

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В РАЗВИТИИ ЮВЕНИЛЬНЫХ ГЕМАНГИОМ

Дубенский В. В., Корнюшо Е. М., Туманова К. О.

ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздрава России», Тверь, Россия (170100, Тверь, Советская, 4), e-mail: dubensky@profklinik.ru

Ювенильная гемангиома (гемангиома новорожденных) – врожденная сосудистая опухоль, выявляемая у 2 – 10 % новорожденных. Причиной развития гемангиом могут быть мутации в участках хромосом, как отвечающих за образование факторов роста, так и приводящих к нарушению синтеза регуляторных молекул, осуществляющих взаимодействие между факторами роста и клетками кровеносных сосудов, вследствие чего изменяется ответ клетки на воздействие стимулирующих или ингибирующих факторов ангиогенеза. Полиморфизм в позиции -634C/G гена сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) повышает активность промотера, С аллель связан с повышенной экспрессией этого фактора. Целью проведенного исследования было выявление роли полиморфизма гена VEGF -634 в формировании ювенильных гемангиом. Обследовано две группы детей по 30 человек в каждой (с ювенильными гемангиомами и здоровые). Материалом для исследования стали эпителиальные клетки, полученные при буккальном соскобе. Точечный полиморфизм VEGF -634 изучали при проведении реакции минисеквенирования с последующим анализом продуктов на MALDI-TOF-масс-спектрометре. Результаты проведенного исследования указывают, что полиморфизм гена VEGF -634 C/G повышает риск развития ювенильной гемангиомы в 18 раз, по сравнению с генотипом G/G, что позволяет рассматривать наличие точечного полиморфизма C/G VEGF -634 генетической детерминантой в развитии ювенильных гемангиом.

Ключевые слова: ювенильная гемангиома, патогенез, сосудистый эндотелиальный фактор роста, полиморфизм.

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISM VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF JUVENILE HEMANGIOMAS

Dubenskiy V. V., Kornusho E. M., Tumanova K. O.

Tver state medical academy, Tver, Russia (170100, Tver, Sovetskaya, 4), e-mail: dubensky@profklinik.ru

Juvenile hemangiomas (Hemangioma of infants) is a common congenital vascular tumour identified by 2–10 % of newborns. The reason development of Hemangioma may be a mutation in chromosome sections responsible for education as factors of growth, and the resulting violation of synthesis of regulatory molecules in interaction between growth factors and cells of the blood vessels, thereby changing the answer cells on the impact of enabling or inhibiting angiogenesis factors. Polymorphism at position -634 c/G gene of vascular cells growth increases activity allele with bubble promoters were associated with increased expression of that factor. To study the role of VEGF gene polymorphism detection -634 C/G in the formation of juvenile hemangiomas. Two groups of children were examined for 30 people each (with juvenile hemangiomas and healthy). Material for the study were obtained from the epithelial cells of the regimens using buccalsoskobe. Pinpoint polymorphism VEGF -634 the minisequencing reactions were followed by analysis of the products by MALDI-TOF-mass spectrometer. The results of the study indicate that the gene polymorphism of vascular cells growth factor VEGF -634 C/G increases the risk of juvenile hemangiomas in 18 times, compared to the genotype G/G, that allows to consider the availability of point C/G polymorphism VEGF -634 genetic determinant in the development of juvenile hemangiomas.

Key words: juvenile hemangioma, pathogenesis, vascular endothelial growth factor, polymorphism.

Введение. Ювенильная гемангиома (гемангиома новорожденных) – распространенная врожденная сосудистая опухоль, выявляемая у 2 – 10 % новорожденных. Среди больных ювенильной гемангиомой преобладают младенцы женского пола (3:1) и недоношенные, гемангиомы характеризуются быстрым, прогрессирующим ростом в ранние сроки после рождения, что обусловлено гиперплазией эндотелиальных клеток опухоли [2, 3, 4].

Существует ряд гипотез, объясняющих механизмы патогенеза гемангиом и процессов, лежащих в основе повышения пролиферации эндотелиальных клеток. Изменения регуляции ангиогенеза в клетках гемангиомы отмечены в различные стадии развития новообразования [2]. Так, в пролиферативную фазу выявляются в основном факторы, стимулирующие ангиогенез: сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF — *vascularendothelialgrowthfactor*), основной фактор роста фибробластов, хемоаттрактантный моноцитарный протеин 1 [2, 4, 5].

В настоящее время многие фундаментальные исследования сфокусированы на поиске генетических маркеров предрасположенности к возникновению ювенильных гемангиом. Установлено множество данных, подтверждающих участие факторов роста, в частности VEGF, ответственных за митогенную активность клеток гемангиом и, следовательно, являющихся перспективными мишенями при использовании таргетной терапии [2].

Гиперэкспрессия VEGF может индуцировать процессы опухолевого ангиогенеза [6, 7]. VEGF представляет собой гликопротеин и является одним из самых важных стимуляторов ангиогенеза в разнообразных по характеристикам здоровых и измененных тканях [1,8]. VEGF влияет на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), связываясь с двумя близкими по строению мембранными тирозинкиназными рецепторами.

Уровень VEGF непосредственно регулируется такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрация кислорода. Общее влияние этих различных факторов заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы. VEGF индуцирует плеiotропные реакции, позволяющие эндотелиальным клеткам пролиферировать, мигрировать, собираться в трубки и формировать связанную сеть, выживать и усиливать свою проницаемость. Уровень экспрессии VEGF прогрессивно уменьшается после рождения и минимален в большинстве тканей у взрослых, за исключением мест активного ангиогенеза, таких как яичники, матка и кожа (рост волос). Экспрессия VEGF реиндуцируется во время патологического ангиогенеза (ишемия миокарда, сетчатки, воспаление, атеросклеротические бляшки и опухоли) [6, 8].

Многие исследования указывают, что полиморфизм в позиции -634 C/G гена VEGF повышает активность промотера, C аллель связан с повышенной экспрессией VEGF [1, 7].

Цель исследования: установить роль полиморфизма гена VEGF -634 C/G в формировании ювенильных гемангиом.

Материалы и методы

Группу наблюдения составили дети (n=30) с поверхностными ювенильными гемангиомами, возраст обследованных составлял от 3 до 24 месяцев. Группа сравнения – дети без ангиопролиферативных состояний (n=30), сопоставимые по возрасту. Критериями исключения из исследования для обеих групп являлись: наличие у близких родственников пролиферативной или непролиферативной ретинопатии, злокачественных новообразований и генетических синдромов.

Детям с ювенильными гемангиомами для выявления клиничко-функциональных особенностей, наряду с осмотром и сбором анамнеза, выполняли УЗИ и доплерографию новообразования.

Материалом для исследования стали эпителиальные клетки, полученные при буккальном соскобе. Точечный полиморфизм VEGF -634 изучали при проведении реакции минисеквенирования с последующим анализом продуктов на MALDI-TOF-масс-спектрометре («Постгеномные и нанотехнологические инновации», г. Москва). По наличию в масс-спектрах продуктов реакции пиков, соответствующих ионам определенной ожидаемой молекулярной массы, судили о нуклеотидном контексте в данном положении (G – 6570 Да, C – 6859 Да, при гетерозиготном генотипе регистрируется пики обоих продуктов).

Роль полиморфизма гена VEGF -634 C/G в формировании ювенильных гемангиом установлена с использованием расчета отношения шансов (OR, oddsratio, приложение WinPeppi). Распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди – Вайнберга с помощью критерия χ^2 , а также при сравнении с параболой DeFinetti.

Результаты исследования и их обсуждение

В группе наблюдения установлено наличие солитарных опухолей – у 27 детей (90 %), множественных – у 3 (10 %), 2 ювенильные гемангиомы у двух пациентов и 3 – у одного), всего 34 новообразования у 30 осмотренных.

Локализация гемангиом была различной (34 опухоли): на коже лица выявлено 7 опухолей (20,6 %), на коже волосистой части головы – 2 (5,9 %), на коже туловища – 16 (47 %), коже верхних конечностей – 2 (5,9 %), нижних конечностей – 5 (14,7 %) и области половых органов – 2 (5,9 %) ювенильные гемангиомы (рис.1).

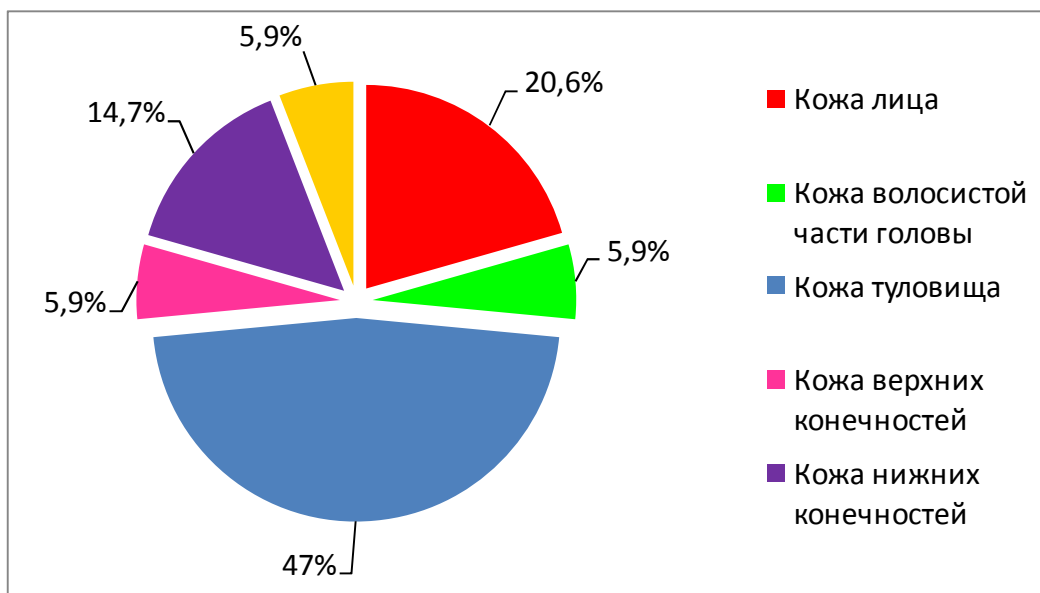


Рис. 1. Локализация ювенильных гемангиом

Размеры ювенильных гемангиом по данным УЗИ составили: диаметром до 10 мм – 13 (38,2 %) новообразований, 10–20мм – 14 (41,2 %) и более 20мм – 7 (20,6 %) (рис. 2); толщина гемангиом до 3 мм выявлена – у 11 (32,4 %) гемангиом, 3–7мм – у 23 (67,6 %) (рис. 3).

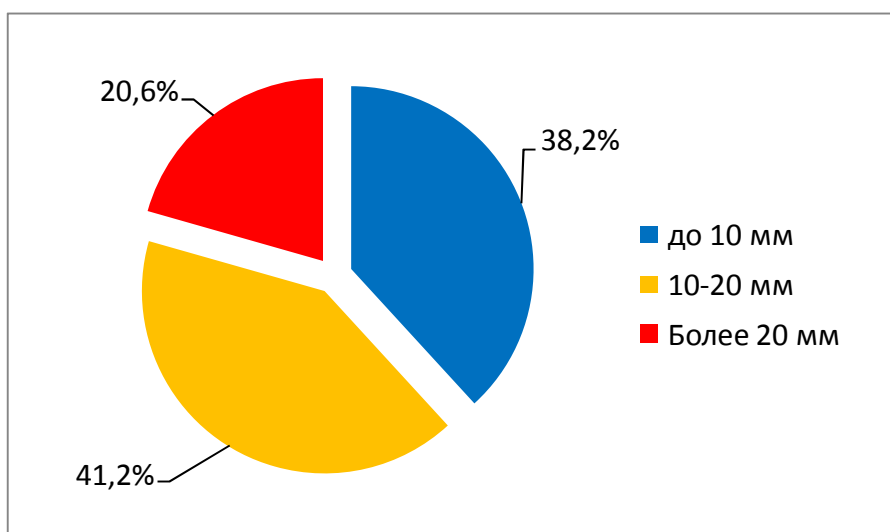


Рис. 2. Диаметр ювенильных гемангиом

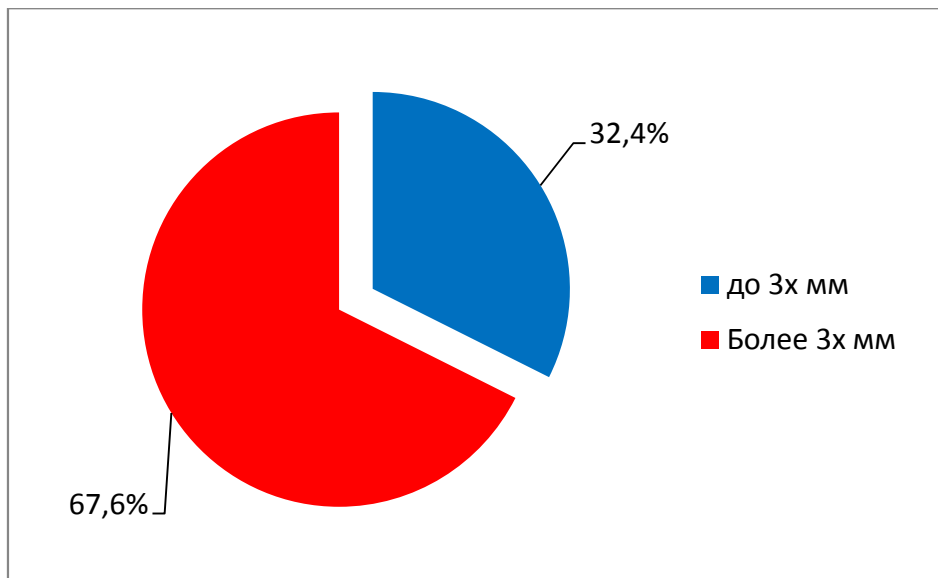


Рис. 3. Глубина ювенильных гемангиом

В группе детей с ювенильными гемангиомами генотип C/GVEGF -634 установлен у 17 человек (56,6 %), GG – у 13 (53,3 %), случаев генотипа CC не выявлено. У детей без признаков ангиопролиферативных состояний генотип C/GVEGF -634 выявлен у 2 (6,6 %), GG – у 28 (93,4 %), генотип CC также не был определен ни у одного пациента (рис. 4). Расчет отношения шансов вероятности развития ювенильной гемангиомы при VEGF -634C/G, OR = 18.31, ДИ 95 %: 3.37-176.85, p=0,0027, что указывает на значение полиморфизма VEGF -634 C/G в развитии ювенильных гемангиом. При индивидуальном анализе результатов обследования корреляции между полиморфизмом VEGF -634, локализацией, глубиной или количеством ювенильных гемангиом не установлено.

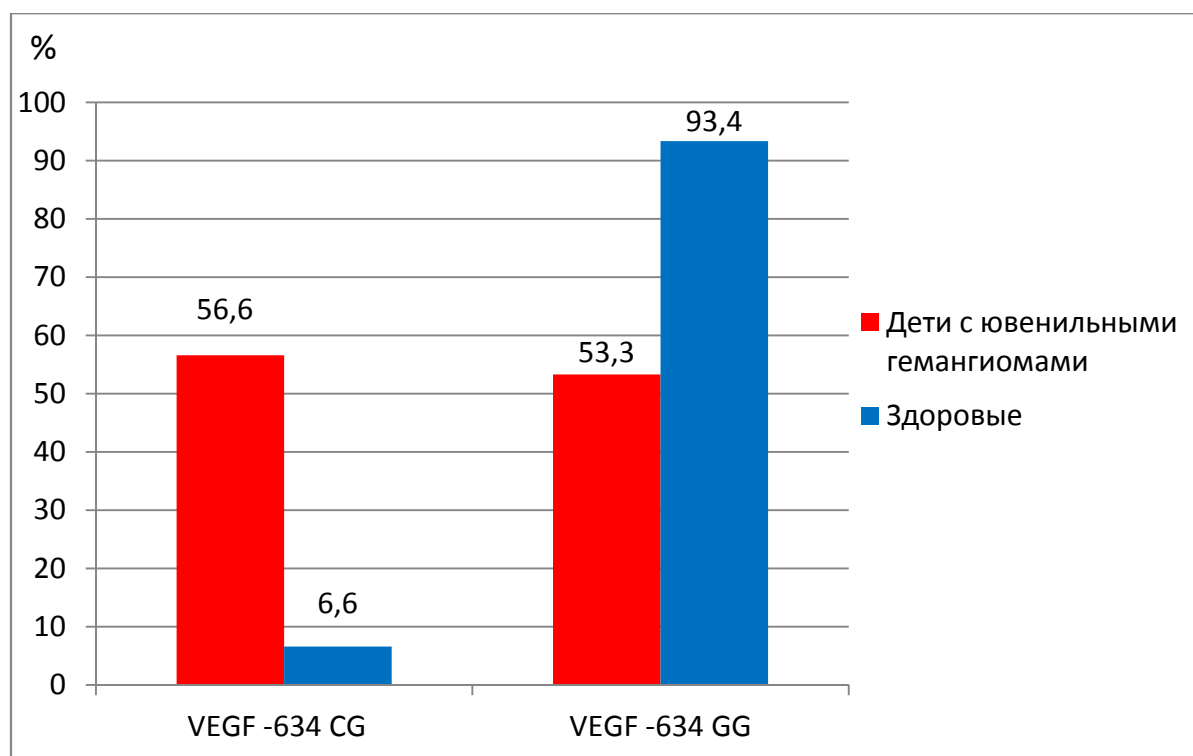


Рис. 4. Полиморфизмы VEGF -634C/G и GG в группе детей с ювенильными гемангиомами и у здоровых детей

Выводы

Результаты проведенного исследования указывают, что полиморфизм гена сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF -634 C/G повышает риск развития ювенильной гемангиомы в 18 раз, по сравнению с генотипом G/G (OR = 18.31, ДИ 95%: 3.37-176.85, $p=0,0027$).

Таким образом, наличие точечного полиморфизма C/G VEGF -634 является еще одной генетической детерминантой в патогенезе ювенильных гемангиом и позволяет разработать рекомендации по пренатальной профилактике гемангиом, направленные на снижение риска гипоксии плода и плацентарной недостаточности.

Исследование выполнено в рамках гранта РФФИ 12-04-32096.

Список литературы

1. Бахидзе Е. В., Малек А. В. Значение методов исследований генома для диагностики и терапии рака яичника // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 51, № 2. – С. 173–181.
2. Дубенский В. В., Дубенский Вл. В. Опухоли кожи // Дерматовенерология: национальное руководство [под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – Электр. опт. диск. (CD).

3. Дубенский В. В., Вавилов А. М., Дубенский Вл. В. Опухоли кожи // Клиническая дерматовенерология [под ред.Скрипкина Ю. К., Бутова Ю. С.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.616-676.
4. Дубенский Вл. В. Клинико-эпидемиологические особенности доброкачественных новообразований кожи в различных возрастных группах и оптимизация их диагностики и лечения: Автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2009. – 23 с.
5. Дубенский В. В., Дубенский Вл. В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза, диагностики // Вестник дерматологии и венерологии. – 2008. – № 6. – С. 22-40.
6. Киселева Е. П., Крылов А. В., Старикова Э. А., Кузнецова С. А. Фактор роста сосудистого эндотелия // Успехи современной биологии. – 2009. – Т. 129, № 4. – С.1-12.
7. Малек А. В. Поиск генов-мишеней для диагностики и терапии рака яичника // А. В. Малек, Е. В. Бахидзе // Вопросы онкологии. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 182-186.
8. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H. P. Gerber, J. Le Couter // Nat. Med. – 2008. – Vol. 9. – P. 669-676.

Рецензенты:

Алексеева Юлия Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии с основами формирования здоровья, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздрава России», г.Тверь.

Червинец Вячеслав Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, ГБОУ ВПО «Тверская ГМА Минздрава России», г.Тверь.