

Article/Review

ASSOCIATION OF THE PRO72ARG (RS1042522) POLYMORPHISM OF THE TP53 GENE WITH THE DEVELOPMENT OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS IN THE KHOREZM REGION

M.U.Zhumabaeva¹  K.T.Boboiev²  R.Zh.Matmurodov³  Sh.R.Zhumanazarova³ 

1. Khorezm Regional Multidisciplinary Medical Center, Khorezm, Uzbekistan.

2. Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan

3. Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan.

Abstract.

Objective: To evaluate the impact of allele and genotype variants of the Pro72Arg (rs1042522) polymorphism of the TP53 gene on the development of myeloproliferative neoplasms (MPNs). **Materials and methods:** The study involved 110 patients with clinically and genetically confirmed cases of Ph-positive and Ph-negative MPNs, examining the role of the Pro72Arg (rs1042522) polymorphism of the TP53 gene in the development and prognosis of MPNs. Among them, 34 patients (CML – 26, IP – 7, IT-1) resided in ecologically unfavorable regions of the Khorezm region near the Aral Sea (Group I), and 76 patients (CML – 40, IP – 24, IT – 10, PMF – 2) lived in relatively favorable areas within the Khorezm region (Group II). DNA samples from 105 unrelated healthy individuals of Uzbek ethnicity were used as controls. **Results:** The results showed that the Pro allele is associated with an increased likelihood of developing diseases, while the high frequency of the Arg allele in the control group suggests a protective effect ($\chi^2 = 12.4$; $p = 0.01$). The Pro/Pro genotype was significantly common in patients from unfavorable regions of Xorezm region ($\chi^2=5.6$; $p=0.03$; $RR=3.6$; 95%CI: 1.05-12.38;), statistical indicators of this genotype indicate its potential association with an increased risk of the disease, the presence of which increases the risk of developing MPN by more than 4 times (OR=4.2; 95%CI:1.27-13.57); whereas the Pro/Arg genotype ($\chi^2 = 5.9$; $p = 0.03$) was significantly associated with an increased risk of disease, raising the risk of developing MPNs by more than 2 times (OR = 2.1; 95% CI: 1.15-3.77). The Arg/Arg genotype ($\chi^2 = 11.1$; $p = 0.01$), on the other hand, was associated with a protective effect, with its high frequency in the control group confirming its role as a factor that reduces the risk of disease.

Key words: Pro72Arg polymorphism of the TP53 gene, rs1042522, MPN, molecular genetics, gene mutations and cancer, prognosis of myeloproliferative disorders.

Миелопролиферативные неоплазии (МПН) представляют собой группу клональных заболеваний кроветворной системы, характеризующихся неконтролируемой пролиферацией миелоидных клеток [1]. Генетические факторы играют ключевую роль в их патогенезе, определяя как предрасположенность к заболеванию, так и его клиническое течение [2].

Один из наиболее изучаемых генов, вовлеченных в контроль клеточного цикла и апоптоза, – TP53, который кодирует белок p53. Полиморфизм Pro72Arg (rs1042522), обусловленный заменой пролина на аргинин в 72-й позиции p53, может изменять его функциональную активность [3]. Известно, что Arg-аллель обладает более высокой проапоптотической активностью, тогда как Pro-аллель может способствовать клеточной выживаемости, что теоретически может влиять на риск и течение МПН [4].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных роли TP53 в онкогенезе, данные о его полиморфизме Pro72Arg в контексте миелопролиферативных неоплазий остаются ограниченными и противоречивыми. Выявление возможных ассоциаций между данным полиморфизмом и развитием МПН может не только углубить понимание молекулярных

механизмов заболевания, но и внести вклад в разработку персонализированных подходов к диагностике и лечению. В связи с этим изучение полиморфизма Pro72Arg гена TP53 в контексте миелопролиферативных неоплазий является актуальной задачей современной онкогематологии.

Цель исследования. Оценить роль полиморфизма Pro72Arg гена TP53 в развитии МПН в неблагоприятном регионе Хорезмской области.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 110 больных с клинически, цитогенетически и молекулярно-генетически подтвержденным диагнозом МПН (Ph- позитивный и Ph- негативный). Из них 34 больных (ХМЛ -26, ИП -7, ИТ-1) проживали в неблагоприятных районах Хорезмской области (I-подгруппа) и n=76 пациентов (ХМЛ -40, ИП-24, ИТ-10 и ПМФ-2) в относительно благоприятных регионах республики в числе Хорезмской области (II-подгруппа). В качестве контроля использовали образцы ДНК условно здоровых неродственных лиц узбекской национальности (n=105). Выделение геномной ДНК из периферической крови осуществляли с использованием набора DiaRex® Plant Genomi DNA Extraction Kit (DIAGEN, Турция). ПЦР анализ биомаркера Pro72Arg гена TP53 проводили с применением коммерческих наборов ООО НПФ Ли-тех (Россия) и GenMAP (Турция). ПЦР амплификацию проводили с использованием приборов Rotor Gene Q (Quagen) и CFX96 C10000 Touch (BioRad).

В исследовании роли полиморфизма Pro72Arg (rs1042522) в развитии миелопролиферативных неоплазий, анализ ассоциаций был проведен при помощи сравнения двух выборок (пациентов и условно-здоровых лиц) по модели «case-control». Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением программного пакета Open Epi V.9.2, и приложения «SNPStats». Для проверки соответствия генотипов равновесному распределению Харди-Вайнберга (PXB), а также для сопоставления группы пациентов и контрольной выборки использовался критерий χ^2 .

Результаты исследования. В исследовании частот аллелей и генотипов полиморфизма Pro72Arg гена TP53 распределения в основной и контрольной группах соответствуют законам Харди-Вайнберга. В исследованных выборках пациентов и контроля фактическое полученное распределение генотипов полиморфизма Pro72Arg гена TP53 соответствует теоретически ожидаемому при PXB ($p>0.05$).

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель Pro значимо преобладала в основной группе пациентов, а его частота составила 31,4% против 16,7% ($\chi^2=12,4$; $p=0,01$; OR=2,3; 95%CI:1,44-3,62), а аллель Arg наоборот, значимо преобладала в контрольной группе, его частота составила 83,3% против 68,6%, соответственно ($\chi^2=12,4$; $p=0,01$; OR=0,4; 95%CI:0,28-0,69).

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 показали значимые различия между основной группой пациентов и контрольной группой. Аллель Pro значительно преобладала в основной группе, что указывает на возможное повышение риска заболевания, то же время, аллель Arg значительно преобладала в контрольной группе, что может свидетельствовать о защитной роли этого аллеля.

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в основной группе пациентов и в группе условно-здоровых лиц показали, гомозиготный генотип Pro/Pro преобладал в основной группе по сравнению с контрольной группой, с частотой 11,8% против 4,9%, соответственно; ($\chi^2=3,3$; $p=0,10$; OR=2,6; 95%CI:0,92-7,34). Гетерозиготный генотип Pro/Arg также, значимо преобладал в основной группе с частотой 39,1% против 23,5%, соответственно; ($\chi^2=5,9$; $p=0,03$; OR=2,1; 95%CI:1,15-3,77). Гомозиготный генотип Arg/Arg наоборот, чаще встречался в контрольной группе с частотой 71,6% против 49,1%, соответственно; ($\chi^2=11,1$; $p=0,01$; OR=0,4; 95%CI:0,22-0,67).

Статистические данные указывают на то, что, хотя генотип Pro/Pro более распространен в основной группе пациентов, статистическая значимость не достигает уровня, который бы подтвердил эту ассоциацию. Однако, отношение риска и отношение шансов предполагают

потенциальную связь с повышенным риском заболевания. Гетерозиготный генотип Pro/Arg значительно более распространён в основной группе пациентов по сравнению с контрольной. Статистическая значимость ($p = 0,03$) подтверждает связь между этим генотипом и повышенным риском заболевания. Отношение риска и отношение шансов также поддерживают предположение о том, что генотип Pro/Arg может быть связан с увеличением вероятности развития заболевания. Гомозиготный генотип Arg/Arg значительно чаще встречается в контрольной группе по сравнению с основной группой пациентов. Статистическая значимость ($p = 0,01$) подтверждает защитный эффект этого генотипа, отношение шансов также подтверждают, что генотип Arg/Arg может быть связан с уменьшением вероятности развития заболевания, что указывает на его потенциальную защитную роль.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в группе Неблагоприятные регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель Pro значимо преобладала в группе Неблагоприятные регионы по сравнению с контрольной группой, а его частота составила 41,2% против 16,7% ($\chi^2=17,4$; $p=0,01$; OR=3,5; 95%CI:1,94-6,3), а аллель Arg наоборот, значимо преобладала в контрольной группе, его частота составила 83,3% против 58,8%, соответственно ($\chi^2=17,4$; $p=0,01$; OR=0,3; 95%CI:0,16-0,51). Эти данные свидетельствуют о потенциальной связи аллеля Pro с повышенным риском заболеваний в группе неблагоприятные регионы, в то время как аллель Arg имеет защитный эффект.

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в группе неблагоприятные регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что гомозиготный генотип Pro/Pro значимо преобладал в группе неблагоприятные регионы по сравнению с контрольной группой, с частотой 17,6% против 4,9%, соответственно; ($\chi^2=5,6$; $p=0,03$; OR=4,2; 95%CI:1,27-13,57). Гетерозиготный генотип Pro/Arg также, значимо преобладал в группе неблагоприятные регионы с частотой 41,7% против 23,5%, соответственно; ($\chi^2=6,8$; $p=0,01$; OR=2,9; 95%CI:1,3-6,49). Гомозиготный генотип Arg/Arg наоборот, значимо чаще встречался в контрольной группе по сравнению с группой неблагоприятные регионы, с частотой 71,6% против 35,3%, соответственно; ($\chi^2=14,3$; $p=0,01$; OR=0,2; 95%CI:0,1-0,48).

Статистические данные указывают на то, что гомозиготный генотип Pro/Pro значительно связан с повышенным риском заболевания. Статистическая значимость ($p = 0,03$) подтверждает эту ассоциацию, а отношение риска и отношение шансов показывают, что наличие генотипа Pro/Pro может значительно увеличивать вероятность заболевания по сравнению с другими генотипами. Гетерозиготный генотип Pro/Arg также связан с увеличением риска заболевания. Статистическая значимость ($p = 0,01$) подтверждает эту ассоциацию. При этом отношение шансов (OR = 2,9) говорит о том, что наличие этого генотипа увеличивает вероятность заболевания почти в 3 раза, хотя доверительный интервал (0,66-6,03) указывает на некоторую неопределенность в оценке риска. Гомозиготный генотип Arg/Arg связан с уменьшением риска заболевания. Статистическая значимость ($p = 0,01$) подтверждает эту ассоциацию. Отношение шансов (OR = 0,2) говорит о том, что наличие этого генотипа снижает вероятность заболевания в 5 раз по сравнению с другими генотипами.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в группе другие регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что аллель Pro значимо преобладала в группе другие регионы по сравнению с контрольной группой, а его частота составила 27,0% против 16,7% ($\chi^2=5,6$; $p=0,03$; OR=1,8; 95%CI:1,11-3,07), а аллель Arg наоборот, значимо преобладала в контрольной группе, его частота составила 83,3% против 73,0%, соответственно ($\chi^2=5,6$; $p=0,03$; OR=0,5; 95%CI:0,33-0,9). Эти данные указывают на то, что аллель Pro значительно связан с увеличением риска заболевания в группе другие регионы. Статистическая значимость ($p = 0,03$) подтверждает эту ассоциацию. Отношение шансов (OR = 1,8) говорит о том, что наличие аллеля Pro увеличивает вероятность заболевания почти в 1,8. Статистические данные указывают на то, что аллель Arg может иметь защитный эффект в отношении заболевания.

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в группе другие регионы и в группе условно-здоровых лиц показали, что гомозиготный генотип Pro/Pro преобладал в группе другие регионы по сравнению с контрольной группой, с частотой 9,2% против 4,9%, соответственно; ($\chi^2=1,3$; $p=0,30$; $OR=2,0$; $95\%CI:0,61-6,34$). Гетерозиготный генотип Pro/Arg также, преобладал в группе Другие регионы с частотой 35,5% против 23,5%, соответственно; ($\chi^2=3,1$; $p=0,10$; $OR=1,8$; $95\%CI:0,93-3,44$). Гомозиготный генотип Arg/Arg наоборот, чаще встречался в контрольной группе по сравнению с группой другие регионы, с частотой 71,6% против 55,3%, соответственно; ($\chi^2=5,1$; $p=0,03$; $OR=0,5$; $95\%CI:0,26-0,91$). В целом, статистические данные указывают на преобладание генотипов Pro/Pro и Pro/Arg в группе другие регионы, однако результаты не являются статистически значимыми. Напротив, генотип Arg/Arg ассоциируется с защитным эффектом.

Результаты анализа частоты распределения аллелей полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в группах неблагоприятные и другие регионы показали, что аллель Pro значимо преобладала в группе неблагоприятные регионы по сравнению с группой другие регионы, а ее частота составила 41,2% против 27,0% ($\chi^2=4,4$; $p=0,05$; $OR=1,9$; $95\%CI:1,04-3,44$), а аллель Arg наоборот, значимо преобладала в группе другие регионы, ее частота составила 73,0% против 58,8%, соответственно ($\chi^2=4,4$; $p=0,05$; $OR=0,5$; $95\%CI:0,29-0,96$). Статистические данные показывают, что аллель Pro ассоциирован с повышенным риском заболевания в группе неблагоприятные регионы, в то время как аллель Arg может оказывать защитное влияние в группе другие регионы.

Результаты анализа частоты распределения генотипов полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 на наличие различий в их распределении в группах неблагоприятные и другие регионы показали, что гомозиготный генотип Pro/Pro преобладал в группе неблагоприятные регионы по сравнению с группой другие регионы, с частотой 17,6% против 9,2%, соответственно; ($\chi^2=1,6$; $p=0,30$; $OR=2,1$; $95\%CI:0,66-6,72$). Гетерозиготный генотип Pro/Arg также, преобладал в группе неблагоприятные регионы по сравнению с группой другие регионы, его частота составила 47,1% против 35,5%, соответственно; ($\chi^2=1,3$; $p=0,30$; $OR=1,6$; $95\%CI:0,71-3,66$). Гомозиготный генотип Arg/Arg наоборот, чаще встречался в группе другие регионы по сравнению с группой неблагоприятные регионы, с частотой 55,3% против 35,3%, соответственно; ($\chi^2=3,7$; $p=0,10$; $OR=0,4$; $95\%CI:0,19-1,01$). Статистические данные показывают преобладание генотипов Pro/Pro и Pro/Arg в группе неблагоприятные регионы, однако результаты не достигают статистической значимости. Генотип Arg/Arg, наоборот, может быть связан с защитным эффектом в группе другие регионы.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают важность полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 как потенциального маркера риска заболеваний. Согласно полученным данным, аллель Pro ассоциирован с увеличением вероятности развития заболеваний, высокая частота аллель Arg в контрольной группе свидетельствует о его защитном эффекте ($\chi^2=17,4$; $p=0,01$). Генотип Pro/Pro был значимо распространен у пациентов с неблагоприятных регионов Хорезмской области ($\chi^2=5,6$; $p=0,03$; $95\%CI:1,05-12,38$), статистические показатели данного генотипа указывают на его потенциальную связь с повышенным риском заболевания, наличие которого увеличивает риск развития МПН более чем в 4 раза ($OR=4,2$; $95\%CI:1,27-13,57$). Генотип Pro/Arg также оказался статистически значимо связанным с увеличением риска заболевания ($\chi^2=5,9$; $p=0,03$), наличие которого увеличивает риск развития МПН более чем в 2 раза ($OR=2,1$; $95\%CI:1,15-3,77$), генотип Arg/Arg ($\chi^2=11,1$; $p=0,01$), наоборот, ассоциировался с защитным эффектом, его высокая частота в контрольной группе подтверждает его роль как фактора, уменьшающего риск заболеваний.

Обсуждение. Полиморфизм Pro72arg гена TP53 играет важную роль в патогенезе миелопролиферативных неоплазий (МПН). Этот полиморфизм, представляющий собой замену пролина на аргинин в позиции 72, влияет на функциональные свойства белка p53, который участвует в регуляции клеточного цикла, апоптозе и поддержании геномной стабильности [5]. Разные аллели могут по-разному активировать пути апоптоза, что приводит к различиям в

предрасположенности к опухолевым заболеваниям [6]. Исследования показывают, что носители определённых аллелей имеют более высокий риск развития миелопролиферативных заболеваний, таких как полицитемия вера и эссенциальная тромбоцитемия, из-за нарушений в регуляции клеточного роста и дифференцировки [7]. Полученные результаты анализа полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 подтверждают выводы ряда предыдущих исследований, указывающих на связь аллеля Pro с повышенным риском заболеваний [8, 9, 10]. Например, работа Diakite et al. (2020) также продемонстрировала, что аллель Pro значительно преобладает среди пациентов с онкологическими заболеваниями, что согласуется с нашими данными [11]. В то же время, исследования Shen et al. (2020) показали, что аллель Arg имеет защитное действие, что подтверждается нашим наблюдением о его высоком уровне в контрольной группе [12]. Наша находка о статистически значимом преобладании генотипа Pro/Arg в группе пациентов также находит поддержку в исследовании Ahmed, S. et al. (2023), где было установлено, что этот генотип ассоциируется с увеличением риска развития опухолей [13]. В целом, наши результаты подтверждают существующие данные, подчеркивая важность полиморфизма Pro72Arg в гене TP53 как ключевого фактора в патогенезе различных заболеваний, и требуют дальнейшего изучения для выяснения механизма его действия.

List of references

- [1] Schulz E, Sill H. The TP53 Pro72Arg SNP in de novo acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017 May;102(5): e214-e215. doi: 10.3324/haematol.2017.165019. PMID: 28458254; PMCID: PMC5477628.
- [2] Mohammad Salman Akhtar, Raed A. Alharbi, Genetic association of TP53 Pro72Arg polymorphism (rs1042522) in Leukemia: An updated meta-analysis of 10 case-control studies, *Human Gene*, Volume 34, 2022, 201130, ISSN 2773-0441, <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2022.201130>.
- [3] Tefferi A, Abdelmagid M, Loscocco GG, Fathima S, Begna KH, Al-Kali A, Foran J, Palmer J, Badar T, Patnaik MM, Reichard KK, He R, Zepeda Mendoza CJ, Shah M, Orazi A, Arber DA, Pardanani A, Vannucchi AM, Hiwase D, Gangat N, Guglielmelli P. TP53 Mutations in Myeloproliferative Neoplasms: Context-Dependent Evaluation of Prognostic Relevance. *Am J Hematol*. 2025 Jan 28. doi: 10.1002/ajh.27609. Epub ahead of print. PMID: 39873146.
- [4] Fischer M. Census and evaluation of p53 target genes. *Oncogene*. 2017 Jul 13;36(28):3943-3956. doi: 10.1038/onc.2016.502. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28288132; PMCID: PMC5511239.
- [5] Xiang Zhou, Qian Hao, Hua Lu, Mutant p53 in cancer therapy—the barrier or the path, *Journal of Molecular Cell Biology*, Volume 11, Issue 4, April 2019, Pages 293–305, <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy072>
- [6] Yi K, Yang L, Lan Z, Xi M. The Association Between p53 Codon 72 Polymorphism and Endometrial Cancer Risk: A System Review and Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Jul;26(6):1121-8. doi: 10.1097/IGC.0000000000000725. PMID: 27327151.
- [7] Garde-García H, Redondo-González E, Maestro-de Las Casas M, Fernández-Pérez C, Moreno-Sierra J. Biomarkers and intermediate-high risk non-muscle invasive bladder cancer: a multivariate analysis of three different cellular pathways with pronostic implications. *Clin Transl Oncol*. 2021 Apr;23(4):840-845. doi: 10.1007/s12094-020-02476-7. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32839927.
- [8] Roshani D, Abdolahi A, Rahmati S. Association of p53 codon 72 Arg>Pro polymorphism and risk of cancer in Iranian population: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2017 Dec 27;31:136. doi: 10.14196/mjiri.31.136. PMID: 29951436; PMCID: PMC6014797.
- [9] Saima Saleem, et al. P53 (Pro72Arg) polymorphism associated with the risk of oral squamous cell carcinoma in gutka, niswar and manpuri addicted patients of Pakistan, *Oral Oncology*, Volume 49, Issue 8, 2013, Pages 818-823, ISSN 1368-8375, <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.04.004>.
- [10] Drokow EK, Chen Y, Waqas Ahmed HA, Oppong TB, Akpabla GS, Pei Y, Kumah MA, Neku EA, Sun K. The relationship between leukemia and TP53 gene codon Arg72Pro polymorphism: analysis in a multi-ethnic population. *Future Oncol*. 2020 May;16(14):923-937. doi: 10.2217/fon-2019-0792. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301350.
- [11] Diakite, B., Kassogue, Y., Dolo, G. et al. p.Arg72Pro polymorphism of P53 and breast cancer

risk: a meta-analysis of case-control studies. BMC Med Genet 21, 206 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01133-8>

[12] Shen, CC., Cheng, WY., Lee, CH. et al. Both p53 codon 72 Arg/Arg and pro/Arg genotypes in glioblastoma multiforme are associated with a better prognosis in bevacizumab treatment. BMC Cancer 20, 709 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07210-8>

[13] Ahmed, S., Safwat, G., Moneer, M.M. et al. Prevalence of TP53 gene Pro72Arg (rs1042522) single nucleotide polymorphism among Egyptian breast cancer patients. Egypt J Med Hum Genet 24, 24 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43042-023-00405-1>