ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *TPMT*, *NUDT15* В МЕТАБОЛИЗМЕ 6-МЕРКАПТОПУРИНА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ/ЛИМФОМАМИ

Котова Е. С.^{*}, Гаврилина О. А., Судариков А. Б.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. 6-меркаптопурин (6-МП) является одним из основных препаратов, применяемых для лечения больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами (ОЛЛ/ЛБЛ). Степень проявлений нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при лечении 6-МП значительно различается среди больных. Одной из причин индивидуальных различий является наличие однонуклеотидных полиморфизмов в генах, кодирующих ключевые ферменты, участвующих в метаболизме 6-МП.

Цель — анализ литературы, посвященной изучению значения полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* в метаболизме 6-МП у больных ОЛЛ/ЛБЛ.

Основные сведения. *TPMT* и *NUDT15* — это гены, которые кодируют ферменты, участвующие в ключевых этапах метаболизма 6-МП. Вещества, которые образуются в результате этих реакций, определяют терапевтические и токсические свойства 6-МП. Изменение соотношений их концентраций приводит к развитию НЛР. Гены *TPMT* и *NUDT15* содержат ряд однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с различной активностью кодируемых ферментов. Комбинации этих аллельных вариантов определяют функциональный и нефункциональный фенотипы. У носителей нефункционального варианта чаще отмечается развитие токсичности на фоне терапии 6-МП, чем у носителей функционального варианта. У носителей нефункционального варианта *TPMT* или *NUDT15* доза 6-МП, возможно, должна быть снижена с целью минимизации развития НЛР.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, лимфобластная лимфома, 6-меркаптопурин, *TPMT*, *NUDT15*, токсичность

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Котова Е.С., Гаврилина О.А., Судариков А.Б. Значение полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* в метаболизме 6-меркаптопурина у больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(2): 253–262. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-253-262>

SIGNIFICANCE OF *TPMT* AND *NUDT15* VARIANTS IN 6-MERCAPTOPURINE METABOLISM IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA/LYMPHOMA PATIENTS

Kotova E. S.*, Gavrilina O. A., Sudarikov A. B.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Among main curative substances in acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma (ALL/LBL) is 6-mercaptopurine (6-MP). However, the severity of adverse reactions (ADRs) to this drug varies considerably among patients, which is sometimes conditioned by individual single nucleotide polymorphisms in key 6-MP metabolism enzyme genes.

Aim — a literature review on the role of *TPMT* and *NUDT15* gene variants in 6-MP metabolism in ALL/LBL.

Main findings. The *TPMT* and *NUDT15* genes encode enzymes mediating key steps of the 6-MP metabolism. The metabolites determine the 6-MP therapeutic and toxic properties, with ADRs emerging when their concentrations alter. A number of *TPMT* and *NUDT15* single nucleotide polymorphisms are associated with varied activities of the encoded enzymes, and their allelic combinations condition functional and non-functional phenotypes. Non-functional variant carriers more likely develop toxicity on 6-MP treatment compared to functional phenotypes. Non-functional *TPMT/NUDT15* carriers should have the 6-MP dosage reduced to minimise emerging ADRs.

Keywords: acute lymphoblastic leukaemia, lymphoblastic lymphoma, 6-mercaptopurine, *TPMT*, *NUDT15*, toxicity

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kotova E.S., Gavrilina O.A., Sudarikov A.B. Significance of *TPMT* and *NUDT15* variants in 6-mercaptopurine metabolism in acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma patients. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2021; 66(2): 253–262 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-2-253-262>

Введение

Острые лимфобластные лейкозы/лимфомы (ОЛЛ/ЛБЛ) — это злокачественные заболевания системы крови, возникающие вследствие нарушения дифференцировки, пролиферации и накопления клональных Т- или В-клеток-предшественников в костном мозге, периферической крови и экстрамедуллярных очагах. Среди онкогематологических заболеваний на долю детей и взрослых с диагнозом ОЛЛ приходится 80% и 20% случаев соответственно [1, 2]. Химиотерапия, основанная на применении комбинации глюкокортикостероидных гормонов, винкристина, даунорубицина, доксорубицина, метотрексата, L-аспарагиназы, цитарабина, 6-меркаптопурина (6-МП), является основным методом лечения этих заболеваний. У детей частота достижения полных ремиссий (ПР) и пятилетняя общая выживаемость (ОВ)

выше, чем у взрослых: 95% и 61–89% против 75–89% и 20–40% соответственно [3–6]. Значимые различия в результатах терапии объясняются тем, что у взрослых больных, по сравнению с детьми, чаще имеется сопутствующая патология и чаще возникает гематологическая и негематологическая токсичность [7].

Одним из препаратов для лечения ОЛЛ является 6-МП [4, 5]. Это пролекарство из группы тиопуринов было разработано в 1951 г. G. B. Elion и G. H. Hitchings в результате замены у 6-гипоксантина атома кислорода серой [6]. Длительность его применения у взрослых и детей составляет 2–2,5 года. 6-МП обладает нежелательными лекарственными реакциями (НЛР): тошнота (11%), инфекционные осложнения (7,4%), миелосупрессия (1,4–5%), токсический гепатит (0,3–1,3%) [8], реакции гиперчувствительности (2%): лихорадка,

сыпь, артралгии [9]. Понимание причин разной индивидуальной переносимости 6-МП возможно при анализе генетических особенностей больного и фармакологии препарата.

Цель настоящей работы — анализ литературы, посвященной изучению значения полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* в метаболизме 6-МП у больных ОЛЛ/ЛБЛ.

Поступление 6-МП в клетку

Поступление 6-МП в клетку обеспечивают два семейства-транспортёров:

1. равновесные (пассивные) транспортеры нуклеозидов (equilibrative nucleoside transporters, ENT): ENT1 и ENT2 переносят пуриновые и пиримидиновые нуклеозиды через плазматическую мембрану по градиенту концентрации [10];

2. концентрирующие или натрий-зависимые транспортеры нуклеозидов (concentrative nucleoside transporters, CNT): CNT1 переносит пиримидиновые нуклеозиды, CNT2 — пуриновые, а CNT3 — оба типа

нуклеозидов, через клеточную мембрану против градиента концентрации [10, 11].

Впервые А. К. Fotoohi и соавт. [12] опубликовали данные о связи между уменьшением экспрессии транспортеров CNT3 и ENT2 и неэффективностью терапии 6-МП. Х. Х. Peng и соавт. [10] в эксперименте доказали, что при уменьшении экспрессии ENT1 и CNT2 также наблюдается подобный феномен. Предикторами резистентности 6-МП являются гиперэкспрессия белков с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug resistance-associated proteins, MRP) 4 и 5 (MRP4, MRP5) [13] и сочетание гиперэкспрессии MRP4 и снижения экспрессии нуклеозидных транспортеров ENT1, CNT2 и CNT3 [10].

Метаболизм 6-МП

После поступления в клетку 6-МП (рис. 1) [14] метаболизируется ксантинооксидазой (ХО) и тиопурин-S-метилтрансферазой (TPMT) с образованием тиоуриновой кислоты (6-TUA) и 6-метилмеркаптопурина (6-MMP) [15]. В результате реакции, катализируемой гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазой

Рисунок 1. Схема метаболизма 6-MP [14]. 6-MP – 6-меркаптопурин, 6-MMP – 6-метилмеркаптопурин, 6-TUA – 6-тиоуриновая кислота, 6-MMPR – 6-метилмеркаптопурин рибонуклеотиды, 6-TIMP – 6-тиоинозинмонофосфат, 6-TIDP – 6-тиоинозиндифосфат, 6-TTP – 6-тиоинозинтрифосфат, 6-TXMP – 6-тиоксантозинмонофосфат, 6-TGN – 6-тиогуаниновые нуклеотиды, 6-TGMP – 6-тиогуанинмонофосфат, 6-TGDP – 6-тиогуаниндифосфат, 6-TGTP – 6-тиогуанитрифосфат, 6-TdGMP – 6-тио-дезоксигуанинмонофосфат, 6-TdGDP – 6-тио-дезоксигуаниндифосфат, 6-TdGTP – 6-тио-дезоксигуанитрифосфат, 6-MTGMP – 6-метилтиогуанинмонофосфат, XO – ксантиноксидаза, TPMT – тиопурин-S-метилтрансфераза, HGPRT – гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза, IMPDH – инозинмонофосфатдегидрогеназа, GMPS – гуаниндинозинфосфатсинтаза, MPK – монофосфаткиназа, DPK – дифосфаткиназа, ITPase – инозинтрифосфатпирофосфатаза, NUDT15 – нуклеозиддифосфат-связанный фрагмент X-типа 15, MRP4 – белок множественной лекарственной устойчивости 4

Figure 1. Diagram of 6-MP metabolism [14] 6-MP – 6-mercaptopurine, 6-MMP – 6-methylmercaptopurine, 6-TUA – 6-thiouric acid, 6-MMPR – 6-methylmercaptopurine ribonucleotides, 6-TIMP – 6-thioinosine monophosphate, 6-TIDP – 6-thioinosine diphosphate, 6-TITP – 6-thioinosine triphosphate, 6-TXMP – 6-thioxanthosine monophosphate, 6-TGN – 6-thioguanine nucleotides, 6-TGMP – 6-thioguanine monophosphate, 6-TGDP – 6-thioguanine diphosphate, 6-TGTP – 6-thioguanine triphosphate, 6-TdGMP – 6-thio-deoxyguanine monophosphate, 6-TdGDP – 6-thio-deoxyguanine diphosphate, 6-TdGTP – 6-thio-deoxyguanine triphosphate, 6-MTGMP – 6-methylthioguanine monophosphate, XO – xanthine oxidase, TPMT – thiopurine S-methyltransferase, HGPRT – hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, IMPDH – inosine monophosphate dehydrogenase, GMPS – guanosine monophosphate synthetase, MPK – monophosphate kinase, DPK – diphosphate kinase, ITPase – inosine triphosphate pyrophosphatase, NUDT15 – nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15, MRP4 – multidrug resistance-associated protein 4

(HGPRT), из 6-МП образуется 6-тиоинозинмонофосфат (6-TIMP). Это соединение является субстратом для нескольких ферментов — TPMT, инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH) и монофосфаткиназы (MPK). Метаболитами этих реакций являются 6-метилмеркаптопуринрибонуклеотиды (6-MMPR), 6-тиоинозиндифосфат (6-TIDP); 6-тиоинозинтрифосфат (6-TITP), 6-тиогуаниновые нуклеотиды (6-TGN), которые обладают как терапевтическими, так и токсическими свойствами [16–18]. К основным фармакотерапевтическим эффектам 6-МП относят цитотоксичность и иммуносупрессию.

Известны два механизма, объясняющие цитотоксические свойства 6-МП:

1. нарушение синтеза ДНК и рибонуклеиновой кислоты (РНК), возникающее вследствие включения 6-тио-дезоксигуанинтрифосфата (6-TdGTP) в ДНК и 6-тиогуанинтрифосфата (6-TGTP) в РНК [15, 19];

2. активация митохондриального пути апоптоза [20] обусловлена, с одной стороны, связыванием 6-TGTP в CD4+ Т-лимфоцитах с Rac 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) вместо гуанозинтрифосфата (GTP), с другой — костимуляцией CD28 Rac1. В итоге запускается опосредованное блокирование активации NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), STAT-3 (signal transducer and activator of transcription 3) и bcl-x_L (B-cell lymphoma-extra-large).

Иммуносупрессивное действие 6-МП обусловлено участием:

1. 6-метилмеркаптопурин рибонуклеотидов (6-MMPR), являющихся ингибиторами синтеза пуринов *de novo*;

2. 6-тиогуаниновых нуклеотидов, которые в активированном Т-лимфоците снижают экспрессию фактора некроза опухоли (ФНО), рецепторов фактора некроза опухоли 7 и α -интегрина [20, 21].

L. Lennard и соавт. [22] впервые методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) выполнили количественное определение метаболитов 6-МП в эритроцитах. М. Chrzanowska и соавт. [23] отметили, что концентрации 6-TGN и 6-MMP вариабельны у детей с ОЛЛ. Высокие концентрации 6-TGN были ассоциированы с лейкопенией и гранулоцитопенией, не было взаимосвязи между концентрациями 6-TGN и 6-MMP. В другом исследовании [24] рецидив ОЛЛ достоверно чаще был у детей с низкой концентрацией 6-TGN. В. Jhagar и соавт. [25] показали, что высокие концентрации метаболитов 6-MMP и 6-MMPR или высокое соотношение 6-MMP (6-MMPR)/6-TGN ассоциированы с отсутствием ответа на терапию 6-МП, признаки гепатотоксичности чаще отмечались при высоких концентрациях 6-MMP и 6-MMPR.

На основании результатов этих исследований можно сделать вывод о том, что цитостатические свойства 6-МП обусловлены 6-TGN, в то время как их сверх-

терапевтические концентрации ассоциированы с миелотоксичностью. Высокие концентрации 6-MMP и 6-MMPR увеличивают риск развития печеночной недостаточности. Эти метаболиты образуются в результате реакций, которые катализируются ферментами TPMT и NUDT15. Функциональная активность данных ферментов различается в зависимости от аллельного варианта соответствующего гена [4, 5, 26, 27].

TPMT

TPMT — это цитозольный фермент, молекулярная масса которого составляет 26 кДа. В метаболизме 6-МП TPMT участвует в реакциях метилирования. R. M. Weinshilboum и соавт. [28] показали, что активность TPMT в эритроцитах человека различна. При низкой активности TPMT увеличиваются концентрации 6-TGN. Это может усиливать иммуносупрессивное действие 6-МП, но увеличивает риск развития миелотоксичности. При нормальной или высокой активности TPMT увеличиваются концентрации 6-MMP, 6-MMPR, которые ассоциированы с гепатотоксичностью, и образуются меньшие концентрации 6-TGN, что не приводит к развитию глубоких цитопений [29]. Причина индивидуальных различий активности TPMT обусловлена полиморфизмами гена, который кодирует этот фермент. Ген *TPMT* расположен на 6-й хромосоме (6p22.3) и состоит из 10 экзонов. «Дикий» тип (WT) гена — *TPMT*1* или *TPMT*1S* встречается в 90 % случаев. У носителей «дикого» типа активность TPMT нормальная или высокая («нормальные» или «быстрые» метаболизаторы) [30–32]. Нефункциональные аллельные варианты гена *TPMT* встречаются в 10 % случаев [30, 33]. Их наличие ассоциировано со сниженной активностью TPMT. Распространенность гетерозигот («промежуточные метаболизаторы») составляет 6–10 % случаев. Гораздо реже (0,2–0,6 %) распространены гомозиготы («плохие метаболизаторы») [30, 34].

Первый «неактивный» аллель *TPMT* у человека был описан в 1995 г. [35]. В настоящее время известно более 30 полиморфизмов этого гена. В 95 % случаев определяются 4 аллельных варианта, приводящие к потере активности фермента: *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B*, *TPMT*3C* [34]. Первым из них был изучен *TPMT*2* (rs1800462), который характеризуется заменой аланина на пролин в кодоне 80. В результате изменения третичной структуры белка происходит уменьшение ферментативной активности TPMT в 100 раз [35]. Вторым и более распространенным нефункциональным аллельным вариантом — *TPMT*3A* (rs1800460 и rs1142345) состоит из двух замен: аланина на треонин в кодоне 154 и тирозина на цистеин в кодоне 240 соответственно. В результате образуется крайне нестабильный белок, обладающий низкой ферментативной активностью. В *TPMT*3B* (rs1800460) была выявлена однонук-

леотидная замена аланина на треонин в кодоне 154, а в *TPMT*3C* (rs1142345) — тирозина на цистеин в кодоне 240. *TPMT*3B* ассоциирован с более низкой ферментативной активностью *TPMT*, чем *TPMT*3C* [36].

Среди этнических групп частота встречаемости аллельных вариантов *TPMT* различна [31, 32, 37, 38]. По данным J. Yang и соавт. [39], в группе детей с ОЛЛ, нефункциональные аллельные варианты этого гена были более распространены у латиноамериканцев по сравнению с представителями Восточной Азии.

C. Soucotsi и соавт. [38] показали, что чаще нейтропения отмечалась у носителей гетерозигот по *TPMT*3B*. По результатам другого исследования [40], частота развития рецидива заболевания в группе гетерозигот по *TPMT* ($n = 15$) ниже, чем у носителей «дикого» типа этого гена ($n = 231$) (соответственно, $6,7 \pm 6,7$ и $13,2 \pm 2,3\%$).

NUDT15

В метаболизме 6-МП также участвует *NUDT15*, его прежние название — MutT homolog 2, MTH 2. Этот фермент относится к суперсемейству Nudix гидролаз, которые расщепляют нуклеозиддифосфаты, связанные с любым субстратом (в том числе, нуклеозидтрифосфаты и их окисленные формы). 6-TdGTP и 6-TGTP являются субстратами *NUDT15*. Эти метаболиты встраиваются в ДНК и РНК, соответственно, что и определяет цитотоксические свойства и миелотоксичность 6-МП. Индивидуальные различия ферментативной активности обусловлены полиморфизмами гена *NUDT15*, который кодирует одноименный фермент. Ген *NUDT15* расположен на длинном плече 13-й хромосомы и состоит из 3 экзонов [41]. T. Moriyama и соавт. [26] идентифицировали 1 вариант «дикого» типа и 4 аллельных варианта этого гена. *NUDT15*2* (rs869320766 и rs116855232) характеризуется вставкой глицина и валина и заменой аргинина на цистеин

в кодоне 139. В *NUDT15*3* (rs116855232) была выявлена одна нуклеотидная замена аргинина на цистеин в кодоне 139. В результате образуются дисульфидные связи, которые препятствуют связыванию фермента *NUDT15* с TdGTP и TGTP. В *NUDT15*4* (rs147390019) замена аргинина на гистидин в кодоне 139 сопровождается снижением электрофильности и нарушением способности фермента *NUDT15* связывать метаболиты 6-МП. *NUDT15*5* (rs186364861) характеризуется заменой в кодоне 18 валина на изолейцин, что приводит к структурным изменениям «каталитического кармана» фермента [26]. Все эти аллельные варианты *NUDT15* ассоциированы со сниженной каталитической активностью фермента [42, 43].

При сравнении активности фермента *NUDT15* у гетерозигот по нескольким аллельным вариантам гена и гомозигот по одному полиморфному аллелю гена достоверные отличия не установлены [26]. На основании полученных данных, были выделены следующие группы:

- нормальная активность *NUDT15* (*1/*1);
- промежуточная активность *NUDT15* (*1/*2, *1/*3, *1/*4, *1/*5);
- низкая активность *NUDT15* (*2/*3, *3/*3, *3/*5).

Среди известных 18 полиморфизмов *NUDT15* наиболее распространенным является *NUDT15*3*, частота встречаемости которого в этнических группах отличается [39, 44–48]. Гетерозиготы и гомозиготы по *NUDT15*3* наиболее распространены среди китайцев [44] и японцев [46]: 21 % (84 больных) и 1,2 % (5 больных) vs 19,5 % (18 больных) и 6,5 % (6 больных), наименьшая частота встречаемости полиморфизма этого гена была среди европейцев [39] (табл. 1).

В исследовании E. S. Yi и соавт. [49] показано, что наличие вариантов аллелей *NUDT15* ассоциировано с более высокой частотой развития цитопений [27, 44–46, 48, 50] и длительными перерывами в лечении, по сравнению с носителями «дикого» типа.

Таблица 1. Распространенность *NUDT15*3* среди разных этнических групп

Table 1. Prevalence of *NUDT15*3* among different ethnic groups

Этническая группа Ethnicity	n	wt/wt (CC)	wt/mt (CT)	mt/mt (TT)
Жители Восточной Азии/East Asians [39]	61	50	10	1
Латиноамериканцы/Latin Americans [39]	222	205	16	1
Европейцы/Europeans [37]	205	204	1	0
Китайцы (Тайвань)/Taiwanese [44]	404	315	84	5
Тайцы/Thais [45]	82	70	10	2
Ливанцы/Lebanese [27]	137	136	1	0
Гватемальцы/Guatemalans [25]	144	139	4	1
Сингапурцы/Singaporeans [26]	72	60	11	1
Японцы/Japanese [46]	92	68	18	6
Японцы/Japanese [47]	51	41	10	0
Уругвайцы/Uruguayans [48]	115	104	5	0

Примечание. n — количество больных, wt/wt (CC) — «дикий» тип, wt/mt (CT) — гетерозиготы, mt/mt (TT) — гомозиготы.

Note. n — number of patients, wt/wt (CC) — wildtype; wt/mt (CT) — heterozygotes; mt/mt (TT) — homozygotes.

Применение фармакогенетического тестирования в клинической практике у больных, получающих терапию 6-МП

В клинической практике 6-МП применяется для лечения онкогематологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний кишечника. Он обладает узким «терапевтическим окном», что сопряжено с высоким риском развития НЛР, в частности, гепатотоксичности и миелосупрессии [51]. С целью минимизации этих осложнений необходим контроль клинических, биохимических, коагулологических показателей. У большинства больных мониторинг позволяет корректировать терапию и, уменьшая дозу или отменяя 6-МП, избежать токсичности. Однако у части больных развиваются глубокие цитопении, которые сопровождаются тяжелыми инфекционными и геморрагическими осложнениями. Наиболее известными и изученными предикторами миелотоксичности при лечении 6-МП являются полиморфизмы *TPMT* и *NUDT15*. Наличие аллельных вариантов этих генов ассоциировано со сниженной активностью соответствующих ферментов. У «промежуточных» и «плохих» метаболитов образуются более высокие концентрации 6-TGN (и в частности, 6-TGTP, 6-TdTGTP). Следовательно, у этой группы больных чаще наблюдаются цитопении, что требует редукции дозы или отмены препарата. J. J. Yang и соавт. [39] показали, что доза 6-МП у носителей полиморфизмов *TPMT* и *NUDT15* была меньше, причем гетерозиготы по одному аллельному варианту получили 50–90 % дозы от должной, гетерозиготы по *TPMT* и *NUDT15* – 30–50 %, а гомозиготы – 5–10 %.

В другом исследовании [52] отмечено, что у больных детей с нефункциональными аллельными вариантами *TPMT* доза 6-МП и метотрексата была меньше, чем у носителей «дикого» типа этого гена. Безрецидивная выживаемость (БРВ), при сроке наблюдения 4,1 года, у гетерозигот составляла 100 %, а у «дикого» типа – 84 %.

В Европе определение аллельных вариантов генов *TPMT* и *NUDT15* до назначения тиопуринов широко распространено в клинической практике [53]. Выполняется определение как фенотипа, так и генотипа этих генов. Соответствие между методами составляет 98 %, однако генотипирование является более предпочтительным [54]. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration, FDA) и Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) [53] опубликовали рекомендации о необходимости выполнения генотипирования *TPMT* до начала терапии 6-МП. С 2018 г., согласно FDA и CPIC, обяза-

тельным является определение полиморфизмов *TPMT* и *NUDT15* [53]. CPIC были разработаны клинические рекомендации по назначению дозы 6-МП у больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* [53]:

1. гетерозиготы по *TPMT* и/или *NUDT15* («промежуточные метаболиты»): при назначении дозы 6-МП более 75 мг/м² — уменьшение дозы на 30–80 %; если 6-МП менее 75 мг/м² — возможно начало терапии в полной дозе;

2. гомозиготам по *TPMT* или *NUDT15* («плохие метаболиты») рекомендуется 10-кратное уменьшение от расчетной дозы 6-МП, а также сокращение приема препарата до 3 раз в неделю, первая доза 6-МП должна составлять не более 10 мг/м², затем следует ее коррекция.

Наличие «дикого» типа *TPMT* или *NUDT15* не исключает вероятность развития НЛР, в частности, гранулоцитопении. Во-первых, выполняется исследование только наиболее распространенных полиморфизмов. Во-вторых, не все аллельные варианты известны и определены. В-третьих, возможно, имеются другие причины развития цитопении у данного больного. Например, наличие полиморфизмов гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и применение антифолатных препаратов (например метотрексат, триметоприм) могут изменять активность фермента *TPMT* [16]. С целью дальнейшей оптимизации терапии 6-МП кроме генотипирования *TPMT* и *NUDT15* необходимо определять концентрации 6-TGN (в частности, 6-TGTP, 6-TdTGTP). Назначение индивидуальной рассчитанной дозы препарата позволит минимизировать развитие глубоких цитопений. Соответственно, редукция дозы или отмена других препаратов (например, метотрексата) не требуется. Такой персонализированный подход к терапии 6-МП позволит снизить частоту ранней летальности, а также улучшить показатели ОВ.

Таким образом, внедрение фармакогенетического тестирования в клиническую практику позволяет до назначения препарата спрогнозировать ответ на терапию, риск развития НЛР. Полиморфизмы генов *TPMT* и *NUDT15* являются важными предикторами миелотоксичности на 6-МП. Распространенность этих полиморфизмов и их значение в развитии НЛР не одинаковы для разных этнических групп. В литературе представлены единичные исследования о распространенности аллельных вариантов *TPMT* и *NUDT15* в российской популяции [52, 55]. Определение фармакогенетических маркеров является необходимым при назначении 6-МП. Важным является применение этого препарата у каждого больного в рассчитанной дозе, с учетом всех особенностей метаболизма. Такой терапевтический подход позволит назначать 6-МП с минимальным риском развития НЛР.

Литература

1. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M., Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121(15): 2517–2528. DOI: 10.1002/cncr.29383.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(1): 5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
3. Moon W., Loftus E.V. Recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(8): 863–883. DOI: 10.1111/apt.13559.
4. Nielsen S.N., Grell K., Nersting J., et al. DNA-thioguanine nucleotide concentration and relapse-free survival during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (NOPHO ALL2008): A prospective substudy of a phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 515–524. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30154-7.
5. Kato M., Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018; 60(1): 4–12. DOI: 10.1111/ped.13457.
6. Elion G.B., Hitchings G.H., Vanderwerff H. Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines. *J Biol Chem*. 1951; 192(2): 505–518.
7. de Boer N.K.H., Peyrin-Biroulet L., Jharap B., et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: New findings and perspectives. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(5): 610–620. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijx181.
8. Sanderson J., Ansari A., Marinaki T., Duley J. Thiopurine methyltransferase: Should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem*. 2004; 41(Pt 4): 294–302. DOI: 10.1258/0004563041201455.
9. Sandborn W., Sutherland L., Pearson D., et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2000; (2): CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.
10. Peng X.-X., Shi Z., Damaraju V.L., et al. Up-regulation of MRP4 and down-regulation of influx transporters in human leukemic cells with acquired resistance to 6-mercaptopurine. *Leuk Res*. 2008; 32(5): 799–809. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.09.015.
11. Gray J.H., Owen R.P., Giacomini K.M. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28. *Pflugers Arch*. 2004; 447(5): 728–734. DOI: 10.1007/s00424-003-1107-y.
12. Fotoohi A.K., Wrabel A., Moshfegh A., Albertioni F. Molecular mechanisms underlying the enhanced sensitivity of thiopurine-resistant T-lymphoblastic cell lines to methyl mercaptopurineriboside. *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(7): 816–823. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.019.
13. Chen Z.S., Lee K., Kruh G.D. Transport of cyclic nucleotides and estradiol 17-beta-D-glucuronide by multidrug resistance protein 4. Resistance to 6-mercaptopurine and 6-thioguanine. *J Biol Chem*. 2001; 276(36): 33747–33754. DOI: 10.1074/jbc.M104833200.
14. Kakuta Y., Kinouchi Y., Shimosegawa T. Pharmacogenetics of thiopurines for inflammatory bowel disease in East Asia: Prospects for clinical application of NUDT15 genotyping. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 172–180. DOI: 10.1007/s00535-017-1416-0.
15. Derijks L.J.J., Gilissen L.P.L., Hooymans P.M., Hommes D.W. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(5): 715–729. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02980.x.
16. Brouwer C., De Abreu R.A., Keizer-Garritsen J.J., et al. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukaemia: Biochemical and molecular biological aspects. *Eur J Cancer*. 2005; 41(4): 613–623. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.027.
17. Sparrow M.P., Hande S.A., Friedman S., et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(5): 441–446. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02583.x.

References

1. Jabbour E., O'Brien S., Konopleva M., Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121(15): 2517–2528. DOI: 10.1002/cncr.29383.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(1): 5–29. DOI: 10.3322/caac.21254.
3. Moon W., Loftus E.V. Recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(8): 863–883. DOI: 10.1111/apt.13559.
4. Nielsen S.N., Grell K., Nersting J., et al. DNA-thioguanine nucleotide concentration and relapse-free survival during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia (NOPHO ALL2008): A prospective substudy of a phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(4): 515–524. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30154-7.
5. Kato M., Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2018; 60(1): 4–12. DOI: 10.1111/ped.13457.
6. Elion G.B., Hitchings G.H., Vanderwerff H. Antagonists of nucleic acid derivatives. VI. Purines. *J Biol Chem*. 1951; 192(2): 505–518.
7. de Boer N.K.H., Peyrin-Biroulet L., Jharap B., et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: New findings and perspectives. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(5): 610–620. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijx181.
8. Sanderson J., Ansari A., Marinaki T., Duley J. Thiopurine methyltransferase: Should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? *Ann Clin Biochem*. 2004; 41(Pt 4): 294–302. DOI: 10.1258/0004563041201455.
9. Sandborn W., Sutherland L., Pearson D., et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2000; (2): CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.
10. Peng X.-X., Shi Z., Damaraju V.L., et al. Up-regulation of MRP4 and down-regulation of influx transporters in human leukemic cells with acquired resistance to 6-mercaptopurine. *Leuk Res*. 2008; 32(5): 799–809. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.09.015.
11. Gray J.H., Owen R.P., Giacomini K.M. The concentrative nucleoside transporter family, SLC28. *Pflugers Arch*. 2004; 447(5): 728–734. DOI: 10.1007/s00424-003-1107-y.
12. Fotoohi A.K., Wrabel A., Moshfegh A., Albertioni F. Molecular mechanisms underlying the enhanced sensitivity of thiopurine-resistant T-lymphoblastic cell lines to methyl mercaptopurineriboside. *Biochem Pharmacol*. 2006; 72(7): 816–823. DOI: 10.1016/j.bcp.2006.06.019.
13. Chen Z.S., Lee K., Kruh G.D. Transport of cyclic nucleotides and estradiol 17-beta-D-glucuronide by multidrug resistance protein 4. Resistance to 6-mercaptopurine and 6-thioguanine. *J Biol Chem*. 2001; 276(36): 33747–33754. DOI: 10.1074/jbc.M104833200.
14. Kakuta Y., Kinouchi Y., Shimosegawa T. Pharmacogenetics of thiopurines for inflammatory bowel disease in East Asia: Prospects for clinical application of NUDT15 genotyping. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 172–180. DOI: 10.1007/s00535-017-1416-0.
15. Derijks L.J.J., Gilissen L.P.L., Hooymans P.M., Hommes D.W. Review article: thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24(5): 715–729. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02980.x.
16. Brouwer C., De Abreu R.A., Keizer-Garritsen J.J., et al. Thiopurine methyltransferase in acute lymphoblastic leukaemia: Biochemical and molecular biological aspects. *Eur J Cancer*. 2005; 41(4): 613–623. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.10.027.
17. Sparrow M.P., Hande S.A., Friedman S., et al. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(5): 441–446. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02583.x.

18. Geary R.B., Barclay M.L., Roberts R.L., et al. Thiopurine methyltransferase and 6-thioguanine nucleotide measurement: Early experience of use in clinical practice. *Intern Med J.* 2005; 35(10): 580–585. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2005.00904.x.
19. Deshpande A.R., Abreu M.T. Optimizing therapy with 6-mercaptopurine and azathioprine: To measure or not to measure? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3(5): 275–279. DOI: 10.1177/1756283X10376121.
20. Tiede I., Fritz G., Strand S., et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003; 111(8): 1133–1145. DOI: 10.1172/JCI16432.
21. Thomas C.W., Myhre G.M., Tschumper R., et al. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: A mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312(2): 537–545. DOI: 10.1124/jpet.104.074815.
22. Lennard L., Singleton H.J. High-performance liquid chromatographic assay of the methyl and nucleotide metabolites of 6-mercaptopurine: Quantitation of red blood cell 6-thioguanine nucleotide, 6-thioinosinic acid and 6-methylmercaptopurine metabolites in a single sample. *J Chromatogr.* 1992; 583(1): 83–90. DOI: 10.1016/0378-4347(92)80347-s.
23. Chrzanowska M., Kolecki P., Duczmal-Cichocka B., Fiet J. Metabolites of mercaptopurine in red blood cells: A relationship between 6-thioguanine nucleotides and 6-methylmercaptopurine metabolite concentrations in children with lymphoblastic leukemia. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 1999; 8(4): 329–334. DOI: 10.1016/S0928-0987(99)00027-5.
24. Lennard L., Lilleyman J.S., Van Loon J., et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1990; 336(8709): 225–229. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91745-V.
25. Jharap B., Seinen M.L., de Boer N.K.H., et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(9): 1541–9. DOI: 10.1002/ibd.21221.
26. Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V., et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet.* 2016; (48): 367–373. DOI: 10.1038/ng.3508.
27. Zgheib N.K., Akika R., Mahfouz R., et al. NUDT15 and TPMT genetic polymorphisms are related to 6-mercaptopurine intolerance in children treated for acute lymphoblastic leukemia at the Children's Cancer Center of Lebanon. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(1): 146–150. DOI: 10.1002/pbc.26189.
28. Weinshilboum R.M., Raymond F.A., Pazmiño P.A. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: Radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta.* 1978; 85(3): 323–333. DOI: 10.1016/0009-8981(78)90311-x.
29. Cara C.J., Pena A.S., Sans M., et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: Towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2004; 10(11): RA247-54.
30. Colleoni L., Kapetis D., Maggi L., et al. A new thiopurine s-methyltransferase haplotype associated with intolerance to azathioprine. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(1): 67–74. DOI: 10.1177/0091270011435989.
31. Carvalho A.T.P., Esberard B.C., Frôes R.S.B., et al. Thiopurine-methyltransferase variants in inflammatory bowel disease: Prevalence and toxicity in Brazilian patients. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3327–3334. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3327.
32. Gastal G.R., Moreira S., Noble C.F., et al. Toxicity of azathioprine: why and when? analysis of the prevalence of polymorphism in Joinville, SC, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49(2): 130–134. DOI: 10.1590/S0004-28032012000200007.
33. Efrati E., Adler L., Krivoy N., Sprecher E. Distribution of TPMT risk alleles for thiopurine [correction of thiopurine] toxicity in the Israeli population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(3): 257–262. DOI: 10.1007/s00228-008-0590-7.
18. Geary R.B., Barclay M.L., Roberts R.L., et al. Thiopurine methyltransferase and 6-thioguanine nucleotide measurement: Early experience of use in clinical practice. *Intern Med J.* 2005; 35(10): 580–585. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2005.00904.x.
19. Deshpande A.R., Abreu M.T. Optimizing therapy with 6-mercaptopurine and azathioprine: To measure or not to measure? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010; 3(5): 275–279. DOI: 10.1177/1756283X10376121.
20. Tiede I., Fritz G., Strand S., et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2003; 111(8): 1133–1145. DOI: 10.1172/JCI16432.
21. Thomas C.W., Myhre G.M., Tschumper R., et al. Selective inhibition of inflammatory gene expression in activated T lymphocytes: A mechanism of immune suppression by thiopurines. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 312(2): 537–545. DOI: 10.1124/jpet.104.074815.
22. Lennard L., Singleton H.J. High-performance liquid chromatographic assay of the methyl and nucleotide metabolites of 6-mercaptopurine: Quantitation of red blood cell 6-thioguanine nucleotide, 6-thioinosinic acid and 6-methylmercaptopurine metabolites in a single sample. *J Chromatogr.* 1992; 583(1): 83–90. DOI: 10.1016/0378-4347(92)80347-s.
23. Chrzanowska M., Kolecki P., Duczmal-Cichocka B., Fiet J. Metabolites of mercaptopurine in red blood cells: A relationship between 6-thioguanine nucleotides and 6-methylmercaptopurine metabolite concentrations in children with lymphoblastic leukemia. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 1999; 8(4): 329–334. DOI: 10.1016/S0928-0987(99)00027-5.
24. Lennard L., Lilleyman J.S., Van Loon J., et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 1990; 336(8709): 225–229. DOI: 10.1016/0140-6736(90)91745-V.
25. Jharap B., Seinen M.L., de Boer N.K.H., et al. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(9): 1541–9. DOI: 10.1002/ibd.21221.
26. Moriyama T., Nishii R., Perez-Andreu V., et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nat Genet.* 2016; (48): 367–373. DOI: 10.1038/ng.3508.
27. Zgheib N.K., Akika R., Mahfouz R., et al. NUDT15 and TPMT genetic polymorphisms are related to 6-mercaptopurine intolerance in children treated for acute lymphoblastic leukemia at the Children's Cancer Center of Lebanon. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(1): 146–150. DOI: 10.1002/pbc.26189.
28. Weinshilboum R.M., Raymond F.A., Pazmiño P.A. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: Radiochemical microassay and biochemical properties. *Clin Chim Acta.* 1978; 85(3): 323–333. DOI: 10.1016/0009-8981(78)90311-x.
29. Cara C.J., Pena A.S., Sans M., et al. Reviewing the mechanism of action of thiopurine drugs: Towards a new paradigm in clinical practice. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2004; 10(11): RA247-54.
30. Colleoni L., Kapetis D., Maggi L., et al. A new thiopurine s-methyltransferase haplotype associated with intolerance to azathioprine. *J Clin Pharmacol.* 2013; 53(1): 67–74. DOI: 10.1177/0091270011435989.
31. Carvalho A.T.P., Esberard B.C., Frôes R.S.B., et al. Thiopurine-methyltransferase variants in inflammatory bowel disease: Prevalence and toxicity in Brazilian patients. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(12): 3327–3334. DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3327.
32. Gastal G.R., Moreira S., Noble C.F., et al. Toxicity of azathioprine: why and when? analysis of the prevalence of polymorphism in Joinville, SC, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2012; 49(2): 130–134. DOI: 10.1590/S0004-28032012000200007.
33. Efrati E., Adler L., Krivoy N., Sprecher E. Distribution of TPMT risk alleles for thiopurine [correction of thiopurine] toxicity in the Israeli population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65(3): 257–262. DOI: 10.1007/s00228-008-0590-7.

34. Wang L., Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: Insights, challenges and future directions. *Oncogene*. 2006; (25): 1629–1638. DOI: 10.1038/sj.onc.1209372.
35. Krynetski E.Y., Schuetz J.D., Galpin A.J., et al. A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(4) 949–953. DOI: 10.1073/pnas.92.4.949.
36. Armstrong V.W., Shipkova M., von Ahnen N., Oellerich M. Analytic aspects of monitoring therapy with thiopurine medications. *Ther Drug Monit*. 2004; 26(2): 220–226. DOI: 10.1097/00007691-200404000-00024.
37. Adehin A., Bolaji O.O. Thiopurine S-methyltransferase activity in Nigerians: Phenotypes and activity reference values. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 1–5. DOI: 10.1186/s13104-018-3237-5.
38. Coucoutsis C., Emmanouil G., Goulielmos G., et al. Prevalence of thiopurine S-methyltransferase gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease from the island of Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(11): 1284–1289. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000947.
39. Yang J.J., Landier W., Yang W., et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33(11): 1235–1242. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4671.
40. Suarez-Kurtz G., Pena S.D.J. Pharmacogenomics in the Americas: The impact of genetic admixture. *Curr Drug Targets*. 2006; 7(12): 1649–1658. DOI: 10.2174/138945006779025392.
41. Buaboonnam J., Sripatanatadasakul P., Treesucon A., et al. Effect of NUDT15 on incidence of neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2019; 61(8): 754–758. DOI: 10.1111/ped.13905.
42. Carter M., Jemth A.S., Hagenkott A., et al. Crystal structure, biochemical and cellular activities demonstrate separate functions of MTH1 and MTH2. *Nat Commun*. 2015; (6): 7871. DOI: 10.1038/ncomms8871.
43. Valerie N.C.K., Hagenkott A., Page B.D.G., et al. NUDT15 hydrolyzes 6-thio-deoxyGTP to mediate the anticancer efficacy of 6-thioguanine. *Cancer Res*. 2016; 76(18): 5501–5511. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0584.
44. Liang D.C., Yang C.P., Liu H.C., et al. NUDT15 gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16(6): 536–539. DOI: 10.1038/tpj.2015.75.
45. Chiengthong K., Ittiwut C., Muensri S., et al. NUDT15 c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(1): e24–e26. DOI: 10.3324/haematol.2015.134775.
46. Tanaka Y., Kato M., Hasegawa D., et al. Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2015; 171(1): 109–115. DOI: 10.1111/bjh.13518.
47. Suzuki H., Fukushima H., Suzuki R., et al. Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. *J Hum Genet*. 2016; 61: 797–801. DOI: 10.1038/jhg.2016.55.
48. Soler A.M., Olano N., Méndez Y., et al. TPMT and NUDT15 genes are both related to mercaptopurine intolerance in acute lymphoblastic leukaemia patients from Uruguay. *Br J Haematol*. 2018; 181(2): 252–255. DOI: 10.1111/bjh.14532.
49. Yi E.S., Choi Y.B., Choi R., et al. NUDT15 variants cause hematopoietic toxicity with low 6-TGN levels in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res Treat*. 2018; 50(3): 872–882. DOI: 10.4143/crt.2017.283.
50. Shah S.A.V., Paradkar M., Desai D., Ashavaid T. Nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 C415T variant as a predictor for thiopurine-induced toxicity in Indian patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(2): 620–624. DOI: 10.1111/jgh.13494.
34. Wang L., Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: Insights, challenges and future directions. *Oncogene*. 2006; (25): 1629–1638. DOI: 10.1038/sj.onc.1209372.
35. Krynetski E.Y., Schuetz J.D., Galpin A.J., et al. A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92(4) 949–953. DOI: 10.1073/pnas.92.4.949.
36. Armstrong V.W., Shipkova M., von Ahnen N., Oellerich M. Analytic aspects of monitoring therapy with thiopurine medications. *Ther Drug Monit*. 2004; 26(2): 220–226. DOI: 10.1097/00007691-200404000-00024.
37. Adehin A., Bolaji O.O. Thiopurine S-methyltransferase activity in Nigerians: Phenotypes and activity reference values. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 1–5. DOI: 10.1186/s13104-018-3237-5.
38. Coucoutsis C., Emmanouil G., Goulielmos G., et al. Prevalence of thiopurine S-methyltransferase gene polymorphisms in patients with inflammatory bowel disease from the island of Crete, Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(11): 1284–1289. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000947.
39. Yang J.J., Landier W., Yang W., et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33(11): 1235–1242. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4671.
40. Suarez-Kurtz G., Pena S.D.J. Pharmacogenomics in the Americas: The impact of genetic admixture. *Curr Drug Targets*. 2006; 7(12): 1649–1658. DOI: 10.2174/138945006779025392.
41. Buaboonnam J., Sripatanatadasakul P., Treesucon A., et al. Effect of NUDT15 on incidence of neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2019; 61(8): 754–758. DOI: 10.1111/ped.13905.
42. Carter M., Jemth A.S., Hagenkott A., et al. Crystal structure, biochemical and cellular activities demonstrate separate functions of MTH1 and MTH2. *Nat Commun*. 2015; (6): 7871. DOI: 10.1038/ncomms8871.
43. Valerie N.C.K., Hagenkott A., Page B.D.G., et al. NUDT15 hydrolyzes 6-thio-deoxyGTP to mediate the anticancer efficacy of 6-thioguanine. *Cancer Res*. 2016; 76(18): 5501–5511. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-0584.
44. Liang D.C., Yang C.P., Liu H.C., et al. NUDT15 gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16(6): 536–539. DOI: 10.1038/tpj.2015.75.
45. Chiengthong K., Ittiwut C., Muensri S., et al. NUDT15 c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2016; 101(1): e24–e26. DOI: 10.3324/haematol.2015.134775.
46. Tanaka Y., Kato M., Hasegawa D., et al. Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2015; 171(1): 109–115. DOI: 10.1111/bjh.13518.
47. Suzuki H., Fukushima H., Suzuki R., et al. Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. *J Hum Genet*. 2016; 61: 797–801. DOI: 10.1038/jhg.2016.55.
48. Soler A.M., Olano N., Méndez Y., et al. TPMT and NUDT15 genes are both related to mercaptopurine intolerance in acute lymphoblastic leukaemia patients from Uruguay. *Br J Haematol*. 2018; 181(2): 252–255. DOI: 10.1111/bjh.14532.
49. Yi E.S., Choi Y.B., Choi R., et al. NUDT15 variants cause hematopoietic toxicity with low 6-TGN levels in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Res Treat*. 2018; 50(3): 872–882. DOI: 10.4143/crt.2017.283.
50. Shah S.A.V., Paradkar M., Desai D., Ashavaid T. Nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 C415T variant as a predictor for thiopurine-induced toxicity in Indian patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 32(2): 620–624. DOI: 10.1111/jgh.13494.

51. Mezzina N., Campbell Davies S.E., Ardizzone S. Nonbiological therapeutic management of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(16): 1747–1757. DOI: 10.1080/14656566.2018.1525361.
52. Чупова Н.В. Генетический полиморфизм тиопуринметилтрансферазы (ТПМТ) у детей с острыми лейкозами, жителей Российской Федерации: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М., 2004.
53. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(5): 1095–1105. DOI: 10.1002/cpt.1304.
54. Schaeffeler E., Fischer C., Brockmeier D., et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics.* 2004; 14(7): 407–417. DOI: 10.1097/01.fpc.0000114745.08559.db.
55. Kotova E.S., Gavrilina O.A., Yakutik I.A., et al. The role of genetic polymorphisms of TPMT and NUDT15 genes in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Blood.* 2020; 136(Suppl 1): 21–22. DOI: 10.1182/blood-2020-141804.

Информация об авторах

Котова Екатерина Сергеевна*, аспирант, врач отделения интенсивной высокодозной химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Гаврилина Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая обсервационным отделением, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Судариков Андрей Борисович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 21.09.2020

Принята в печать: 15.06.2021

51. Mezzina N., Campbell Davies S.E., Ardizzone S. Nonbiological therapeutic management of ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19(16): 1747–1757. DOI: 10.1080/14656566.2018.1525361.
52. Chupova N.V. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase (TPMT) in children with acute leukemia, residents of the Russian Federation: Dissertation abstract of the candidate of medical sciences. Moscow, 2004. (In Russian).
53. Relling M.V., Schwab M., Whirl-Carrillo M., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019; 105(5): 1095–1105. DOI: 10.1002/cpt.1304.
54. Schaeffeler E., Fischer C., Brockmeier D., et al. Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics.* 2004; 14(7): 407–417. DOI: 10.1097/01.fpc.0000114745.08559.db.
55. Kotova E.S., Gavrilina O.A., Yakutik I.A., et al. The role of genetic polymorphisms of TPMT and NUDT15 genes in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in Russia. *Blood.* 2020; 136(Suppl 1): 21–22. DOI: 10.1182/blood-2020-141804.

Information about the authors

Ekaterina S. Kotova*, Postgraduate Student, Physician, Department of Intensive High-Dose Chemotherapy for Hemoblastoses and Hematopoietic Depressions, National Research Center for Hematology, e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Olga A. Gavrilina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Observatory Department, National Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Andrey B. Sudarikov, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Haematology, National Research Center for Hematology, e-mail: dusha@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>

* Corresponding author

Received 21.09.2020

Accepted 15.06.2021