

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ РЕПАРАЦИИ ДНК – РОЛЬ В ОНКОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Сергей Васильевич Бойчук, Булат Рашитович Рамазанов*

Казанский государственный медицинский университет

Реферат

Наследственные или приобретённые нарушения в системе репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) могут привести к злокачественным новообразованиям и другим заболеваниям человека, а также стать одним из ключевых факторов, определяющих чувствительность опухолевых клеток к проводимой химио- и радиотерапии. В настоящее время широкое распространение получил «персонализированный подход» к терапии многих заболеваний, в том числе и злокачественных новообразований, который базируется на особенностях возникновения и патогенеза заболевания отдельно взятого организма или небольшой группы. Это позволяет подобрать наиболее эффективную терапию при конкретной опухоли, основываясь на генетическом анализе опухолей и уровне экспрессии «особых» белков. Одно из перспективных направлений в обеспечении повышения эффективности нехирургических методов лечения онкологических больных — разработка методов повышения чувствительности опухолевых клеток к проводимой химиотерапии, которые базируются на использовании дефектов в системе репарации для достижения наиболее результативного противоопухолевого эффекта. В настоящем обзоре литературы описаны некоторые разновидности повреждений ДНК, возникающих в результате проведения химио- и радиотерапии. На основании анализа литературных данных, а также с учётом результатов собственных исследований обсуждаются перспективы воздействия на механизмы репарации повреждений ДНК, рассматриваемых как в качестве потенциальных мишеней терапии злокачественных новообразований, так и с точки зрения усиления эффективности проводимой химио- и радиотерапии злокачественных новообразований. Нарушения в механизмах системы репарации играют важную роль в канцерогенезе, но в то же время могут обуславливать высокую чувствительность больных с вышеупомянутыми генетическими дефектами к химио- и радиотерапии (индуцирующей, как известно, различные типы повреждений ДНК).

Ключевые слова: репарация ДНК, химиотерапия, синтетическая летальность, злокачественные новообразования, мутации.

DNA REPAIR SYSTEM DEFECTS – ROLE IN ONCOGENESIS AND CANCER THERAPY S.V. Boychuk, B.R. Ramazanov. *Kazan State Medical University, Kazan, Russia.* Inherited and acquired abnormalities in DNA damage repair system may lead to cancer and other diseases, as well as to act as one of the key factors determining the patient's responsiveness to chemo- and radiotherapy. Nowadays, the principles of the personalized therapy, based on specific features of disease development and pathogenesis of a solitary organism or in a small group, are applied to treat a broad number of diseases, including cancers. This approach allows to choose the most effective cancer therapy in every single case of cancer, based on the genetic analysis and expression level of specific proteins. One of the promising approaches for increasing the effectiveness of non-surgical cancer treatments — to develop the methods to increase the cancer cells sensitivity to conducted chemotherapy, based on using the DNA repair system defects for the better anti-cancer effect. The review covers some types of DNA repair system defects occurring while chemo- and radiotherapy. Perspectives of the possible influences on DNA repair mechanisms treated as possible targets for both anti-cancer treatment and for increasing the effects of cancer chemo- and radiotherapy, are discussed in the review considering the available published data and results of own research. DNA repair system defects play an important role in cancer genesis, but as well can determine the good response of patients with such defects to chemo- and radiotherapy (inducing different types of DNA damage).

Keywords: DNA repair, chemotherapy, synthetic lethality, cancer, mutations.

Очевидно, что поддержание стабильности генетического аппарата — одно из важнейших условий для нормальной жизнедеятельности всех организмов [21]. Тем удивительнее кажется тот факт, что клетка, подвергаясь воздействию многочисленных экзогенных и эндогенных генотоксических факторов, в подавляющем большинстве случаев сохраняет целостность генома и жизнеспособность. Было подсчитано, что в каждой из $\sim 10^{13}$ клеток организма человека в течение дня происходят десятки тысяч повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [31]. В то время как часть повреждений ДНК является преимущественно результатом естественного метаболизма клеток или репликации [23, 31], они также могут быть вызваны экзогенными факторами, такими как ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, природные и искусственные мутагены, ионы тяжёлых металлов и химиопрепараты [19]. Очевидно, что нарушения репарации повреждений ДНК могут инициировать возникновение мутаций, становиться причиной нестабильности генома [19, 23]. Это в свою очередь может явиться одним из факторов, обуславливающих дефекты развития, стать причиной возникновения злокачественных и нейродегенеративных заболеваний, иммунодефицитных состояний, бесплодия, а также обусловить повышенную чувствительность к действию экзогенных факторов (например, ультрафиолетового и ионизирующего излучения) [21, 50]. Поскольку именно нестабильность генома — одна из фундаментальных особенностей злокачественных новообразований [52], становится очевидным, что подобные генетические поломки могут обладать и канцерогенным потенциалом [18].

Система репарации ДНК — поддержание генетической стабильности и противоопухолевый барьер

Для сохранения целостности генома в ходе эволюции в клетках сформировался комплекс механизмов, который устраняет многочисленные повреждения ДНК и тем самым предотвращает накопление и передачу изменённого генетического материала в дочерние клетки [16]. Данный комплекс в англоязычной литературе получил название DDR (от англ. DNA Damage Response — ответ на повреждение ДНК) [43]. Данная система производит постоянное мониторирование целостности генома и по мере необходимости активирует комплексы факторов

репарации [33].

Показано, что приобретённые и наследственные дефекты в системе репарации повреждений ДНК могут обуславливать предрасположенность к злокачественным новообразованиям, инициируя как сохранение мутаций в геноме, так и последующее выживание мутантных (то есть потенциально опухолевых) клеток вследствие ослабления программы апоптоза [42]. Пролиферация генетически изменённых клеток с дефектами в системе DDR будет способствовать неуклонному увеличению частоты мутаций и усиливать их генетическую нестабильность [20, 21].

Клинические синдромы, обусловленные дефектами репарации повреждений ДНК

В настоящее время выявлено достаточное количество синдромов генетической нестабильности, обусловленных дефектами репарации ДНК и сопровождающихся гиперчувствительностью к воздействию генотоксических факторов, а также повышенной частотой развития злокачественных новообразований [6]. Высокая частота хромосомных аберраций у данной группы пациентов позволила сгруппировать их и рассматривать как «синдром повышенной ломкости хромосом».

К примеру, у больных атаксией-телеангиэктазией, помимо нарушения координации движений и дилатации микрососудов кожи и склер, присутствуют иммунодефицит, повышенная частота развития злокачественных новообразований (лимфом), а также гиперчувствительность к воздействию ионизирующего излучения [37]. В основе последних трёх клинических признаков лежит мутация гена *ATM* (*Ataxia-Telangiectasia Mutated*), обуславливающая неспособность протеинкиназы ATM участвовать в репарации повреждений ДНК путём фосфорилирования белков хроматина — гистонов, остановки клеточного цикла в G1-, S- или G2-фазе (вследствие активации так называемых чек-пойнтов) и привлечения факторов репарации к участкам повреждений ДНК, в частности двунитевым разрывам, индуцируемым ионизирующим излучением [26].

Герминальные гомозиготные мутации генов *MRE11* и *NBS1*, кодирующих одноимённые белки, которые входят в состав нуклеозного комплекса MRN, состоящего из *Mre11*, *Rad50* и *Nbs1*, также сопровождаются предрасположенностью к злокачественным новообразованиям (особенно лимфомам),

комбинированным иммунодефицитным состоянием, повышенной чувствительностью к ионизирующему излучению и высокой нестабильностью генома [19].

В частности, синдром хромосомной нестабильности, в основе которого лежат мутации гена *NBS1*, именуется ниймегенским синдромом (Nijmegen Breakage Syndrome — от названия голландского города Ниймеген, где синдром был впервые описан в университетской клинике в 1981 г.) и характеризуется микроцефалией, комбинированным первичным иммунодефицитом, повышенной чувствительностью к радиоактивному излучению и высоким риском развития злокачественных новообразований лимфоидной ткани [55]. В основе заболевания лежит мутация гена *NBS1*, который кодирует синтез белка нибрина, входящего в состав белкового комплекса MRN, участвующего в восстановлении разрывов двунитовой ДНК, которые индуцированы ионизирующим излучением или нормальными процессами — мейотическими реакциями и митотической VDG реаранжировкой в зрелых лимфоцитах. На основе восстановленной впоследствии ДНК происходит синтез разнообразных специфических антител, Т-клеточных рецепторов. Нарушение данных процессов обеспечивает основную клиническую составляющую данного синдрома: повышенную частоту развития злокачественных новообразований, высокую чувствительность к ионизирующему излучению и первичный комбинированный иммунодефицит. Процессы, напоминающие рекомбинацию генов иммуноглобулинов у пациентов с ниймегенским синдромом, также происходят при созревании нейронов головного мозга, что, вероятно, и вызывает микроцефалию и отставание в умственном развитии [8, 55].

К наследственным заболеваниям, обусловленным дефектами процессов репарации повреждений ДНК и хромосомной нестабильностью, относится синдром Блума, основные клинические признаки которого — повышенная фоточувствительность кожи, проявляющаяся даже после минимального воздействия солнечного света, нарушения иммунного статуса, частые инфекции дыхательных путей и органов желудочно-кишечного тракта, а также высокий риск развития злокачественных новообразований кровяной системы. В основе большинства вышеперечисленных признаков и высокой частоты хромосомных aberrаций лежит недостаточность фермента ДНК ли-

газы I, приводящая к повышенному уровню обмена сестринских хроматид [12, 54].

Также известен синдром Вернера — аутомно-рецессивное состояние с нарушением синтеза белка WRN. У пациентов с данным дефектом отмечают признаки преждевременного старения, связанные с повышенной нестабильностью генома, и высокую частоту злокачественных новообразований [38].

Герминальные гетерозиготные мутации генов *BRCA1* и *BRCA2* обычно сопровождаются нарушениями механизмов гомологичной рекомбинации ДНК, что обуславливает повышенную частоту рака молочной железы и яичников, а также рака желудка, предстательной железы и меланомы [21].

Врожденные гетерозиготные мутации генов *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2*, которые кодируют одноименные белки, участвующие в эксцизионной репарации непарных оснований, входящие в систему MMR (mismatch repair), также обуславливают повышенный риск развития злокачественных новообразований. В данном случае речь идет о синдроме Линча, характеризующемся высоким риском развития опухолей толстой кишки (наследственная форма неполипозного колоректального рака) [34]. Поскольку система MMR участвует в основном в исправлении ошибок, возникающих в процессе репликации, становится вполне объяснимой повышенная частота развития злокачественных новообразований кишечника у людей с дефектами системы MMR. Клетки с высоким пролиферативным потенциалом (эпителий кишечника) будут быстрее аккумулировать набор генетических поломок по сравнению с медленно делящимися клетками. Гомозиготные мутации вышеуказанных генов приводят к полной инактивации системы MMR, что сопровождается быстрым накоплением ошибок репликации, и, следовательно, риску новообразований ещё во внутриутробном возрасте (нейрофиброматоз, лимфомы, лейкозы и пр.) [49].

Герминальные гетерозиготные мутации некоторых компонентов системы вырезания поврежденных нуклеотидов, именуемой NER (от англ. Nucleotide Excision Repair), приводят к развитию пигментной ксеродермы, характеризующейся повышенной чувствительностью к ультрафиолетовому облучению и развитием множественных опухолей открытых участков кожи [9]. В настоящее время выявлены мутации нескольких генов, наблюдаемых у больных пигментной

ксеродермой, — ХРА, ХРВ, ХРС, ХРД, ХРФ и ХРГ, обуславливающие, таким образом, несколько типов данного заболевания (А-Г).

Вышеперечисленные клинические синдромы и заболевания наглядным образом иллюстрируют важную роль системы репарации ДНК в поддержании целостности генома, а также тесную зависимость между ошибками/дефектами в системе репарации повреждений ДНК и высоким риском развития злокачественных заболеваний.

Система репарации повреждений ДНК и терапия злокачественных новообразований

Несмотря на многообразие химиопрепаратов, существующих на сегодняшний день в арсенале практического врача-онколога, одним из основных механизмов их действия (а в ряде случаев — единственным) является индукция повреждений ДНК с последующей гибелью клеток вследствие невозможности их репарации.

К примеру, воздействие ионизирующего излучения приводит к образованию одно- и двунитевых разрывов ДНК, которые «исправляются» по механизмам пострепликативной репарации (негомологичная и гомологичная рекомбинация).

Аналогичным действием обладают ингибиторы топоизомераз I и II типов. Топоизомеразы — ферменты, катализирующие изменение топологии ДНК путём временного разрыва одной (топоизомеразы I типа) или обеих (топоизомеразы II типа) нитей ДНК, переноса через брешь другой нити ДНК и последующей репарации данной бреши ДНК [3]. К ингибиторам топоизомеразы I типа относят камптотecin и его синтетические аналоги иринотекан и топотекан, блокирующие репликацию ДНК посредством блокады соответствующего фермента, в норме «ослабляющего напряжение» в перекрученной спирали ДНК, образующейся в результате действия фермента хеликазы, расплетающей спираль ДНК в процессе клеточного деления. Результатом действия ингибиторов топоизомеразы I типа становится перекручивание молекулы ДНК, что влечёт за собой повреждение спирали ДНК и последующее образование разрывов [3]. Это замедляет или делает невозможным деление опухолевых клеток при наличии соответствующих дефектов репарации повреждений ДНК. Камптотeciны считают одними из наиболее перспективных современных противоопухолевых средств, их успешно используют при лечении рака яичника, пер-

вичной опухоли и метастазов при колоректальном раке и др.

Примером ингибитора топоизомеразы II типа служит этопозид, противоопухолевая активность которого также обусловлена рядом других механизмов: индукцией образования свободных радикалов, дополнительно вызывающих повреждение ДНК, подавлением включения тимидина в ДНК, блокадой клеточного цикла в фазах S-G2 клеточного цикла и др. [41].

В настоящее время этопозид и его аналоги применяют как при монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками при лечении многих злокачественных новообразований (немелкоклеточного рака лёгкого, рака желудка, яичников, молочной железы, остроугольного миелобластного лейкоза и пр.).

Способность ингибировать активность топоизомеразы II типа была также выявлена у противоопухолевых препаратов, относящихся к группе антрациклинов (препараты доксорубицина, идарубицина и эпирубицина, а также их полусинтетических аналогов — даунорубицина и карминомицина). Тем не менее, основной противоопухолевой эффект препаратов данной группы обусловлен их способностью интеркалировать ДНК (то есть встраиваться между двумя нитями молекулы ДНК за счёт реакции с пуриновым и пиримидиновым основаниями). Образование одно- и двунитевых разрывов ДНК в клетках, подвергшихся воздействию препаратов данной группы, обусловлено их способностью генерировать образование свободных радикалов, усиливающих повреждение ДНК. Спектр использования препаратов данной группы в практической онкологии достаточно широк и включает рак молочной железы, желудка, пищевода, поджелудочной железы, щитовидной железы, злокачественные новообразования лимфоидной системы, некоторые разновидности сарком и др.

Механизм действия алкилирующих агентов также обусловлен повреждающим действием на структуру ДНК — образованием прочных ковалентных связей с цепочкой ДНК, что способствует ошибкам считывания информации и, как следствие, подавлению синтеза соответствующих данному коду белков. Примерами лекарственных веществ из данной группы служат циклофосфан, эмбихин, препараты нитрозомочевины.

Препараты платины (цисплатин и пр.) по механизму действия напоминают алки-

лирующие агенты, взаимодействуют с ДНК и нарушают её структуру и функции.

Таким образом, терапевтический эффект вышеперечисленных химиопрепаратов и радиотерапии, а также частота побочных эффектов от их применения будут обусловлены различиями в способности опухолевых и нормальных клеток репарировать соответствующие типы повреждений ДНК. Важно отметить, что относительная селективность действия химио- и радиотерапии может быть обусловлена именно несостоятельностью процессов репарации индуцированных повреждений ДНК в опухолевых клетках (следует также учитывать более высокий пролиферативный индекс в опухолевых клетках по сравнению с нормальными клетками). Это в свою очередь позволяет говорить о том, что мутации в геноме опухолевых клеток, затрагивающие систему контроля генетической стабильности, могут быть перспективными мишенями для усиления эффективности проводимой химио- и радиотерапии.

Описанная ниже концепция «синтетической летальности» подтверждает правомочность данного положения вещей и создаёт предпосылки для изучения ингибиторов репарации повреждений ДНК в качестве агентов для повышения чувствительности злокачественных новообразований к химио- и радиотерапии. Кроме того, учитывая тот факт, что часть опухолевых клеток уже имеет определённые нарушения в системе репарации повреждений ДНК, подавление «спасательных» (то есть резервных) путей репарации с помощью соответствующих ингибиторов позволяет их рассматривать в качестве перспективных средств монотерапии злокачественных новообразований [16].

Ингибиторы PIKK-киназ

АТМ и АТР — ключевые киназы, запускающие активацию DDR в ответ на повреждение ДНК [1, 51]. По этой причине АТМ и АТР, а также активируемые данными PIKK-киназами сигнальные пути были выбраны в качестве мишеней для потенцирования противораковой терапии. Первым ингибитором киназ АТМ и АТР, повышающим химио- и радиочувствительность клеток, оказался кофеин [48]. Он обладал губительным действием на клетки с мутациями гена p53 [44]. Вскоре был обнаружен KU-55933, который ингибировал избирательно АТМ, вызывал сенсibilизацию клеток к ионизирующему излучению наравне с ингибиторами топоизомеразы II.

Сочетание этого препарата с рапамицином (ингибитором mTOR) продемонстрировало более сильный антипролиферативный эффект, чем у каждого препарата в отдельности [28]. Для киназы АТР был получен ингибитор γ -схизандрин (схизандрин Б), ингибирующий АТР-зависимые пути и предотвращающий активацию BRCA1- и CHK1-зависимых путей репарации повреждений ДНК (см. ниже) [40].

Ингибиторы киназ CHK1 и CHK2

CHK1 и CHK2 служат связующим звеном между киназами АТМ и АТР и белковыми комплексами, непосредственно принимающими участие в процессах репарации ДНК. Эти киназы координируют процессы, происходящие по мере продвижения по клеточному циклу, играя роль своеобразного «переключателя» между репарацией и апоптозом. Ингибиторы CHK1 способны вызывать апоптоз в клетках с мутацией в гене tp53 в ответ на воздействие цитотоксических препаратов и излучения. Лидамицин (находится на 2-й стадии клинических исследований) способен индуцировать двунитевые разрывы, действует избирательно на p53-/- клетки из-за недостаточности в них CHK1-опосредованных G2/M чек-пойнтов [10].

Ингибиторы метилтрансфераз

Эпигенетические модификации занимают особое место в регуляции ключевых клеточных процессов, включая репарацию ДНК. Двумя наиболее важными факторами с данной точки зрения являются посттранскрипционные модификации гистонов и метилирование ДНК. Оба механизма задействованы в канцерогенезе и прогрессировании опухолей [24].

Чрезмерная экспрессия ДНК-метилтрансфераз была обнаружена в опухолях различного гистологического происхождения [11, 30, 35]. На сегодняшний день известно несколько классов ингибиторов метилтрансфераз, успешно применяемых в лечении ряда заболеваний крови, таких как миелодиспластический синдром. Механизм действия большинства препаратов (5-Aza, zebularine и т.д.) обусловлен встраиванием в ДНК с последующим ковалентным связыванием метилтрансфераз [47]. Сформированные шивки фермента с ДНК, находящиеся в непосредственной близости от двунитевых разрывов ДНК, существенным образом затрудняют последующую репарацию таких повреждений, что способствует сенсibilизации клеток к ионизирующему излучению [24]. По этой причине

комбинации стандартной химиотерапии с ингибиторами метилтрансфераз являются привлекательной стратегией преодоления химиорезистентности [7].

Ингибиторы гистон-деацетилаз (HDACi)

Ингибиторы гистон-деацетилаз (HDACi) — противоопухолевые препараты иного класса, реализующие свои эффекты на эпигенетическом уровне. В настоящее время известно 18 типов гистондеацетилаз млекопитающих. Действие гистон-деацетилаз не ограничено посттранскрипционными модификациями гистонов и ремоделированием хроматина, а также распространяется на процессы дифференцировки клеток, эмбриогенеза, клеточного метаболизма и иммунного ответа [17]. Было установлено, что филогенетически гистоны не являются первичным субстратом гистондеацетилаз, в качестве их субстратов выступает более 50 белков, среди которых шапероны, белки репарации, апоптоза и различные сигнальные молекулы [10]. Существуют две основные гипотезы сенсibilизации опухолевых клеток к ионизирующему излучению при комбинации с HDACi [53]. Во-первых, хотя HDACi сами не вызывают двуниевые разрывы ДНК, механизм их действия обусловлен гиперацетилированием гистонов, что приводит к изменению структуры хроматина и, таким образом, повышению уязвимости хроматина к повреждающим агентам. Во-вторых, HDACi подавляют экспрессию белков репарации (Ku86, BRCA1 и Rad51) [2, 58]. За последние 10 лет проведено более 490 клинических испытаний препаратов данного класса, результатом которых стало внедрение в практическую онкологию таких препаратов, как zolanza (вориностат) и istodax (ромидепсин), для лечения пациентов с Т-клеточной лимфомой кожи [16].

Таргетные препараты, оказывающие влияние на процессы репарации ДНК

Наибольший интерес в этом отношении представляет группа ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR — от англ. Epidermal Growth Factor Receptors), которые показали хорошие результаты при немелкоклеточном раке лёгкого и глиобластомах, где гиперэкспрессия данного белка коррелировала с резистентностью к проводимой радиотерапии. Механизм сенсibilизации к ионизирующему излучению с помощью ингибиторов EGFR оказался многогранен [32]. Во-первых, он тормозил активацию и связывание EGFR с ДНК-зависимой протеинкиназой (DNA-ПК), что

предотвращало гиперактивацию этого ключевого фермента, участвующего в репарации двуниевых разрывов ДНК путём негомологичного соединения концов (NHEJ) [29]. Во-вторых, ингибировал транспорт BRCA1 из цитоплазмы к участкам повреждения, а также выключал последующую активацию ERK1/2, что существенным образом снижало эффективность процесса гомологичной рекомбинации [27]. Препараты данного класса — иресса (гефитиниб) и тарцева (эрлотиниб) — успешно применяют в комбинированном лечении и монотерапии при немелкоклеточном раке лёгкого [13].

Исследования последних лет показывают, что ингибиторы протеосомной деградации белков также способны влиять на процессы репарации, в частности на процессы гомологичной рекомбинации. Murakawa и соавт. в своём исследовании продемонстрировали, что протеосомные ингибиторы существенным образом снижают эффективность гомологичной рекомбинации [39]. Возможно, это связано с истощением пула убиквитин-лигаз, служащих как метками для протеосомной деградации белка, так и инициаторами начала гомологичной рекомбинации [25].

В 2005 г. двумя группами исследователей было выявлено, что клеточные линии с мутациями генов *BRCA-1* и *BRCA-2* имеют высокую чувствительность к ингибиторам поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), что послужило основанием для клинических исследований по эффективности использования данных препаратов в качестве монотерапии при злокачественных новообразованиях с дефектами в системе репарации ДНК [4, 15]. Повышенная чувствительность данной группы злокачественных новообразований к ингибиторам PARP не случайна и имеет объяснимый механизм. Было установлено, что ингибирование активности PARP в клетках приводит к нарушению репарации и накоплению одностневых разрывов ДНК, которые в S-фазу посредством процесса репликации трансформируются в двуниевые разрывы ДНК [46]. Репарация таких повреждений происходит преимущественно по пути гомологичной рекомбинации. Однако опухолевые клетки, имеющие наследственные дефекты в системе гомологичной рекомбинации ДНК, а именно нефункциональные белки BRCA-1 и/или BRCA-2, не способны осуществлять репарацию таких повреждений, что приводит к гибели опухолевых клеток [57].

ЛИТЕРАТУРА

Данный механизм основан на концепции «синтетической летальности», согласно которой наличие мутации в одном из двух «летальных» генов никак не отражается на жизнедеятельности клеток, однако мутации в обоих «летальных» генах приводят к их гибели [22]. Химиопрепараты, разработанные с учётом данной концепции, должны вызывать гибель исключительно опухолевых клеток с мутациями в таких «летальных генах».

Группа злокачественных новообразований, потенциально восприимчивых к ингибиторам PАРР, не ограничивается мутациями *BRCA-1* и *BRCA-2*. К данной группе следует отнести клетки, имеющие мутации в гене *PTEN* [36], а также *PALB-2*-дефицитные клетки [5]. Существует мнение, что все опухоли, имеющие дефекты в системе репарации ДНК по пути гомологичной рекомбинации, будут чувствительны к ингибиторам PАРР [56].

Дальнейшие исследования показали, что *BRCA-1*-опосредованные дефекты в системе гомологичной рекомбинации встречаются гораздо чаще (в частности, их обнаруживают у больных раком молочной железы без отягощённого семейного анамнеза), что существенным образом расширяет группу пациентов, чувствительных к проведению химиотерапии, индуцирующей образование разрывов ДНК в опухолевых клетках. Выявление неспособности опухолевых клеток к гомологичной рекомбинации *in vitro* после воздействия различных видов ДНК-повреждающих агентов было предложено в качестве одного из критериев индивидуального выбора химиопрепаратов с максимальной терапевтической эффективностью [44].

Таким образом, нарушения в механизмах системы репарации играют важную роль в канцерогенезе, но в то же время могут обуславливать высокую чувствительность больных с вышеупомянутыми генетическими дефектами к проводимой химио- и радиотерапии, индуцирующей, как известно, различные типы повреждений ДНК. Именно этот факт открывает перспективы для поиска и использования новых противоопухолевых препаратов, нацеленных на повышение химио- и радиочувствительности злокачественных новообразований посредством их воздействия на систему репарации повреждений ДНК.

Работа частично финансировалась грантами

РФФИ №13-04-00255А и РФФИ №14-04-32304 мол_а

1. Abraham R.T. Cell cycle checkpoint signaling through the ATM and ATR kinase // *Genes Dev.* – 2001. – Vol. 15. – P. 2177–2196.
2. Adimoolam S., Sirisawad M., Chen J. et al. HDAC inhibitor PCI-24781 decreases RAD51 expression and inhibits homologous recombination // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, N 49. – P. 19 482–19 487.
3. Bailly C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs // *Curr. Med. Chem.* – 2000. – Vol. 7, N 1. – P. 39–58.
4. Bryant H.E., Schultz N., Thomas H.D. et al. Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 913–917.
5. Buisson R., Dion-Côté A.M., Coulombe Y. et al. Cooperation of breast cancer proteins PALB2 and piccolo *BRCA2* in stimulating homologous recombination // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1247–1254.
6. Cadet J., Berger M., Douki T., Ravanat J.L. Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 131. – P. 1–87.
7. Cameron E.E., Bachman K.E., Myohanen S. et al. Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer // *Nat. Genet.* – 1999. – Vol. 21. – P. 103–107.
8. Chrzanoska K.H., Gregorek H., Dembowska-Bagińska B. et al. Nijmegen breakage syndrome (NBS) // *Orph. J. Rare Dis.* – 2012. – Vol. 7. – P. 13.
9. Cleaver J.E. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair // *Nat. Rev. Cancer.* – 2005. – Vol. 5. – P. 564–573.
10. Dai Y., Grant S. New insights into Checkpoint kinase 1 (Chk1) in the DNA damage response (DDR) signaling network: rationale for employing Chk1 inhibitors in cancer therapeutics // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, N 2. – P. 376–383.
11. Eads C.A., Danenberg K.D., Kawakami K. et al. CpG island hypermethylation in human colorectal tumors is not associated with DNA methyltransferase overexpression // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, N 10. – P. 2302–2306.
12. Ellis N.A., German J. Molecular genetics of Bloom's syndrome // *Hum. Mol. Gen.* – 1996. – Vol. 5. – P. 1457–1463.
13. Emery I., Battelli C., Auclair P.L. et al. Response to gefitinib and erlotinib in Non-small cell lung cancer: a retrospective study // *BMC Cancer.* – 2009. – Vol. 9. – P. 333.
14. Farmer H., McCabe N., Lord C.J. et al. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy // *Nature.* – 2005. – Vol. 434. – P. 917–921.
15. Friedberg E.C., Walker G.C., Siede W., Schultz R.A. DNA repair and mutagenesis. 2nd ed. – ASM Press, Washington, DC, 2006. – 1118 p.
16. Gabrielli B., Brooks K., Pavey S. Defective cell cycle checkpoints as targets for anti-cancer therapies // *Front. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 3. – P. 9.
17. Gryder B.E., Sodji Q.H., Oyeler A.K. Targeted cancer therapy: giving histone deacetylase inhibitors all they need to succeed // *Future Med. Chem.* – 2012. – Vol. 4, N 4. – P. 505–524.
18. Hartlerode A.J., Scully R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells // *Biochem. J.* – 2009. – Vol. 423. – P. 157–168.
19. Hoeijmaker J.H.J. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer // *Nature.* – 2001. – Vol. 411. – P. 366–374.
20. Jackson S.P. Sensing and repairing double-strand breaks // *Carcinogenesis.* – 2002. – Vol. 23, N 5. – P. 687–696.

21. Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease // *Nature*. — 2009. — Vol. 461. — P. 1071-1078.
22. Kaelin W.G.Jr. The concept of synthetic lethality in the context of anticancer therapy // *Nat. Rev. Cancer*. — 2005. — Vol. 5. — P. 689-698.
23. Khanna K.K., Jackson S.P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection // *Nat. Genet.* — 2001. — Vol. 27. — P. 247-254.
24. Kim H.J., Kim J.H., Chie E.K. et al. DNMT (DNA methyltransferase) inhibitors radiosensitize human cancer cells by suppressing DNA repair activity // *Radiat. Oncol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 39.
25. Kisselev A.F., van der Linden W.A., Overkleeft H.S. Proteasome inhibitors: an expanding army attacking a unique target // *Chem. Biol.* — 2012. — Vol. 19, N 1. — P. 99-115.
26. Lavin M.F. Ataxia-telangiectasia: from a rare disorder to a paradigm for cell signalling and cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9, N 10. — P. 759-769.
27. Li L., Wang H., Yang E.S. et al. Erlotinib attenuates homologous recombination/repair of chromosomal breaks in human breast cancer cells // *Cancer Res.* — 2008. — Vol. 68, N 22. — P. 9141-9146.
28. Li Y., Yang D.Q. The ATM inhibitor KU-55933 suppresses cell proliferation and induces apoptosis by blocking Akt in cancer cells with overactivated Akt // *Mol. Cancer Ther.* — 2010. — Vol. 9. — P. 113-125.
29. Liccardi G., Hartley J.A., Hochhauser D. EGFR nuclear translocation modulates DNA repair following cisplatin and ionizing radiation treatment // *Cancer Res.* — 2011. — Vol. 71, N 3. — P. 1103-1114.
30. Lin R.K., Hsu H.S., Chang J.W. et al. Alteration of DNA methyltransferases contributes to 5'CpG methylation and poor prognosis in lung cancer // *Lung Cancer*. — 2007. — Vol. 55, N 2. — P. 205-213.
31. Lindahl T., Barnes D.E. Repair of endogenous DNA damage // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* — 2000. — Vol. 65. — P. 127-133.
32. Ljungman M. Targeting the DNA damage response in cancer // *Chem. Rev.* — 2009. — Vol. 109, N 7. — P. 2929-2950.
33. Lord C.J., Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy // *Nature*. — 2012. — Vol. 481. — P. 287-294.
34. Lynch H.T., Lynch P.M., Lanspa S.J. et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications // *Clin. Genet.* — 2009. — Vol. 76, N 1. — P. 1-18.
35. Manoharan M., Ramachandran K., Soloway M.S., Singal R. Epigenetic targets in the diagnosis and treatment of prostate cancer // *Int. Braz. J. Urol.* — 2007. — Vol. 33, N 1. — P. 11-18.
36. McEllin B., Camacho C.V., Mukherjee B. et al. PTEN loss compromises homologous recombination repair in astrocytes: implications for glioblastoma therapy with temozolomide or poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors // *Cancer Res.* — 2010. — Vol. 70. — P. 5457-5464.
37. McKinnon P.J. ATM and ataxia telangiectasia // *EMBO Rep.* — 2004. — Vol. 5 — P. 772-776.
38. Mohaghegh P., Hickson I.D. DNA helicase deficiencies associated with cancer predisposition and premature ageing disorders // *Hum. Mol. Gen.* — 2001. — Vol. 10. — P. 741-746.
39. Murakawa Y., Sonoda E., Barber L.J. et al. Inhibitors of the proteasome suppress homologous DNA recombination in mammalian cells // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67, N 18. — P. 8536-8543.
40. Nishida H., Tatewaki N., Nakajima Y. et al. Inhibition of ATR protein kinase activity by schisandrin B in DNA damage response // *Nucl. Acids Res.* — 2009. — Vol. 37. — P. 5678-5689.
41. Nitiss J.L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy // *Nat. Rev. Cancer*. — 2009. — Vol. 9, N 5. — P. 338-350.
42. Pardo B., Gomez-Gonzalez B., Aguilera A. DNA repair in mammalian cells: DNA double-strand break repair: how to fix a broken relationship // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2009. — Vol. 66. — P. 1039-1056.
43. Polo S.E., Jackson S.P. Dynamics of DNA damage response proteins at DNA breaks: a focus on protein modifications // *Genes Dev.* — 2011. — Vol. 25. — P. 409-433.
44. Powell S.N., DeFrank J.S., Connell P. et al. Differential sensitivity of p53(-) and p53(+) cells to caffeine-induced radiosensitization and override of G2 delay // *Cancer Res.* — 1995. — Vol. 55. — P. 1643-1648.
45. Powell S.N., Kachnic L.A. Therapeutic exploitation of tumor cell defects in homologous recombination // *Anticancer Agents Med. Chem.* — 2008. — Vol. 8, N 4. — P. 448-460.
46. Saleh-Gohari N., Bryant H.E., Schultz N. et al. Spontaneous homologous recombination is induced by collapsed replication forks that are caused by endogenous DNA single-strand breaks // *Mol. Cell. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 7158-7169.
47. Santi D.V., Norment A., Garrett C.E. Covalent bond formation between aDNA-cytosine methyltransferase and DNA containing 5-azacytosine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1984. — Vol. 81. — P. 6993-6997.
48. Sarkaria J.N., Busby E.C., Tibbetts R.S. et al. Inhibition of ATM and ATR kinase activities by the radiosensitizing agent, caffeine // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 4375-4382.
49. Silva F.C., Valentin M.D., Ferreira Fde O. et al. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review // *Sao Paulo Med. J.* — 2009. — Vol. 127, N 1. — P. 46-51.
50. Sinha R.P., Häder D.P. UV-induced DNA damage and repair: a review // *Photochem. Photobiol. Sci.* — 2002. — Vol. 1. — P. 225-236.
51. Stracker T.H., Roig I., Knobel P.A., Marjanović M. The ATM signaling network in development and disease // *Front Genet.* — 2013. — Vol. 4. — P. 37.
52. Stratton M.R., Campbell P.J., Futreal P.A. A comprehensive overview of cancer-predisposing mutations and advances in cancer genetics // *Nature*. — 2009. — Vol. 458. — P. 719-724.
53. Verwer K., Hiong A., Karagiannis T.C., Liccardi P.V. Histone deacetylase inhibitors (HDACi): multitargeted anticancer agents // *Biologics.* — 2013. — Vol. 7. — P. 47-60.
54. Wang X.W., Tseng A., Ellis N.A. et al. Functional interaction of p53 and BLM DNA helicase in apoptosis // *J. Biol. Chem.* — 2001. — Vol. 276. — P. 3294-3295.
55. Weemaes C.M., Hustinx T.W., Scheres J.M. et al. A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome // *Acta Paediatr. Scand.* — 1981. — Vol. 70. — P. 557-564.
56. Wiltshire T.D., Lovejoy C.A., Wang T. et al. Sensitivity to poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibition identifies ubiquitin-specific peptidase 11 (USP11) as a regulator of DNA double-strand break repair // *JBC.* — 2010. — Vol. 285, N 19. — P. 14 565-14 571.
57. Yélamos J., Farrés J., Llacuna L. et al. PARP1 and PARP2: new players in tumour development // *Am. J. Cancer Res.* — 2011. — Vol. 1, N 3. — P. 328-346.
58. Zhang Y., Carr T., Dimtchev A. et al. Attenuated DNA damage repair by trichostatin A through BRCA1 suppression // *Radiat. Res.* — 2007. — Vol. 168, N 1. — P. 115-124.