

Связь полиморфных маркеров генов *ERCC2*, *ERCC5* и *ABCB1* с ответом на лечение при онкологических заболеваниях на фоне беременности

Бреннер П. К.¹, Заварыкина Т. М.^{1,2}, Капралова М. А.¹, Козырко Е. В.², Круз Ж.²,
Байгазиева Д. А.², Ходырев Д. С.³, Хохлова С. В.²

¹ — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: полиморфизм генов; онкологические заболевания; беременность; ответ на лечение

Для цитирования:

Бреннер П. К., Заварыкина Т. М., Капралова М. А., Козырко Е. В., Круз Ж., Байгазиева Д. А., Ходырев Д. С., Хохлова С. В. Связь полиморфных маркеров генов *ERCC2*, *ERCC5* и *ABCB1* с ответом на лечение при онкологических заболеваниях на фоне беременности. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2022;(2):11–12. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2022-2-11-12>

Поступила: 09 декабря 2022 г. **Принята:** 10 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

Введение

Тактика лечения у беременных с онкологическими заболеваниями остаётся крайне актуальным вопросом современной медицины. При настойчивом желании женщины сохранить беременность, матери может быть предложена химиотерапия (ХТ) до родоразрешения. В зависимости от вида рака применяются различные схемы лечения, однако большая часть из них содержит в своём составе соединения платины и другие повреждающие ДНК препараты, такие как алкилирующие соединения и антрациклины [1].

С фармакогенетикой лекарственных веществ, применяющихся в лечении онкологических заболеваний тесно связан ряд генов, включающих в себя гены транспортных белков, отвечающие за перенос препаратов через плазматическую мембрану клетки. Для гена *ABCB1*, ранее известного как ген множественной лекарственной устойчивости 1 (*MDR1*), установлено большое число полиморфных вариантов, из которых наиболее функционально значимыми являются rs2032582 и rs1045642, которые сопровождаются изменением аминокислотного состава белка Pgp.

Ответ на ХТ может быть обусловлен активностью систем репарации ДНК, в частности, системы эксцизионной репарации оснований (BER) или нуклеотидов (NER). Интегральным белком BER, координирующим сборку всего белкового комплекса репарации, является XRCC1, который кодируется геном *XRCC1* [2]. Система репарации NER и изменения в ней, в частности, однонуклеотидные полиморфизмы, также играют важную роль в ответе на цитотоксическую терапию [3]. Ключевыми генами системы NER являются гены *ERCC2* и *ERCC5*. *Lys751Gln* — один из основных полиморфизмов гена *ERCC2* (rs13181), который приводит к изменению аминокислоты *Lys* (лизина) на *Gln* (глутамин) в С-концевой части белка и его функционирования, тем самым влияя на эффективность репарации ДНК. Продукт гена *ERCC5* обладает эндонуклеазной активностью и участвует во внесении 3'-разреза в область повреждения при репарации путём NER [4]. Одним из наиболее изученных полиморфных маркеров гена *ERCC5* является rs17655, который приводит к аминокислотной замене аспарагиновой кислоты (*Asp*) на гистидин (*His*) в С-концевой части белка. Это вызывает изменения функции белка и его взаимодействия с комплексом белков NER, влияя тем самым на активность репарации ДНК [5].

В связи с минимальным объёмом научной информации по данному вопросу работа по индивидуализации лечения пациенток с онкологическими заболеваниями на фоне беременности является крайне актуальной. В работе были изучены полиморфные маркеры генов как наименее подверженные метаболическим изменениям в ходе беременности.

Цель

Изучение связи полиморфных маркеров генов репарации ДНК *ERCC2* (rs13181), *ERCC5* (rs17655), транспортного белка *ABCB1* (rs1045642, rs2032582) с клиническим ответом и степенью патоморфологической регрессии (ПР) опухоли у беременных женщин с онкологическими заболеваниями после ХТ препаратами платины.

Материалы и методы

В ходе исследования были изучены образцы крови 36 беременных пациенток с медианой возраста 35 лет (19–42) с онкологическими заболеваниями, проходивших лечение в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова. Среди диагнозов преобладал рак шейки матки (34 %), рак молочной железы (28 %) и опухоли кишечника (19 %), другие виды рака составляли 19 %. Все пациенты получали ХТ с использованием препаратов платины и/или другие повреждающие ДНК препараты, такие как алкилирующие соединения и антрациклины. Образцы крови отбирались до проведения ХТ, после чего из них была выделена ДНК с использованием набора реагентов «QIAamp DNA Mini Kit» (Qiagen, Германия). Полиморфные маркеры генов были исследованы методом ПЦР в реальном времени с флуоресцентными аллель-специфичными зондами на приборе «CFX96 Touch Real-Time System» (Bio-Rad, США). Результаты определения статуса маркеров сопоставляли с клиническим ответом, степенью ПР опухоли с использованием метода логистической регрессии.

Результаты

Выявлена связь полиморфного маркера rs2032582 гена *ABCB1* с клиническим ответом опухоли. Прослеживается связь с лучшим ответом на лечение при отсутствии минорного аллеля А как в случае достижения полного клинического ответа ($p = 0,027$), так и для достижения полного ответа и ответа 3 степени ($p = 0,039$). При этом среди пациентов с наличием аллеля А выявлено значительно большее количество ответов 1–2 степени (83 %) по сравнению с больными, у которых этот аллель отсутствовал (17 %).

Для маркера rs1045642 гена *ABCB1* выявлена сходная зависимость — при носительстве минорного аллеля А наблюдается значительно меньший процент достижения полного ответа и ответа 3 степени ($p = 0,039$), это также прослеживается для генотипа А/А ($p = 0,026$).

Данные о степени ПР были доступны для 17 больных. Была выявлена связь маркера rs1045642 гена *ABCB1* с достижением полной ПР и ПР 3 степени при носительстве аллеля G ($p = 0,01$). При этом в случае отсутствия аллеля G (генотип А/А) степень ПР у всех таких больных была 1 или 2, то есть наблюдался худший ответ опухоли на лечение. Достижение полной ПР было связано с носительством аллеля G на уровне тенденции ($p = 0,06$).

Заключение

В работе выявлена связь полиморфного маркера rs2032582 гена *ABCB1* с наличием полного клинического ответа опухоли ($p = 0,027$), полиморфного маркера rs1045642 гена *ABCB1* со степенью патоморфоза опухоли ($p = 0,01$) у беременных пациенток с онкологическими заболеваниями.

Список литературы / References

1. Benoit L, Mir O, Vialard F, Berveiller P. Cancer during Pregnancy: A Review of Preclinical and Clinical Transplacental Transfer of Anticancer Agents. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1238. DOI: 10.3390/cancers13061238.
2. Wright G, Sonavane M, Gassman NR. Activated STAT3 Is a Novel Regulator of the XRCC1 Promoter and Selectively Increases XRCC1 Protein Levels in Triple Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11):5475. DOI: 10.3390/ijms22115475.
3. Pasqui A, Boddi A, Campanacci DA, et al. Alteration of the Nucleotide Excision Repair (NER) Pathway in Soft Tissue Sarcoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8360. DOI: 10.3390/ijms23158360.
4. Fagbemi AF, Orelli B, Schärer OD. Regulation of endonuclease activity in human nucleotide excision repair. *DNA Repair (Amst)*. 2011;10(7):722–729. DOI: 10.1016/j.dnarep.2011.04.022.
5. Wakasugi M, Sancar A. Order of assembly of human DNA repair excision nuclease. *J Biol Chem*. 1999;274(26):18759–18768. DOI: 10.1074/jbc.274.26.18759.