

6. Essential metals in health and disease / K. Jomova, M. Makova, S. Y. Alomar [et al.] // *Chemico-Biological Interactions*. – 2022. – Vol. 367. – Art. 110173.
7. Gould, R. L. Impact of Supplementary Amino Acids, Micronutrients, and Overall Diet on Glutathione Homeostasis / R. L. Gould, R. Pazdro // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – P. 1056.
8. Kennedy, L. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies / L. Kennedy [et al.] // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10, № 10. – P. 1429.
9. Lu, S. C. Regulation of glutathione synthesis / S. C. Lu // *Molecular Aspects of Medicine*. – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 42–59.
10. Lushchak, V. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions / V. Lushchak // *Journal of Amino Acids*. – 2012. – Vol. 2012. – Art. 736837.
11. Molecular pathophysiology of impaired glucose metabolism, mitochondrial dysfunction, and oxidative DNA damage in Alzheimer's disease brain / N. Abolhassani, J. Leon, Z. Sheng [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2017. – Vol. 161(Pt A). – P. 95–104.
12. Randomized controlled trial of oral glutathione supplementation on body stores of glutathione / J. P. Richie, S. Nichenametla, W. Neidig [et al.] // *European Journal of Nutrition*. – 2015. – Vol. 54. – P. 251–263.
13. Vitamin E: Facts Sheet for Health Professionals / National Institutes of Health. – URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/> (date of access: 29.01.2026).
14. Involvement of glutathione peroxidases in the occurrence and development of breast cancers / M. L. Zhang, H. T. Wu, W. J. Chen [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 247.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ BRCA1 И DOT1L В БОРЬБЕ С РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)

Рутковская Ж.А. Шмавгонек А.А., Дударевич А.А.

*Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Беларусь*

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) – это гетерогенная группа заболеваний с различными молекулярными характеристиками, прогнозом и ответом на терапию [1]. Современная классификация РМЖ основана на экспрессии рецепторов в опухолевой ткани. Опухолевая клетка может иметь несколько типов рецепторов: рецепторы эстрогена (ER), прогестерона (PR), рецепторы эпидермального фактора роста (HER2) и рецепторы индекса пролиферации Ki-67. На основе этих маркеров выделяют четыре основных подтипа РМЖ:

- Люминальный А: гормонозависимый рак (HR+). Опухоль экспрессирует ER и/или PR, ее рост стимулируется женскими половыми гормонами.

Отсутствуют рецепторы HER2. Около 70–75% всех инвазивных РМЖ являются ER-положительными.

- Люминальный В: ER/PR-положительные, HER2-отрицательные или положительные, высокий Ki-67 (Пролиферативный индекс). Этот белок является маркером клеточной пролиферации. Он показывает, какая доля клеток опухоли находится в стадии деления. Высокий уровень Ki-67 (обычно >20-30%) свидетельствует об агрессивном, быстрорастущем раке.

- HER2-положительные опухоли (HER2+) - нелюминальный рак. ER/PR-отрицательные. Опухоль экспрессирует рецептор эпидермального фактора роста человека (HER2) – это белок-рецептор на поверхности клеток, который управляет их ростом и делением. Гиперэкспрессия приводит к неконтролируемому росту опухоли, которая является высоко агрессивной и требует таргетной терапии.

- Трижды негативный РМЖ (TNBC). Этот термин используют для опухолей, у которых отсутствуют рецепторы эстрогена и прогестерона, а также рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа. Такие опухоли агрессивнее других типов, имеют ограниченные варианты терапии и худший прогноз при лечении. Примерно 15% случаев рака молочной железы относятся к этому типу.

У 3–10 % пациентов с РМЖ развитие заболевания связано с наличием мутаций в генах рака молочной железы (breast cancer gene) *BRCA1* и *BRCA2*, кодирующих белки, критически важные для репарации ДНК.

Цель. Систематизация и анализ современных данных о роли мутаций гена *BRCA1* и эпигенетического регулятора *DOT1L* в патогенезе рака молочной железы (РМЖ), а также обоснование перспективности их использования в качестве мишеней для персонализированной терапии.

Методы анализа. Обзор включает результаты экспериментальных и клинических исследований, опубликованных в рецензируемых журналах (PubMed, PNAS) за последние 5 лет. Проанализированы данные о молекулярных механизмах, лежащих в основе репарации ДНК, способности к метастазированию и чувствительности к химиотерапии опухолевых клеток, а также результаты доклинических испытаний ингибиторов *DOT1L*.

Основная часть. *BRCA1* – это ген, который экспрессируется в тканях молочных желез и других органов и кодирует белок, который отвечает за восстановление двуцепочечных разрывов ДНК (DNA double-strand breaks) [9]. Если *BRCA1* поврежден мутациями, блокируется процесс ремонта ДНК, что повышает риск возникновения рака молочной железы. Ген *BRCA1* (Breast Cancer Gene 1) локализован на длинном плече 17-й хромосомы человека. Его точная цитогенетическая позиция - 17q21.31. *BRCA1* имеет множество мутантных аллелей, образованных в результате делеций или вставок нуклеотидов [2]. Мутации ведут к сдвигу рамки считывания и синтезу функционально неактивного белка либо к полному прекращению процесса трансляции [3].

При нормальном строении *BRCA1* и отсутствии утраты функции ген активно восстанавливает двуцепочечные разрывы ДНК (DSB) путем гомологичной рекомбинации (обмен нуклеотидными последовательностями между двумя похожими или идентичными хромосомами) [10]. Процесс

восстановления инициируется резекцией конца ДНК (катализируется нуклеазами EXO1 или DNA2) в участках DSB. Ген и кодируемый им белок выполняет свою функцию в составе комплекса BRCA1-BARD1, который существует для защиты BRCA1 от протеаз. Этот комплекс также работает как убиквитинлигаза E₃ (присоединяет убиквитин к белкам мишеням), противодействует антирезекции и про-негомологичному соединению фактора 53BP1 (p53, этот белок в фазе G1 клеточного цикла способствует синопсису концов ДНК. Это блокирует 5'-3' резекцию концов ДНК, необходимую для инициации гомологичной рекомбинации) [4].

В случае поломки ДНК комплекс BRCA1-BARD1 связывается с дополнительными белками (RAP80, CCDC98 и MERIT40) и получается новый комплекс BRCA1-A, который попадает в двуцепочечные разрывы, с помощью белка RAP80 перед иницированием восстановления поврежденной ДНК. RAP80 - это ядерный убиквитинсвязывающий белок. Он связывается с гистоном H2A и рекрутирует комплекс BRCA1-A в хроматин в ответ на повреждение ДНК [4].

Была предложена гипотеза, что опухоли с мутацией BRCA1 могут по-разному реагировать на химиопрепараты (обладать разной хемочувствительностью) [5]. Для проверки использовали три клеточные линии опухолевых клеток молочной железы и тест МТТ (метод оценки жизнеспособности клеток под действием препаратов):

- HCC1937 – клетки с мутацией в гене BRCA1 ((5382insC), модель TNBC)
- MCF-7 – клетки без мутации BRCA1, чувствительные к гормонам (ER+/PR+/HER2-).
- MDA-MB231 – клетки без мутации BRCA1, нечувствительные к гормонам (TNBC).

Клетки были обработаны противоопухолевыми препаратами с различными механизмами действия и через 48 часов рассчитывали показатель IC₅₀ - концентрацию препарата, при которой погибает 50% клеток. Чем ниже IC₅₀, тем чувствительнее клетки к препарату [8]. Клетки с дефектом BRCA1 (HCC1937) оказались значительно чувствительнее к цисплатину (CDDP) - платиносодержащий препарат, вызывающий межцепочечные сшивки ДНК, чем клетки без мутации BRCA1. Клетки с дефектом BRCA1 (HCC1937) оказались значительно устойчивее к доксорубину (Dox) - противоопухолевый антибиотик, ингибитор топоизомеразы II, генерирующий DSB по сравнению с клетками без мутации BRCA1. Вывод: Клетки с мутацией BRCA1 хеморезистентны к доксорубину. Клетки с дефектом BRCA1 (HCC1937) также показали высокую устойчивость к паклитакселу (Tax) - препарат группы таксанов, связывается с тубулином, стабилизирует микротрубочки, предотвращая их распад, что парализует митоз (деление). Клетки без мутации гибли при гораздо меньших дозах.

Для подтверждения того, что различия в чувствительности клеток к используемым препаратам связаны именно с повреждением гена BRCA1, провели обратный эксперимент, в котором нормальный ген BRCA1 ввели

в дефектные клетки HCC1937. В результате эти клетки вернули себе свойства обычных клеток и снова стали чувствительны к доксирубицину и паклитакселу и утратили гиперчувствительность к цисплатину. Это подтвердило утверждение, что хемочувствительность клеток зависит от функционирования BRCA1.

Таким образом, клетки с поврежденным BRCA1 более чувствительны к химиотерапевтическим препаратам, повреждающим структуру молекулы ДНК, но менее чувствительны к препаратам, ингибирующим деление клеток. Эти данные открывают перспективы для разработки индивидуальных подходов к лечению РМЖ.

Возвращаясь к механизму работы репарирующего комплекса BRCA1-A, необходимо упомянуть, что он поступает в место двухцепочечного разрыва ДНК с помощью белка RAP80, который связывается с убиквитинированными гистонами H2A и привлекает комплекс BRCA1-A к месту повреждения. Однако, для корректной работы белок RAP80 должен быть активирован метилтрансферазой DOT1L, которая метилирует лизин-79 гистона H3 (H3K79me1/2/3). DOT1L является важным участником клеточного ответа на повреждения ДНК при воздействии ионизирующего излучения или химиотерапевтических препаратов. После облучения или химиотерапевтического воздействия DOT1L быстро мобилизуется из нуклеоплазмы в хроматин и накапливается именно в местах повреждения ДНК. Это помогает раковым клеткам восстанавливать разрывы ДНК даже при дефекте BRCA1, что увеличивает возможности к пролиферации и способности к метастазированию, а также снижает распознавание иммунной системой.

Эти данные позволили предположить, что фармакологическое ингибирование DOT1L может нарушать процессы репарации ДНК в опухолевых клетках, повышая их чувствительность к химиотерапии или лучевой терапии.

Исходя из этого, предположили, что ингибирование DOT1L должно усиливать эффект терапии РМЖ. К настоящему времени наиболее известны три ингибитора DOT1L, которые использовали в экспериментальных исследованиях для терапии РМЖ [6].

- SGC0946 – экспериментальный ингибитор, часто используемый в лабораторных исследованиях. Подавляет рост клеток РМЖ (включая гормон-позитивные и HER2-позитивные), повреждает их ДНК и активирует иммунную систему против опухоли.

- EPZ-5676 (пинометостат) – наиболее изученный к настоящему времени ингибитор. Показывает схожие с SGC0946 результаты: убивает клетки РМЖ, повреждая их ДНК и запуская иммунный ответ. Особенно эффективен против стволовых клеток рака при тройном негативном РМЖ. Показал хорошие результаты в клинических испытаниях при лейкозе.

- F-NerA (Фтор-непаноцин А) – экспериментальный ингибитор S-аденозилгомоцистеингидролазы. Подавляет рост и метастазирование различных раковых клеток, в том числе и клеток тройного негативного РМЖ. Молекулярный механизм действия препарата остается не известным.

В последних исследованиях, проведенных в 2025 году, подтвердили высокую эффективность использования ингибитора DOT1L (EPZ-5676)

на ER+/HER2- клетки рака молочной железы и ER-/HER2+ [7]. Лечение с использованием ингибитора подавляло пролиферацию и вызывало остановку и апоптоз клеточного цикла как в ER+/HER2-, так и в ER-/HER2+ клетках. Было показано, что ингибирование DOT1L активирует транскрипцию ряда генов, связанных с интерфероном, в клетках рака молочной железы. Ингибирование DOT1L усиливает экспрессию IFN типа I и типа III, а также экспрессию I класса человеческого лейкоцитарного антигена (HLA-1) на клеточной поверхности, что свидетельствует об активации Т-клеточного иммунитета. Ингибирование DOT1L также вызывает повреждение ДНК и повышение уровня цитоплазматической ДНК в клетках рака молочной железы, что может указывать на то, что клетки опухоли испытывают стресс. Более того, ингибирование DOT1L подавляет экспрессию ERBB2 (онкоген, который регулирует пролиферацию клеток) [11] в HER2-положительных клетках рака молочной железы. В серии экспериментов на мышах с ослабленным иммунитетом, которым пересадили человеческие опухолевые клетки (ксенотрансплантат) также продемонстрировали, что ингибирование DOT1L пиноместатом (EPZ-5676) повышает чувствительность опухоли к лучевой терапии [6].

Таким образом, ингибирование DOT1L преобразует резистентные опухоли и делает их чувствительными к иммунотерапии.

Особый интерес представляет использование ингибиторов DOT1L для лечения тройного негативного рака молочной железы. Из-за отсутствия гормональных рецепторов современные стратегии лечения не эффективны и опухоль часто рецидивирует и агрессивно метастазирует. Метастазирование при тройном негативном раке молочной железы (TNBC) поддерживается субпопуляцией раковых стволовых клеток (CSC), которые обладают устойчивостью к стандартному лечению. Агрессивность клеток TNBC тесно коррелирует с повышенной экспрессией белка DOT1L, гистоновой метилтрансферазы, поэтому DOT1L рассматривается как потенциальная молекулярная мишень при TNBC. Недавние результаты показали, что перспективной мишенью для лечения TNBC является ингибирование DOT1L-гистон метилтрансферазы Фтор-непаноцином А (F-NerA). В доклинических экспериментах обнаружено, что F-NerA не только уменьшает пролиферативную активность опухоли, но и их способность к миграции. Возможный механизм противоопухолевой активности F-NerA может быть связан с подавлением N-кадгерина и виментина и активированием E-кадгерина, что оказывает влияние на процесс эпителиально-мезенхимального перехода, регулируемый TGF- β .

Полученные результаты позволяют считать ингибиторы DOT1L перспективным направлением в лечении различных типов РМЖ, в том числе и метастатического тройного негативного рака (TNBC).

Заключение. Рак молочной железы сегодня по-прежнему остается серьезной медицинской проблемой, однако, несмотря на сложность заболевания, современные молекулярные исследования открывают новые возможности для увеличения эффективности лечения. Понимание молекулярных механизмов репарации ДНК позволяет разрабатывать таргетные препараты, такие как ингибиторы DOT1L, которые могут значительно улучшить прогноз и снизить

вероятность рецидивов заболевания. Персонализированный подход в будущем позволит повысить эффективность терапии и увеличить для пациента шансы на выздоровление.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular Subtypes and Mechanisms of Breast Cancer: Precision Medicine Approaches for Targeted Therapies / T. I. B. Lopes, R. S. P. Martins, A. C. S. Oliveira [et al.] // *Cancers (Basel)*. – 2025. – Vol. 17, № 7. – P. 1102. – doi: 10.3390/cancers17071102.
2. Common BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families: a meta-analysis from systematic review / F. Wang, Q. Fang, Z. Ge [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2012. – Vol. 39. – P. 2109–2118.
3. Imyanitov, Frequency and spectrum of founder and non- founder BRCA1 and BRCA2 mutations in a large series of Russian breast cancer and ovarian cancer patients / P. Sokolenko, T. N. Sokolova, V. I. Ni [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2020. – Vol. 184. – P. 229–235.
4. DOT1L-mediated RAP80 methylation promotes BRCA1 recruitment to elicit DNA repair / H. Tang, Y.-F. Lu, R. Zeng [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2024. – Vol. 121. – Art. e2320804121.
5. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells / P. Tassone, P. Tagliaferri, A. Perricelli [et al.] // *Br. J. Cancer*. – 2003. – Vol. 88. – P. 1285–1291.
6. DOT1L Is a Novel Cancer Stem Cell Target for Triple-Negative Breast Cancer / H. Kurani, S. F. Razavipour, K. B. Harikumar [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2022. – Vol. 28. – P. 1948–1965.
7. DOT1L inhibition exerts the anti-tumor effect by activating interferon signaling in breast cancer cells / Yoshido, K. Ishiguro, H. Kitajima, T. Niinuma, K. Kumegawa, M. Maezawa, M. Toyota, A. Yoroze, H. Sasaki, E. Yamamoto, M. Kai, T. Tsukahara, T. Torigoe, H. Nakase, M. Idogawa, R. Maruyama, H. Suzuki // *Clin. Epigene* – 2025 – Vol. 17. – 201p.
8. BRCA1 and implications for response to chemotherapy in ovarian cancer / J. E. Quinn, J. E. Carser, C. R. James [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2019. – Vol. 113. – P. 134– 142.
9. BRCA1 and BRCA2 in DNA damage and replication stress response: Insights into their functions, mechanisms, and implications for cancer treatment / H. Xie, Z. Xu, Y. Huang [et al.] // *DNA Repair*. – 2025. – Vol. 150. – P. 103-147.
10. Promotion of DNA end resection by BRCA1–BARD1 in homologous recombination / S. Salunkhe, J. M. Daley, H. Kaur [et al.] // *Nature*. – 2024. – Vol. 634. – P. 482–491.
11. Tan, M. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance / M. Tan, D. Yu // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 608. – P. 119–129.