

Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата: обзор литературы

Г.А. Раджабова¹, Т.Т. Валиев^{1,2}, Ю.Е. Рябухина³, М.И. Савельева⁴, Ш.П. Абдуллаев⁵, О.Д. Гурьева², П.А. Зейналова^{1,3}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 150000 Ярославль, ул. Революционная, 5;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Большим достижением в лечении высокоагрессивных неходжкинских лимфом и острого лимфобластного лейкоза стало включение в протоколы терапии высокодозного (1000–5000 мг/м²) метотрексата. Подобный подход позволил существенно повысить показатели многолетней выживаемости больных, но оказался сопряжен с токсичностью лечения, требующей проведения сопроводительной терапии. Поиск факторов, которые могли бы предопределить развитие токсичности, позволил выделить гены, участвующие в метаболизме (например, *MTHFR*) или транспорте (*SLC01B1*) метотрексата. Дальнейший анализ метаболизма метотрексата, определение дополнительных генов, участвующих в элиминации этого препарата, позволят более эффективно профилировать и лечить токсические осложнения, сопряженные с противоопухолевыми эффектами метотрексата.

Цель исследования – изучение генетических полиморфизмов ферментов, участвующих в метаболизме метотрексата, и ассоциированной с ними токсичности при лечении острого лимфобластного лейкоза и неходжкинских лимфом у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ данных в специализированных медицинских базах PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, Google Scholar с 2001 по 2024 г.

Результаты. Основными предикторами токсичности при использовании высокодозного метотрексата являются полиморфизмы генов *MTHFR*, *SLC01B1* и *ARID5B*.

Заключение. Несмотря на противоречивые данные, представленные в литературе, следует принимать во внимание обнаруживаемые полиморфизмы при проведении лечения высокодозным метотрексатом и своевременно выполнять сопроводительную терапию, направленную на предотвращение выраженной токсичности.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, высокодозный метотрексат, токсичность метотрексата, фармакогенетика метотрексата

Для цитирования: Раджабова Г.А., Валиев Т.Т., Рябухина Ю.Е. и др. Генетические полиморфизмы как предикторы токсичности метотрексата: обзор литературы. Онкогематология 2024;19(2):26–33. DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-26-33>

Genetic polymorphisms as predictors of methotrexate toxicity: literature review

G.A. Radzhabova¹, T.T. Valiev^{1,2}, Yu.E. Ryabukhina³, M.I. Savelyeva⁴, Sh.P. Abdullaev⁵, O.D. Gurieva², P.A. Zeynalova^{1,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 1, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Clinical Hospital “Lapino” of the “Mother and Child” Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

⁴Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia; 5 Revolyutsionnaya St., Yaroslavl 150000, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. A significant advancement in the treatment of high-grade aggressive non-Hodgkin's lymphomas and acute lymphoblastic leukemia is the inclusion of high-dose (1000–5000 mg/m²) methotrexate in the treatment protocol. This approach has significantly increased the long-term survival rate, but it has been associated with toxicity, requiring supportive care. Factors that predict toxicity were identified, including genes involved in the metabolism (*MTHFR*) or transport (*SLC01B1*) of methotrexate. The analysis of methotrexate metabolism has identified additional genes responsible for the elimination of this drug, allowing for more effective prevention and treatment of methotrexate-associated toxicity.

Aim. To study the genetic polymorphisms of enzymes involved in the methotrexate metabolism and associated toxicity in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas.

Materials and methods. Data were analyzed in specialized medical databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, Frontiers, and Google Scholar from 2001 to 2024.

Results. The main predictors of high-dose methotrexate-associated toxicity are gene polymorphisms in *MTHFR*, *SLC01B1*, *ARID5B*.

Conclusion. Despite the contradictory data presented in the literature, it is important to consider the detection of polymorphisms during high-dose methotrexate treatment in order to administer timely supportive care and prevent significant toxicity.

Keywords: genetic polymorphisms, high-dose methotrexate, methotrexate toxicity, methotrexate pharmacogenetics

For citation: Radzhabova G.A., Valiev T.T., Ryabukhina Yu.E. et al. Genetic polymorphisms as predictors of methotrexate toxicity: literature review. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(2):26–33. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-2-26-33>

Введение

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием у детей, при котором происходит нарушение дифференцировки В- и/или Т-клеток [1]. В России только лишь за 2020 г. было зарегистрировано 1469 новых случаев ОЛЛ у детей, что составило 29,3 % всех случаев злокачественных новообразований; в мире за этот же год был диагностирован 80 491 случай острого лейкоза [2].

Результаты лечения ОЛЛ за последние десятилетия существенно улучшились, но по-прежнему зависят от возраста больного. Так, показатели выживаемости подростков и молодых взрослых с ОЛЛ ниже таковых у лиц более младшего возраста, что, по мнению S.P. Hunger и C.G. Mullighan, может быть связано с большей распространенностью генетически неблагоприятных событий, определяющих высокий риск развития рецидива ОЛЛ (транслокации t(4;11), t(9;22), гиподиплоидный набор хромосом и др.), более высокой частотой сопутствующей патологии, не позволяющей переносить высокоинтенсивную терапию. Не менее важны при проведении терапии ОЛЛ и социальные факторы, например отсутствие родительского контроля за приверженностью к терапии [3].

Тем не менее 5-летняя общая выживаемость при первичном ОЛЛ среди лиц до 18 лет в развитых странах достигла более чем 90 % [4], хотя еще 50 лет назад достижение 2-летней общей выживаемости при ОЛЛ в данной возрастной группе больных не превышало 20 % при терапевтической комбинации 6-меркаптопурина и метотрексата (MTX) [5]. Такой высокий уровень эффективности лечения лейкозов был достигнут благодаря разработке и внедрению строгих протоколов ведущими исследова-

тельскими группами, такими как BFM, NOPHO, COG, POG, CCLG и др. [5].

В России в настоящее время ведутся многоцентровые исследования эффективности и токсичности протоколов ALL IC-BFM 2009 и ALL-MB 2015. В данных протоколах используется MTX в различных комбинациях с другими препаратами. В протоколе ALL IC-BFM 2009 MTX применяется в высоких дозах (2000 или 5000 мг/м²), что определяется иммунофенотипом лейкоэмических бластных клеток и факторами прогноза. По данным S. Pavlovic и соавт., у 75 % пациентов в ходе лечения высокодозным MTX (HD-MTX) развиваются побочные эффекты, а у 1–3 % осложнения могут оказаться фатальными [6]. Такие побочные эффекты, как гепато-, дермато-, нефро- и миелотоксичность, а также гастроинтестинальная токсичность, объясняются недостаточной специфичностью действия MTX и длительностью проведения терапии [7]. Однако следует отметить, что не все пациенты одинаково реагируют на введение этого препарата, поэтому эффективность и токсичность MTX могут отличаться у разных людей, что можно объяснить различиями в последовательности генов, отвечающих за метаболизм MTX [8].

Изучение полиморфизмов генов может помочь заранее определить вероятность развития терапевтических и токсических эффектов, в основе которых лежит превращение MTX в активные (метотрексат полиглутамат (MTX-PG)) и/или неактивные (7-гидроксиметотрексат) метаболиты [9].

Противоопухолевые эффекты метотрексата

Механизм действия MTX направлен на подавление синтеза нуклеиновых кислот в опухолевой клетке за счет формирования субстратного (фолатного)

дефицита. MTX выступает как антифолатный метаболит: попадая в клетку благодаря белкам-транспортерам человеческого восстановленного фолата (RFC1 и SLC19A1), MTX под действием фермента фолилполиглютаматсинтетазы (FPGS) превращается в MTX-PG [10]. Последний образуется путем последовательного добавления молекул глутамата к гамма-карбоксильным группам фолатов и MTX, тем самым усиливая ингибирующий эффект на целевые ферменты [11]. Как MTX, так и особенно MTX-PG, ингибируют фермент дигидрофолатредуктазу, который катализирует превращение дигидрофолата в тетрагидрофолат, активную форму фолиевой кислоты [12]. Кроме этого, MTX-PG дополнительно ингибирует пуриновый синтез тимидилатсинтетазы *de novo*, тем самым подавляя синтез ДНК и оказывая цитотоксический эффект (рис. 1) [13].

Роль генов белков-транспортеров в противоопухолевой активности и токсичности метотрексата

Белки-транспортеры MTX (RFC1 и SLC19A1) играют решающую роль в его транспортировке в клетку, а полиморфизм RFC1 80G>A (rs1051266) представляет собой распространенный одиночный нуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP), встречающийся в экзоне 2 гена *RFC1* [14]. В результате указанного полиморфизма происходит замена гуанина на аденин в нуклеотиде 80, что, в свою очередь, приводит к замене аргинина на гистидин в белковом остатке 27, и вследствие этих изменений снижается транспорт антифолатных химиотерапевтических препаратов [15]. И здесь должен напрашиваться вывод о том, что RFC1 80G>A приводит к увеличению токсичности MTX из-за его более медленного выведения из клетки, однако в настоящее время этот вопрос остается довольно спорным. Так, некоторые исследователи обнаружили, что этот полиморфизм не связан с усилением токсичности, а даже, наоборот, увеличивает общую и безрецидивную выживаемость при ОЛЛ [16]; другие же утверждают, что при наличии данного полиморфизма высок риск развития гепатотоксичности [17] и миелотоксичности [18]. Такие противоречивые

данные можно объяснить малой выборкой пациентов для анализа, различиями в их этническом происхождении и шкалах токсичности, используемых при анализе полученных результатов. Следовательно, включение большего числа больных в исследование и унификация научного поиска позволят получить более достоверные данные [19].

Еще одним переносчиком MTX является полипептид 1, транспортирующий органические анионы (OATP1B1) и являющийся продуктом экспрессии гена *SLCO1B1* [20]. Впервые взаимосвязь между наличием полиморфизмов *SLCO1B1* и усилением токсичности MTX установлена в работе L.R. Treviño и соавт. Полипептид 1 локализован на синусоидальной мембране гепатоцитов и опосредует захват субстратов из синусоидальной крови, что приводит к их выведению, вероятно, посредством желчеотделения, таким образом, активность полипептида 1 тесно связана с клиренсом MTX [21]. Более того, результаты работы L.R. Treviño и соавт. подтвердились в исследованиях как *in vitro* [22], так и *in vivo* на моделях трансгенных мышей, где *SLCO1B1* действительно показал себя как важный переносчик, ограничивая скорость элиминации MTX из плазмы [23].

Полиморфизмы генов элиминации метотрексата из клетки

Не менее важным процессом в метаболизме MTX является его выведение, которое осуществляется АТФ-связывающими транспортными белками семейства ABC (ATP-binding cassette transporters). Данные белки располагаются на цитоплазматической мембране клетки и способны выводить различные вещества с помощью энергии, получаемой при гидролизе АТФ; семейство ABC включает подсемейства, в которые, в свою очередь, входят множество видов белков [24]. Р-гликопротеин (ABCB1) — первый белок из семейства ABC, который был описан у человека, и, пожалуй, самый известный [25]. Его также называют белком множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance protein 1, MDR1) [26]. Он обнаружен в энтероцитах (элиминирует вещества из клетки в просвет кишечника), гепатоцитах (выводит вещества в желчь),

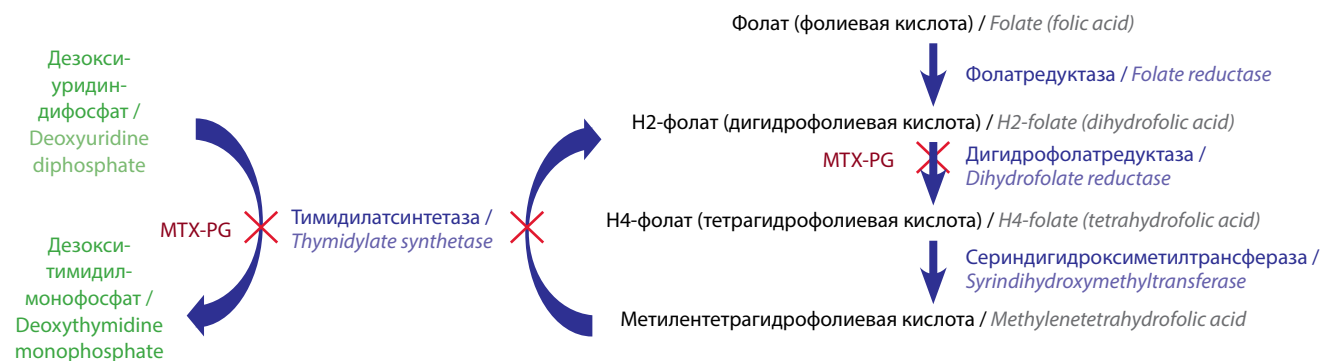


Рис. 1. Роль и место метотрексата в синтезе фолатов и тимидилового нуклеотида. MTX-PG — метотрексат полиглютамат
Fig. 1. The role and place of methotrexate in the synthesis of folates and thymidyl nucleotide. MTX-PG — methotrexate polyglutamate

клетках проксимальных почечных канальцев (активная секреция в мочу) и эндотелиоцитах гематоэнцефалического, гематоовариального, гематоплацентарного и гематотестикулярного барьеров [27], т. е. играет важную роль в метаболизме лекарственных препаратов, в том числе МТХ. В гене *ABCB1* человека выявлено более 50 генетических мутаций [28], наиболее частые из которых — С3435Т и G2677Т/А [29, 30]. Еще в 2009 г. N. V. Karathanasis и соавт. сделали вывод о том, что полиморфизмы гена *ABCB1*, особенно 3435С>Т и 2677G>Т, приводят к снижению уровня экспрессии Р-гликопротеина в нормальных тканях, что может вызывать повышение концентрации МТХ в плазме [31]. К такому же выводу пришли В. Faganel Kotnik и соавт.: генетические мутации *ABCB1*, особенно С3435Т, приводят к изменению чувствительности лейкоэмических клеток к МТХ, что влияет на токсичность и эффективность лечения ОЛЛ [32]. В 2015 г. было проведено исследование, включившее 178 больных ОЛЛ, у которых анализировались полиморфизмы *ABCB1*. Оказалось, что концентрация МТХ на 24-й час от начала введения препарата при проведении его лекарственного мониторинга в сыворотке крови у пациентов с генотипами ТТ и ТА на 2677G >Т/А была выше, чем у носителей других генотипов ($p < 0,05$). Также 24-часовая концентрация МТХ у пациентов с генотипами ТТ и СТ на 3435С>Т была статистически значимо выше, чем у носителей генотипов СС ($p < 0,05$). Дополнительно было установлено, что полиморфизмы *ABCB1* ассоциированы с повышенным риском гепатотоксичности и инфекционных осложнений [33].

Полиморфизмы генов белков-ферментов, участвующих в метаболизме метотрексата

После того как МТХ попадает в клетку, под действием FPGS образуется МТХ-PG. Эта реакция обратима: с помощью фермента гамма-глутамилгидролазы (GGH) МТХ-PG снова превращается в МТХ [34]. У больных, получающих МТХ по поводу ревматоидного артрита, ученые обнаружили, что при наличии полиморфизма в гене *FPGS* (rs1544105 G>A) наблюдается плохой ответ на терапию МТХ [35, 36], а S. G. Liu и соавт. это подтвердили: у пациентов с наличием полиморфизма в данном гене оказался более низкий уровень FPGS в клетке [37]. Уже через год S. Wang и соавт. изучили корреляцию генетических полиморфизмов *FPGS*, *GGH*, метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) с уровнями МТХ в сыворотке крови у 91 ребенка с ОЛЛ. Было показано, что уровень МТХ в сыворотке крови выше у носителей полиморфизмов *FPGS* (rs1544105 G>A), *GGH* (rs3758149 C>T) и *MTHFR* (rs1801133 C>T), что еще раз указывает на важность фармакогенетических исследований для прогнозирования токсичности МТХ и своевременного назначения/коррекции сопроводительной терапии [38].

Дигидрофолатредуктаза (DHFR) — ключевой фермент в метаболизме фолиевой кислоты, восстанавли-

вающий дигидрофолат в тетрагидрофолат (см. рис. 1), и основная «точка приложения» МТХ и МТХ-PG [39]. Как и в других работах, исследователи пытались найти взаимосвязь между полиморфизмами этого фермента и токсичностью МТХ, но результаты оказались весьма противоречивыми. Генотипирование *DHFR* 829С>Т, проведенное у 105 детей с ОЛЛ, не выявило прямой связи с токсичностью МТХ, но показало ассоциацию полиморфизма GGH 401С>Т с миелотоксичностью при терапии HD-MTX, которая проявляется тяжелой лейкопенией и тромбоцитопенией [40]. В 2009 г. также была обнаружена взаимосвязь между делецией в 19-й паре нуклеотидов в гене фермента *DHFR* и гепатотоксичностью при терапии ОЛЛ у взрослых [41], однако в работе F. Cerpi и соавт. корреляция полиморфизмов *DHFR* (SNPs A-680C, A-317G и C-35T) с показателями бессобытийной выживаемости больных ОЛЛ, а также с токсичностью проводимой терапии не установлена [42].

Тимидилатсинтетаза (TYMS) — важный фермент в синтезе тимидилового нуклеотида и цикле метаболизма фолиевой кислоты. Активность TYMS подавляется МТХ-PG (см. рис. 1). Наиболее известным полиморфизмом на сегодняшний день является TSER 2R/3R (rs45445694), представленный вариациями числа tandemных повторов 28-нуклеотидной последовательности (CCGCGCCACTTGGCCTGCCTCCGTCCCG) в энхансере 5'-нетранслируемой области гена *TYMS* (Thymidylate Synthase Enhancer Repeat), TYMS 6bp del/ins (rs34489327), делецией/инсерцией 6 пар оснований (TTAAAG) в 1494-нуклеотидной последовательности 3'-нетранслируемой области гена *TYMS* [43] и заменой нуклеотида 12 G>C в повторах аллеля 3R (3RG-3RC) [44]. Метаанализ, проведенный в 2018 г. N. Oosterom и соавт., не обнаружил значимой корреляции развития мукозита полости рта, индуцированного МТХ, с полиморфизмами TYMS 6bp del/ins и TSER 2R/3R. В данном исследовании была выявлена взаимосвязь между низкой экспрессией TYMS и развитием мукозита, но статистическая значимость не получена [45]. M. Cwiklinska и соавт. сообщили о повышенном эмболическом риске у лиц с генотипом 2R/3R гена *TYMS*, а также риске рвоты и гепатотоксичности у лиц с гомозиготным аллелем 3R [17]. Однако результаты данного исследования оказались противоречивыми, поскольку отмеченная гепатотоксичность скорее была связана с полиморфизмами *SLC19A1* 80G>A и *MTHFR* 677C>T, чем только лишь с одним полиморфизмом гена *TYMS*.

Метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*) — фермент, который превращает 5,10-CH₂-THF, необходимый для синтеза пуринов и тимидилового нуклеотида, в 5-CH-THF, используемый для синтеза белка и метилирования нуклеиновых кислот (рис. 2); при этом структурные или функциональные изменения в *MTHFR* могут повлечь за собой выраженное повреждение клеток или даже их гибель [46]. Для гена *MTHFR* описано множество полиморфизмов, но наиболее изученными являются С677Т и А1298С, которые приводят

к снижению стабильности и функции фермента *MTHFR*, тем самым влияя на метаболизм *MTX* [47]. В 2012 г. E. Lopez-Lopez и соавт. провели систематический обзор и метаанализ 24 исследований. В них изучались SNP *MTHFR* и токсичность, связанная с *MTX*, у педиатрических пациентов с ОЛЛ. Авторы отметили, что прямой зависимости между наличием полиморфизма *C677T* и повышением уровня *MTX* в плазме, увеличением частоты развития мукозитов и гепатотоксичности, а также миелотоксичности нет [48].

При анализе влияния полиморфизма *A1298C* гена *MTHFR* на показатели токсичности *MTX* прямая корреляционная связь не установлена, но был отмечен умеренный защитный эффект в отношении миелотоксичности [48]. Полиморфизм *A1298C* приводит к замене глутамата на аланин, что, в свою очередь, запускает цепь реакций: снижение активности *MTHFR* → увеличение количества субстратов *TYMS* → активация синтеза ДНК → снижение развития побочных эффектов [49].

Спустя 10 лет Y. Tan и соавт. также изучили этот вопрос, исследовав генотипы 271 больного ОЛЛ, получающего терапию *HD-MTX*, и подтвердили некоторые выводы, сделанные E. Lopez-Lopez и соавт. [48]: полиморфизмы гена *MTHFR* *C677T* и *A1298C* не коррелируют с концентрацией *MTX* в сыворотке крови через 48 ч от начала введения препарата ($p > 0,05$); не отмечено повышения частоты случаев гепато- и гастроинтестинальной токсичности у детей с гетерозиготной мутацией (AC)+CC *MTHFR* *A1298C* [47]. Относительно полиморфизма *C677T* Y. Tan и соавт. пришли к выводу, что риск гепатотоксичности (отношение шансов (ОШ) 1,656; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,179–2,324; $p < 0,05$) и мукозитов (ОШ 1,508; 95 % ДИ 1,042–2,183; $p < 0,05$) был в 1,6 и 1,5 раза выше для гетерозиготного мутантного (СТ) и гомозиготного мутантного (ТТ) типа, чем для «дикого» (СС). У детей группы низкого риска ОЛЛ риск гепатотоксичности был выше в 6 раз (ОШ 6,067; 95 % ДИ 1,183–31,102;

$p < 0,05$) для гомозигот и почти в 0,5 раза (ОШ 0,498; 95 % ДИ 0,251–0,989; $p < 0,05$) для гетерозигот, чем у носителей «дикого» типа. Кроме этого, риск повреждения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта был почти в 2 раза выше у детей группы высокого риска с генотипом СТ+ТТ, чем у детей с «диким» генотипом (ОШ 1,906; 95 % ДИ 1,033–3,518; $p < 0,05$) [47]. Похожие выводы сделали M. Zhao и соавт. в 2016 г. [50] и J. Nan и соавт. в 2021 г. [51]: *MTHFR* *C677T* положительно коррелировал с риском развития тяжелой гепато-, миелотоксичности и токсичности со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме связи с токсичностью R.P. Ojha и соавт. выявили корреляцию наличия полиморфизма *MTHFR* *C677T* с увеличением риска летального исхода по сравнению с пациентами, у которых был «дикий» тип этого гена [52]. Таким образом, если дальнейшие исследования выявят убедительные доказательства взаимосвязи между *MTHFR* *C677T* и летальным исходом при ОЛЛ, генотипирование *MTHFR* *C677T* при постановке диагноза может дополнить существующие факторы риска и индивидуализировать терапию.

Полиморфизмы гена *ARID5B*

Ген *ARID5B* кодирует последовательность аминокислот, богатых адениловыми и тимидиловыми нуклеотидами в интерактивном домене белка 5B (*ARID*), который играет важную роль в росте клеток и дифференцировке предшественников В-лимфоцитов [53]. Н. Xu и соавт. обнаружили, что снижение уровня *ARID5B* приводит к ингибированию пролиферации клеток, остановке клеточного цикла и устойчивости к действию антиметаболитов (6-меркаптопурина и *MTX*) [54]. В исследовании 2014 г. SNP гена *ARID5B* (rs4948502, rs4948496 и rs4948487) показана значимая ассоциация с уровнем *MTX* в сыворотке крови (у пациентов, получавших *MTX* в дозе 2000 мг/м²) и его метаболита, 7-ОН-*MTX*, а также с развитием гипопроteinемии [55, 56].

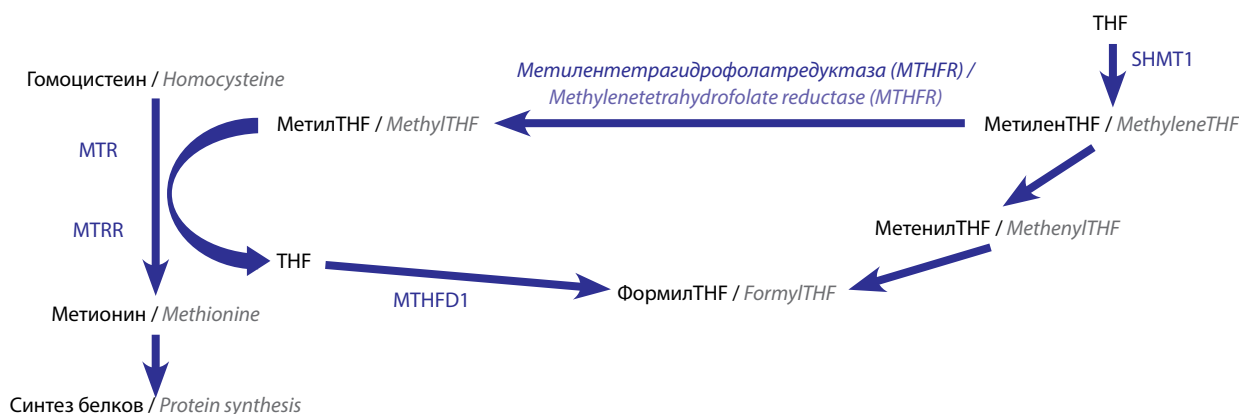


Рис. 2. Метаболизм тетрагидрофолата (ТНФ). *MTR* – метионинсинтетазы; *MTRR* – метионинсинтазаредуктаза; *MTHFD1* – метилтетрагидрофолатдегидрогеназа; *SHMT1* – серингидроксиметилтрансфераза
Fig. 2. Metabolism of tetrahydrofolate (THF). *MTR* – methionine synthetase; *MTRR* – methionine synthase reductase; *MTHFD1* – methyltetrahydrofolate dehydrogenase; *SHMT1* – serine hydroxymethyltransferase

Заключение

Оценка генетических полиморфизмов при лечении ОЛЛ и неходжкинских лимфом весьма важна и перспективна, поскольку позволяет своевременно прогнозировать и эффективно лечить побочные эффекты, возникающие в ходе терапии HD-MTX. Изучение распространенности генетических полиморфизмов белков-транспортеров МТХ, белков, участвующих в метаболизме МТХ, в рамках российской популяции больных позволит существенным образом индивидуализировать терапию. Особое внимание следует уделить полиморфизмам генов *MTHFR*, *SLCO1B1*, *ARID5B*, которые име-

ют основное значение в метаболизме МТХ, определяют его токсичность и эффективность. Тем более, что в мировой клинической онкогематологии подобные примеры уже есть: протокол PG4KDS разработан для лечения ОЛЛ у детей в St. Jude Children's Research Hospital (США) и предполагает изучение полиморфизмов 4 генов (*TPMT*, *CYP2D6*, *SLCO1B1* и *CYP2C19*), убедительно ассоциированных с метаболизмом 12 лекарственных препаратов. Получаемые в ходе анализа данные позволяют индивидуализировать дозу лекарственного препарата, что способствует повышению эффективности лечения и снижению токсичности [57].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rocha J.M., Xavier S.G., de Lima Souza M.E. et al. Current strategies for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016;8(1):e2016024. DOI: 10.4084/MJHID.2016.024
2. World Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer 2023. GLOBOCAN 2020: Estimated number of new cases and deaths in 2020, World, both sexes, ages 0–19. Available at: <https://gco.iarc.fr>.
3. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541–52. DOI: 10.1056/nejmra1400972
4. Pui C.H., Evans W.E. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013;50(3):185–96. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007
5. Frei E., Freireich E.J., Gehan E. et al. Studies of sequential and combination antimetabolite therapy in acute leukemia: 6-mercaptopurine and methotrexate. *Blood* 1961;18(4):431–54.
6. Pavlovic S., Kotur N., Stankovic B. et al. Pharmacogenomic and pharmacotranscriptomic profiling of childhood acute lymphoblastic leukemia: Paving the way to personalized treatment. *Genes* 2019;10(3):E191. DOI: 10.3390/genes10030191
7. Gervasini G., Vagace J.M. Impact of genetic polymorphisms on chemotherapy toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Genet* 2012;3:249. DOI: 10.3389/fgene.2012.00249
8. Moriyama T., Relling M.V., Yang J.J. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):3988–995. DOI: 10.1182/blood-2014-12-580001
9. Кулева С.А., Иванова С.В., Новик А.В. и др. Использование активных методов детоксикации при замедленной элиминации МТХ после высокодозной инфузии у ребенка с остеогенной саркомой: клиническое наблюдение. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017;4(3):58–63. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-58-63
Kuleva S.A., Ivanova S.V., Novik A.V. et al. The use of active detoxification for delayed MTX elimination after high-dose infusion in a child with osteogenic sarcoma: a clinical case. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2017;4(3):58–63. (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-58-63
10. Mikkelsen T.S., Thorn C.F., Yang J.J. et al. PharmGKB summary: methotrexate pathway. *Pharmacogenet Genomics* 2011;21(10): 679–86. DOI: 10.1097/FPC.0b013e328343dd93
11. Yang L., Wu H., Gelder T.V. et al. *SLCO1B1* rs4149056 genetic polymorphism predicting methotrexate toxicity in Chinese patients with non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacogenomics* 2017;18(17):1557–62. DOI: 10.2217/pgs-2017-0110
12. Singh R.K., van Haandel L., Kiptoo P. et al. Methotrexate disposition, anti-folate activity and efficacy in the collagen-induced arthritis mouse model. *Eur J Pharmacol* 2019;853:264–74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.052
13. Tukukino C., Wallerstedt S.M. Drug information centre queries and responses about drug interactions over 10 years – a descriptive analysis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;126(1):65–74. DOI: 10.1111/bcpt.13294
14. He H.R., Liu P., He G.H. et al. Association between reduced folate carrier G80A polymorphism and methotrexate toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12):2793–800. DOI: 10.3109/10428194.2014.898761
15. Gomez-Gomez Y., Organista-Nava J., Villanueva-Flores F. et al. Association between the 5, 10-MTHFR 677C>T and RFC1 80G>A polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res* 2019;50(4):175–80. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.07.010
16. Chiusolo P., Giammarco S., Bellesi S. et al. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue. *Cancer Chemother. Pharmacol* 2012;69(3):691–6. DOI: 10.1007/s00280-011-1751-4
17. Cwiklinska M., Czogala M., Kwiecinska K. et al. Polymorphisms of *SLC19A1* 80G>A, *MTHFR* 677C>T, and tandem TS repeats influence pharmacokinetics, acute liver toxicity, and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high doses of methotrexate. *Front Pediatr* 2020;8:307. DOI: 10.3389/fped.2020.00307
18. Gregers J., Christensen I.J., Dalhoff K. et al. The association of reduced folate carrier 80G>A polymorphism to outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia interacts with chromosome 21 copy number. *Blood* 2010;115:4671–7. DOI: 10.1182/blood-2010-01-256958
19. Rudin S., Marable M., Huang R.S. The promise of pharmacogenomics in reducing toxicity during acute lymphoblastic leukemia maintenance treatment. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2017;15(2):82–93. DOI: 10.1016/j.gpb.2016.11.003
20. Ferrari M., Guasti L., Maresca A. et al. Association between statin-induced creatine kinase elevation and genetic polymorphisms in *SLCO1B1*, *ABCB1* and *ABCG2*. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70(5):539–47. DOI: 10.1007/s00228-014-1661-6
21. Treviño L.R., Shimasaki N., Yang W. et al. Germline genetic variation in anorganic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol* 2009;27(35):5972–8. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.4156
22. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G. et al. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001;276(38):35669–75. DOI: 10.1074/jbc.M103792200
23. Van de Steeg E., van der Kruijsen C.M., Wagenaar E. et al. Methotrexate pharmacokinetics in transgenic mice with liver-

- specific expression of human organic anion-transporting polypeptide 1B1 (SLCO1B1). *Drug Metab Dispos* 2009;37(2): 277–81. DOI: 10.1124/dmd.108.024315
24. Смирнов Л.П. АТФ-связывающие транспортные белки семейства ABC (ATP-binding cassette transporters, ABC). Номенклатура, структура, молекулярное разнообразие, функция, участие в функционировании системы биотрансформации ксенобиотиков. Труды Карельского научного центра РАН 2020;(3):5–19. Smirnov L.P. ATP-binding transport proteins of the ABC family (ATP-binding cassette transporters, ABC). Nomenclature, structure, molecular diversity, function, participation in the functioning of the xenobiotic biotransformation system. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of Karelian Research Centre of Russian Academy of Sciences* 2020;(3):5–19. (In Russ.).
 25. Juliano R.L., Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976;455(1):152–62. DOI: 10.1016/0005-2736(76)90160-7
 26. Ni L.N., Li J.Y., Miao K.R. et al. Multidrug resistance gene (MDR1) polymorphisms correlate with imatinib response in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol* 2011;28(1):265–9. DOI: 10.1007/s12032-010-9456-9
 27. Клиническая фармакология для педиатров: учебник. Под ред. Е.В. Ших, В.Н. Дроздова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 1008 с. *Clinical pharmacology for pediatricians: textbook*. Eds.: E.V. Shikh, V.N. Drozdova. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. 1008 p. (In Russ.).
 28. Kimchi-Sarfaty C., Oh J.M., Kim I.W. et al. A “silent” polymorphism in the *MDR1* gene changes substrate specificity. *Science* 2007;315(5811):525–8. DOI: 10.1126/science.1135308
 29. Sheng X., Zhang L., Tong N. et al. MDR1 C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis based on 39 case-control studies. *Mol Biol Rep* 2012;39(7):7237–49. DOI: 10.1007/s11033-012-1554-7
 30. Wang J., Wang B., Bi J. et al. *MDR1* gene C3435T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 34 case-control studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(6):979–8. DOI: 10.1007/s00432-012-1171-9
 31. Karathanasis N.V., Choumerianou D.M., Kalmanti M. Gene polymorphisms in childhood ALL. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(3):318–23. DOI: 10.1002/pbc.21825
 32. Faganel Kotnik B., Grabnar I., Bohanc Grabar P. et al. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67(10):993–1006. DOI: 10.1007/s00228-011-1046-z
 33. Ma C.X., Sun Y.H., Wang H.Y. ABCB1 polymorphisms correlate with susceptibility to adult acute leukemia and response to high-dose methotrexate. *Tumor Biol* 2015;36:7599–606. DOI: 10.1007/s13277-015-3403-5
 34. Van der Straaten R.J., Wessels J.A., De Vries-Bouwstra J.K. et al. Exploratory analysis of four polymorphisms in human *GGH* and *FPGS* genes and their effect in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics* 2007;8(2):141–50. DOI: 10.2217/14622416.8.2.141
 35. Sharma S., Das M., Kumar A. et al. Interaction of genes from influx-metabolism-efflux pathway and their influence on methotrexate efficacy in rheumatoid arthritis patients among Indians. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(12):1041–9. DOI: 10.1097/fpc.0b013e328311a8fd
 36. Sharma S., Das M., Kumar A. et al. Purine biosynthetic pathway genes and methotrexate response in rheumatoid arthritis patients among north Indians. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(10): 823–8. DOI: 10.1097/fpc.0b013e328331b53e
 37. Liu S.G., Gao C., Zhang R.D. et al. FPGS rs1544105 polymorphism is associated with treatment outcome in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell Int* 2013;29(13):107. DOI: 10.1186/1475-2867-13-107
 38. Wang S.M., Sun L.L., Zeng W.X. et al. Influence of genetic polymorphisms of FPGS, GGH, and MTHFR on serum methotrexate levels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74(2):283–9. DOI: 10.1007/s00280-014-2507-8
 39. Jekic B., Vojnovic D., Milic V. et al. Association of 63/91 length polymorphism in the *DHFR* gene major promoter with toxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2016;17(15):1687–91. DOI: 10.2217/pgs-2016-0090
 40. Koomdee N., Hongeng S., Apibal S., Pakakasama S. Association between polymorphisms of dihydrofolate reductase and gamma glutamyl hydrolase genes and toxicity of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(7):3461–4. DOI: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3461
 41. Ongaro A., De Mattei M., Della Porta M.G. et al. Gene polymorphisms in folate metabolizing enzymes in adult acute lymphoblastic leukemia: effects on methotrexate-related toxicity and survival. *Haematologica* 2009;94(10):1391–8. DOI: 10.3324/haematol.2009.008326
 42. Ceppi F., Gagné V., Douyon L. et al. DNA variants in *DHFR* gene and response to treatment in children with childhood B ALL: revisited in AIEOP-BFM protocol. *Pharmacogenomics* 2018;19(2):105–12. DOI: 10.2217/pgs-2017-0153
 43. Девальд И.В., Ходус Е.А., Хромова Е.Б. и др. Аллельные полиморфизмы гена тимидилатсинтазы и их гаплотипы как предикторы ответа на метотрексат у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология 2019;57(2):149–53. DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53
 44. Devald I.V., Khodus E.A., Khromova E.B. et al. Allelic polymorphisms of thymidylate synthase gene and their haplotypes as predictors of the therapeutic response to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2019;57(2):149–53. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2019-149-53
 45. Chen Y., Shen Z. Gene polymorphisms in the folate metabolism and their association with MTX-related adverse events in the treatment of ALL. *Tumor Biol* 2015;36(7):4913–21. DOI: 10.1007/s13277-015-3602-0
 46. Oosterom N., Berrevoets M., den Hoed M.A.H. et al. The role of genetic polymorphisms in the thymidylate synthase (TYMS) gene in methotrexate-induced oral mucositis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics* 2018;28(10):223–9. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000352
 47. Kodidela S., Suresh Chandra P., Dubashi B. Pharmacogenetics of methotrexate in acute lymphoblastic leukaemia: why still at the bench level? *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:253–60. DOI: 10.1007/s00228-013-1623-4
 48. Tan Y., Kong Q., Li X. et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and methotrexate drug metabolism and toxicity. *Transl Pediatr* 2023;12(1):31–45. DOI: 10.21037/tp-22-671
 49. Lopez-Lopez E., Martin-Guerrero I., Ballesteros J., Garcia-Orad A. A systematic review and meta-analysis of MTHFR polymorphisms in methotrexate toxicity prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J* 2012;13(6):498–506. DOI: 10.1038/tpj.2012.44
 50. Huang L., Tissing W.J., de Jonge R. et al. Polymorphisms in folate-related genes: association with side effects of high-dose methotrexate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2008;22(9):1798–800. DOI: 10.1038/leu.2008.66
 51. Zhao M., Liang L., Ji L. et al. *MTHFR* gene polymorphisms and methotrexate toxicity in adult patients with hematological malignancies: a meta-analysis. *Pharmacogenomics* 2016;17(9):1005–17. DOI: 10.2217/pgs-2016-0004
 52. Han J., Liu L., Meng L. et al. Effect of polymorphisms of ABCB1 and MTHFR on methotrexate-related toxicities in adults with hematological malignancies. *Front Oncol* 2021;11:759805. DOI: 10.3389/fonc.2021.759805

52. Ojha R.P., Gurney J.G. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and overall survival in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Leuk Lymphoma* 2014;55(1):67–73. DOI: 10.3109/10428194.2013.792336
53. Zhao X., Qian M., Goodings C. et al. Molecular mechanisms of ARID5B-mediated genetic susceptibility to acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2022;114(9):1287–95. DOI: 10.1093/jnci/djac101
54. Xu H., Zhao X., Bhojwani D. et al. ARID5B influences antimetabolite drug sensitivity and prognosis of acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2020;26(1):256–64. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0190
55. Csordas K., Lautner-Csorba O., Semsei A.F. et al. Associations of novel genetic variations in the folate-related and ARID5B genes with the pharmacokinetics and toxicity of high-dose methotrexate in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2014;166(3):410–20. DOI: 10.1111/bjh.12886
56. Zhang L.F., Ma Y., Li L. et al. Correlation between ARID5B gene SNP and MTX resistance in children with ALL. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2023;31(2):333–7. DOI: 10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2023.02.004
57. Hoffman J.M., Haidar C.E., Wilkinson M.R. et al. PG4KDS: a model for the clinical implementation of pre-emptive pharmacogenetics. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014;166C(1):45–55. DOI: 10.1002/ajmg.c.31391

Вклад авторов

Г.А. Раджабова, Т.Т. Валиев, Ю.Е. Рябухина, М.И. Савельева, Ш.П. Абдуллаев, О.Д. Гурьева, П.А. Зейналова: подбор источников литературы по теме статьи, анализ научных данных, предоставление иллюстративного материала, написание текста статьи, редактирование, окончательное одобрение текста статьи.

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку статьи.

Authors' contributions

G.A. Radzhabova, T.T. Valiev, Yu.E. Ryabukhina, M.I. Savelyeva, Sh.P. Abdullaev, O.D. Gurieva, P.A. Zeynalova: selecting literature sources on the article topic, analyzing scientific data, creating illustrations, article writing, editing, final article approval.

All the authors equally participated in writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Г.А. Раджабова / G.A. Radzhabova: <https://orcid.org/0009-0008-8297-3629>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

М.И. Савельева / M.I. Savelyeva: <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

Ш.П. Абдуллаев / Sh.P. Abdullaev: <https://orcid.org/0000-0001-9001-1499>

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

П.А. Зейналова / P.A. Zeynalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 13.01.2024. Принята к публикации: 26.02.2024.

Article submitted: 13.01.2024. Accepted for publication: 26.02.2024.