

УДК: 10.18522/2308-9709-2023-44-5  
<https://new.jbks.ru/archive/issue-44/article-5>

# Полиморфизм генов TNFa, TLR9 и папилломавирусная инфекция

Гаврилов В. В.<sup>1</sup>

1. Звенигородская биологическая станция им. С.Н. Скадовского, Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова,

Однонуклеотидные замены в генах факторов иммунной системы могут изменять экспрессию или активность кодируемых белковых молекул и, таким образом, влиять на течение инфекционного процесса. Целью данного исследования был анализ возможной ассоциации полиморфизма -308G>A (rs1800629) гена TNFa, полиморфизма -1237T>C (rs5743836) гена TLR9 с риском формирования высокой вирусной нагрузки при ВПЧ-инфекции. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из эпителиальных клеток женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (с клинически значимой вирусной нагрузкой) и женщин, не инфицированных ВПЧ. В исследуемых группах женщин взаимосвязи между клинически значимой концентрацией вируса папилломы человека и наличием полиморфизма -308G>A в гене TNFa и -1237T>C гена TLR9 не обнаружено. Частота встречаемости анализируемых SNP среди инфицированных и неинфицированных ВПЧ женщин практически одинакова.

## ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости вирусными инфекциями, в том числе папилломавирусной инфекцией (ПВИ). Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных возбудителей инфекционных заболеваний. ВПЧ-инфекция может протекать бессимптомно или вызывать различные клинические проявления, включая дисплазии шейки матки и рак. Взаимодействие между генами иммунной системы и вирусными факторами является ключевым звеном в развитии и течении инфекции.

Толл-подобные рецепторы (TLR) играют важную роль в распознавании патогенов и активации иммунного ответа. TLR9 специфически связывается с CpG-мотивами ДНК, содержащими неметилated CpG-динуcleotide (CpG) последовательности. Полиморфизмы в генах TLR9 могут влиять на эффективность распознавания и сигнального пути. Исследования показали, что определенные варианты TLR9 ассоциированы с повышенной вирусной нагрузкой при ВИЧ-инфекции [Wall et al., 2019; Barut et al., 2020].

Фактор некроза опухоли-α (TNF-α) является одним из ключевых провоспалительных цитокинов. Полиморфизмы в гене TNF-α могут влиять на его экспрессию и биологическую активность. Исследования показали, что определенные варианты TNF-α ассоциированы с повышенной вирусной нагрузкой при ВИЧ-инфекции [Kondo, 1997].

Исследования показали, что определенные варианты TLR9 ассоциированы с повышенной вирусной нагрузкой при ВИЧ-инфекции [Daud et al., 2011]. Также было показано, что определенные варианты TLR9 ассоциированы с повышенной вирусной нагрузкой при ВИЧ-инфекции [Hasan et al., 2013].

Целью настоящего исследования было оценить ассоциацию полиморфизмов генов TNFa и TLR9 с вирусной нагрузкой при ВПЧ-инфекции. Для этого были проанализированы образцы ДНК, выделенные из эпителиальных клеток женщин, инфицированных ВПЧ, и женщин, не инфицированных ВПЧ. Взаимосвязи между наличием полиморфизмов генов TNFa и TLR9 и вирусной нагрузкой при ВПЧ-инфекции не обнаружено. Частота встречаемости анализируемых SNP среди инфицированных и неинфицированных ВПЧ женщин практически одинакова.



n = 74	n = 156		
?	0,87	0,87	0,
?	0,13	0,13	
??	55 (74,3 %)	119 (76,3 %)	2.
??	19 (25,7 %)	33 (21,2 %)	
??	0	4 (2,6 %)	
?? (??)	1,61	0,84	

?????????: ?? – ?????????? ?????-?????????

????? ??????, ? ??? ?????????????? ?? ?? ?????????? ?????????????? ?????????? ?????????? ?  
 ?????????? ?????????? ? ?????????? ?? ?????????????? -1237?>C ??? TLR9 ??? ??????????  
 ??????.

????????????? ?????? ?????????? ? ?????????? ?? ?????????????? -308G>A ??? TNF-a ?  
 ?????????? ?????????????? ?????? ?????????????? ?????????? ?????-????????? (???? 2). ??????  
 ?????????????? ?????? TNF -308G ?????????????? ? ?????? ?????????? ? ?????????????????? ??????  
 ?????????? “1000 Genomes”. ?????? ?????????????????? ?? ?????? ?????????? ?????????? -308GG  
 ?????????????? 77 %, ? ?????? ?????????????????????? ?????? – 76,9 %. ?????????? ?????????????? ??  
 ?????????????????? -308G>A ??? TNF ? ?????? ?????????????????????? ?????? ?????????????? 20,3 %, ? ?  
 ?????? ?????? ?? ?????? – 22,4 %. ?????????? ?????????????????? ?????????? -308AA ? ??????  
 ?????????? ??????: ? ?????????????? ?????? – 0,6%, ?????? ?????????????????????? ?? ?????? – 2,7 %.  
 ?????????????????? ?????????? ?????????? ? ?????????? ?????????? ? ?????????? ?? ?????????????? -308G>  
 A ??? TNF-a ?????? ?????? ?????????? ?????? ?? ??????????

???????? 2 – ?????????? ?????????????? (??? %) ? ?????????? ?? ??????????????????

- 308G>A ??? TNF ?????? ?????????? ?????????????????????? ??? ? ? ?????????????????? ????????

????????, ??????	???????? ? ?????????? ??????????????????	???????? ? ?????????????????? ???	??
------------------	--	-----------------------------------	----





InTech (Martin H.Maurer, ed.). 2012. P. 413-436.

3. Champ CE, Volek JS, Siglin J, Jin L, et al. Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: are dietary recommendations supported by the data // *Int. J. Breast Cancer*. 2012: 506868.
4. Daud II, Scott ME, Ma Y, Shiboski S, Farhat S. & Moscicki AB. Association between Toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence // *Int J Cancer*. 2011. Vol. 128. P. 879–886.
5. Fang F, Yao L, Yu XJ, Yu L, et al. TNF alpha -308 G/A polymorphism is associated with breast cancer risk: a meta-analysis involving 10,184 cases and 12,911 controls // *Breast Cancer Res. Treat*. 2010. 122: 267-271.
6. Fehri E, Ennaifer E, Bel Haj Rhouma R, Guizani-Tabbane L, Guizani I, Boubaker S. The role of Toll-like receptor 9 in gynecologic cancer // *Curr Res Transl Med*. 2016. Vol. 64(3). P. 155-159.
7. Hasan UA, Zannetti C, Parroche P, Goutagny N, Malfroy M, Roblot G, et al. The human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces a transcriptional repressor complex on the Toll-like receptor 9 promoter // *J Exp Med*. 2013. 210(7). 1369–87.
8. Kalantari M, Chase DM, Tewari KS, Bernard HU. Recombination of human papillomavirus-16 and host DNA in exfoliated cervical cells: a pilot study of L1 gene methylation and chromosomal integration as biomarkers of carcinogenic progression // *J. Med. Virol*. 2010. V. 82. ?. 311–320.
9. Kondo S, Sauder DN. Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 1 (p55) is a main mediator for TNF- $\alpha$ -induced skin inflammation // *Eur. J. Immunol*. 1997. 27: 1713–18.
10. Lai ZZ, Ni-Zhang, Pan XL, Song L. Toll-like receptor 9 (TLR9) gene polymorphisms associated with increased susceptibility of human papillomavirus-16 infection in patients with cervical cancer // *J Int Med Res*. 2013. V. 41(4). P. 1027-1036.
11. Martínez-Campos C, Bahena-Román M, Torres-Poveda K, Burguete-García AI, Madrid-Marina V. TLR9 gene polymorphism -1486T/C (rs187084) is associated with uterine cervical neoplasm in Mexican female population // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017. V. 143(12). P. 2437-2445.
12. Mirabello L, Sun C, Ghosh A, Rodriguez AC, Schiffman M, Wentzensen N, Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Lorincz A, Burk RD. Methylation of human papillomavirus type 16 genome and risk of cervical precancer in a Costa Rican population // *J. Natl. Cancer Inst*. 2012. V. 104. ?. 556–565.

13. Ng MT, Van't Hof R, Crockett JC, Hope ME., Berry S, Thomson J, McLean MH, McColl KE, El-Omar EM, Hold GL. Increase in NF- $\kappa$ B binding affinity of the variant C allele of the Toll-like receptor 9 - 1237T/C polymorphism is associated with *Helicobacter pylori*-induced gastric disease // *Infect Immun*. 2010. V. 78. – P. 1345–52.
14. Oliveira LB, Louvanto K, Ramanakumar AV, Franco EL, Villa LL, Ludwig–McGill Cohort Study. Polymorphism in the promoter region of the Toll-like receptor 9 gene and cervical human papillomavirus infection // *J Gen Virol*. 2013. V. 94. P. 1858–1864.
15. Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer // *Nat Rev Cancer*. 2009. V. 9 (1). P. 57-63.
16. Shen C, Sun H, Sun D, Xu L, et al. Polymorphisms of tumor necrosis factor- $\alpha$  and breast cancer risk: a metaanalysis // *Breast Cancer Res Treat*. 2011. 126: 763-770.
17. Wall AA, Condon ND, Luo L, Stow JL. Rab8a localisation and activation by Toll-like receptors on macrophage macropinosomes // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2019. V. 374(1765). 20180151.
18. Wang N, Yin D, Zhang S, Wei H, Wang S, Zhang Y, Lu Y, Dai S, Li W, Zhang Q, Zhang Y. TNF- $\alpha$  rs1800629 polymorphism is not associated with HPV infection or cervical cancer in the Chinese population // *PLoS One*. 2012. V. 7(9).-e45246.
19. Yang X, Cheng Y, Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review // *Signal Transduct Target Ther*. 2017. V. 2. P. 17055.
20. Zhang C, Yang Z, Luo P, Li T, Wang S, Sun F, Gong P, Mei B. Association of TLR4 and TLR9 gene polymorphisms with cervical HR-HPV infection status in Chinese Han population // *BMC Infect Dis*. 2023. V. 23(1). P. 152.
21. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // *J Natl Cancer Inst*. 2000. V. 92. P. 690–698.