

Національний інститут раку, Київ

РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН-S-ТРАНСФЕРАЗ У ПРОГНОЗУВАННІ УСКЛАДНЕНЬ ХІМІОТЕРАПІЇ



І.А. Крячок, Л.А. Сивак,
Г.О. Губарева, Н.М. Храновська,
С.А. Лялькін, Н.М. Свєргун,
О.М. Алексик, Н.М. Майданевич,
М.Ю. Кліманов, К.С. Філоненко,
А.В. Аскольський

Адреса:

Губарева Анна Олександрівна
03127, Київ, вул. Васильківська, 47,
корп. 3, кв. 47
Тел.: 0 (44) 257-21-56, внутр. 73-20,
0 (97) 550-90-51
E-mail: gubareva_anna@ukr.net

Ключові слова: злоякісні пухлини, хіміотерапія, прогнозування ускладнень хіміотерапії, глутатіон-S-трансфераза.

Більшість хворих на злоякісні пухлини грудної залози потребують призначення хіміотерапії на різних етапах лікування. Досить часто ускладнення, які розвиваються внаслідок хіміотерапії, значно погіршують ефективність лікування, скорочують тривалість та знижують якість життя пацієнтів. Дослідження поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз у пацієнтів, що отримують хіміотерапію, є перспективним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм для виявлення пацієнтів групи високого ризику розвитку ускладнень лікування, оцінки індивідуального ризику при проведенні цілеспрямованих профілактичних заходів для зниження токсичності хіміотерапії.

У розвинутих країнах в структурі онкологічної захворюваності серед жінок злоякісні пухлини грудної залози (ЗПГЗ) займають головне місце (20–25% усіх випадків раку). За даними ВООЗ, у світі від ЗПГЗ щорічно помирає 590 тис. жінок. За даними Національного канцер-реєстру України, щорічний приріст цієї онкопатології перевищує 2%. Так, в Україні в 2009 р. зареєстровано 15 401 випадок цього захворювання. Серед причин смерті жінок питома вага ЗПГЗ найбільша, вона становить 20% [1].

Серед методів спеціальної медичної допомоги хворим на ЗПГЗ тільки хірургічне лікування становить 11,8%. Більшість хворих на ЗПГЗ отримують комбіноване лікування, яке включає проведення хіміотерапії (ХТ) після операції (ад'ювантна ХТ), а при наявності метастатичного ураження лімфатичних вузлів або несприятливих прогностичних факторів (розмір первинної пухлини понад 2 см, молодий вік, рецептор-негативні та низько диференційовані пухлини) – і до неї (неoad'ювантна ХТ). При метастатичному процесі показано проведення паліативної ХТ [2].

Одним із найбільш поширених класів хіміопрепаратів для лікування ЗПГЗ є антрацикліни [2–4]. Використання антрацикліновмістних схем поліхіміотерапії порівняно зі схемою СМФ дозволяє знизити ризик рецидивів на 12%, ризик смерті – на 11% та підвищити 5-річну безрецидивну виживаність на 3,2%, 5-річну загальну виживаність – на 2,7% [3].

У той же час доксорубіцин має кумулятивну кардіотоксичність, його сумарна доза не повинна перевищувати 550 мг/м². Крім того, хіміотерапевтичне лікування хворих на ЗПГЗ може викли-

кати мієлотоксичність, шлунково-кишкові ускладнення (зниження апетиту, діарея, закреп, нудота, блювання, стоматит, гастрит, коліт), в деяких випадках – головний біль, запаморочення, периферичну нейропатію, лихоманку тощо [4].

Ускладнення ХТ значно погіршують ефективність лікування хворих на ЗПГЗ, оскільки потребують зниження дози протипухлинного препарату або подовження інтервалів між циклами ХТ, що погіршує результати лікування та якість життя пацієнток.

Тому однією з основних тенденцій сучасної ХТ стала розробка індивідуального підходу до підбору цитостатичних препаратів, спрямованого на підвищення ефективності та обмеження токсичності лікування. Традиційні прогностичні фактори не дозволяють прогнозувати, які препарати будуть ефективними у даного хворого, їх вибір має емпіричний характер, внаслідок чого може поступово розвинутиися полірезистентність пухлини до лікування, а хворий зазнає побічної дії хіміопрепаратів, вираженість якої постійно збільшуватиметься. При цьому індивідуальна переносимість лікування варіює в широких межах.

За даними літератури, приблизно у 95% пацієнтів відмічено індивідуальні відмінності в ефективності та токсичності цитостатичних препаратів, що може бути генетично обумовленим [5].

Відомо, що розвитку різних патологічних станів організму сприяють не тільки фактори навколишнього середовища, але й індивідуальні спадкові особливості організму, які визначають різну чутливість та реакцію людини

на вплив одних і тих самих факторів середовища [6, 7]. Відомо, що однією з груп генів, що асоціюються з розвитком різних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків [7–9]. Багатофункціональна суперродина глутатіон-S-трансфераз (GST) (ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків) відіграє суттєву роль у забезпеченні захисту клітин від вільних радикалів, регуляції процесів перекисного окиснення ліпідів, алкілюванні білків, метаболізму великої групи ксенобіотиків, у тому числі хіміотерапевтичних препаратів [10–12].

Гени GST характеризуються вираженим природним поліморфізмом, зумовленим відмінностями в послідовності нуклеотидів. Нині найбільш вивченим є поліморфізм генів GSTT1 та GSTM1, при якому відповідні білки не утворюються. Поліморфізм інших генів (GSTA1, GSTP1 тощо) представлений, головним чином, одонуклеотидними замінами. Приблизно половина осіб європейської раси – гомозиготи за делецією гена GSTM1, близько 15% – за делецією гена GSTT1.

Однією з характерних особливостей ферментів GSTM1 та GSTT1 є міжіндивідуальна внутрішньопопуляційна варіабельність, зумовлена генетичним поліморфізмом, що визначає розподіл хворих на групи, які різняться за швидкістю детоксикації ксенобіотиків та ендогенних субстратів. Заданими літератури, виявлено генний поліморфізм GSTM1 і GSTT1, що характеризується протяжною делецією ділянки гена (близько 20 kb), в результаті чого порушується синтез молекули ферменту [13–14].

За результатами багатьох досліджень, поліморфізм GST, зокрема гомозиготних делецій (нуль-алель) GSTM1 та GSTT1, є однією з причин підвищеної чутливості до шкідливої дії факторів навколишнього середовища та розвитку різних захворювань. Встановлена асоціація поліморфізму генів, які беруть участь у метаболізмі генотоксичних агентів, з ризиком розвитку онкологічних захворювань, ураження легеневої системи та порушень у системі «мати – плацента – плід» [15–23].

Визначення наявності нуль-алелей GSTM1 та GSTT1 у пацієнтів, що отримують ХТ, може стати допоміжним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм при виявленні пацієнтів групи високого ризику розвитку ускладнень лікування, оцінці індивідуального ризику та проведених цілеспрямованих профілактичних заходів, пов'язаних зі шкідливим впливом ХТ.

Стосовно гена GSTP1 описано два поширені види поліморфізму: Pе105Val (заміна ізолоейцину на валін в 105-му положенні) та Ala114Val (замі-

на аланіну на валін в 114-му положенні). Алель GSTP1105Val достатньо поширений: він є майже у 50% осіб європейської раси, причому 10–15% становлять гомозиготи; алель GSTP1114Val виявляють не так часто. Поліморфізм гена GSTPA1 – 69С/Т складається із заміни цитозину на тимін у промоторі, в результаті чого знижується рівень експресії гена та утворюється менша кількість білка, проте його структура не змінюється. За рахунок цих поліморфізмів детоксикаційна здатність GST суттєво знижується у деяких хворих, що може підвищити чутливість до ХТ та при цьому погіршити її переносимість [24].

Серед GST ізофермент P1 найбільш активний в нормальних та пухлинних тканинах, тому поліморфізм гена GSTP1 здатен помітно змінювати сумарну активність цієї ферментної системи.

Однак кінцевий ефект активності ферментної системи залежить від варіанту амінокислотної заміни, яка може призводити до зниження активності ферменту відносно одних субстратів та її підвищення стосовно інших. В експерименті *in vitro* показано, що за наявності алеля GSTP1105Val *Escherichia coli* менш чутлива до дії цисплатину та карбоплатину, ніж за наявності алеля GSTP1105Pе. При використанні алкілюючих засобів результати були протилежними [25].

За наявності алеля GSTP1105Val поліпшувалися результати ХТ з використанням алкілюючих засобів у хворих на ЗПГЗ, в той же час він був пов'язаний зі зменшенням тривалості життя у пацієнтів з раком стравоходу та яєчника, які отримували схеми ХТ з цисплатином [26, 27].

Окрім того, у носіїв алеля GSTP1105Val відмічали зниження ризику нейро- та ототоксичності на фоні схем ХТ з цисплатином та оксаліплатином [28, 29]. Вказані результати узгоджуються з експериментальними даними стосовно підвищеної здатності ферменту, що кодується алелем GSTP1105Val, до інактивації цисплатину [25]. Однак в низці робіт наголошується, що за наявності алеля GSTP1105Val встановлено підвищену чутливість до оксаліплатину та подовження тривалості життя хворих на рак товстої кишки [30].

Таким чином, вивчення поліморфізму генів GST є актуальною проблемою сьогодення для визначення молекулярно-генетичних факторів прогнозу токсичності хіміотерапевтичного лікування хворих на ЗПГЗ. Подальші дослідження необхідні для розробки індивідуального підходу до призначення ХТ, що має на меті підвищити

ефективність лікування, подовжити термін та якість життя пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Рак в Україні, 2008–2009. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби (2010) Бюл. Національного канцер-реєстру України, № 11: 50–51.
2. Онкологія: Клинические рекомендации (2008) Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М., ГЭОТАР-Медиа: 269–314.
3. Иванова Ф.Г. (2009) Изучение эффективности и токсичности стандартной схемы химиотерапии при раке молочной железы. Сиб. онкол. журн., № 5 (35): 54–57.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний (2005) Под ред. Н.И. Переводчиковой. 2-е изд., доп. М., Практ. медицина: 254–271.
5. Evans W.E. (2003) Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. N. Engl. J. Med., Vol. 348: 538–548.
6. Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В. и др. (2006) Поліморфізм в генах человека, асоційованих з біотрансформацією ксенобіотиків. Вестник ВОГиС, т. 10, № 1: 97–105.
7. Board P.G. (1981) Biochemical genetics of glutathione-S-transferase in man. Am. J. Hum. Genet., Vol. 33: 36–43.
8. Eaton David L. (1999) Concise review of the glutathione S-transferases and their significance to toxicology. Toxicological sciences, Vol. 49: 156–164.
9. Mannervik B., Awasthi Y.C., Board P.G. et al. (1992) Nomenclature for human glutathione transferases. Biochem J., Vol. 282, 1: 305–306.
10. Кулинский В.И. (1999) Обезвреживание ксенобіотиків. Сиб. онкол. журн., № 1: 8–12.
11. Гавалов С.М., Рябова О.А., Вавилин В.А. и др. (2000) Ассоциация полиморфизма генов ферментов биотрансформации и детоксикации ксенобіотиків с особенностями бронхальной астмы у детей. Аллергология, № 3: 4–20.
12. Куценко С.А. (2002) Основы токсикологии. Метаболизм ксенобіотиків. СПб.: 492 с.
13. Сметюк О.О., Чеснокова М.М., Бажора Ю.І. (2009) Вікові особливості поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз M1 і T1 у мешканців Одеської області. Досягнення біології та медицини, № 2(14): 65–67.
14. Ross V.L., Board P.G., Webb G.C. (1993) Chromosomal Mapping of the Human Mu Class Glutathione S-Transferases to 1p13. Genomics, Vol. 18, 1: 87–91.
15. Вавилин В.А., Макарова С.И., Ляхович В.В. и др. (2002) Ассоциация полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобіотиків с предрасположенностью к бронхальной астме у детей с наследственной отягощенностью и без таковой. Генетика, т. 38, № 4: 539–545.
16. Фетисова И.Н. (2006) Поліморфізм генов глутатіон-S-трансфераз в семьях с первичным бесплодием. Медицинская генетика, т. 5, № 11(53): 31–34.
17. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Макарова С.И. (2000) Роль ферментов биотрансформации ксенобіотиків в предрасположенности к бронхальной астме и формировании особенностей ее клинического фенотипа. Вестник РАМН, № 12: 36–41.
18. Gertig D.M., Stampfer M., Haiman C. et al. (2004) Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and colorectal cancer risk: a prospective study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., Vol. 7, 11: 1001–1005.
19. Engel, L.S. Taioli E., Pfeiffer R. et al. (2002) Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer. A HuGE review. Am. J. Epidemiol., Vol. 156: 95–109.
20. Garte S., Gaspari L., Alexandrie A.K. et al. (2001) Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., Vol. 10: 1239–1248.
21. Cotton S.C., Sharp L., Little J. et al. (2000) Glutathione-S-Transferase Polymorphisms and Colorectal Cancer: A Huge Review. Am. J. Epidemiol., Vol. 151, № 1: 7–32.
22. Thomas A. Lallas, Sarah K. McClain et al. (2000) The Glutathione S-Transferase M1 Genotype in Ovarian Cancer. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., Vol. 9: 587–590.
23. Zhong S., Howie A.F., Ketterer B. et al. (1991) Glutathione S-transferase mulocus: use of genotyping and phenotyping assays to assess association with lung cancer susceptibility. Carcinogenesis, Vol. 12: 1533–1537.
24. McIlwain C.C., Townsend D.M., Tew K.D. (2006) Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene, Vol. 25: 1639–1648.
25. Ishimoto T.M., Ali-Osman F. (2002) Allelic variants of the human glutathione S-transferase P1 gene confer differential cytoprotection against anticancer agents in *E. coli*. Pharmacogenetics, Vol. 12: 543–553.

26. Howells R.E., Dhar K.K., Hoban P.R. et al. (2004) Association between glutathione-S-transferase GSTP1 genotypes, GSTP1 over-expression, and outcome in epithelial ovarian cancer. Int. J. Gynecol. Cancer, Vol. 14: 242–250.
27. Lee J.M., Wu T.M., Lee Y.C. et al. (2005) Association of GSTP1 Polymorphism and Survival for Esophageal Cancer. Clin. Cancer Res., Vol. 11: 4749–4753.

28. Lecomte T., Landi B., Beauce P. et al. (2006) Glutathione S-Transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. Clin. Cancer Res., Vol. 12: 3050–3056.
29. Oldenburg J., Kragerud S.M., Cvancarova M. et al. (2007) Cisplatin-induced long-term hearing impairment

- is associated with specific glutathione S-transferase genotypes in testicular cancer survivors. J. Clin. Oncol., Vol. 25: 708–714.
30. Ruzzo A., Graziano F., Loupakis F. et al. (2007) Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX4 chemotherapy. J. Clin. Oncol., Vol. 25: 1247–1254.

Роль поліморфізму генів глутатіон-S-трансфераз в прогнозуванні ускладнень хіміотерапії

И.А. Крячок, Л.А. Сивак, А.А. Губарева, Н.М. Храновская, С.А. Лялькин, Н.Н. Свергун, Е.М. Алексик, Н.Н. Майданевич, М.Ю. Климанов, Е.С. Филоненко, А.В. Аскольскій
Национальный институт рака, Киев

Резюме. Большинство больных злокачественными опухолями грудной железы требуют назначения химиотерапии на разных этапах лечения. Довольно часто осложнения, которые развиваются вследствие химиотерапии, значительно ухудшают эффективность лечения, сокращают продолжительность и снижают качество жизни пациентов. Исследование полиморфизма генов глутатіон-S-трансфераз у пациентов, получающих химиотерапию, является перспективным молекулярно-генетическим диагностическим критерием для выявления пациентов группы высокого риска развития осложнений лечения, оценки индивидуального риска при проведении целенаправленных профилактических мер для снижения токсичности химиотерапии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, химиотерапия, прогнозирование осложнений химиотерапии, глутатіон-S-трансфераза.

Role of genetic polymorphism of glutathione-S-transferase in the prediction of chemotherapy complications

I.A. Kryachok, L.A. Syvak, A.A. Gubareva, N.N. Khranovskaya, S.A. Lyalkin, N.N. Svergun, E.M. Aleksik, N.N. Maydanevich, M.J. Klimanov, E.S. Philonenko, A.B. Askolskiy
National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Most patients with malignant breast tumors require chemotherapy. Often, complications that developed as a result of chemotherapy, significantly impair the efficacy of treatment and reduce patients quality of life. Study of the gene polymorphism of glutathione-s-transferases in patients receiving chemotherapy is a promising molecular genetic diagnostic criterion for identifying the risk of complications, individual risk assessment and implementation of preventive measures to reduce the toxicity of chemotherapy.

Key words: malignant tumor, chemotherapy, prognosis of chemotherapy toxicity, glutathione-S-transferase.

ТРЕБОВАНИЯ К АВТОРАМ

В журнал «Клиническая онкология» направляются работы, не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении к публикации в других издательских структурах. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. В процессе редактирования работ редакция сохраняет за собой право изменять стиль, но не содержание статей. Работы, оформленные без соблюдения требований редакции, не регистрируются. В первую очередь (при прочих равных условиях) публикуются работы авторов — подписчиков журнала.

Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции.

В работах, которые содержат результаты **клинических испытаний лекарственных препаратов** (включая использование зарегистрированных препаратов иным способом в сравнении с зарегистрированной лекарственной формой, а также по незарегистрированным (новым) показаниям), в разделе **ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** должны быть приведены данные о разрешении на клинические испытания согласно «**Порядку проведения клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань**» (Приказ МЗ Украины от 13.02.2006 г. № 66).

Основные характеристики **онкоэпидемиологического процесса в Украине (заболеваемость, смертность от злокачественных новообразований; показатели деятельности онкологической службы)** должны быть приведены в соответствии с **последним** (на момент подачи статьи) выпуском **Бюллетеня Национального канцерреестра Украины** и включены в раздел **ЛИТЕРАТУРА**.

Рукопись может быть написана на украинском или русском языке и должна сопровождаться **6–8 ключевыми словами и резюме** (150–200 слов), изложенными на двух языках (русском или украинском и английском). В резюме необходимо четко отразить цель, объект и методы исследования, основные результаты и выводы. Следует обязательно указать полное название организации(й), где была выполнена работа, фамилии и инициалы всех авторов. Рукопись представляется в двух экземплярах, отпечатанная с одной стороны листа через два интервала с отступом от левого края на 4 см на бумаге формата А4.

Оригинальные и проблемные работы должны быть четко структурированы и разбиты на секции с заголовками: введение; объект и методы исследования; результаты; обсуждение; выводы; выражение признательности; литература. Следует также указать адрес, телефон, факс и e-mail автора, которому будет направляться корреспонденция.

Электронная рукопись предоставляется с обязательным указанием использованного текстового редактора. Не следует разбивать статью на отдельные файлы. Не рекомендуется переносить слова в текстовом редакторе. Знаки, не доступные Вашему текстовому редактору (греческие буквы, математические формулы и т. п.), не следует писать от руки, их необходимо обозначить унифицированным кодом (например альфа, @, # и т. п. для греческой буквы α). Список кодов и ключи к ним обязательно должны прилагаться.

Все физические величины и единицы приводятся в SI, термины — согласно анатомической и гистологической номенклатурам, диагностика — по действующей Международной классификации болезней, лекарственные препараты — по международным названиям, тест-системы, реактивы, оборудование, приборы — с указанием производителя, страны.

Литература составляется в соответствии с «Универсальными требованиями для рукописей, предназначенных для биомедицинских журналов» (см. British Medical Journal 1988; 296: 401–405). Ссылки выделяются в тексте цифрами, заключенными в квадратные скобки. Нумерация ссылок осуществляется в алфавитном порядке или в порядке упоминания в тексте. Неопубликованные данные и личные сообщения в списке литературы не приводятся. Примеры оформления ссылок даны ниже.

Статья в журнале

1. Дедков И.П., Захарычев В.Д., Бабий Я.С. (1969) Хемодектомы средостения. *Вопр. онкол.*, 15(4): 22–9.
2. Захарычев В.Д., Ганул А.В., Галахин К.А. и др. (2005) Внутригрудные нехромоаффиные параганглиомы (хемодектомы). *Онкология*, 1: 79–85.
3. Кармазовский Г.Г., Коростелев А.Н., Дубова Е.А. и др. (2011) Параганглиома сердца. *Хирургия*, Т. 1: 61–64.
4. Седых С.А., Тепляков В.В., Елифанов С.В. и др. (2009) Диагностика и лечение злокачественной параганглиомы подвздошно-паховой области. *Сибирский онкологический журнал*, 6(36): 78–82.
5. Andrade C.F., Camargo S.M., Zachet M. et al. (2003) Nonfunctioning paraganglioma of the aortopulmonary window. *Ann. Thorac. Surg.*, 75(6): 1950–1951.
6. Argiris A., Mellot A., Spies S. (2003) PET scan assessment of chemotherapy response in metastatic paraganglioma. *Am. J. Clin. Oncol.*, 26(6): 563–566.
7. Baysal B.E., Farr J.E., Rubinstein W.S. et al. (1997) Fine mapping of an imprinted gene for familial nonchromaffin paragangliomas, on chromosome 11q22. *Am. J. Hum. Genet.*, Jan., 60(1): 121–132.

Таблицы и рисунки (ссылки и примечания к таблицам, подписи к рисункам помещаются непосредственно под ними) оформляются, как рекомендуется ниже.

Таблицы должны быть размещены на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. **Рисунки должны быть представлены как файлы в формате .tif или .jpg с разрешением 300 точек на дюйм (размер рисунка по горизонтали не менее 90 мм)**. Номера рисунков должны соответствовать порядку размещения в тексте. Фотоматериалы должны быть высокого качества, иметь размер не более 200 x 250 мм; необходимо представление двух полных их комплектов.