

УДК 618.19-006-085-037: 575.111:615.33(048.8)

DOI: 10.22141/oncology.1.1.2018.155376

Самусєва А.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Рівень експресії топоізомерази Іа як прогностичний показник у хворих на рак молочної залози (огляд літератури)

Резюме. Топоізомерази є важливими ферментами, що забезпечують цілісність геному. Вони є мішенню антрациклінових антибіотиків, що використовуються при хіміотерапії раку молочної залози. У статті розглядається ряд досліджень, у яких вивчали зв'язок між топоізомеразою Іа і чутливістю до хіміотерапії антрацикліновими антибіотиками у хворих на рак молочної залози, однак прогностична цінність цього маркера досі залишається суперечливою.

Ключові слова: рак молочної залози; топоізомераза Іа; інгібітори топоізомераз; антрациклінові антибіотики

Рак молочної залози (РМЗ) залишається онкологічним захворюванням номер один у жінок у світі (рис. 1), у тому числі в Україні, що робить це захворювання актуальною проблемою багатьох досліджень. Щорічно у світі діагностують близько 1,67 мільйона нових випадків РМЗ, що становить 25 % від усіх видів раку [1, 2].

Провідну роль у лікуванні цього захворювання відіграє системна протипухлинна терапія. Тенденції лікування РМЗ направлені на персоналізацію тактики медикаментозної терапії, що викликає необхідність більш поглибленого дослідження будови пухлини й пошуку та впровадження нових маркерів, які впливатимуть на ефективність терапії, призначеної хворим.

Більшість програм протипухлинної терапії включають хоча б один цитостатик, дія якого направлена на пошкодження молекули ДНК, а процеси репарації пошкодженої цієї терапією ДНК визначають життєздатність і активність клітин злоякісних пухлин. Це робить дослідження порушень у системі репарації ДНК перспективним напрямком щодо персоналізації тактики лікування. Головну роль у процесах репарації ДНК відіграють топоізомерази [3].

Функції й механізми дії топоізомераз

Топоізомерази — ферменти, що каталізують топологічні зміни кільцевої молекули ДНК шляхом утворення тимчасових одно- або дволанцюгових розривів. Існує два типи топоізомераз: I і II. Перша топоізомераза, що належала до типу I (TOP I), була описана James C. Wang у 1971 році при дослідженні ДНК *Escherichia coli* й була названа протеїном ω [4]. Пізніше, у 1976 році, Martin Gellert описав топоізомеразу II типу (TOP II) [5]. TOP I розривають лише один ланцюг із подвійної спіралі ДНК і не витрачають на це енергії. TOP II розривають обидва ланцюги подвійної спіралі ДНК і проводять крізь розрив інший дволанцюговий сегмент, що потребує енергетичних трат аденозинтрифосфату. Топоізомерази обох типів поділяються на 4 підтипи: Іа, Іб, Іа і Іб. Підтипи ферментів різних типів різняться механічно й структурно, але підтипи одного типу мають механічні й структурні подібності.

Одноланцюгові розриви виконуються за рахунок залишку амінокислоти тирозину, що здійснює нуклеофільний напад на фосфатну групу ДНК, утворюючи фосфотирозин. Фермент при цьому зв'язується з кін-

© «Практична онкологія» / «Практическая онкология» / «Practical oncology», 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Самусєва Анастасія Андріївна, старший лаборант кафедри онкології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: a_samusieva@yahoo.com; контактний тел.: +38(098)8353807.

For correspondence: Anastasiia Samusieva, Senior Laboratory Assistant, Department of oncology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: a_samusieva@yahoo.com; phone: +38(098)8353807.

цем 3'- або 5'-фосфату, що вивільнився. Залежно від цього TOP I поділяються на підтипи:

— TOP Ia зв'язуються з 5'-фосфатом і знімають лише негативну надспіралізацію (пере- або недокручування топологічно замкнених ланцюгів ДНК, у результаті чого вісь подвійної спіралі ДНК сама закручується в спіраль вищого порядку);

— TOP Ib зв'язуються з 3'-фосфатом і знімають як позитивну, так і негативну надспіралізацію.

Внесення дволанцюгових розривів відбувається за рахунок зв'язування тирозинів топоізомерази з ДНК з утворенням 5'-фосфатних зв'язків. TOP II також має а та β підтипи, у яких є ряд особливостей:

— TOP IIa необхідні для росту клітини;

— експресія TOP IIβ відбувається в клітинах, що перебувають у стані спокою, практично всіх тканин протягом усього клітинного циклу, і вони не є необхідними для виживання клітин [6].

Щоб полегшити швидкий поділ клітин, ракові клітини потребують більш високої активності топоізомераз, тому, як правило, їх висока експресія відмічається в швидкозростаючих ракових клітинах [7]. Набуті знання про молекулярні механізми канцерогенезу дозволили сформувати напрям пошуку ефективних протипухлинних засобів: перевагу мають ті засоби, що спрямовують свою дію на певну ціль у раковій клітині при найменшому пошкодженні непухлинних клітин. Онкоферменти, що обумовлюють відмінні властивості пухлинних клітин (прискорену проліферацію, стійкість при дії несприятливих зовнішніх чинників тощо), можуть бути цілями протипухлинної терапії. Багато низькомолекулярних сполук здатні проникати до ядра клітин і взаємодіяти з ДНК або ДНК-залеж-

ними ферментами. Наслідком такої взаємодії є порушення структури й функціонування ДНК: змінюється локальна конформація макромолекули, викликаються розриви ланцюгів, порушуються матричні синтети. Це призводить до порушення клітинного циклу й життєздатності клітини, за рахунок чого і досягається терапевтичний ефект — затримка проліферації і/або загибель пухлини [8].

Завдяки науковому прогресу стала можливою ідентифікація чітких внутрішньоклітинних цілей цитостатиків і встановлення молекулярних механізмів їх дії. Найпопулярнішими методами діагностики топоізомераз є імуногістохімічний (ІГХ) і флуоресцентна гібридизація *in situ* (FISH). ІГХ — метод виявлення точної локалізації того чи іншого клітинного або тканинного компонента (антигену) завдяки зв'язуванню його з позначеними антитілами. FISH — це молекулярно-цитогенетичний метод, що застосовується для детекції наявності або відсутності послідовностей ДНК на хромосомі. Топоізомерази належать до біомаркерів, рівень експресії яких аналізується в такому дослідженні, як MI Profile (аналіз біомаркерів солідних пухлин) лабораторії CARIS.

Інгібітори топоізомераз — це хімічні сполуки, які блокують дію топоізомерази та є ферментами, що контролюють зміни структури ДНК, каталізуючи розрив і приєднання фосфодіестеронової основи ДНК-ниток протягом нормального клітинного циклу. Також цим інгібіторам властивий антибактеріальний ефект. Інгібітори топоізомераз поділяються на дві групи залежно від дії на каталітичну функцію ферментів. Перша група — специфічні інгібітори, або топоізомеразні «отрути», а друга — неспецифічні інгібітори, або

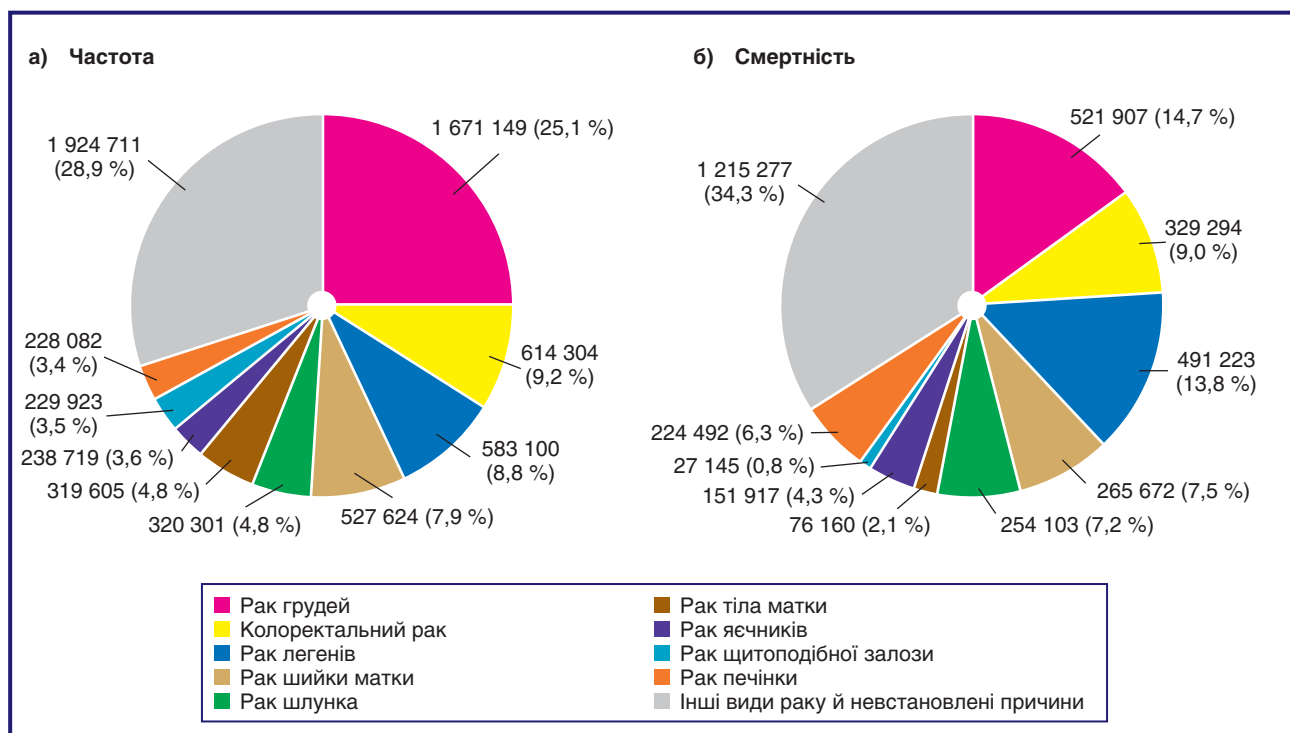


Рисунок 1. Частота раку (а) і смертність від нього (б) за даними World Health Organization (2012)

супресори. Антрациклінові антибіотики, що широко використовуються при хіміотерапії РМЗ, за механізмом дії є інгібіторами топоізомераз. Представниками антрациклінових антибіотиків є: даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоксантрон.

Пригнічення активності TOP IIa протипухлинними засобами в лікуванні РМЗ

Дослідження D. Almeida et al., у якому метою була оцінка прогностичної цінності гена TOP IIa при прогнозуванні ефективності неoad'ювантного лікування РМЗ, показало, що зміна гена TOP IIa спостерігалась у 22,6 % хворих. Ці пухлини були агресивнішими, частіше HER2/neu-позитивними, також у цих пацієнтів зустрічався запальний тип РМЗ. Результати цього дослідження також показали вищий рівень відповіді на лікування на основі антрациклінів серед пацієнтів зі зміною гена TOP IIa (21,4 % проти 8,3 %) і тенденцію до збільшення загальної виживаності (92,08 міс. проти 73,40 міс.) [9].

У дослідженні A. Nikolenyi et al. 48 % хворих мали позитивну експресію TOP IIa. Метою дослідження було оцінити ефективність антрациклінів у ад'ювантному лікуванні. Дослідження показало, що в пухлинах TOP IIa-позитивних хворих був вищим рівень Ki67, відсутня залежність між TOP IIa і наявністю або відсутністю ER і PR. Загальна виживаність була більшою серед TOP IIa-позитивних хворих, ніж серед TOP IIa-негативних. Також автори дослідження відмітили, що безрецидивна виживаність і загальна виживаність були кращими в ER/PR-негативних TOP IIa-позитивних хворих, і дійшли висновку, що TOP IIa є предиктивним маркером ефективності антрацикліновмісних схем ад'ювантної терапії у хворих на РМЗ [10].

Цікавим є дослідження X. An et al., у якому брали участь 434 пацієнти з I–II стадіями люмінального РМЗ, які отримали хірургічне лікування. З них у 127 (29,3 %) була надмірна експресія TOP IIa. Дослідження показало зв'язок надмірної експресії TOP IIa з вищим рівнем Ki67 і нижчим ступенем диференціювання пухлини. Пацієнти з високим рівнем TOP IIa показали більш коротку віддалену виживаність без метастазів (DMFS). Автори дослідження дійшли висновку, що TOP IIa може бути потенційним предиктором появи пізніх рецидивів у цієї групи пацієнтів [11].

S. Norimura et al. у своєму дослідженні аналізували тканини пухлин 68 хворих із РМЗ, які проходили хіміотерапевтичне лікування, на експресію трьох маркерів: TIMP-1, V-tub і TOP IIa. Серед цих хворих $8,32 \pm 10,10$ % були позитивні щодо експресії TOP IIa. Серед усієї групи частота відповіді на антрациклінові схеми лікування становила 70,5 %. Дослідники дійшли висновку, що визначення експресії цих маркерів може бути корисним при прогнозуванні відповіді на хіміотерапевтичне лікування [12].

Дослідження T.A. Järvinen et al. мало протилежний результат. У ньому брали участь 55 пацієток, які отримували однакову хіміотерапію епірубіцином. Результати дослідження показали відсутність зв'язку

між експресією TOP IIa й ефектом від лікування епірубіцином [13].

119 пацієток із РМЗ брали участь у дослідженні T. Petit et al. Усі пацієтки отримали однакову хіміотерапію (6 курсів за схемою FEC). Відповідь на лікування оцінювалась клінічно й за допомогою комп'ютерної томографії. Результати дослідження не показали зв'язку між високим рівнем експресії HER2/neu або TOP IIa і відповіддю на лікування [14].

Висновки

РМЗ — поширена патологія, на дослідження якої направлено багато зусиль. Сучасні можливості дозволяють прицільно досліджувати кожну пухлину, що дає змогу персоналізувати тактику лікування даної патології. Стандарти лікування на сьогодні ґрунтуються на визначенні фенотипу пухлини на основі аналізу загальноприйнятих маркерів: ER, PR, HER2/neu та Ki67. Однак з огляду на ряд побічних ефектів препаратів для хіміотерапії, особливо кардіотоксичність антрациклінів, підбір пацієнтів для лікування антрацикліновими схемами має бути більш персоналізованим. Це робить важливим напрямком дослідження із вивчення топоізомераз як потенційних мішеней даної групи препаратів у терапії РМЗ.

Незважаючи на те, що чутливість топоізомераз до антрациклінових антибіотиків відома давно, у світі продовжують відкривати нові препарати, мішенями яких є ці ферменти.

Ряд досліджень виявляють залежність між ефективністю хіміотерапії за антрацикліновими схемами й рівнем експресії TOP IIa, на той час як інші дають протилежний результат.

З наукової точки зору TOP IIa залишається цікавим ферментом, продовження дослідження якого може принести практичну користь у прогнозуванні відповіді на хіміотерапію й розумінні процесів хіміорезистентності.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні 2016–2017 // Бюлетень Національного онкологічного центру України. — 2018. — № 19. — С. 7.
2. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // IJC. — 2015. — Vol. 136(5). — P. 359–386.
3. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: The next generation // Cell. — 2011. — Vol. 144. — P. 646–674.
4. Wang J.C. Interaction between DNA and an Escherichia coli protein ω // J. Mol. Biol. — 1971. — Vol. 55(3). — P. 523–533.
5. Gellert M., Mizuuchi K., O'Dea M.H., Nash H.A. DNA gyrase: an enzyme that introduces superhelical turns into DNA // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1976. — Vol. 73(11). — P. 3872–3876.
6. Woessner R.D., Mattern M.R., Mirabelli C.K. et al. Proliferation- and cell cycle-dependent differences in expression of the 170

kilodalton and 180 kilodalton forms of topoisomerase II in NIH-3T3 cells // *Cell Growth Differ.* — 1991. — Vol. 2. — P. 209-214.

7. Fry A.M., Chresta C.M., Davies S.M., Walker M.C., Harris A.L., Hartley J.A., Masters J.R., Hickson I.D. Relationship between topoisomerase II level and chemosensitivity in human tumor cell lines // *Cancer Res.* — 1991. — Vol. 51(24). — P. 6592-6595.

8. Деженкова Л.Г., Цветков В.Б., Штиль А.А. Ингибиторы топоизомераз I и II: химическая структура, механизмы действия и роль в химиотерапии опухолей // *Успехи химии.* — 2014. — Т. 83, № 1. — С. 82-94.

9. Almeida D., Gerhard R., Leitao D. et al. Topoisomerase II- α gene as a predictive marker of response to anthracyclines in breast cancer // *Pathol. Res Pract.* — 2014. — Vol. 210(10). — P. 675-679.

10. Nikolenyi A., Uhercsak G., Csenki M. et al. Tumour Topoisomerase II Alpha Protein Expression and Outcome After Adjuvant Dose-Dense Anthracycline-Based Chemotherapy // *Pathol. Oncol. Res.* — 2012. — Vol. 18. — P. 61-68.

11. An X., Xu F., Luo R. et al. The prognostic significance of topoisomerase II alpha protein in early stage luminal breast cancer // *BMC Cancer.* — 2018. — Vol. 18. — P. 331.

12. Norimura S., Kontani K., Kubo T. et al. Candidate biomarkers predictive of anthracycline and taxane efficacy against breast cancer // *J. Cancer Res Ther.* — 2018. — Vol. 14(2). — P. 409-415.

13. Järvinen T.A., Holli K., Kuukasjärvi T. et al. Predictive value of topoisomerase II alpha and other prognostic factors for epirubicin chemotherapy in advanced breast cancer // *Br. J. Cancer.* — 1998. — Vol. 77(12). — P. 2267-73.

14. Petit T., Wilt M., Velten M. et al. Comparative value of tumour grade, hormonal receptors, Ki-67, HER-2 and topoisomerase II alpha status as predictive markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant anthracycline-based chemotherapy // *Eur. J. Cancer.* — 2004. — Vol. 40(2). — P. 205-11.

Отримано 25.08.2018 ■

Самусева А.А.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Уровень экспрессии топоизомеразы II α как прогностический показатель у больных раком молочной железы (обзор литературы)

Резюме. Топоизомеразы — важные ферменты, обеспечивающие целостность генома. Они являются мишенью антрациклиновых антибиотиков, используемых при химиотерапии рака молочной железы. В статье рассматривается ряд исследований, в которых изучали связь между топоизомеразой II α и

чувствительностью к химиотерапии антрациклиновыми антибиотиками у больных раком молочной железы, однако прогностическая ценность этого маркера все еще остается спорной.

Ключевые слова: рак молочной железы; топоизомераза II α ; ингибиторы топоизомеразы; антрациклиновые антибиотики

A.A. Samusieva

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Level of topoisomerase II α expression as a prognostic indicator in patients with breast cancer (literature review)

Abstract. Topoisomerases are important enzymes that ensure the genomic integrity. It is a target for anthracycline antibiotics which are used in the breast cancer chemotherapy. A series of studies that researched connection between topoisomerase II α and the sensitivity to chemotherapy with anthracycline an-

tibiotics in patients with breast cancer are considered in the article, however, the predictive value of this marker is still controversial.

Keywords: breast cancer; topoisomerase II α ; topoisomerase inhibitors; anthracycline antibiotics