
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 575.1:577.25 (615.061/615.849.12)

ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ ВІННИКОВ

ДУ «Інститут медичної радіології імені С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ РАДІОЧУТЛИВОСТІ В РАДІАЦІЙНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Мета. Узагальнити сучасні відомості щодо підходів до прогнозування індивідуальної клінічної радіочутливості за конституційними генетичними маркерами та вимірюванням експресії генів у онкохворих, які зазнають терапевтичного опромінення.

Матеріали та методи. Було проаналізовано повнотекстові статті за тематикою «Генетичні предиктори радіочутливості» у закордонних (англомовних) наукових журналах за період 1999–2019 рр., відібрані шляхом пошуку в інформаційній базі PubMed та за перехресними посиланнями.

Результати. Потреба в біомаркерах радіочутливості в радіаційній онкології зумовлена прагненням передбачувати ризик ускладнень у нормальних тканинах ще до початку променевого лікування. Індивідуальні варіації в процесах розвитку радіаційного ураження несуть у собі значну компоненту спадковості, отже, можуть бути спрогнозовані за наявністю певних детермінант у геномі. Виявлення і валідація молекулярно-генетичних предикторів радіочутливості проводяться зусиллями наукових консорціумів у межах міжнародних програм і проєктів EURATOM, MELODI / CONCERT, RadGenomics, Gene-PARE, GENEPI, RAPPER, REQUITE.

Генетичним підґрунтям аномально високої клінічної радіочутливості у незначній частки онкохворих є мутації в генах, залучених до розпізнання і репарації пошкоджень ДНК та інших базових реакцій на радіаційний вплив. Варіації клінічної радіочутливості нормальних тканин у пересічних, немутантних пацієнтів майже безуспішно намагалися зв'язати з одонуклеотидним поліморфізмом (ОНП) в інтуїтивно обраних кандидатних генах. Ця стратегія панувала в радіаційній геноміці понад 20 років, але виявилася «епічним провалом». Більш раціональний, «безгіпотезний» підхід на базі технології Genome Wide Association Studies (GWAS) одразу ж вказав на таргетні ОНП, розміщені або в некодуючих ділянках генома, або в генах, що прямо не залучені до відповіді на радіаційне опромінення на клітинному рівні, натомість відповідають за різні фізіологічні процеси у тканинах.

Гідною альтернативою геноміці став аналіз експресії генів, зокрема у варіанті функціонального тесту з радіаційним опроміненням клітин пацієнтів *ex vivo*. У такий спосіб було визначено молекулярні предиктори ранньої і пізньої променевої токсичності в онкохворих із різними локалізаціями пухлин (рак грудної залози, голови і шиї, простати), і деякі з цих транскриптомних біомаркерів індивідуальної радіочутливості вже пройшли валідацію у мультицентрових дослідженнях.

Висновки. Вперше в Україні систематизовано та узагальнено сучасну інформацію із закордонних джерел щодо технологій предикції індивідуальної радіочутливості у онкохворих за конститутивними генетичними маркерами та експресією генів. Як перспективу подальшого розвитку біомаркерів для радіаційної онкології можна очікувати створення комплексних геномно-транскриптомних платформ, що дозволять враховувати водночас спадкові детермінанти радіочутливості та диференційну активність генів, залучених до реалізації променевої токсичності. Ця стратегія потребує створення біобанків зразків ДНК, РНК і клітинного матеріалу з нормальних тканин у значних за обсягом та верифікованих вибірках хворих.

Ключові слова: індивідуальна радіочутливість, променева терапія, біомаркери, одонуклеотидний поліморфізм, експресія генів.

Біомаркери індивідуальної радіочутливості

Робоча група з біомаркерів і сурогатних показників Національного інституту здоров'я США (the US

National Institutes of Health Biomarkers and Surrogate Endpoint Working Group) дає таке визначення терміна «біомаркер»: характеристика (параметр), який можна об'єктивно виміряти та розцінити як показник нормального біологічного процесу, патологічного

процесу чи фармакологічної відповіді на терапевтичне втручання [1].

Молекулярні біомаркери, що визнаються і рекомендовані до використання в сучасній радіаційній онкології, відображають ті біологічні характеристики, які виказують доведений вплив на відмінності чи варіації відповіді на радіаційне опромінення з боку пухлини чи/та оточуючих нормальних тканин. Перелік таких валідованих характеристик включає всього п'ять пунктів: притаманна радіочутливість, гіпоксія, HPV-статус (HPV — *human papilloma virus*, вірус папіломи людини), концентрація (циркулюючих) стовбурових пухлинних клітин і репопуляція між фракціями опромінення [2]. У контексті поточного дослідження представляє інтерес перший із перелічених параметрів — радіочутливість, маючи на увазі радіочутливість нормальних тканин.

У практиці радіаційної онкології та радіології гострі (ранні) побічні реакції на опромінення зустрічаються у 2–5 % пацієнтів [3]. Сучасні протоколи променевого лікування побудовані таким чином, щоб ризик тяжких пізніх ефектів гарантовано не перевищував 5–10 % [4].

За новітніми моделями ризику променевої токсичності у нормальних тканинах і критичних органах, що ґрунтуються на емпіричних генетичних даних, усіх пацієнтів, які підлягають медичному опроміненню, можна умовно поділити на групи «чутливих» (10 %), «нормальних» (50 %) і «стійких» (40 %) до дії радіаційного чинника [5]. Із врахуванням співвідношення гомо- і гетерозиготних носіїв спадкових синдромів із порушеннями репарації ДНК, частота «гіперрадіочутливих» осіб у США оцінюється в 0,04 %, а просто «радіочутливих» може сягати 16 % [3]. На практиці це означає, що маленька фракція радіочутливих пацієнтів обмежує дозу, яку можна було б дати всій решті хворих, незважаючи на те, що ця більшість потенційно може витримати вищі дозові навантаження.

Отже, потреба в біомаркерах радіочутливості в радіаційній онкології зумовлена прагненням передбачувати ризик ускладнень в нормальних тканинах, причому бажано — ще на етапі прийняття клінічного рішення про початок променевого лікування [6, 7]. У променевої терапії винайдення такого методу чи способу лікування, який би давав максимум стерилізації пухлини та мінімальне пошкодження нормальних тканин, вважається своєрідним «святим Граалем» [8]. Відповідно, як «святий Грааль» клінічної радіобіології слід розцінювати предикцію індивідуальної радіочутливості, розуміючи під цим створення відтворюваного та інформативного методу для передбачення токсичної реакції у нормальних тканин кожного окремого хворого [9, 10].

Спроби розробити предиктивні тести для визначення радіочутливості нормальних тканин розпочалися понад 30 років тому. Відтоді у літературі домінує постулат про безсумнівну корисність предикторів радіаційної токсичності і бажаність їх застосування у клінічній практиці. Заради обґрунтування практичної значущості досліджень в цьому напрямку багато авторів вдавалися до обговорення можливих підходів до персоналізованої «підгонки» плану променевого лікування [5, 11–18].

Водночас висловлювалася думка про хибність очікувань на глобальне «покращення». Наприклад, в аналітичній роботі [19] представлено розгляд трьох можливих стратегій індивідуалізації променевого лікування за результатами тесту клоногенної виживаності клітин після *ex vivo* опромінення в дозі 2 Гр (Survival Fraction after 2 Gy, SF2), за результатами якого автор дійшов висновку, що жоден з підходів до персоналізованої променевої терапії не матиме істотного впливу на рутинну практику променевої терапії. Було незрозуміло, пацієнтів якої саме категорії — радіочутливих чи радіостійких — треба ідентифікувати. Відповідно, було неясно, як треба змінювати терапевтичну радіаційну дозу чи будувати індивідуальну схему опромінення. Проте технічні досягнення і методичні інновації останніх 20 років щодо високоенергетичного, конформного, прецизійного і модульованого за часом радіаційного опромінення пухлин, а також таргетних схем поєднаного хіміопроменевого лікування привели до істотного прогресу в галузі радіаційної онкології, завдяки чому сучасні пропозиції щодо індивідуалізації лікування набули конкретики і реалістичності [5, 20].

На фоні нинішньої готовності радіаційних онкологів до практичної реалізації ідеї індивідуального підбору схем опромінення проблема пошуку інформативних біомаркерів для передбачення радіаційної токсичності постає надзвичайно гостро. Про велику увагу біомедичної спільноти до цього питання свідчить безперервність циклів досліджень з виявлення і валідації генетичних, молекулярних і клітинних предикторів радіочутливості в межах міжнародних програм, включаючи європейські рамкові програми на кшталт EURATOM, та багатомільйонні бюджети відповідних проектів, наприклад RadGenomics, «Genetic Predictors of Adverse Radiotherapy» (Gene-PARE), «Genetic Pathways for the Prediction of the Effects of Irradiation» (GENEPI), «Assessment of Polymorphisms for Predicting the Effects of Radiotherapy» (RAPPER) та найнедавніший «Validating Predictive Models and Biomarkers of Radiotherapy Toxicity to Reduce Side-Effects and Improve Quality of Life in Cancer Survivors» (REQUITE) [21–23]. Крім того, біомаркери радіаційної токсичності входять до сфери інтересів одного з найпотужніших міжнародних дослідницьких консорціумів у царині клінічної радіобіології — Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI) (<http://www.melodi-online.eu>), який працює в межах програми The «CONCERT — European Joint Programme for the Integration of Radiation Protection Research», що є важливою складовою пан'європейської рамкової програми фінансування наукових досліджень Horizon 2020 (https://www.concert-h2020.eu/en/Concert_info/About_CONCERT) [24].

Огляд сучасного стану проблеми було здійснено на спеціалізованому науковому форумі MELODI / CONCERT «Individual Radiosensitivity and Radiosusceptibility» [25]. Розглядалися питання скринінгових тестів, вимоги до методик, їх чутливість і специфічність, вплив побічних факторів на точність

предикторних досліджень. Також дістала подальшого розвитку сучасна дискусія щодо терміносистеми для опису ятрогенних ефектів у радіаційній онкології та протирадіаційному захисті пацієнтів при медичному опроміненні. Відтепер у межах загального поняття радіаційної токсичності пропонується чітко відрізнити детерміністичні ефекти променевої терапії, що утворюються внаслідок ураження ДНК, клітин, тканин та органів, об'єднуючи їх терміном «радіочутливість» (англ. *radiosensitivity*), від ятрогенного канцерогенезу, для прогностичних і предикторних факторів якого слід застосовувати термін «радіосприйнятливості» (англ. *radiosusceptibility*). Ці дефініції, призначені для більш точного опису реакції організму на опромінення, були представлені до уваги радіобіологічної спільноти кілька років тому інтернаціональною групою авторів [26, 27], і дотепер у фаховій науковій періодиці точиться активна дискусія із серйозними аргументами *pro et contra* щодо введення цих диференційних термінів до щоденного обігу, наукових публікацій і відповідних стандартів клінічної та дослідницької практики [24, 28–30].

У нашому дослідженні розглядаються ті ефекти терапевтичного опромінення у нормальних клітинах, тканинах та органах, що підпадають під вищенаведене визначення «радіочутливість». Тому при подальшому аналізі проблеми біомаркерів радіаційної токсичності буде використано термін «радіочутливість» у сенсі, що не включає ані первинний, ані вторинний канцерогенез. При описі ефектів чи показників, які проявляються на субклітинному і клітинному рівні, буде використано термін «клітинна радіочутливість», а ранні чи пізні променеві реакції та ушкодження в нормальних тканинах та органах у пацієнтів будуть об'єднані в семантичній категорії «клінічна радіочутливість» [31, 32].

Предиктивні і прогностичні біомаркери в клінічній радіобіології

Класифікація біомаркерів, зокрема в галузі радіаційної онкології та радіаційної медицини, донедавна ґрунтувалася на їх функціональних якостях. Маркери розподіляли на предиктивні, прогностичні, діагностичні і дозиметричні [33, 34]. У контексті індивідуальної радіочутливості і пов'язаних із нею особливостей розвитку променевої патології основну увагу привертають перші дві категорії.

Предиктивні маркери вимірюють до опромінення пацієнта і використовують для оцінки підвищеного ризику органоспецифічної радіаційної токсичності. Ці біомаркери зазвичай є генетично детермінованими. Прогностичні маркери вимірюють у процесі лікування чи після курсу опромінення для того, щоб передбачити ступінь тяжкості подальшого розвитку радіогенної патології. Експресія цих маркерів відображає транзитивний патофізіологічний стан, тому часто потребує дослідження в динаміці.

Попри зрозумілість і зручність вищезазначених дефініцій нещодавно група дослідників із Данії запропонувала зміни до цієї терміносистеми [35]. Згідно з цим підходом біомаркери слід розглядати

в контексті клінічних випробувань у радіаційній онкології. Маркер є предиктивним, якщо ефект лікування (експериментального у співставленні з контролем) є різним у біомаркер-позитивних пацієнтів порівняно з біомаркер-негативними пацієнтами. Маркер є прогностичним, якщо може інформувати про подальшу поведінку діагностованої пухлини чи про ризик розвитку захворювання, спричиненого лікуванням. Один і той самий показник, наприклад сироватковий вміст простатспецифічного антигену чи рівень рецепторів до естрогену, може виступати як прогностичним, так і предиктивним маркером залежно від дизайну клінічного спостереження, відмінності експериментальної і контрольної групи пацієнтів за цим показником та клінічних результатів експериментального лікування, проведеного з сегрегацією чи без неї хворих за даним показником. Оскільки автори цієї термінології та семантичної інновації є одними з визнаних лідерів у Європі в галузі пошуку і валідації біомаркерів у радіаційній онкології, слід очікувати, що нові дефініції прогностичних і предикторних маркерів будуть уведені через посередництво такої респектабельної міжнародної організації, як Європейське співтовариство з радіаційної онкології (European Society for Radiotherapy & Oncology, ESTRO) до навчальних курсів і міжнародних стандартів діагностики і лікування онкозахворювань.

Але поки цього не сталося, ми пропонуємо вживати усталені дефініції прогностичних і предиктивних біомаркерів згідно з публікаціями [33, 34].

Молекулярні предиктори індивідуальної радіочутливості

Геноміка. Станом на 2019 р. у розвинених країнах світу було здійснено близько 170 досліджень, спрямованих на встановлення зв'язку між особливостями послідовності ДНК у нормальних клітинах людини і ризиком розвитку токсичності у нормальних тканинах після променевої терапії [35]. Завдяки таким масштабам наукового пошуку і ресурсам, витраченим у галузі радіаційної генетики протягом останніх 30 років, твердження про генетичні засади феномена індивідуальної радіочутливості набуло статусу аксіому.

Сучасна гіпотеза щодо генетики радіочутливості нормальних тканин за формулюванням [36] включає три пункти:

- радіочутливість нормальних тканин — це комплексна (багатокомпонентна) риса, яка залежить від поєднаного впливу змін послідовності ДНК у кількох генах;

- деякі генетичні варіації проявляються вибірково через певні типи реакцій нормальних тканин, проте інші виказують «глобальний» вплив на радіочутливість;

- можливо (*sic!!!*), в генетику, яка забезпечує відмінності у клінічній радіочутливості нормальних тканин, робить внесок одонуклеотидний поліморфізм (ОНП).

Перший і другий пункти є узагальненими висновками за верифікованими результатами популяційно-генетичних, експериментальних і клінічних

досліджень. Істотний внесок генетичної, спадкової компоненти до проявів індивідуальної клітинної радіочутливості на різних рівнях — від експресії генів радіаційної відповіді до формування хромосомних пошкоджень і клоногенної виживаності клітин — було встановлено у спостереженнях на моно- і дизиготних близнюках [37–45]. Аналогічних за дизайном спостережень на пацієнтах променевої терапії із фокусом на органоспецифічних і загальних токсичних реакціях *in vivo* в літературі не наведено, але у спеціалізованих оглядах неодноразово підкреслювалася високоїмовірна залежність клінічної радіочутливості від фактора генотипу із загальною оцінкою внеску спадковості на рівні 60–80 % [4, 31, 32, 46–48]. Певне емпіричне підтвердження цієї думки знайшлося у дослідженнях із використанням технології Genome Wide Association Studies (GWAS), які будуть розглянуті нижче.

Теза про локальний чи загальний прояв генетично-детермінованої радіочутливості (другий пункт гіпотези) з'явилася завдяки активному вивченню аномальної клінічної і клітинної реакції на радіаційний вплив у носіїв мутацій, що викликають функціональні дефекти системи репарації ДНК, у першу чергу — сімейства атаксії-телангіектазії (АТ). Перші ж пілотні спостереження за тяжкими гострими променевими реакціями у гомозиготних носіїв мутації АТ показали, що клінічна картина корелювала із проявами надзвичайно високої радіочутливості на хромосомному і клітинному рівні; ці висновки були підкріплені численними експериментами та остаточно верифіковані у мультицентрових клінічних дослідженнях.

Феномен гіперчутливості до радіації тепер чітко асоціюється з переліком із понад 20 захворювань: окрім АТ до нього входять синдром лігази IV, синдром ламкості Ніджмегена, пігментна ксеродерма, анемія Фанконі, мутації BRCA1 і BRCA2 при сімейному раку грудної залози (РГЗ) та ін. [36, 49–55]. Усього припускають існування близько 40 таких синдромів [3].

Фенотипічна радіочутливість *in vivo* у носіїв таких мутацій залежить від гомо- чи гетерозиготного статусу (гетерозиготи не мають клінічних проявів). На фоні достатньої вивченості молекулярних, клітинних, тканинних і регуляторних механізмів радіаційної гіперчутливості при дефектах репарації ДНК викликає певний подив суперечливість даних щодо частотної розповсюдженості таких мутацій у різних людських популяціях. Так, у випадку АТ найчастіше наводять оцінку рандомної появи 1 випадку на 40–100 тисяч осіб [56–58], що ґрунтується на досить застарілих даних [59], але спеціалізовані дослідження свідчать про багаторазову концентрацію АТ в окремих етнічних групах, наприклад до 1 з 83 осіб серед сефардів [60].

У третьому пункті гіпотези привертає увагу перше слово — «можливо», що є сумною констатацією «епічного провалу» в царині радіаційної геноміки, завуальованим визнанням хибності обраної стратегії, що ґрунтується на аналізі ОНП в інтуїтивно обраних кандидатних генах, яку вперто застосовували понад

20 років і тільки в останні 3–4 роки починають поступово змінювати на більш раціональні та інформативні підходи [35].

ОНП являє собою заміну пари основ у нуклеотиді певної локалізації. Такий поліморфізм виникає спонтанно, за природних причин, зустрічається із частотою ~1 на 300–1200 нуклеотидів. ОНП не є порушенням генома, не тягне за собою будь-яких змін у структурі і функції гена, в якому утворився. Для виявлення ОНП використовують такі методи аналізу ДНК, як полімеразна ланцюгова реакція (інколи у поєднанні із мас-спектрометрією), секвенування (інколи разом із хроматографією), гібридизація з наступним електрофорезом, денатурація з наступним електрофорезом, а останнім часом — мікронабори («мікрочіпи»).

У галузі пошуку молекулярно-генетичних предикторів променевих ускладнень попередній емпіричний досвід виявлення мутацій, асоційованих із радіочутливим фенотипом, зіграв суто негативну роль. За аналогією з мутаціями у генах, що спричиняють порушення репарації ДНК та інших базових процесів радіаційної відповіді на клітинному рівні, головними кандидатами для аналізу ОНП у пересічених, немутантних пацієнтів були «інтуїтивно» обрані гени системи реагування на пошкодження ДНК, антиоксидантного захисту, регуляції розвитку тканин і стероїдного обміну, наприклад ATM, XRCC1, XRCC3, XRCC5, ERCC4, OGG1, APEX, XPD, TGFB1, TIMP, SOD2, hHR23, CYP2D6, CSTP1, CAT, Ku70 [61–71].

У літературі присутня велика кількість публікацій із заявами про встановлення кореляції між наявністю певного ОНП та розвитком ускладнень від променевого лікування онкозахворювань [61, 71–90]. Проте мета-аналізи, проведені у різні роки, показали недостатню обґрунтованість таких заяв, у першу чергу — внаслідок замалого числа пацієнтів у дослідженні і нехтування необхідністю корекції хибно-позитивних результатів [35, 36, 64, 65, 91]. Винятки з цього правила є одиничними [66]. Ситуація ускладнюється наявністю робіт, де констатовано відсутність кореляції між ОНП та клінічною радіаційною токсичністю, причому часто — тими самими групами дослідників, які раніше такий зв'язок спостерігали [62, 67, 92, 93].

Інколи дослідники вдавалися до підходу поза межами пересічної логіки, як то пошук зв'язку між променевими реакціями у нормальних тканинах із ОНП у ДНК, екстрагованої з пухлин [90]. Додатковим джерелом непевності стало те, що у переважній більшості цитованих робіт визначався протилежний вплив різних ОНП в одному й тому ж локусі одного гена на клінічні прояви індивідуальної радіочутливості, тобто один ОНП був асоційований із радіочутливістю, а інший при цьому виказував протекторний вплив, що унеможливило розробку раціонального теоретичного підґрунтя для виявлених асоціативних зв'язків.

Статистичні і методологічні причини обмеженої інформативності проведених досліджень були ретельно проаналізовані, внаслідок чого було висловлено

низку пропозицій для покращення якості подальших проектів з радіоеноміки, запобігання хибно-позитивним результатам і досягнення статистичної значущості оцінок ризику за ОНП-маркерами [91]. Було створено модель алельної архітектури ОНП, що має допомогти коректному формуванню вибірок хворих для дослідження, виходячи з розповсюдженості ОНП і бажаної предиктивної працездатності маркера в термінах відносного ризику [35, 36]. Проте, як показала практика, головним фактором, що зводить нанівець саму ідею предикції індивідуальної радіочутливості за ОНП, є «інтуїтивний» вибір кандидатних генів, оскільки наявних знань про задіяність окремих генів та їх продуктів у формування тканинної та орган-специфічної радіочутливості *in vivo* виявилось вкрай недостатньо. На це вказали перші ж результати, отримані за альтернативною технологією — GWAS, що передбачає «безгіпотезний» аналіз усіх ОНП у межах генома.

Метод GWAS є спрямованим на виявлення цілісних гаплотипів, тобто одностайної (асоційованої) наявності певних ОНП у кількох зчеплених генах, які успадковуються в комплексі [47, 94–96]. GWAS дозволяє аналізувати до 500 000 ОНП у зразку. Технологія GWAS має високу вартість і потребує високотехнологічного обладнання. Це поєднується із достатньо жорсткими вимогами щодо методології досліджень, що передбачають мультифакторний аналіз [97]. Тому результати досліджень GWAS накопичуються досить повільно, і натепер опубліковано результати лише кількох GWAS з радіоеноміки [36, 69, 95]. З'ясувалося, що переважна більшість ОНП, асоційованих з променевими ускладненнями, не мають відношення до радіаційної відповіді, отже не могли бути обрані «інтуїтивно», виходячи з наших знань про детермінанти загальної і клітинної радіочутливості.

Характерно, що пересічні гаплогрупи, які вказують на етнічне походження, не проявили значущої кореляції з ускладненнями променевої терапії [98]. Натомість радіоеноміка методом GWAS «несподівано» виявила таргетні ОНП, розміщені або в ділянках генома, що до цього вважалися некодуючими, або в генах, які відповідають за різні фізіологічні процеси, що прямо не залучені до відповіді на радіаційне опромінення, але цілком правдоподібно пов'язані із розвитком певних променевих ускладнень у певних тканинах. У хворих на рак простати було знайдено такі ОНП, асоційовані з ерекційною дисфункцією, ректальною кровотечею, ректальним нетриманням, проблемами із сечовипусканням, а у хворих на РГЗ — ОНП, асоційовані із «загальною пізньою токсичністю» [35, 69, 95, 99].

Концептуальною помилкою в «інтуїтивному» виборі кандидатних генів для виявлення геномних маркерів радіочутливості було намагання вловити варіації у генах, що відповідають за базові етапи чи елементи реакції на дію іонізуючого випромінювання [100]. Ці процеси є результатом молекулярної еволюції еукаріотичних організмів протягом сотень

мільйонів років, і найменші відхилення від еволюційно закріпленого «стандарту» тягнуть за собою тяжкі патофізіологічні наслідки на кшталт мутації АТ. Незважаючи на логічність і очевидність викладених аргументів, апологети методології ОНП з «інтуїтивним» вибором кандидатних генів продовжують витрачати ресурси на дослідження за цією методологією, закономірно отримуючи «негативні підтвердження» чи висновки про замалу чисельність вибірок обстежених хворих, як це сталося із дослідженням радіотоксичності залежно від циркадних ритмів [101].

Експресія генів. При тому, що нині технологія GWAS вважається найперспективнішим шляхом у медичній геноміці, все ж таки в розробці предикторних біомаркерів радіочутливості існує більш об'єктивний підхід — аналіз експресії генів і транскриптоміка. Технічні і методичні аспекти використання транскриптомних біомаркерів у радіобіології за допомогою мікронаборів чи полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі достатньо детально було розглянуто в огляді [102].

Приклади успішного пошуку предикторів чи прогностичних факторів за допомогою радіаційної транскриптоміки поки що є нечисленними. Так, у лімфоцитах хворих на рак простати було виявлено високий конституційний рівень експресії генів репарації ДНК, асоційований із відсутністю ранніх променевих реакцій після променевої терапії, що дозволяє відбирати пацієнтів із радіорезистентністю нормальних тканин [103]. Майже всі інші спроби в цій галузі включали функціональний тест — радіаційне опромінення клітин пацієнтів *ex vivo*.

В одному з ранніх спостережень було встановлено, що глобальне вимірювання диференційної експресії генів у лімфоцитах хворих на рак простати після дії X-проміння в дозі 2 Гр уможливило достатньо ефективне розпізнання пацієнтів із тяжкими пізніми променевими ускладненнями. При цьому активність генів апоптотичної відповіді виявилася виразнішою у хворих без проявів радіаційної токсичності [104].

У дослідженні на лімфоцитах хворих на РГЗ було виявлено істотно знижену експресію гена CDKN1A в осіб, які мали тяжкі променеві реакції шкіри, порівняно з пацієнтками без ускладнень; тест показав високу дискримінаційну ефективність на індивідуальному рівні [105]. В іншому дослідженні було розроблено профілі експресії генів у лімфоцитах хворих на РГЗ для предикції променевих реакцій, у т. ч. без опромінення *ex vivo* — для ранньої токсичності і пізньої токсичності, з опроміненням *ex vivo* (2 Гр) — для ранньої токсичності [106].

Стратегія оцінки експресії окремого кандидатного гена дала успішний результат у дослідженні на лімфоцитах хворих на рак простати: вимірювання мРНК гена ХРС, задіяного в р53-опосередкованій відповіді на стрес, після опромінення *ex vivo* в дозі 5 Гр була асоційована із п'ятикратно підвищеним ризиком розвитку ранніх токсичних реакцій після променевої терапії [107]. Пізніше ці ж вчені у мультицентровому

дослідженні провели аналіз транскриптому в лімфоцитах після опромінення *ex vivo* в дозі 5 Гр у змішаній групі хворих на РГЗ і раки голови і шиї із тяжкими променевими реакціями, що дало перелік генів, які відрізняли цю групу від контрольних хворих без реакцій; характерно, що третина цих генів відповідала за апоптоз чи регуляцію клітинного циклу [108, 109].

Експресія гена XRCC1, що входить до системи репарації ДНК, виявилася статистично зниженою в культивованих лімфоцитах крові хворих на РГЗ із гострими променевими реакціями, аніж у хворих без проявів радіаційної токсичності [110]. Проте у продовженні цього циклу досліджень було з'ясовано, що експресія низки генів, задіяних у репарації ДНК (XRCC1 і XPC) та апоптозі (BCL2, CASP3 і NFKB1), не відрізнялася у хворих на РГЗ із гострими променевими реакціями та без [111].

У найсвіжішому зі знайдених у літературі повідомлень на цю тему було зазначено, що у групі онкохворих із різними локалізаціями пухлин розвиток ранніх променевих реакцій проявив асоційованість з експресією низки генів, задіяних у радіаційній відповіді: ATM, CDKN1A, FDXR, SESN1, XPC, ZMAT3, та співвідношенні BCL2/BAX [10].

Цикл досліджень на фібробластах хворих на РГЗ, підданих фракціонованому опроміненню *ex vivo* (тричі по 3,5 Гр), дав результат у вигляді транскриптомного класифікатора для предикції ризику радіаційно-індукованого фіброзу за експресією генів [112–114]. Пізніше цей підхід успішно пройшов валідацію у мультицентровому дослідженні [115]. Інша група дослідників визначила профіль базової експресії генів (без опромінення *ex vivo*) у клітинних лініях фібробластів, який відрізняв хворих із розвиненим променевим фіброзом від осіб без фіброзу [116].

Завдяки накопиченню критичної маси валідованих даних аналіз експресії генів визнано цілком працездатною технологією для подальшого розвитку і практичного застосування в галузі радіобіологічного контролю побічних ефектів у радіаційній онкології [35, 117]. Вважається, що найперспективнішим шляхом до розробки працездатних молекулярних платформ для предикції променевої токсичності у онкохворих є комбінація транскриптоміки і геноміки [118, 119]. Перша технологія дає можливість визначити гени, що реально відповідають за реалізацію індивідуальної клінічної (тканинної) радіочутливості, а друга — виявити аномалії в генотипі, у т. ч. у регуляторних ділянках, які спричиняють ті зміни експресії і можуть бути генетичними предикторами індивідуальної відповіді на променеву терапію з боку нормальних тканин та органів.

На цьому шляху існують певні труднощі як технічного, так і методологічного характеру. По-перше, як зазначають фактично всі автори цитованих вище публікацій, для отримання надійних висновків щодо працездатності молекулярно-генетичних предиктивних біомаркерів радіаційної токсичності слід обстежити достатньо великі вибірки пацієнтів — тисячі,

а краще — десятки тисяч. Такі обсяги в галузі радіаційної онкології можна охопити виключно у форматі мультицентрових міжнародних проєктів.

Відповідно, другим обмеженням є гетерогенність клінічних даних, що збираються, причому це стосується як реєстрації променевих реакцій та ускладнень, так і використаних протоколів терапевтичного опромінення і персональних характеристик пацієнтів, що часто виступають конфаундерами.

Третій негативний фактор — відсутність єдиних підходів в оміковій біоінформатиці і вибагливість «великих даних» (англ. «big data»), що отримують при використанні омікових технологій, до високоспеціалізованих методів статистики. Фактично при статистичному аналізі результатів таких досліджень проводиться моделювання, що визначається самою природою даних (Data-driven modeling) і ґрунтується не стільки на механізмах реалізації патологічного процесу, скільки на емпіричній комбінації кількох включених до аналізу чинників-перемінних [120].

Відповідь на ці виклики міжнародна наукова спільнота знайшла у формі об'єднання в консорціуми, що дозволяє розв'язати проблеми за всіма трьома напрямками [25, 94, 121, 122]. Десятиліття тому, у 2009 р., було створено Консорціум з радіогеноміки (Radiogenomics Consortium, RGC) з метою посилити міжінститутське і міжнародне співробітництво в галузі пошуку зв'язку між генетичними варіантами і відповіддю нормальних тканин на променеву терапію (<http://epi.grants.cancer.gov/radiogenomics/>).

В останні роки робота членів RGC була скоординована в межах міжнародного проєкту REQUITE [23, 95, 122]. Одним із головних результатів цього проєкту стало створення біобанку зразків (клітини, ДНК, РНК) і супутньої клінічної інформації від тисяч хворих із різними пухлинами, які отримували променеву терапію. Накопичення біологічних зразків у масштабах, що вможливають застосування омікових технологій у достатніх за обсягом вибірках хворих, сьогодні проголошено глобальною стратегією в царині радіогеноміки.

Таким чином, аналіз сучасної літератури показав актуальність і високу практичну значущість такого напряму в сучасній радіобіології, як пошук предикторів індивідуальної клінічної радіочутливості для передбачення реакції нормальних тканин і критичних органів пацієнтів на терапевтичне радіаційне опромінення. Методичний підхід, що домінував у цій галузі протягом останніх 20–25 років, а саме спроби знайти генетичні предикторні біомаркери у вигляді одноклеотидного поліморфізму шляхом «інтуїтивного» вибору кандидатних генів, не виправдав витрачених ресурсів. Найефективнішою стратегією в галузі прикладної молекулярної радіобіології сьогодні визнано комбінацію транскриптоміки та геноміки із емпіричним виявленням генів (у т.ч. генетичних варіантів і регуляторних послідовностей ДНК) та їх продуктів, чия експресія реально пов'язана з тими чи іншими проявами клінічної радіочутливості. Для реалізації цієї стратегії існує необхідність створення біобанків

зразків ДНК, РНК і клітинного матеріалу з нормальних тканин у значних за обсягом та верифікованих за складом і супутніми клінічними даними вибірках хворих, щоб уможливити надійну статистичну валідацію результатів молекулярних досліджень. Альтернативою генетичним предикторам є використання клітинних функціональних тестів з опроміненням клітин хворих *ex vivo*. Систематизація та порівняння

успішних розробок у цьому напрямку разом із виявленням причин невдач мають стати предметом окремого аналітичного дослідження, що становить завдання нашої роботи у найближчому майбутньому.

Даний огляд є результатом аналітичної роботи, виконаної в межах НДР шифр НАМН 03.19 ДУ «ІМП НАМН України».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Biomarkers Definitions Working Group (Atkinson A.J., Colburn W.A., DeGrutolla V.G., et al). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001. 69(3):89-95.
2. Baumann M., Krause M., Overgaard J., Debus J., Bentzen S.M., Daartz J., Richter C., Zips D., Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer*. 2016.16(4):234-249.
3. Gatti R. The inherited basis for human radiosensitivity. *Radiat Res* 2008; 170(5): 669-670.
4. Scaife J.E., Barnett G.C., Noble D.J., Jena R., Thomas S.J., West C.M.L., Burnet N.G. Exploiting biological and physical determinants of radiotherapy toxicity to individualize treatment. *Br J Radiol*. 2015; 88(1051):20150172.
5. Burnet N.G., Barnett G.C., Summersgill H.R., Dunning A.M., West C.M.L. RAPPER — A success story for collaborative translational radiotherapy research. *Clinical Oncology* 2019; 31:416-419.
6. Russell N.S., Begg A.C. Editorial radiotherapy and oncology 2002: predictive assays for normal tissue damage. *Radiother Oncol* 2002; 64(2):125-129.
7. Torres-Roca J.F., Stevens C.W. Predicting response to clinical radiotherapy: past, present, and future directions. *Cancer Control*. 2008; 15(2):151-156.
8. Mothersill C., Seymour C.B. Targeted radiotherapy: is the “Holy Grail” in sight? *J Nucl Med*. 2006; 47(6):899-900.
9. Andreassen C.N. Searching for genetic determinants of normal tissue radiosensitivity — are we on the right track? *Radiother Oncol*. 2010; 97(1):1-8.
10. Palumbo E., Piotto C., Calura E., Fasanaro E., Groff E., Busato F., El Khouzai B., Rigo M., Baggio L., Romualdi C., Zafropoulos D., Russo A., Mognato M., Corti L. Individual radiosensitivity in oncological patients: Linking adverse normal tissue reactions and genetic features. *Front Oncol*. 2019; 9:987. doi: 10.3389/fonc.2019.00987.
11. Burnet N.G., Nyman J., Turesson I., Wurm R., Yarnold J.R., Peacock J.H. The relationship between cellular radiation sensitivity and tissue response may provide the basis for individualising radiotherapy schedules. *Radiother Oncol*. 1994; 33(3):228-238.
12. Burnet NG, Wurm R, Burnet NG, Wurm R, Nyman J, Peacock JH. Normal tissue radiosensitivity e how important is it? *Clin Oncol* 1996; 8(1): 25e34.
13. Burnet NG, Johansen J, Turesson I, Nyman J, Peacock JH. Describing patients' normal tissue reactions: concerning the possibility of individualising radiotherapy dose prescriptions based on potential predictive assays of normal tissue radiosensitivity. Steering Committee of the BioMed2 European Union Concerted Action Programme on the Development of Predictive Tests of Normal Tissue Response to Radiation Therapy. *Int J Cancer*. 1998; 79(6):606-13.
14. Tucker S.L., Geara F.B., Peters L.J., Brock W.A. How much could the radiotherapy dose be altered for individual patients based on a predictive assay of normal-tissue radiosensitivity? *Radiother Oncol*. 1996; 38(2):103-113.
15. Mackay R.I., Hendry J.H. The modelled benefits of individualizing radiotherapy patients' dose using cellular radiosensitivity assays with inherent variability. *Radiother Oncol*. 1999; 50(1):67-75.
16. Sanchez-Nieto B., Nahum A.E., Dearnaley D.P. Individualization of dose prescription based on normal-tissue dose-volume and radiosensitivity data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 49(2):487-499.
17. Barnett G.C., West C.M., Dunning A.M., Elliott R.M., Coles C.E., Pharoah P.D., et al. Normal tissue reactions to radiotherapy: towards tailoring treatment dose by genotype. *Nat Rev Canc* 2009; 9(2):134e142.
18. Chua M.L., Rothkamm K. Biomarkers of radiation exposure: can they predict normal tissue radiosensitivity? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013; 25(10):610-616.
19. Bentzen S.M. Potential clinical impact of normal-tissue intrinsic radiosensitivity testing. *Radiother Oncol*. 1997; 43(2):121-131.
20. Habash M., Bohorquez L.C., Kyriakou E., Kron T., Martin O.A., Blyth B.J. Clinical and functional assays of radiosensitivity and radiation-induced second cancer. *Cancers (Basel)*. 2017; 9(11). pii: E147. doi: 10.3390/cancers9110147.
21. Baumann M, Hölscher T, Begg AC. Towards genetic prediction of radiation responses: ESTRO's GENEPI project. *Radiother Oncol*. 2003 Nov;69(2):121-125.
22. West C.M., Elliott R.M., Burnet N.G. The genomics revolution and radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Aug;19(6):470-80.
23. Seibold P, Webb A, Aguado-Barrera ME, Azria D, Bourcier C, Brengues M, Briers E, Bultijnck R, Calvo-Crespo P, Carballo A, Choudhury A, Cicchetti A, Claßen J, Delmastro E, Dunning AM, Elliott RM, Fachal L, Farcy-Jacquet MP, Gabriele P, Garibaldi E, Gómez-Caamaño A, Gutiérrez-Enríquez S, Higginson DS, Johnson K, Lobato-Busto R, Mollà M, Müller A, Payne D, Peleteiro P, Post G, Rancati T, Rattay T, Reyes V, Rosenstein BS, De Ruyscher D, De Santis MC, Schäfer J, Schnabel T, Sperk E, Symonds RP, Stobart H, Taboada-Valladares B, Talbot CJ, Valdagni R, Vega A, Veldeman L, Ward T, Weißenberger C, West CML, Chang-Claude J; REQUITE consortium. REQUITE: A prospective multicentre cohort study of patients undergoing radiotherapy for breast, lung or prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2019a; 138:59-67. doi: 10.1016/j.radonc.2019.04.034.

24. Seibold P, Auvinen A, Averbeck D, Bourguignon M, Hartikainen JM, Hoeschen C, Laurent O, Noël G, Sabatier L, Salomaa S, Blettner M. Clinical and epidemiological observations on individual radiation sensitivity and susceptibility. *Int J Radiat Biol*. 2019b; Sep 20:1-16. DOI: 10.1080/09553002.2019.1665209. [Epub ahead of print]
25. Gomolka M, Blyth B, Bourguignon M, Badie C, Schmitz A, Talbot C, Hoeschen C, Salomaa S. Potential screening assays for individual radiation sensitivity and susceptibility and their current validation state. *Int J Radiat Biol* 2019 Jul 26:1-17 (in press) doi: 10.1080/09553002.2019.1642544
26. Foray N., Bourguignon M., Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res*. 2016; 770(Pt B):369-386.
27. Britel M., Bourguignon M., Foray N. The use of the term 'radiosensitivity' through history of radiation: from clarity to confusion. *Int J Radiat Biol*. 2018; 94(5):503-512.
28. Wojcik A., Bouffler S., Hauptmann M., Rajaraman P. Considerations on the use of the terms radiosensitivity and radiosusceptibility. *J Radiol Prot*. 2018; 38(3):N25-N29. doi: 10.1088/1361-6498/aac03.
29. Foray N., Bourguignon M. Comment on 'Considerations on the use of the terms radiosensitivity and radiosusceptibility' by Wojcik et al. *J Radiol Prot*. 2019; 39(1):309-313. doi: 10.1088/1361-6498/aaf4e9.
30. Wojcik A, Bouffler S, Hauptmann M, Rajaraman P. Reply to Comment on 'Considerations on the use of the terms radiosensitivity and radiosusceptibility'. *J Radiol Prot*. 2019; 39(1):313. doi: 10.1088/1361-6498/aaf4d4.
31. Barnett G.C., Kerns S.L., Noble D.J., Dunning A.M., West C.M., Burnet N.G. Incorporating genetic biomarkers into predictive models of normal tissue toxicity. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2015; 27(10):579-587. doi: 10.1016/j.clon.2015.06.013.
32. Bergom C, West CM, Higginson DS, Abazeed ME, Arun B, Bentzen SM, Bernstein JL, Evans JD, Gerber NK, Kerns SL, Keen J, Litton JK, Reiner AS, Riaz N, Rosenstein BS, Sawakuchi GO, Shaitelman SF, Powell SN, Woodward WA. The Implications of Genetic Testing on Radiation Therapy Decisions: A Guide for Radiation Oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;105(4):698-712. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.026.
33. Okunieff P., Chen Y., Maguire D.J., Huser A.K. Molecular markers of radiation-related normal tissue toxicity. *Cancer Metastasis Rev*. 2008. Vol. 27. P. 363-374.
34. Bentzen S.M., Parliament M., Deasy J.O., et al. Biomarkers and surrogate endpoints for normal-tissue effects of radiation therapy: the importance of dose-volume effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol Phys*. 2010. Vol. 76, iss. 3. Suppl 1. P. S145-S150.
35. Sørensen B.S., Andreassen C.N., Alsner J. Molecular biomarkers in radiation oncology. In: F. Wenz (Ed.), *Radiation Oncology: Springer Nature Switzerland AG*, 2019, 18 p. https://doi.org/10.1007/978-3-319-52619-5_103-1.
36. Andreassen C.N., Schack L.M.H., Laursen L.V., Alsner J. Radiogenomics – current status, challenges and future directions. *Cancer Letters* 2016a; 382(1):127–136.
37. Wu X, Spitz MR, Amos CI, Lin J, Shao L, Gu J, de Andrade M, Benowitz NL, Shields PG, Swan GE. Mutagen sensitivity has high heritability: evidence from a twin study. *Cancer Res*. 2006; 66(12):5993-5996.
38. Camplejohn RS, Hodgson S, Carter N, Kato BS, Spector TD. Heritability of DNA-damage-induced apoptosis and its relationship with age in lymphocytes from female twins. *Br J Cancer*. 2006; 95(4):520–524. doi:10.1038/sj.bjc.6603257.
39. Borgmann K, Haeberle D, Doerk T, Busjahn A, Stephan G, Dikomey E. Genetic determination of chromosomal radiosensitivities in G0- and G2-phase human lymphocytes. *Radiother Oncol*. 2007; 83(2):196-202.
40. Schmitz A, Bayer J, Dechamps N, Goldin L, Thomas G. Heritability of susceptibility to ionizing radiation-induced apoptosis of human lymphocyte subpopulations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:1169e1177.
41. Finnon P, Robertson N, Dziwura S, Raffy C, Zhang W, Ainsbury L, Kaprio J, Badie C, Bouffler S. Evidence for significant heritability of apoptotic and cell cycle responses to ionising radiation. *Hum Genet*. 2008; 123(5):485-93. doi: 10.1007/s00439-008-0500-1.
42. Curwen GB, Cadwell KK, Winther JF, et al. The heritability of G2 chromosomal radiosensitivity and its association with cancer in Danish cancer survivors and their offspring. *Int J Radiat Biol* 2010;86:986-995.
43. Surowy H, Rinckleb A, Luedeke M, Stuber M, Wecker A, Varga D, Maier C, Hoegel J, Vogel W. Heritability of baseline and induced micronucleus frequencies. *Mutagenesis*. 2011; 26(1):111-7.
44. West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. *Genome Med*. 2011; 3(8):52. doi:10.1186/gm268
45. Zyla J, Kabacik S, O'Brien G, Wakil S, Al-Harbi N, Kaprio J, Badie C, Polanska J, Alsbeih G. Combining CDKN1A gene expression and genome-wide SNPs in a twin cohort to gain insight into the heritability of individual radiosensitivity. *Funct Integr Genomics*. 2019; 19(4):575-585. doi: 10.1007/s10142-019-00658-3.
46. Filippi AR, Franco P, Ricardi U. Is clinical radiosensitivity a complex genetically controlled event? *Tumori*. 2006; 92(2):87-91.
47. Rattay T, Talbot CJ. Finding the genetic determinants of adverse reactions to radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014; 26(5):301-8. doi: 10.1016/j.clon.2014.02.001.
48. Bouffler SD. Evidence for variation in human radiosensitivity and its potential impact on radiological protection. *Ann ICRP*. 2016; 45(1 Suppl):280-9. doi: 10.1177/0146645315623158.
49. Rosen EM, Fan S, Rockwell S, Goldberg ID. The molecular and cellular basis of radiosensitivity: implications for understanding how normal tissues and tumors respond to therapeutic radiation. *Cancer Invest*. 1999; 17(1):56-72.
50. Rosen EM, Fan S, Goldberg ID, Rockwell S. Biological basis of radiation sensitivity. Part 1: Factors governing radiation tolerance. *Oncology (Williston Park)*. 2000a; 14(4):543-50.
51. Rosen EM, Fan S, Goldberg ID, Rockwell S. Biological basis of radiation sensitivity. Part 2: Cellular and molecular determinants of radiosensitivity. *Oncology (Williston Park)*. 2000b; 14(5):741-757.
52. Benotmane MA. Molecular aspects of individual radiosensitivity. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2004 Jul-Dec;18(3-4):357-62.

53. Bourguignon MH, Gisone PA, Perez MR, Michelin S, Dubner D, Giorgio MD, Carosella ED. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Part II: implications for clinical practice and radiation protection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Mar;32(3):351-368.
54. Chistiakov DA, Voronova NV, Chistiakov PA. Genetic variations in DNA repair genes, radiosensitivity to cancer and susceptibility to acute tissue reactions in radiotherapy-treated cancer patients. *Acta Oncol*. 2008; 47(5):809-824.
55. Jeggo P, Lavin M.F. Cellular radiosensitivity: how much better do we understand it? *Int J Radiat Biol*. 2009; 85(12):1061-1081. doi: 10.3109/09553000903261263.
56. Nissenkorn A, Ben-Zeev B. Ataxia telangiectasia. *Handb Clin Neurol*. 2015; 132: 199-214. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00014-7.
57. Rothblum-Oviatt C, Wright J, Lefton-Greif MA, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. Ataxia telangiectasia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11(1):159.
58. Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Ataxia-telangiectasia: A review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30(3):277-288. doi: 10.1111/pai.13020.
59. Swift M, Morrell D, Cromartie E, Chamberlin AR, Skolnick MH, Bishop DT. The incidence and gene frequency of ataxia-telangiectasia in the United States. *Am J Hum Genet*. 1986; 39(5):573-83.
60. Rosner G, Rosner S, Orr-Urtreger A. Genetic testing in Israel: an overview. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2009; 10:175-192.
61. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard J, Herskind C, Haviland J, Owen R, Homewood J, Bliss J, Yarnold J. TGFB1 polymorphisms are associated with risk of late normal tissue complications in the breast after radiotherapy for early breast cancer. *Radiother Oncol*. 2005; 75(1):18-21.
62. Andreassen CN, Alsner J, Overgaard M, Sørensen FB, Overgaard J. Risk of radiation-induced subcutaneous fibrosis in relation to single nucleotide polymorphisms in TGFB1, SOD2, XRCC1, XRCC3, APEX and ATM--a study based on DNA from formalin fixed paraffin embedded tissue samples. *Int J Radiat Biol*. 2006; 82(8):577-86.
63. Alsner J., Andreassen C.N., Overgaard J. Genetic markers for prediction of normal tissue toxicity after radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2008; 18(2):126-135. doi: 10.1016/j.semradonc.2007.10.004.
64. Andreassen C.N., Alsner J. Genetic variants and normal tissue toxicity after radiotherapy: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2009; 92(3):299-309. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.015.
65. Andreassen CN, Dikomey E, Parliament M, West CM. Will SNPs be useful predictors of normal tissue radiosensitivity in the future? *Radiother Oncol*. 2012; 105(3):283-288. doi: 10.1016/j.radonc.2012.11.003.
66. Andreassen CN, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, De Ruyscher D, Cesaretti JA, Barnett GC, Dunning AM, Dorling L, West CML, Burnet NG, Elliott R, Coles C, Hall E, Fachal L, Vega A, Gómez-Caamaño A, Talbot CJ, Symonds RP, De Ruyck K, Thierens H, Ost P, Chang-Claude J, Seibold P, Popanda O, Overgaard M, Dearnaley D, Sydes MR, Azria D, Koch CA, Parliament M, Blackshaw M, Sia M, Fuentes-Raspall MJ, Ramon Y Cajal T, Barnadas A, Vesprini D, Gutiérrez-Enríquez S, Mollà M, Diez O, Yarnold JR, Overgaard J, Bentzen SM, Alsner J; International Radiogenomics Consortium (RgC). Individual patient data meta-analysis shows a significant association between the ATM rs1801516 SNP and toxicity after radiotherapy in 5456 breast and prostate cancer patients. *Radiother Oncol*. 2016; 121(3):431-439. doi: 10.1016/j.radonc.2016.06.017.
67. Raabe A, Derda K, Reuther S, Szymczak S, Borgmann K, Hoeller U, Ziegler A, Petersen C, Dikomey E. Association of single nucleotide polymorphisms in the genes ATM, GSTP1, SOD2, TGFB1, XPD and XRCC1 with risk of severe erythema after breast conserving radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2012; 7:65. doi: 10.1186/1748-717X-7-65.
68. Rosenstein BS. Identification of SNPs associated with susceptibility for development of adverse reactions to radiotherapy. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(2):267-275. doi: 10.2217/pgs.10.186.
69. Rosenstein BS. Radiogenomics: Identification of Genomic Predictors for Radiation Toxicity. *Semin Radiat Oncol*. 2017; 27(4):300-309.
70. Terrazzino S, La Mattina P, Gambaro G, Masini L, Franco P, Canonico PL, Genazzani AA, Krengli M. Common variants of GSTP1, GSTA1, and TGFB1 are associated with the risk of radiation-induced fibrosis in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(2):504-511. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.2012.
71. Kerns SL, West CM, Andreassen CN, Barnett GC, Bentzen SM, Burnet NG, Dekker A, et al. Radiogenomics: the search for genetic predictors of radiotherapy response. *Future Oncol*. 2014; 10(15):2391-2406. doi: 10.2217/fon.14.173.
72. De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, Morthier R, De Paepe A, Vral A, De Ridder L, Thierens H. Radiation-induced damage to normal tissues after radiotherapy in patients treated for gynecologic tumors: association with single nucleotide polymorphisms in XRCC1, XRCC3, and OGG1 genes and in vitro chromosomal radiosensitivity in lymphocytes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005a Jul 15;62(4):1140-9.
73. Giotopoulos G, Symonds RP, Foweraker K, Griffin M, Peat I, Osman A, Plumb M. The late radiotherapy normal tissue injury phenotypes of telangiectasia, fibrosis and atrophy in breast cancer patients have distinct genotype-dependent causes. *Br J Cancer*. 2007 Mar 26;96(6):1001-7.
74. Alsbeih GA, El-Sebaie MM, Al-Rajhi NM, Al-Harbi NM, Al-Hadyan KS, Al-Buhairi MH, Moftah BA, Al-Shabanah MO, Abu-Amero KK. Association between XRCC1 G399A Polymorphism and Late Complications to Radiotherapy in Saudi Head and Neck Cancer Patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2008; 20(3):302-308.
75. Alsbeih G, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, El-Sebaie M, Al-Rajhi N. Association between normal tissue complications after radiotherapy and polymorphic variations in TGFB1 and XRCC1 genes. *Radiat Res*. 2010; 173(4):505-511
76. Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Shoukri M, Al-Rajhi N. SNPs in genes implicated in radiation response are associated with radiotoxicity and evoke roles as predictive and prognostic biomarkers. *Radiat Oncol*. 2013; 8:125. doi: 10.1186/1748-717X-8-125.

77. Alsbeih G, El-Sebaie M, Al-Rajhi N, Al-Harbi N, Al-Hadyan K, Al-Qahtani S, Alsubael M, Al-Shabanah M, Mofteh B. Among 45 variants in 11 genes, HDM2 promoter polymorphisms emerge as new candidate biomarker associated with radiation toxicity. *3 Biotech*. 2014; 4(2):137-148. doi: 10.1007/s13205-013-0135-3.
78. Azria D, Ozsahin M, Kramar A, Peters S, Atencio DP, Crompton NE, Mornex F, Pèlerin A, Dubois JB, Mirimanoff RO, Rosenstein BS. Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res*. 2008; 14(19):6284-6288. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0700.
79. Azria D, Pointreau Y, Toledano A, Ozsahin M. [Factors of late radiosensitivity of normal tissues]. [Article in French] *Cancer Radiother*. 2010; 14(4-5):250-254. doi: 10.1016/j.canrad.2010.04.002. Epub 2010 Jul 2.
80. Burri RJ, Stock RG, Cesaretti JA, Atencio DP, Peters S, Peters CA, Fan G, Stone NN, Ostrer H, Rosenstein BS. Association of single nucleotide polymorphisms in SOD2, XRCC1 and XRCC3 with susceptibility for the development of adverse effects resulting from radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Res*. 2008 Jul;170(1):49-59. doi: 10.1667/RR1219.1.
81. Popanda O, Marquardt JU, Chang-Claude J, Schmezer P. Genetic variation in normal tissue toxicity induced by ionizing radiation. *Mutat Res*. 2009; 667(1-2): 58-69. doi: 10.1016/j.mrfimm.2008.10.014.
82. Yuan X, Liao Z, Liu Z, Wang LE, Tucker SL, Mao L, Wang XS, Martel M, Komaki R, Cox JD, Milas L, Wei Q. Single nucleotide polymorphism at rs1982073:T869C of the TGFbeta 1 gene is associated with the risk of radiation pneumonitis in patients with non-small-cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3370-8. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6763.
83. Zschenker O, Raabe A, Boeckelmann IK, Borstelmann S, Szymczak S, Wellek S, Rades D, Hoeller U, Ziegler A, Dikomey E, Borgmann K. Association of single nucleotide polymorphisms in ATM, GSTP1, SOD2, TGFBI, XPD and XRCC1 with clinical and cellular radiosensitivity. *Radiother Oncol*. 2010 Oct;97(1):26-32. doi: 10.1016/j.radonc.2010.01.016.
84. Yin M, Liao Z, Liu Z, Wang LE, Gomez D, Komaki R, Wei Q. Functional polymorphisms of base excision repair genes XRCC1 and APEX1 predict risk of radiation pneumonitis in patients with non-small cell lung cancer treated with definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Nov 1;81(3):e67-73. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.11.079.
85. Terrazzino S, La Mattina P, Gambaro G, Masini L, Franco P, Canonico PL, Genazzani AA, Krengli M. Common variants of GSTP1, GSTA1, and TGFβ1 are associated with the risk of radiation-induced fibrosis in breast cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 83(2):504-11. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.06.2012.
86. Li H, You Y, Lin C, Zheng M, Hong C, Chen J, Li D, Au WW, Chen Z. XRCC1 codon 399Gln polymorphism is associated with radiotherapy-induced acute dermatitis and mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients. *Radiat Oncol*. 2013 Feb 1;8:31. doi: 10.1186/1748-717X-8-31.
87. Reuther S., Szymczak S., Raabe A., Borgmann K., Ziegler A., Petersen C., Dikomey E., Hoeller U. Association between SNPs in defined functional pathways and risk of early or late toxicity as well as individual radiosensitivity. *Strahlenther Onkol*. 2015; 191(1):59-66. doi: 10.1007/s00066-014-0741-y.
88. Yu J, Huang Y, Liu L, Wang J, Yin J, Huang L, Chen S, Li J, Yuan H, Yang G, Liu W, Wang H, Pei Q, Guo C. Genetic polymorphisms of Wnt/β-catenin pathway genes are associated with the efficacy and toxicities of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2016 Dec 13;7(50):82528-82537. doi: 10.18632/oncotarget.12754.
89. Guo C, Huang Y, Yu J, Liu L, Gong X, Huang M, Jiang C, Liao Y, Huang L, Yang G, Li J. The impacts of single nucleotide polymorphisms in genes of cell cycle and NF-kB pathways on the efficacy and acute toxicities of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncotarget*. 2017; 8(15):25334-25344. doi: 10.18632/oncotarget.15835.
90. Borchiellini D, Etienne-Grimaldi MC, Bensadoun RJ, Benezery K, Dassonville O, Poissonnet G, Llorca L, Ebran N, Formento P, Château Y, Thariat J, Milano G. Candidate apoptotic and DNA repair gene approach confirms involvement of ERCC1, ERCC5, TP53 and MDM2 in radiation-induced toxicity in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2017; 67:70-76. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.02.003.
91. Kerns SL, de Ruyscher D, Andreassen CN, Azria D, Barnett GC, Chang-Claude J, et al. STROGAR - STrengthening the Reporting Of Genetic Association studies in Radiogenomics. *Radiother Oncol*. 2014; 110(1):182-188. doi: 10.1016/j.radonc.2013.07.011.
92. De Ruyck K, Wilding CS, Van Eijkeren M, Morthier R, Tawn EJ, Thierens H. Microsatellite polymorphisms in DNA repair genes XRCC1, XRCC3 and XRCC5 in patients with gynecological tumors: association with late clinical radiosensitivity and cancer incidence. *Radiat Res*. 2005b Sep;164(3):237-44.
93. Zhai XM, Hu QC, Gu K, Wang JP, Zhang JN, Wu YW. Significance of XRCC1 Codon399 polymorphisms in Chinese patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiation therapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2016; 12(1):e125-32. doi: 10.1111/ajco.12117
94. Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS. Radiogenomics: using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discov*. 2014c; 4(2):155-165. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0197.
95. Kerns SL, Dorling L, Fachal L, Bentzen S, Pharoah PD, Barnes DR, Gómez-Caamaño A, Carballo AM, Dearnaley DP, Peleteiro P, Gulliford SL, Hall E, Michailidou K, Carracedo Á, Sia M, Stock R, Stone NN, Sydes MR, Tyrer JP, Ahmed S, Parliament M, Ostrer H, Rosenstein BS, Vega A, Burnett NG, Dunning AM, Barnett GC, West CM; Radiogenomics Consortium. Meta-analysis of Genome Wide Association Studies Identifies Genetic Markers of Late Toxicity Following Radiotherapy for Prostate Cancer. *EBioMedicine*. 2016; 10:150-163. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.07.022.
96. Roberson J.D., Burnett O.L., Robin N. Radiogenomics: towards a personalized radiation oncology. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Dec;28(6):713-717.
97. De Ruyscher D, Defraene G, Ramaekers BLT, Lambin P, Briers E, Stobart H, Ward T, Bentzen SM, Van Staa T, Azria D, Rosenstein B, Kerns S, West C. Optimal design and patient selection for interventional trials using radiogenomic biomarkers: A REQUITE and Radiogenomics consortium statement. *Radiother Oncol*. 2016; 121(3):440-446. doi: 10.1016/j.radonc.2016.11.003.

98. Terrazzino S, Deantonio L, Cargini S, Donis L, Pisani C, Masini L, Gambaro G, Canonico PL, Genazzani AA, Krenkli M. Common European Mitochondrial Haplogroups in the Risk for Radiation-induced Subcutaneous Fibrosis in Breast Cancer Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016; 28(6):365-372. doi: 10.1016/j.clon.2016.02.007
99. Barnett GC, Thompson D, Fachal L, Kerns S, Talbot C, Elliott RM, Dorling L, Coles CE, Dearnaley DP, Rosenstein BS, Vega A, Symonds P, Yarnold J, Baynes C, Michailidou K, Dennis J, Tyrer JP, Wilkinson JS, Gómez-Caamaño A, Tanteles GA, Platte R, Mayes R, Conroy D, Maranian M, Luccarini C, Gulliford SL, Sydes MR, Hall E, Haviland J, Misra V, Titley J, Bentzen SM, Pharoah PD, Burnet NG, Dunning AM, West CM. A genome wide association study (GWAS) providing evidence of an association between common genetic variants and late radiotherapy toxicity. *Radiother Oncol*. 2014; 111(2):178-185. doi: 10.1016/j.radonc.2014.02.012.
100. Andreassen C.N. The future has begun in radiogenomics! *Radiother Oncol*. 2014; 111(2):165-167. doi: 10.1016/j.radonc.2014.04.006.
101. Johnson K., Chang-Claude J., Critchley A.M., Kyriacou C., Lavers S., Rattay T., Seibold P., Webb A., West C., Symonds R.P., Talbot C.J.; REQUITE Consortium. Genetic variants predict optimal timing of radiotherapy to reduce side-effects in breast cancer patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2019; 31(1):9-16.
102. Вінніков В.А. Біомаркери радіаційного опромінення: короткий огляд. II. Транскриптоміка. Український Радіологічний Журнал. 2012. Т. XX, вип. 1. С. 70-83.
103. Hümmerich J, Werle-Schneider G, Popanda O, Celebi O, Chang-Claude J, Kropp S, Mayer C, Debus J, Bartsch H, Schmezer P. Constitutive mRNA expression of DNA repair-related genes as a biomarker for clinical radio-resistance: A pilot study in prostate cancer patients receiving radiotherapy. *Int J Radiat Biol*. 2006; 82(8):593-604.
104. Svensson JP, Stalpers LJ, Esveldt-van Lange RE, Franken NA, Haveman J, Klein B, Turesson I, Vrieling H, Giphart-Gassler M. Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med*. 2006; 3(10):e422.
105. Badie C, Dziwura S, Raffy C, Tsigani T, Alsbeih G, Moody J, Finnon P, Levine E, Scott D, Bouffler S. Aberrant CDKN1A transcriptional response associates with abnormal sensitivity to radiation treatment. *Br J Cancer*. 2008; 98(11):1845-51. doi: 10.1038/sj.bjc.6604381
106. Henríquez-Hernández LA, Lara PC, Pinar B, Bordón E, Rodríguez Gallego C, Bilbao C, Fernández Pérez L, Flores Morales A. Constitutive gene expression profile segregates toxicity in locally advanced breast cancer patients treated with high-dose hyperfractionated radical radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2009; 4:17. doi: 10.1186/1748-717X-4-17.
107. Wiebalk K, Schmezer P, Kropp S, Chang-Claude J, Celebi O, Debus J, Bartsch H, Popanda O. In vitro radiation-induced expression of XPC mRNA as a possible biomarker for developing adverse reactions during radiotherapy. *Int J Cancer*. 2007; 121(10):2340-5.
108. Mayer C, Popanda O, Greve B, Fritz E, Illig T, Eckardt-Schupp F, Gomolka M, Benner A, Schmezer P. A radiation-induced gene expression signature as a tool to predict acute radiotherapy-induced adverse side effects. *Cancer Lett*. 2011; 302(1):20-8. doi: 10.1016/j.canlet.2010.12.006.
109. Greve B, Bölling T, Amler S, Rössler U, Gomolka M, Mayer C, Popanda O, Dreffke K, Rickinger A, Fritz E, Eckardt-Schupp F, Sauerland C, Braselmann H, Sauter W, Illig T, Riesenbeck D, Könemann S, Willich N, Mörtl S, Eich HT, Schmezer P. Evaluation of different biomarkers to predict individual radiosensitivity in an inter-laboratory comparison – lessons for future studies. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47185. doi: 10.1371/journal.pone.0047185.
110. Batar B, Guven G, Erozu S, Bese NS, Guven M. Decreased DNA repair gene XRCC1 expression is associated with radiotherapy-induced acute side effects in breast cancer patients. *Gene*. 2016; 582(1):33-37. doi: 10.1016/j.gene.2016.01.040.
111. Batar B, Mutlu T, Bostanci M, Akin M, Tuncdemir M, Bese N, Guven M. DNA repair and apoptosis: Roles in radiotherapy-related acute reactions in breast cancer patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2018; 64(4):64-70.
112. Rødningen OK, Overgaard J, Alsner J, Hastie T, Børresen-Dale AL. Microarray analysis of the transcriptional response to single or multiple doses of ionizing radiation in human subcutaneous fibroblasts. *Radiother Oncol*. 2005; 77(3):231-240.
113. Rødningen OK, Børresen-Dale AL, Alsner J, Hastie T, Overgaard J. Radiation-induced gene expression in human subcutaneous fibroblasts is predictive of radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol*. 2008; 86(3):314-320.
114. Alsner J., Rødningen O.K., Overgaard J. Differential gene expression before and after ionizing radiation of subcutaneous fibroblasts identifies breast cancer patients resistant to radiation-induced fibrosis. *Radiother Oncol*. 2007; 83(3):261-6.
115. Andreassen CN, Overgaard J, Alsner J. Independent prospective validation of a predictive test for risk of radiation induced fibrosis based on the gene expression pattern in fibroblasts irradiated in vitro. *Radiother Oncol*. 2013; 108(3): 469-472.
116. Forrester HB, Li J, Leong T, McKay MJ, Sprung CN. Identification of a radiation sensitivity gene expression profile in primary fibroblasts derived from patients who developed radiotherapy-induced fibrosis. *Radiother Oncol*. 2014; 111(2):186-193. doi: 10.1016/j.radonc.2014.03.007.
117. Henríquez-Hernández LA, Bordón E, Pinar B, Lloret M, Rodríguez-Gallego C, Lara PC. Prediction of normal tissue toxicity as part of the individualized treatment with radiotherapy in oncology patients. *Surg Oncol*. 2012; 21(3):201-206. doi: 10.1016/j.suronc.2011.12.002.
118. Herskind C, Talbot CJ, Kerns SL, Veldwijk MR, Rosenstein BS, West CM. Radiogenomics: A systems biology approach to understanding genetic risk factors for radiotherapy toxicity? *Cancer Lett*. 2016; 382(1):95-109. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.035.
119. Pavlopoulou A, Bagos PG, Koutsandrea V, Georgakilas AG. Molecular determinants of radiosensitivity in normal and tumor tissue: A bioinformatic approach. *Cancer Lett*. 2017; 403:37-47.
120. El Naqa I, Kerns SL, Coates J, Luo Y, Speers C, West CML, Rosenstein BS, Ten Haken RK. Radiogenomics and radiotherapy response modeling. *Phys Med Biol*. 2017; 62(16):R179-R206. doi: 10.1088/1361-6560/aa7c55.

121. Rosenstein BS, West CM, Bentzen SM, Alsner J, Andreassen CN, Azria D, Barnett GC, Baumann M, Burnet N, Chang-Claude J, Chuang EY, Coles CE, Dekker A, De Ruyck K, De Ruyscher D, Drumea K, Dunning AM, Easton D, Eccles R, Fachal L, Gutiérrez-Enríquez S, Haustermans K, Henríquez-Hernández LA, Imai T, Jones GD, Kerns SL, Liao Z, Onel K, Ostrer H, Parliament M, Pharoah PD, Rebbeck TR, Talbot CJ, Thierens H, Vega A, Witte JS, Wong P, Zenhausern F; Radiogenomics Consortium. Radiogenomics: radiobiology enters the era of big data and team science. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014; 89(4):709-713. doi: 10.1016/j.ijrobp.2014.03.009.

122. Kerns SL, Chuang KH, Hall W, Werner Z, Chen Y, Ostrer H, West C, Rosenstein B. Radiation biology and oncology in the genomic era. *Br J Radiol.* 2018; 91(1091):20170949. doi: 10.1259/bjr.20170949.

Стаття надійшла до редакції 02.12.2019.

В. А. ВИННИКОВ

ГУ «Институт медицинской радиологии имени С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ РАДИОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ

Цель. Обобщить современные сведения о подходах к прогнозированию индивидуальной клинической радиочувствительности по конституционным генетическим маркерам и измерению экспрессии генов у онкобольных, подвергающихся терапевтическому облучению.

Материалы и методы. Были проанализированы полнотекстовые статьи на тему «Генетические предикторы радиочувствительности» в зарубежных (англоязычных) научных журналах за период 1999–2019 гг., отобранные путем поиска в информационной базе PubMed и по перекрестным ссылкам.

Результаты. Потребность в биомаркерах радиочувствительности в радиационной онкологии обусловлена стремлением предусматривать риск осложнений в нормальных тканях еще до начала лучевого лечения. Индивидуальные вариации в процессах развития радиационного поражения несут в себе значительную компоненту наследственности, следовательно, могут быть спрогнозированы при наличии соответствующих детерминант в геноме. Выявления и валидация молекулярно-генетических предикторов радиочувствительности проводятся усилиями научных консорциумов в рамках международных программ и проектов: EUR-ATOM, MELODI / CONCERT, RadGenomics, Gene-PARE, GENEPI, RAPPER, REQUITE.

Генетической основой аномально высокой клинической радиочувствительности у незначительной части онкобольных являются мутации в генах, вовлеченных в распознавание и репарацию повреждений ДНК и других базовых реакций на радиационное воздействие. Вариации клинической радиочувствительности нормальных тканей у обычных, немутантных пациентов почти безуспешно пытались связать с полиморфизмом одиночных нуклеотидов (ПОН) в интуитивно выбранных кандидатных генах. Эта стратегия доминировала в радиационной геномике свыше 20 лет, но оказалась «эпическим провалом». Более рациональный, «безгипотезный» подход на основе технологии Genome Wide Association Studies (GWAS) сразу же указал на таргетные ПОН, размещенные либо в некодирующих участках генома, либо в генах, не вовлеченных непосредственно в ответ на радиационное облучение на клеточном уровне, зато ответственных за различные физиологические процессы в облученных тканях.

Достойной альтернативой геномике стал анализ экспрессии генов, в частности в варианте функционального теста с радиационным облучением клеток пациентов *ex vivo*. Данным способом были получены молекулярные предикторы ранней и поздней лучевой токсичности у онкобольных с разными локализациями опухолей (раки грудной железы, головы и шеи, простаты), и некоторые из этих транскриптомных биомаркеров индивидуальной радиочувствительности уже прошли валидацию в мультицентровых исследованиях.

Выводы. Впервые в Украине систематизирована и обобщена современная информация из зарубежных источников о технологиях предикции индивидуальной радиочувствительности у онкобольных по конституционным генетическим маркерам и экспрессии генов. Как перспективу дальнейшего развития биомаркеров для радиационной онкологии можно ожидать создание комплексных геномно-транскриптомных платформ, что позволит одновременно учитывать наследственные детерминанты радиочувствительности и дифференциальную активность генов, вовлеченных в реализацию лучевой токсичности. Эта стратегия требует организации биобанков образцов ДНК, РНК и клеток нормальных тканей в значительных по объему, верифицированных выборках больных.

Ключевые слова: индивидуальная радиочувствительность, лучевая терапия, биомаркеры, полиморфизм одиночных нуклеотидов, экспрессия генов.

V. VINNIKOV

SI «Grigoriev Institute for medical Radiology NAMS of Ukraine», Kharkiv

MOLECULAR GENETIC PREDICTORS OF INDIVIDUAL RADIOSENSITIVITY IN RADIATION ONCOLOGY

Objectives. To summarize current information on approaches to the prediction of individual clinical radiosensitivity by constitutional genetic markers and gene expression measuring in cancer patients undergoing therapeutic irradiation.

Materials and methods. An extensive literature review was carried out on the topic «Genetic predictors of radiosensitivity» in peer review international journals (in English) published in 1999–2019, selected by a specific search in PubMed database and by cross references to papers on relevant topic.

Results. The need for radiation sensitivity biomarkers in radiation oncology occurs due to the intention to consider the risk of complications in normal tissues even before the start of radiation treatment. Individual variations in the processes of radiation damage development have an essential heredity component; thus they can be predicted by the respective determinants in the genome. Working-out and validation of molecular genetic predictors of radiosensitivity are carried out by consolidated efforts of scientific consortiums in the framework of international programs and projects: EURATOM, MELODI / CONCERT, RadGenomics, Gene-PARE, GENEPI, RAPPER, REQUITE.

The genetic background of the abnormally high clinical radiosensitivity in a minor part of patients is mutations involved in the recognition and repair of DNA damage and other basic radiation responses. Variations in clinical normal tissue radiosensitivity in conventional, non-mutant patients have been nearly almost unsuccessfully tried to link to single nucleotide polymorphism (SNP) in intuitively selected candidate genes. This strategy dominated in radiation genomics for over 20 years, but turned out to be an «epic fail». More rational, hypothesis-free approach based on Genome Wide Association Studies (GWAS) technology immediately pointed at target SNPs occurring in either non-coding DNA sequences, or genes, which are not directly involved in cellular radiation response, but responsible for various physiological processes in irradiated tissues.

Gene expression analysis appeared to be a valuable alternative to genomics, particularly if done as the functional test with radiation exposure of patient cells *ex vivo*. Using this method, molecular predictors of early and late radiation toxicity were obtained in cancer patients with different localization of tumors (breast cancer, head and neck cancers, prostate cancer), and some of these transcriptome biomarkers of individual radiosensitivity have already been validated in multicenter studies.

Conclusions. For the first time in Ukraine updated information from international sources concerning the methods of prediction of individual radiosensitivity in cancer patients using the constitutional genetic markers or gene expression was analysed and amalgamated. The nearest expected perspective of further development of biomarkers for radiation oncology is the construction of complex, genomic plus transcriptomic platforms, which allow a simultaneous consideration of inherited determinants of radiosensitivity and differential activity of genes participating in radiation toxicity tissue reactions. Such a strategy requires the establishing of biobanks of DNA, RNA and normal tissue cells collected in large and verified patient cohorts.

Keywords: individual radiosensitivity, radiotherapy, biomarkers, single nucleotide polymorphism, gene expression.

Контактна інформація:

Вінніков Володимир Анатолійович

канд. біол. наук, заст. директора з наукової роботи ДУ «ІМР НАМН України»

вул. Пушкінська, 82, м. Харків, 61024, Україна

тел. +38 (057) 725-50-13

E-mail: imr.nauka@ukr.net