

Полиморфизм гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки

А.Л. Потапов¹, А.Д. Каприн¹, С.А. Иванов¹, А.В. Бояркина¹, Н.Ю. Новиков¹, Р.Р. Геворкян², И.П. Костюк¹

¹Медицинский радиологический научный центр им А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 249031 Обнинск, ул. Королева, 4;

²ГБУЗ РК «Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко»; Россия, 295034 Симферополь, ул. Киевская, 69

Контакты: Александр Леонидович Потапов ALP8@yandex.ru

Цель исследования – оценить распределение аллелей однонуклеотидного полиморфизма 118A>G гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) у пациентов со злокачественными новообразованиями и доброкачественными заболеваниями почек.

Материалы и методы. Проанализированы данные 100 пациентов, перенесших операции на почке. Пациенты были ретроспективно разделены на группы злокачественных новообразований ($n = 29$) и доброкачественных заболеваний ($n = 71$) почек.

Результаты. Частота злокачественных новообразований почек была выше в группе гомозиготных носителей 118AA по сравнению с группой AG + GG (36,4 % против 14,7 %; $p = 0,035$).

Заключение. Однонуклеотидный полиморфизм 118A>G гена OPRM1 может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки.

Ключевые слова: опиоидный $\mu 1$ -рецептор, полиморфизм, злокачественное новообразование почки

Для цитирования: Потапов А.Л., Каприн А.Д., Иванов С.А. и др. Полиморфизм гена опиоидного $\mu 1$ -рецептора (OPRM1) может иметь значение в генезе злокачественных новообразований почки. Онкоурология 2019;15(3):42–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-42-45

Polymorphism of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm

A.L. Potapov¹, A.D. Kaprin¹, S.A. Ivanov¹, A.V. Boiarkina¹, N.Yu. Novikov¹, R.R. Gevorkyan², I.P. Kostyuk¹

¹A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 4 Koroleva St., Obninsk 249031, Russia;

²N.A. Semashko Republican Clinical Hospital; 69 Kievskaya St., Simferopol 295034, Russia

Objective: to evaluate alleles distribution of single nucleotide polymorphism 118A>G of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene in patients with renal neoplasm and benign diseases.

Materials and methods. 100 consecutive patients after renal surgeries retrospectively divided into groups with neoplasm ($n = 29$) and benign diseases ($n = 71$).

Results. The incidence of renal neoplasm was much higher in homozygous 118A patients than in AG + GG group (36.4 % vs. 14.7 %; $p = 0.035$).

Conclusion. Single nucleotide polymorphism 118A>G OPRM1 gene may be of value in genesis of renal neoplasm.

Key words: $\mu 1$ -opioid receptor, polymorphism, renal neoplasm

For citation: Potapov A.L., Kaprin A.D., Ivanov S.A. et al. Polymorphism of $\mu 1$ -opioid receptor (OPRM1) gene may be of value in genesis of renal malignant neoplasm. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(3):42–5.

В последние годы в медицинской литературе все шире обсуждается роль опиоидного μ -рецептора 1-го типа (OPRM1) в развитии и течении различных онкологических заболеваний. Его экспрессия изучается при опухолях легких, желудка, предстательной железы и других локализаций [1–3]. Основная идея этих работ заключается в том, что количество данных рецепторов

на мембранах опухолевой клетки прямо коррелирует со степенью прогрессирования заболевания и отрицательно влияет на его прогноз. С учетом результатов приведенных исследований, а также наличия фармакологических антагонистов некоторые авторы предлагают рассматривать OPRM1 как возможный объект для таргетной терапии [4].

Ген, кодирующий структуру OPRM1, обладает полиморфизмом. Наиболее широко изучаемой является точечная мутация (single nucleotide polymorphism, SNP), сопровождающаяся заменой аденина (A) на гуанин (G) в позиции 118 нуклеотидной последовательности – SNP 118A>G. У носителей мутантного аллеля G снижается степень экспрессии рецептора и меняется его сродство к лигандам – экзогенным и эндогенным опиоидам [5]. Сообщается, что эта мутация может иметь прогностическое значение у пациентов с раком пищевода и молочной железы, хотя данные отдельных публикаций противоречивы [6–9].

Ранее нами было проведено исследование влияния SNP 118A>G гена OPRM1 на качество периоперационной анальгезии у пациентов, оперируемых на почке [10]. Среди всей урологической патологии злокачественные новообразования (ЗНО) почки считаются одними из наиболее опасных. В России только в 2013 г. от данной группы заболеваний умерли 8459 пациентов [11]. Поэтому изучение новых молекулярно-генетических факторов прогноза возникновения опухолей указанной локализации является актуальной задачей.

Цель исследования – оценить распределение частот аллелей SNP 118A>G гена OPRM1 в группах пациентов со ЗНО и доброкачественными заболеваниями почки.

Материалы и методы

У 100 пациентов, последовательно прооперированных на почке, определены варианты SNP 118A>G гена OPRM1. Использовали метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (термоциклер Rotor Gene, Corbett, Австралия). Последовательность экзона 1 гена OPRM1 амплифицировали с применением специфических фирменных зондов (Applied Biosystems, США) и праймеров: F – 5-GGTCAACTTGTCCCACTTAGATCGC-3; R – 5-AATCACATACATGACCAGGAAGTTT-3.

Распределение частот аллелей (AA, AG, GG) было проверено на соответствие закону Харди–Вайнберга.

Ретроспективно в зависимости от вида патологии, послужившей причиной оперативного вмешательства, пациенты были разделены на 2 группы: 1-я (n = 71) – доброкачественные заболевания, 2-я (n = 29) – ЗНО почки.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 6.0 и MedStat 4. Использовали χ^2 -критерии Пирсона с поправкой Йетса и Фишера. Для каждой группы носителей соответствующих аллелей рассчитан относительный риск развития рака почки с 95 % доверительными интервалами. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди пациентов, находившихся под наблюдением, выявлены все возможные аллельные варианты SNP 118A>G гена OPRM1: AA – 66 %, AG – 24 %, GG – 10 %.

Таким образом, группа носителей мутантного аллеля G (AG + GG) составила 34 %. Данное распределение не соответствовало закону Харди–Вайнберга ($\chi^2 = 9,04$; $p < 0,01$).

Группы пациентов, сформированные по признаку наличия онкологического заболевания, были сопоставимы по возрасту, но выявлены статистически значимые различия по половому составу и частоте встречаемости аллельных вариантов SNP 118A>G (табл. 1).

Факт преобладания мужчин в группе пациентов со ЗНО почки не является новым и отражает давно известную тенденцию. Например, среди всех впервые выявленных случаев данного заболевания в 2013 г. мужчины составили 11 442 человека, женщины – 9450 [11]. Наличие статистически значимых различий частоты носительства SNP 118A>G гена OPRM1 делает обоснованной оценку риска развития рака почки в зависимости от наличия мутантного аллеля G. Установлено, что частота данного заболевания существенно выше в группе гомозиготных носителей считающегося нормальным («дикого») аллеля A (табл. 2).

G-протеин-ассоциированные рецепторы (G protein-coupled receptors, GPCRs) представляют собой самое большое семейство поверхностных клеточных рецепторов, осуществляющих передачу внутриклеточных сигналов и выполняющих большое количество физиологических функций, в том числе связанных с биологией опухолевого роста [12]. OPRM1 также относится к семейству GPCRs, его основной функцией считается обеспечение состояния анальгезии при взаимодействии с природным лигандом – β -эндорфином. Данный рецептор также является главной мишенью для действия многих наркотических анальгетиков (морфин, фентанил, кодеин

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов
Table 1. Characteristics of the examined patients

| Характеристика Characteristic | 1-я группа (n = 71) 1 st group (n = 71) | 2-я группа (n = 29) 2 nd group (n = 29) |
|--|---|---|
| Возраст (M ± m), лет Age (M ± m), years | 56,0 ± 1,7 | 57,8 ± 1,8 |
| Пол, n (%): Sex, n (%): | | |
| мужской male | 25 (35,2) | 22 (75,7) |
| женский female | 46 (64,8) | 7 (24,1) * |
| Аллельные варианты, n (%): Allelic variants, n (%): | | |
| AA | 42 (59,2) | 24 (82,8) ** |
| AG + GG | 29 (40,8) | 5 (17,2) ** |

* $p < 0,001$.

** $p = 0,043$.

Таблица 2. Относительный риск развития рака почки у носителей различных аллельных вариантов SNP 118A>G гена OPRM1

Table 2. Relative risk of renal cancer in people with different SNP 118A>G allelic variants of the OPRM1 gene

| Характеристика Characteristic | AA | AG + GG | Относительный риск (95 % доверительный интервал) Relative risk (95 % confidence interval) |
|---|-----------|----------|---|
| Всего пациентов, <i>n</i> Total number of patients, <i>n</i> | 66 | 34 | 2,47 (1,04–5,90)* |
| Злокачественные новообразования почки, <i>n</i> (%) Malignant renal tumors, <i>n</i> (%) | 24 (36,4) | 5 (14,7) | |

**p* = 0,035.

и др.), широко используемых для лечения боли у онкологических пациентов [5].

Стимуляция OPRM1 может запускать ряд внутриклеточных процессов, способствующих росту и метастазированию злокачественных клеток. Воздействие на данный вид рецепторов может приводить к угнетению апоптоза клеток опухоли, параллельной активации рецепторов эпидермального и сосудистого эндотелиального факторов роста (EGF, VEGF), урокиназного активатора плазминогена (uPA) [13]. В опухолевых клетках различные представители семейства GPCRs могут взаимодействовать на этапе внутриклеточной передачи сигнала. Например, в клетках протокового рака поджелудочной железы имеет место образование гетеромеров OPRM1 и SSTR2 (somatostatin receptor 2), которое связано с метастатическим потенциалом опухоли и не наблюдается в нормальной панкреатической ткани [14].

SNP 118A>G гена OPRM1 сопровождается заменой аспарагина на аспарат в положении 40 аминокислотной структуры рецептора (Asn40Asp), что приводит к снижению экспрессии гена, повышению аффинитета к β-эндорфину и уменьшению чувствительности к экзогенным опиоидам [8]. Соответственно, генетически детерминированные изменения структуры OPRM1 влияют на передачу внутриклеточных сигналов. У носителей мутантного аллеля G это может проявляться снижением уровня болевого порога, повышением тревожности и потребности в наркотических анальгетиках для достижения адекватной анальгезии [5, 10]. Аналогичным образом может меняться передача сигналов, связанных с онкогенезом, в результате чего контакт рецептора с лигандом не вызывает всего спектра изменений, способствующих росту и метастазированию опухолевых клеток. С этой точки зрения SNP 118A>G гена OPRM1 может носить протективный характер.

Подобная гипотеза находит подтверждение в нашей работе и ряде других исследований. Полученные данные с большой вероятностью указывают на то, что носительство мутантного аллеля G может быть связано

со снижением риска возникновения ЗНО почки. Аналогичные результаты получены при раке молочной железы и пищевода. А. Bortsov и соавт. провели исследование с участием 2039 пациенток и показали, что у носителей аллеля 118G наблюдается снижение 10-летней летальности при инвазивных формах заболевания [7]. В Южной Корее было проведено исследование с участием 444 женщин и выявлена обратная связь наличия аллеля 118G с риском возникновения рака молочной железы [9]. S. Wang и соавт. провели исследование типа «случай—контроль» с участием 260 пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и контрольной группы, состоящей из 291 человека. Было установлено, что по сравнению с гомозиготными носителями 118G относительный риск возникновения рака пищевода в группе гомозиготных носителей 118A был выше в 3,12 раза [6]. Обсуждение полученных результатов будет неполным, если не упомянуть работу А. Cieślńska и соавт., которые также исследовали группу из 151 пациентки с раком молочной железы и 590 здоровых женщин и получили противоположные результаты. В отличие от предыдущих исследований риск возникновения рака молочной железы был выше в группе носителей мутантного аллеля G [8].

Результаты настоящего исследования имеют минимум 2 существенных ограничения. Это его ретроспективный характер, в результате чего выборки пациентов существенно отличались по размеру, а группа пациентов со ЗНО почки была неоднородна по гистологической структуре. Несмотря на то что наблюдалось абсолютное преобладание светлоклеточного рака почки (93,1 %), выявить статистически значимые различия распределения аллелей в зависимости от типа опухоли не удалось. С этим же может быть связан второй потенциальный недостаток — несоответствие распределения аллелей закону Харди–Вайнберга. Это указывает на то, что обследованная популяция не является идеальной и может находиться под влиянием каких-либо факторов, которые не были учтены.

Несмотря на это, мы считаем, что полученные данные все же имеют научно-практическое значение.

Как минимум они указывают на наличие потенциальной связи SNP 118A>G гена *OPRM1* с риском возникновения ЗНО почки, что делает целесообразным продолжение

изучения указанной мутации как нового молекулярно-генетического фактора прогноза данного заболевания, а возможно, и опухолей другой локализации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Singleton P.A., Mirzapioazova T., Hasina R. et al. Increased μ -opioid receptor expression in metastatic lung cancer. *Br J Anaesth* 2014;113(Suppl 1):i103–8. DOI: 10.1093/bja/aeu165.
- Yao Y.S., Yao R.Y., Zhuang L.K. et al. MOR1 expression in gastric cancer: a biomarker associated with poor outcome. *Clin Transl Sci* 2015;8(2):137–42. DOI: 10.1111/cts.12246.
- Zylla D., Gourley B.L., Vang D. et al. Opioid requirement, opioid receptor expression and clinical outcomes in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 2013;119(23):4103–10. DOI: 10.1002/cncr.28345.
- Singleton P., Moss J., Karp D. et al. The mu opioid receptor: a new target for cancer therapy? *Cancer* 2015;121(16):2681–8. DOI: 10.1002/cncr.29460.
- Mura E., Govony S., Racchi M. et al. Consequences of the 118A>G polymorphism in the *OPRM1* gene: translation from bench to bedside? *J Pain Research* 2013;6:331–53. DOI: 10.2147/JPR.S42040.
- Wang S., Li Y., Liu X. et al. Polymorphism of A118G in μ -opioid receptor gene is associated with risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Int J Clin Oncol* 2013;18(4):666–9. DOI: 10.1007/s10147-012-0441-5.
- Bortsov A., Millikan R., Belfer I. et al. μ -Opioid receptor gene A118G polymorphism predicts survival in patients with breast cancer. *Anesthesiology* 2012;116(4):896–902. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824b96a1.
- Cieślińska A., Sienkiewicz-Szłapka E., Kostyra E. et al. μ -Opioid receptor gene (*OPRM1*) polymorphism in patients with breast cancer. *Tumor Biol.* 2015;36(6):4655–60. DOI: 10.1007/s13277-015-3113-z.
- Oh C.S., Lee S.H., Yoo Y.B. et al. Mu-opioid receptor polymorphisms and breast cancer in a Korean female adult population: a retrospective study. *J Breast Cancer* 2016;19(2):206–9. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.2.206.
- Потапов А.Л., Бояркина А.В. Полиморфизм генов $\mu 1$ -опиоидного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы влияет на предоперационное психологическое состояние пациентов и эффективность послеоперационной анальгезии наркотическими анальгетиками. *Анестезиология и реаниматология* 2015;3:48–51. [Potapov A.L., Boiarkina A.V. M1-opioid receptor and catechol-o-methyltransferase genes polymorphism effects on perioperative psychological condition of the patients and the effectiveness of postoperative analgesia with opioids. *Anesthesiology i reanimatologiya = Anesthesiology and Reanimatology* 2015;3:48–51. (In Russ.)].
- Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
- Bar-Shavit R., Maoz M., Kancharla A. et al. G protein-coupled receptors in cancer. *Int J Mol Sci* 2016;17(8):1320. DOI: 10.3390/ijms17081320.
- Gach K., Wyrebska A., Fichna J., Janecka A. The role of morphine in regulation of cancer cell growth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2011;384(3):221–30. DOI: 10.1007/s00210-011-0672-4.
- Jorand R., Biswas S., Wakefield D.L. et al. Molecular signatures of mu opioid receptor and somatostatin receptor 2 in pancreatic cancer. *Mol Biol Cell* 2016;27(22):3659–72. DOI: 10.1091/mbc.E16-06-0427.

Вклад авторов

А.Л. Потапов, А.Д. Каприн, С.А. Иванов, И.П. Костюк: идея исследования, разработка дизайна исследования, анализ источников литературы и полученных данных, подготовка рукописи;
А.В. Бояркина, Р.Р. Геворкян: набор пациентов, анализ полученных данных;
Н.Ю. Новиков: анализ источников литературы и полученных данных, подготовка рукописи.

Authors' contributions

A.L. Potapov, A.D. Kaprin, S.A. Ivanov, I.P. Kostyuk: research idea and design, analysis of literature and obtained data, article writing;
A.V. Boiarkina, R.R. Gevorkyan: recruitment of patients, analysis of obtained data;
N.Yu. Novikov: analysis of literature and obtained data, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Л. Потапов/A.L. Potapov: <https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>
А.Д. Каприн/A.D. Kaprin: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 25.12.2018. Принята к публикации: 02.08.2019.

Article received: 25.12.2018. Accepted for publication: 02.08.2019.