Тархины анхдагч хавдрын үед ийлдэс дэх Aquaporin-4, IL-6, TNF-α-ийн түвшинг тодорхойлсон дүн

Д.Байгалмаа[1], Ш.Орхонтуул[2], С.Энхтуяа[1,3], С.Цогтсайхан[1], Ч.Гансүх[1], Л.Энхсайхан[1,4], Б.Ариунзаяа[1]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Дархлаа судлалын тэнхим
[2]П.Н. Шастины нэрэмжит Улсын гуравдугаар төв эмнэлэг, Мэдрэлийн мэс заслын тасаг
[3]Анагаах Ухааны Хүрээлэн
[4]АШУҮИС, Био-Анагаахын Хүрээлэн
Цахим шуудан: baigal.dn@gmail.com, Утас: 99888864

Түлхүүр үг:
Глиома
Глиобластома
Биомаркер
Үрэвслийн цитокин
Усны сувгийн ууураг

Товч утга:
Үндэслэл: Глиома нь глиал эсийн гаралтай насанд хүрэгчдэд түгээмэл тохиолддог тавилан муутай тархины анхдагч хавдар юм. IL-6, TNF-α зэрэг хавдар өвөрмөц, үрэвслийн цитокин болон AQP-4 ууураг нь глиомагийн үед илрэлтэй болохыг цөөнгүй судлаачид онцолсон байна. Манай орны хувьд тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэст AQP-4 ууураг болон IL-6, TNF-α зэрэг үрэвслийн цитокины түвшинг тодорхойлох, оношилгооны ач холбогдлыг үнэлсэн судалгааны ажил хомс байгаа нь бидний энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх Aquaporin-4 (AQP-4), үрэвслийн цитокинууд болох интерлейкин-6 (IL-6), хавдрын үхжлийн хүчин зүйл альфа (TNF-α)-ийн агууламжийг тодорхойлж, эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулан тэдгээрийн оношилгооны ач холбогдлыг үнэлэх. **Арга, аргачлал:** Тархины анхдагч хавдар (ТАХ) оношлогдсон 28, хяналтын 26 үйлчлүүлэгчдэд AQP-4 уургийг цусны ийлдэс дэх агууламжийг ФХЭБУ-ын аргаар үнэлсэн бол тархины анхдагч хавдартай 59, хяналтын 52 үйлчлүүлэгчдэд IL-6 болон TNF-α цитокины агууламжийг урсгал эс тоолуурын аргаар тус тус тодорхойлж үр дүнг тооцлоо. **Үр дүн:** Нийт тархины анхдагч хавдрын 45.61% нь менингиома, 26.32% нь анапластик астроцитома, 8.77% нь глиобластома, 12.28% нь бусад хавдар (хондрома, эпиндиома, шваннома, краниофарингиома) байсан. Тархины анхдагч хавдрын үед IL-6, TNF-α болон AQP-4-ийн ийлдэс дэх түвшин нь эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад агууламж их байгаа нь тодорхойлогдлоо. **Дүгнэлт:** Тархины анхдагч хавдартай үйлчлүүлэгчдийн захын цусанд AQP-4, IL-6, TNF-α-ийн түвшин хяналттай харьцуулахад статистикийн үнэн магадтай ялгаатай байсан бөгөөд ТАХ-ын инвазив бус, эрт үеийн оношилгооны биомаркер байж болох юм.

Үндэслэл: Глиома нь төв мэдрэлийн тогтолцооны (ТМТ) түгээмэл тохиолддог хортой хавдрын нэг бөгөөд насанд хүрэгчдийн дунд глиобластома мультиформ нь түгээмэл тохиолддог.[1] Ихэнхдээ хожуу оношлогддог, эмнэлзүйн шинж илэрч оношлогдоод 15 сар дотор нас баралтаар төгсдөг, тавилан муутай тархины хорт хавдар юм.[1] АНУ-д жилд 87000 хүн шинээр тархины анхдагч хавдар (ТАХ цаашид гэх) оношлогдож, үүний 25000 нь глиома хавдар эзэлж байна.[2] Монгол Улсад 2024 оны байдлаар тархи-төв мэдрэлийн гаралтай хорт хавдар насанд хүрсэн эрэгтэйчүүдийн түгээмэл 10 хавдрын 10-р, хүүхдийн 10 хавдрын 2-р байранд эрэмблэгдсэн бөгөөд 32.3% эрт үедээ, 67.7% нь хожуу шатандаа оношлогдсон нь эрт үе шатанд оношлох, оношилгооны биомаркер тулгамдаж байгааг харуулж байна.[3,4]

Хавдар ба үрэвслийн хоорондын хамаарлыг анх 1863 онд Vircho R таамаглаж, хавдрын эдэд “Лимфоретикуляр нэвчдэс” илэрснийг тэмдэглэсэн байдаг. Үүний дараа Colotta F нар үрэвслийг “Хавдрын долоо дахь шинж” гэж тодорхойлсон бөгөөд хавдрын орчин дахь үрэвслийн эс, цитокины идэвхжил нь хавдрын эсрэг хамгаалах үүргээс илүүтэйгээр хавдрын өсөлт, даамжрал, дархлааны дарангуйлалд түлхүү

нөлөөлдөг болохыг харуулсан.[5]

Хавдрын үүсэл хөгжилд олон хүчин зүйлс нөлөөлдөг бөгөөд үүнд генийн мутаци, бичил орчны өөрчлөлт, үрэвслийн медиаторууд багтдаг. Хавдрын бичил орчин дахь үрэвслийн маркерууд нь эсийн пролифераци, хавдрын инвази, судасжилт, мөн дархлааны хариу урвалыг дарангуйлдаг.[6,7]

Хэд хэдэн судалгааны үр дүнгээр IL-6-ийн илрэл нь глиомагийн хавдрын зэрэг болон өвчтөний амьдрах хугацаатай холбоотой болохыг тэмдэглэжээ. Глиобластома оноштой өвчтөний сорьцод IL-6 мРНХ-ийн илрэл нь үе шаттай (II ба III зэрэглэлийн астроцитома, I зэрэглэлийн пилоцит астроцитома) харьцуулахад мэдэгдэхүйц их байгааг илрүүлсэн байна.[8]

TNF-α нь дархлааны хариу урвал эхлэхэд гол үүрэгтэй оролцоно. TNF-α нь хорт хавдартай холбоотой үрэвслийн чухал зуучлагч гэж онцлон тэмдэглэсэн тул хавдрын эмчилгээний гол түлхүүр байж болох юм. TNF-α нь хөх, ходоод, нойр булчирхай, өндгөвч, түрүү булчирхай, бүдүүн гэдэсний хавдар зэрэг хорт хавдрын үед ихэсдэг байна.[9]

Aquaporin-4 (AQP4) нь төв мэдрэлийн тогтолцооны хамгийн өргөн тархсан усны суваг уураг бөгөөд тархины усны солилцоог зохицуулах үндсэн үүрэгтэй. AQP4 нь тархины хавдрын өсөлт, миграци, инвази болон хавдрын хавангийн үүсэлтэд чухал үүрэгтэй болохыг сүүлийн үеийн судалгаанууд тогтоосон. AQP4-ийн хэт илрэл нь глиобластома болон анхдагч тархины хавдрын үед ажиглагдаж, хавдрын эсийн усны тэнцвэр болон нейротоксик стрессийн зохицуулалттай нягт холбоотой байдаг.[10]

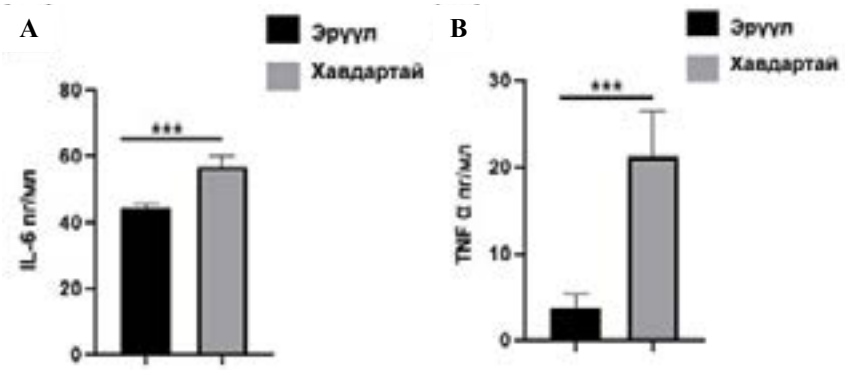
Манай орны хувьд тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэст AQP-4 уураг болон IL-6, TNF-α зэрэг үрэвслийн цитокины түвшинг тодорхойлох, оношилгооны ач холбогдлыг үнэлсэн судалгааны ажил хомс байгаа нь бидний энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх Aquaporin-4 (AQP-4), үрэвслийн цитокинууд болох интерлейкин-6 (IL-6), хавдрын үхжлийн хүчин зүйл альфа (TNF-α)-ийн агууламжийг тодорхойлж, эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулан тэдгээрийн оношилгооны ач холбогдлыг үнэлэх.

Арга, аргачлал: Бид энэхүү судалгааг аналитик судалгааны агшингийн загвараар хийж гүйцэтгэв. Судалгаанд 2020 оны 8 сараас 2023 оны 12 сарын хооронд ШУГТ - эмнэлэгт хандаж гистологийн шинжилгээгээр тархины анхдагч хавдар батлагдсан үйлчлүүлэгчдийг хамруулав. ТАХ-тай 28, хяналтын 26 үйлчлүүлэгчдэд AQP-4 уургийн агууламжийг үйлдвэрлэгч (Thermo Fisher, Abcam АНУ болон БНХАУ-ын "Санлонг") зэрэг компанийн оношлуурын цомог ашиглан ФХЭБУ-ын аргаар үнэлсэн бол ТАХ-тай 59 үйлчлүүлэгч, хяналтын 52 үйлчлүүлэгчдэд IL-6 болон TNF-α цитокиныг тодорхойлохдоо үйлдвэрлэгч (LEGENDplexTM Multi-Analyte Flow Assay Kit, АНУ) компаний оношлуурын цомог ашиглан урсгал эс тоолуурын аргаар хийж гүйцэтгэн, үр дүнгийн статистик боловсуулалтыг SPSS-26.0 програм ашиглан боловсруулсан. AQP-4, IL-6, TNF-α-ийн оношилгооны ач холбогдлыг ROC муруйгаар тооцож, мэдрэг чанар болон өвөрмөц чанарыг тодорхойлж, ач холбогдлын түвшинг p утга 0.05-аас бага тохиолдолд үнэн магадтайд тооцов.

Үр дүн: Судалгаанд хамрагдагсдын 54.75% нь эмэгтэй, 45.25% нь эрэгтэй, дундаж нас нь 45.25±1.70 жил байсан. Тархины анхдагч хавдартай бүлгийн дундаж нас нь 47.00±2.00 жил, хүйсийн харьцаа 52.90% нь эмэгтэй, 47.10% нь эрэгтэй байна. Харьцангуй эрүүл бүлгийн дундаж нас нь 42.32±1.40 жил, хүйсийн харьцаа 56.10% эмэгтэй, 43.90% эрэгтэй байв. Бүлэг хооронд нас болон хүйсийн ялгаагүй ($p>0.05$) байв. Тархины анхдагч хавдрын 45.61% нь менингиома, 26.32% нь анапластик астроцитома, 8.77% нь глиобластома, 12.28% нь бусад төрлийн хавдар (хондрома, эпиндиома, шваннома, краниофарингиома) байв.

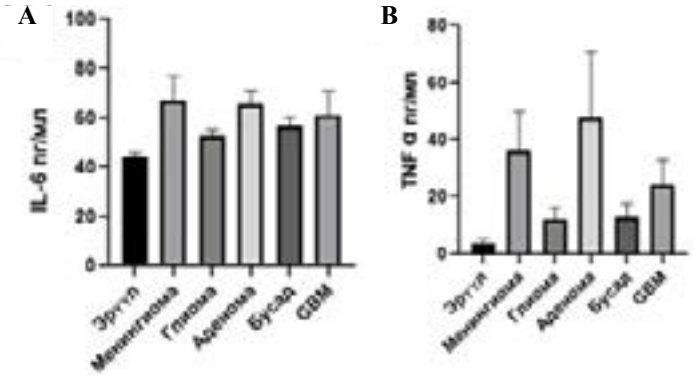
Ийлдэс дэх IL-6 цитокины агууламж тархины анхдагч хавдартай хүмүүст 78.0±28.70 пг/мл, харьцангуй эрүүл хүмүүст 51.0±9.90 пг/мл, TNF-α цитокины агууламж тархины анхдагч хавдартай хүмүүст 25.0±6.10 пг/мл, харьцангуй эрүүл хүмүүст 3.70±1.60 пг/мл байв (Зураг 1). Тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх IL-6, TNF-α цитокины агууламжийг харьцангуй эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай ($p<0.001$) байна.



Зураг 1. Ийлдэс дэх IL-6, TNF-α цитокины агууламжийг тархины анхдагч хавдартай, эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулсан дүн.

Тайлбар: А. Эрүүл болон хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх IL-6, В. TNF-α цитокины агууламж. *$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$

Тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн эмгэг судлалын оношийн ангилал *(*ДЭМБ 2016*)* ба цитокины агууламж Цитокин тодорхойлсон бүлгийн нийт хавдрын 40% нь менингиома, 25.4% нь глиал гаралтай эсийн хавдар, 5.4% нь аденома 3.8% нь глиобластома, 7.7% нь бусад хавдар байгаа бөгөөд эрүүл болон хавдартай бүлэг хооронд IL-6 цитокины агууламж TNF-α цитокины агууламж p=0.002 ялгаатай байна (Зураг 2).



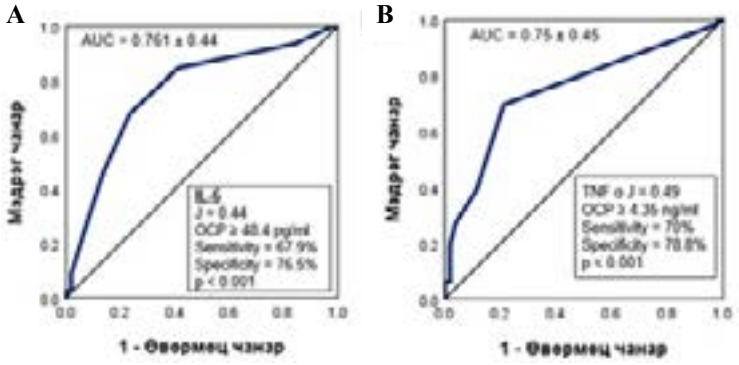
Зураг 2. Тархины анхдагч хавдрын эмгэг судлалын оношийн ангилалаар ийлдэс дэх IL-6, TNF-α цитокины агууламж.

Тайлбар: Хэвтээ тэнхлэгийн дагуу тархины хавдрын гистологи онош, босоо тэнхлэгийн дагуу A. IL-6 цитокины агууламж, B. TNF-α цитокины агууламж.

IL-6 цитокины агууламжийг тодорхойлоход эрүүл бүлэгт 44.43±1.30 пг/мл, менингиома 65.76±8.60 пг/мл, өнчин тархины хавдар 65.81±5.20 пг/мл, глиал эсийн гаралтай хавдар 52.72±2.50 пг/мл, глиобластом 61.06±9.80 пг/мл, тархины бусад анхдагч хавдарт 56.83±3.50 пг/мл байна. IL-6 цитокины агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалтай харьцуулахад менингиома 65.76±8.60 пг/мл, глиобластом 61.06±9.80 пг/мл хавдрын бүлэгт өндөр тодорхойлогдож байна.

TNF-α цитокины агууламжийг тодорхойлоход эрүүл бүлэгт 3.77±1.65 пг/мл, менингиома 36.33±13.65 пг/мл, өнчин тархины хавдар 47.79±23.0 пг/мл, глиал эсийн гаралтай хавдар 12.02±4.30 пг/мл, глиобластом 24.0±8.80 пг/мл, тархины бусад анхдагч хавдарт 12.9±4.90 пг/мл байна. TNF-α цитокины агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношийн ангилалтай харьцуулахад өнчин тархины хавдрын бүлэгт өндөр 47.79±23.0 пг/мл тодорхойлогдож байна.

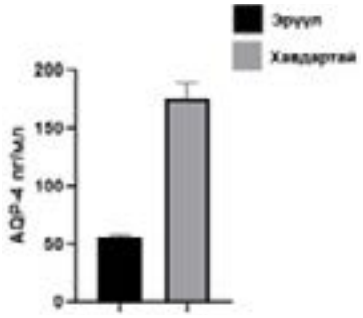
Бид IL-6, TNF- α цитокины мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг ROC муруй ашиглан тооцоолоход ийлдэс дэх IL-6 цитокины мэдрэг чанар 67.9%, өвөрмөц чанар 76.5%, TNF-α цитокины мэдрэг чанар 60.4%, өвөрмөц чанар 77.1% байна (Зураг 3).



Зураг 3. IL-6, TNF-α цитокины өвөрмөц болон мэдрэг чанар.

Тайлбар: A. IL-6 цитокины өвөрмөц болон мэдрэг чанар, B. TNF-α цитокины өвөрмөц болон мэдрэг чанар. Хэвтээ тэнхлэгийн дагуу өвөрмөц чанар, босоо тэнхлэгийн дагуу мэдрэг чанар.
Хөх зураасаар (Receiver Operating Charactristic Curve) ROC муруй, (Area Under the Curve) AUC, (Youden's index) J, (Optimal cut point) OCP.

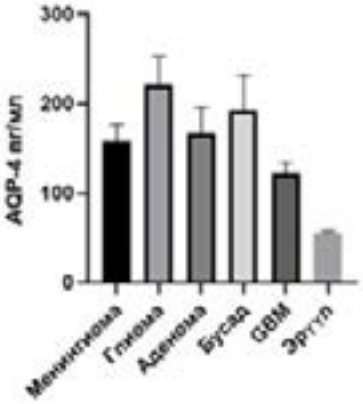
Ийлдэс дэх AQP-4 уургийн агууламж тархины анхдагч хавдартай хүмүүст 175.71±13.30 пг/мл, харьцангуй эрүүл хүмүүст 60.07±3.51 пг/мл байв (Зураг 4).



Зураг 4. Судалгаанд хамрагдсан эрүүл хяналтын бүлэг, тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх AQP-4 уургийн агууламжийг тодорхойлсон дүн.

Тайлбар: Эрүүл болон хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх AQP-4 уургийн агууламж, *p<0.05,***p<0.001

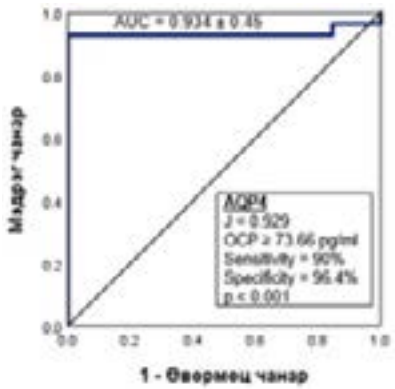
Тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн эмгэг судлалын оношийн ангилалын *(*ДЭМБ 2016*)* дагуу *AQP-4* уургийн агууламжийг тодорхойлсон дүн. AQP-4 уургийн агууламжийг тодорхойлоход эрүүл бүлэгт 56.6±1.50 пг/мл, менингиома 158.54±18.0 пг/мл, өнчин тархины хавдар 176.41±29.0 пг/мл, глиал эсийн гаралтай хавдар 221.41±31.0 пг/мл, глиобластом 122.41±12.50 пг/мл, тархины бусад анхдагч хавдарт 192.41±39.0 пг/мл байна. AQP-4 уургийн агууламжийг тархины анхдагч хавдрын оношны ангилалтай харьцуулахад глиал эсийн гаралтай хавдар хамгийн өндөр 221.41±31.0 пг/мл тодорхойлогдож байна (Зураг 5).



***З*ураг 5. Тархины анхдагч хавдрын үед ийлдэс дэх AQP-4 уургийн агууламж.**

Тайлбар: Хэвтээ тэнхлэгийн дагуу тархины хавдрын гистологи оношш, босоо тэнхлэгийн дагуу. AQP-4 уургийн агууламж.

Бид AQP-4 уургийн мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг ROC муруй ашиглан тооцоолоход ийлдэс дэх AQP-4 уургийн мэдрэг чанар 74.6%, өвөрмөц чанар 73.1% байна (Зураг 6).



Зураг 6. AQP-4 уургийн өвөрмөц болон мэдрэг чанар.

Тайлбар: AQP-4 уургийн өвөрмөц болон мэдрэг чанар. Хэвтээ тэнхлэгийн дагуу өвөрмөц чанар, босоо тэнхлэгийн дагуу мэдрэг чанар**.** Хөх зураасаар (Receiver Operating Characteristic Curve) ROC муруй, (Area Under the Curve) AUC, (Youden's index) J, (Optimal cut point) OCP.

Хэлцэмж. Бидний судалгааны дүнгээр тархины анхдагч хавдартай хүмүүсийн ийлдэс дэх AQP-4, IL-6, TNF-α-ийн агууламж хяналтын бүлгээс статистикийн үнэн магадтай ихэссэн нь хавдрын бичил орчин дахь үрэвслийн идэвхжил, цус-тархины хоригийн бүтцийн өөрчлөлт, мөн хавдрын өсөлт, явцтай уялдаж байгааг харуулж байна.

IL-6 нь үрэвсэлд чухал үүрэгтэй цитокины нэг бөгөөд хавдрын хөгжилд олон талын нөлөө үзүүлдэг болох нь нотлогдсон. Rolhion болон түүний хамтрагчид (2001) глиобластомын үед IL-6-ийн түвшин өндөр байх нь хавдрын хэт давшиннуй байдал, эмнэлзүйн явцтай уялддаг болохыг харуулсан байдаг. Энэ нь бидний судалгааны үр дүнтэй дүйж байгаа бөгөөд, глиобластома, менингиома оношлогдсон бүлэгт IL-6-ийн хамгийн өндөр түвшин илэрсэн нь уг цитокин хавдрын зэрэглэл, эмнэлзүйн явцын чухал биомаркер болох боломжийг илтгэж байна.

TNF-α нь хавдрын үед дархлааны хариу урвалын зохицуулалт, апоптоз, эсийн өсөлт, ангиогенез зэрэг олон үйл ажиллагаанд оролцдог. Өмнөх судалгаа нь TNF-α-ийн өндөр агууламжийг тархины хавдрын үрэвслийн хариу урвал, мөн хавдрын өсөлтөд чиглэсэн дасан зохицох механизмтай уялдуулан тайлбарласан байдаг (Wajant et al., 2003).[11] Манай судалгаагаар TNF-α-ийн түвшин өнчин тархины хавдар болон менингиомын бүлэгт ихэссэн нь хавдрын төрөл, эсийн гарал зүйн ялгаанаас шалтгаалж TNF-α-ийн илрэл ялгаатай байж болохыг харуулж байна.

Aquaporin-4 бол глиал эсийн мембраны усны сувгийн үндсэн ууараг бөгөөд тархины усны солилцоо, хавангийн эмгэг жамд чухал үүрэгтэй. Yang болон бусад (2022) AQP-4-ийн өндөр илрэл нь глиобластомын үед хавдрын хурдацтай өсөлт, тархалттай холбоотой болохыг тогтоосон байдаг.[10] Манай судалгааны дүнгээр глиал эсийн хавдрын бүлэгт AQP-4 хамгийн өндөр түвшинд илэрсэн нь энэхүү таамаглалыг баталж, AQP-4-ийг глиал гаралтай хавдрын оношилгооны биомаркер байж болохыг харууллаа.

ROC шинжилгээний дүнгээр AQP-4 хамгийн өндөр мэдрэг чанартай (74.6%) байхад IL-6 болон

TNF-α нь өвөрмөц чанар сайн гарсан нь эдгээр маркерыг дангаар бус оношилгооны нэмэлт шалгуур байдлаар ашиглах боломжтойг харуулж байна. Үүнээс гадна цусны сийвэнгийн биомаркер нь тархины дүрс оношилгооны шинжилгээ хязгаарлагдмал нөхцөлд хавдрыг эрт илрүүлэх, өвчтөний хяналт, эмчилгээний үр дүнг үнэлэхэд чухал ач холбогдолтой байж болох юм.

Судалгааны ажлын хязгаарлагдмал тал: Бидний судалгааны хязгаарлагдмал тал нь судалгаанд хамрагдагсдын тоо харьцангуй цөөн, ялангуяа өндөр-зэрэглэлт глиома хавдрын тоо нь тархины анхдагч хоргүй хавдартай харьцуулахад бага байсан. Цаашид илүү олон тохиолдлыг хамруулсан өргөн хүрээний судалгаа хийх нь AQP-4 уураг болон IL-6, TNF-α цитокины түвшин тархины анхдагч хавдрын төрөл, үе шат, эмчилгээний үр дүн, хавдар орчмын хавангийн зэрэгтэй хэрхэн уялддагийг тодорхойлох боломжийг бүрдүүлэх юм.

Дүгнэлт: Тархины анхдагч хавдрын үед үрэвслийн цитокинууд болох IL-6, TNF-α болон AQP-4 уураг нь тархины анхдагч хавдартай өвчтний захын цусанд хяналтын бүлгээс агууламж их тодорхойлогдсон ба оношилгооны өвөрмөц болон мэдрэг чанар нь ийлдэс дэх IL-6 цитокины мэдрэг чанар 67.9%, өвөрмөц чанар 76.5%; TNF-α цитокины мэдрэг чанар 60.4%, өвөрмөц чанар 77.1%; AQP-4 уургийн мэдрэг чанар 74.6%, өвөрмөц чанар 73.1% байсан нь эдгээр цитокин, уураг нь тархины хавдрын оношилгоо, тавиланги-йн үеийн нэмэлт биомаркер байж болох юм. Цаашид судалгаанд хамрагдагсдын тоог нэмэгдүүлж, тархины хавдрын үе шат, хавдар орчмын судас хамааралт хаван зэрэгтэй харьцуулах зэрэг өргөн хүрээний судалгаа шаардлагатай байна.

Ном зүй:

1. *Kanderi, T., Munakomi, S. and Gupta, V., 2024. Glioblastoma multiforme. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.*
2. *Loscalzo, J., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L. and Jameson, J.L., 2022. Harrison's principles of internal medicine. (No Title).701*
3. *Ostrom QT, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2016–2020. Neuro Oncol. 2023;25(suppl 2):ii1-ii112. doi:10.1093/neuonc/noad194*
4. *Munkhdelger J, Davaasuren M, Batsaikhan B, Dorjsuren A, Oyuntsetseg K, Munkhzaya D, et al. Epidemiology and histopathology of primary brain tumors in Mongolia. Asian Pac J Cancer Prev. 2021;22(9):2849-2854. doi:10.31557/APJCP.2021.22.9.2849*
5. *Virchow R. Cellular Pathology as Based Upon Physiological and Pathological Histology. Berlin: A. Hirschwald; 1863.*
6. *Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis. 2009;30(7):1073-1081. doi:10.1093/carcin/bgp127*
7. *Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013*
8. *Rolhion C, Penault-Llorca F, Kémény JL, et al. Interleukin-6 overexpression as a marker of malignancy in human gliomas. J Neurosurg. 2001;94(1):97-101.*
9. *Brierly G, Celentano A, Breik O, et al. Tumour Necrosis Factor Alpha (TNF-α) and Oral Squamous Cell Carcinoma. Cancers. 2023;15(6).*
10. *Yang T, Guo X, Yan Y, Xu B, Wang J, Chen G, et al. Aquaporin-4: A potential therapeutic target for glioblastoma. Front Oncol. 2022;12:832145. doi:10.3389/fonc.2022.832145.*
11. *Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. Cell Death Differ. 2003;10(1):45–65.*
12. *Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert MR, Wick W, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. Lancet Oncol. 2015;16(15):e534–42.*
13. *Kleihues P, Cavenee WK (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon: IARC Press; 2000.*
14. *Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. Neuro Oncol. 2021;23(8):1231–51.*

Serum levels of Aquaporin-4, IL-6, and TNF-α in Patients with Primary Brain Tumors

Baigalmaa D[1], Orkhontuul Sh[2], Enkhtuya S[3], Tsogtsaikhan S[1], Gansukh Ch[1], Enkhsaikhan L[1,4], Ariunzaya B[1,5]

[1]Department of Immunology, School of Biomedicine, MNUMS
[2]The Department of Neurosurgery, The Third State Central Hospital of Mongolia
[3]Central Scientific Research Laboratory, Institute of Medical
[4]Laboratory of Immunobiology, Institute of Biomedical Sciences, MNUMS
[5]Department of Health Research, Graduate School of Mongolian National University of Medical Sciences
E-mail: baigal.dn@gmail.com, Tel: +976-99888864

Background: Gliomas are common primary brain tumors of glial origin in adults with a poor prognosis. Tumor-related inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), and aquaporin-4 (AQP-4) water channel protein have been reported to be expressed in gliomas.
Aim: This study aimed to determine their serum levels in patients with primary brain tumors compared to healthy controls and to evaluate their potential diagnostic value.
Materials and Methods: Serum AQP-4 levels were measured by ELISA in 28 patients with primary brain tumors (PBT) and 26 healthy controls. IL-6 and TNF-α were assessed by flow cytometry in 59 PBT patients and 52 controls.
Results: Among the primary brain tumor cases, 45.61% were meningiomas, 26.32% anaplastic astrocytomas, 8.77% glioblastomas, and 12.28% other tumors (including chondroma, ependymoma, schwannoma, craniopharyngioma). Serum IL-6, TNF-α, and AQP-4 levels were significantly higher in the PBT group compared with healthy controls.
Conclusion: Elevated serum levels of AQP-4, IL-6, and TNF-α in patients with primary brain tumors suggest that these biomarkers molecules could represent valuable non-invasive biomarkers for the early detection of PBT.

Keywords: Glioma, Glioblastoma, biomarker, Anti-inflammatory cytokine, Water channel protein