



Оригинальная статья

Полиморфизм гена *LGALS1* не связан с содержанием галектина-1 в опухолевой ткани и крови у больных раком толстой кишки

Уразова О.И.¹ • Рейнгардт Г.В.^{1,2} • Колобовникова Ю.В.¹ • Курносенко А.В.^{1,2} • Полетика В.С.¹ • Васильева О.А.¹ • Августиневич А.В.³

Уразова Ольга Ивановна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, заведующая кафедрой патофизиологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>. E-mail: urazova.oi@ssmu.ru

Рейнгардт Глеб Вадимович – ассистент кафедры патофизиологии лечебного факультета¹, врач-онколог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3148-0900> ✉ 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация. E-mail: glebreynardt@gmail.com

Колобовникова Юлия Владимировна – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии лечебного факультета, заведующая кафедрой нормальной физиологии медико-биологического факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>. E-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru

Курносенко Анна Васильевна – аспирант кафедры патофизиологии лечебного факультета¹, врач-онколог²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-0298>. E-mail: a.v.kurnosenko@tomonco.ru

Полетика Вадим Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2005-305X>. E-mail: vpoletika@yandex.ru

Васильева Ольга Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры патофизиологии лечебного факультета¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2882-4533>. E-mail: vasiljeva-24@yandex.ru

Августиневич Александра Владимировна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7301-7581>. E-mail: aov862@yandex.ru

Актуальность. Важную роль в патогенезе рака толстой кишки (РТК) играет галектин-1, содержание которого в крови и опухоли может зависеть от полиморфизма промоторной области гена *LGALS1*.

Цель – проанализировать зависимость содержания галектина-1 в ткани опухоли и плазме крови от генотипа полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* у больных РТК.

Материал и методы. Обследованы 70 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом РТК (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра C18–C20) – 39 мужчин и 31 женщина (средний возраст 65,4 ± 5,7 года), находившиеся на стационарном лечении в ОГАУЗ «ТООД» (г. Томск) и НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2020 по 2022 г. Контрольную группу составили 70 здоровых добровольцев – 34 мужчины и 36 женщин (средний возраст 62,3 ± 7,2 года). Материалом исследования была венозная кровь и (у больных РТК) образцы опухолевой ткани. Экспрессию галектина-1 в опухоли определяли иммуногистохимическим методом, концентрацию галектина-1 в плазме крови – иммуноферментным методом. Полиморфные варианты rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* определяли с помощью анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов.

Результаты. Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* у больных РТК и здоровых доноров было сопоставимым ($p > 0,05$). Анализ величины отношения шансов не подтвердил связь между полиморфными вариантами гена *LGALS1* и развитием РТК. При этом

у носителей полиморфизма rs4820294 имелась сильная связь с регионарным метастазированием и степенью дифференцировки опухоли (значение критерия V Крамера более 0,4 при $p < 0,001$). Плазменная концентрация галектина-1 у больных РТК с генотипом AA полиморфизма rs4820294 оказалась выше, чем у здоровых носителей (17,42 против 12,92 нг/мл, $p = 0,040$). Однако статистически значимых различий по содержанию галектин-1-положительных клеток в опухоли и галектина-1 в плазме крови у пациентов с РТК в зависимости от генотипа полиморфных вариантов гена *LGALS1* не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Полиморфизм гена *LGALS1* не связан с развитием РТК, однако у носителей варианта rs4820294 имеется связь с клинико-морфологическими параметрами опухолевого процесса. Внутриопухолевая экспрессия галектина-1 и содержание галектина-1 в крови у пациентов с РТК не зависят от генотипа полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1*.

Ключевые слова: рак толстой кишки, галектин-1, генетический полиморфизм, ген *LGALS1*

Для цитирования: Уразова ОИ, Рейнгардт ГВ, Колобовникова ЮВ, Курносенко АВ, Полетика ВС, Васильева ОА, Августиневич АВ. Полиморфизм гена *LGALS1* не связан с содержанием галектина-1 в опухолевой ткани и крови у больных раком толстой кишки. Альманах клинической медицины. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-006.

Поступила 09.02.2024; доработана 01.04.2024; принята к публикации 05.04.2024; опубликована онлайн 08.04.2024

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2, Российская Федерация

² ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»; 634009, г. Томск, пр. Ленина, 115, Российская Федерация.

³ Научно-исследовательский институт онкологии – филиал ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634009, г. Томск, Кооперативный пер., 5, Российская Федерация



Рак толстой кишки (РТК) – одна из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей в мире, третья по распространенности и вторая по смертности независимо от пола [1]. В Российской Федерации РТК занимает четвертое место в структуре онкологической заболеваемости [2]. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости и смертности ввиду реализации скрининговых программ и появления новых подходов к лечению, РТК остается значимой социально-экономической проблемой [1, 3]. Важную роль в патогенезе РТК играет опухолевое микроокружение, представленное различными сигнальными молекулами и клетками неопухолевой природы [4, 5]. Показано, что опухолевые клетки способны «программировать» опухолевое микроокружение за счет синтеза различных биомолекул, в том числе галектинов [6, 7].

Галектины относятся к семейству растворимых белков-лектинов, особенностью которых является связывание β -галактозидов [8]. Галектины принимают участие во всех основных этапах канцерогенеза, включая возникновение и рост опухоли, опухолевую прогрессию и метастазирование [9–11]. Гиперэкспрессия галектинов опухолевыми клетками характерна для злокачественных опухолей различных локализаций, в том числе для РТК [12–14], и часто коррелирует со стадией рака и прогнозом болезни [6].

Данные литературы об уровне экспрессии галектинов, в частности галектина-1, здоровыми и патологическими клетками противоречивы [15]. Это может быть обусловлено наличием полиморфных вариантов гена галектина-1 (*LGALS1*). Известно, что полиморфизм данного гена влияет на предрасположенность к развитию различных заболеваний как опухолевой, так и неопухолевой природы. В частности, полиморфный вариант rs4820293 *LGALS1* имеет важное значение в развитии миастении гравис [16], а гаплотип rs4820294/rs2899292 *GG LGALS1* связан с повышенной устойчивостью человека к вирусу гриппа H7N9 [17]. Установлено, что генотип AA полиморфизма rs4644 гена галектина-3 ассоциирован со сниженным риском развития дифференцированного рака щитовидной железы [18]. При этом генотипы CA и AA аллельного полиморфизма rs4652 гена галектина-3 значительно чаще встречаются у пациентов с раком желудка [19]. Согласно результатам работы A. Triguero-Martínez и соавт., различные аллельные варианты промоторной области *LGALS1* могут объяснять гетерогенность уровней данного лектина в периферической крови у больных ревматоидным артритом [20].

Цель исследования – проанализировать зависимость содержания галектина-1 в ткани опухоли и плазме крови от генотипа полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* у больных РТК.

Материал и методы

Исследование выполнено в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН О.И. Уразова), в отделении клинко-диагностической лаборатории ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (заведующая – д-р мед. наук А.И. Дмитриева) и центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СибГМУ (заведующая – д-р мед. наук, профессор РАН Е.В. Удут). Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8514/1 от 21.12.2020). Набор пациентов осуществлялся проспективно, данные изучались ретроспективно. У всех обследованных получено информированное согласие на участие в исследовании.

В основную группу вошли 70 пациентов с диагнозом РТК (код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра C18–C20) – 39 мужчин и 31 женщина (средний возраст $65,4 \pm 5,7$ года). Пациенты находились на лечении в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» и Научно-исследовательском институте онкологии Томского НИМЦ в период с 2020 по 2022 г.

Контрольную группу составили 70 здоровых добровольцев (группа здоровья II–IIIa) – 34 мужчины и 36 женщин (средний возраст $62,3 \pm 7,2$ года).

Критериями включения пациентов в исследование были злокачественные новообразования ободочной и прямой кишки I–IV стадии, критериями исключения – предоперационная лучевая терапия и химиотерапия, новообразования других локализаций, хронические инфекционные, аллергические и аутоиммунные заболевания в стадии обострения, а также отказ от участия в исследовании.

Для описания распространенности опухолевого процесса у пациентов с РТК использовали международную классификацию по системе TNM 8-го пересмотра (8th Edition AJCC, 2017 г.). Разделение злокачественных новообразований толстой кишки по степени дифференцировки опухоли выполняли в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Злокачественное новообразование ободочной кишки» (2022) и «Рак прямой кишки» (2022). Группа пациентов с РТК в соответствии с клиническими стадиями



(по классификации TNM 8-го пересмотра) включала: 15 человек с I стадией заболевания (T1–2N0M0), 21 – со II стадией (T3–4N0M0), 22 – с III стадией (T1–4N1–2M0) и 12 – с IV стадией (T1–4N0–2M1). Высокодифференцированные опухоли (G1) были диагностированы у 17 пациентов, умереннодифференцированные (G2) – у 41 пациента и низкодифференцированные (G3) – в 12 случаях.

Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, полученная из локтевой вены у пациентов с РТК и здоровых доноров, а также образцы опухолевой ткани толстой кишки, полученные при операционном вмешательстве у больных РТК.

Оценку полиморфизма гена *LGALS1* проводили методом анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов продуктов амплификации специфических участков генома, полученных в ходе полимеразной цепной реакции, с последующей их визуализацией в ультрафиолетовом свете посредством электрофореза в агарозном геле. Изоляция ДНК выполнялась с использованием наборов “QIAamp DNA Blood Mini Kit” (QIAGEN, США) согласно инструкции производителя. Для полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* размер продуктов составил 220 и 250 п.н. соответственно. После завершения рестрикции детектировались генотипы GG, AA, GA однонуклеотидного полиморфизма.

Экспрессия галектина-1 опухолевыми клетками проводилась на парафиновых срезах тканевых образцов методом иммуногистохимии с применением антител к галектину-1 (поликлональные, кроличьи, рабочее разведение 1:500) (“GeneTex”, США). Для определения концентрации галектина-1 в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» использовали тест-систему “Human Galectin-1 PicoKine ELISA Kit” (“BosterBio”, США).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с применением программы “Statistica for Windows” Version 12.0 (“StatSoft Inc.”, США). При статистическом описании результатов по экспрессии в опухоли и содержанию в крови галектина-1 вычисляли медиану, 25-й и 75-й перцентили. Для проверки соответствия распределения количественных признаков нормальному закону использовали критерий Шапиро – Уилка. С целью сравнительного анализа выборочных данных, имеющих ненормальное распределение, применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни (для независимых выборок). Распределение генотипов по исследованным полиморфным вариантам гена *LGALS1* проверяли на соответствие

равновесию Харди – Вайнберга. Для сравнения основной и контрольной групп по частоте генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* использовали критерий χ^2 Пирсона. Для подтверждения связи генетического полиморфизма с РТК рассчитывали величину отношения шансов (ОШ). Об отсутствии связи между признаками судили по ОШ = 1, об отрицательной связи – по ОШ менее 1, о положительной связи – по ОШ более 1. Для установления связи между номинальными данными, характеризующими клиничко-морфологические признаки опухолевого процесса, и генетическим полиморфизмом рассчитывали коэффициент корреляции V Крамера. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

По результатам исследования аллельного полиморфизма гена галектина-1 (*LGALS1*) у больных РТК и здоровых доноров чаще встречался аллель G полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294. Анализ распределения генотипов показал, что у пациентов с РТК при обоих вариантах полиморфизма (rs4820293 и rs4820294) преобладал гомозиготный генотип по аллелю G над гомозиготным генотипом AA и гетерозиготным генотипом GA. Частота встречаемости генотипов и аллелей соответствовала равновесию Харди – Вайнберга. Закономерность их распределения у здоровых носителей полиморфизма rs4820293 оказалась сопоставимой с таковой при РТК. В случае полиморфизма rs4820294 имелись различия, указывающие на его слабую связь с заболеванием ($p = 0,037$). Однако расчет величины ОШ не подтвердил связь между генотипами и аллелями обоих полиморфных вариантов гена *LGALS1* с развитием РТК – нижняя и верхняя границы значений ОШ были менее и более 1 соответственно (табл. 1).

Дополнительно у больных РТК была проанализирована взаимосвязь между генотипами однонуклеотидных полиморфизмов rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 и клиничко-морфологическими параметрами опухолевого процесса: размером опухоли (T1–4), наличием/отсутствием метастазов в регионарных лимфоузлах (N0–2) и очагов отдаленного метастазирования (M0–1), степенью дифференцировки опухоли (G1–3). При этом обнаруживалась значимая связь генотипов полиморфного варианта rs4820294 гена *LGALS1* с метастазированием опухоли в регионарные лимфатические узлы и дифференцировкой опухолевых клеток ($p < 0,001$). При полиморфизме rs4820293 такого рода связь отсутствовала ($p > 0,05$) (табл. 2).

**Таблица 1.** Распределение генотипов и аллелей rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 у больных раком толстой кишки, абс. (%)

Генотипы и аллели	Группы обследованных		χ^2 ; p	ОШ [95% ДИ]
	больные РТК	здоровые доноры		
Однонуклеотидный полиморфизм rs4820293				
AA	16 (22,8)	15 (21,4)	0,534; 0,062	1,09 [0,49–2,41]
GG	34 (48,6)	31 (44,3)		
GA	20 (28,6)	24 (34,3)		
A	26 (37,1)	27 (38,6)	0,030; 0,862	0,94 [0,47–1,86]
G	44 (62,9)	43 (61,4)		
Однонуклеотидный полиморфизм rs4820294				
GG	32 (45,7)	31 (44,3)	0,189; 0,037	1,05 [0,54–2,06]
AA	12 (17,1)	14 (20,0)		
GA	26 (37,2)	25 (35,7)		
G	45 (64,3)	44 (62,9)	0,031; 0,861	0,94 [0,47–1,87]
A	25 (35,7)	26 (37,1)		

χ^2 – значение критерия χ^2 Пирсона, p – уровень статистической значимости межгрупповых различий, ОШ – значение критерия отношения шансов, отражающее риск развития заболевания с 95% доверительным интервалом (ДИ)

Экспрессия галектина-1 опухолевыми клетками у больных РТК не различалась в зависимости от генотипа полиморфных участков rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1* ($p > 0,05$) (табл. 3).

Содержание галектина-1 в периферической крови у здоровых доноров с гомозиготным генотипом GG было значимо выше, чем при генотипе AA полиморфизма rs4820294 гена галектина-1 ($p = 0,030$). При этом у здоровых носителей генотипа AA данного полиморфизма плазменная концентрация галектина-1 оказалась существенно ниже, чем у носителей того же генотипа с РТК ($p = 0,040$) (табл. 4). Статистически значимых

внутригрупповых различий концентрации галектина-1 в плазме периферической крови в зависимости от носительства определенного генотипа полиморфного варианта rs4820293 или rs4820294 гена *LGALS1* у больных РТК установить не удалось ($p > 0,05$) (см. табл. 4).

Обсуждение

Для злокачественных новообразований различной локализации показана гиперэкспрессия галектина-1 в опухоли, ассоциированная с прогрессией опухолевого процесса. Галектины определяют и в периферической крови, а их плазменная

Таблица 2. Распределение генотипов полиморфизмов rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 у больных раком толстой кишки (количество человек, абс.) в зависимости от клинико-морфологических параметров опухолевого процесса

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	T1–2	T3–4	N0	N1–2	M0	M1	G1	G2	G3
rs4820293	AA	5	11	10	9	12	2	5	19	2
	GG	6	28	11	20	28	7	2	22	2
	GA	4	16	4	16	18	3	4	11	3
V; p		0,133; 0,541		0,254; 0,104		0,076; 0,818		0,161; 0,458		
rs4820294	GG	5	27	6	29	26	6	5	9	6
	AA	2	10	3	9	9	4	6	9	1
	GA	8	18	16	7	23	2	0	34	0
V; p		0,175; 0,341		0,498; < 0,001		0,215; 0,199		0,455; < 0,001		

V – значение критерия V Крамера, p – уровень статистической значимости связи номинальных данных



концентрация может коррелировать с особенностями клинического течения опухолевых заболеваний [6, 21–23]. Высокое содержание галектинов в плазме крови при злокачественных новообразованиях обусловлено их избыточным синтезом как опухолевыми клетками, так и элементами опухолевого микроокружения [24, 25].

Согласно результатам исследования, проведенного нами ранее [26], у больных РТК относительное содержание опухолевых клеток, экспрессирующих галектин-1, составило 23% (11–41), что в 2,1 раза ($p = 0,001$) превышало аналогичный показатель у пациентов с аденомой толстой кишки (11% (8–19)). При этом плазменная концентрация галектина-1 у пациентов с РТК была 16,6 (12,23–20,75) нг/мл ($p = 0,004$), что выше, чем у здоровых доноров (13,74 (12,23–14,79) нг/мл). Обнаруживалась положительная корреляция между концентрацией галектина-1 в плазме крови и численностью галектин-1-положительных опухолевых клеток ($r = 0,59$; $p = 0,002$) [26].

Поскольку в литературе представлены сведения о существовании связи аллельного полиморфизма генов галектинов-1 и -3 с активностью экспрессии кодируемых ими белков и предрасположенностью к определенным (в том числе опухолевым) заболеваниям [16–20], мы предположили, что экспрессия галектина-1 опухолевыми клетками и высокое содержание галектина-1 в периферической крови у больных РТК могут быть генетически детерминированными, а именно ассоциированными с носительством полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1 (*LGALS1*).

В настоящем исследовании при оценке полиморфизма гена *LGALS1* наиболее частым у пациентов с РТК оказался аллель G и генотип GG обоих аллельных вариантов – rs4820293 или rs4820294. В распределении генотипов полиморфизма rs4820294 у здоровых доноров и больных РТК имелись небольшие (указывающие на слабую связь с заболеванием) различия. Однако сходный характер распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs4820293 в контрольной и основной группах исследования при широкой вариабельности значений ОШ для обоих вариантов полиморфизма *LGALS1*, не позволяющих соотнести их с риском развития заболевания, указывает на отсутствие связи rs4820293 и rs4820294 с РТК. Следовательно, полиморфный ген *LGALS1* не является фактором генетической предрасположенности к заболеванию.

Допущение о том, что *LGALS1*-полиморфизм при РТК может определять агрессивный характер роста опухоли и неблагоприятное клиническое течение болезни, подтвердилось только у больных

Таблица 3. Опухолевая экспрессия галектина-1 (% позитивных клеток) у пациентов с раком толстой кишки в зависимости от генотипа полиморфных вариантов гена галектина-1

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	Галектин-1-положительные опухолевые клетки, Me [Q1; Q3], %
rs4820293	AA	21 [5; 37]
	GG	22 [9; 56]
	GA	21 [2; 69]
rs4820294	GG	23 [7; 44]
	AA	20 [10; 51]
	GA	24 [9; 71]

Таблица 4. Концентрация галектина-1 в плазме крови у пациентов с раком толстой кишки в зависимости от генотипа полиморфных вариантов гена галектина-1

Однонуклеотидный полиморфизм	Генотип	Концентрация галектина-1 в плазме крови, Me [Q1; Q3], нг/мл	
		больные РТК	здоровые доноры
rs4820293	AA	17,67 [14,37; 20,05]	12,28 [12,26; 14,05]
	GG	16,21 [15,28; 18,72]	13,63 [13,28; 14,45]
	GA	16,97 [14,57; 18,92]	12,29 [12,23; 14,52]
rs4820294	GG	15,43 [12,23; 19,65]	14,93 [12,78; 14,04] $p_1 = 0,030$
	AA	17,12 [13,45; 20,75]	12,92 [12,89; 14,51] $p_2 = 0,040$
	GA	15,84 [14,65; 19,64]	13,95 [13,92; 15,46]

РТК – рак толстой кишки

p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с показателем у носителей генотипа AA аналогичной группы, p_2 – со сходным генотипом у больных РТК

РТК с полиморфизмом rs4820294, у которых имелась относительно сильная связь его генотипов с регионарным метастазированием и степенью дифференцировки опухоли (значение критерия V Крамера более 0,4 при $p < 0,001$). У больных РТК – носителей полиморфизма rs4820293 – наличие/отсутствие регионарных и отдаленных метастазов, а также размер опухоли и степень дифференцировки опухолевых клеток, характеризующие стадию заболевания, не были связаны с исследуемыми генотипами.

Прямых данных литературы о связи полиморфизма гена галектина-1 с проявлениями опухолевой прогрессии при РТК и раке других локализаций нами не обнаружено. В этой связи на текущем этапе мы можем только констатировать этот факт с дальнейшим его изучением и подтверждением при увеличении объема выборочных данных в группах сравнения.



Вместе с тем результаты измерения плазменной концентрации галектина-1 показали, что у больных РТК с генотипом AA полиморфизма rs4820294 гена *LGALS1* она была существенно выше, чем у здоровых носителей. Однако отсутствие значимых внутригрупповых различий по содержанию галектина-1 в ткани опухоли и плазме крови у обследованных пациентов в зависимости от генотипа полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1*, не связанных (судя по величине ОШ) с заболеванием, свидетельствует о том, что продукция галектина-1 опухолью при РТК не определяется генетическим полиморфизмом. Скорее всего, она служит одним из эволюционных механизмов универсальной (характерной для разных опухолей) стратегии «выживания» опухолевых клеток, зависимым от других факторов.

Известно, что галектины типов 1 и 3 участвуют в агрегации опухолевых клеток и формировании первичного опухолевого очага, стимулируют процессы опухолевой инвазии – клеточно-матриксную адгезию и миграцию опухолевых клеток, неоангиогенез (через активацию экспрессии в опухоли рецептора к сосудисто-эндотелиальному фактору роста – VEGFR). Кроме того, они способны индуцировать опухоль-ассоциированную иммуносупрессию и угнетение противоопухолевого иммунитета через подавление функций и активацию апоптоза эффекторных Т-лимфоцитов

с противоопухолевыми свойствами и экспансию субпопуляций Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), подавляющих клеточно-опосредованный иммунный ответ [6, 27, 28].

Таким образом, функции галектинов разнообразны и направлены на распространение опухоли и ее «ускользание» из-под контроля основных регуляторных систем организма. Исследование роли галектинов в патогенезе опухолевого процесса – безусловно перспективное направление на пути поиска прогностических биомаркеров РТК и других онкозаболеваний, а также разработки новых подходов для предупреждения их прогрессирования.

Заключение

Рак толстой кишки не связан с носительством полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена галектина-1. При этом полиморфизм rs4820294 проявляет сильную связь с клинико-морфологическими параметрами РТК – регионарным метастазированием и степенью дифференцировки опухоли. У носителей полиморфизма rs4820293 такая связь отсутствует. Содержание галектин-1-положительных клеток в опухолевой ткани и концентрация галектина-1 в периферической крови у больных РТК не зависят от генотипа полиморфных вариантов rs4820293 и rs4820294 гена *LGALS1*. Следовательно, аллельный полиморфизм гена *LGALS1* не связан с продукцией галектина-1 опухолью при РТК. ©

Дополнительная информация

Финансирование

Исследования выполнены при финансовой поддержке (в части приобретения лабораторных расходных материалов и химических реактивов) Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МД-2788.2019.7).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

О.И. Уразова – интерпретация и анализ данных, редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Г.В. Рейнгардт – обследование пациентов, сбор данных, проведение исследования, статистический анализ клинико-экспериментальных данных, написание текста; Ю.В. Колобовникова – концепция и дизайн исследования, интерпретация и анализ данных, редактирование текста; А.В. Курносенко – обследование пациентов, сбор данных, проведение исследования, статистический анализ данных, редактирование текста; В.С. Полетика – статистический

анализ данных, написание текста; О.А. Васильева – критический анализ методологии и дизайна исследования, дизайн экспериментальной части исследования, редактирование текста; А.В. Августиневич – обследование пациентов, сбор клинических данных, описание основной группы исследования. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Благодарности

Авторы выражают глубокую признательность сотрудникам ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» – главному врачу М.Ю. Грищенко и врачу-онкологу Ю.В. Мельниченко за помощь в наборе материала, заведующей клинико-диагностической лабораторией А.И. Дмитриевой за консультативную поддержку при освоении и проведении анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, а также студентке медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России Л. Е. Вигуль за помощь в подготовке и проведении экспериментальных исследований.

Список литературы / References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. 239 с.



- Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. The state of oncological care for the population of Russia in 2021. Moscow: The P.A. Herzen Moscow Scientific Research Oncological Institute – a branch of the NMRC of Radiology; 2022. 239 p. Russian.
3. Roselló S, Simón S, Cervantes A. Programmed colorectal cancer screening decreases incidence and mortality. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:84. doi: 10.21037/tgh.2019.12.13.
 4. Chen Y, Zheng X, Wu C. The Role of the Tumor Microenvironment and Treatment Strategies in Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2021;12:792691. doi: 10.3389/fimmu.2021.792691.
 5. Al-Zoughbi W, Hoefler G. Tumor Macroenvironment: An Update. *Pathobiology.* 2020;87(2):58–60. doi: 10.1159/000502097.
 6. Thijssen VL, Heusschen R, Caers J, Griffioen AW. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1855(2):235–247. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.03.003.
 7. Li CH, Chang YC, Chan MH, Yang YF, Liang SM, Hsiao M. Galectins in Cancer and the Microenvironment: Functional Roles, Therapeutic Developments, and Perspectives. *Biomedicines.* 2021;9(9):1159. doi: 10.3390/biomedicines9091159.
 8. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Stanley P, Hart GW, Aebi M, Darvill AG, Kinoshita T, Packer NH, Prestegard JH, Schnaar RL, Seeberger PH, editors. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 3rd ed. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015–2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310274/>.
 9. Vladoiu MC, Labrie M, St-Pierre Y. Intracellular galectins in cancer cells: potential new targets for therapy (Review). *Int J Oncol.* 2014;44(4):1001–1014. doi: 10.3892/ijo.2014.2267.
 10. Astorgues-Xerri L, Riveiro ME, Tijeras-Raballand A, Serova M, Neuzillet C, Albert S, Raymond E, Faivre S. Unraveling galectin-1 as a novel therapeutic target for cancer. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(2):307–319. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.007.
 11. Girotti MR, Salatino M, Dalotto-Moreno T, Rabinovich GA. Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multifunctional mediators of tumor progression. *J Exp Med.* 2020;217(2):e20182041. doi: 10.1084/jem.20182041.
 12. Wang J, Liu Y, Yang Y, Xu Z, Zhang G, Liu Z, Fu H, Wang Z, Liu H, Xu J. High expression of galectin-7 associates with poor overall survival in patients with non-metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(27):41986–41995. doi: 10.18632/oncotarget.9749.
 13. Tao L, Jin L, Dechun L, Hongqiang Y, Changhua K, Guijun L. Galectin-3 Expression in Colorectal Cancer and its Correlation with Clinical Pathological Characteristics and Prognosis. *Open Med (Wars).* 2017;12:226–230. doi: 10.1515/med-2017-0032.
 14. Wu R, Wu T, Wang K, Luo S, Chen Z, Fan M, Xue D, Lu H, Zhuang Q, Xu X. Prognostic significance of galectin-1 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18:108. doi: 10.1186/s12935-018-0607-y.
 15. Bacigalupo ML, Carabias P, Troncoso MF. Contribution of galectin-1, a glycan-binding protein, to gastrointestinal tumor progression. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5266–5281. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5266.
 16. Pál Z, Antal P, Millinghoff A, Hullám G, Pálóczi K, Tóth S, Gabius HJ, Molnár MJ, Falus A, Buzás EI. A novel galectin-1 and interleukin 2 receptor β haplotype is associated with autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2010;229(1–2):107–111. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.07.015.
 17. Chen Y, Zhou J, Cheng Z, Yang S, Chu H, Fan Y, Li C, Wong BH, Zheng S, Zhu Y, Yu F, Wang Y, Liu X, Gao H, Yu L, Tang L, Cui D, Hao K, Bossé Y, Obeidat M, Brandsma CA, Song YQ, To KK, Sham PC, Yuen KY, Li L. Functional variants regulating LGALS1 (Galectin 1) expression affect human susceptibility to influenza A(H7N9). *Sci Rep.* 2015;5:8517. doi: 10.1038/srep08517.
 18. Corrado A, Aceto R, Silvestri R, Dell'Anno I, Ricci B, Miglietta S, Romei C, Giovannoni R, Polisenio L, Evangelista M, Vitiello M, Cipollini M, Garritano S, Giusti L, Zallocco L, Elisei R, Landi S, Gemignani F. Pro64His (rs4644) Polymorphism Within Galectin-3 Is a Risk Factor of Differentiated Thyroid Carcinoma and Affects the Transcriptome of Thyrocytes Engineered via CRISPR/Cas9 System. *Thyroid.* 2021;31(7):1056–1066. doi: 10.1089/thy.2020.0366.
 19. Shi Y, Lin X, Chen G, Yan J, Ying M, Zheng X. Galectin-3 rs4652 A>C polymorphism is associated with the risk of gastric carcinoma and P-glycoprotein expression level. *Oncol Lett.* 2017;14(6):8144–8149. doi: 10.3892/ol.2017.7258.
 20. Triguero-Martínez A, Roy-Vallejo E, Montes N, de la Fuente H, Ortiz AM, Castañeda S, González-Álvarez I, Lamana A. Genetic LGALS1 Variants Are Associated with Heterogeneity in Galectin-1 Serum Levels in Patients with Early Arthritis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7181. doi: 10.3390/ijms23137181.
 21. Chawla S, Warren TA, Wockner LF, Lambie DL, Brown IS, Martin TP, Khanna R, Leggatt GR, Panizza BJ. Galectin-1 is associated with poor prognosis in patients with cutaneous head and neck cancer with perineural spread. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(2):213–222. doi: 10.1007/s00262-015-1788-z.
 22. Chen K, Cai Y, Zhang M, Wu Z, Wu Y. Both serum and tissue Galectin-1 levels are associated with adverse clinical features in neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(9):e27229. doi: 10.1002/pbc.27229.
 23. Gajiwala S, Torgeson A, Garrido-Laguna I, Kinsey C, Lloyd S. Combination immunotherapy and radiation therapy strategies for pancreatic cancer – targeting multiple steps in the cancer immunity cycle. *J Gastrointest Oncol.* 2018;9(6):1014–1026. doi: 10.21037/jgo.2018.05.16.
 24. Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, Jenkins M, Grizzi F, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014;2(9):88. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.12.
 25. Tang D, Gao J, Wang S, Ye N, Chong Y, Huang Y, Wang J, Li B, Yin W, Wang D. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol.* 2016;37(2):1889–1899. doi: 10.1007/s13277-015-3942-9.
 26. Колобовникова ЮВ, Уразова ОИ, Полетика ВС, Рейнгардт ГВ, Романова ЕВ, Курносенко АВ, Дмитриева АИ, Янкович КИ, Грищенко МЮ. Особенности экспрессии галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2021;6(4):45–53. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53. Kolobovnikova YuV, Urazova OI, Poletika VS, Reyngardt GV, Romanova EV, Kurnosenko AV, Dmitrieva AI, Yankovich KI, Grishchenko MYu. Galectin-1 and Galectin-3 expression in colon cancer and its correlation with tumor invasion, differentiation, and metastatic spread. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2021;6(4):45–53. Russian. doi: 10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53.
 27. Labrie M, De Araujo LOF, Communal L, Mes-Masson AM, St-Pierre Y. Tissue and plasma levels of galectins in patients with high grade serous ovarian carcinoma as new predictive biomarkers. *Sci Rep.* 2017;7(1):13244. doi: 10.1038/s41598-017-13802-5.
 28. Полетика ВС, Колобовникова ЮВ, Уразова ОИ, Васильева ОА, Дмитриева АИ, Янкович КИ, Новицкий ВВ, Рябова ЛМ, Грищенко МЮ. Роль галектина-1, -3 в механизмах дисрегуляции Т-клеточного звена иммунного ответа при раке толстого кишечника. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(3):76–82. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-76-82. Poletika VS, Kolobovnikova YuV, Urazova OI, Vasileva OA, Dmitrieva AI, Yankovich KI, Novitsky VV, Ryabova LM, Grishchenko MYu. The role of galectin-1 and galectin-3 in the mechanisms of T-cell immune response dysregulation in colon cancer. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(3):76–82. doi: 10.20538/1682-0363-2020-3-76-82.



The *LGALS1* gene polymorphism is not associated with galectin-1 levels in tumor tissue and blood of colon cancer patients

O.I. Urazova¹ • G.V. Reyngardt^{1,2} • Yu.V. Kolobovnikova¹ •
A.V. Kurnosenko^{1,2} • V.S. Poletika¹ • O.A. Vasil'yeva¹ •
A.V. Avgustinovich³

Background: Galectin-1 plays an important role in the pathogenesis of colorectal cancer (CRC). The blood and tumoral levels of galectin-1 could be dependent on the polymorphism of the promotor region of *LGALS1* gene.

Aim: To analyze an association between galectin-1 levels in tumor tissue and plasma and the genotype of the rs4820293 and rs4820294 polymorphisms of the *LGALS1* gene in CRC patients.

Materials and methods: The study included a total of 70 inpatients with pathologically verified CRC (International Classification of Diseases 10th Revision codes C18-C20, 39 men and 31 women, mean age 65.4 ± 5.7 years), who were receiving treatment in the Tomsk Regional Oncology Center and Cancer Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center from 2020 to 2022. The control group consisted of 70 healthy volunteers (34 men and 36 women, mean age 62.3 ± 7.2 years). Venous blood samples were taken from all study participants and tumor tissue samples were obtained from the CRC patients. Galectin-1 expression in the tumor tissue was assessed by immunohistochemistry and plasma galectin-1 levels by enzyme-linked immunosorbent assay. The *LGALS1* gene polymorphisms rs4820293 and rs4820294 were identified by restriction fragment length polymorphism analysis.

Results: The distributions of genotype and allele frequencies of polymorphic variants rs4820293 and rs4820294 of the *LGALS1* gene in the CRC patients and in the healthy donors were comparable ($p > 0.05$).

Calculation of odds ratios did not confirm any association between *LGALS1* gene polymorphisms and CRC. However, the rs4820294 polymorphism had a strong association with regional metastasis and tumor differentiation grade (Cramer's V above 0.4, $p < 0.001$). The plasma galectin-1 levels in the CRC patients with the AA genotype of the rs4820294 polymorphism were higher than in the healthy carriers (17.42 versus 12.92 ng/ml, $p = 0.040$). However, there were no significant differences in the content of galectin-1+ cells in the tumor and galectin-1 in plasma of the CRC patients depending on the genotype of the *LGALS1* gene polymorphisms ($p > 0.05$).

Conclusion: The *LGALS1* gene polymorphism is not associated with CRC, but in the carriers of the rs4820294 variant is related to clinical and morphological parameters of the tumor process. The intratumoral expression and blood levels of galectin-1 in CRC patients are not dependent on the genotype of rs4820293 and rs4820294 polymorphisms of the *LGALS1* gene.

Key words: colorectal cancer, galectin-1, genetic polymorphism, *LGALS1* gene

For citation: Urazova OI, Reyngardt GV, Kolobovnikova YuV, Kurnosenko AV, Poletika VS, Vasil'yeva OA, Avgustinovich AV. The *LGALS1* gene polymorphism is not associated with galectin-1 levels in tumor tissue and blood of colon cancer patients. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-006.

Received 9 February 2024; revised 1 April 2024; accepted 5 April 2024; published online 8 April 2024

Funding

The study was performed with the financial support (for acquisition of laboratory supplies and reagents) from the Grant Council of the President of the Russian Federation for the state assistance to young Russian researchers (MD-2788.2019.7).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

O.I. Urazova, data analysis and interpretation, text editing, approval of the final version of the manuscript; G.V. Reyngardt, patient examination, data collection, statistical analysis of the clinical and experimental data, text writing; Yu.V. Kolobovnikova, the study concept and design, data analysis and interpretation, text editing; A.V. Kurnosenko, patient examination, data collection, statistical analysis, text editing; V.S. Poletika, statistical analysis, text writing; O.A. Vasil'yeva, review of the study methodology and design, design of the experimental part of the study, text editing; A.V. Avgustinovich, patient examination, clinical data collection. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the following colleagues from the Tomsk Regional Oncology Center: M.Yu. Grishchenko, Head Physician, and Yu.V. Melnichenko, oncologist, for their assistance in the data collection; A.I. Dmitrieva, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, for her consultative contribution to the adoption and performance of the restriction fragment length polymorphism analysis, as well as to L.E. Vigul, student of Medical Biological Faculty, Siberian State Medical University, for her assistance in the preparation and conduction of experimental parts of the study.

Olga I. Urazova – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Pathophysiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9457-8879>. E-mail: urazova.oi@ssmu.ru

Gleb V. Reyngardt – Assistant Professor, Chair of Pathophysiology, Faculty of General Medicine¹; Oncologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3148-0900>
✉ Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: glebreyngardt@gmail.com

Yulia V. Kolobovnikova – MD, PhD, Professor, Chair of Pathophysiology, Faculty of General Medicine; Head of Chair of Hominal Physiology, Medical Biological Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7156-2471>. E-mail: kolobovnikova.julia@mail.ru

Anna V. Kurnosenko – Postgraduate Student, Chair of Pathophysiology, Faculty of General Medicine¹; Oncologist²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3210-0298>. E-mail: a.v.kurnosenko@tomonco.ru

Vadim S. Poletika – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pathophysiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2005-305X>. E-mail: vpoletika@yandex.ru

Olga A. Vasil'yeva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pathophysiology, Faculty of General Medicine¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2882-4533>. E-mail: vasiljeva-24@yandex.ru

Aleksandra V. Avgustinovich – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Abdominal Oncology³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7301-7581>. E-mail: aov862@yandex.ru

¹Siberian State Medical University; Moskovskiy trakt 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

²Tomsk Regional Oncology Center; prospect Lenina 115, Tomsk, 634009, Russian Federation

³Cancer Research Institute, branch of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Kooperativnyy per. 5, Tomsk, 634009, Russian Federation