

УДК 575.113:616.831-006.484:615.28

Поліморфізм глутатіонтрансфераз в гліомах головного мозку людини та їх значення для прогнозу ефективності хіміотерапії

Васильєва І.Г., Розуменко В.Д., Главацький О.Я., Чопик Н.Г., Олексенко Н.П., Галанта О.С., Цюбко О.І., Сніцар Н.Д.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Вступ. Проблема комплексного лікування злоякісних пухлин головного мозку найбільш складна в нейрохірургії. Гліоми головного мозку погано піддаються впливу хіміо-, радіотерапії та інших лікувальних заходів, що свідчить про високий ступінь їх резистентності. З даними експериментальних та клінічних досліджень хіміорезистентність пухлин може формуватися щодо окремих цитостатиків і кількох протипухлинних препаратів та, як правило, базується на зміні генетичного апарату клітин пухлин з ампліфікацією генів або підвищенням рівня їх експресії.

З метою розробки засобів ефективного коригування та усунення хіміорезистентності потрібний детальний аналіз відомих сьогодні чинників резистентності та механізмів її виникнення. Одними з найважливіших механізмів формування резистентності, визначення яких під час проведення комплексної терапії у нейроонкологічних хворих дозволить покращити результати лікування, а саме — підвищити якість їх життя та показники виживання, є певні ферментні системи захисту організму. Ці системи утилізують токсичні речовини шляхом перетворення у водорозчинну форму, що допомагає їх виведенню.

Зміни рівня глутатіону та продуктів його метаболізму є основою для зменшення активності деяких цитостатиків шляхом їх внутрішньоклітинної детоксикації. Основну роль у захисті клітин від ксенобіотиків системою глутатіону, безсумнівно, відіграють ферменти глутатіон S-трансферази (GST). За їх допомогою знешкоджуються численні органічні сполуки різних класів — токсичні речовини, цитостатики, канцерогени, мутагени, лікарські засоби тощо [14]. Глутатіон S-трансферази каталізують процес зв'язування глутатіону з цими сполуками. Внаслідок реакції утворюються менш токсичні кон'югати, які легше виводяться з організму [3].

Гени GST, що включають класи м'ю (GSTM), пі (GSTP) та тета (GSTT), кодують різні ізоформи глутатіон S-трансфераз. Генетичні відмінності в експресії генів та активності ферментів GST пов'язані з наявністю поліморфних алелей, які кодують ці ферменти. Генетичний поліморфізм глутатіон S-трансфераз класів тета (GSTT1) та м'ю (GSTM1) є наслідком делеції гену. Тому у людини виявляють два різні генотипи: GSTT1- та GSTM1-позитивний з активною формою ферментів, а також GSTT1“0” та GSTM1“0” з відсутністю експресії [15]. Генетичний поліморфізм глутатіон S-трансфераз класу пі (GSTP1) є наслідком заміни одного нуклеотиду у положенні 105, що спричиняє заміну амінокислоти ізольцину на валін, а також амінокислоти аланін на амінокислоту валін в кодоні 114. Перша точкова мутація дуже знижує активність ферменту, оскільки локалізується на його гідрофобному субстрат-зв'язувальному сайті [2].

Проте, тільки деякі випадки генетичного поліморфізму ізоензимів пов'язані з канцерогенезом. Так, за даними молекулярних епідеміологічних досліджень було встановлено, що індивідууми з генними делеціями GSTM1“0”, GSTT1“0” та мутаціями GSTP1“B” (Phe¹⁰⁵ Val) найбільш чутливі до генотоксичних хімічних речовин [1, 7, 14]. З іншого боку, гіперекспресію ізоензимів GST при онкологічних захворюваннях пов'язують з неефективністю хіміотерапії та низькими показниками виживання пацієнтів. У зв'язку з цим, застосування інгібіторів GST (етакринова кислота, тетрациклін, хінін та ін.), за даними деяких авторів [11], дозволяє підвищити ефективність хіміотерапії. Таким чином, склад та рівень експресії глутатіон S-трансфераз в різних тканинах визначають, з одного боку, чутливість до хімічного канцерогенезу, з іншого, відповідь на хіміотерапію.

З огляду на це, стає зрозумілою важливість визначення генотипів тканини пухлин відносно генів ізоензимів глутатіонтрансфераз: GSTM, GSTT, GSTP. Крім того, у проведених раніше дослідженнях показані більш значні варіації (до 100-кратних) ензиматичної активності в одному органі чи тканині у різних індивідуумів, ніж це визначається відомих генетичним поліморфізмом [5], тому важливе значення має також дослідження загальної активності глутатіонтрансфераз як показника ступеню детоксикації канцерогенів та/або хіміотерапевтичних засобів.

Таким чином, з метою вирішення проблеми підбору ефективної терапії для лікування пацієнтів з пухлинами головного мозку ми вивчили генотипи GSTM1 та GSTT1, рівень експресії GSTP1, а також загальну активність глутатіон S-трансфераз в тканині гліом різного ступеня злоякісності.

Матеріали і методи дослідження. Об'єктом дослідження була тканина пухлин головного мозку (80 зразків: 10 астроцитом фібрилярно-протоплазматичних, 19 — анапластичних, 37 гліобластом, 9 олігодендроастроцитом анапластичних, 5 олігодендрогліом анапластичних). Матеріал для дослідження забирали безпосередньо під час операції. Протягом 1 год після видалення тканину відмивали від крові та суспендували в середовищі Ігла. Отриману суспензію заморожували у рідкому азоті і у такому вигляді зберігали до моменту використання.

Активність глутатіонтрансфераз визначали за загальноприйнятим методом [8]. До складу інкубаційної суміші входили цитозоль тканини пухлин в 0,1 моль калій-фосфатному буфері, рН 7,0 (1:10, маса:об'єм), відновлений глутатіон (1 ммоль) та розчин 1-Cl-2,4-динітробензолу (1-Cl-2,4-DNB) в спирті (1 ммоль). Утворення забарвленого продукту реакції трансферази реєстрували у порівнянні з контролем на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 346 нм. Активність ферменту обчислювали, виходячи з величини коефіцієнту молярної екстинкції.

Геномну ДНК виділяли з зразків пухлин мозку з використанням наборів для виділення ДНК (“ДНК-сорт Б”, “Амплісенс”, Росія).

Генотипування з виявлення генів GSTM1 та GSTT1 здійснювали шляхом ланцюгової реакції з полімеразою (ЛРП). Ампліфікацію виконували з використанням праймерів: 5'-GAGATGAAGTCCTCAGA-3' та 5'-GCTTCACGTGTTATGGAGGTT-3' — для GSTM1, 5'-ATGTGACCCTGCAGTTGC-3' та 5'-GAGATGTGAGCACCAGTAAGGAA-3' — для GSTT1 [16]. 40 циклів ампліфікації здійснені при температурі відпалу 58°C. Візуалізацію продукту (151 пара нуклеотидів (п.н.) — для GSTM1, 70 п.н. — для GSTT1) проводили за допомогою електрофорезу в 2% агарозному гелі. Відсутність амплікону свідчила про делецію досліджуваного гену.

Екстракцію РНК здійснювали шляхом фенольної обробки суспензії клітин в присутності детергентів та інгібіторів нуклеаз [1]. Вихід та чистоту препарату РНК оцінювали за ступенем поглинання проби при довжині хвилі 260 та 280 нм. Для визначення експресії GST-P1 методом ЗТ-ЛРП використовували праймери: 5'-GGGCAGTGCCTTCACATAGT-3' та 5'-GGAGACCTCACCCGTACCA-3' [4]. Програма ампліфікації: 1 хв при температурі 94°C, 1 хв — при температурі 60°C, 1 хв — при температурі 72°C — 40 циклів. Продукт ампліфікації становив 198 п.н.

Експресію визначали за інтенсивністю світіння смуг, дані обробляли з використанням програмного забезпечення ViTran та MS-Excel.

Статистичну обробку даних проводили з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження загальної активності глутатіонтрансфераз, рівня експресії GSTP, а також генотипів GSTM1 та GSTT1 в різних типах гліом головного мозку наведені у **таблиці**.

Досліджені зразки пухлин головного мозку умовно розподілені на групи: з низькою активністю глутатіонтрансфераз (менше 0,1ммоль/млн. клітин за 1 хв), з середньою активністю (0,1-1 ммоль/млн. клітин за 1 хв) та з високою активністю (понад 1,0 ммоль/млн. клітин за 1 хв). Як свідчать представлені дані щодо загальної активності GST, значні розбіжності за різних гістологічних типів пухлин та різного ступеня анаплазії не виявлені. Так, з 9 аст-

роцитом фібрилярно-протоплазматичних (II ступінь анаплазії) у 3 — встановлено високу загальну активність, у решті — середню. З 18 астроцитом анапластичних (III ступеня злоякісності) у 2 — відзначено низьку активність (0 та 0,08 ммоль/млн. клітин за 1 хв), у 7 — середню, у 9 — високу. З 33 гліобластом (IV ступеня злоякісності) у 6 — виявлено низьку загальну активність GST або повну її відсутність — у 2, у 13 — середню, у 14 — високу. З 9 зразків олігодендроастроцитом анапластичних (III ступеня) 3 — “сильні кон'югатори”, 6 — “середні”; з 5 зразків олігодендрогліом анапластичних (III ступеня) 3 — “сильні кон'югатори”, 2 — “середні”.

Отримані результати з генотипування тканини пухлин головного мозку (80 зразків) виявили нульовий генотип хоча б за одним з цих генів у 51 (64%) спостереженні; з них GSTM1“0”-генотип — у 36 (45%), GSTT1“0”-генотип — у 15 (19%), GST-“дубль нуль”-генотип — у 8 (10%). Зіставляючи ці дані з даними літератури щодо поширення нульового генотипу GST (як контрольні дані з розподілу генотипів GSTM1 та GSTT1 представлені середні показники представників різних етнічних груп [6, 18]), не можна дійти однозначних висновків щодо зв'язку між частотою виникнення новоутворень головного мозку та наявністю нульового генотипу за генами GSTT1 та GSTM1.

При порівнянні генотипів GSTM1 та GSTT1 в пухлинах різної гістоструктури встановлено, що GSTM1“0”-генотип найчастіше виявляли в астроцитомах як низькозлоякісних, так і високозлоякісних, а саме, з 10 зразків фібрилярно-протоплазматичних астроцитом (I-II ступеня злоякісності) GSTM1“0”-гени спостерігали у 6 (60%), GSTT1“0” — не виявлені. В анапластичних астроцитомах GSTM1“0” виявлені у 12 (63,2%) зразках, GSTT1“0” — у 3, “дубль 0”-генотип — лише в 1. В інших групах пухлин головного мозку кількість зразків з “нульовим” генотипом GSTM1 та GSTT1 не виходила за межі контрольних значень.

Хоча сьогодні відсутні чіткі дані щодо наявності кореляції між прогресуванням пухлин та успадкованим GST-генотипом, частота втрачених, або мутантних, алелей в етнічно різних популяціях свідчить, що у носіїв цих дефектних генів підвищений ризик виникнення пухлин легень, органів травного кана-

Загальна активність глутатіонтрансфераз, експресія гену GSTP та генотипів GSTM1 та GSTT1 в гліомах головного мозку

Тип пухлини (ступінь анаплазії)	GSTT1“0”-генотип		GSTM1“0”-генотип		Дубль “0”-генотип (GSTM1“0”+GSTM1“0”)		Активність GST, ммоль 1-Cl-2,4- DNB в 1 г тка- нини за 1 хв	Рівень експресії гену GSTP, умод. ×10 ⁶ /млн. клітин
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Астроцитома фібрилярно-протоплазматична (I-II)	—	—	6	60	—	—	0,16-2,78 (M=1,02)	0,5-155,5 (M=44,7)
Астроцитома анапластична (III)	3	15,8	12	63,2	1	5,3	0,00-3,7 (M=1,07)	15,5-343,4 (M=123,5)
Гліобластома (IV)	8	21,6	13	35,1	4	10,8	0,00-3,62 (M=1,03)	0,1-202 (M=45)
Олігодендроастроцитома анапластична (III)	3	33,3	3	33,3	2	22,2	0,34-2,31 (M=1,02)	18,4-147,8 (M=70,5)
Олігодендрогліома анапластична (III)	1	20	2	40	1	20	0,17-2,89 (M=1,32)	—
Разом	15	18,8	36	45	8	10	0,00-3,7 (M=1,02)	0,1-343,4 (M=72,6)

лу, передміхурової залози, голови та шиї [13, 15, 20]. “Дубль-нуль генотип” виявлений в групі пацієнтів за гострої мієлоїдної лейкемії та мієлодиспластичного синдрому [19]. Відносно зв'язку утворення гліом головного мозку з наявністю нульового генотипу генів GST дані дослідників суперечливі. Деякі з них [17] показали статистичну відповідність між нехарактерними генотипами GSTM1, GSTT1 та ризиком виникнення гліом. При співставленні спостережень з низькозловиякісними (I–II ступінь анаплазії) та високозловиякісними (III–IV ступінь анаплазії) гліомами виявлена тенденція до переважання GSTM1“0”-генотипів у високозловиякісних [12]; інші автори [9] виявили протилежні результати, а саме, збільшення рівня експресії GSTM1 у високозловиякісних астроцитомомах людини. Співставлення отриманих нами даних з наведеними даними літератури свідчить, що частота виявлення GSTT1“0”-генотипу в гліомах головного мозку не перевищує середнього показника в етнічно різних популяціях, частота GSTM1“0”-генотипу — більша у пацієнтів за наявності астроцитом, причому як низько-, так і високозловиякісних, проте, не в гліобластомах.

Дослідження генетичного поліморфізму ферментів родини глутатіон S-трансфераз класів M та T, що каталізують конюгацію екзо- та ендогенних ксенобіотиків, мають також важливе значення щодо оцінки ефективності застосування різних хімотерапевтичних засобів при лікуванні пухлин головного мозку. Найбільшої ефективності при використанні алкілюючих препаратів можна очікувати за відсутності ферментної активності GSTM1 та GSTT1, а саме, так званого “дубль-нуль” генотипу, спричиненого гомозиготністю за дефектними алелями з делеціями цих генів.

Крім глутатіонтрансфераз класів м'яо та тета, значний вклад у загальну ензиматичну активність робить глутатіонтрансфераза класу пі (GSTP). Щодо гліом головного мозку, вважають, що саме GSTP є основною ізоформою цих ферментів [10]. Дані, отримані нами при дослідженні експресії GSTP1, свідчать про її наявність в гістологічно різних пухлинах головного мозку (рис. 1), а отже, необхідність кількісної оцінки цього показника в досліджуваних зразках гліом з метою виявлення можливої кореляції активності цієї форми ізоферменту з чутливістю клітин пухлин до певних хімопрепаратів. З досліджених груп гліом головного мозку (рис. 2) найвищий рівень експресії глутатіонтрансфераз класу пі відзначали в анапластичних астроцитомомах, найнижчий — в астроцитомомах за низького ступеня анаплазії. Середній рівень експресії цього гену в гліобластомах — більш ніж удвічі нижчий за такий в астроцитомомах анапластичних. При порівнянні даних експресії GSTP1 між групами гліом різного ступеня зловиякісності з використанням U-критерію Манна-Уїтні виявлені достовірні відмінності між астроцитомомами фібрилярно-протоплазматичними та анапластичними, астроцитомомами анапластичними та гліобластомами. Порівняльний аналіз низькозловиякісних гліом (I–II ступеня анаплазії) та високозловиякісних (III–IV ступеня) також свідчив про значущу різницю рівня експресії GSTP в цих групах. Звертають увагу досить низькі середні значення рівня експресії GSTP в гліобластомах головного мозку порівняно з астроцитомомами анапластичними,

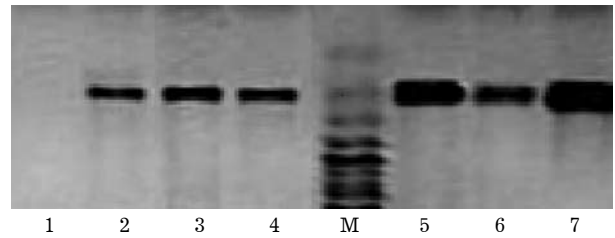


Рис. 1. Електрофореграма продуктів ампліфікації гену GSTP1 (198 п.н.) в пухлинах головного мозку різної гістоструктури. 1 — мінус-контроль, 2, 3 — астроцитомома фібрилярно-протоплазматична, 4, 5 — гліобластома, 6, 7 — астроцитомома анапластична, М — маркер молекулярної маси (100–1000 п.н.).

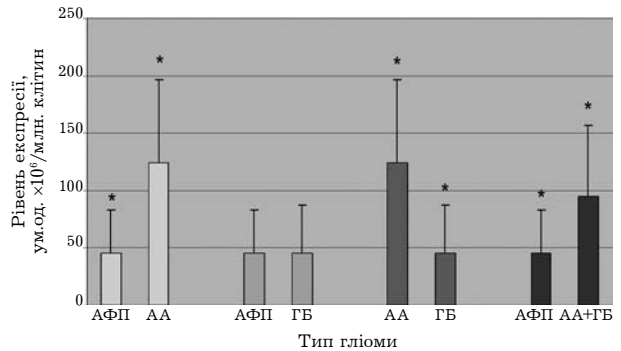


Рис. 2. Порівняння рівня експресії GSTP1 в гліомах різного ступеня зловиякісності. АФП — астроцитомома фібрилярно-протоплазматична; АА — астроцитомома анапластична; ГБ — гліобластома. * — різниця показників достовірна ($p < 0,05$).

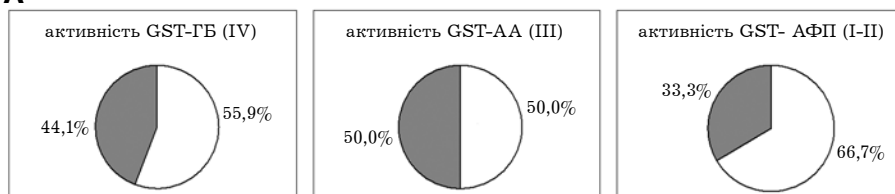
незважаючи на більш високий ступінь анаплазії. Однією з імовірних причин розбіжності досліджених показників в астроцитомомах та гліобластомах може бути наявність різниці щодо основних генетичних порушень в цих видах гліом.

У зв'язку з високою варіабельністю загальної активності глутатіонтрансфераз та експресії гену GSTP1 в пухлинах головного мозку ми порівняли кількість гліом з низьким та високим рівнем показників в групах пухлин різного ступеня зловиякісності. При цьому, пухлини, для яких значення цього показника були нижчі за середні (у цілому серед гліом головного мозку), розглядали як зразки з низькою активністю (експресією), пухлини, в яких значення показника перевищували медіану, як зразки з високою активністю (експресією генів) (рис. 3). За даними аналізу виявлене значне переважання кількості зловиякісних пухлин III та IV ступеня анаплазії з високим рівнем показника порівняно з пухлинами низькозловиякісними (I–II ступеня анаплазії).

Наявність багатьох ізоформ ферменту глутатіонтрансферази забезпечує можливість компенсаторного функціонування тієї чи іншої форми ензиму за наявності нульового генотипу іншого. Тому очікувати клінічного ефекту хімотерапевтичних засобів слід лише за низької активності чи її відсутності для всіх ізоформ GST, хоча особливу роль в нервовій тканині відіграє функціонування глутатіонтрансферази Р.

З досліджених нами зразків, для яких існувала можливість клінічного спостереження за хворими, низьку сумарну активність або низьку експресію гену GST-P мали: 1 астроцитомома фібрилярно-протоплаз-

A



Б

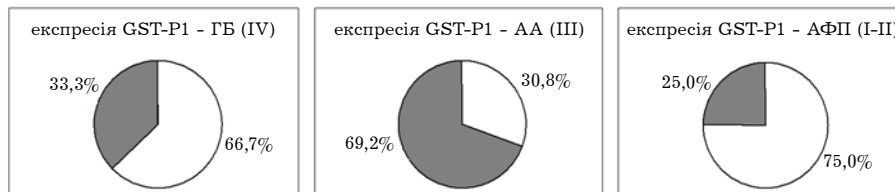


Рис. 3. Співвідношення зразків гліом головного мозку з низькою та високою загальною активністю глутатіонтрансфераз (А) та експресією гену GSTP1 (Б). ГБ — гліобластома; АА — астроцитома анапластична; АФП — астроцитома фібрилярно-протоплазматична; ■ — висока активність GST; □ — низька активність GST.

матична (II), 2 олігодендроастроцитоми анапластичні (III), 3 гліобластоми (IV); клінічно в цих зразках через 14 міс і більше після видалення пухлини не спостерігали її продовжений ріст при застосуванні комбінованого лікування (променева та хіміотерапія — переважно алкілюючими агентами або поліхіміотерапія). У хворих за високої активності всіх ізоформ GST, навпаки, спостерігали значний продовжений ріст пухлин вже через 2–10 міс після їх видалення (2 астроцитоми фібрилярно-протоплазматичні, 3 астроцитоми анапластичні, 2 гліобластоми). Проте, виявляли також і зразки, в яких не встановлено кореляцію активності цієї групи ферментів з клінічним перебігом захворювання. Ймовірно, в цих зразках провідну роль відіграють інші системи детоксикації хіміопрепаратів та репарації ДНК.

Таким чином, аналізуючи отримані дані та зіставляючи їх з даними інших дослідників, слід відзначити наявність чіткої тенденції до збільшення рівня експресії генів глутатіонтрансфераз за високого ступеня анаплазії порівняно з низьким. На увагу заслуговує також і той факт, що за наявності у хворих пухлин, однакових за клініко-морфологічними характеристиками, спостерігали прямо протилежні генотипи GSTM1 та GSTT1, а також рівень експресії GSTP1 та загальної активності ферментів. Отже, в кожного пацієнта потрібен індивідуальний підхід до вибору хіміопрепаратів під час лікування гліом головного мозку.

Висновки. 1. Наведений аналіз результатів відносно дослідження стану детоксикаційних систем глутатіону в гліомах головного мозку різного ступеня анаплазії свідчить, що функціональний поліморфізм GSTP1 корелює з ступенем анаплазії гліальних пухлин.

2. Структурний поліморфізм глутатіонтрансфераз M і T не залежить від ступеня анаплазії, проте, встановлена тенденція до переважання GSTM1“0”-генотипу в астроцитомах.

3. Для ефективної хіміотерапії необхідне визначення індивідуальних показників глутатіонзалежної хіміорезистентності.

Список літератури

1. Клеменс М. Выделение эукариотической матричной РНК (мРНК) // Транскрипция и трансляция. Методы: пер.с англ. — М.: Мир, 1987. — С.254–275.
2. Ali-Osman F., Akande O., Antoun G. et al. Molecular cloning, characterization, and expression in *Escherichia coli* of full-length cDNAs of three human glutathione S-transferase pi gene variants // *J Biol. Chem.* — 1997. — V.272, N15. — P.10004–10012.
3. Autrap H. Genetic polymorphisms in human xenobiotica metabolizing enzymes as susceptibility factors in toxic response // *Mutat. Res.* — 2000. — V.464. — P.65–76.
4. Bakker J., Lin X., Nelson W.G. Methyl-CpG binding domain protein 2 represses transcription from hypermethylated — class glutathione S-transferase gene promoters in hepatocellular carcinoma cells // *J. Biol. Chem.* — 2002. — V.277, N25. — P.22573–22580.
5. Coles B.F., Anderson K.E., Doerge D.R. et al. Quantitative analysis of interindividual variation of glutathione S-transferase expression in human pancreas and the ambiguity of correlating genotype with phenotype // *Cancer Res.* — 2000. — V.60. — P.573–579.
6. De Roos A.J., Rothman N., Inskip P.D. et al. Genetic Polymorphisms in GSTM1, -P1, -T1, and CYP2E1 and the risk of adult brain tumors // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* — 2003. — V.12. — P.14–22.
7. Duale N., Bjellaas T., Alexander J. et al. Biomarkers of human exposure to acrylamide and relation to polymorphisms in metabolizing genes // *Toxicol. Sci.* — 2009. — V.108, N1. — P.90–99.
8. Habig W.H., Pabst M.J., Jacoby W.B. Glutathin-S-transferase. The first enzymatic step in mercapturic acid formation // *J. Biol. Chem.* — 1974. — V.249, N22. — P.7130–7139.
9. Hand P.A., Inskip A., Gilford J. et al. Allelism at the glutathione S-transferase GST M3 locus — interactions with GST M1 and GST T1 as risk factors for astrocitoma // *Carcinogenesis.* — 1996. — V.17, N9. — P.1919–1922.
10. Hara A., Sakai N., Yamada H. et. al. Expression of the placental form of glutathion S-transferase in pediatric gliomas // *Childs Nerv. Syst.* — 1993. — V.9, N3. — P.142–146.
11. Mukanganyama S., Widersten M., Naik E.S. et al. Inhibition of glutathione S-transferases by antimalarial drugs possible implications for circumventing anticancer drug resistance // *Int. J. Cancer.* — 2002. — V. 97, N5. — P.700–705.
12. Okcu M.F., Selvan M., Wang L.E. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and survival in primary malignant glioma // *Clin. Cancer Res.* — 2004. — V.10, N8. — P.2618–2625.
13. Pande M., Amos C.I., Osterwisch D.R. et al. Genetic variation in genes for the xenobiotic-metabolizing enzymes CYP1A1, EPHX1, GSTM1, GSTT1, and GSTP1 and susceptibility to colorectal cancer in Lynch syndrome // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* — 2008. — V.17, N9. — P.2393–2401.
14. Schnakenberg E., Fabig K.R., Stanulla M. et al. A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes // *Environ. Health.* — 2007. — V.6, N6.
15. Simic T., Savic-Radojevic A., Pljesa-Ercegovac M. et

- al. Glutathione S-transferases in kidney and urinary bladder tumors // *Nat. Rev. Urol.* — 2009. — V.6, N5. — P.281–289.
16. Stella M.D. Glutathione S-transferase polymorphisms in children with myeloid leukemia: A children's cancer group study // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* — 2000. — V.9. — P.563–566.
17. Trizna Z., De Andrade M., Kyritsis A.P., et al. Genetic polymorphism in glutathione S-transferase mu and theta, N-acetyltransferase, and CYP1A1 and risk of gliomas // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* — 1998. — V.7, N6. — P.553–555.
18. Wrensch M., Kelsey K.T., Liu M., et al. Glutathione-S-transferase variants and adult glioma // *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* — 2004. — V.13. — P.461–467.
19. Ye Z., Song H. Glutathione S-transferase polymorphisms (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and the risk of acute leukaemia: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Cancer.* — 2005. — V.41, N7. — P.980–989.
20. Zafereo M.E., Sturgis E.M., Aleem S. et al. Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of second primary malignancy after index squamous cell carcinoma of the head and neck // *Cancer Prev. Res. (Phila Pa).* — 2009. — V.2, N5. — P.432–439.

Поліморфізм глутатіонтрансфераз в гліомах головного мозку людини та їх значення для прогнозу ефективності хіміотерапії

Васильєва І.Г., Розуменко В.Д., Главацький О.Я., Чопик Н.Г., Олексенко Н.П., Галанта О.С., Цюбко О.І., Сніцар Н.Д.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Досліджено загальну активність глутатіонтрансфераз, їх генотипів класів мю та тета, а також рівня експресії глутатіонтрансферази пі в гліомах головного мозку (80 зразків: 10 астроцитом фібриллярно-протоплазматичних, 19 — анапластичних, 37 гліобластом, 9 олигодендроастроцитом анапластичних, 5 олигодендрогліом анапластичних) різного ступеня злоякісності. Результати проведених досліджень свідчать, що функціональний поліморфізм GSTP1 та загальна активність глутатіонтрансфераз корелює зі ступенем анаплазії гліальних пухлин. Структурний поліморфізм глутатіонтрансфераз M1 та T1 не залежить від ступеню анаплазії, проте, встановлена тенденція до переважання GSTM1“0”-генотипу в астроцитоммах. Таким чином, для ефективної хіміотерапії необхідне визначення індивідуальних показників глутатіонзалежної хіміорезистентності.

Ключові слова: *гліоми головного мозку, хіміорезистентність, глутатіонтрансферази.*

Полиморфизм глутатионтрансфераз в глиомах головного мозга человека и их значение для прогноза эффективности химиотерапии

Васильєва И.Г., Розуменко В.Д., Главацкий А.Я., Чопик Н.Г., Олексенко Н.П., Галанта Е.С., Цюбко О.И., Сницар Н.Д.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Изучена общая активность глутатионтрансфераз, их генотипов классов мю и тета, а также уровня экспрессии глутатионтрансферазы пи в глиомах головного мозга (80 образцов: 10 астроцитом фибриллярно-протоплазматических, 19 — анапластических, 37 глиобластом, 9 олигодендроастроцитом анапластических, 5 олигодендроглиом анапластических) разной степени злокачественности. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что функциональный полиморфизм GSTP1 и общая активность глутатионтрансфераз коррелируют со степенью анаплазии глиальных опухолей. Структурный полиморфизм глутатионтрансфераз M1 и T1 не зависит от степени анаплазии, однако установлена тенденция к преобладанию GSTM1“0”-генотипа в астроцитоммах. Таким образом, для эффективной химиотерапии необходимо учитывать индивидуальные показатели глутатионзависимой химиорезистентности.

Ключевые слова: *глиомы головного мозга, химиорезистентность, глутатионтрансферазы.*

Glutathione transferases polymorphism in human brain gliomas and their value for prognosis of chemotherapy efficiency

Vasilyeva I.G., Rosumenko V.D., Glavatsky A.Ya, Chopick N.G., Olexenko N.P., Galanta E.S., Tsyubko O.I., Snitsar N.D.

Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov
of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Glutathione S-transferases common activity, genotypes of glutathione transferases mu and theta and also levels of glutathione transferase pi expression in human brain gliomas (80 samples: 10 low-grade diffuse astrocytomas, 19 anaplastic astrocytomas, 37 glioblastomas, 9 oligodendroastrocytomas, 5 oligodendrogliomas) of different malignancy grade were investigated. The results of conducted researches testified that functional polymorphism of GSTP1 glutathione S-transferases activity correlated with gliomas malignancy grade. Structural polymorphism of GSTM1 and GSTT1 did not depend on the malignancy grade. However, it was set that GSTM1“0”-genotype presence was more frequent in astrocytomas. Thus, for effective chemotherapy it is necessary to take into account individual features of glutathione transferases dependent chemoresistance.

Key words: *brain gliomas, chemoresistance, glutathione S-transferases.*