

Фармакогенетические маркёры терапии колоректального рака. Новые подходы для оценки эффективности цитостатических препаратов

Н.Б. Захаржевская, Н.А. Кулемин, Е.А. Бабилова,
Е.Б. Хомякова, Э.В. Генерозов

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины
Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

Pharmacogenetic markers of colorectal cancer treatment. New approaches for cytostatic drugs efficacy estimation

N.B. Zakhazhevskaya, N.A. Kulemin, Ye.A. Babikova, Ye.B. Khomyakova, E.V. Generozov

Federal research and clinical center of physical-chemical medicine, Federal medical biological agency,
Moscow, Russian Federation

Цель обзора. Проанализировать и представить данные зарубежных фармакогенетических исследований, посвященных оптимизации лекарственной терапии колоректального рака (КРР), в частности акцентированных на применении препаратов общего цитостатического действия — производных 5-фторурацила, иринотекана, препаратов платины.

Основные положения. В структуре онкозаболеваемости во всем мире КРР занимает традиционно ведущие позиции. При этом успех химиотерапии КРР во многом зависит от индивидуальных генетических особенностей пациента, влияющих как на эффективность лекарственного воздействия, так и на степень проявления побочных эффектов. Если для современных препаратов таргетной терапии, таких как цетуксимаб, эффективность и необходимость фармакогенетического обследования является уже доказанной, то в отношении широко используемых препаратов общего цитостатического действия говорится неоправданно мало.

В настоящем обзоре систематизированы и обобщены сведения по наиболее информативным генетическим маркерам, анализ которых может быть использован для оптимизации лечения пациентов

The aim of review. To analyze and present data of the foreign pharmacogenetic studies devoted to improvement of pharmacological therapy of colorectal cancer (CRC), in particular those, focused on the drugs with general cytostatic action: 5-fluorouracil derivatives, irinotecan and platinum agents.

Summary. In the oncological diseases frequency spectrum CRC traditionally occupies the leading positions all over the world. The success of CRC chemotherapy depends significantly on the individual genetic features of the patient influencing both efficacy of pharmacological effects, and degree of side effects severity. If efficacy and necessity of pharmacogenetic investigation for such drugs of targeted therapy, as cetuximab, is already proven for the present time, it is still underestimated for the widely applied drugs of general cytostatic action.

This review presents systematic and generalized data on the most informative genetic markers which analysis can be used for optimization of treatment of CRC patients at multicomponent modes of chemotherapy, such as FOLFIRI and FOLFOX.

Key words: pharmacogenetic markers, colorectal cancer, efficacy of antineoplastic treatment, genetic analysis.

Генерозов Эдуард Викторович — доцент, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. Контактная информация: generozov@gmail.com; 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а

Generozov Edward V. — lecturer, cand. biol. sci. head of the laboratory of molecular human genetics. Federal research and clinical center of physical-chemical medicine of Federal medical biological agency. Contact information: generozov@gmail.com; 119435, Moscow, Malaya Pirogovskaya str., 1.

с КРР при применении многокомпонентных режимов химиотерапии, таких как FOLFIRI и FOLFOX.

Ключевые слова: фармакогенетические маркёры, колоректальный рак, эффективность противоопухолевой терапии, генетический анализ.

Колоректальный рак (КРР) является в настоящее время одной из лидирующих онкопатологий в мире. В большинстве случаев КРР диагностируется слишком поздно, когда возможности хирургического и медикаментозного лечения оказываются неэффективными. Свой вклад в это дает и разнообразие клинических форм заболевания, стертость его симптомов на ранних стадиях и недостаточная эффективность методов диагностики [1]. Помимо низкой эффективности, для большинства используемых сегодня схем лечения КРР характерно развитие побочных реакций, обусловленных цитотоксичностью противоопухолевых лекарственных средств [2].

Одним из перспективных направлений как в диагностике, так и терапии КРР является генетическое обследование пациента. Расшифровка генома человека и развитие методических подходов к анализу избранных генетических вариаций сделали генетические тесты более доступными. Генетические маркёры позволяют оценить индивидуальный риск развития заболевания, выявить патологию на раннем этапе и предсказать эффективность назначаемого противоопухолевого лечения [3]. Последнему из упомянутых аспекту — *фармакогенетическому* — традиционно уделяется недостаточно внимания.

Задачей фармакогенетического тестирования является оценка возможных реакций организма на лекарственные средства в зависимости от генетических факторов. Фармакогенетическими маркёрами могут быть как наследственные вариации в геноме — *точечные нуклеотидные полиморфизмы* (SNP), так и соматические мутации в ДНК, возникшие в ходе прогрессирования заболевания [4]. В связи с интенсивными разработками и внедрением в терапию КРР новых таргетных препаратов проведение фармакогенетических тестов стало более частым. Для таких лекарственных средств, как панитумумаб и цетуксимаб, мишенями которых служат рецепторы факторов роста опухоли, предварительный генетический анализ является обязательным в силу его высокой информативности [5]. В то же время возможности фармакогенетического исследования при использовании традиционных, широко применяемых режимов химиотерапии колоректального рака, таких как FOLFIRI (лейковорин + фторурацил + иринотекан) или FOLFOX (лейковорин + фторурацил + оксалиплатин), во многом остаются недооцененными, хотя генетические основы индивидуальной

чувствительности к ингибиторам топоизомеразы, производным платины, фторпиримидинов и других компонентов, входящих в названные схемы, изучены достаточно хорошо [6].

Целью настоящего обзора является обобщение и систематизация имеющихся к настоящему времени знаний в области генетических маркёров, перспективных для оценки эффективности лекарственной терапии КРР по схемам FOLFIRI и FOLFOX.

Производные фторпиримидинов

Применяемые в традиционной противоопухолевой терапии КРР препараты, основанные на производных фторпиримидинов, такие как *5-фторурацил* (5-ФУ), не потеряли своей актуальности и на сегодняшний день [7]. Появились и новые медикаменты этого класса, в частности селективно активируемый опухолью препарат капецитабин, включаемый также в современные режимы комбинированной химиотерапии. Информативные для оценки эффективности лечения маркёры локализованы в генах, отвечающих за метаболизм этих препаратов: гены *тимидинсинтетазы* (TYMS), *метилентетрагидрофолатредуктазы* (MTHFR), *дегидропиримидиндегидрогеназы* (DPD), *уридинмонофосфатсинтазы* (UMPS) и ряд генов семейства цитохромов P-450.

Мишенью 5-ФУ является фермент тимидинсинтетаза. Уровень экспрессии кодирующего его гена TYMS во многом зависит от количества вариаций (2R или 3R) 28-нуклеотидного tandemного повтора, локализованного в 5'-концевой области гена [8]. Было показано, что наличие варианта с тремя повторами (3R) приводит к 4-кратному повышению уровня мРНК гена TYMS, наблюдаемого в ткани опухоли [9]. Таким образом, при указанном варианте компенсируется ингибирование фермента активным производным 5-фторурацила и соответственно снижается эффективность терапевтического воздействия. И наоборот, для гомозиготных пациентов с двумя повторами (генотип 2R/2R) терапия будет наиболее эффективна [10]. Помимо этого, внутри 28-нуклеотидного повтора описан еще и однонуклеотидный полиморфизм G>C (rs34743033), формирующий дополнительные варианты фенотипов высокой или низкой экспрессии гена (см. таблицу) [11].

Степень выраженности побочных эффектов от применения 5-ФУ может, в свою очередь, зависеть от полиморфизма гена DPD, кодирующего дегидропиримидиндегидрогеназу, которая

Генетические вариации, ассоциированные с измененной эффективностью лекарственных препаратов, широко используемых при химиотерапии колоректального рака

Ген / Функция	Полиморфизм (rsID, альтернативное название аминокислотная замена, нуклеотидная замена)*	Молекулярные эффекты	Биологические эффекты
Производные фторпиримидинов			
TYMS / метаболизм пиримидинов, синтез ДНК	rs45445694, TSER*2/TSER*3, —, —	TSER (TS 2R/3R) тандемный повтор 3R/3R — повышение экспрессии гена TYMS	Снижение эффективности терапии 5-FU
	rs34743033, TSER*3, —, G>C	TSER*2/*3 генотип, формирующийся внутри тандемного повтора. Замена G на C приводит к снижению транскрипции гена TYMS	
	rs151264360, 1494del6b, —, —	–6-bp делеция, повышает стабильность мРНК TS +6-bp инсерция, снижает стабильность мРНК TS	Снижение эффективности терапии 5-FU увеличение цитотоксичности терапии
MTHFR / метаболизм фолатов	rs1801133, —, Ala222Val, C677T	Снижает энзиматическую активность MTHFR и уменьшает термостабильность	Повышение эффективности терапии 5-FU
	rs1801131, —, Glu429Ala, A1298C	Снижает активность MTHFR	
DPYD / конверсия 5-ФУ в неактивную форму	rs3918290, —, —, IVS14+1G>A	Формирует неактивный вариант белка	Снижение эффективности терапии 5-FU
	rs75017182, —, —, 1129–5923C>G	Формирует усеченный вариант мРНК гена DPYD	
	rs1801265, —, Cys29Arg, T85C	Снижает экспрессию гена DPYD	
	rs2297595, —, Met166Val, A496G	Мутация в 166 кодоне в 6 раз может снизить активность транспортера электронов	
	rs1801159, —, Ile543Val, A1627G	Снижает экспрессию гена DPYD	
	rs55886062, —, Ile–Ser, T1679G	Мутация может дестабилизировать сайт связывания флавиномононуклеотида	
UMPS	rs1801160, —, Val732Ile, G2194A	Снижает экспрессию гена DPYD	Повышение цитотоксичности терапии 5-FU, развитие побочных эффектов
	rs67376798, —, Asp877Val, A2846T	Мутация может нарушить транспорт электронов и привести к снижению DPD активности	
	rs1801019, —, Gly213Ala, G638C	Повышает оротагтофосфорибозилтрансферазную активность (OPRT) фермента	

Иринотекан		
	rs8175347, -, -, TA повтор	-53(TA) 6>7 снижает активность UGT1A1 -53(TA)6>5 повышает активность UGT1A1 -53(TA)6>8 снижает активность UGT1A1
UGT1A1 / конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs3755319, -, -, T-3279G rs10929302, -, -, G-3156A rs4148323, -, Gly71Arg, G 211A rs35350960, -, Pro229Gln, C686A rs34993780, -, Tyr486Asp, T1456>G	Снижает активность фермента UGT1A
UGT1A7 / конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs17868323, -, Asn129Lys, T387G rs17863778, -, Arg131Lys, C 391A rs11692021, -, Trp208Arg, C622T	Снижает активность фермента UGT1A7
UGT1A9 / конверсия SN38 в неактивный метаболит	rs45625337, VNTR-118, -, -, (T)9>10	Повышает активность фермента UGT1A9
CE52 / гидролиз СРТ-11 до активного метаболита SN-38	rs72547531, -, Arg98Trp, C100T rs72547532, -, Val206Met, G424A	Снижение активности фермента СРТ-11
СУР3А4 / детоксикация	rs2740574, -, -, A-392G rs4987161, -, Phe189Ser, T566C rs55785340, -, Ser222Pro, T664C rs28371759, -, Leu293Pro, T878C	Изменение фармакокинетики СРТ-11 и увеличение цитотоксичности
ABCG2(BCRP)	rs2622604, -, -, A-17758G rs3109823, -, -, G-3436A	Развитие побочных эффектов (миелосупрессия)
MDR1, ABCB1	rs2032582, -, Ser893Ala/Thr, G2677T/A rs1045642, -, -, C3435T	Резистентность к иринотекану; увеличение цитотоксичности СРТ
Оксалиплатин		
GSTR1 / детоксикация	rs1695, -, Ile105Val, A313G rs1138272, -, Ala114Val, C341T	Резистентность к оксалиплатину определяет цитотоксичность
ERCC1 / репарация ДНК	rs11615, -, Asn118=, T354C rs3212948, -, -, 321+74C>G	Понижает транскрипционную активность ERCC1 Снижает транскрипционную активность
ERCC2, XPD / репарация ДНК	rs131812251, Lys751Gln, A>C rs1799793, -, Asp312Asn, G862A	Повышает уровень ДНК повреждений, снижает активность системы репарации
XRCC1 / репарация ДНК	rs25487, -, Arg399Gln, A1196G	Повышает уровень ДНК повреждений Увеличение эффективности терапии

ТР53 / опухолевой супрессор	rs28934576, -, Arg273His, G818A	Снижает активность репарации	Резистентность к оксалиплатину
	Панитумумаб и цетуксимаб		
KRAS / сигнальный путь EGFR	Gly12Asp (GGT>GAT) Gly12Ala (GGT>GCT) Gly12Val (GGT>GTT) Gly12Ser (GGT>AGT) Gly12Arg (GGT>TGT) Gly12Cys (GGT>TGT) Gly13Asp (GGC>GAC) Gly13Ser (GGC>AGC) Gly13Arg (GGC>CGC) Gly13Val (GGC>GTC) Gly13Cys (GGC>TGC) Gly13Ala (GGC>GCC)	Мутации в гене KRAS и BRAF определяют независимую активацию/ингибирование EGFR в ходе анти-EGFR терапии	Резистентность к панитумумабу и цетуксимабу
BRAF / сигнальный путь EGFR	Val600Glu GAG>GAA Val600Asp GAG>GAT Val600Lys GAG>AAG		

* Обозначение полиморфизма дано в следующем порядке и номенклатуре через запятую: rs идентификатор в базе данных dbSNP NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP>), альтернативное название полиморфизма (при его наличии), аминокислотная замена (если применимо), нуклеотидная замена.

осуществляет метаболическую конверсию 5-ФУ в 5-FUN2 (5-флюородегидроурацил) и далее в 5-флюоро- β -аланин [12]. Среди генетических механизмов дефицита активности DPD было отмечено отсутствие у некоторых индивидуумов 165-нуклеотидного фрагмента мРНК. Такая делеция часто обозначается как вариант DPYDu2A (rs3918290) [13]. У европейцев она встречается с частотой от 0,9 до 3%, но даже гетерозиготный вариант у больных КРР ассоциируется с выраженным цитотоксическим эффектом от терапии 5-ФУ [14]. Так, у 50% пациентов с генетическим вариантом DPYDu2A при лечении с применением 5-ФУ наблюдалась 4-я степень нейтропении [15]. Помимо этого, в гене DPD описаны дополнительные полиморфизмы, влияющие на степень цитотоксичности производных фторпиримидинов, такие как rs1801160, rs1801159 и другие (см. таблицу) [16].

Кроме DPD в метаболизме 5-ФУ задействована и уридинмонофосфатсинтаза, кодируемая геном UMPS [17]. Среди генетических вариаций, приводящих к повышению *оротатфосфорибозилтрансферазной* (OPRT) активности фермента, можно отметить полиморфизм rs1801019, ассоциированный с развитием цитотоксичности и побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [18]. Было показано, что при применении 5-ФУ/*лейковорина* (5-ФУ/ЛВ) с высокой OPRT ферментативной активностью UMPS значительно увеличивается токсический эффект терапии, приводящий к возникновению диареи [19].

Еще одним информативным маркером является полиморфизм в гене MTHFR, кодирующем фермент *метилентетрагидрофолатредуктазу* (MTHFR). Последняя задействована в деметилировании 5–10-метилентетрагидрофолата, который является субстратом для тимидилатсинтетазы [20]. Установлено, что генетически детерминированная пониженная активность MTHFR приводит к сдвигу равновесия между 5–10-метилентетрагидрофолатом и тимидилатсинтетазой, что может обуславливать большую эффективность терапии 5'-фторурацилом [21]. Повсеместно распространенным генетическим вариантом, снижающим активность MTHFR до 30%, является полиморфизм rs1801133 677C>T. Распространенность такого варианта в европейских популяциях достигает 25–30% [22]. Часто в исследование включают дополнительный полиморфизм этого гена — rs1801131 (1298A>C) [23]. Важным следствием присутствия данных полиморфизмов MTHFR является возможность накопления СН₂ТНФ (метилентетрагидрофолат) в клетках, что определяет их чувствительность к препарату и, в конечном итоге, фармакологическую эффективность лечения с применением 5-ФУ [24].

Таким образом, для оценки терапевтической эффективности 5-ФУ и его производных инфор-

мативен анализ полиморфизмов, по крайней мере, четырех генов – TYMS, DPD, UMPS и MTHFR, обуславливающих различную чувствительность к препарату и выраженность побочных эффектов.

Иринотекан (кампто, СРТ-11)

К настоящему времени иринотекан занимает позиции одного из ведущих препаратов в большинстве схем химиотерапии колоректального рака. Комбинация иринотекан + 5-ФУ/ЛВ фактически служит стандартом современного лечения КРР [25]. Иринотекан является полусинтетическим производным алкалоида камптотецина. Активный метаболит иринотекана SN-38 стабилизирует комплекс топоизомеразы-I с ДНК, препятствуя его диссоциации и тем самым максимально повреждает клетки, находящиеся в S-фазе [26]. Выявлено, что SN-38 увеличивает противоопухолевый эффект таких цитостатиков, как цисплатин, митомицин С, 5-ФУ и этопозид [27]. Гидролиз СРТ-11 до активного метаболита SN-38 производится с участием карбоксилэстераз CES1 и CES2 [28]. Генетические исследования идентифицировали более 10 полиморфизмов в генах CES1 и CES2, влияющих на токсичность препарата [29]. Наиболее информативными из них являются варианты 100C>T (rs72547531) и 424G>A (rs72547532), связанные с изменением экспрессии гена [30].

В свою очередь, утилизация иринотекана и его метаболитов осуществляется ферментами семейства UGT1A [31]. Поэтому логично ожидать, что полиморфизмы генов UGT1A могут влиять на проявления токсичности препарата. UGT1A обеспечивает конверсию SN-38 до SN-38 глюкуроанида [32]. Генетические варианты, приводящие к снижению экспрессии гена UGT1A1, ассоциированы с большей экспозицией активного метаболита SN-38 и соответственно с повышенной токсичностью терапии иринотеканом [33].

Наиболее охарактеризованным и часто встречающимся вариантом гена UGT1A1 со сниженной экспрессией является вариант с 7 ТА повторами в промоторной области гена. Частота этого варианта варьирует в различных популяциях и достигает 35% у европейцев [34]. Клинические исследования показали, что у гомозиготных пациентов, имеющих 7 динуклеотидных ТА повторов в промоторной зоне гена, значительно выше риск развития тяжелой нейтропении и диареи при лечении высокими дозами иринотекана [35]. Другие варианты генотипов данного повтора также определяют снижение эффективности глюкуронизации SN-38 [36]. Помимо rs8175347 известно более сотни однонуклеотидных полиморфизмов гена UGT1A1. Самые значимые из них в отношении риска токсичности приведены в таблице. Возможность предварительного генотипирования пациентов по данной группе генов позволит сокра-

тить неблагоприятные последствия терапии препаратом СРТ-11.

Из других генов системы детоксикации следует назвать гены семейства цитохромов P-450 CYP3A4 и CYP3A5, ответственные за окисление СРТ-11 [37]. Наиболее информативными полиморфизмами в гене CYP3A4 являются следующие: rs2740574 (-392A>G), rs4987161 (Phe189Ser) и rs55785340 (Ser222Pro). Значительно снижая скорость детоксикации продуктов метаболизма иринотекана, они определяют повышенную цитотоксичность препарата [38].

Обязательным условием эффективного метаболизма иринотекана является активная работа белков-транспортёров промежуточных метаболитов препарата. Так, белок-транспортёр, кодирующийся геном ABCB1, осуществляет транспорт таких соединений, как СРТ-11, SN-38 и SN-38G [39]. Описанные для данного гена полиморфизмы вызывают снижение активности транспортной системы и, как результат, опосредуют развитие лекарственной устойчивости [40]. Для другого транспортёра – белка ABCG2 (ген BCRP) также показано изменение активности при наличии полиморфизмов rs2622604 и rs3109823, что приводит к накоплению СРТ-11 в клетках и способствует развитию побочных эффектов, таких как миелосупрессия [41].

Оксалиплатин

Высокие показатели цитостатической активности *оксалиплатина* (ОХ) в комбинации 5-ФУ/ЛВ + ОХ (FOLFOX) обеспечили его включение в современные режимы химиотерапии КРР [42]. Несмотря на эффективность сочетанной терапии, в большом проценте случаев наблюдается лекарственная устойчивость, что доказывает высокую степень индивидуальной вариабельности терапевтической эффективности режима FOLFOX [43]. Как и многие другие производные платины, оксалиплатин взаимодействует с ДНК, образуя внутри- и межспиральные сшивки, что блокирует ее синтез, последующую репликацию и транскрипцию [44].

Можно выделить две группы полиморфных генов, определяющих терапевтическую эффективность ОХ: гены системы ДНК репарации и гены метаболизма оксалиплатина. Так, увеличение экспрессии генов эксцизионной репарации ДНК (*nucleotide excision repair* – *NER*) приводит к лучшему удалению платиновых аддуктов в ДНК и тем самым к снижению эффективности терапии. За эксцизионную репарацию отвечают гены ERCC1 и ERCC2, функциональные SNP которых могут непосредственно способствовать появлению фенотипа чувствительности к платиновым соединениям, таким как ОХ [45]. Для гена ERCC2 описаны SNP, воздействующие на уровень экспрессии мРНК и таким образом влияющие на чувствитель-

ность опухолевых клеток к химиотерапии [46]. Также охарактеризованы значимые для оценки эффективности ОХ полиморфизмы в 23 экзоне гена XPD (*xeroderma pigmentosum group D*), кодирующего один из основных элементов NER репарации — хеликазу [47].

Помимо влияния SNP на эксцизионную репарацию нуклеотидов, свое влияние на эффективность терапии на основе производных платины могут оказать компоненты аппарата эксцизионной репарации спаренных оснований (BER) [48]. Ключевую роль в этом механизме играет ген XRCC1. Наличие SNP Arg399Gln (1196A>G) в гене XRCC1 ассоциировано с повышением уровня повреждений в ДНК [49]. Соответственно эффективность терапии с применением ОХ у носителей такого генетического варианта должна быть выше, что подтверждено на практике. Так, лучшие результаты лечения у больных с метастатическим КРР, принимающих комбинированную FOLFOX терапию, отмечались при носительстве аллеля Arg399 (1196A). Последующие результаты исследований влияния Arg399Gln (1196A>G) SNP на эффективность лечения с 5-ФУ/ОХ при метастатическом КРР подтвердили значимость указанного полиморфизма в качестве прогностического маркера. У 73 процентов с генотипом Arg399/Arg (1196AA) продемонстрирован положительный ответ на лечение 5-ФУ/ОХ [50].

Дополнительным генетическим фактором, действующим в процессах репарации ДНК, может быть полиморфизм гена, кодирующего белок Trp53. Trp53 взаимодействует с элементами аппарата эксцизионной репарации ДНК: белком ХРС, имеющим сайт узнавания и связывания ДНК; белком ТФПН, регулирующим процесс транскрипции и работу РНК-полимеразы, и РРА, усиливающим связь белка ХРС с поврежденным участком ДНК, что указывает на его роль в осуществлении надзора за процессом репарации ДНК. Было клинически подтверждено, что полиморфизм гена в 273 кодоне приводит к развитию лекарственной устойчивости к ОХ [51].

В системе ферментов, участвующих в метаболизме оксалиплатина, следует отметить и ферменты второй фазы детоксикации — семейство глутатионтрансфераз и ряд транспортных белков с высокой полиморфностью кодирующих их генов. Так, фенотип устойчивости к производным платины может частично определяться и скоростью детоксикации [52]. Глутатион-S-трансфераза ответственна за детоксикацию препаратов, содержащих платину. Наиболее известны полиморфизмы Ile105Val и Ala114Val (rs1695 и rs1138272), влияющие на уровень экспрессии в опухолевой ткани толстой кишки. К примеру, замена Ile в 105 кодоне на Val приводит к снижению активности GSTP, развитию цитотоксических эффектов терапии. Кроме того, у носителей гомозиготного

полиморфизма 105 Val нередко наблюдались нейротоксические эффекты [53]. В группе транспортных белков, относящихся к суперсемейству ABC (ABCC1/MRP1 и ABCC4/MRP4) также охарактеризована группа нуклеотидных полиморфизмов, обуславливающих как развитие резистентности к терапии ОХ [54], так и ряд нуклеотидных замен, ассоциированных с высокой терапевтической эффективностью ОХ, увеличенным сроком ремиссии и безрецидивного течения болезни [55].

Несмотря на то, что в данном обзоре мы намеренно сделали основной акцент на подробном анализе генетических маркеров, определяющих развитие цитотоксичности и резистентности к медикаментам общего цитостатического действия, необходимо кратко упомянуть и о фармакогенетических маркерах новых таргетных препаратов, таких как цетуксимаб и панитумумаб, блокирующих рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR). EGFR — это трансмембранный рецептор тирозин-зависимой киназы, контролирующей запуск каскада внутриклеточных сигналов, определяющих дифференцировку, адгезию и апоптоз. Ген K-RAS является важным участником в передаче сигналов от рецептора EGFR в ядро клетки. Около 40% аденокарцином толстой кишки имеют мутации, в результате которых ген начинает передавать активирующие сигналы даже при отсутствии стимулирующих сигналов со стороны EGFR. Пациенты с такой мутацией становятся не восприимчивыми к терапии препаратами на основе моноклональных антител. Мутации в гене BRAF, являющемся частью EGFR-сигнального пути, также ответственны за развитие резистентности к препаратам таргетной терапии [5]. На сегодняшний день при назначении указанных препаратов анализ мутаций генов сигнального пути EGFR является, по существу, обязательной процедурой, позволяющей определить необходимость и оправданность такого достаточно дорогостоящего варианта лечения.

Обобщенная информация по известным и наиболее полноценно охарактеризованным вариациям генов, влияющих на эффективность терапии как препаратами общего цитостатического действия (5-фторурацил, иринотекан, оксалиплатин), так и таргетными препаратами (паманитумаб, цетуксимаб) представлена в сводной таблице.

В целом фармакогенетические исследования в области химиотерапии КРР привели к огромному прогрессу в понимании сложных процессов, регулирующих формирование опухолей и определяющих подходы к индивидуальному лечению заболеваний. Во многом этому способствовало интенсивное развитие технологий генетического анализа. Одномоментные исследования с анализом более 1 млн SNP в геноме пациента, параллельным определением статуса метилирования ДНК, анализом микроРНК и применением техно-

логии полногеномного секвенирования — все это позволяет приблизиться к созданию полноценного индивидуального фармакогенетического молекулярного паспорта больного [56]. Но и сегодня уже многие наработки в области фармакогенетики в целом и противоопухолевых препаратов в частности можно и необходимо внедрять в практику.

Фактически анализ избранных нуклеотидных полиморфизмов перестал быть редкостью. Чаще всего его проводят для оценки генетически детерминированных рисков развития многих мультифакториальных заболеваний. Технически при этом он ничем не отличается от анализа полиморфизмов, информативных для фармакогенетических задач. Увеличивается число молекулярно-диагностических лабораторий, предлагающих такие услуги. Цена подобных исследований с каждым годом становится все ниже и более приемлемой, а информативность анализируемых маркеров возрастает. В случаях, касающихся подбора противоопухолевых препаратов, в том числе при лечении КРР, это становится особенно актуальным вследствие высокой стоимости терапии и большого спектра ассоциированных с ней побочных неблагоприятных реакций. Возможность предваритель-

ного генотипирования пациента до назначения лечения не только снижает риски развития побочных эффектов, но и определяет перспективы для более экономного использования лекарственных средств, эффективность которых для пациентов с выявленной резистентностью к препаратам является низкой, при этом финансовые затраты на терапию весьма обременительны.

Настоящий обзор по перспективным фармакогенетическим маркерам в терапии КРР обусловлен как фактом актуальности этого заболевания в Российской Федерации, так и тем, что в исследовательском аспекте по этому направлению имеется хороший научный задел. В не меньшей степени важны фармакогенетические исследования и разработки и по другим направлениям лекарственной терапии заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Внедрение фармакогенетических тестов в повседневную практику будет являться реальным практическим шагом в реализации концепции персонализированной медицины, основанной не только на индивидуализации лекарственной терапии, но и на генетически обоснованных схемах ранней диагностики и профилактики социально-значимых заболеваний.

Список литературы

1. *Loupakis F., Schirripa M., Zhang W., Falcone A., Lenz H.-J.* Pharmacogenetic Concerns in Metastatic Colorectal Cancer Therapy. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2012; 8:263-71 [doi:10.1007/s11888-012-0137-2]
2. *Stoehlmacher J.* Prediction of efficacy and side effects of chemotherapy in colorectal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2007; 176:81-8 [PMID:17607918]
3. *Gonzalez de Castro D., Clarke P.A., Al-Lazikani B., Workman P.* Personalized cancer medicine: molecular diagnostics, predictive biomarkers, and drug resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93:252-9 [PMID:23361103 doi:10.1038/clpt.2012.237]
4. *Mates I.N., Jinga V., Csiki I.E., Mates D., Dinu D., Constantin A., Jinga M.* Single nucleotide polymorphisms in colorectal cancer: associations with tumor site and TNM stage. *J Gastrointest Liver Dis* 2012; 21(1):45-52. [PMID:22457859]
5. *Heinemann V., Douillard J.Y., Ducreux M., Peeters M.* Targeted therapy in metastatic colorectal cancer - an example of personalised medicine in action. *Cancer Treat Rev* 2013; 39:592-601 [PMID:23375249 doi:10.1016/j.ctrv.2012.12.011]
6. *Clarke S.J., Yip S., Brown C., van Hazel G.A., Ransom D.T., Goldstein D., Jeffrey G.M., Tebbutt N.C., Buck M., Lowenthal R.M., Boland A., GebSKI V., Zalcbberg J., Simes R.J.* Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis [corrected]. *Eur J Cancer* 2011; 47:1826-36 [PMID:21665462 doi:10.1016/j.ejca.2011.04.024]
7. *Heidelberger C., Chaudhuri N.K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R.J., Plevin E., Scheiner J.* Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-6 [PMID:13418758]
8. *Horie N., Aiba H., Oguro K., Hojo H., Takeishi K.* Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. *Cell Struct Funct* 1995; 20:191-7 [PMID:7586009]
9. *Pullarkat S.T., Stoehlmacher J., Ghaderi V., Xiong Y.P., Ingles S.A., Sherrod A., Warren R., Tsao-Wei D., Groshen S., Lenz H.J.* Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001; 1:65-70 [PMID:11913730]
10. *Kawakami K., Watanabe G.* Identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 2003; 63:6004-7 [PMID:14522928]
11. *Mandola M.V., Stoehlmacher J., Muller-Weeks S., Cesarone G., Yu M.C., Lenz H.J., Ladner R.D.* A novel single nucleotide polymorphism within the 5' tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and alters transcriptional activity. *Cancer Res* 2003; 63:2898-904 [PMID:12782596]
12. *Ezzeldin H., Diasio R.* Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4:181-9 [PMID:15377401]
13. *Wei X., McLeod H.L., McMurrough J., Gonzalez F.J., Fernandez-Salguero P.* Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. *J Clin Invest* 1996; 98:610-5 [PMID:8698850 doi:10.1172/JC118830]
14. *Ridge S.A., Sludden J., Brown O., Robertson L., Wei X., Sapone A., Fernandez-Salguero P.M., Gonzalez F.J., Vreken P., van Kuilenburg A.B., van Gennip A.H., McLeod H.L.* Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46:151-6 [PMID:9723824]
15. *Lenthe H., de Abreu R.A., Maring J.G., Vreken P., van Gennip A.H.* Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity: identification of new

- mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4705-12 [PMID:11156223]
16. *Wei X., Elizondo G., Sapone A., McLeod H.L., Raunio H., Fernandez-Salguero P., Gonzalez F.J.* Characterization of the human dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Genomics* 1998; 51:391-400 [PMID:9721209 doi:10.1006/geno.1998.5379]
 17. *Evans D.R., Guy H.I.* Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J Biol Chem* 2004; 279:33035-8 [PMID:15096496 doi:10.1074/jbc.R400007200]
 18. *Kitajima M., Takita N., Hata M., Maeda T., Sakamoto K., Kamano T., Ochiai T.* The relationship between 5-fluorouracil sensitivity and single nucleotide polymorphisms of the orotate phosphoribosyl transferase gene in colorectal cancer. *Oncol Rep* 2006; 15:161-5 [PMID:16328050]
 19. *Tsunoda A., Nakao K., Watanabe M., Matsui N., Ooyama A., Kusano M.* Associations of various gene polymorphisms with toxicity in colorectal cancer patients receiving oral uracil and tegafur plus leucovorin: a prospective study. *Ann Oncol* 2011; 22:355-61 [PMID:20647221 doi:10.1093/annonc/mdq358]
 20. *Cohen V., Panet-Raymond V., Sabbaghian N., Morin I., Bohet G., Rozen R.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2003; 9:1611-5 [PMID:12738713]
 21. *Frosst P., Blom H.J., Milos R., Goyette P., Sheppard C.A., Matthews R.G., Boers G.J., den Heijer M., Kluijtmans L.A., van den Heuvel L.P.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-3 [PMID:7647779 doi:10.1038/ng0595-111]
 22. *Pinedo H.M., Peters G.F.* Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988; 6:1653-64 [PMID:3049954]
 23. *Sohn K.J., Croxford R., Yates Z., Lucock M., Kim Y.I.* Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:134-44 [PMID:14734703]
 24. *Bagley P.J., Selhub J.* A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13217-20 [PMID:9789068].
 25. *Rougier P., Bugat R., Douillard J.Y., Culine S., Suc E., Brunet P., Becouarn Y., Ychou M., Marty M., Extra J.M., Bonnetterre J., Adenis A., Seitz J.F., Ganem G., Namer M., Conroy T., Negrier S., Merrouche Y., Burki F., Mousseau M., Herait P., Mahjoubi M.* Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:251-60 [PMID:8996150] 26.
 26. *Rasheed Z.A., Rubin E.H.* Mechanisms of resistance to topoisomerase I-targeting drugs. *Oncogene* 2003; 22:7296-304 [PMID:14576839 doi:10.1038/sj.onc.1206935]
 27. *Pommier Y., Pourquier P., Urasaki Y., Wu J., Laco G.S.* Topoisomerase I inhibitors: selectivity and cellular resistance. *Drug Resist Updat* 1999; 2:307-18 [PMID:11504505 doi:10.1054/drup.1999.0102]
 28. *Charasson V., Bellott R., Meynard D., Longy M., Gorry P., Robert J.* Pharmacogenetics of human carboxylesterase 2, an enzyme involved in the activation of irinotecan into SN-38. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76:528-35 [PMID:15592324 doi:10.1016/j.clpt.2004.08.007]
 29. *Wu M.H., Chen P., Wu X., Liu W., Strom S., Das S., Cook E.H., Rosner G.L., Dolan M.E.* Determination and analysis of single nucleotide polymorphisms and haplotype structure of the human carboxylesterase 2 gene. *Pharmacogenetics* 2004; 14:595-605 [PMID:15475733]
 30. *Kubo T., Kim S.R., Sai K., Saito Y., Nakajima T., Matsumoto K., Saito H., Shirao K., Yamamoto N., Minami H., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Ohno Y., Ozawa S., Sawada J.* Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding carboxylesterase 2 (HCE-2). *Drug Metab Dispos* 2005; 33:1482-7 [PMID:16033949 doi:10.1124/dmd.105.005587]
 31. *Aono S., Yamada Y., Keino H., Hanada N., Nakagawa T., Sasaoka Y., Yazawa T., Sato H., Koizumi O.* Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 197:1239-44 [PMID:8280139 doi:10.1006/bbrc.1993.2610]
 32. *Jinno H., Tanaka-Kagawa T., Hanioka N., Saeki M., Ishida S., Nishimura T., Ando M., Saito Y., Ozawa S., Sawada J.* Glucuronidation of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), an active metabolite of irinotecan (CPT-11), by human UGT1A1 variants, G71R, P229Q, and Y486D. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:108-13 [PMID:12485959]
 33. *Cecchin E., Innocenti F., D'Andrea M., Corona G., de Mattia E., Biondi P., Buonadonna A., Toffoli G.* Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol* 2009; 27:
 34. *Han J.Y., Lim H.S., Shin E.S., Yoo Y.K., Park Y.H., Lee J.E., Jang I.J., Lee D.H., Lee J.S.* Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol* 2006; 24:2237-44 [PMID:16636344 doi:10.1200/JCO.2005.03.0239]
 35. *Hu Z.Y., Yu Q., Zhao Y.S.* Dose-dependent association between UGT1A1*28 polymorphism and irinotecan-induced diarrhoea: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:1856-65 [PMID:20335017 doi:10.1016/j.ejca.2010.02.049]
 36. *Iyer L., Hall D., Das S., Mortell M.A., Ramirez J., Kim S., di Rienzo A., Ratain M.J.* Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:576-82 [PMID:10340924 doi:10.1016/S0009-9236(99)70078-0]
 37. *Haaz M.C., Rivory L., Riché C., Vernillet L., Robert J.* Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res* 1998; 58:468-72 [PMID:9458091]
 38. *Xie H.G., Wood A.J., Kim R.B., Stein C.M., Wilkinson G.R.* Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. *Pharmacogenomics* 2004; 5:243-72 [PMID:15102541 doi:10.1517/phgs.5.3.243.29833]
 39. *Innocenti F., Kroetz D.L., Schuetz E., Dolan M.E., Ramirez J., Relling M., Chen P., Das S., Rosner G.L., Ratain M.J.* Comprehensive pharmacogenetic analysis of irinotecan neutropenia and pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 2009; 27:2604-14. [PMID:19349540]
 40. *Maliepaard M., van Gastelen M.A., de Jong L.A., Plum D., van Waardenburg R.C., Ruevekamp-Helmers M.C., Floot B.G., Schellens J.H.* Overexpression of the BCRP/MXR/ABCP gene in a topotecan-selected ovarian tumor cell line. *Cancer Res* 1999; 59:4559-63 [PMID:10493507]
 41. *Cha P.C., Mushiroda T., Zembutsu H., Harada H., Shinoda N., Kawamoto S., Shimoyama R., Nishidate T., Furuhashi T., Sasaki K., Hirata K., Nakamura Y.* Single nucleotide polymorphism in ABCG2 is associated with irinotecan-induced severe myelosuppression. *J Hum Genet* 2009; 54:572-80 [PMID:19696792 doi:10.1038/jhg.2009.80]

42. *Tournigand C., André T., Achille E., Lledo G., Flesh M., Mery-Mignard D., Quinaux E., Couteau C., Buyse M., Ganem G., Landi B., Colin P., Louvet C., de Gramont A.* FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-37 [PMID:14657227 doi:10.1200/JCO.2004.05.113]
43. *Raymond E., Chaney S.G., Taamma A., Cvitkovic E.* Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol* 1998; 9:1053-71 [PMID:9834817]
44. *Meijer C., Mulder N.H., Hospers G.A., Uges D.R., de Vries E.G.* The role of glutathione in resistance to cisplatin in a human small cell lung cancer cell line. *Br J Cancer* 1990; 62:72-7 [PMID:2390486]
45. *Yin M., Yan J., Martinez-Balibrea E., Graziano F., Lenz H.J., Kim H.J., Robert J., Im S.A., Wang W.S., Etienne-Grimaldi M.C., Wei Q.* ERCC1 and ERCC2 polymorphisms predict clinical outcomes of oxaliplatin-based chemotherapies in gastric and colorectal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2011; 17:1632-40 [PMID:21278243 doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2169]
46. *Qiao Y., Spitz M.R., Shen H., Guo Z., Shete S., Hedayati M., Grossman L., Mohrenweiser H., Wei Q.* Modulation of repair of ultraviolet damage in the host-cell reactivation assay by polymorphic XPC and XPD/ERCC2 genotypes. *Carcinogenesis* 2002; 23:295-9 [PMID:11872635]
47. *Shi Q., Wang L.E., Bondy M.L., Brewster A., Singletary S.E., Wei Q.* Reduced DNA repair of benzo[a]pyrene diol epoxide-induced adducts and common XPD polymorphisms in breast cancer patients. *Carcinogenesis* 2004; 25:1695-700 [PMID:15090466 doi:10.1093/carcin/bgh167]
48. *Lunn R.M., Langlois R.G., Hsieh L.L., Thompson C.L., Bell D.A.* XRCC1 polymorphisms: effects on aflatoxin B1-DNA adducts and glycoprotein A variant frequency. *Cancer Res* 1999; 59:2557-61 [PMID:10363972]
49. *Monaco R., Rosal R., Dolan M.A., Pincus M.R., Brandt-Rauf P.W.* Conformational effects of a common codon 399 polymorphism on the BRCT1 domain of the XRCC1 protein. *Protein J* 2007; 26:541-6 [PMID:17899335 doi:10.1007/s10930-007-9095-y]
50. *Liang J., Jiang T., Yao R.Y., Liu Z.M., Lv H.Y., Qi W.W.* The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 66:493-500 [PMID:19960344 doi:10.1007/s00280-009-1186-3]
51. *Manic S., Gatti L., Carenini N., Fumagalli G., Zunino F., Perego P.* Mechanisms controlling sensitivity to platinum complexes: role of p53 and DNA mismatch repair. *Curr Cancer Drug Targets* 2003; 3:21-9 [PMID:12570658]
52. *Townsend D.M., Tew K.D.* The role of glutathione-S-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene* 2003; 22:7369-75 [PMID:14576844 doi:10.1038/sj.onc.1206940]
53. *Chen Y.C., Tzeng C.H., Chen P.M., Lin J.K., Lin T.C., Chen W.S., Jiang J.K., Wang H.S., Wang W.S.* Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy and outcome of FOLFOX 4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci* 2010; 101:530-5 [PMID:19922504 doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01418.x]
54. *Lo H.W., Ali-Osman F.* Genetic polymorphism and function of glutathione S-transferases in tumor drug resistance. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7:367-74 [PMID:17681492 doi:10.1016/j.coph.2007.06.009]
55. *Boige V., Mendiboure J., Pignon J.P., Lorient M.A., Castaing M., Barrois M., Malka D., Trégouët D.A., Bouché O., le Corre D., Miran I., Mulot C., Ducreux M., Beaune P., Laurent-Puig P.* Pharmacogenetic assessment of toxicity and outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with LV5FU2, FOLFOX, and FOLFIRI: FFCD 2000-05. *J Clin Oncol* 2010; 28:2556-64 [PMID:20385995 doi:10.1200/JCO.2009.25.2106]
56. *Porteous M.* Insights from next generation sequencing of the cancer genome. *J R Coll Physicians Edinb* 2011; 41:323 [PMID:22184570 doi:10.4997/jrcpe.2011.408].