

XƏRÇƏNG VƏ ŞƏKƏRLİ DİABETLİ XƏSTƏLƏRDƏ NF-κBIA GENİNİN A→G (2758 A> G, (rs 696)) POLİMORFİZMİNİN TƏDQIQI

Lalə Axundova¹, Emiliya Həmidova¹, Nurməmməd Mustafayev^{1*},
Əhliman Əmiraslanov², İradə Hüseynova¹

¹ Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyinin Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu,
mustafayevn02@yahoo.co.uk

² Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikası

Canlı orqanizmdə baş verən bir sıra metabolik pozuntular irsi və qeyri-irsi (spontan) xarakterli müxtəlif tip mutasiyalarla (SNP, ins/del, xromosom variasiyaları və yenidənqurmaları və s.) şərtlənirlər. Bu mutasiyalar metabolik və siqnal yollarının komponentlərini kodlaşdıran, həmçinin bu komponentlərin ekspressiyasını tənzimləyən genlərdə baş verdikdə daha ciddi metabolik pozuntular yaradır və bu öz növbəsində hər il on milyonlarla insanın ölümünə səbəb olan müxtəlif tip xərçəng/şiş, şəkərli diabet (ŞD), talassemiya, ürək-damar, tənəffüs, əzələ-dayaq, həzm sistemi və s. xəstəliklərinə yol açır. Son zamanlar şəkərli diabet fonunda müxtəlif xərçəng formalarının yaranması hallarına daha çox rast gəlinir (Bjornsdottir et al., 2020). Hər iki xəstəliyin yaranmasında oxşar faktorların olması ilə yanaşı, bir çox hallarda bu xəstəliklərin inkişafında ortaq genlər və gen lokuslarının iştirakı da qeyd olunur. Məsələn, II tip ŞD-nin və xərçəngin inkişafında açar rollardan birini oynayan T-hüceyrə spesifikli transkripsiya faktoru olan TCF7L2 (T-cell specific transcription factor-7 like 2) genində baş verən rs7903146 (C/T) polimorfizmi bu yaxınlarda tərəfimizdən Azərbaycan populyasiyası üçün öyrənilmişdir (Akhundova et al., 2022).

Xərçəngin yaranmasında iştirak edən mühüm amillərdən biri də B hüceyrələrdə fəallaşan kappa-nüvə faktoru və onun iştirakı ilə reallaşan NF-κB siqnal yolunda baş verən pozuntulardır. Bu siqnal yolu və onun əsas komponenti olan NF-κB transkripsiya faktoru apoptoz, proliferasiya, immuncavab, immundefisit, iltihab, hüceyrə tsikli gen ekspressiyası, yaşlanma, metastaz və s. kimi mühüm proseslərin formalaşması və tənzimlənməsində əhəmiyyətli rola malikdir. Bu siqnal yolunun əsas komponentləri NFκB (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells) enhanseri (transkripsiya faktoru) və onun inhibitoru NFκBIA-dır (inhibitor of nuclear factor kappa B, <https://www.omim.org/entry/164008>). NF-κBIA (NFκBIA və ya IκBα) XIV xromosomun 14q13.2 lokusunda yerləşir və əks zəncirdən transkripsiya olunur (Cene ID 4792; Accession No: HGNC: 7797). Genin ekspressiyasının tənzimlənməsində əsas rol microRNT miR146a-ya məxsusdur (Iacona and Lutz, 2019). Xərçəngin inkişafında NFκB1A-nın "dost və ya düşmən" rolu barədə ətraflı məlumatları J.Concetti və C.L.Wilsonun (Concetti and Wilson, 2018) icmalından əldə etmək olar.

Təqdim olunan işin əsas məqsədi bu genin 3'UTR nahiyəsində baş verən A→G (2758 A>G, (rs 696)) nöqtəvi mutasiyası ilə şərtlənən polimorfizmini tədqiq etməkdir. Bu mutasiya genin ekspressiyası səviyyəsini tənzimləyən microRNT miR146a-nın tanınma (birləşmə) saytında baş verdiyindən siqnal yolunun işinə ciddi təsir edir.

Tədqiqatın materialı beynəlxalq bioetika qanunlarına uyğun şəkildə könüllülük prinsipi əsasında qohum olmayan şəxslərdən toplanmış qan nümunələrindən ayrılmış DNT nümunələri olmuşdur: xərçəng xəstələri 24 nəfər (X qrupu), həm xərçəng, həm də II tip ŞD-dən əziyyət çəkən xəstələr 24 nəfər (X+ŞD qrupu), şərti sağlam şəxsər 24 nəfər (N qrupu). Toplanmış qan nümunələrindən DNT "DiatomTMDNA Prep 200" (Isogen, Moskva, RF) reaktiv dəstindən istifadə etməklə ayrılmış, təmizlik dərəcələri və qatılıqları NanoDrop 2000 cihazında təyin edilmişdir. NF-κBIA geninin 3'UTR A→G (2758 A>G (rs696)) SNP mutasiyası spesifik praymerlərdən (F: 5'-GGCTGAAAGAACATGGACT TG-3'; R: 5'-GTACACCATTTACAGGAGGG-3') və HaeIII restriksiya enzimidən (NEB, New England Biolabs) istifadə etməklə PZR metodu ilə aşkarlanmışdır. Aşkarlanan fraqmentlərin ölçüləri və s. haqqında mə-

lumatlar M.Y.Oltulu et al. (2014) tədqiqat işindən əldə edilə bilər. Statistik parametrlər MS Excel və onlayn kalkulyator (<http://vassarstats.net/odds2x2.html>) vasitəsi ilə hesablanmışdır.

Tədqiq olunan qruplar (X, X+ŞD, N) və populyasiya üzrə (P) A allelinin tezlikləri uyğun olaraq 43,75; 35,42; 45,83 və 41,67%; G allelinin tezlikləri uyğun olaraq 56,25; 64,58; 54,17 və 58,33%; aşkarlanan genotiplərin tezlikləri eyni qayda ilə qruplar üzrə uyğun olaraq: AA – 20,83; 0,0; 25,00 və 15,28; AG – 45,84; 70,84; 41,47 və 52,78; GG – 33,33; 29,16; 33,33 and 31,94% olmuşdur. Mutant G allelinin daşıyıcıları olan AG və GG genotiplərinin tezlikləri X+ŞD qrupunda nəzarətə nisbətən ~1,7 dəfə yüksək olmuşdur. Mutant G alleli üçün şanslar nisbəti (OR) X qrupunda OR=1,04 (95%CI=0,47-2,33, P=0,9), X+ŞD qrupunda OR=1,54 (95%CI=0,67-3,50, P=0,3) təşkil etməklə statistik etibarlı olmamışdır. Yalnız AG genotipi üçün X+ŞD qrupunda xərçəng və şəkərli diabetlə statistik etibarlı korrelyasiya aşkar edilmişdir (OR=11,5, 95%CI=2,01-65,85, P=0,04). Bu qrupda AG və GG genotiplərinin daşıyıcıları da AA genotipli şəxslərə nisbətən xəstəliyin nisbi riski (RR) uyğun olaraq ~1,6 və ~1,7 dəfə yüksək olmuşdur. Baxmayaraq ki, X+ŞD qrupunda statistik etibarlı (P≈0,04) əlaqə həm dominant ((GG+AG) vs AA), həm də overdominant ((AA+GG) vs AG) genetik modelərdə müşahidə olunmuşdur, nisbi risk yalnız dominant modeldə vahiddən nəzərəcarpacaq dərəcədə yüksək olmuşdur (RR=4,0). Alınan nəticələr göstərir ki, NF-κBIA geninin A>G polimorfizmi Azərbaycan populyasiyasında II tip şəkərli diabet və xərçəngin birgə inkişaf riski ilə assosiasiyada ola bilər.

Təşəkkürlər: Bu iş Azərbaycan MEA Rəyasət Heyətinin qrantı ilə dəstəklənmişdir (Sifariş № 342, 20 Avqust, 2020).

Açar sözlər: DNT polimorfizm, xərçəng, şəkərli diabet (ŞD), NFKBIA geni, enhanser, inhibitor, miRNA-146a-5p, şanslar nisbəti (OR), nisbi risk (RR), etibarlılıq intervalı (CI)

Ədəbiyyat

- Akhundova L.A. et al. *Pak. J. Biol. Sci.*, – 2022, – V. 25, No 3. – Pş 218-225; doi: 10.3923/pjbs.2022.218.225.
- Bjornsdottir H.H. et al. *Sci. Rep.*, – 2020, V. 10, – Article No 17376; doi: 10.1038/s41598-020-73668-y.
- Iacona J.R. and Lutz C.S. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*, – 2019, V. 10, No 4, – Article ID e1533, 23 p.; doi: 10.1002/wrna.1533.
- Oltulu Y.M. et al. *Bio. Med. Res. Int.*, (2014): Article ID 530381, 6 p.; doi: 10.1155/2014/530381.