

Е.П. Куликов, С.А. Мерцалов, В.А. Григоренко

Генетический статус пациентов при колоректальном раке

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России

Колоректальный рак остается одной из самых распространенных опухолей. В структуре онкологической смертности в России опухоли данной локализации занимают 2-е место среди лиц обоих полов, уступая у мужчин раку трахеи и бронхов, а у женщин — раку молочной железы. Несмотря на современные методы диагностики и подходы к лечению, проблема колоректального рака остается актуальной ввиду роста заболеваемости во всем мире, причем, в последнее время, отмечается тенденция к уменьшению среднего возраста заболевших, что увеличивает социальную значимость данной проблемы. Согласно современной концепции канцерогенеза, весьма перспективным выглядит оценка влияния генетических факторов на развитие опухолей данной локализации. Исследования, направленные на поиск связи генетических маркеров, однонуклеотидных полиморфизмов генов и их вклад в проблему колоректального рака являются одним из наиболее изучаемых направлений в современной онкологии. В настоящем обзоре литературы была произведена оценка результатов проделанных работ, связанных с ролью полиморфизмов генов в развитии и терапии колоректального рака. Поиск работ производился по базам данных PubMed и CyberLeninka. Приведены известные к настоящему времени данные о генах RPPARG COX-2, XPD. Представлены сведения об ассоциации полиморфных вариантов этих генов с развитием колоректального рака, эффектом от проводимой терапии. Обсуждается необходимость продолжения работ в данном направлении для персонализации лечения пациентов с колоректальным раком.

Ключевые слова: полиморфизм генов, колоректальный рак, КРР, обзор

Введение

Колоректальный рак (КРР) — одна из самых распространенных злокачественных опухолей человека. По данным Российского общества клинической онкологии и American cancer society принято считать, что в понятие колоректального рака включены злокачественные ново-

образования, происходящие из структур ободочной и прямой кишки [1, 2]. Ежегодно в России регистрируется свыше 75 000 новых случаев рака прямой и ободочной кишки. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Российской Федерации рак прямой и ободочной кишки занимают пятое и шестое место среди лиц мужского пола и четвертое и шестое место среди лиц женского пола соответственно. В течение последних десяти лет, согласно данным А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой, наблюдается тенденция к постепенному увеличению заболеваемости раком данных локализаций, что в первую очередь происходит вследствие модификации факторов риска, изменению образа жизни современного человека. Рак прямой и ободочной кишки чаще диагностируется у пациентов старшей возрастной группы (пик заболеваемости приходится на возраст 65–69 лет), но, в последнее время, отмечается тенденция к уменьшению среднего возраста заболевших, что увеличивает социальную значимость данной проблемы [3].

В структуре онкологической смертности в России КРР занимает 2-е место среди лиц обоих полов, уступая у мужчин раку трахеи и бронхов, а у женщин раку молочной железы. Продолжительность жизни пациентов напрямую связана со степенью распространенности процесса, так пятилетняя выживаемость при I стадии составляет 93%, при II стадии — 72%, при III стадии — 45%, а при IV стадии — не превышает 8%.

В настоящее время проблема колоректального рака становится более актуальной не только в России, но и во всем мире. В связи с данным фактом, большие усилия медицинского сообщества направлены на разработку программ скрининга, ранней диагностики и прогнозирования эффекта терапии опухолей данной локализации.

Генетические аспекты канцерогенеза

Согласно современной концепции канцерогенеза, переход клетки в злокачественную происходит за счет активации онкогенов на фоне соматических мутаций или инактивации физиологически активных генов — протоонкогенов [4].

Под действием регуляторных сигналов на клетку, происходит активация протоонкогенов. Функции, выполняемые этими генами, весьма многообразны. В норме их активация наблюдается при репаративных процессах, эмбриональном развитии. Таким образом, протоонкогены обеспечивают нормальное функционирование клетки, чем создаются условия для ее полноценного существования в окружающей среде и взаимодействия с другими клетками. В нормальных клетках протоонкогены с позиции их канцерогенности неактивны. В случае структурных нарушений, они изменяют уровень своей физиологической активности. Такие активированные протоонкогены называют онкогенами, продуцирующими соответствующие онкобелки. Последние напоминают нормальные белки протоонкогенов, но их выработка не зависит от естественных регуляторов. Онкобелки активируют ряд процессов в клетке, в том числе и клеточную пролиферацию, что приводит к трансформации клетки в злокачественную.

Под генами-онкосупрессорами понимается класс генов, утрата или подавление активности которых также приводит к развитию опухолей. В неизмененных клетках гены-супрессоры подавляют деление клеток и стимулируют их дифференцировку. Мутации в таких генах ведут к подавлению их активности, утрате контроля над процессами пролиферации и, как следствие, развитию рака. Типичный представитель — ген P53, который обеспечивает исправление генетических повреждений или способствует апоптозу, если исправить не удастся. Также выделяют третий класс онкоассоциированных генов, к которым относят мутаторные гены. Мутаторные гены — ряд генов, специализированных на распознавании и восстановлении (репарации) повреждений ДНК, которые могут вызывать генетическую нестабильность и развитие рака. Их физиологическая функция заключается в выявлении повреждения ДНК и поддержании целостности генома путем активации репарационных систем с целью восстановления исходной структуры ДНК [5].

В свою очередь все три группы генов, участвующих в канцерогенезе, имеют полиморфные варианты, которые, так или иначе, влияют на восприимчивость к онкологическим заболеваниям.

В генетике под полиморфизмом генов понимается такое состояние, при котором в пределах одной популяции один и тот же ген представлен несколькими аллелями, что в свою очередь обуславливает разнообразие признаков внутри вида и является обязательным условием разнообразия живой природы [6]. К настоящему времени известны некоторые типы полиморфизмов. Так, например, наиболее распространенным счита-

ется однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism, SNP). Под SNP принято считать однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторой популяции имеются различные варианты последовательностей (аллели), причём редкий аллель встречается с частотой не менее 1% [7]. Помимо замены отдельных нуклеотидов в основе полиморфизма ДНК лежат вставки, делеции и изменение числа микросателлитных и минисателлитных tandemных повторов.

Бурное развитие генетики в течение последних 30 лет привело к революционным открытиям в области фундаментальной онкологии. Открытие онкогенов и антионкогенов позволило кардинально изменить взгляды на механизмы канцерогенеза. Исследования и работы последних лет говорят нам о необходимости активного внедрения молекулярно-генетической диагностики на всех этапах онкологической помощи, в особенности на профилактическом и диагностическом этапах.

Ассоциации полиморфизма генов с развитием КРР

В настоящее время активно исследуется роль полиморфных вариантов генов при различных локализациях опухолей [8], в том числе и при колоректальном раке [9–14].

Так, Jiang J. и соавт. в своей работе обнаружили, что полиморфный вариант гена PPARC C>G способен снижать риск развития колоректального рака у азиатов [15]. PPARC является ядерным рецептором гормонов и в основном продуцируется в толстой кишке, жировой ткани и иммунной системе [16]. PPARC играет очень важную роль в воспалительной реакции, дифференциации жировых клеток, модуляции метаболизма и клеточного апоптоза [17, 18]. Многие исследования были посвящены ассоциации полиморфизма PPARC rs1801282 C>G с риском КРР. Несколько мета-анализов показали, что G аллель PPARC ассоциировалась со сниженным риском образования опухолей толстой кишки у европеоидов [19, 20]. Однако работы в отношении полиморфизма PPARC rs1801282 C>G при колоректальном раке у азиатов были представлены 3 исследованиями с малой выборкой [21, 22, 23]. В связи с этим, Jiang J. и соавторы выполнили собственное исследование, включавшее 387 пациентов с колоректальным раком и 1536 человек из группы контроля, проанализировали еще 219 работ, суммарно оценивающих 12761 случай колоректального рака с 21113 здоровыми добровольцами группы контроля. В целом, была выявлена существенная связь между носительством G варианта PPARC

и сниженным риском развития колоректального рака (G vs. C: ОШ=0,94, 95% ДИ=0,89–1,00, P=0,040; GG+CG vs. CC: ОШ=0,92, 95% ДИ=0,84–0,99, P=0,032). Данные об ассоциации между PPARG rs1801282 C>G и снижением риска колоректального рака также были обнаружены среди азиатов (GG+CG vs. CC: ОШ=0,76, 95% ДИ=0,60–0,95, P=0,018), но не среди европеоидов. Затем был проведен дополнительный анализ подгрупп в отношении локализации. G вариант был ассоциирован с уменьшением риска как рака толстой кишки (G vs. C: ОШ=0,66, 95% ДИ=0,48–0,90, P=0,009, GG+CG vs. CC: ОШ=0,82, 95% ДИ=0,71–0,94, P=0,004, CG vs. CC+GG: ОШ=0,70, 95% ДИ=0,50–0,98, P=0,035 и CG vs. CC: ОШ=0,69, 95% ДИ=0,49–0,96, P=0,029), так и рака прямой кишки (G vs. C: ОШ=0,77, 95% ДИ=0,59–0,99, P=0,042, CG vs. CC+GG: ОШ=0,73, 95% ДИ=0,55–0,97, P=0,032 и CG vs. CC: ОШ=0,73, 95% ДИ=0,55–0,97, P=0,032). На основании вышеизложенных данных, коллектив авторов делает вывод о том, что G аллель гена PPARG связана с низким риском развития колоректального рака.

Некоторые варианты генов также способны предрасполагать к развитию рака. Так, Zhang Y.C. и соавт. выявили взаимосвязь полиморфного варианта гена COX-2 с повышенным риском развития колоректального рака среди европейцев [24]. Ген COX-2 (ЦОГ-2) кодирует одноименный фермент циклооксигеназу 2 — один из ключевых ферментов, участвующих в образовании простагландинов. Гиперэкспрессия гена COX-2 была ассоциирована с худшим прогнозом колоректального рака [25]. Ряд работ показал, что воздействие на COX-2 влияет на клетки опухолей [26, 27]. Сообщалось, что G аллель гена COX-2 транскрипционно активирует ЦОГ-2 в раковых клетках толстой кишки [28]. Описано множество работ, направленных на поиск ассоциации вариантов гена COX-2 с риском развития КРР, однако их результаты неоднозначны [29, 30, 31]. В мета-анализе авторы решили выявить зависимость риска развития колоректального рака с полиморфизмом COX-2 rs689466 в разных этнических группах. В анализе были объединены 16 исследований с 8998 случаями колоректального рака и 11917 представителей группы контроля. 12 исследований включали представителей европеоидной расы, 4 исследования — представителей азиатской расы. Статистический анализ показал, что высокая экспрессия ЦОГ-2 связана с лучшим показателем общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком (HR, 0,66; 95% ДИ, 0,45–0,98; p=0,0357). При дальнейшем анализе было обнаружено, что данный полиморфный вариант связан с риском колоректального рака

у представителей европеоидной расы (G vs. A ОШ=1,15, 95% ДИ 1,02–1,29, p<0,05). При объединении всех обследуемых вне зависимости от их этнической принадлежности данной связи выявлено не было (G vs. A: ОШ=1,06 (95% ДИ 0,94–1,19)), p=0,363; GG+AG vs. AA 1,08 (0,95–1,24), p=0,237; GG vs. AG+AA 1,06 (0,84–1,32), p=0,627; GG vs. AA 1,10 (0,84–1,44), p=0,478; GA vs. AA 1,07 (0,95–1,21), p=0,453). Таким образом, авторы данного мета-анализа делают выводы о целесообразности определения полиморфных вариантов данного гена для стратификации риска развития колоректального рака у представителей европеоидной расы.

Влияние полиморфных вариантов генов на риск развития и терапию КРР

Исследование ассоциации полиморфных вариантов генов с риском развития колоректального рака не единственное направление работ последних лет. Весьма интересны работы в отношении их взаимосвязи с ответом на проводимую терапию [32, 33, 34, 35].

Работа Lu X. и соавт. показала, что эффект химиотерапии зависит от полиморфизма гена XPD. Предполагается, что эксцизионная репарация нуклеотидов — важный механизм восстановления ДНК после воздействия оксалиплатина [36]. Ген XPD является одним из ключевых факторов эксцизионной репарации ДНК [37]. Белковый продукт данного гена распознает и восстанавливает повреждения в структуре ДНК [38]. Однонуклеотидные полиморфизмы в гене XPD изменяют эффективность репарации ДНК, следовательно, могут быть использованы в качестве ценных прогностических факторов при химиотерапии. Авторы, в своем мета-анализе, отобрали работы, оценивающие полиморфизм Lys751Gln гена XPD у пациентов с колоректальным раком, получавшим терапию на основе оксалиплатина. Ответ на химиотерапию авторы классифицировали на полный (отсутствие заболевания по данным обследования), частичный (уменьшение опухоли не менее чем на 50%), стабилизация (уменьшение опухоли менее чем на 50% и увеличение не более чем на 25%) и прогрессирование (увеличение опухоли более чем на 25%). Полиморфизм был оценен у 379 пациентов на основании трех исследований [39, 40, 41]. При сравнении генотипов A/A с генотипами A/C и C/C не было выявлено статистически достоверной значимости (ОШ 1,15, 95% ДИ (1,01–1,30), P=0,03). Однако анализ подгрупп показал, что наличие генотипа A/A влияет на результат терапии оксалиплатином у пациентов из Америки и Европы (ОШ 1,25,

95% ДИ (1,02–1,53), $P=0,03$), следовательно, данный полиморфный вариант гена XPD может быть использован как предикторный маркер. Поэтому необходимо проводить большие исследования с использованием стандартизованных непредвзятых методов и обучать индивидуальной противоопухолевой химиотерапии в клинической практике.

Обсуждение

Генетический аспект стал неотъемлемой частью современной практической онкологии. В настоящее время активно исследуются ассоциации генетических полиморфизмов при различных локализациях опухолевого процесса с риском развития опухолей, выживаемостью пациентов, ответом на терапию. Ряд работ показал, что существует взаимосвязь развития опухолей с определенными полиморфными вариантами отдельных генов [8-14]. Эта проблема весьма актуальна при изучении КРР, ввиду распространенности данной локализации не только в России, но и во всем мире. Однако, большинство авторов указывает на неоднозначность результатов для одних и тех же генов. Эти различия связаны с этническими особенностями обследуемых пациентов. Например, работа Zhang Y.C. показала, что G аллель гена SOX-2 влияет на риск развития КРР у представителей европеоидной расы, но не у представителей азиатской расы, что в свою очередь ограничивает определение данного полиморфного варианта у пациентов в качестве предикторного фактора. Данная особенность говорит о необходимости проверки взаимосвязи полиморфизма генов с развитием КРР у различных этнических групп, с целью отбора потенциальных генов для каждого этноса.

Так же один из основных векторов работ — это поиск параллелей между полиморфизмом генов и эффективностью лечебных мероприятий при КРР [34-41]. Исследования в данном направлении показывают, что эффект от проводимой терапии обусловлен генетическими особенностями пациента. Знание о влиянии полиморфных вариантов генов на ответ опухоли на лечение позволит оптимизировать и персонализировать подход к каждому пациенту, однако, исследования в этом направлении также неоднозначны, что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

Заключение

Таким образом, генетические факторы являются важным и неотъемлемым аспектом современной практической онкологии. Дальнейшие исследования по поиску ассоциации полиморфных

вариантов генов с ответом на терапию позволят персонализировать подход к лечению колоректального рака и опухолей других локализаций у каждого конкретного пациента.

Данный анализ литературы был выполнен в рамках проводимой нами работы в отношении предикторного влияния полиморфных вариантов генов на результат терапии.

Вклад авторов:

Куликов Е.П. — постановка целей и задач, анализ литературы, формулировка выводов;

Мерцалов С.А. — анализ литературы, оформление работы, формулировка выводов;

Григоренко В.А. — анализ литературы, оформление работы, перевод текста, формулировка выводов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019 [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant tumors of Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019. (in Russ)].
- American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2017–2019. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2017.
- Федоров В.Э., Поделякин К.А. Эпидемиологические аспекты колоректального рака // Медицинский альманах. 2017;49(4):145–148 [Fedorov V.E., Podelyakin K.A. Epidemiological aspects of colorectal cancer // Medical almanac. 2017;4(49):145–148. (in Russ).]
- Imyanitov EN, Togo AV, Hanson KP. Searching for cancer-associated gene polymorphisms: promises and obstacles // Cancer Lett. 2004;204:3–14.
- Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М.: Медицина, 2004 [Zaridze D.G. Kancerogenez. Moscow: Meditsina; 2004 (in Russ)].
- Иллариошкин С.Н., Скоблов М.Ю., Исламов Р.Р. и др. Медицинская генетика. Часть 3. Полиморфизм генов. Прямая ДНК-диагностика. Частота мутантных генов в популяции. Учебно-методическое пособие. Казань: КГМУ, 2014 [Illarioshkin S.N., Skoblov M.Yu., Islamov R.R. et al. Medicinskayagenetika. CHast' 3. Polimorfizmgenov. Pryamaya DNK-diagnostika. Chastotamutantnyhgenov v populyacii. Uchebno-metodicheskoeposobie. Kazan': KGMU; 2014. (in Russ)].
- Brookes AJ. The essence of SNP // Gene. 1999;234:177–186. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(99\)00219-X](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00219-X)
- Дмитриева А.И., Серебрякова В.А., Кузнецова И.А. и др. Исследование полиморфизмов гена XPD A751C у больных раком легкого с разными клинико-мор-

- фологическими характеристиками опухоли // Вопросы онкологии. 2016;62(3):470–472 [Dmitrieva A.I., Serebryakova V.A., Kuznetsova I.A. et al. The study of polymorphisms of XPD gene A751C in lung cancer patients with different clinical and morphological characteristics of tumor // Problems in oncology. 2016;62(3):470–473. (in Russ)].
9. Jin D, Zhang M, Hua H. Impact of polymorphisms in DNA repair genes XPD, hOGG1 and XRCC4 on colorectal cancer risk in a Chinese Han Population // Biosci Rep. 2019 Jan 15;39(1):BSR20181074. <https://doi.org/10.1042/BSR20181074>
 10. Mucha B, Pytel D, Markiewicz L et al. Nucleotide Excision Repair Capacity and XPC and XPD Gene Polymorphism Modulate Colorectal Cancer Risk // Clin Colorectal Cancer. 2018 Jun;17(2):e435-e441. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.10.001>
 11. Ramireddy L, Chen WT, Peng CT et al. Association Between Genetic Polymorphism of the MIF Gene and Colorectal Cancer in Taiwan // J Clin Lab Anal. 2015;29(4):268–274. <https://doi.org/10.1002/jcla.21763>
 12. Gunathilake MN, Lee J, Cho YA et al. Interaction between physical activity, PITX1 rs647161 genetic polymorphism and colorectal cancer risk in a Korean population: a case-control study [published correction appears in Oncotarget. 2018 Oct 9;9(79):35027] // Oncotarget. 2018;9(7):7590–7603. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24136>
 13. Liu J, Zheng B, Li Y et al. Genetic Polymorphisms of DNA Repair Pathways in Sporadic Colorectal Carcinogenesis // J Cancer. 2019;10(6):1417–1433. <https://doi.org/10.7150/jca.28406>
 14. Куликов Е.П., Мерцалов С.А., Никифоров А.А. и др. Полиморфизм гена XPD при колоректальном раке // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):340–348. <https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348> [Kulikov E.P., Mertsalov S.A., Nikiforov A.A. et al. Polymorphism of XPD gene in colorectal cancer // Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):340–8. <https://doi.org/10.23888/HMJ201973340-348> (in Russ)].
 15. Jiang J, Xie Z, Guo J et al. Association of PPARG rs 1801282 C>G polymorphism with risk of colorectal cancer: from a case-control study to a meta-analysis // Oncotarget. 2017;8(59):100558-100569. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20138>
 16. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor // Cell. 1994;79:1147–1156.
 17. Elrod HA, Sun SY. PPARgamma and Apoptosis in Cancer // PPAR Res. 2008;2008:704165.
 18. Girnun GD, Smith WM, Drori S et al. APC-dependent suppression of colon carcinogenesis by PPARgamma // Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:13771–13776.
 19. Wang W, Shao Y, Tang S et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARGamma) Pro12Ala polymorphism and colorectal cancer (CRC) risk // Int J ClinExp Med. 2015;8:4066–4072.
 20. Wei Z, Han G, Bai X. Effect of Proliferator-Activated Receptor-gamma Pro12Ala Polymorphism on Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analysis // Med Sci Monit. 2015;21:1611–1616.
 21. Jiang J, Gajalakshmi V, Wang J et al. Influence of the C161T but not Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma on colorectal cancer in an Indian population // Cancer Sci. 2005;96:507–512.
 22. Kuriki K, Hirose K, Matsuo K et al. Meat, milk, saturated fatty acids, the Pro12Ala and C161T polymorphisms of the PPARgamma gene and colorectal cancer risk in Japanese // Cancer Sci. 2006;97:1226–1235.
 23. Koh WP, Yuan JM, Van Den Berg D et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma gene polymorphisms and colorectal cancer risk among Chinese in Singapore // Carcinogenesis. 2006;27:1797–1802.
 24. Zhang YC, Zhao H, Chen C et al. COX-2 gene rs689466 polymorphism is associated with increased risk of colorectal cancer among Caucasians: a meta-analysis // World J Surg Oncol. 2020;18(1):192. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01957-x>
 25. Peng L, Zhou Y, Wang Y et al. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature // PLoS One. 2013;8(3):e58891.
 26. Li M, Tan SY, Wang XF. Paeonol exerts an anticancer effect on human colorectal cancer cells through inhibition of PGE (2) synthesis and COX-2 expression // Oncol Rep. 2014;32(6):2845–53.
 27. Che XH, Chen CL, Ye XL et al. Dual inhibition of COX-2/5-LOX blocks colon cancer proliferation, migration and invasion in vitro // Oncol Rep. 2016;35(3):1680–8.
 28. Pereira C, Sousa H, Silva J et al. The -1195G allele increases the transcriptional activity of cyclooxygenase-2 gene (COX-2) in colon cancer cell lines // Mol Carcinog. 2014;53(Suppl 1):E92–5.
 29. Ruan Y, Sun J, Wu F et al. Relationship between COX-2 gene polymorphism and the risk of colorectal cancer // Int J Digest Dis. 2013;11(04):260–372.
 30. Pereira C, Queiros S, Galaghar A et al. Genetic variability in key genes in prostaglandin E2 pathway (COX-2, HPGD, ABCC4 and SLCO2A1) and their involvement in colorectal cancer development // PLoS One. 2014;9(4):e92000.
 31. Shomaf M, Yousef AL, Ababna N et al. Cyclooxygenase-2 (COX2) gene polymorphisms and the risk of sporadic colorectal cancer and polyps among Jordanian population // Turk J Gastroenterol. 2015;26(2):154–8.
 32. Lu X, Xiao S, Jin C et al. ERCC1 and XPD/ERCC2 polymorphisms' predictive value of oxaliplatin-based chemotherapies in advanced colorectal cancer has an ethnic discrepancy: a meta-analysis // Journal of clinical laboratory analysis. 26(1), 10–15. <https://doi.org/10.1002/jcla.20494>
 33. Kap EJ, Seibold P, Scherer D et al. SNPs in transporter and metabolizing genes as predictive markers for oxaliplatin treatment in colorectal cancer patients // Int J Cancer. 2016;138(12):2993–3001. <https://doi.org/10.1002/ijc.30026>
 34. Etienne-Grimaldi MC, Milano G, Maindault-Goebel F et al. Methylenetetrahydrofolatereductase (MTHFR) gene polymorphisms and FOLFOX response in colorectal cancer patients // British journal of clinical pharmacology. 69(1):58–66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03556.x>
 35. Куликов Е.П., Судаков А.И., Никифоров А.А. и др. Значение полиморфизма генов в развитии колоректального рака // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2020;28(2):127–134. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282127-134> [Kulikov E.P., Sudakov A.I., Nikiforov A.A. et al. Significance of gene polymorphism in development of colorectal cancer // I.P. Pavlov Russian Medical Biologi-

- cal Herald. 2020;28(2):127–134. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020282127-134> (in Russ)].
36. Ura K, Hayes JJ. Nucleotide excision repair and chromatin remodeling // *Eur J Biochem*. 2002 May;269(9):2288–93. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2002.02888.x>
 37. Petit C, Sancar A. Nucleotide excision repair: from E. coli to man // *Biochimie*. 1999 Jan-Feb;81(1–2):15–25. [https://doi.org/10.1016/s0300-9084\(99\)80034-0](https://doi.org/10.1016/s0300-9084(99)80034-0)
 38. Yulan J, Xueyun F. Research progress about correlation of XPD/ ERCC2 polymorphism with sensitivity to diseases // *Ind Health Occup Dis*. 2007;33:109–112 (inChinese).
 39. Paré L, Marcuello E, Altés A et al. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy // *Br J Cancer*. 2008 Oct 7;99(7):1050–5. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604671>
 40. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W et al. A Xerodermapigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer // *Cancer Res*. 2001 Dec 15;61(24):8654–8.
 41. Lai JI, Tzeng CH, Chen PM et al. Very low prevalence of XPD K751Q polymorphism and its association with XPD expression and outcomes of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma // *Cancer Sci*. 2009 Jul;100(7):1261–6. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2009.01186.x>

Поступила в редакцию 16.12.2020 г.

E.P. Kulikov, S.A. Mertsalov, V.A. Grigorenko

Genetic status of patients with colorectal cancer

Ryazan State Medical University

Colorectal cancer remains one of the most common tumors. In the structure of cancer mortality in Russia tumors of this localization take the second place among both sexes, after tracheal and bronchial cancer for men and breast cancer for women respectively. In spite of modern methods of diagnostics and treatment approaches the problem of colorectal cancer remains actual due to the growth of morbidity all over the world, and recently the decrease of the average age of patients has been observed, that increases the social significance of this problem. According to the modern concept of carcinogenesis it looks very promising to estimate the influence of genetic factors on the development of tumors of this localization. The studies aimed at the search of relationship between genetic markers, single nucleotide polymorphisms of genes and their contribution to the problem of colorectal cancer are one of the most researched areas in modern oncology. In this review, we evaluated the work done related to the role of gene polymorphisms in the development and therapy of colorectal cancer. The works were searched through the PubMed and CyberLeninka databases. Data on the PPARG COX-2, XPD genes known to date are presented. Data on the association of polymorphic variants of these genes with the development of colorectal cancer and the effect of the ongoing therapy are presented. The necessity of further works in this direction is discussed in order to personalize the treatment of patients with colorectal cancer.

Key words: gene polymorphism, colorectal cancer, CRC, overview