

Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии

Ю. В. Диникина¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-2003-0982>, dinikinayulia@mail.ru

Е. Н. Имянитов², <https://www.orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru

М. Б. Белогурова¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-7471-7181>, deton.hospital31@inbox.ru

И. Л. Никитина¹, <http://www.orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Федеральное государственное бюджетное учреждение Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Резюме

Введение. На сегодняшний день возрастает актуальность вопросов ранней и отдаленной токсичности противоопухолевой терапии, особенно у пациентов детского возраста. Осложнения лечения онкологических заболеваний могут являться причиной летальности, органических нарушений различной степени тяжести, последующей инвалидизации, значимого негативного влияния на психосоциальную сферу и снижения качества жизни пациентов и их семей. Это определяет необходимость поиска факторов риска лекарственно-индуцированной токсичности и возможностей коррекции специфической и сопроводительной терапии, в том числе с применением новых лекарственных препаратов таргетной и иммунотерапии. Развитие технологий секвенирования генома человека и их внедрение в клиническую практику делают возможной индивидуализацию лечения на основании генетических особенностей человека. Фармакогеномика как отрасль фармацевтики и фармакологии играет одну из ключевых ролей в аспектах прогнозирования нежелательных явлений и резистентности к противоопухолевому лечению. Основными проблемами остаются ограниченное число проводимых исследований в данной области, малые и неоднородные когорты пациентов, относительная редкость онкологических заболеваний у детей, что обуславливает трудности при интерпретации получаемых данных и определении их клинической значимости.

Результаты. В статье представлены современные литературные данные о влиянии генетических вариаций на безопасность и эффективность противоопухолевой терапии у детей, их диагностической, терапевтической и прогностической ценности, а также возможности управления используемыми протоколами лечения, в том числе путем снижения их интенсивности.

Ключевые слова: дети, детская онкология, лекарственная безопасность, эффективность, фармакогеномика, генетические риски.

Для цитирования: Диникина Ю. В., Имянитов Е. Н., Белогурова М. Б., Никитина И. Л. Фармакогеномика в детской онкологии: возможности преодоления токсичности противоопухолевой терапии. Лечащий Врач. 2023; 12 (26): 50-56. <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.007>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Pharmacogenomics in pediatric oncology: possibility to overcome drug-induced toxicity of anticancer treatment

Yulia V. Dinikina¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-2003-0982>, dinikinayulia@mail.ru

Evgeny N. Imyanitov², <https://www.orcid.org/0000-0003-4529-7891>, evgeny@imyanitov.spb.ru

Margarita B. Belogurova¹, <https://www.orcid.org/0000-0002-7471-7181>, deton.hospital31@inbox.ru

Irina L. Nikitina¹, <http://www.orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

¹ Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia

² Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya str., Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia

Abstract

Background. Short-term and long-term toxicities of anticancer treatment are of increasing relevance, especially in children. Adverse events of anticancer treatment can cause mortality, organ toxicity of varying severity, subsequent disability, significant negative impact on psychosocial functioning and quality of life of patients and their families. This warrants the need for research on risk factors of drug-induced toxicity and new therapeutic approaches aimed to minimize the negative effects of anticancer and concomitant therapy, including new targeted drugs and immunotherapy. The development of human genome sequencing technologies and its integration into clinical practice, make possible treatment personalification based on personal genetic variations. Pharmacogenomics, as a branch of pharmacetics and pharmacology, plays a key role in predicting drug-induced toxicity and resistance to anticancer treatment in each patient. The main problem is the limited number of clinical studies in this area, small and heterogeneous cohorts of patients and the relative rarity of malignancies in childhood, that makes difficult to interpret obtained data and determine their clinical significance.

Results. This article presents current literature data on clinically significant drug-gene associations and their therapeutic value on the safety and efficacy of anticancer therapy in pediatric patients, their diagnostic, therapeutic and prognostic value, as well as the opportunities of genome-guided managing treatment protocols, including option of rescue therapy.

Keywords: children, pediatric oncology, drug safety, effectiveness, pharmacogenomics, genetic risks.

For citation: Dinikina Yu. V., Imyanitov E. N., Belogurova M. B., Nikitina I. L. Pharmacogenomics in pediatric oncology: possibility to overcome drug-induced toxicity of anticancer treatment. *Lechaschi Vrach.* 2023; 12 (26): 50-56. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.12.007>

Conflict of interests. Not declared.

Основными факторами успешного лечения онкологических заболеваний у детей являются ранняя диагностика, возможность применения современных интенсивных протоколов лечения, а также эффективная сопроводительная терапия, позволяющая контролировать лекарственно-индуцированные осложнения.

Индивидуальные вариации ответа на лекарственную терапию

Согласно данным международной статистики, частота нежелательных явлений (НЯ) при применении противоопухолевой и иммунотерапии составляет от 8% до 67% случаев [1], являясь причиной инвалидизации в различные сроки после ее завершения. Примерами таковой могут быть снижение слуха, овариальная недостаточность, кардиотоксичность, неврологические нарушения различной степени тяжести [2]. Индивидуальные риски развития токсичности и неэффективности лечения делают неприемлемым подход «одно лекарство/одна доза для всех пациентов».

При этом следует отметить недостаточное количество проводимых исследований в отношении лекарственной токсичности у пациентов детского возраста. Очевидно, что данные, получаемые у взрослых пациентов, не могут быть напрямую транслированы на детскую популяцию ввиду индивидуальных особенностей детей на различных этапах развития [3]. Еще более 100 лет назад Abraham Jacobi указал на необходимость возраст-зависимой фармакотерапии, акцентируя внимание на различиях ответа на медикаментозное лечение в связи с происходящими анатомическими и физиологическими изменениями, влияющими на фармакокинетику и фармакодинамику (ФД) лекарственных средств (ЛС).

Помимо возраста, на метаболизм ЛС оказывают влияние такие индивидуальные параметры, как процентное распределение скелетных мышц, жира, воды, циркулирующих белков в организме человека [4, 5]. При этом эти эффекты будут реализовываться различным образом в зависимости от конкретной формы используемого ЛС (таблетки, раствор, суспензия и т. д.) [5]. В качестве примеров можно отметить изменения pH желудка, моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), различий в активности ферментов семейства P450, оказывающих влияние на метаболизм, а также незрелость гематоэнцефалического барьера у детей раннего возраста, способствующую его повышенной проницаемости

для ряда препаратов [5]. Также известно, что и молекулярные мишени ЛС могут подвергаться трансформации на разных стадиях развития человека, приводя к изменениям их ФД.

Клинически значимым признано влияние специализированных белков — участников системы биотрансформации и переносчиков ЛС на процессы их абсорбции и распределения, что может быть важно для безопасной и эффективной лекарственной терапии. Следует отметить, что экспрессия генов, принимающих участие в метаболизме ЛС, также может изменяться в зависимости от периода роста человека [6]. Вышесказанное подчеркивает необходимость учета фенотипических и генотипических особенностей конкретного пациента при назначении ЛС. Для изучения полиморфных фармакогенетически значимых локусов обычно используется анализ генов-кандидатов, а также полногеномный поиск значимых аллелей (genome-wide association studies, GWAS) [3, 4].

Общие представления о фармакогеномике (ФГ)

ФГ является отраслью фармацевтики и фармакологии. Эта область науки исследует вариации генов, ассоциированных с чувствительностью основного заболевания к проводимой терапии на клеточном, индивидуальном и популяционном уровне, а также их влияние на развитие токсичности. Секвенирование генома и анализ выявленных вариаций генов являются важнейшими инструментами ФГ [7].

Вариации в геноме человека встречаются по одной на 300-1000 нуклеотидов, а для всего генома человека характерно более 14 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) [8]. Уникальный набор полиморфных аллелей определяет индивидуальные особенности человека. Одно и то же ЛС в равной дозировке у одних пациентов может приводить к хорошему ответу на терапию, у других — к недостаточному, у третьих — к развитию серьезной токсичности или смерти. Многочисленные исследования показали, что существует также множество негенетических факторов, модифицирующих последствия применения ЛС. Это, в частности, факторы окружающей среды (радиация, химические вещества), образ жизни (курение, алкоголь, физические нагрузки), физиологические особенности (возраст, пол, функция почек, печени, беременность) [9]. Изменение ответа на проводимую терапию также может быть обусловлено использованием ее комбинированных режимов, возникновением межлекарственных взаимодей-

ствий, наличием сопутствующих заболеваний [7]. Помимо SNP, отдельную категорию полиморфизмов представляют вариации числа копий генов (copy number variation, CNVs) [10].

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (US Food and Drug Administration, FDA) и Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency, EMA) в настоящее время выделяют более 120 ЛС, для которых должны определяться генетические биомаркеры с целью регулировки дозирования и оценки рисков безопасности и эффективности лекарственной терапии. В качестве примера можно привести вариации гена *TPMT* (тиопурин-S-метилтрансфераза), влияющие на токсичность меркаптопурина, тиогуанина, производных платины и некоторых других препаратов [12, 13]. Существует международный интернет-ресурс, в котором отражаются основные фактические сведения о ФГ [14]. Эффективность фармакогенетических исследований зависит от нескольких факторов, в числе которых частота минорного аллеля или генотипа, уровень сопряженного с ними риска, размер выборки и т. д. [14]. Многие из обнаруженных ассоциаций отличаются недостаточной воспроизводимостью. Следует отметить, что исследования отдельных генов могут не давать полного представления о причинах токсичности ЛС, т. к. побочные эффекты лекарственных препаратов, как правило, связаны с целым комплексом биологических процессов [15].

Химиотерапевтические агенты, используемые при лечении опухолевых заболеваний, как правило, являются высокотоксичными, используются в комбинированных режимах терапии, часто в высоких дозах, что неминуемо приводит к развитию НЯ [1, 16]. При этом характерна высокая гетерогенность клинических проявлений даже у пациентов, получавших идентичные режимы противоопухолевой терапии. Ранняя токсичность химиотерапии (ХТ) является основной причиной удлинения периодов пребывания пациента в стационаре и негативного влияния на качество жизни в процессе лечения [17]. Частота хронических НЯ противоопухолевого лечения превышает 60%, при этом у примерно четверти пациентов наблюдается не менее трех осложнений, индуцированных терапией [18].

Особенность ХТ заключается в ее узком терапевтическом индексе, т. е. соотношении дозы ЛС, не вызывающей неприемлемые побочные эффекты, к дозе, приводящей к желаемому противоопухолевому эффекту. Важно отметить, что большая часть цитостатических и таргетных препаратов воздействует как на опухолевые, так и на нормальные клетки организма. Наибольшая токсичность наблюдается в отношении органов тканей, характеризующихся высокой скоростью клеточной пролиферации, — клеток костного мозга, волосных фолликулов, репродуктивных органов, слизистой оболочки ЖКТ. Установлена роль вариаций в генах, влияющих на всасывание, метаболизм, распределение и выведение ЛС [4, 19].

НЯ можно разделить на две категории. В первом случае НЯ определяются усилением фармакологического действия ЛС и демонстрируют типичную дозозависимость, при этом снижение дозы приводит к разрешению НЯ. Наиболее типичными примерами являются функциональные вариации в генах *TPMT*, *NUDT15*, *UGT1A1*, *DPYD*, которые могут учитываться для персонализации дозировок цитостатических препаратов [32]. Ко второй категории НЯ относятся идиосинкразические реакции, которые, как правило, являются иммуноопосредованными и не имеют дозозависимого эффекта — это приводит к безусловной необходимости отмены ЛС. Большая роль в их развитии отводится аллелям *HLA*. К таким НЯ можно

отнести лекарственно-индуцированное повреждение печени (амоксциллин-клавуланат — *HLA-A*02:01*), лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (ванкомицин — *HLA-A*32:01*), варианты тяжелой кожной токсичности (аллопуринол — *HLA-B*58:01*) и ряд других [32].

Фармакогеномика в детской онкологии

Большая часть проводимых исследований в области ФГ в онкопедиатрии сосредоточена на вариациях в генах метаболизма или транспорта ЛС [4, 14, 20, 21]. Большое внимание уделяется вариациям в системе генов, кодирующих ферменты цитохромов и влияющих на метаболизм практически всех ЛС, однако, как правило, строгой медицинской значимости подобные вариации не имеют в связи с наличием большого количества коллатеральных ферментативных каскадов [21]. Сходная ситуация наблюдается в отношении генов, кодирующих белки-транспортеры [21]. Некоторые из основных известных на сегодняшний день генов, определяющих токсичность и возможную эффективность ХТ в детской онкологии, представлены в табл. 1 [4].

В качестве примера перспективности фармакогенетических исследований в онкопедиатрии можно привести несколько работ. Bernsen и соавт. продемонстрировали взаимосвязь между вариациями в генах *NUDT15* и *TPMT* и токсичностью 6MP [21]. Urtasun и соавт. в пилотном исследовании, посвященном генетическим полиморфизмам в отношении токсичности и эффективности ХТ у детей до 18 мес, наиболее значимые корреляции определили для *MTHFR*, *ABCB1*, *TNFRSF11B*, *CYP2B6*, *CYP3A4*, *XPC*, *CDA*, *SLCO1B1* [3, 24]. Большая часть из них относилась к регуляторам процессов транспорта и метаболизма лекарственных препаратов, репарации ДНК и/или контроля супрессии опухоли, других клеточных функций [3]. Интересно, что для некоторых генов характерны ассоциации сразу с несколькими видами токсичности. Так, например вариант rs4880 GG гена *SOD2*, вовлеченного в метаболизм многих химиотерапевтических агентов (цисплатин, аспаргиназа, метотрексат, циклофосфамид), ранее ассоциированный с ототоксичностью, на сегодняшний день определяется и как фактор риска тромбоцитопении [3].

Серьезными НЯ, заслуживающими отдельного внимания, являются кардиоваскулярные осложнения, включающие артериальную гипертензию, аритмии, дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность, которые могут манифестировать в отдаленном периоде после завершения противоопухолевой терапии с частотой 9–18% [22]. На сегодняшний день механизмы их развития не до конца определены, но очевидно, что генетические особенности предопределяют патогенез химиоиндуцированной кардиотоксичности путем воздействия на различные процессы в клетке, включая оксидативный стресс, воспаление, апоптоз, метаболизм [22].

Генетическая составляющая также определяет и индивидуальные отличия по частоте и степени тяжести возникновения ототоксичности у пациентов, получающих режимы ХТ с включением препаратов платины (цисплатин, карбоплатин) [15]. При этом как наиболее специфичные определены два гена — *TPMT* и *COMT*, ассоциированные с развитием тяжелой цисплатин-индуцированной потери слуха [15]. Возможность использования комбинации генотипов *TPMT* и *COMT* в качестве клинического теста для идентификации вероятности развития указанного осложнения продемонстрирована в исследовании Ross, при этом положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 92,9% и 48,6% соответственно [25]. Гены *ERCC1*, *ERCC2* также могут быть

Таблица 1

Основные гены, вовлеченные в процессы токсичности и эффективности ХТ, применяемой в детской онкологии [3, 4, 10, 14, 20-23] / Major genes associated with chemotherapy induced toxicity and treatment efficacy in pediatric oncology [3, 4, 10, 14, 20-23]

Класс ХТ	Лекарственные препараты	Гены	Примеры ассоциированных НЯ
Глюкокортико-стероиды		NR3C1	Повышение токсичности
		ABCB1	Жизнеугрожающие инфекционные осложнения
		BCL2L11	Остеонекроз
Тиопурины	6-меркаптопурин (6МР) 6-тиогуанин Азатиоприн	TPMT, NUDT15, APEX1	Миелосупрессия
		PACIN2	Риски гастроинтестинальной и гематологической токсичности
		ABCB1	Повышенная чувствительность к 6МР
Аналоги фолиевой кислоты	Метотрексат	MTHFR	Снижение клиренса, мукозит, миелосупрессия MTHFR C677T: риски печеночной токсичности, мукозита
		SLC01B1	Снижение клиренса метотрексата, повышение нефротоксичности, гепатотоксичности
		SLC19A1	Часто при синдроме Дауна, повышение чувствительности, увеличение гастроинтестинальной и гепатотоксичности
		DHFR, TYMS	Гематологическая токсичность
Другие противоопухолевые препараты (фермент)	L-Аспарагиназа	SLC7A13, MYBBP1A, YTHDC2, CNOT3, HLA-DRB1*07:01, HLA-DBQ1*02:02, HLA-DQA1*02:01	Высокий риск гиперчувствительности
		ADAMTS17, MYBBP1A, SPECC1, CPA2, ULK2, RGS6, SPINK1, CTRC	Высокий риск панкреатита
		PKD2L1, RIN3, RAB5B, RAB31, SPEF2, MPEP1, SLC39A12	Высокий риск тромбоза
		PNPLA3	Усиление гепатотоксичности
Платино-содержащие агенты	Цисплатин Карбоплатин Оксалиплатин Гептаплатин Лобоплатин	ERCC5	Резистентность к платиносодержащим рецидивам ХТ, снижение беспрогрессивной выживаемости
		ERCC1	Снижение выживаемости, нефротоксичность
		RPRD1B	Нейропатия
		ERCC2	Влияние на противоопухолевый эффект, значимое укорочение бессобытийной выживаемости. Нейтропения и гематологическая токсичность
		ACYP2	Выпадение волос, ототоксичность
		TPMT, GSTP1, ERCC1, ERCC2, XRCC1, COMT. Мутации в митохондриальных генах	Ототоксичность
Антрациклины	Доксорубин Даунорубин Эпирубин Идарубин Митоксантрон	RARG, SLC28A3, SLC22A17, SLC22A7, UGT1A6, ABCC1, ABCC2, ABCC5, ABCB1, ABCB4, ABCG2, CBR3, CYP3A5, NOS3, CELF4, GSTM1	Кардиотоксичность
Препараты нитрозомочевины и алкилирующие агенты	Циклофосфамид	CYP2B6	Снижение клиренса циклофосфамида
	Ифосфамид	CYP2B6*6	Ифосфамид-индуцированная энцефалопатия; Хлорацетатадегид-ассоциированная токсичность
	Бусульфан	GSTA1*A2/A3, GSTA1*B1b*B1b	Увеличение клиренса бусульфана
Ингибиторы топоизомеразы I	Иринотекан	UGT1A1, UGT1A7	УТТ1A1*6/*6: тяжелая нейтропения, снижение ответа опухоли, укорочение беспрогрессивной выживаемости, общей выживаемости УТТ1A7*3/*3: высокая частота диарейного синдрома grIII
		CLC01B1	Продолжительная нейтропения
	Камптоцетин Топотекан	ABCC5, ABCG1	Гастроинтестинальная токсичность
Ингибиторы топоизомеразы II	Этопозид	Ассоциации не найдены	CYP3A4, CYP 3A5, UGT1A – участники процессов метаболизма и транспорта
Винкаалкалоиды	Винбластин Винкристин Виндезин Винорельбин Навельбин Винфлунин	CEP72, ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCC10, SLC5A7, TUBB3	Периферическая нейропатия
	Цитарабин	CDA (rs3215400 del.del)	Повышение рисков нейтропении
Ингибиторы протеинкиназ	Иматиниб	CYP3A5*3, CYP3A4*18	Снижение рисков резистентности
		CYP2B6	15631GG/TT: утрата гематологического ответа; 15631GG: увеличение частоты НЯ

сопряжены с повышением ототоксичности, но в то же время могут иметь протективный эффект в отношении опухоли в связи со способностью препятствовать индукции апоптоза [15]. Продолжаются исследования в отношении и других групп генов и их вариаций, тем не менее на сегодняшний день они не имеют достаточной валидации и возможности применения в клинической практике [15].

Одним из основных препаратов в лечении онкологических заболеваний у детей является метотрексат, ассоциированный с большим спектром тяжелых осложнений. При этом следует отметить сохраняющуюся вероятность их развития даже при использовании его низких доз. Наиболее часто обсуждаемыми генами как причинными факторами развития НЯ на фоне терапии метотрексатом являются *MTHFR*, *SLCO1B1*, *SLC19A1*, *DHFR*, *TYMS* и ряд других, однако на сегодняшний день отсутствует единый консенсус в отношении степени предиктивного значения их полиморфизмов [3, 4, 10, 14, 20-23, 26, 27].

Интересной особенностью является различие в реализуемом эффекте (протективный или повышающий риск токсичности) в отношении конкретного ЛС в зависимости от полиморфизма одного и того же гена. Таковые корреляции были продемонстрированы в работе Urtasun и соавт. [3]. Так, например, вариант гена *ATIC* — rs4673993 ТТ был определен как повышающий риск развития анемии тяжелой степени, при этом в случае вариантов rs416853826 GA и rs4673993 ТТ этого же гена отмечен протективный эффект в отношении риска нейтропении и тромбоцитопении тяжелой степени соответственно [3]. Следует понимать, что воспроизводимость исследований в данной области остается невысокой — это связано с малыми выборками пациентов, различиями в режимах лечения и сочетанного назначения с другими ЛС, этнической гетерогенностью популяции, различиями временных интервалов оценки токсичности и/или сочетанием указанных факторов [23].

Практическая значимость выявления генетических полиморфизмов у онкологических пациентов

Генетические маркеры могут быть использованы для персонализации дозы ЛС, диагностики причин НЯ, стратификации объема обследования, регуляции сроков мониторинга и/или необходимости назначения протективных препаратов [22]. На сегодняшний день Консорциум по внедрению кли-

нической фармакогенетики в практику (CPIC) способствовал разработке 23 клинических рекомендаций, включающих 19 генов и 46 ЛС [28, 29], тогда как в Нидерландах Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG) определила 97 ассоциаций генов и ЛС [30]. Тем не менее необходимо отметить, что эти рекомендации преимущественно основаны на результатах исследований взрослых пациентов и не учитывают ряд противоопухолевых препаратов, используемых в детской практике [21]. Редкость онкологических заболеваний у детей и небольшая популяция пациентов в сочетании с разнообразием получаемых результатов молекулярно-генетических исследований на сегодняшний день обуславливают неопределенность в отношении клинической значимости генетического тестирования, а также трудности при интерпретации данных. Учитывая, что высокий уровень выживаемости в детской онкологии сопряжен с использованием интенсивных режимов ХТ, клиницисты зачастую не решаются упреждающе снижать используемые дозы ЛС из-за наличия предиктивных генетических вариантов, поскольку эффективность терапии и исход по основному заболеванию доминируют по степени значимости [21].

Следует отметить, что для ЛС, применяемых в качестве профилактики/лечения химиоиндуцированной токсичности, важными свойствами должны быть минимальная токсичность, отсутствие риска снижения противоопухолевого эффекта ХТ и эффективность. Примером таковой в детской онкологии может служить отопротекция с применением тиосульфата натрия на фоне терапии платиносодержащими агентами [15]. На сегодняшний день назначение является эмпирическим, тем не менее продолжены фармакогенетические исследования с целью возможной оптимизации выбора кандидатов на применение указанного ЛС [15]. Кардиопротективный эффект представлен Yang и соавт. для ряда генетических вариаций (например, NOS3 TT894) с подробным описанием их механизмов, а также возможностями разработки и применения новых ЛС с целью уменьшения или устранения кардиотоксического действия химиотерапевтических агентов [22].

Помимо прогнозирования токсических эффектов, применение ФГ высокоэффективно для предикции рисков рецидива заболевания. В качестве примера можно привести рецидивы острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), частота

Таблица 2
Примеры фармакогенетических тестов при ОЛЛ, одобренных FDA (адаптировано из [10]) / Examples of pharmacogenetic tests in ALL, approved by FDA (adopted from [10])

Ген	Вариант	Биологический эффект	Лекарственный препарат	Прогнозируемый эффект	Показания
<i>RARG</i>	rs2229774	Снижение подавления ключевой генетической детерминанты антрациклин-индуцированной кардиотоксичности	Антрациклины	Риск кардиотоксичности (антрациклин-индуцированная кардиотоксичность)	Для пациентов с ОЛЛ, получающих доксорубицин и даунорубицин
<i>SLC28A3</i>	rs7853758	Снижение экспрессии <i>SLC28A3</i> мРНК в моноцитах			
<i>UGT1A6*4</i>	rs17863783	30-100% снижения ферментативной активности			
<i>TPMT</i>	rs1800462 rs1800460	Низкая активность фермента	Тиопурины (тиогуанин)	Высокий риск миелосупрессии	Пациенты, получающие терапию тиопуринами
<i>NUDT15</i>	Rs116855232 Rs147390019 Rs186364861 Rs869320766 Rs766023281 K35E c.103A>G (no rsID) Rs746071566	Потеря функции <i>NUDT15</i> и снижение деградации активных тиопуриновых метаболитов			

которых, несмотря на достигнутые успехи при использовании комбинированной ХТ, составляет 15-20%, при этом сопровождается высоким уровнем летальности [10]. Лейкемические бласты при рецидиве, как правило, более устойчивы к ХТ как результат селекции устойчивых минорных субпопуляций к первой линии терапии, либо возникающие из разных субклонов с мутациями, приобретенными на фоне ХТ. Мутации, специфичные для рецидива ОЛЛ, описаны более чем в 12 генах, 46% из них — в генах *NT5C2*, *PRPS1*, *NR3C1*, *TP53* [31]. Примечательно, что *NT5C2* и *PRPS1* участвуют в метаболизме тиопуринов, а *NR3C1* — в реакции на глюкокортикоиды, что может свидетельствовать о том, что рецидив заболевания индуцируется дополнительными мутациями, приобретенными в период химиотерапевтического лечения [10, 31]. При этом каждый из генов будет определять свои клинические особенности течения заболевания, как, например, гиперэкспрессия *PRPS1* имеет связь с высоким числом лейкоцитов и положительным уровнем минимальной остаточной болезни [10]. Примеры фармакогенетических тестов при ОЛЛ, одобренных Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drugs Administration of the United States, FDA), приведены в табл. 2.

Заключение

Вопросы генетического тестирования с целью прогнозирования рисков развития токсичности на фоне проведения противоопухолевой терапии становятся все более актуальными, особенно у пациентов детского возраста. Получаемые данные являются основой рациональной фармакотерапии, включающей в себя формирование алгоритмов лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, направленными на повышение его эффективности и снижение токсичности. Тем не менее следует подчеркнуть необходимость большего количества когортных исследований с целью получения валидированных данных для клинической практики. ■

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-301). Работа Е. Н. Имянитова поддержана грантом Российского научного фонда № 23-45-10038.

Funding. This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301). E. N. Imanyitov is supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-45-10038).

Литература/References

1. Aagard L., Christensen A., Hansen E. H. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 70 (4): 481-491. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03682.x.
2. Clemens E., van der Kooi A. L. F., Broer L., van Dulmen-den Broeder E., Visscher H., Kremer L., Tissing W., Loonen J., Ronckers C. M., Pluijm S. M. F., Neggers S. J. C. M., Zolk O., Langer T., Zehnhoff-Dinnesen A. A., Wilson C. L., Hudson M. M., Carleton B., Laven J. S. E., Uitterlinden A. G., van den Heuvel-Eibrink M. M. The influence of genetic variation on late toxicities in childhood cancer survivors: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018; 126: 154-167. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.04.001.
3. Urtasun A., Olivera G. G., Sennndra L., Alino S. F., Berlanga P., Gargallo P., Hervas D., Balaguer J., Juan-Ribelles A., del Mar Andres M., Canete A., Herrero MJ. Personalized medicine in infant population with cancer: Pharmacogenetic pilot study of polymorphisms related to toxicity and response to chemotherapy. *Cancers* 2023; 15 (1424): 2-14. DOI: 10.3390/cancers1501424.
4. Elzagallaai A. A., Carleton B. C., Rieder M. J. Pharmacogenomics in Pediatric Oncology: Mitigating Adverse Drug Reactions While Preserving Efficacy. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2021; 61: 679-699. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-031320-104151.
5. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., Alander S. W., Blowey D. L., Leeder J. S., Kauffman R. E. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003; 349 (12): 1157-1167. DOI: 10.1056/NEJMra035092.
6. Brouwer K. L., Aleksunes L. M., Brandys B., Giacoia G. P., Knipp G., Lukacova V., Meibohm B., Nigam S. K., Rieder M., de Wildt S. N.; Pediatric Transporter Working Group. Human Ontogeny of Drug Transporters: Review and Recommendations of the Pediatric Transporter Working Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2015; 98 (3): 266-287. DOI: 10.1002/cpt.176.
7. Franczyk B., Rysz J., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenetics of Drugs Used in the Treatment of Cancers. *Genes*. 2022; 13 (311): 2-31. DOI: 10.3390/genes13020311.
8. Roden D. M., George A. L. The genetic basis of variability in drug responses. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2002; 1: 37-44. DOI: 10.1038/nrd705.
9. Meyer U. A., Zanger U. M., Schwab M. Omics and drug response. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2013; 53: 475-502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010510-100502.
10. Barcenas-Lopez D. A., Mendiola-Soto D. K., Nunez-Enriquez J. C., Mejia-Arangure J. M., Hidalgo-Miranda A., Jimenez-Morales S. Promising genes and variants to reduce chemotherapy adverse effects in acute lymphoblastic leukemia. *Translational Oncology*, 2021; 14 (1): 100978. DOI: 10.1016/j.tranon.2020.100978.
11. Ahmed S., Zhou Z., Zhou J., Chen S.-Q. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine. *Genom. Proteom. Bioinform*. 2016; 14: 298-313. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.03.008.
12. Ehmann F., Caneva L., Prasad K., Paulmichl M., Maliepaard M., Llerena A., Ingelman-Sundberg M., Papaluca-Amati M. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharm. J*. 2015; 15: 201-210. DOI: 10.1038/tpj.2014.86.
13. Zineh I., Pacanowski M. A. Pharmacogenomics in the assessment of therapeutic risks versus benefits: Inside the United States. *Food and Drug Administration. Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther*. 2011; 31: 729-735. DOI: 10.1592/phco.31.8.729.
14. www.pharmgkb.org.
15. Brock P. R., Knight K. R., Freyer D. R., Campbell K. C. M., Steyger P. S., Blakley B. W., Rassek S. R., Chang K. W., Fligor B. J., Rajput K., Sullivan M., Newwelt E. A. Platinum-induced ototoxicity in children: A consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new international society of pediatric oncology Boston ototoxicity scale. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30 (19): 2408-2417. DOI:10.1200/JCO.2011.39.1110.
16. Elzagallaai A. A., Greff M., Rieder M. J. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. *Clin. Pharmacol. Ther*. 2017; 101: 725-35. DOI: 10.1002/cpt.677.
17. Fakhry H., Goldenberg M., Sayer G., Aye S. S., Bagot K., et al. Health-related quality of life in childhood cancer. *J. Dev. Behav. Pediatr*. 2013; 34: 419-440. DOI: 10.1097/DBP.0b013e31828c5fa6.
18. Oeffinger K. C., Mertens A. C., Sklar C. A., Kawashima T., Hudson M. M., et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355: 1572-82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185.
19. Mlakar V., Huezio-Diaz Curtis P., Satyanarayana Uppugunduri C. R., Krajcinovic M., Ansari M. Pharmacogenomics in pediatric oncology: review of gene-drug associations for clinical use. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17 (9): 1502. DOI: 10.3390/ijms17091502.
20. Taylor Z. L., Vang J., Lopez-Lopez E., Oosterom N., Mikkelsen T., Ramsey L. B. Systematic Review of Pharmacogenetic Factors That Influence High-Dose

- Methotrexate Pharmacokinetics in Pediatric Malignancies. *Cancers*. 2021; 13 (2837): 1-20. DOI: 10.3390/cancers13112837.
21. Bernsen E. C., Haglertner M. M., Kouwenberg T. W., Hanff L. M. Pharmacogenomics as a Tool to Limit Acute and Long-Term Adverse Effects of Chemotherapeutics: An Update in Pediatric Oncology. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1184. DOI: 10.3389/fphar.2020.01184.
 22. Yang X., Li G., Yang T., Guan M., An N., Yang F., Dai Q., Zhong C., Luo C., Gao Y., Das S., Xing Y., Shang H., Shang H. Possible susceptibility genes for intervention against chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Oxidative Medicine and cellular longevity*. 2020; 2020: 4894625. DOI: 10.1155/2020/4894625.
 23. Tan Y., Kong Q., Li X., Tang Y., Mai H., Zhen Z., Zhou D., Chen H. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and methotrexate drug metabolism and toxicity. *Translational Pediatrics*. 2023; 12 (1). DOI: 10.21037/tp-22-671.
 24. Schulte R. R., Choi L., Urtrege N., van Driest S. L., Stein C. M., Ho R. H. Effect of SLC01B1 Polymorphisms on High-Dose Methotrexate Clearance in Children and Young Adults with Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma. *Clin. Transl. Sci.* 2021; 14: 343-353. DOI: 10.1111/cts.12879.
 25. Ross C. J., Katzov-Eckert H., Dube' M. P., Brooks B., Rassekh S. R., Barhdadi A., Feroz-Zada Y., Visscher H., Brown A. M. K., Reeder M. J., Rogers P. C., Phillips M. S., Carleton B. C., Hayden M. R., CPNDS Consortium. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat Genet.* 2009; 41 (12): 1345-1349. DOI: 10.1038/ng.478.
 26. Umerez M., Gutierrez-Camino A., Muñoz-Maldonado C., Martín-Guerrero I., García-Orad A. MTHFR polymorphisms in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on methotrexate therapy. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017; 10: 69-78. DOI: 10.2147/PGPM.S107047.
 27. Chae H., Kim M., Choi S. H., Kim S. K., Lee J. W., Chung N. G., Cho B., Kim Y. Influence of plasma methotrexate level and MTHFR genotype in Korean paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. *J Chemother.* 2020; 32 (5): 251-259. DOI: 10.1080/1120009x.2020.1764280.
 28. Haidar C. E., Relling M. V., Hoffman J. M. Preemptively Precise: Returning and Updating Pharmacogenetic Test Results to Realize the Benefits of Preemptive Testing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 106 (5): 942-944. DOI: 10.1002/cpt.1613.
 29. Relling M. V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., Suarez-Kurtz G., Pui C. H., Stein C. M., Moyer A. M., Evans W. E., Klein T. E., Antillon-Klumm F. G., Caudle K. E., Kato M., Yeoh A. E. J., Schmiegelow K., Yang J. J. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019; 105 (5): 1095-1105. DOI: 10.1002/cpt.1304.
 30. KNMP apothekersorganisatie (2020). Pharmacogenetics (Accessed Accessed on December 01, 2019). Available from: <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1>.
 31. Li B., Brady S. W., Ma X., Shen S., Zhang Y., Li Y., Szlachta K., Dong L., Liu Y., Yang F., Wang N., Flasch D. A., Myers M. A., Mulder H. L., Ding L., Liu Y., Tian L., Hagiwara K., Xu K., Zhou X., Sioson E., Wang T., Yang L., Zhao J., Zhang H., Shao Y., Sun H., Sun L., Cai J., Sun H. Y., Lin T. N., Du L., Li H., Rusch M., Edmonson M. N., Easton J., Zhu X., Zhang J., Cheng C., Raphael B. J., Tang J., Downing J. R., Alexandrov L. B., Zhou B. S., Pui C. H., Yang J. J., Zhang J. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2020; 135 (1): 41-55. DOI: 10.1182/blood.2019002220.
 32. Pirmohamed M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. *Natur reviews genetics*. DOI: 10.1038/s41576-022-0057208.
 33. Nelson M. R., Johnson T., Warren L., Hughes A. R., Chisoe S., Xu C. F., Waterworth D. M. The genetics of drug efficacy: opportunities and challenges. *Reviews*. 2016; 17: 197-206. DOI:10.1038/nrg.2016.2.

Сведения об авторах:

Диникина Юлия Валерьевна, к.м.н., детский онколог, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей, заведующая научно-

исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; dinikinayulia@mail.ru

Имянитов Евгений Наумович, д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий научным отделом биологии опухолевого роста, генетик Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68; evgeny@imyanitov.spb.ru

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории детской нейроиммуноонкологии Научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины» Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; deton.hospital31@inbox.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской эндокринологии Института эндокринологии, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; nikitina0901@gmail.com

Information about the authors:

Yulia V. Dinikina, Dr. of Sci. (Med.), pediatric oncologist, Head of the Department of chemotherapy of oncohematological diseases and bone marrow transplantation for children, Head of the Research laboratory of pediatric neuroimmunology at the world-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine" at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; dinikinayulia@mail.ru

Evgeny N. Imyanitov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Scientific department of tumor growth biology, geneticist of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68 Leningradskaya str., Pesochny village, St. Petersburg, 197758, Russia; evgeny@imyanitov.spb.ru

Margarita B. Belogurova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading researcher at the Research laboratory of pediatric neuroimmunology at the world-class Scientific Center "Center for Personalized Medicine" at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; deton.hospital31@inbox.ru

Irina L. Nikitina, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Laboratory of Pediatric Endocrinology of Institute of Endocrinology, Head of the Department of Childhood Diseases with the Clinic of the Institute of Medical Education at the Federal State Budgetary Institution Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2 Akkuratova str., St. Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com

Поступила/Received 08.09.2023

Поступила после рецензирования/Revised 01.10.2023

Принята в печать/Accepted 09.10.2023