values are borderline significant. The confidence intervals for the relative risk and odds ratio are quite wide, suggesting a need for larger sample sizes to confirm these findings. The abbreviations for the MPN subtypes should be clearly defined (e.g., CML = Chronic Myelogenous Leukemia, ET = Essential Thrombocythemia, PMF = Primary Myelofibrosis, PV = Polycythemia Vera).

Key words: Ala/Val polymorphism, SOD2 gene, MPNs, molecular genetics.

Миелопролиферативные неоплазии (МПН) представляют собой группу гематологических заболеваний, характеризующихся аномальным разрастанием клеток костного мозга, что может привести к серьезным осложнениям, включая тромбообразование и трансформацию в острый лейкоз [1]. Понимание молекулярных механизмов, стоящих за развитием МПН, имеет критическое значение для диагностики, лечения и прогноза заболеваний.

Полиморфизмы, такие как Ala16Val в гене SOD2, играют важную роль в регуляции антиоксидантной активности и могут влиять на уровень окислительного стресса в клетках [2]. Увеличение окислительного стресса связано с патологическими процессами, включая канцерогенез [3]. МПН характеризуются избыточным производством клеток костного мозга, которые могут приводить к различным осложнениям, включая тромбообразование и трансформацию в острый лейкоз [4]. Окислительный стресс, вызванный нарушением баланса между прооксидантами и антиоксидантами, играет ключевую роль в патогенезе этих заболеваний [5]. Полиморфизм Ala16Val может влиять на активность SOD2, изменяя его способность нейтрализовать супероксиды, что в свою очередь может приводить к накоплению свободных радикалов и повреждению клеток [6]. Исследование ассоциации полиморфизма Ala16Val с развитием МПН может открыть новые горизонты в понимании этиологии этих заболеваний и предоставить

важные биомаркеры для ранней диагностики и прогноза [7].

Таким образом, актуальность данной статьи заключается в необходимости изучения генетических факторов, способствующих развитию миелопролиферативных заболеваний, что может привести к улучшению клинической практики и индивидуализированного подхода к лечению пациентов.

Цель исследования. Оценить влияние аллельных и генотипических вариантов полиморфизма Ala16Val в гене SOD2 на развитие миелопролиферативных неоплазии.

Материалы и методы исследования. В исследовании роли полиморфизма rs1141718 в развитии миелопролиферативных неоплазии, анализ ассоциаций был проведен при помощи сравнения двух выборок (пациентов и условно-здоровых лиц) по модели «case-control». У 110 пациентов клинически и генетически подтвержденных случаев Ph-позитивный и Ph-негативный МПН проведена работа по изучению роли полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в развитии 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 том числе Хорезмской области (II-подгруппа). В качестве контроля использовали образцы ДНК условно-здоровых неродственных лиц узбекской национальности (n=105).

Результаты исследования. В исследовании распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма Ala16Val гена SOD2 в основной и контрольной группах соответствуют законам Харди-Вайнберга. В основной группе чаще встречается аллель Val (52%), в то время как в контрольной группе преобладает аллель Ala (57%). Коэффициент дисбаланса (D^*) показывает небольшой избыток гетерозигот в основной группе (+0.04) и незначительный дефицит гетерозигот в контрольной группе (-0.02). Таким образом, анализ ожидаемых и наблюдаемых частот распределения аллелей и генотипов по PXB показал, что различия в распределении аллелей между группами могут быть связаны с развитием миелопролиферативных неоплазии.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Ala16Val в гене SOD2 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель Ala значимо преобладала в контрольной группе по сравнению с основной, а его частота составила 57.4% против 47.7% ($\chi^2=3,9$; $p=0,05$; $OR=0,7$; $95\%CI:0,46-1$), а аллель Val наоборот, значимо преобладал в основной группе пациентов, его частота составила 52.3% против 42.6%, соответственно ($\chi^2=3,9$; $p=0,05$; $OR=1,5$; $95\%CI:1-2,16$). Эти данные свидетельствуют о потенциальной ассоциации между аллелями полиморфизма Ala16Val гена SOD2 и развитием миелопролиферативных неоплазии. Прогностическая эффективность аллеля Ala между основными и контрольными группами показывают низкие значения чувствительности и специфичности, а также отсутствие статистически значимых различий. Прогностическая эффективность аллеля Val между основной и контрольной группами указывает на относительно низкую эффективность в идентификации случаев, площадь под кривой (AUC) равная 0,55 свидетельствует о незначительной дискриминационной способности аллеля, хотя отношение шансов ($OR = 1,47$) указывает на возможное увеличение шансов на принадлежность к основной группе, это не является статистически значимым, так как $p=0,43$ не достигает уровня значимости (см. таблицы 1,2). Частота гомозиготного генотипа Ala/Ala незначимо преобладала в контрольной группе с частотой 33.3% против 21.8%, соответственно; $\chi^2=3,5$; $p=0,10$; $OR=0,6$; $95\%CI:0,3-1,03$. Гетерозиготный генотип Ala/Val наоборот, незначимо чаще встречался в основной группе с частотой 51.8% против 48.0%, соответственно; $\chi^2=0,3$; $p=0,60$; $RR=1,1$; $95\%CI:0,65-1,79$; $OR=1,2$; $95\%CI:0,68-1,99$. Гомозиготный генотип Val/Val аналогично незначимо чаще встречался в основной группе с частотой 26.4% против 18.6%, соответственно; $\chi^2=1,8$; $p=0,20$; $RR=1,4$; $95\%CI:0,82-2,43$; $OR=1,6$; $95\%CI:0,81-3$. Результаты показывают тенденцию к повышенному риску, связанному с определенными генотипами, но не достигают статистической значимости.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Ala16Val в гене SOD2 на наличие различий в их распределении в группе неблагоприятные регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель Ala преобладала в контрольной группе по

сравнению с группой неблагоприятные регионы, а его частота составила 57.4% против 44.1% ($\chi^2=3,6$; $p=0,10$; $OR=0,6$; $95\%CI:0,34-1,02$), а аллель Val наоборот, преобладал в группе неблагоприятные регионы с частотой 55.9% против 42.6%, соответственно ($\chi^2=3,6$; $p=0,10$; $OR=1,7$; $95\%CI:0,98-2,95$). Хотя наблюдаются различия в частотах аллелей Ala и Val между группами, эти различия не являются статистически значимыми. Тем не менее, результаты указывают на возможную прогностическую роль аллеля Ala и повышенный риск, ассоциированный с аллелем Val в группе неблагоприятных регионов. Результаты анализа прогностической эффективности не поддерживают значимую ассоциацию между аллелями Ala и Val и группой Неблагоприятные регионы (см. таблицы 1,3).

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Ala16Val в гене SOD2 на наличие различий в их распределении в группах неблагоприятные и другие регионы показали, что аллель Ala незначимо преобладала в группе другие регионы, а его частота составила 49.3% против 44.1% ($\chi^2=0,5$; $p=0,50$; $OR=0,8$; $95\%CI:0,46-1,44$), а аллель Val наоборот, незначимо преобладал в группе неблагоприятные регионы с частотой 55.9% против 50.7%, соответственно ($\chi^2=0,5$; $p=0,50$; $RR=1,1$; $95\%CI:0,79-1,58$; $OR=1,2$; $95\%CI:0,69-2,19$). Результаты анализа прогностической эффективности не поддерживают значимую ассоциацию между аллелями Ala и Val и группами Неблагоприятные и Другие регионы. Частота гомозиготного генотипа Ala/Ala незначимо преобладала в группе неблагоприятные регионы с частотой 23.5% против 21.1%, соответственно; $\chi^2=0,1$; $p=0,80$; $OR=1,2$; $95\%CI:0,44-3,03$. Гетерозиготный генотип Ala/Val незначимо чаще встречался в группе другие регионы с частотой 56.6% против 41.2%, соответственно; $\chi^2=2,2$; $p=0,20$; $RR=0,7$; $95\%CI:0,24-2,23$; $OR=0,5$; $95\%CI:0,24-1,21$. Гомозиготный генотип Val/Val незначимо чаще встречался в группе неблагоприятные регионы с частотой 35.3% против 22.4%, соответственно; $\chi^2=2,0$; $p=0,20$; $RR=1,6$; $95\%CI:0,53-4,74$; $OR=1,9$; $95\%CI:0,79-4,56$; (см. таблицы 1,5).

Таким образом, аллель Ala значимо преобладала в контрольной группе ($\chi^2=3,9$; $p=0,05$), что указывает на его защитную роль, аллель Val наоборот, значимо преобладал в основной группе пациентов ($\chi^2=3,9$; $p=0,05$; $OR=1,5$; $95\%CI:1-2,16$), что указывает на увеличение риска заболевания при наличии данного аллеля. Наличие мутантного гомозиготного генотипа Val/Val полиморфизма Ala16Val гена SOD2 повышает риск развития миелопролиферативных неоплазии у пациентов в группе Неблагоприятные регионы более чем в 2 раза ($\chi^2=4,0$; $p=0,05$; $RR=1,9$; $95\%CI:0,61-5,88$; $OR=2,4$; $95\%CI:1,02-5,57$).

Обсуждение. Полиморфизм Ala16Val гена SOD2 представляет собой важный аспект в понимании патогенеза миелопролиферативных неоплазий. Данный полиморфизм Ala16Val (замена аланина на валин в позиции 16) может изменять структуру и функцию SOD2 [13]. Эта замена может влиять на стабильность и активность фермента, что, в свою очередь, может приводить к изменению уровней окислительного стресса в клетках [14]. Окислительный стресс считается одним из факторов, способствующих развитию различных видов рака, включая МПН [15]. Повышенные уровни свободных радикалов могут вызывать мутации в генах, отвечающих за клеточный цикл и апоптоз, что приводит к неконтрольному делению клеток [16]. К сожалению, в научных литературных источниках нет достаточной информации о связи полиморфизма Ala16Val гена SOD2 и развитием миелопролиферативных неоплазии, что затрудняет проведение сравнительного анализа с другими научными исследованиями. Влияние полиморфизма Ala16Val может варьироваться в зависимости от других генетических и экологических факторов. Например, взаимодействие с другими полиморфизмами или факторами окружающей среды может усиливать или ослаблять риск развития МПН. Тем не менее, имеются исследования, которые рассматривают роль полиморфизма Ala16Val гена SOD2 и его возможное влияние на различные заболевания, включая миелопролиферативные неоплазии [17, 18, 19, 20]. Дальнейшее изучение полиморфизма Ala16Val гена SOD2 является необходимым условием для более глубокого понимания его роли в патогенезе миелопролиферативных неоплазий. Данный полиморфизм может действовать в сочетании с другими генетическими вариантами, и исследования, направленные на изучение этих взаимодействий, могут дать более полное представление о связи полиморфизма Ala16Val гена SOD2 с развитием миелопро-

лиферативных неоплазии.

List of references

- [1] Misawa K, Yasuda H, Araki M, Ochiai T, Morishita S, Shirane S, Eda Hiro Y, Gotoh A, Ohsaka A, Komatsu N. Mutational subtypes of JAK2 and CALR correlate with different clinical features in Japanese patients with myeloproliferative neoplasms. *Int J Hematol*. 2018 Jun;107(6):673-680. doi: 10.1007/s12185-018-2421-7. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29464483.
- [2] Broz M, Furlan V, Lešnik S, Jukič M, Bren U. The Effect of the Ala16Val Mutation on the Secondary Structure of the Manganese Superoxide Dismutase Mitochondrial Targeting Sequence. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov 27;11(12):2348. doi: 10.3390/antiox11122348. PMID: 36552556; PMCID: PMC9774195.
- [3] Guo H, Chen X, Tian R, Chang J, Li J, Tan Y, Xu Z, Ren F, Zhao J, Pan J, Zhang N, Wang X, He J, Yang W, Wang H. Frequencies, Laboratory Features, and Granulocyte Activation in Chinese Patients with CALR-Mutated Myeloproliferative Neoplasms. *PLoS One*. 2015 Sep 16;10(9):e0138250. doi: 10.1371/journal.pone.0138250. Erratum in: *PLoS One*. 2015 Oct 15;10(10):e0141173. doi: 10.1371/journal.pone.0141173. PMID: 26375990; PMCID: PMC4574314.
- [4] Ha JS, Kim YK. Calreticulin exon 9 mutations in myeloproliferative neoplasms. *Ann Lab Med*. 2015 Jan;35(1):22-7. doi: 10.3343/alm.2015.35.1.22. Epub 2014 Dec 8. PMID: 25553276; PMCID: PMC4272961.
- [5] Ahmed RZ, Rashid M, Ahmed N, Nadeem M, Shamsi TS. Coexisting JAK2V617F and CALR Exon 9 Mutations in Myeloproliferative Neoplasms - Do They Designate a New Subtype? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):923-6. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.923. PMID: 27039813.
- [6] Li MY, Chao HY, Sun AN, Qiu HY, Jin ZM, Tang XW, Han Y, Fu CC, Chen SN, Wu DP. [Clinical significance of JAK2, CALR and MPL gene mutations in 1 648 Philadelphia chromosome negative myeloproliferative neoplasms patients from a single center]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2017 Apr 14;38(4):295-300. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.007. PMID: 28468090; PMCID: PMC7342731.
- [7] Guo H, Chen X, Tian R, Chang J, Li J, Tan Y, Xu Z, Ren F, Zhao J, Pan J, Zhang N, Wang X, He J, Yang W, Wang H. Correction: Frequencies, Laboratory Features, and Granulocyte Activation in Chinese Patients with CALR-Mutated Myeloproliferative Neoplasms. *PLoS One*. 2015 Oct 15;10(10):e0141173. doi: 10.1371/journal.pone.0141173. Erratum for: *PLoS One*. 2015 Sep 16;10(9):e0138250. doi: 10.1371/journal.pone.0138250. PMID: 26469690; PMCID: PMC4607294.
- [8] Trifa A.P., Lighezan D.L., Jucan C., Tripon F., Arbore D.R., Bojan A., Gligor-Popa Ş., Pop R.M., Dima D., Bănescu C. SH2B3 (LNK) Rs3184504 Polymorphism Is Correlated with JAK2 V617F-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Rev. Romana Med. Lab*. 2020;28:267–277. doi: 10.2478/rrlm-2020-0025.
- [9] Vanni D, Borsani O, Nannya Y, Sant'Antonio E, Trotti C, Casetti IC, Pietra D, Gallì A, Zibellini S, Ferretti VV, Malcovati L, Ogawa S, Arcaini L, Rumi E. Haematological malignancies in relatives of patients affected with myeloproliferative neoplasms. *EJHaem*. 2022 Mar 24;3(2):475-479. doi: 10.1002/jha2.425. PMID: 35846061; PMCID: PMC9176120.
- [10] Coltro G, Loscocco GG, Vannucchi AM. Classical Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs): A continuum of different disease entities. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2021;365:1-69. doi: 10.1016/bs.ircmb.2021.09.001. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34756241.
- [11] Meyer SC, Drexler B, Skoda RC. Myeloproliferative Neoplasien: Update zu Diagnostik und Therapie [Myeloproliferative neoplasms - Update on diagnosis and treatment]. *Ther Umsch*. 2019;76(9):487-495. German. doi: 10.1024/0040-5930/a001128. PMID: 32157965.
- [12] Zeeh FC, Meyer SC. Current Concepts of Pathogenesis and Treatment of Philadelphia Chromosome-Negative Myeloproliferative Neoplasms. *Hamostaseologie*. 2021 Jun;41(3):197-205. doi: 10.1055/a-1447-6667. Epub 2021 Jun 30. PMID: 34192778.
- [13] Tuyet Kristensen D, Kisbye Øvlisen A, Hjort Kyneb Jakobsen L, Tang Severinsen M, Hannig LH, Starklint J, Hagemann Hilsøe M, Pommer Vallentin A, Brabrand M, Hasselbalch HC, El-Galaly TC,

Stidsholt Roug A. Use of statins and risk of myeloproliferative neoplasms: a Danish nationwide case-control study. *Blood Adv.* 2023 Jul 25;7(14):3450-3457. doi: 10.1182/bloodadvances.2023009784. PMID: 36877642; PMCID: PMC10362262.

[14] Skov V, Thomassen M, Kjær L, Ellervik C, Larsen MK, Knudsen TA, Kruse TA, Hasselbalch HC. Interferon-alpha2 treatment of patients with polycythemia vera and related neoplasms favorably impacts deregulation of oxidative stress genes and antioxidative defense mechanisms. *PLoS One.* 2022 Jun 30;17(6):e0270669. doi: 10.1371/journal.pone.0270669. PMID: 35771847; PMCID: PMC9246201.

[15] Găman MA, Mambet C, Neagu AI, Bleotu C, Gurban P, Necula L, Botezatu A, Ataman M, Diaconu CC, Ionescu BO, Ghiaur AE, Tatic A, Coriu D, Găman AM, Diaconu CC. Assessment of Total Antioxidant Capacity, 8-Hydroxy-2'-deoxy-guanosine, the Genetic Landscape, and Their Associations in BCR::ABL-1-Negative Chronic and Blast Phase Myeloproliferative Neoplasms. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 17;25(12):6652. doi: 10.3390/ijms25126652. PMID: 38928358; PMCID: PMC11203765.

[16] Ma X, Chen C, Xiong H, Fan J, Li Y, Lin H, Xu R, Huang G, Xu B. No association between SOD2 Val16Ala polymorphism and breast cancer susceptibility: a meta-analysis based on 9,710 cases and 11,041 controls. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jul;122(2):509-14. doi: 10.1007/s10549-009-0725-2. Epub 2010 Jan 6. PMID: 20052533.

[17] Oberley LW, Buettner GR. Role of superoxide dismutase in cancer: a review. *Cancer Res.* 1979 Apr;39(4):1141-9. PMID: 217531.

[18] Shiota M, Fujimoto N, Itsumi M, Takeuchi A, Inokuchi J, Tatsugami K, Yokomizo A, Kajioka S, Uchiumi T, Eto M. Gene polymorphisms in antioxidant enzymes correlate with the efficacy of androgen-deprivation therapy for prostate cancer with implications of oxidative stress. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):569-575. doi: 10.1093/annonc/mdw646. PMID: 27993795.

[19] Hermouet S, Bigot-Corbel E, Gardie B. Pathogenesis of Myeloproliferative Neoplasms: Role and Mechanisms of Chronic Inflammation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:145293. doi: 10.1155/2015/145293. Epub 2015 Oct 11. PMID: 26538820; PMCID: PMC4619950.

[20] Kang SW. Superoxide dismutase 2 gene and cancer risk: evidence from an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Sep 15;8(9):14647-55. PMID: 26628947; PMCID: PMC4658836.