

Рациональность определения носительства полиморфного маркера G735A гена *DPYD* у онкологических пациентов в Челябинской области. Результаты пилотного исследования

Барышева В. О., Кетова Г. Г., Дворчик Е. Е., Сальников М. С.

ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск

Ключевые слова: ген *DPYD*; полиморфизм; фармакогенетическое тестирование; G735A

Для цитирования:

Барышева В.О., Кетова Г.Г., Дворчик Е.Е., Сальников М.С. Рациональность определения носительства полиморфного маркера G735A гена *DPYD* у онкологических пациентов в Челябинской области. Результаты пилотного исследования // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 6–7. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10042

Введение

Проблема борьбы с онкологическими заболеваниями остаётся приоритетной во всём мире. Онкологические заболевания являются второй из основных причин смерти в мире; так, в 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн человек [1]. Персонализированный подход к лечению онкологических больных предполагает индивидуализированный подбор схем лекарственной терапии и дозировки препаратов, которые должны учитывать генетические особенности каждого пациента.

Фармакогенетическое тестирование, предваряющее назначение лекарственных средств, широко включено в рекомендации международных и национальных профессиональных научных организаций [2].

В схемах химиотерапии рака толстой кишки (распространённого рака желудка, рака яичников, рака лёгких и других) наиболее часто используются препараты на основе фторпиримидинов (5-фторурацил и капецитабин), а также иринотекан [3].

Частота носительства аллельного варианта G735A гена *DPYD* в российской популяции составляет 0,69 %, что сопоставимо с другими европейскими этническими группами.

Гомозиготное носительство полиморфного маркера G735A ассоциируется с замедлением биотрансформации 5-фторурацила и капецитабина, высокими значениями их концентрации в плазме крови и повышенным риском развития выраженных НЛР [4].

При выявлении генотипа AA по полиморфному маркеру G735A гена *DPYD* рекомендуется отказаться от применения 5-фторурацила и капецитабина из-за очень высокого риска развития выраженных НЛР.

При выявлении генотипа GA по полиморфному маркеру G735A гена *DPYD* рекомендуется начинать лечение 5-фторурацилом и капецитабином с дозы, составляющей 50 % от регламентированной в инструкции по медицинскому применению.

Цель

Оценить рациональность определения носительства мутации G735A в гене *DPYD*, выявленного методом ПЦР, у пациентов, которым назначен 5-фторурацил или капецитабин в Челябинской области.

Материалы и методы

В данном пилотном исследовании рассматривается рациональность применения фармакогенетического тестирования для прогнозирования высокой токсичности (нейротоксичности, кардиотоксичности и т. д.) фторурацила и капецитабина, выбора режима дозирования данных препаратов. В данном варианте тестирования определяется полиморфный маркер G735A гена *DPYD* (кодирует фермент дигидропиримидиндигидрогеназу, которая осуществляет биотрансформацию 5-фторурацила и капецитабина до неактивных метаболитов).

В основе фармакогенетического тестирования (ФГТ) лежит обнаружение определённых генотипов, ассоциированных с изменённым фармакологическим ответом. Для определения данных генотипов используется метод ПЦР. В исследовании в качестве генетического материала использовалась кровь. Сбор крови не требовал

особой подготовки больного и осуществлялся при помощи системы «Vacuette» в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой в качестве консерванта. Расшифровка необходимых генотипов осуществлялась врачом лабораторной диагностики при помощи детектирующего амплификатора DT-96 («НПО ДНК-Технология», Россия) и наборов реагентов для выявления мутации G735A в гене *DPYD* с использованием ПЦР в режиме реального времени (производитель ООО «БиоЛинк», Россия).

Расшифровка результатов фармакогенетического тестирования для оценки токсичности проводилась с учётом практических рекомендаций и информации в базе данных The Pharmacogenomics Knowledgebase (www.pharmgkb.org). После интерпретации результата проводилась необходимая персонализированная коррекция терапии для конкретного пациента, включающая определение подходящего лекарственного препарата и режим дозирования.

Оценка гематотоксичности проводилась по данным общего анализа крови до начала терапии и после завершения курса терапии, оценка гепатотоксичности проводилась по данным общего биохимического анализа крови (общий билирубин, АСТ, АЛТ) до начала терапии и после завершения курса терапии, оценка нефротоксичности проводилась по данным общего биохимического анализа крови (мочевина, креатинин) до начала терапии и после завершения курса терапии, оценка гастроинтестинальной токсичности проводилась по шкале токсичности (критерии NCI CTC версия 4.03, 2010 г.) до начала терапии и после окончания. Обработка данных проводилась при помощи статистических программ (MS Excel, SPSS Statistics 15.0).

Результаты

Для промежуточных метаболитов рекомендовало снизить дозу фторпиримидинов на 50 % от полной стандартной дозы у гетерозиготных носителей вариантов со сниженной функцией с.2846A>T (rs67376798) или с.1129–5923C>G (rs75017182). Для гомозиготных носителей аллелей со сниженной функцией рекомендовано назначение альтернативного лекарственного препарата [5].

Исследование включило результаты обследования 36 пациентов. Средний возраст пациентов, вошедших в исследование, составил $63,0 \pm 11,57$ лет, 61,1 % пациентов были мужского пола. Все 100 % пациентов были отнесены к европеоидной расе, национальная принадлежность – русские.

На данном этапе исследования среди обследованных пациентов не было выявлено генов, ассоциированных с токсичностью фторурацила и капецитабина, также не было выявлено и критических проявлений токсичности от применения данных лекарственных препаратов по данным проведённых клинико-лабораторных обследований.

Заключение

Размер выборки для формирования однозначных выводов корреляции токсичности с носительством полиморфного маркера G735A гена *DPYD* пока недостаточен. Необходимо расширение объёма выборки. Данное исследование рассматривается как пилотное. Однако, вероятнее всего, учитывая низкую распространённость частоты встречаемости мутантных аллелей, применение данного вида тестирования в регионе будет нецелесообразным.

Литература

1. Рак. Информационный бюллетень ВОЗ [Электронный ресурс]. – 2018. – № 297. [Rak. Informacionnyj byulleten' VOZ [Internet]. 2018;297. (In Russ.)] Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (дата обращения: 25.11.2019).
2. Caudle KE, Klein TE, Müller DJ, et al. Incorporation of Pharmacogenomics into Routine Clinical Practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline Development Process. *Current Drug Metabolism*. 2014;15(2):209–217. DOI: 10.2174/1389200215666140130124910
3. Переводчикова Н.И., Горбунова Н.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практическая медицина: 2015. [Perevodchikova N.I., Gorbunova N.A. Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij. Moscow; Prakticheskaya medicina: 2015. (In Russ.)]
4. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. (рекомендации для практикующих врачей). – М.: 2011. [Sychev D.A. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretaciya rezul'tatov. (rekommendacii dlya praktikuyushchih vrachej). Moscow; 2011. (In Russ.)]
5. Amstutz U, Henricks L, Offer S, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 103(2), pp. 210–216. DOI: 10.1002/cpt.911