

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КАК ИНСТРУМЕНТ СОВРЕМЕННОЙ ОНКОЛОГИИ

Сергей Петрович КОВАЛЕНКО^{1,2}, Ольга Борисовна ЧАСОВНИКОВА¹, Дмитрий Владиславович МИТРОФАНОВ¹, Наталья Юрьевна МАЦЕНКО¹, Сергей Васильевич СИДОРОВ^{2,3}, Ольга Зямовна ФРАНЦЕВИЧ³, Вячеслав Валентинович ЛЯХОВИЧ^{1,2}

¹ГУ НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН

630117, Новосибирск, ул. Академика Тимакова 2

²ГОУ ВПО Новосибирский государственный университет

630090, Новосибирск, ул. Пирогова 2

³МУЗ Городская клиническая больница №1

630047, Новосибирск, ул. Залесского 6

Первопричина многих онкологических заболеваний - нарушения в регуляции клеточного деления, приводящие к неконтролируемому росту клеток и формированию злокачественных новообразований. В основе нарушения контроля клеточного деления, как правило, лежат изменения исходной генетической информации соматических клеток - соматические мутации. Контроль за возникновением мутаций, за появлением измененных белков в клетке — задачи, которые вполне по силам решать методами современной молекулярной биологии.

Успехи молекулярной биологии в последние четверть века позволяли надеяться на возникновение новых эффективных методов профилактики, диагностики и лечения онкологических заболеваний. Такие методы действительно начали появляться в течение последних десяти лет. Можно выделить следующие направления в онкологии, в которых использование молекулярно-биологических технологий совершенно незаменимо:

- наследственно обусловленные онкозаболевания,
- фармакогенетика,
- генетические изменения в опухолевых клетках,
- выявление микрометастазов и циркулирующих клеток опухоли.

В нашем обзоре мы коротко остановимся на наследственно обусловленных заболеваниях, фармакогенетике и генетических изменениях в раковых клетках.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, онкологические заболевания, гены, мутации, диагностика.

Наследственно обусловленные онкологические заболевания

Существование наследственных, генетически детерминированных форм онкопатологий в течение долгого времени оставалось под вопросом, несмотря на известные и хорошо документированные случаи семейных форм рака молочной железы (РМЖ), ретинобластомы и некото-

рых других форм злокачественных новообразований.

Усилиями молекулярных генетиков в 1993-95 гг. были выявлены и полностью охарактеризованы гены, дефекты в которых из поколения в поколение приводят к раку молочной железы [1, 2, 3], раку толстой кишки [4, 5], нейрофиброммам, раку почки, раку простаты, меланоме и

Коваленко С.П. — заведующий лабораторией НИМББ СО РАМН; доцент кафедры клинической биохимии НГУ, e-mail: skoval@sibmail.ru

Часовникова О.Б. — старший научный сотрудник, e-mail: olchasov@mail.ru

Митрофанов Д.В. — научный сотрудник, e-mail: mitrofan@soramn.ru

Маценко Н.Ю. — младший научный сотрудник, e-mail: natamat@ngs.ru

Сидоров С.В. — заведующий отделением ГКБ, профессор, заведующий кафедрой хирургии НГУ

Францевич О.З. — аспирант

Ляхович В.В. — директор НИИМББ, академик РАМН, заведующий кафедрой клинической биохимии НГУ, e-mail: lyakh@soramn.ru

ряду других онкопатологий [3]. Как правило, в основе возникновения семейной онкопатологии каждого типа лежат дефекты определенного гена или группы генов.

Наиболее часто встречающиеся семейные (наследственные) формы онкологических заболеваний — наследственные формы рака молочной железы/рака яичников.

Примерно 5-10% от всех случаев РМЖ имеют наследственную природу, однако, если рассматривать заболевания, возникающие в раннем возрасте (до 30 лет), до 30% всех случаев РМЖ связаны с генетическими факторами [6]. Разработаны достаточно четкие критерии выделения семей с высоким риском заболевания РМЖ [7]. Это:

- семьи с более чем двумя случаями РМЖ и одним или более случаев рака яичников;
- семьи с более чем тремя случаями РМЖ, диагностированного до 50 лет;
- семьи, в состав которых входят две сестры с диагностированным до 50 лет РМЖ и/или раком яичников.

До 70% случаев наследственных форм РМЖ связаны с нарушениями одного из двух генов — *BRCA1* или *BRCA2*. Гены были выделены, их структура установлена в 1994-95 годах [1, 2]. Мутации в этих генах передаются из поколения в поколение, и поэтому при учёте семей с высоким риском РМЖ возможно выявление мутаций у еще не заболевших носителей дефектных генов, что трудно переоценить для сфокусированной профилактики и ранней диагностики РМЖ. В гене *BRCA1* описано более 800 мутаций, связанных с формированием РМЖ. Для каждой вновь обнаруженной семьи выявление мутации — часто процедура достаточно сложная и дорогостоящая: надо либо проанализировать большое количество мутаций (иногда несколько сотен), либо установить полную структуру гена. В то же время, обнаружив конкретную мутацию у одного из членов семьи, её легко выявить (или установить её отсутствие) у остальных членов данной семьи. Поиск значительно упрощается в популяциях с повышенными частотами определённых мутаций. Это, прежде всего, мутации гена *BRCA1* 185delAG и 5382insC, распространённые соответственно с частотами 1% и 0,2% в популяции евреев-ашкенази [8]. По данным ряда авторов, в России наиболее часто встречающаяся мутация в «раковых семьях» — 5382insC [9], такая ситуация позволяет достаточно экономично и «прицельно» выявлять мутации в наследственно отяго-

щенных онкологическими заболеваниями семьях в России.

Нами были оценены частоты встречаемости мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* среди больных с диагнозом «рак молочной железы», проходивших лечение в Новосибирском городском онкологическом диспансере и в Кемеровском областном онкологическом диспансере. ДНК выделяли из крови 343 пациентов, каждый образец ДНК анализировали на наличие мутаций 5382insC, 3819del5, 185delAG, 3875del4, 4153delAG, 2963del10 в гене *BRCA1* и на наличие мутаций 1582del4, 9318del4, S1099X в гене *BRCA2*. Анализ проводили с помощью тетрапраймерной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом её результатов в агарозном геле. В результате анализа было выявлено 5 носителей мутации 5382insC и 1 носитель мутации 185delAG. Полученные данные вполне согласуются с ожидаемыми. Действительно, в большинстве исследований отмечено, что семейные формы составляют 5-10% всех случаев рака молочной железы; если принять во внимание нижнюю границу этого интервала (5%), то среди 343 пациентов должно быть примерно 17 человек с семейными формами рака, однако, лишь 70% (12 пациентов) из этих случаев объясняется мутациями в генах *BRCA1/2*. Вполне вероятно, что, наряду с шестью обнаруженными носителями мутаций, в выборке находятся еще столько же с более редкими мутациями, которые можно выявить либо расширением спектра анализируемых мутаций, либо с помощью прямого секвенирования ДНК кодирующей части генов *BRCA1/2*. Последний подход на сегодня слишком затратен для поиска мутаций в семьях без семейного анамнеза. По нашим оценкам, затраты только на реактивы, необходимые для анализа кодирующей части одного гена, в ценах 2007 года будут не ниже 30000 рублей. Тем не менее, развитие информированности врачей-онкологов и населения, возможная государственная (или корпоративная) поддержка проведения такого типа анализа, некоторое снижение его стоимости вполне могут привести к востребованности и подобного рода исследования. Его надо провести всего лишь раз в жизни, выявление мутации у одного родственника внутри «раковой семьи» позволит довольно просто установить наличие (или отсутствие) такой мутации у других членов этой семьи. Результат подобного тестирования — возможность выделить здоровых носителей мутаций, настоятельно рекомендовать им частое

наблюдение у онколога для раннего выявления злокачественного новообразования и, как следствие, — улучшить качество и продолжительность жизни заболевшего впоследствии носителя мутации.

Одной из проблем осуществления подобного рода диагностики является слабая информированность врачей-онкологов о значении таких исследований, достаточно высокая стоимость процедуры, а также отсутствие организованной системы анализа мутаций для членов «раковых семей».

Исследования, связанные с анализом генетических изменений при других формах рака (рак кишечника, рак простаты, рак щитовидной железы и др.) технологически более сложны, количество семей с таким анамнезом в сумме в несколько раз меньше, чем семей, члены которых предрасположены к заболеванию раком молочной железы/раком яичников. Безусловно, первостепенную важность на сегодняшний день играет организация системы выявления здоровых носителей мутаций в генах *BRCA1/2*.

Фармакогенетика

Фармакогенетика — дисциплина, изучающая генетически обусловленную, специфичную для каждого конкретного пациента реакцию на использование лекарственных препаратов [10]. Использование химиотерапевтических препаратов при лечении онкологических заболеваний — всегда нахождение тонкой грани между отсутствием эффекта (недостаточная дозировка препарата), необходимым эффектом (корректная для данной патологии доза препарата) и токсической реакцией (передозировка препарата). Выбор корректного препарата при химиотерапии, определение оптимальной дозировки препарата для каждого конкретного пациента во многом до сих пор опираются больше на эмпирику и опыт врача, чем на объективные показатели. Не удивительно, что в целом ряде случаев химиотерапия приводит к токсическим эффектам или неэффективна вовсе. Какие же объективные показатели могут быть использованы при выборе корректной дозы препарата, при выборе конкретного химиотерапевтического агента? Существенными характеристиками для каждого больного являются интенсивность и специфика скорости транспорта, активации, деградации и выведения лекарственных средств из организма. Интенсивность функционирования этих систем в значительной степени предопределена генетически.

Наиболее яркими примерами генетически

обусловленных различных ответов на химиотерапию являются использование в качестве химиотерапевтических средств 5-фторурацила (5ФУ), меркаптопуринов и иринотекана (топотекана).

5ФУ — недорогой, достаточно эффективный препарат, применяемый при химиотерапии рака желудка, рака кишечника, входит в состав комплексных схем при химиотерапии рака другой локализации. Механизм действия 5ФУ связан с ингибированием фермента тимидилатсинтетазы, который обеспечивает синтез дТМФ из дУМФ [11]. Ингибирование тимидилатсинтетазы приводит к уменьшению пула ТТФ, замедлению синтеза ДНК и ингибированию пролиферации раковых клеток.

Дигидропиримидиндегидрогеназа (DPD) преобразует до 80% 5ФУ в крови в биологически неактивные метаболиты. Существует зависимость между дефицитом данного фермента и проявлением острой токсичности 5ФУ. Более чем у 30% пациентов, страдающих от острой токсичности при химиотерапии 5ФУ, токсической реакции можно было бы избежать при предварительном анализе мутаций в гене дигидропиримидиндегидрогеназы (*DPYD*). Более половины всех случаев DPD-дефицита объясняются мутацией 735G→A в сайте сплайсинга гена *DPYD*, анализ наличия именно этой мутации перед использованием 5ФУ позволит избежать нежелательных последствий применения препарата [12, 13].

Недавно в нашей лаборатории была разработана достаточно простая технология детекции мутации 735G→A в сайте сплайсинга интрона 14 гена *DPYD*. Технология базируется на аллель-специфичной ПЦР с анализом продуктов реакции с помощью флуоресценции [14]. Анализ наличия мутации в гене *DPYD* с помощью этой технологии — процедура сравнительно недорогая, однако трудно переоценить её социальную значимость, поскольку такой анализ позволит предотвратить большую часть острых токсических реакций на 5ФУ у онкологических больных.

Насколько часто встречается эта мутация? Проанализировав аллельные варианты гена *DPYD* у 287 здоровых жителей г. Новосибирска, мы обнаружили её у двух человек. Таким образом, можно оценить, что 0,7% здоровых людей в Новосибирске — носители мутации в гене *DPYD*. Эти результаты хорошо согласуются с данными по частотам её встречаемости в других популяциях [15]. Проводя анализ наличия мутации у онкологических больных перед

использованием препаратов на основе фторпиримидинов (5ФУ, кселод и др.), можно избежать токсических реакций у онкологических больных, выбрать препараты, позволяющие эффективно и в то же время максимально мягко проводить химиотерапию.

Фармакогенетика при химиотерапии онкологических больных вовсе не ограничивается анализом аллельных вариантов гена *DPYD* при использовании фторпиримидинов. В химиотерапии лейкозов достаточно широко используются сульфгидрильные аналоги пуринов — меркаптопурин, тиогуанин, азатиопурин [16]. Эти вещества проявляют очень высокую токсичность в ряде случаев (вплоть до летального исхода). Целый ряд подтверждений дает основания полагать, что в основе такой токсичности лежит дефицит тиопуринов-S-метилтрансферазы (TPMT), фермента, обуславливающего деградацию значительной части тио(меркапто)пуринов. При дефиците TPMT происходит накопление токсичных тиогуаниннуклеотидов в гематоэтических тканях [17].

Дефицит TPMT обусловлен генетически, описаны мутации и аллельные варианты гена *TPMT*. Из восьми известных аллельных вариантов гена *TPMT* по крайней мере четыре в гомозиготе, в гетерозиготе и в компаунде приводят к значительному уменьшению активности фермента и к увеличению чувствительности пациента к дозам тиопуринов [16,18]. До 15 % индивидов в популяции имеют сниженную активность TPMT, большая часть TPMT-дефицитов связана с тремя аллельными вариантами — *TPMT2*, *TPMT3A* и *TPMT3C* [16]. Продemonстрировано, что при генотипировании пациентов до применения тио(меркапто)пуринов экономический эффект возникает даже из-за уменьшения дозы препарата (при TPMT-дефиците оптимальные дозы уменьшаются более чем в 10 раз), не говоря о минимизации риска сильной интоксикации в случае использования препаратов по обычной схеме у TPMT-дефицитных пациентов [19].

Среди популярных химиотерапевтических средств, использование которых требует предварительного генетического анализа, прежде всего можно обозначить циклофосфамид, метаболизм которого связан с аллельными вариантами цитохрома CYP2C19 [20], альдофосфамид, метаболизируемый с участием альдегиддегидрогеназы [21], иринотекан, метаболизм которого связан с цитохромом CYP3A4/5 [22].

Фармакогенетика в онкологии — динамично

развивающееся направление, в круг препаратов, использование которых требует генетического анализа, попадает все больше наименований.

Генетические изменения в опухолевых клетках

Генетические изменения в клетках опухоли — достаточно частое событие. Описаны случаи «потери гетерозиготности», минисателлитной нестабильности, точковых мутаций в отдельных генах, увеличения дозы гена (амплификация), транслокации и другие реорганизации генома. Пожалуй, наибольшей диагностической значимостью обладает мониторинг Bcr-Abl транслокаций, возникающих при лейкозах в случае формирования филаделфийской хромосомы [23], а также анализ увеличения дозы гена *HER2/neu* при раке молочной железы [24].

Анализ *HER2/neu*-статуса опухоли рекомендован Европейским онкологическим сообществом в качестве обязательного исследования при метастатическом РМЖ. Действительно, в 25-30% случаев злокачественных образований молочной железы опухоли содержат повышенное количество рецепторов эпидермального фактора роста на поверхности клеток. Медикаментозное лечение злокачественных опухолей, обусловленных повышенной экспрессией *HER2/neu*, должно проводиться по специфической схеме. Так, тамоксифен, по всей видимости, приводит к негативным эффектам лечения таких опухолей, тогда как гормональное лечение дает, как правило, неплохие результаты [24]. Опухоли с гиперэкспрессией *HER2* устойчивы к циклофосфамиду и метотрексату, в то же время химиотерапия на основе антрациклина дает хорошие результаты [25]. Таким образом, прогноз развития опухоли и выбор эффективной схемы лечения тесно связаны с характером экспрессии рецепторов на поверхности клеток этой опухоли. Увеличение количества рецепторов обусловлено амплификацией (увеличением количества копий) соответствующего гена.

В настоящее время применяют два основных подхода к анализу экспрессии рецепторов на поверхности опухолевых клеток: иммуногистохимический и FISH-анализы (fluorescent in-situ hybridization) [26]. В первом случае используют специфические к рецепторам антитела, с их помощью непосредственно оценивают количество рецепторов на клетке. Во втором случае проводят анализ копийности гена, поскольку известно, что именно увеличение дозы гена

приводит к повышенной экспрессии рецепторов. Как правило, эти подходы дают хорошо согласованные результаты. Совсем недавно для анализа экспрессии рецепторов в опухолевых клетках стали использовать полимеразную цепную реакцию в количественном варианте, с использованием техники ПЦР в реальном времени — Real Time PCR [27].

В нашей лаборатории были проанализированы различные методические подходы к оценке дозы гена *HER2/neu* в клетках опухолей молочной железы. Показано, что техника ПЦР в реальном времени является удобной и технологичной для исследования. Более того, продемонстрировано, что с её помощью возможна более тонкая дифференциация опухолей — выявление гиперэкспрессии гена *TOPO2* и ряда других генов, в некоторых случаях коамплифицированных вместе с *HER2/neu*. Вполне вероятно, что такая тонкая характеристика опухоли позволит найти и более эффективные и корректные пути лечения опухолей в каждом конкретном случае.

Заключение

В настоящем обзоре мы затронули только наиболее востребованные молекулярно-биологические технологии, используемые в современной онкологии — выявление наследственных форм онкозаболеваний, фармакогенетику, разработку схемы лечения и прогноза развития опухоли по её молекулярного портрету. Использование молекулярно-генетических технологий далеко не исчерпывается упомянутыми в обзоре, более того, появляются всё новые технологии, совершенствуются существующие. Судя по всему, онкология XXI века вряд ли сможет существовать без анализа молекулярно-генетических особенностей организма и раковых клеток для успешной профилактики, предсказания развития и оптимального лечения онкологических заболеваний.

Литература

1. Miki Y., Swensen J., Shattuk E. D. et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1 // Science. 1994. 266: 66-71.
2. Wooster R., Bignell G., Lancaster J. et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2 // Nature. 1995. 378: 789-792.
3. Fearon E.R. Human cancer syndromes: clues to the origin and nature of cancer // Science. 1997. 278: 1043-1050.
4. Lynch H.T., Smyrk T.C., Watson P. et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review // Gastroenterology. 1993. 104: 1535-1549.
5. Fishel R., Lescoe M., Rao M.R.S. et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer // Cell. 1993. 75: 1027-1038.
6. Claus E., Risch N., Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. // Am. J. Hum. Genet. 1991. 48: 232-242.
7. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V. et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // Fam. Cancer. 2007. 6: 281-286.
8. Fodor F.H., Weston A., Bleiweiss I.J. Frequency and carrier risk associated with common BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer patients // Am. J. Hum. Genet. 1998. 63: 45-51.
9. Логинова А.Н., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Спектр мутаций в гене BRCA1 при наследственных формах рака молочной железы и яичников в российских семьях // Бюл. эксперим. биол. мед. 2003. 136: 315-317.
10. Loginova A. N., Pospheva N. I., Ljubchenko L. N. etc. Spektr mutacij v gene BRCA1 pri nasledstvennyh formah raka molochnoj zhelezy i jaichnikov v rossijskix sem'jah. // Bjull. Eksperim. biol. med. 2003. 136: 315-317.
10. Клиническая фармакогенетика / Под ред. Кукуеса В.Г., Бочкова Н.П. М.: Гэотар-Медиа, 2007. 248 с.
11. Klinicheskaja farmakogenetika / Edited by Kukes V. G. Geotar-Media. 2007. 248 c.
11. Papamichael D. The use of thymidylate synthase inhibitors in the treatment of advanced colorectal cancer // The Oncologist. 1999. 4: 478-487.
12. Johnson M.R., Hagebutros A., Kangsheng W. et al. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. // Clin. Cancer Res. 1999. 5: 2006 – 2011.
13. Vreken P., Van Kuilenburg A.B.P., Meinsma R. et al. A point mutation in an invariant splice donor site leads to exon skipping in two unrelated Dutch patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency // J. Inherit. Metab. Dis. 1996.19: 645-654.
14. Митрофанов Д.В., Часовникова О.Б., Королёва Л.С. и др. Оценка частоты встречаемости мутации 735G→A в сайте сплайсинга интрона 14 гена дигидропиримидиндегидрогеназы (DPYD) с помощью флуоресцентно-меченых олигонуклеотидов среди жителей Новосибирской области // Генетика. 2008. 42: в печати.
15. Mitrofanov D. V., Chasovnikova O. B., Koroljova L.S. etc. Ocenka chastoty vstrechaemosti mutacii 735GA v sajte splajsinga introna 14 gena digidropirimidin dehidrogenazy (DPYD) s pomosh'ju fljuorescentno-mechenyh oligonukleotidov sredi zhitelej Novosibirskoj oblasti. // Genetika. 2008. 42: v pechati.
15. Jezequel P., Joalland M.P., Milano G. et al. Common DPYD mutation associated with 5-fluorouracil toxicity detected by PCR-mediated site-directed mutagenesis // Clin. Chem. 2000. 46: 309-310.
16. Spire-Vayron de la Moureyre C., Debuysere H., Mastain B. et al. Genotypic and phenotypic analysis of the

- polymorphic thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT) in European population // *Br. J. Pharmacol.* 1997. 125: 879-887.
17. *Elion G.B.* The purine path to chemotherapy // *Science*. 1989. 7: 41-47.
18. *McLeod H.L., Pritchard S.C., Githanga J. et al.* Differences in thiopurine methyltransferase pharmacogenetics : evidence of allele specificity in Caucasian and Kenyan individuals. // *Pharmacogenetics* 1999. 9: 773-776.
19. *Marra C.A., Esdaile J.M., Anis A.H.* Practical pharmacogenetics: the cost effectiveness of screening for thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathiopurine // *J. Rheumatol.* 2002. 29: 2507- 2512.
20. *Xie H., Griskevicius L., Stahle L. et al.* Pharmacogenetics of cyclophosphamide in patients with hematological malignancies // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006. 27: 54-61.
21. *Rekha G.K., Sreerama L., Sladek N.E.* Intrinsic cellular resistance to oxazaphosphorines exhibited by a human colon carcinoma cell line expressing relatively large amounts of a class-3 aldehyde dehydrogenase // *Biochem. Pharmacol.* 1994. 48: 1943-1952.
22. *Takahata T., Ookawa K., Suto K. et al.* Chemotherapy sensitivity determinants of irinotecan hydrochloride in hepatocellular carcinoma cell lines // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008. 102: 399-407.
23. *Nashed A.L., Rao K.W., Gulley M.L.* Clinical applications of BCR-ABL molecular testing in acute leukemia. // *J. Mol. Diagn.* 2003. 5: 63-72.
24. *Spigel D.R., Burstein H. J.* HER2 overexpressing metastatic breast cancer // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2002. 3: 163-174.
25. *Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S. et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 // *N. Engl. J. Med.* 2001. 344: 783-792.
26. *McCormick S.R., Lillemoe T.J., Beneke J. et al.* HER2 assessment by immunohistochemical analysis and fluorescence in situ hybridization: comparison of HercepTest and PathVysion commercial assays // *Am. J. Clin. Pathol.* 2002. 117: 935-43
27. *Bossard C., Bieche I., Le Doussal V. et al.* Real-time RT-PCR: a complementary method to detect HER-2

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS AS A TOOL OF MODERN ONCOLOGY

Sergei Petrovich KOVALENKO^{1,2}, Olga Borisovna CHASOVNIKOVA¹, Dmitriy Vladislavovich MITROFANOV¹, Natalya Yurievna MATSENKO¹, Sergei Vasilievich SIDOROV^{2,3}, Olga Zyamovna FRANZKEVICH³, Vyacheslav Valentinovich LYAKHOVICH^{1,2}

¹*Institute of Molecular Biology and Biophysics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*

2, Akademika Timakova str., Novosibirsk, 630117

²*Novosibirsk State University*

2, Pirogova str., Novosibirsk, 630090

³*Novosibirsk City Oncological Dispensary*

6, Zaleskogo str., Novosibirsk, 630047

The origin of many oncological diseases lies in the defects in cell cycle regulation that lead to uncontrolled cell division and formation of malignant neoplasms. As a rule, the base for the defect in cell division regulation are the changes in initial genetic information of somatic cells, i.e. somatic mutations. To control the mutation occurrence and appearance of transformed proteins in the cell is a solvable task for the modern molecular biology.

Progress of molecular biology in the last two decades of previous century allowed hoping for forthcoming of new effective methods for prevention, diagnostics and treatment of oncological diseases. Such methods have really emerged during last decade. One can mark out the following oncology fields where the molecular biology technologies are absolutely irreplaceable:

- hereditary cancer
- pharmacogenetics of cancer
- genetic changes in tumor cells
- detection of micrometastases and circulating tumor cells

In the present review we will briefly discuss the hereditary cancer, pharmacogenetics and genetic changes in cancer cells.

Key words: genetic predisposition, cancer, genes, mutations, diagnostics.

Kovalenko S.P. — head of laboratory, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, associate professor, Clinical Biochemistry Department, Novosibirsk State University, e-mail: skoval@sibmail.ru

Chasovnikova O.B. — senior researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, e-mail: olchasov@mail.ru

Mitrofanov D.V. — researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, e-mail: mitrofan@soramn.ru

Matsenko N.Y. — junior researcher, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS, e-mail: natamat@ngs.ru

Sidorov S.V. — division superintendent, Municipal clinical hospital No.1, Novosibirsk; professor head of Surgery Department, Novosibirsk State University

Franzkevich O.Z. — ph.D. student, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS

Lyakhovich V.V. — director, Institute of Molecular Biology and Biophysics SB RAMS; professor head of Clinical Biochemistry Department, Novosibirsk State University, e-mail: lyakh@soramn.ru