

СВЯЗЬ ПРОМОТОРНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КОЛЛАГЕНАЗЫ-1 С РАЗВИТИЕМ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ПРИ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Чухловин А.Б., Забелина Т.С., Зубаровская Л.С.,
Крегер Н.*, Афанасьев Б.В., Цандер А.*, Фезе Б.*

Отделение трансплантации костного мозга, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.Павлова,

* Центр трансплантации костного мозга, университетская клиника Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

Резюме. В последние годы были обнаружены многочисленные промоторные (регуляторные) мутации физиологически важных генов, которые часто встречаются в населении. Подобные аллельные варианты не влияют на структуру специфических белков, но могут существенно изменять интенсивность их синтеза, что может сопровождаться усилением предрасположенности к ряду аутоиммунных и злокачественных заболеваний. Так, полиморфизм промоторных участков генов ряда цитокинов связан с развитием многочисленных иммунопатологических состояний, в частности, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Целью настоящей работы было исследование популяционной частоты промоторных вариантов типа «вставка-делеция» генов матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ингибитора активатора плазминогена (ИАПГ-1). Вариант ММП-1 2G/2G отличается более высокой индуцибельностью и транскрипционной активностью. Исследована репрезентативная группа из 111 больных, леченных аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и контингент здоровых доноров. Для обоих генов нами отмечено классическое распределение аллелей как в европейской выборке доноров, так и в целом по группе больных. Гомозиготность (2G/2G) по гену ММП-1 встречалась значительно реже среди больных с острой РТПХ по сравнению с группой без РТПХ, тогда как наличие 2C/2O-аллеля у доноров при ТГСК было ассоциировано с более высокой частотой РТПХ ($p < 0,03$). Сочетание менее индуцибельной ММП/1G у реципиента и «гиперактивной» ММn/2G у донора достоверно коррелировало с повышенным риском острой РТПХ ($p < 0,015$).

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, острая РТПХ, ген коллагеназы-1.

Chukhlovin A.B., Zabelina T.S., Zoubarovskaya L.S., Kroeger N., Afanasiev B.V., Zander A.R., Fehse B.
**ASSOCIATION OF COLLAGENASE-1 (MMP-1) GENE PROMOTER POLYMORPHISM WITH
DEVELOPMENT OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE IN HEMATOPOIETIC
STEM CELL TRANSPLANTATION**

Abstract. Since last years, a number of common promoter (regulatory) mutations was found for some physiologicaly active genes. These gene variants do not affect the structure of specific proteins, but may alter the rates of their production, thus causing predisposal for various autoimmune disorders and malignant diseases. For example, specific

Адрес для переписки:

Чухловин Алексей Борисович, д.м.н., отделение
трансплантации костного мозга, СПбГМУ им. акад.
И.Лавлова, ул.Л.Толстого, д. 6/8, 197089, С.-Петербург.
Тел.: (812) 234-46-25, факс: (812) 234-06-16.
E-mail: chukh@mail.rcom.ru

promoter polymorphisms of some cytokine genes has been associated with incidence and severity of graft-versus-host disease (GvHD) after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. We studied promotor insertion/deletion alleles of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI15G/4G) and matrix metalloproteinase-1 (MMP-1 1G/2G) in 111

HSCT cases. Near-Mendelian distribution was noted for both genes among donors and patients. However, homozygous state for the hyperactive MMP-1/2G was significantly reduced in patients with acute GvHD as compared to GvHD-free patients whereas MMP-1/2G presence in donor cells correlated with higher incidence of aGvHD ($p < 0.03$). Both states occurring in combination, were significantly associated with increased aGvHD risk ($p < 0.015$). (*Med. Immunol*, 2003, vol. 5, N1-2, pp 101-106)