

УДК 575.174.015.3:616.155.392-036.11

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ XRCC1 И P53 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛЕЙКОЗОМ*А.А. Усенова*

Представлено современное видение генетических исследований как один из основных методов диагностики и прогноза острых лейкозов. Рассмотрен полиморфизм генов XRCC1 и p53 в аспекте пускового механизма развития злокачественного новообразования. Представлены данные литературных источников относительно роли полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 и p53 в канцерогенезе, отмечено, что изменения в данном полиморфном локусе гена предрасполагают их носителей к ряду онкологических заболеваний. Большинство исследований, показало связь полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 и p53 с риском развития острого лейкоза, в частности лимфобластного.

Ключевые слова: ген; XRCC1; p53; лейкоз; факторы риска.

**POLYMORPHOUS CHANGES OF XRCC1 AND p53 GENES
IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA***A.A. Usenova*

This article presents modern genetic studies as one of the main methods of diagnosis and prognosis of acute leukemia. There is considered the polymorphism of the XRCC1 and p53 genes, in the aspect of the triggering mechanism of development of malignant neoplasm. The literature data on the role of Arg399Gln polymorphism in the gene XRCC1 and p53 in carcinogenesis is presented, changes in this polymorphic locus of the gene predispose their carriers to a number of oncological diseases. Most studies have shown the relationship of polymorphism of the Arg399Gln gene of XRCC1 and p53 with the risk of developing acute leukemia, in particular lymphoblastic.

Keywords: gene; XRCC1; p53; leukemia; risk factors.

Злокачественные новообразования кроветворной ткани относятся к числу наиболее распространенных форм опухолей, имеющих особое социальное значение, так как часто встречаются у детей и лиц молодого возраста, что обуславливает необходимость поиска эффективных способов борьбы с данными заболеваниями, в том числе основывающимися на результатах эпидемиологических методов исследования.

Структура встречаемости острых лейкозов в значительной степени зависит от возраста. Так, в возрастной группе до 15 лет соотношение ОЛЛ: ОМЛ составляет 4:1, в возрастной группе от 15 до 35 лет – 1:1,5, а в возрастной группе старше 35 лет – 1:8. В возрастном периоде от 2 до 5 лет, когда формируется так называемый младенческий пик возрастной заболеваемости острым лейкозом, мальчики болеют чаще, чем девочки. В возрасте 10–13 лет заболеваемость острым лейкозом имеет примерно одинаковый уровень [1, 2]. Первый пик заболеваемости ОЛЛ отмечается в возрасте 3–4 лет, повышение заболеваемости у взрослых

отмечается приблизительно в 40–50 лет, пик заболеваемости – в 84 года [1]. Вероятность диагностики ОЛЛ у 50-летнего человека составляет 1:125000, а для 70-летнего – 1:60000. Соотношение между мужчиной и женщиной равно 1:4. В Европе ежегодно диагностируется 10 тыс. новых случаев ОЛЛ среди взрослых с показателем заболеваемости у мужчин 1,3 и 0,9 – у женщин. Показатель заболеваемости ОЛЛ (2009) в США составил 1,44 на 100 тыс. населения [3, 4].

Заболеваемость ОМЛ составляет в среднем 2,3–2,4 случая на 100 тыс. Этот показатель постепенно увеличивается к 75 годам. Хотя ОМЛ наиболее часто встречается у взрослых, он может наблюдаться и у детей (обычно в первые 2 года жизни). Вероятность развития лейкоза для 50-летнего человека составляет 1:50000, а для 70-летнего – 1:7000. Этот тип лейкоза чаще наблюдается у мужчин, чем среди женщин. В США показатель заболеваемости ОМЛ в 2009 г. среди женщин составил 3,01 и у мужчин – 4,33 на 100 тыс. населения [3, 4].

Клиническая картина острого лейкоза очень вариабельна, и в настоящее время отсутствует четкое представление о молекулярно-генетических механизмах, вовлеченных в клиническое проявление течения заболевания. Процесс онкогенеза включает патологические изменения как на молекулярном, так и на клеточном уровне. Так, для лейкозных клонов характерны различные нарушения клеточного гомеостаза в результате дестабилизации структуры генома и дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза. Стремительное развитие исследований роли апоптоза и пролиферации в развитии злокачественных новообразований, стимулировало разработку новых лечебно-диагностических мероприятий при заболеваниях кроветворной системы [5].

Геномная медицина – наука, находящаяся на стыке современной клинической медицины и молекулярной генетики, связывает заболеваемость с индивидуальными, генетически обусловленными особенностями человека. Учитывая потребности современной гематологии, назрела необходимость изучения не только факторов внешней среды, но и генетических факторов, как один из пусковых механизмов развития злокачественных новообразований, как фактор прогноза и ответа на проводимую терапию [6].

Предрасположенность к развитию злокачественных новообразований и опухолевая прогрессия модифицируются аллельными вариантами генов, контролирующими деление, апоптоз клеток и эксцизионную репарацию ДНК. В их число включаются однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) dupl6bp (11951–11966), G12141C и G13494A rem p53, deB2bp (794–825) гена CCR5, G28152A гена XRCC1 и A35931C гена XPD. Генные полиморфизмы принято считать конститутивными признаками стволовых кроветворных клеток, но прогрессия лейкозных клонов может сопровождаться переходом гетерозиготных генотипов в гомозиготные. Сведения о подобных изменениях генотипического профиля генов p53, CCR5, XRCC1 и XPD при остром лейкозе у детей в литературе не представлены. Кроме того, отсутствуют данные о взаимосвязи полиморфных вариантов этих генов с исходами терапии острого лимфолейкоза детского возраста. При изучении ассоциации полиморфизма с развитием лейкоза у детей, уровень спонтанного апоптоза ассоциирован с динамикой течения заболевания и может быть использован в качестве самостоятельного фактора прогноза результата терапии [6].

При острых лейкозах нарушения прежде всего связаны с повреждениями генов-супрессоров, в частности гена TP53, выполняющего функцию

супрессора образования злокачественных клеток (антионкоген) (транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл). Мутации гена TP53 в некоторых исследованиях обнаруживаются в до 50 % раковых клеток. Основная функция гена состоит в регуляции процессов распознавания и проведения сигналов внутри клетки, репарации генома, клеточном делении и смерти, т. е. в контроле выполнения программ поведения клеток в различных постоянно изменяющихся условиях (вирусная инфекция, гипоксия). Подавление роста клеток в фазе G1 осуществляется за счет связи с определенным участком ДНК, при альтерации клетки различного генеза p53 блокируют клеточный цикл до устранения нарушений, при этом в поврежденных клетках количество белка p53 возрастает, что блокирует клеточный цикл и создает условия для восстановления цепи ДНК, либо инициирует процесс апоптоза клетки. Недостаток белка p53 приводит к неконтролируемому делению клеток и развитию таких злокачественных новообразований, как рак толстой кишки, пищевода, легкого, молочной железы и лимфоидной системы.

Диапазон мутации гена p53 весьма широк. Выделяют около 80 полиморфизмов наиболее функционально значимым, из которых является Ex4+119 G > C (Arg72Pro, rs1042522), обуславливающий замену гуанина (аминокислота аргинин (Arg) в белке p53) на цитозин (пролин (Pro) в 72-м кодоне 4-го экзона. Это связано с тем, что аминокислотный остаток в положении 72 входит в состав ДНК-связывающего домена и отличается способностью индуцировать апоптоз и защищать клетки от опухолевой трансформации [6–8].

При сравнении связи мутации генов TP53 и XRCC1 у больных с дебютом острого лимфобластного лейкоза и здоровых детей, выявлена более высокая частота встречаемости гомозиготных диких генотипов интрона 3 и интрона 6. В формировании острого лимфобластного лейкоза в раннем детском возрасте вовлечены аллели генов XRCC1, XPD и CCR5, увеличивающие риск развития острого лимфобластного лейкоза [9]. По данным Silvia Salmoiraghi др., при изучении влияния мутации гена TP53 из всех исследуемых пациентов только в 8 % были выявлены изменения генотипа, однако полученные результаты показали, что мутации гена TP53 у пациентов ОЛЛ не влияют на гематологический ответ при проведении химиотерапии, но четко коррелирована связь с ранним рецидивом заболевания и низким показателем выживаемости [10]. В более широком исследовании Stengel A. и др. с вовлечением в исследование 3307 пациентов с целью изучения влияния мутации гена TP53 на выживаемость, выявлено, что

наиболее часто мутации гена TP53 ассоциированы с риском развития острого лимфобластного лейкоза (19 %, mut. и del. 6 %, только mut. 8 %, только del. 5 %) и острого миелобластного лейкоза (13 %, mut. и del. 5 %, mut. 7 %, del. 1 %) и с меньшей частотой мутации характерны для развития хронического лимфобластного лейкоза (8 %). Наличие полиморфизма гена TP53mut. + del. существенно отрицательно влияет на показатели выживаемости пациентов всех вариантов лейкоза. Однако при сравнении показателей выживаемости пациентов с мутациями гена TP53, мутированный тип и TP53-дикий тип при проведении цикла химиотерапии frontline hyper-CVAD при получении более чем у 90 % пациентов моноклональных антител показатели выживаемости и также продолжительность ремиссии в течение 15 месяцев контроля существенно не отличались. Однако именно мутированный тип TP53 ассоциирован с более пожилым возрастом пациента, низким количеством тромбоцитов и лейкоцитов, низкой частотой встречаемости Rh-хромосомы и более высокой частотой диплоидности кариотипа [11, 12].

XRCC1 (X-ray cross-complementing group) был обнаружен при изучении репарации ДНК в клетках яичника EM9 у японских хомячков. Данный белок является важным регулятором системы эксцизионной репарации ДНК, возникших в результате ионизирующей радиации и воздействия алкилирующих агентов. Сам XRCC1 не имеет какой-либо известной каталитической активности, однако белок способствует эксцизионной репарации, взаимодействуя с ДНК-лигазой III с COOH – конца и ДНК-полимеразой β с NH₂ – конца. Кроме того XRCC1 регулирует активность AP – эндонуклеазы, полинуклеотидкиназы и поли(ADP-рибоза) полимеразы [2]. Наиболее изученный полиморфизм гена XRCC1 располагается в 399-м кодоне около COOH белкового конца, в сайте взаимодействия XRCC1 с поли(ADP-рибоза) полимеразой. Нуклеотидная замена G > A приводит к изменению и замене Arg > Gln, однако, до сих пор не имеется данных о функциональных последствиях такой замены [8, 13, 14]. Замена аргинина на глицин в первичной структуре приводит к конформационным изменениям белка и снижению его активности.

Единого мнения, по данным литературных источников, относительно роли полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 в канцерогенезе нет, однако изменения в данном полиморфном локусе гена предрасполагают их носителей к ряду онкологических заболеваний. Большинство исследований, показало связь полиморфизма Arg399Gln гена XRCC1 с риском развития острого лейкоза, в частности лимфобластного. Мета-анализ (Du L. et al.,

2013), целью которого явилось исследование связи генетического полиморфизма гена XRCC1 и острого лимфобластного лейкоза, показал, что относительный риск развития ОЛЛ у детей для аллеля Arg399Gln гена XRCC1, по сравнению с аллелем Arg, составил 1,35 (95 % CI, 1,16–1,57; P < 0,0001). Различные этнические группы с различным полиморфизмом генов имеют также различную степень вероятности развития злокачественного новообразования [14, 15]. При сравнении аллеля 194Ttr и Arg399Gln гена XRCC1 в риске развития острого лимфобластного лейкоза, индивидуумы с Arg399Gln гена XRCC1 и гаплотипом C показали ассоциированную связь с увеличением риска развития острого лейкоза особенно у детей азиатской национальности (OR 2,11; 95 % CI, 1,50–2,97; P < 0,0001). В сравнении, у лиц кавказской национальности связи полиморфизма изученного гена с риском развития ОЛЛ, ХМЛ и ХЛЛ не выявлено [16].

Таким образом, в настоящий момент мы видим стремительное развитие генетических методов исследования как один из факторов прогноза и стратегически важный пункт выбора тактики лечения пациента.

Литература

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 году / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20. № 3 (77). Прил. 1. С. 139–156.
2. Дурнов Л.А. Детская онкология: учебник / Л.А. Дурнов, Г.В. Голдобенко. М., 2002. С. 172–183.
3. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) / под ред В.И. Чиссова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2008. 248 с.
4. Усенова А.А. Особенности распространения острого лимфобластного лейкоза в Кыргызстане / А.А. Усенова // Вестник КРСУ. 2013. Т. 13. № 6. С. 179–181.
5. Воропаева Е.Н. Ассоциация полиморфизма Arg399gln гена репарации ДНК XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности / Е.Н. Воропаев, Т.И. Пспела, М.И. Воевода // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 18. С. 10–14.
6. Казначеев К.С. Варианты полиморфных изменений генов p53, XRCC1 и XPD у детей с острым лимфобластным лейкозом / К.С. Казначеев, В.А. Белявская, В.В. Ляхович, Т.И. Поспелова // Бюллетень сибирской медицины. 2008. С. 47–53.
7. Thompson L.H. Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange /

- Thompson L.H., Brookman K.W., Jones N.J., Allen S.A., Carrano A.V. // *Mol. Cell Biol.* 1990. Dec. 10 (12):6160–71.
8. *Caldecott K.W.* XRCC1 polypeptide interacts with DNA polymerase beta and possibly poly (ADP-ribose) polymerase, and DNA ligase III is a novel molecular 'nick-sensor' in vitro / *Caldecott K.W., Aoufouchi S., Johnson P., Shall S.* // *Nucleic Acids Res.* 1996. Nov 15–24 (22):4387–94.
 9. *Сметанникова Н.А.* Роль полиморфных вариантов генов p53, CCR5, XRCC1 и XPD в патогенезе острого лимфобластного лейкоза у детей: дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Сметанникова. Томск, 2011.
 10. *Silvia Salmoiraghi.* Mutations of TP53 gene in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis do not affect the achievement of hematologic response but correlate with early relapse and very poor survival // *Haematologica.* 2016. Jun., 101 (6). P. 245–248.
 11. *Stengel A.* The impact of TP53 mutations and TP53 deletions on survival varies between AML, ALL, MDS and CLL: an analysis of 3307 cases / *A. Stengel, W. Kern, T. Haferlach, M. Meggendorfer, A. Fasan, C. Haferlach* // *Leukemia.* 2017. Mar. 31 (3):705–711.
 12. *Kanagal-Shamanna R.* TP53 mutation does not confer a poor outcome in adult patients with acute lymphoblastic leukemia who are treated with frontline hyper-CVAD-based regimens / *R. Kanagal-Shamanna, P. Jain, K. Thakahashi, N.J. Short et al.* // *Cancer.* 2017. Oct. 1–123(19). 3717–3724.
 13. *Suh K.W.* Which gene is a dominant predictor of response during FOLFOX chemotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer, the MTHFR or XRCC1 gene? / *K.W. Suh, J.H. Kim, Kim do Y., Y.B. Kim, C. Lee, S. Choi* // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Nov 13(11):1379–85. Epub 2006 Sep 29.
 14. *Du J.* DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis / *J. Du, C. Lu, G. Cui, Y. Chen, J. He* // *Chin J. Cancer Res.* 2013. Aug. 25 (4):405–415.
 15. *Tumer T.B.* Association between polymorphism of EPHX1 and XRCC1 genes and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia / *T.B. Tumer, G. Sahin, E. Aric* // *Arch. Toxicol.* 2012. 86(3):431–9.
 16. *Wang F.* The association between XRCC1 Arg-399Gln polymorphism and risk of leukemia in different populations: a meta-analysis of case-control studies / *F. Wang, Q. Zhao, He Hr et al.* // *Onco Targets Ther.* 2015. Nov 8:3277–87.