

Роль полиморфных локусов генов хемокинов (*CCR5*, *CXCL12* и *CCL2*)

в развитии и рецидивировании рака мочевого пузыря*

Измайлова С.М.¹, Ахмадишина Л.З.², Измайлов А.А.¹, Корытина Г.Ф.², Кочетова О.В.²,
Исхакова Г.М.¹, Куватова Д.Н.¹, Измайлов А.А. (мл.)¹, Павлов В.Н.¹, Викторова Т.В.^{1 2}

¹ — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 450000, Уфа, Ленина, 3, e-mail: ecolab_203@mail.ru

² — Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054, Уфа, Пр. Октября, 71

Хемокины не только индуцируют хемотаксис и воспалительные и иммунные реакции, но и вносят вклад в прогрессию опухоли. Так, хемокины, секретируемые солидной опухолью либо метастатическими очагами, могут вести себя подобно ростовым факторам и усиливать распространение метастазов и ангиогенез. Проведён анализ ассоциаций полиморфных локусов *rs333*, *rs1801157*, *rs1024611* генов *CCR5*, *CXCL12*, *CCL2* соответственно с риском развития рака мочевого пузыря (РМП). Показана протективная роль полиморфного локуса *rs1024611* гена *CCL2* в развитии РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, ассоциация, генетический полиморфизм, хемокины

Введение

РМП занимает 9-е место среди всех злокачественных новообразований в мире. Ежегодно диагностируется более 330 000 новых случаев опухоли мочевого пузыря. В 70% случаев впервые выявленный РМП является мышечно-неинвазивным (МНРМП), в 30% — мышечно-инвазивным (МИРМП). По данным официальной статистики Минздрава, заболеваемость РМП постоянно растёт, за период с 2006 по 2010 гг. прирост таких больных в России составил 8,3%, поднявшись с 8,9 до 9,7 на 100 000 населения. По абсолютному приросту РМП занимает третье место, уступая раку предстательной железы и почки [1]. Опухоль мочевого пузыря становится причиной смерти 130 000 чел., многолетними наблюдениями показано, что мужчины болеют намного чаще женщин, соотношение между полами составляет 3,8:1 [2], что напрямую связано с основными средовыми факторами риска развития данной опухоли — курением и профессиональными вредностями. Основным внутренним фактором наряду с другими является генетическая предрасположенность.

В значительной степени прогноз результата лечения онкологических больных зависит от оценки вероятности развития метастазов. Около трети пациентов со злокачественными опухолями имеют до начала лечения неопределяемые метастатические поражения. Остальные больные через какое-то время после лечения вновь попадают в клинику с обнаруженными метастазами и рецидивами [3].

К сожалению, в распоряжении современного врача нет чётких критериев, позволяющих распознать новообразование с высоким метастатическим потенциалом.

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показывают, что недолеченные инфекционные заболевания и хронические воспалительные очаги способствуют развитию злокачественной опухоли, с одной стороны, а с другой — клетки раковой опухоли не только «экранируются» от иммунной системы, но и активно участвуют в формировании иммуносупрессивного микроокружения для того, чтобы организм не мог успешно бороться с опухолью.

Микроокружение опухоли состоит из стромальных и воспалительных клеток привлечённых и/или индуцированных к пролиферации и дифференциации опухолевыми клетками. Взаимодействие между клетками осуществляется посредством межклеточных контактов и паракринных сигналов. Участниками подобного взаимодействия являются, главным образом, цитокины и хемокины — основные дирижёры таксиса лейкоцитов как в состоянии гомеостаза, так и во время воспалительного и канцерогенного процесса. Они являются частью молекулярного сигналинга, приводящего к выживанию, подвижности и инвазивности опухолевых клеток.

Хемокины не только индуцируют хемотаксис и воспалительные и иммунные реакции, но и вносят свой вклад в прогрессию опухоли, так, хемокины, секретируемые солидной опухолью либо метастатическими очагами могут вести себя подобно ростовым факторам и усиливать распространение метастазов и ангиогенез [4]. Так, предполагается, что хемокиновый рецептор *CCR5* принимает участие в опухолевой прогрессии путём контроля противоопухолевого иммунного ответа [5].

CXCL12 — хемокин подсемейства *CXC*, который у человека кодируется геном *CXCL12*, связанным с рецеп-

* Работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ № 14_04_97006 p_поволжье_a и 14_06_97003 p_поволжье_a.

торами CXCR4 и CXCR7, и играет важную роль в эмбриональном развитии и гематопоэзе [6]. CXCL12 выступает не только в роли хемоаттрактанта, в некоторых случаях он может стимулировать пролиферацию клеток и способствовать их выживанию [7], защищать злокачественные В-клетки от апоптоза при хроническом лимфоцитарном лейкозе [8].

Ген моноцитарного хемотаксического протеина (MCP1 или CCL2), расположен на хромосоме 17. В регуляторной области гена хемокина CCL2 в позиции — 2518 обнаружена функционально значимая однонуклеотидная замена аденина (A) на гуанин (G). Для гомозиготных носителей аллеля A характерна менее активная транскрипция гена CCL2 и соответственно меньшая продукция кодируемого белка [9]. Имеются данные о том, что CCL2 обладает ангиогенным эффектом в опухоли [10].

Цель нашего исследования — провести анализ ассоциации полиморфных локусов: делеционного полиморфизма $\Delta 32 I/D$ (*rs 333*) гена *CCR5*, $12197A>G$ (*rs 1801157*)

гена *CXCL12* и $-2518A>G$ (*rs 1024611*) гена *CCL2* с риском развития и рецидивирования рака мочевого пузыря.

Материалы и методы исследования

Материалом для молекулярно-генетического анализа послужили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови стандартным фенольно-хлороформным методом. Группу исследования составили 316 больных раком мочевого пузыря. Средний возраст больных составил $60,46 \pm 11,48$ года. Индекс курения для курильщиков составил $29,37 \pm 14,61$ пачек/лет. Все больные находились на стационарном лечении в урологических отделениях клинических больниц г.Уфы: Республиканской клинической больницы им. Куватова, Республиканского онкологического диспансера и клиники БГМУ, и были прооперированы в период с 2005 по 2015 гг. В соответствии с Международной классификацией Европейской ассоциации урологов [2] обследованные больные РМП были

Таблица 1

Характеристика больных РМП и контрольной группы

Характеристика	Больные РМП	Контрольная группа
Мужчины	258 (84,31)	220 (81,18)
Женщины	48 (15,69)	51 (18,82)
Средний возраст, лет	$60,46 \pm 11,48$	$54,01 \pm 14,19$
МИРМП	172	—
МНРМП	124	—
Наличие рецидива		
Присутствует	26	—
Отсутствует	280	—
Статус курения		
Курильщики	291	143
Бывшие курильщики	6	14
Некурящие	9	114
Индекс курения для курильщиков	$29,37 \pm 14,61$	$20,79 \pm 15,11$

Таблица 2

Тип полиморфизма, последовательности праймеров и номенклатура аллелей анализируемых ДНК-локусов

Ген Полиморфизм (локализация)	Праймеры 5'-3' (эндонуклеаза рестрикции)	Аллели (размер фрагментов, п.н.)
<i>CCR5</i> $\Delta 32 I/D$ <i>rs333</i>	TGCCGCCAGTGGGACTTTG CGGCAGGACCAGCCCCAAG	D (318) I (350)
<i>CXCL12</i> 3'конец $12197A>G$ <i>rs1801157</i>	CTGGGGGTGCCAGGACCAGT CCCTGCTGCCCTCCCAGAAGA (MspI)	A (147) G (116, 31)
<i>CCL2</i> 5'конец $-2518A>G$ <i>rs1024611</i>	CTCACGCCAGCACTGACCTCC AGCCACAATCCAGAGAAGGAGACC	A (300) G (228, 72)

разделены на две группы в зависимости от клинической формы заболевания: мышечно-инвазивная (МИРМП) и мышечно-неинвазивная (МНРМП). Группу больных МИРМП составили 172 пациентов, а МНРМП — 124 пациента.

Контрольную группу составили 271 чел., жители Республики Башкортостан, отобранные по возрасту, полу и этнической принадлежности, без хронических заболеваний мочеполовой системы в анамнезе. Средний возраст составил $54,01 \pm 14,19$ года. Индекс курения для курильщиков составил $20,79 \pm 15,11$ пачек/лет. Подробное описание исследуемых групп приведено в табл. 1.

Проведенное исследование было одобрено комитетом по этике ИБГ УНЦ РАН, этическим комитетом БГМУ. От всех участников исследования получено информированное добровольное согласие на использование биологического материала.

Анализ полиморфных вариантов генов проводили методом ПЦР-ПДРФ. Условия проведения ПЦР, последовательности праймеров приведены в табл. 2.

Результаты амплификации оценивали методом вертикального электрофореза в 6—8%-ном полиакриламидном геле (исходное соотношение акриламида и метилен-бис-акриламида 29:1) при напряжении 200—300 В (10 В/см). В качестве буфера использовали трис-боратный буфер (ТВЕ). По окончании электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия (0,1 мкг/мл) в течение 15 мин и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Для идентификации аллелей использовали маркер молекулярного веса с шагом 100 п.н. «100 bp DNA ladder» («Сибэнзим»).

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием статистической программы SNPstats [11]. Вычисляли средние величины количественных показателей и их стандартные ошибки ($M \pm m$). При сравнении частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Анализ ассоциации проводили с использованием расчета показателя отношения шансов (OR). Логистическую регрессию использовали для выявления ассоциации полиморфных локусов в различных моделях (аддитивной, доминантной, рецессивной). Аддитивная модель позволяет оценить влияние генетического маркера на риск заболевания в зависимости от дозы редкого аллеля; так, для гомозиготы по частоте аллелю доза равна 0, для гетерозиготы — 1, для гомозиготы по редкому аллелю — 2; каждая копия редкого аллеля изменяет (увеличивает/уменьшает) риск развития заболевания на величину OR. В доминантной модели одной копии редкого аллеля достаточно, чтобы изменить риск; риск связан как с гомозиготной по редкому аллелю, так и с гетерозиготной. Рецессивная модель тестирует ассоциацию с гомозиготной по редкому аллелю (т.е. для изменения риска нужны две копии редкого аллеля, тогда как одной копии недостаточно). Гипотезу о значимости построенной модели с учетом всех переменных проверяли, используя тест отношения правдоподобия

и его значимости. Для выбора лучшей модели использовали информационный критерий Акаике (AIC). Для каждого локуса из статистически значимых ($p < 0,05$) выбирали модели с наименьшим значением AIC. При всех использованных методах анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для минимизации статистической ошибки первого типа вводили поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони): значение p умножали на количество полиморфных локусов ($n = 3$) отобранных для анализа ассоциации ($p_{\text{cor-Bf}}$)

Результаты и обсуждение

Проведён анализ распределения частот полиморфных локусов генов *CCR5* ($\Delta 32$ I/D), *CXCL12* (12197A>G) и *CCL2* (-2518A>G) в группах больных РМП и в контрольной группе (табл. 3), а также в выборках больных с МИРМП и МНРМП (табл. 4).

Предполагается, что хемокиновый рецептор *CCR5* принимает участие в опухолевой прогрессии путём контроля противоопухолевого иммунного ответа [5]. Известен полиморфизм гена *CCR5*, связанный с мутацией в результате делеции 32 п.н. в кодирующей области гена, приводящей к сдвигу рамки считывания и синтезу укороченного и функционально неактивного варианта рецептора.

При этом у гетерозигот экспрессия гена *CCR5* снижена, а у гомозигот наблюдается функциональный блок этого рецептора из-за изменения его структуры вследствие мутации [12].

В нашем исследовании была показана ассоциация риска развития РМП с сочетанием генотипов ID+DD гена *CCR5* (модель доминирования, OR = 1,58, 95% CI (1,01—2,47), $p = 0,046$), однако при введении поправки данная ассоциация не сохранялась ($p_{\text{cor-Bf}} = 0,138$) (табл. 3). Анализ выборок с учётом клинического течения выявил ассоциацию с МНРМП в доминантной модели OR = 1,97, 95% CI (1,1—3,37), $p = 0,015$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,045$ (табл. 4). Интересно отметить, что в исследовании Tanuel C.R. с соавторами сочетание генотипов ID+DD чаще встречалось в группе больных с плоскоклеточным раком ротовой полости II—III степени по сравнению с выборкой больных с I—II степенью (OR = 5,89, $p = 0,010$) [13].

В исследовании Kucukgergin C. с соавторами гетерозиготный генотип ID и аллель D гена *CCR5* были факторами предрасположенности к развитию РМП. Кроме того, комбинация *CCR2* V64I и *CCR5* DD связана с риском развития РМП [14].

Метаанализ тринадцати статей по данным 16 сравнительных исследований, проведённый Young Ho Lee и Gwan Gyu Song, включавший 3087 больных опухолями различной локализации (молочной железы, мочевого пузыря, шейки матки, поджелудочной железы, предстательной железы, головы и шеи, желчного пузыря, кожи,

Таблица 3

**Распределение частот полиморфных вариантов генов-кандидатов
в группах больных РМП и контрольной группе**

Ген, полиморфизм SNP	Редкий аллель (D)	Частый аллель (d)	Генотипы, аллели, модель	Больные РМП, абс. (%)	Здоровые индивиды, абс. (%)	p, p _{cor-Fit} , OR (95%CI)
<i>CCR5</i> Δ32 I/D rs333	D	I	DD/ID/II	3/54/187 (1,23/22,13/76,64)	2/38/207 (0,8/15,4/83,8)	0,137, 0,411 1,53 (0,21–13,11)
			I/D	60/428 (0,12/0,88)	42/452 (9/91)	0,065, 0,195 1,51 (0,99–2,29)
			Доминантная II vs DD-ID	187/57 (76,6/23,4)	207/40 (83,8/16,2)	0,046 , 0,138 1,58 (1,01–2,47)
<i>CXCL12</i> 3'конец 12197A>G rs1801157	A	G	AA/AG/GG	11/130/97 (4,6/54,6/40,8)	23/136/83 (9,5/56,2/34,3)	0,06, 0,18 0,46 (0,21–1,02)
			A/G	152/324 (32/68)	182/302 (38/62)	0,076, 0,228 0,78 (0,60–1,02)
			Аддитивная	—	—	0,04 , 0,12 0,72 (0,53–0,98)
			Рецессивная AA vs AG — GG	11/227 (4,6/95,4)	23/219 (9,5/90,5)	0,035 , 0,105 0,46 (0,22–0,97)
<i>CCL2</i> 5'конец -2518A>G rs1024611	G	A	GG/AG/AA	15/80/81 (8,5/45,5/46)	45/86/84 (20,9/40/39,1)	0,002, 0,006 0,35 (0,18–0,67)
			G/A	110/242 (31/69)	176/254 (41/59)	0,006, 0,018 0,66 (0,49–0,88)
			Аддитивная	—	—	0,007, 0,021 0,68 (0,51–0,90)
			Рецессивная GG vs AA — AG	15/161 (8,5/91,5)	45/170 (20,9/79,1)	0,0005 , 0,0015 0,35 (0,19–0,66)

Примечание. Здесь и в табл. 4: OR — отношение шансов, CI95% -95% доверительный интервал для OR; если редкий аллель — D, частый аллель — d; аддитивная модель на дозу редкого аллеля (увеличение дозы редкого аллеля в ряду: dd (0)>Dd (1)>DD (2))

Таблица 4

**Распределение частот полиморфных вариантов генов-кандидатов
в выборках больных с МИРМП и МНРМП**

Ген, полиморфизм SNP	Редкий аллель (D)	Частый аллель (d)	Модель	МНРМП, абс. (%)	p, p _{cor-Fit} , OR (95%CI)	МИРМП, абс. (%)	p, p _{cor-Fit} , OR (95%CI)
<i>CCR5</i> Δ32 I/D rs333	D	I	Модель кодоминирования DD/ID/II	0/30/79 (0/27,5/72,5)	0,017, 0,051 2,07 (1,20–3,57)	3/24/103 (2,3/18,5/79,2)	0,36, 1,08 1,27 (0,72–2,23)
			Аддитивная	—	0,031, 0,093 1,78 (1,06–2,98)	—	0,19, 0,57 1,38 (0,85–2,25)
			Доминантная II vs DD — ID	79/30 (72,5/27,5)	0,015 , 0,045 1,97 (1,15–3,37)	103/27 (79,2/20,8)	0,27, 0,81 1,36 (0,79–2,33)
<i>CXCL12</i> 3'конец 12197A>G rs1801157	A	G	Модель кодоминирования AA/AG/GG	4/55/51 (3,6/50/46,4)	0,03, 0,09 0,28 (0,09–0,87)	7/69/46 (5,7/56,6/37,7)	0,42, 1,26 0,92 (0,58–1,45)
			Аддитивная	—	0,009 , 0,027 0,60 (0,41–0,89)	—	0,28, 0,84 0,82 (0,57–1,18)
<i>CCL2</i> 5'конец -2518A>G rs1024611	G	A	Модель кодоминирования GG/AG/AA	6/34/41 (7,4/42/50,6)	0,01, 0,03 0,27 (0,11–0,69)	9/42/38 (10,1/47,2/42,7)	0,06, 0,18 1,08 (0,63–1,84)
			Аддитивная	—	0,008, 0,024 0,61 (0,42–0,88)	—	0,12, 0,36 0,76 (0,53–1,07)
			Рецессивная GG vs AA — AG	6/75 (7,4/92,6)	0,003 , 0,009 0,30 (0,12–0,74)	9/80 (10,1/89,9)	0,02 , 0,06 0,42 (0,20–0,91)

лимфатической системы) и 3735 практически здоровых индивидов, показал ассоциацию риска развития рака молочной железы с делеционным аллелем гена *CCR5* (OR = 1,689, 95% CI = 1,012–2,821, $p = 0,045$). Однако ассоциации полиморфизма гена *CCR5-Δ32* с риском развития РМП, рака шейки матки, поджелудочной железы, предстательной железы, головы и шеи выявлено не было [15].

CXCL12 экспрессируется во многих типах клеток, включая стромальные клетки (фибробласты и эндотелиальные клетки). Вариант 3'А гена *CXCL12* (SDF-1 3'А) является заменой G на A в 3'-нетранслируемой области одного из двух транскриптов *CXCL12*, продукт которого, SDF-1, — основной лиганд рецептора CCR-4. Полиморфизм расположен на 37 п.н. дальше двух блоков (801 п.н. от стоп-кодона), последовательность которых консервативна на 88% и 92% соответственно. Подобная относительно высокая гомология позволяет предположить, что данная область содержит важные сайты связывания для регуляторных факторов. Имеются литературные данные о том, что при раке толстой кишки экспрессия *CXCL12* ассоциирована с метастазированием опухоли и неблагоприятным прогнозом течения болезни [16].

В нашем исследовании полиморфного локуса *12197A>G* гена *CXCL12* было показано, что генотип AA (рецессивная модель AA против AG+GG, OR = 0,46, 95% CI (0,22–0,97), $p = 0,035$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,105$) и аллель A (аддитивная модель, увеличение дозы аллеля, OR = 0,72, 95% CI (0,53–0,98), $p = 0,04$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,12$) могут играть протективную роль при развитии РМП (табл. 3). Отдельный анализ МНРМП и МИРМП выявил протективную ассоциацию с дозой аллеля A в аддитивной модели при неинвазивной форме опухоли (OR = 0,60, 95% CI (0,41–0,89), $p = 0,009$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,027$). Для инвазивной формы опухоли статистически значимых ассоциаций показано не было (табл. 4).

В исследованиях, проведенных Batsi O., Giannopoulos I. было показано, что экспрессия гена *CXCL12* положительно коррелирует со степенью злокачественности как в первичной, так и в рецидивирующей опухоли ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно) и стадией заболевания ($p = 0,001$ и $p = 0,007$) [17]. Singh V. с соавторами выявили ассоциацию риска развития РМП с гетерозиготным генотипом полиморфного локуса *G801A* гена *CXCL12* ($p < 0,001$; OR = 2,72; 95% CI (1,78–4,15) в популяции индийцев [18].

В регуляторной области гена хемокина *CCL2* в позиции -2518 обнаружена функционально значимая однонуклеотидная A/G замена. Для гомозиготных носителей аллеля A характерна менее активная транскрипция гена *CCL2* и соответственно меньшая продукция кодируемого белка [9]. Имеются данные о том, что *CCL2* обладает ангиогенным эффектом в опухоли [10].

Анализ полиморфизма *-2518A>G* гена *CCL2* в исследуемых выборках показал, что генотип GG встречался

чаще в выборке практически здоровых индивидов — 20,9% по сравнению с группой больных РМП — 8,5%, различия достигли статистически значимых в рецессивной модели GG против AG+AA, OR = 0,35, 95% CI (0,19–0,66), $p = 0,0005$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,0015$ (табл. 3). Ассоциация с генотипом GG показана в рецессивной модели для МИРМП (OR = 0,42, 95% CI (0,20–0,91), $p = 0,02$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,06$), однако более статистически значима для МНРМП (OR = 0,30, 95% CI (0,12–0,74), $p = 0,003$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,009$) (табл. 4).

В исследовании Singh V. с соавторами ассоциаций с данным локусом обнаружено не было ни в общей выборке больных РМП, ни в зависимости от степени злокачественности и стадии опухоли, ни от статуса курения, ни от риска рецидива после БЦЖ-терапии [19]. Стоит отметить, что в выборке исследователей из Турции частота генотипа GG (A2518G) гена *CCL2* в группе больных РМП и контроля составила 11,1% и 3,9% соответственно. Также было показано, что присутствие генотипа GG повышает риск развития РМП в 3 раза ($p = 0,08$; OR = 3,04, 95% CI = 0,77–11,9) [20].

Таким образом, статистически значимые результаты были получены для генотипа GG полиморфного локуса *-2518A>G* гена *CCL2* (рецессивная модель GG против AG+AA, OR = 0,35, 95% CI (0,19–0,66), $p = 0,0005$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,0015$) при развитии РМП. Отдельный анализ МНРМП и МИРМП сохранил ассоциацию генотипа GG полиморфизма *rs1024611* гена *CCL2* (рецессивная модель, как для МИРМП (OR = 0,42, 95% CI (0,20–0,91), $p = 0,02$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,06$), так и для МНРМП (OR = 0,30, 95% CI (0,12–0,74), $p = 0,003$, $p_{\text{cor-Bf}} = 0,009$)).

Список литературы

1. Чисов ВИ, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. — 288 с.
2. European Association of Urology. Guidelines. — 2013 edition. <http://www.uroweb.org/nc/guidlanes/online-guidlanes/>
3. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матричные металлопротеиназы в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2003; № 2: 62–71.
4. Aldinucci D, Colombatti A. The inflammatory chemokine CCL5 and cancer progression. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014:292376. doi: 10.1155/2014/292376.
5. de Oliveira CE, Oda JM, Losi Guembarovski R. et al. CC chemokine receptor 5: the interface of host immunity and cancer. *Dis Markers*. 2014. doi: 10.1155/2014/126954.
6. Rankin SM. Chemokines and adult bone marrow stem cells. *Immunol Lett*. 2012;145(1-2):47–54.
7. Yu L, Cecil J, Peng SB. et al.. Identification and expression of novel isoforms of human stromal cell-derived factor 1. *Gene*. 2006; 7(374):174–179.
8. Burger JA, Tsukada N, Burger M. et al. Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1. *Blood*. 2000;96(8):2655–2663.

9. Огарков О.Б., Костюнин К.Ю., Гутникова М.Ю. и др. Влияние полиморфизма -2518 А/Г гена моноцитарного хемотаксического белка 1 типа (MCP-1) на морфологические проявления хронического гастрита. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009; Сер. 11; Вып. 2: 48-53.
10. Яшин КС, Медеяник ИА. Иммуноterapia злокачественных опухолей головного мозга (обзор). Современ. технол. мед.. 2014; №4: 189-200. Научная библиотека Кибер Ленинка: <http://cyberleninka.ru/article/n/immunoterapiya-zlokachestvennyh-opuholey-golovnogo-mozga-obzor#ixzz3ulk3z32A>
11. Sole X, Guino E, Valls J. et al. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics. 2006; 22(15):1928-1929.
12. Trebst C, Ransohoff RM. Investigating chemokines and chemokine receptors in patients with multiple sclerosis: opportunities and challenges. Arch. Neurol. 2001; 58:1975-1980.
13. Tanyel CR, Cincin ZB, Gokcen-Rohlig B. et al. Effects of genetic variants of CCR5 chemokine receptors on oral squamous cell carcinoma. Genet Mol Res. 2013 Nov; 18;12(4):5714-20.
14. Kucukgergin C, Isman FK, Dasedmir S. et al. The role of chemokine and chemokine receptor gene variants on the susceptibility and clinicopathological characteristics of bladder cancer. 2012 Dec 10;511(1):7-11. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.011.
15. Lee YH, Song GG. Association between chemokine receptor 5 delta32 polymorphism and susceptibility to cancer: a meta-analysis. J Recept Signal Transduct Res. 2015 Dec;35(6):509-15. doi: 10.3109/10799893.2014.960934.
16. Федянин МЮ, Трякин АА, Тюляндин СА. Биологические маркеры эффективности предоперационной химиолучевой терапии местно-распространенного рака прямой кишки. Онкологическая колопроктология. 2013; №4: 10-20.
17. Batsi O, Giannopoulou I, Nesseris I. et al. Immunohistochemical evaluation of CXCL12-CXCR4 axis and VEGFR3 expression in primary urothelial cancer and its recurrence. Anticancer Res. 2014 Jul;34(7):3537-42.
18. Singh V, Jaiswal PK, Kapoor R. et al. Impact of chemokines CCR5?32, CXCL12G801A, and CXCR2C1208T on bladder cancer susceptibility in north Indian population. Tumour Biol. 2014 May;35(5):4765-72. doi: 10.1007/s13277-014-1624-7.
19. Singh V, Srivastava P, Srivastava N. et al. Association of inflammatory chemokine gene CCL21/D with bladder cancer risk in North Indian population. Mol Biol Rep. 2012 Oct;39(10):9827-34. doi: 10.1007/s11033-012-1849-8.
20. Narter KF, Agachan B, Sozen S. et al. CCR2-64I is a risk factor for development of bladder cancer. Genet Mol Res. 2010 Apr;9(2):685-92. doi: 10.4238/vol9-2gmr829.

Информация о конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Role of the chemokines polymorphisms (*CCR5*, *CXCL12*, *CCL2*) in development and recurrence of bladder cancer

Izmailova S.M.¹, Akhmadishina L.Z.², Izmailov A.A.¹, Korytina G.F.², Kochetova O.V.², Iskhakova G.M.¹, Kuvatova D.N.¹, Izmailov A.A.(Jr)¹, Viktorova T.V.^{1,2}

¹ — Bashkir State Medical University, 450000, Ufa, Lenina st., 3, e-mail: ecolab_203@mail.ru
² — Institute of Biochemistry and Genetics, 450054, Ufa, Pr. Oktyabrya, 71

Chemokines not only induce chemotaxis and inflammatory and immune responses, but also contribute to the progression of the tumor, so chemokines secreted by solid tumors or metastatic lesions may behave like growth factors and increase the spread of metastasis and angiogenesis. The association study was conducted for *rs333 CCR5*, *rs1801157 CXCL12*, *rs1024611 CCL2* polymorphisms with bladder cancer development risk. It was shown protective role of the *rs1024611 CCL2* in bladder cancer development.

Key words: bladder cancer, association study, gene polymorphism, chemokines