

Для цитирования: Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., Кабанов С.Н., Калабанова Е.А., Миташок И.С., Светицкая Я.В., Водолажский Д.И. Исследование полиморфизмов генов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком. Сибирский онкологический журнал. 2018; 17 (6): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56.

For citation: Timoshkina N.N., Bogomolova O.A., Zhuzhelenko I.A., Kabanov S.N., Kalabanova E.A., Mitashok I.S., Svetitskaya Ya.V., Vodolazhskii D.I. Study of polymorphisms of *UGT1A1* and *DPYD* genes in chemotherapy for colorectal cancer. Siberian Journal of Oncology. 2018; 17 (6): 49–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *UGT1A1* И *DPYD* У ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жужеленко, С.Н. Кабанов,  
Е.А. Калабанова, И.С. Миташок, Я.В. Светицкая, Д.И. Водолажский

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия  
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: timoshkinann@rnioi.ru

### Аннотация

**Введение.** Персонализированный подход предполагает индивидуальный выбор лекарственных средств и их доз для каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. **Цель исследования** – анализ частот полиморфизмов *UGT1A1* и *DPYD* генов и сопоставление данных генотипирования с иринотекан- и 5-фторурацил-индуцированной токсичностью. **Материал и методы:** использовали венозную кровь 94 пациентов европеоидного типа (46 мужчин и 48 женщин, медиана возраста – 61 год). Методом пиросеквенирования идентифицировали аллели \*6 и \*28 *UGT1A1*, методом ПЦР-РВ – аллель \*2A *DPYD*. **Результаты.** Генотипирование 94 пациентов с онкопатологией толстой кишки не выявило мутации \*2A в гене *DPYD*. Частота встречаемости аллелей \*6 и \*28 гена *UGT1A1* составила 0,346 и 0,016 соответственно. У 24 % пациентов, схемы химиотерапии которых включали 5-фторурацил, были зафиксированы токсические эффекты со стороны кровяной системы и желудочно-кишечного тракта. Развитие гематологических и негематологических токсических реакций было отмечено соответственно у 48 % и 50 % пациентов, получавших лечение иринотеканом. Билирубинемия ассоциировалась с генотипом \*28/\*28 *UGT1A1*. При этом наличие генотипа высокого риска (\*28/\*1, \*28/\*28 гена *UGT1A1*) достоверно коррелировало с развитием токсических эффектов химиотерапии ( $p=0,040$ ). **Заключение.** Отсутствие носителей аллеля \*2A *DPYD* в выборке со значительной долей выраженных нежелательных токсических реакций на 5-фторурацил пациентов Юга России обуславливает необходимость включения новых полиморфизмов гена *DPYD* в фармакогенетическое тестирование. Введение генотипирования полиморфизмов *UGT1A1* в комплекс предварительного обследования целесообразно при планировании лечения иринотеканом.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, иринотекан, 5-фторурацил, токсичность, толстая кишка *UGT1A1*, *DPYD*, этническая принадлежность, химиотерапия, генотип.

## STUDY OF POLYMORPHISMS OF *UGT1A1* AND *DPYD* GENES IN CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER

N.N. Timoshkina, O.A. Bogomolova, I.A. Zhuzhelenko, S.N. Kabanov,  
E.A. Kalabanova, I.S. Mitashok, Ya.V. Svetitskaya, D.I. Vodolazhskii

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia  
63, 14 Liniya Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia

## Abstract

**Background.** The personalized approach implies an individual choice of medicines and their doses for the patient, providing the most effective and safe pharmacotherapy. **Objective:** analysis of the frequencies of *UGT1A1* and *DPYD* polymorphisms and comparison of genotyping data with irinotecan and 5-fluorouracil-induced toxicity, respectively. **Materials and Methods.** Venous blood of 94 Caucasian patients (46 men and 48 women, median age 61 years). The \*6 and \*28 *UGT1A1* alleles were identified by pyrosequencing, and the \*2A *DPYD* allele was identified by Real-Time PCR. **Results.** The genotyping of 94 patients with colon cancer did not reveal the \*2A SNP in the *DPYD* gene. The frequency rate of the \*6 and \*28 alleles of the *UGT1A1* gene was 0.346 and 0.016, respectively. 24 % of patients receiving chemotherapy with 5-fluorouracil developed side effects associated with the circulatory system and the gastrointestinal tract. Hematological and nonhematological toxic reactions were noted in 48 % and 50 % of patients receiving irinotecan. Severe bilirubinemia was associated with the \*28/\*28 *UGT1A1* genotype. The presence of a high-risk genotype (\*28/\*1, \*28/\*28 *UGT1A1*) correlated with the development of side effects ( $p=0.040$ ). **Conclusion.** The absence of carriers of the \*2A *DPYD* allele in the sample with a significant proportion of pronounced adverse toxic reactions to 5-fluorouracil causes the need for the inclusion of new polymorphisms of the *DPYD* gene in pharmacogenetic testing. The inclusion of genotyping of *UGT1A1* polymorphisms into a complex of preliminary examination is advisable when planning treatment with irinotecan.

**Key words:** colorectal cancer, irinotecan, 5-fluorouracil, toxicity, *UGT1A1*, *DPYD*, ethnicity, chemotherapy, genotype.

## Введение

Персонализированный подход к лечению онкологических больных предполагает индивидуализированный подбор схем лекарственной терапии и дозировки препаратов, которые должны учитывать генетические особенности каждого пациента. Фармако-генетическое тестирование, предваряющее назначение лекарственных средств, широко включено в рекомендации международных и национальных профессиональных научных организаций [1, 2].

В схемах химиотерапии рака толстой кишки (распространенного рака желудка, рака яичников, рака легких и других) наиболее часто используются препараты на основе фторпиримидинов (5-фторурацил и капецитабин), а также иринотекан [3–6]. Дефицит фермента дигидропиримидин дегидрогеназы (*DPYD*), наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, является основной причиной тяжелой и даже летальной токсичности лекарственных препаратов на основе 5-фторурацила (5-ФУ). В этом случае разрушение препарата посредством фермента *DPYD* в организме ниже ожидаемого уровня (90 %), а эффективная доза 5-ФУ оказывается выше в 5–10 раз, что вызывает острую токсическую реакцию. Ген *DPYD* отличается высоким полиморфизмом. В литературе описаны несколько аллелей (\*1, \*4, \*5, \*6 и \*9A), кодирующих фермент с полной функциональной активностью [7]. Из клинически значимых полиморфных вариантов наиболее хорошо изучен аллель \*2A *DPYD* (735G>A) [8], который несет единичную нуклеотидную замену (SNP), приводящую при альтернативном сплайсинге к потере экзона 14, и в итоге у синтезируемого белка практически отсутствует ферментативная активность.

Изоформа 1 фермента уридиндифосфат глюконозилтрансферазы (*UGT1A1*) играет ис-

ключительную роль в метаболизме билирубина, эндогенных гормонов и многочисленных фармакологических соединений, включая иринотекан. Описано несколько полиморфизмов гена *UGT1A1*, которые приводят к снижению активности соответствующего фермента. Наиболее хорошо охарактеризованы аллель \*28, представляющий собой амплификацию динуклеотидных повторов ТА в промоторе, и аллель \*6 SNP, приводящий к значимой аминокислотной замене (Gly71Arg). Особо выделяют гомозиготное состояние аллеля \*28, которое является основной причиной развития наследственного синдрома Жильбера [9]. В случае химиотерапии иринотеканом у носителей упомянутых полиморфизмов чрезмерно накапливается активный метаболит (SN-38) и развиваются тяжелые токсические реакции.

Выявленные и описанные различия в эффективности лекарств и токсичности их терапевтических доз в зависимости от генотипа пациента привели к пониманию необходимости генетического тестирования, предваряющего химиотерапию на основе фторпиримидинов и иринотекана, для уменьшения риска опасных для жизни побочных эффектов.

**Цель исследования** состояла в оценке частоты полиморфизмов \*6, \*28 гена *UGT1A1* и \*2A гена *DPYD* в группе пациентов с диагностированным колоректальным раком (КРР), получавших химиотерапию с 5-фторурацилом и/или иринотеканом, и в сопоставлении результатов генотипирования с развитием побочных токсических реакций.

## Материал и методы

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов \*6 (rs4148323, 211G>A) и \*28 (rs8175347, TA6>TA7) гена *UGT1A1* и \*2A (rs3918290, 735G>A) гена *DPYD* было проведено у 94 пациентов с II–IV стадиями колоректального рака (табл. 1). В иссле-

Таблица 1

## Клинико-морфологическая характеристика пациентов

Характеристика	Количество больных	
Стадия опухоли	T3N0M0	22 (23 %)
	T3–4N1M0	38 (40 %)
	T3–4N1–2M1	35(37 %)
Гистологический тип опухоли	Аденокарцинома	92 (98 %)
	Плоскоклеточный рак	2 (2 %)
Степень дифференцировки опухоли	G2	55 (58,5 %)
	G3	39 (41,5 %)
Пол	Женщины	48 (51 %)
	Мужчины	46 (49 %)
Возраст, лет	<45	13 (14 %)
	45–65	50 (53 %)
	>65	31 (33 %)

дую группу вошли пациенты европеоидного типа в возрасте от 34 до 80 лет; медиана возраста больных составила 61 год. Среди гистологических типов опухолей были идентифицированы аденокарциномы G2 и G3 (98 %) и плоскоклеточный рак (2 %). Преобладали опухоли с локализацией в дистальном отделе толстой кишки (85 %). Каждый пациент подписал добровольное информированное согласие на участие в проведении исследования.

Для исследования использовали венозную кровь, отобранную в вакуумные пробирки Green-Vac-Tube (Корея) с ЭДТА-К<sub>2</sub>. Выделение ДНК осуществляли с помощью набора «ДНК-сорб В» («АмплиСенс», Россия), согласно протоколу производителя.

Идентификацию аллелей \*6 и \*28 *UGT1A1* проводили с помощью комплекта реагентов *UGT1A1*-Pyro kit (Qiagen, Germany), согласно протоколу производителя путем пиросеквенирования полученного ПЦР-продукта в системе генетического анализа PyroMarkQ24 (Qiagen, Germany). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения PyroMark Q24 Software (Qiagen, Germany).

Для выявления мутации 735G>A в гене *DPYD* использовали набор реагентов Real-time-PCR *DPYD-G735A* (Биолинк, Новосибирск), согласно протоколу производителя. Аллель-специфичную ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторе «CFX96» (Bio-Rad, США).

Данные, полученные в ходе проведения 165 курсов химиотерапии, были проанализированы на наличие токсических эффектов, согласно критериям оценки степени тяжести нежелательных явлений (CTCAE 3.0).

Статистическую оценку достоверности различий проводили с использованием критерия  $\chi^2$  в пакете программ SSPS Statistics v.19. Отклонение частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга было оценено с использова-

нием онлайн-калькулятора HWE Test Michael H. Court (20052008) на базе Excel (<http://www.tufts.edu/~mcourt01/Documents/Court%20lab%20%20HW%20calculator.XLS>).

## Результаты

В рамках данного исследования подавляющее большинство пациентов (87 человек) получали химиотерапевтическое лечение с 5-фторурацилом. В выборке не выявлено случаев SNP-мутации 735G >A в гене *DPYD*. Однако развитие гастроинтестинальных токсических реакций наблюдали в 24 % случаев. Клинически значимая гематологическая токсичность была представлена в основном нейтропенией II–III-й степени (у 7 % пациентов). Отмечена тенденция худшей переносимости 5-ФУ в более молодом возрасте ( $p=0,060$ ).

При анализе распределения частот генотипов *UGT1A1* (табл. 2) было установлено, что наиболее часто встречающимися вариантами являются гетерозиготный по аллелю \*28 (TA6/TA7) и гомозиготный «дикий» по аллелю \*6 (G/G), а наиболее редкими – гомозиготный по \*28 (TA7/TA7) и гетерозиготный по аллелю \*6 (G/A). Носителями дикого гомозиготного генотипа, сочетающего \*28 TA6/TA6 и \*6 G/G, являлись 36 пациентов (40 %). Гомозиготный генотип *UGT1A1*\*6 A/A не обнаружен. В одном случае было отмечено сочетание мутантных гетерозиготных генотипов TA6/TA7 и G/A. В итоге частота аллелей \*28 и \*6 гена *UGT1A1* в исследованной выборке составила 0,346 и 0,016 соответственно. Распределение частот генотипов по изученным аллелям соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ( $\chi^2=0,025$  при  $p=0,875$  для \*6 *UGT1A1*;  $\chi^2=1,042$  при  $p=0,308$  для \*28 *UGT1A1*). Связи частоты встречаемости генотипов с возрастом, полом и стадией опухолевого процесса обнаружено не было (табл. 3).

В таблице 2 приведены данные частот генотипов в исследованной выборке и литературные

Таблица 2

**Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфизмам \*6 и \*28 гена *UGT1A1* в группах разного этнического происхождения**

Аллель/генотип	Юг России (n=94)	Нидерланды (n=138) [11]	Узбекистан (n=97) [10]	Япония (n=150) [10]
*6	0,016		0,090	0,170
$\chi^2$ (vs Юг России)			9,885 (p=0,002)	35,224 (p<0,001)
*1/*1	0,968 (91 %)		0,850 (82 %)	0,690 (103 %)
*1/*6	0,032 (3 %)		0,013 (13 %)	0,290 (43 %)
*6/*6	0 (0)		0,020 (2 %)	0,030 (4 %)
$\chi^2$ (vs Юг России)			8,673 (p=0,014)	28,115 (p<0,001)
*28	0,346	0,304	0,314	0,120
$\chi^2$ (vs Юг России)		0,879 (p=0,349)	0,423 (p=0,561)	<b>35,884 (p&lt;0,001)</b>
*1/*1	0,404 (38 %)	0,471 (65 %)	0,467 (45 %)	0,770 (79 %)
*1/*28	0,500 (47 %)	0,449 (62 %)	0,443 (43 %)	0,220 (66 %)
*28/*28	0,096 (9 %)	0,080 (11 %)	0,090 (9 %)	0,010 (5 %)
$\chi^2$ (vs Юг России)		1,094 (p=0,597)	0,728 (p=0,698)	<b>6,178 (p=0,046)</b>

Примечание: жирным выделены статистически значимые различия.

Таблица 3

**Распределение частот генотипов (\*28 *UGT1A1*) и иринотекан-ассоциированной токсичности в зависимости от клинико-морфологических признаков (пол, возраст, стадия заболевания)**

Признак/значимость различий	Генотип (n=94)			Побочные токсические эффекты (n=50)	
	*1/*1	*1/*28	*28/*28	Отсутствуют	Присутствуют
Стадия					
I–II (n=20)	7 (7,4 %)	11 (11,7 %)	2 (2,1 %)	2 (4 %)	7 (14 %)
III–IV (n=74)	31 (33,0 %)	36 (38,3 %)	7 (7,4 %)	13 (26 %)	28 (56 %)
$\chi^2$		0,317 при p=0,854			0,316 при p=0,873
Пол					
Мужчины (n=46)	18 (19,1 %)	25 (26,6 %)	3 (3,2 %)	8 (16 %)	14 (28 %)
Женщины (n=48)	19 (20,2 %)	23 (24,5 %)	6 (6,4 %)	7 (14 %)	21 (42 %)
$\chi^2$	1,068 при p=0,587			0,758 при p=0,385	
Возраст					
<45 (n=14)	5 (5,3 %)	9 (9,6 %)	0 (0 %)	4 (8 %)	8 (16 %)
45–65 (n=50)	19 (20,2 %)	24 (25,5 %)	7 (7,4 %)	6 (12 %)	24 (48 %)
>65 (n=30)	14 (14,9 %)	14 (14,9 %)	2 (2,1 %)	5 (10 %)	4 (8 %)
$\chi^2$		3,745 при p=0,442			4,334 при p=0,115

данные по другим этническим группам, включавшим пациентов с онкопатологией толстой кишки и здоровых доноров. Сопоставление условно здоровых лиц и пациентов с онкопатологией, с нашей точки зрения, возможно в рамках популяционной характеристики герминальных полиморфизмов, не затрагивающих предрасположенность к онкозаболеванию. Согласно приведенным данным, распределение частот аллелей \*1, \*28 *UGT1A1* и соответствующих генотипов значительно различалось в исследованной выборке пациентов по сравнению с выборкой здоровых доноров Японии [10] и имело различий с донорами из Узбекистана [10] и пациентами с КРР, проживавшими в Нидерландах [11]. Напротив, сравнение частот аллелей \*1, \*6 и генотипов выявило значимые отличия пациентов Юга России как с выборкой Японии, так и с выборкой Узбекистана (данные по Нидерландам не известны).

На момент исследования для 50 из 94 пациентов с диагностированным колоректальным раком было показано проведение химиотерапии второй линии с иринотеканом. Данные о токсичности проводимой химиотерапии в группах, выделенных по клиническим и генетическим признакам, приведены в табл. 3 и 4. Гематологическая токсичность была представлена преимущественно нейтропенией II–IV степени, кроме того, были отмечены тромбоцитопения II–III степени и анемия II–III степени. Из негематологических осложнений преобладали диарея, тошнота и рвота, отмечены также стоматит, боли в животе, гиперсаливация. В анализ не были включены носители генотипа \*6/\*1 по причине своей малочисленности. Тем не менее у одного пациента с \*6/\*1 *UGT1A1*, получавшего химиотерапевтическое лечение на базе РНИОИ, было отмечено развитие гастроинтестинальных осложнений и нейтропении II степени на иринотекане.

Таблица 4

**Частота побочных эффектов при химиотерапии иринотеканом в группах с разными генотипами по полиморфизму \*28 гена *UGT1A1***

Побочные токсические эффекты	Генотип, n=50		
	*1/*1	*1/*28	*28/*28
Отсутствуют	11 (22 %)	9 (18 %)	0 (0 %)
Присутствуют, в т.ч.:	7 (14 %)	27 (54 %)	5 (10 %)
гематологические осложнения	7 (14 %)	13 (26 %)	4 (8 %)
негематологические осложнения	7 (14 %)	14 (28 %)	4 (8 %)
билирубинемия I ст.	1 (2 %)	4 (8 %)	5 (10 %)

Риск развития токсичности не был ассоциирован с возрастом, половой принадлежностью и стадией заболевания (табл. 3). Развитие билирубинемии отмечалось преимущественно у пациентов с синдромом Жильбера (носителей генотипа \*28/\*28 *UGT1A1*). Доля гематологических и гастроинтестинальных осложнений повышалась от 39 % случаев в группе с wild-type *UGT1A1* до 75 % и 100 % случаев в группах \*1/\*28 *UGT1A1* и \*28/\*28 *UGT1A1* соответственно (табл. 4). В итоге доля пациентов с выраженной токсичностью на проведенную химиотерапию статистически достоверно ( $\chi^2=4,217$  при  $p=0,040$ ) была больше в группе носителей \*28 полиморфизма по сравнению с wild-type гена *UGT1A1*.

Оценка предполагаемой связи между генотипом и развитием нежелательных осложнений на иринотекан продемонстрировала, что шансы развития токсичности у носителей генотипов \*28/\*28 и \*28/\*1 в 5 раз выше, чем у носителей wild-type (OR=5,587, CI 95 % 1,679–18,589).

### Обсуждение

В ряде современных рекомендаций по химиотерапии опухолевых заболеваний в схемах применения 5-фторурацила и иринотекана содержится информация о предварительном генотипировании пациентов по полиморфизмам генов *DPYD* и *UGT1A1* [1, 2, 12], однако опубликованные исследования весьма противоречивы и часто не учитывают этническую принадлежность различных групп пациентов.

Обширное обсуждение фармакогенетики *DPYD* выделило одну SNP-мутацию данного гена, 735 G>A, носители которой обладают повышенным риском развития серьезных реакций на лекарственные средства с 5-ФУ [7, 8]. Распространенность таких лиц оценивается в 3–5 %, но значимо варьирует в разных этнических группах [13, 14]. В нашем исследовании у 94 пациентов, проживающих на Юге России, данный полиморфизм не был идентифицирован, что, возможно, связано с популяционными особенностями выборки. Более того, расширение выборки до 245 человек, учитывающее пациенток с диагнозом рак молочной железы и получавших 5-ФУ в схеме химиотерапии, также не позволило выявить SNP 735 G>A (неопубликованные данные). Тем не менее развитие токсичности, связан-

ной с 5-ФУ, фиксировалось достаточно часто – у 24 % пациентов. Поэтому изучение расширенного набора клинически значимых полиморфизмов гена *DPYD*, очевидно, может повысить эффективность прогнозирования как риска развития токсичности, так и её степени [15].

Другой препарат, часто используемый в терапии колоректального рака, – иринотекан, имеет очень узкий терапевтический диапазон, и лечение им может привести к развитию достаточно серьезных побочных эффектов. Так, примерно у 7 % пациентов в ходе лечения иринотеканом обнаруживают тяжелую фебрильную нейтропению и лихорадку, что в итоге приводит к смерти от осложнений [16]. Выявленный высокий полиморфизм гена *UGT1A1* предполагает, что некоторые аллели могут оказывать значительное влияние на метаболизм и токсичность иринотекана. Аллель *UGT1A1* \*28 – наиболее хорошо охарактеризованный в литературе вариант. В популяционном исследовании Chen et al. (2014) [17], включавшем шесть публикаций, не было обнаружено статистически значимой связи между полиморфизмом *UGT1A1* \*28 и нейтропенией у азиатов. В более масштабном исследовании, авторы которого проанализировали 58 публикаций, были проведены стратифицированные анализы на основе этнической принадлежности, дизайна исследования и типа рака [18]. В итоге статистическая связь между полиморфизмом *UGT1A1* \*28 и диареей была подтверждена у пациентов из разных популяций Азии с метастазирующим КРР в рамках пяти моделей. Liu et al. [19] провели метаанализ 16 статей и обнаружили, что у пациентов европеоидного типа, несущих генотип \*28/\*28, был более высокий риск нейтропении и диареи. Однако не было установлено никакой корреляции между полиморфизмом \*28 *UGT1A1* и нейтропенией, по данным Ferraldeschi et al. [20] и Nuyata et al. [21].

Ранее нами была показана тенденция влияния генотипа по *UGT1A1* с дозопонижающими осложнениями, как гематологическими, так и гастроинтестинальными, у пациентов с КРР (n=38), которым проводилась химиотерапия по схеме FOLFIRI [22]. Увеличение размера выборки в 2,5 раза в целом не повлияло на характер распределения осложнений по группам с разным генотипом. Частота гематологических (нейтропения,

тромбоцитопения II–III ст.) и негематологических (рвота, диарея, тошнота) осложнений была выше у пациентов с генотипами \*28/\*1 и \*28/\*28. В итоге настоящее исследование показало, что наличие аллеля \*28 статистически значимо ( $p=0,040$ ) влияет на риск развития у пациента выраженной иринотекан-ассоциированной токсичности, повышая его в 5 раз. Кроме того, учитывая связь повышения концентрации билирубинемии с \*28/\*28 генотипом, молекулярный анализ может помочь скорректировать назначения химиопрепаратов и сопроводительной лекарственной терапии без необходимости биопсии печени пациентам с подтвержденным синдромом Жильбера.

Анализ присутствия полиморфизмов гена *UGT1A1* в разных популяциях человека не раз подтверждал связь распределения частоты \*28 и \*6 аллелей с этнической принадлежностью. Вариант \*28 *UGT1A1* чаще встречается в европеоидных и африканских популяциях (26–31 % и 42–56 % соответственно), при более низком, но заметном уровне в популяциях Азии (9–16 %) [6, 10, 11]. Аллель \*6 *UGT1A1* широко представлен в азиат-

ском регионе (13–32 %). Полученное нами распределение частот генотипов и аллелей \*6 и \*28 гена *UGT1A1* соответствует более ранним данным пилотного исследования [23] и в целом характерно для европейских популяций, значимо отличаясь от опубликованных данных для Японии, Китая и отчасти Узбекистана (по аллелю \*6).

### Заклучение

Отсутствие носителей аллеля \*2A *DPYD* в выборке со значительной долей выраженных нежелательных токсических реакций на 5-фторурацил обуславливает необходимость включения новых полиморфизмов гена *DPYD* в фармакогенетическое тестирование. При идентификации \*28 и \*6 полиморфизмов гена *UGT1A1* установлено распределение частот аллелей и генотипов у пациентов с КРР и проживающих на Юге России, которое более характерно для европейских популяций. При иринотекан-содержащей химиотерапии пациентов с метастазирующим колоректальным раком отмечен больший риск развития выраженных токсических эффектов у носителей полиморфизма \*28.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Caudle K.E., Klein T.E., Müller D.J., Hoffman J.M., Whirl-Carrillo M., Gong L., McDonagh E.M., Sangkuhl K., Thorn C.F., Schwab M., Agundez J.A.G., Freimuth R.R., Huser V., Lee M.T.M., Iwuchukwu O.F., Crews L.R., Scott S.A., Wadelius M., Swen J.J., Tyndale R.F., Stein C.M., Roden D., Relling M.V., Williams M.S., Johnson S.G. 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.
- Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H., Rongen G.A., van Schaik R.H., Schalekamp T., Touw D.J., van der Weide J., Wilffert B., Deneer V.H., Guchelaar H.J. Pharmacogenetics: from bench to byte an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May; 89 (5): 662–73. doi: 10.1038/clpt.2011.34.
- Wilson P.M., Danenberg P.V., Johnston P.G., Lenz H.J., Ladner R.D. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014 May; 11 (5): 282–98. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.51.
- Xu Q., Ding Y.Y., Song L.X., Xu J.F. Correlation of UGT1A1 and ERCC1 gene polymorphisms with the outcome of combined irinotecan plus cisplatin treatment in recurrent ovarian cancer. *Genetics and molecular research*. 29 Jun 2015, 14 (2): 7241–7. doi: 10.4238/2015.June.29.17.
- Переводчикова Н.И., Горбунова Н.А. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2015. 688. [Pervodchikova N.I., Gorbunova N.A. Guidelines for the chemotherapy of tumor diseases. Moscow, 2015. 688. (in Russian)].
- Fukuda M., Suetsugu T., Shimada M., Kitazaki T., Hashiguchi K., Kishimoto J., Harada T., Seto T., Ebi N., Takayama K., Sugio K., Semba H., Nakanishi Y., Ichinose Y. Prospective study of the UGT1A1\*27 gene polymorphism during irinotecan therapy in patients with lung cancer: Results of Lung Oncology Group in Kyusyu (LOGIK1004B). *Thorax Cancer*. 2016 Jul; 7 (4): 467–72. doi: 10.1111/1759-7714.12360.
- Offer S.M., Fossum C.C., Wegner N.J., Stuflesser A.J., Butterfield G.L., Diasio R.B. Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Res*. 2014 May 1; 74 (9): 2545–54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2482.
- Terrazzino S., Cargini S., Del Re M., Danesi R., Canonico P.L., Genazzani A.A. DPYD IVS14+1G>A and 2846A>T genotyping for the prediction of severe fluoropyrimidine-related toxicity: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2013 Aug; 14 (11): 1255–72. doi: 10.2217/pgs.13.116.
- Ha V.H., Jupp J., Tsang R.Y. Oncology Drug Dosing in Gilbert Syndrome Associated with UGT1A1: A Summary of the Literature. *Pharmacotherapy*. 2017 Aug; 37 (8): 956–72. doi: 10.1002/phar.1946.
- Maeda H., Hazama S., Abdev S., Okamoto K., Oba K., Sakamoto J., Takahashi K., Oka M., Nakamura D., Tsunedomi R., Okayama N., Mishima H., Kobayashi M. Differences in UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 Polymorphisms between Uzbek and Japanese Populations. *Mol Diagn Ther*. 2014 Jun; 18 (3): 333–42. doi: 10.1007/s40291-014-0083-6.
- Kweekel D.M., Gelderblom H., Van der Straaten T., Antonini N.F., Punt C.J., Guchelaar H.J.; Dutch Colorectal Cancer Group study. UGT1A1\*28 genotype and irinotecan dosage in patients with metastatic colorectal cancer: a Dutch Colorectal Cancer Group study. *Br J Cancer*. 2008 Jul 22; 99 (2): 275–82. doi: 10.1038/sj.bjc.6604461.
- Caudle K.E., Thorn C.F., Klein T.E., Swen J.J., McLeod H.L., Diasio R.B., Schwab M. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for dihydropyrimidine dehydrogenase genotype and fluoropyrimidine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013 Dec; 94 (6): 640–5. doi: 10.1038/clpt.2013.172.
- Saif M.W., Ezzeldin H., Vance K., Sellers S., Sellers S., Diasio R.B. DPYD\*2A mutation: the most common mutation associated with DPD deficiency. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007 Sep; 60 (4): 503–7. doi: 10.1007/s00280-006-0392-5.
- Yen-Revollo J.L., Van Booven D.J., Peters E.J., Hoskins J.M., Engen R.M., Kannall H.D., Ofori-Adjei D., McLeod H.L., Marsh S. Influence of ethnicity on pharmacogenetic variation in the Ghanaian population. *Pharmacogenomics J*. 2009 Dec; 9 (6): 373–9. doi: 10.1038/tpj.2009.28.
- Etienne-Grimaldi M.C., Boyer J.C., Beroud C., Mbatchi L., van Kullenburg A., Bobin-Dubigeon C., Thomas F., Chatelut E., Merlin J.L., Pinguiet F., Ferrand C., Meijer J., Evrard A., Llorca L., Romieu G., Follana P., Bachelot T., Chaigneau L., Pivrot X., Dieras V., Largillier R., Mousseau M., Goncalves A., Roché H., Bonnetterre J., Servent V., Dohollou N., Château Y., Chamorey E., Desvignes J.P., Salgado D., Ferrero J.M., Milano G. New advances in DPYD genotype and risk of severe toxicity under capecitabine. *PLoS One*. 2017 May 8; 12 (5): e0175998. doi: 10.1371/journal.pone.0175998.
- Obradovic M., Mrhar A., Kos M. Cost-effectiveness of UGT1A1 genotyping in second-line, high-dose, once every 3 weeks irinotecan monotherapy treatment of colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2008 May; 9 (5): 539–49. doi: 10.2217/14622416.9.5.539.
- Chen Y.J., Hu F., Li C.Y., Fang J.M., Chu L., Zhang X., Xu Q. The association of UGT1A1\*6 and UGT1A1\*28 with irinotecan-induced neutropenia in Asians: a meta-analysis. *Biomarkers*. 2014 Feb; 19 (1): 56–62. doi: 10.3109/1354750X.2013.867534.
- Liu X.H., Lu J., Duan W., Dai Z.M., Wang M., Lin S., Yang P.T., Tian T., Liu K., Zhu Y.Y., Zheng Y., Sheng Q.W., Dai Z.J. Predictive Value of UGT1A1\*28 Polymorphism in Irinotecan-based Chemotherapy. *J Cancer*. 2017 Feb 25; 8 (4): 691–703. doi: 10.7150/jca.17210.
- Liu X., Cheng D., Kuang Q., Liu G., Xu W. Association of UGT1A1\*28 polymorphisms with irinotecan-induced toxicities in colorectal cancer: a meta-analysis in Caucasians. *Pharmacogenomics J*. 2014 Apr; 14 (2): 120–9. doi: 10.1038/tpj.2013.10.
- Ferraldeschi R., Minchell L.J., Roberts S.A., Tobi S., Hadfield K.D., Blackhall F.H., Hadfield K.D., Blackhall F.H., Mullamitha S., Wilson G., Valle J., Saunders M., Newman W.G. UGT1A1\*28 genotype predicts gas-

triointestinal toxicity in patients treated with intermediate-dose irinotecan. *Pharmacogenomics*. 2009 May; 10 (5): 733–9. doi: 10.2217/pgs.09.20.

21. Hirata K., Nagata N., Kato T., Okuyama Y., Andoh H., Takahashi K., Andoh H., Takahashi K., Oba K., Sakamoto J., Hazama S., Mishima H. Prospective phase II trial of second-line FOLFIRI in patients with advanced colorectal cancer including analysis of UGT1A1 polymorphisms: FLIGHT 2 study. *Anticancer Res.* 2014 Jan; 34 (1): 195–201.

22. Кит О.И., Владимировна Л.Ю., Водолажский Д.И., Абрамова Н.А., Дваденко К.В. Роль оценки полиморфизма гена UGT1A1 в прогнозировании иринотекан-индуцированной токсичности при проведении химиотерапии колоректального рака. *Вопросы онкологии*. 2015; 61 (2): 266–69. [Kit O.I., Vladimirova L.Yu., Vodolazhsky D.I., Abramova N.A., Dvadenko K.V. The role of assessment UGT1A1 gene polymorphism in the prediction of irinotecan-induced toxicity during

chemotherapy for colorectal cancer. *Problems in Oncology*. 2015; 61 (2): 266–69. (in Russian)].

23. Водолажский Д.И., Дваденко К.В., Тимошкина Н.Н., Абрамова Н.А., Максимов А.Ю., Владимировна Л.Ю. Полиморфизм гена UGT1A1 у пациентов с колоректальным раком, живущих на Юге России: результаты пилотного исследования. *Молекулярная медицина*. 2017; 15 (1): 61–4. [Vodolazhsky D.I., Dvadenko K.V., Timoshkina N.N., Abramova N.A., Maksimov A.Yu., Vladimirova L.Yu. Polymorphism of UGT1A1 gene in patients with colorectal cancer of the south of Russia: results of pilot research. *Molecular medicine*. 2017; 15 (1): 61–4. (in Russian)].

Поступила/Received 10.04. 18  
Принята в печать/Accepted 17.10. 18

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тимошкина Наталья Николаевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: timoshkinann@rnioi.ru. SPIN-код: 9483-4330. AuthorID (РИНЦ): 633651. ResearcherID (WOS): D-3876-2018.

**Богомолова Ольга Александровна**, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: olia\_bogomolova20@mail.ru. SPIN-код: 9368-2546. ORCID: 0000-003-4230-8102

**Жужеленко Ирина Александровна**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: fortunio@rambler.ru. SPIN-код: 2175-4570. AuthorID (РИНЦ): 974753.

**Кабанов Сергей Николаевич**, кандидат медицинских наук, врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: introitus@mail.ru. SPIN-код: 6369-0824. AuthorID (РИНЦ): 794858.

**Калабанова Елена Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: alenakalabanova@mail.ru. SPIN-код: 9090-3007. AuthorID (РИНЦ): 734992.

**Миташок Ирина Степановна**, заведующая отделением противоопухолевой лекарственной терапии № 2, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: imitashok@mail.ru. SPIN-код: 6338-4453.

**Светицкая Яна Владимировна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: tenero\_passione@mail.ru. SPIN-код: 6821-0327. AuthorID (РИНЦ): 571593.

**Водолажский Дмитрий Игоревич**, кандидат биологических наук, руководитель лаборатории молекулярной онкологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. SPIN-код: 6660-5361. Author ID (Scopus): 6506507156. ORCID: 0000-0003-1114-8732.

#### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

#### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Natalya N. Timoshkina**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: timoshkinann@rnioi.ru. ResearcherID (WOS): D-3876-2018.

**Olga A. Bogomolova**, Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: olia\_bogomolova20@mail.ru. ORCID: 0000-003-4230-8102.

**Irina A. Zhuzhelenko**, MD, PhD, Physician, Tumor Drug Therapy Department No 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: fortunio@rambler.ru.

**Sergei N. Kabanov**, MD, PhD, Physician, Tumor Drug Therapy Department No 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: introitus@mail.ru.

**Elena A. Kalabanova**, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Drug Therapy Department No 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: alenakalabanova@mail.ru.

**Irina S. Mitashok**, Head of Tumor Drug Therapy Department №2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: imitashok@mail.ru.

**Yana V. Svetitskaya**, MD, PhD, Researcher, Tumor Drug Therapy Department N2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: tenero\_passione@mail.ru.

**Dmitrij I. Vodolazhskij**, PhD, Head of Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: dvodolazhsky@gmail.com. Author ID (Scopus): 6506507156. ORCID: 0000-0003-1114-8732.

***Funding***

*This study required no funding.*

***Conflict of interest***

*The authors declare that they have no conflict of interest.*