

СМАЛЬ М.П.¹, КУЖИР Т.Д.¹, РОЛЕВИЧ И.А.², КРАСНЫЙ С.А.², ГОНЧАРОВА Р.И.^{1✉}¹ Институт генетики и цитологии НАН Беларуси,

Беларусь, 220072, г. Минск, ул. Академическая, 27, e-mail: R.Goncharova@igc.by

² РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова,

Беларусь, 223040, аг. Лесной, Минский р-н, Минская обл., e-mail: alexander.rolevich@gmail.com

✉ R.Goncharova@igc.by, +3(7517) 284-04-10

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГЕНОМА ХОЗЯИНА С ГЕНОМОМ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Цель. Определить влияние полиморфных вариантов генов эксцизионной репарации оснований (*OGG1* и *XRCC1*) и нуклеотидов (*ERRC2/XPD* и *ERRC6/CSB*) на мутационный и эпигенетический статус генома опухоли у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря (РМП). **Методы.** Использовали ранее полученные данные по полиморфизму генов репарации ДНК у пациентов с РМП, опухолевый материал которых анализировали на наличие ключевых мутационных и эпигенетических изменений. **Результаты.** Генотипы, содержащие, по меньшей мере, один минорный аллель по полиморфизму rs1052133 гена *OGG1*, статистически значимо ассоциированы с повышенной частотой мутаций генов *RAS* и пониженной частотой мутаций гена *PIK3CA*. Полиморфизм обоих генов репарации оснований влияли на эпигенетическую изменчивость опухоли, при этом модифицирующее действие rs1052133 *OGG1* проявлялось в отношении метилирования гена *ISL1*, а rs25487 *XRCC1* – в отношении метилирования генов *p16* и/или *TIMP3*. Минорный аллель rs2228526 гена *ERRC6/CSB* ассоциирован с мутациями генов *RAS* и отсутствием метилирования гена *TIMP3*. У носителей генотипов, содержащих, как минимум, один минорный аллель rs1799793 гена *ERRC2/XPD*, в опухолевой ткани реже регистрировалось метилирование гена *RUNX3*. **Выводы.** Полиморфизм генов эксцизионной репарации оснований *OGG1*, *XRCC1* и нуклеотидов *ERRC2/XPD*, *ERRC6/CSB* модифицируют мутационную и эпигенетическую изменчивость ряда ключевых генов уротелиальной карциномы. Изучение механизмов такого взаимодействия необходимо для понимания молекулярно-генетических основ патогенеза РМП.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, полиморфизм генов *OGG1*, *XRCC1*, *ERRC2/XPD*, *ERRC6/CSB*, мутация, метилирование.

В настоящее время установлено, что возникновение всех типов раковых заболеваний обусловлено спонтанными либо индуцированными мутациями химической, радиационной или вирусной природы, затрагивающими небольшое число генов в соматических (или половых при наследственно обусловленном раке) клетках человека [1]. Процесс возникновения мутаций в герминальных и соматических клетках находится под контролем защитных систем (DNA damage response), в первую очередь различных систем репарации. В связи с этим эффективность эксцизионной системы репарации, которая обеспечивает безошибочное удаление окислительных и других повреждений ДНК, может играть существенную роль как в формировании предрасположенности к риску возникновения рака, так и определять клиническое течение заболевания. Полиморфизм генов репарации, сопровождающийся изменением функциональной активности кодируемых ими протеинов, может влиять на частоту возникновения мутаций в ряду соматических поколений и, как следствие, на предрасположенность к злокачественной трансформации и/или на манифестацию заболевания.

Нами ранее было показано, что некоторые полиморфизмы генов эксцизионной репарации оснований (*OGG1* rs1052133 и *XRCC1* rs25487) и нуклеотидов (*ERRC2/XPD* rs1799793 и *ERRC6/CSB* rs2228526) модифицируют предрасположенность к раку мочевого пузыря [2], а также ассоциированы с клинико-патологическими характеристиками заболевания [3–5]. Кроме того, установлено, что дикие аллели генов *ERRC2/XPD* (rs1799793, rs13181) и *ERRC6/CSB* (rs2228526, rs2228528) благоприятствуют долгожительству, уменьшают риск развития РМП (особенно после 80 лет) у их носителей, а также ассоциированы с низкой степе-

нюю распространенности и злокачественности опухоли, редким рецидивированием [6].

Молекулярный профиль опухоли определяется прежде всего мутационными и эпигенетическими изменениями ключевых онкогенов и генов-онкосупрессоров, комплекс которых обуславливает возникновение опухоли и ее развитие по конкретному пути патогенеза, при этом характерной особенностью опухолевой трансформации является геномная нестабильность [1]. С учетом вышесказанного, ассоциация полиморфизмов генов эксцизионной репарации ДНК с клинико-патологическими параметрами опухоли (стадией заболевания, атипичностью опухолевой ткани и ее злокачественным потенциалом, рецидивированием) дает основание полагать, что такое модифицирующее действие полиморфизмов может быть обусловлено их влиянием на мутационный процесс в опухолевых клетках. Проверка этой гипотезы показала, что полиморфные варианты генов эксцизионной репарации оснований ДНК *OGGI* (rs1052133) и *XRCC1* (rs25487) оказывают влияние на мутационную, эпигенетическую и структурную изменчивость некоторых ключевых генов РМП. При этом выявленные ассоциации наблюдались как в общей когорте пациентов, так и в случае только РМП без мышечной инвазии [7]. В настоящей работе приведен сравнительный анализ модифицирующего действия полиморфных вариантов генов репарации оснований (*OGGI* rs1052133, *XRCC1* rs25487) и генов репарации нуклеотидов (*ERRC2/XPD* rs1799793, *ERRC6/CSB* rs2228526) в общей выборке пациентов с РМП.

Материалы и методы

В работе использовали ранее полученные данные по анализу полиморфных вариантов генов *OGGI* rs1052133 (Ser326Cys), *XRCC1* rs25487 (Arg399Gln), *ERRC2/XPD* rs1799793 (Asp312Asn), *ERRC6/CSB* rs2228526 (Met1097Val) у пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом РМП [3–5].

Геном опухолей этих же пациентов анализировали по мутационной и эпигенетической изменчивости ряда ключевых генов, определяющих альтернативные пути патогенеза РМП, с помощью методов SNaPshot-анализа, секвени-

рования, метил-специфической ПЦР и MS-SNuPe.

Различия в частотах генотипов и аллелей между группами оценивали по критерию χ^2 или с помощью точного теста Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты межгенных взаимодействий со статистически значимыми эффектами представлены в таблице.

Гетерозиготный генотип *OGGI* Ser326Cys (rs1052133), а также генотипы, содержащие, по меньшей мере, один минорный аллель G, статистически значимо ассоциированы с повышенной частотой мутаций в генах семейства *RAS* (OR 3,01; 95%CI [1,31–6,90] и OR 2,67; 95%CI [1,16–6,12] соответственно). С другой стороны, этот же минорный аллель гена *OGGI* и генотипы, его несущие, были значимо связаны с более низкой частотой мутаций в протоонкогене *PIK3CA* (OR 0,54; 95%CI [0,30–0,94] и OR 0,50; 95%CI [0,26–0,95] соответственно).

Обнаружено, что полиморфные варианты включенных в исследование генов эксцизионной репарации оснований оказывали существенное влияние на эпигенетическую изменчивость в опухолевой ткани. Метилирование гена *ISL1* значимо чаще регистрировалось у носителей минорного аллеля rs1052133 гена *OGGI* (OR 1,60; 95%CI [1,04–2,45]), а также генотипов CG (OR 1,69; 95%CI [1,00–2,87]) и CG+GG (OR 1,76; 95%CI [1,07–2,89]). Подобным образом, в группе пациентов с гетерозиготным генотипом по полиморфному локусу rs25487 гена *XRCC1* наблюдалось статистически значимое повышение частоты метилирования промоторной области только гена *TIMP3* (OR 3,32; 95%CI [1,09–10,08]) или любого из генов *p16* и *TIMP3* (OR 3,17; 95%CI [1,31–7,69]). Такой же эффект в отношении генов *p16* и *TIMP3* проявлялся и в случае носительства генотипов, содержащих как минимум один минорный аллель rs25487 гена *XRCC1* (OR 2,71; 95%CI [1,07–6,91]).

Касательно генов эксцизионной репарации нуклеотидов, установлена более высокая частота мутаций генов *RAS* у носителей минорного аллеля rs2228526 гена *ERRC6/CSB* (OR 1,89; 95%CI [1,05–3,42]).

Таблица. Ключевые мутационные и эпигенетические события при РМП, ассоциированные с полиморфными вариантами генов систем репарации оснований и нуклеотидов в общей группе пациентов

Полиморфизм	Генотип / аллель	Событие, n (%)	Отсутствие события, n (%)	p	OR	95%CI
1	2	3	4	5	6	7
Влияние на мутабельность генов семейства RAS						
<i>OGGI</i> rs1052133 (C>G) Ser326Cys	CC	11 (42,3)	135 (66,2)	0,03	0,37	0,16–0,86
	CG	14 (53,8)	57 (27,9)		3,01	1,31–6,90
	GG	1 (3,8)	12 (5,9)		0,64	0,08–5,13
	CG + GG	15 (57,7)	69 (33,8)	0,02	2,67	1,16–6,12
	C	36 (69,2)	327 (80,1)	0,07	0,56	0,29–1,05
	G	16 (30,8)	81 (19,9)		1,79	0,95–3,39
Влияние на мутабельность гена PIK3CA						
<i>OGGI</i> rs1052133 (C>G) Ser326Cys	CC	50 (78,1)	167 (64,0)	0,1	2,01	1,06–3,83
	CG	12 (18,8)	78 (29,9)		0,54	0,27–1,07
	GG	2 (3,1)	16 (6,1)		0,49	0,11–2,21
	CG + GG	14 (21,9)	94 (36,0)	0,03	0,50	0,26–0,95
	C	112 (87,5)	412 (78,9)	0,03	1,87	1,06–3,29
	G	16 (12,5)	110 (21,1)		0,54	0,30–0,94
Влияние на метилирование гена ISL1						
<i>OGGI</i> rs1052133 (C>G) Ser326Cys	CC	124 (62,3)	90 (74,4)	0,08	0,57	0,35–0,94
	CG	63 (31,7)	26 (21,5)		1,69	1,00–2,87
	GG	12 (6,0)	5 (4,1)		1,49	0,51–4,33
	CG + GG	75 (37,7)	31 (25,6)	0,03	1,76	1,07–2,89
	C	311 (78,1)	206 (85,1)	0,03	0,62	0,41–0,96
	G	87 (21,9)	36 (14,9)		1,60	1,04–2,45
Влияние на метилирование гена TIMP3						
<i>XRCC1</i> rs25487 (G>A) Arg399Gln	GG	4 (25,0)	66 (47,8)	0,1	0,36	0,11–1,18
	GA	11 (68,8)	55 (39,9)		3,32	1,09–10,08
	AA	1 (6,3)	17 (12,3)		0,47	0,06–3,82
	GA+AA	12 (75,0)	72 (52,2)	0,08	2,75	0,85–8,95
	G	19 (59,4)	187 (67,8)	0,34	0,70	0,33–1,47
	A	13 (40,6)	89 (32,2)		1,44	0,68–3,04
Влияние на метилирование гена p16 + TIMP3						
<i>XRCC1</i> rs25487 (G>A) Arg399Gln	GG	7 (26,9)	63 (50,0)	0,03	0,37	0,14–0,94
	GA	17 (65,4)	47 (37,3)		3,17	1,31–7,69
	AA	2 (7,7)	16 (12,7)		0,57	0,12–2,66
	GA+AA	19 (73,1)	63 (50,0)	0,03	2,71	1,07–6,91
	G	31 (59,6)	173 (68,7)	0,21	0,67	0,36–1,25
	A	21 (40,4)	79 (31,3)		1,48	0,80–2,74
Влияние на мутабельность генов семейства RAS						
<i>ERCC6</i> rs2228526 (A>G) Met1097Val	AA	8 (30,8)	103 (50,5)	0,08	0,44	0,18–1,05
	AG	14 (53,8)	88 (43,1)		1,54	0,68–3,49
	GG	4 (15,4)	13 (6,4)		2,67	0,80–8,91
	AG+ GG	18 (69,2)	111 (49,5)	0,06	2,29	0,95–5,51
	A	30 (57,7)	294 (72,1)	0,03	0,53	0,29–0,95
	G	22 (42,3)	114 (27,9)		1,89	1,05–3,42

Продолжение таблицы

1	2	3	4	5	6	7
Влияние на метилирование гена <i>TIMP3</i>						
<i>ERCC6</i> rs2228526 (A>G) Met1097Val	AA	11 (68,8)	58 (41,7)	0,12	3,07	1,01–9,32
	AG	5 (31,3)	69 (49,6)		0,46	0,15–1,40
	GG	0 (0)	12 (8,6)		0,31	0,02–5,47
	AG+ GG	5 (31,3)	81 (58,3)	0,04	0,33	0,11–0,99
	A	27 (84,4)	185 (66,5)	0,04	2,71	1,01–7,28
	G	5 (15,6)	93 (33,5)		0,37	0,14–0,99
Влияние на метилирование гена <i>RUNX3</i>						
<i>XPD</i> rs1799793 (G>A) Asp312Asn	GG	64 (33,0)	29 (22,1)	0,09	1,73	1,04–2,88
	GA	96 (49,5)	78 (59,5)		0,67	0,43–1,04
	AA	34 (17,5)	24 (18,3)		0,95	0,53–1,69
	GA+AA	130 (67,0)	102 (77,9)	0,03	0,58	0,35–0,96
	G	224 (57,7)	136 (51,9)	0,14	1,27	0,92–1,73
	A	164 (42,3)	126 (48,1)		0,79	0,58–1,08

Данный полиморфизм проявлял обратный эффект в отношении эпигенетических изменений *TIMP3*: аномальное метилирование было статистически значимо ассоциировано с аллелем дикого типа (OR 2,71; 95%CI [1,01–7,28]), а также его гомозиготным состоянием (OR 3,07; 95%CI [1,01–9,32]). Подобное влияние на метилирование гена *RUNX3* оказывал и полиморфный локус rs1799793 гена *ERRC2/XPD* (OR 1,73; 95%CI [1,04–2,88]).

Как мочевого пузыря подразделяется на два подтипа: РМП без мышечной инвазии (РМП БМИ) и мышечно-инвазивный рак (МИ РМП), развитие которых определяют различные молекулярно-генетические пути патогенеза [8]. Установлено, что генетические и эпигенетические изменения вовлечены в инициацию и поддержание неопластического роста при РМП. Так, активирующие мутации протоонкогенов *FGFR3*, *PIK3CA* и *HRAS* ассоциированы с РМП БМИ, характеризующимся относительно благоприятным прогнозом, в то время как мутации генов *TP53* и *KRAS*, а также аномальное метилирование гена-супрессора опухолей *RUNX3* наблюдаются с повышенной частотой в агрессивных мышечно-инвазивных опухолях [9].

В сигнальных путях РМП задействованы десятки генов, что обуславливает сложность интерпретации межгенных взаимодействий генома хозяина и генома опухоли. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что активация как *PI3K*-, так и *RAS*-зависимых путей происходит на начальных этапах патогенеза РМП [8]. Полученные в рамках настоящей работы данные указывают на то, что геном хозяина (полимор-

физм генов репарации *OGG1* и *ERCC6/CSB*) влияет на мутационный статус онкогенов *RAS* и *PIK3CA* на ранних стадиях клинического течения РМП. В пользу этого также свидетельствуют наши данные о связи гетерозиготного генотипа по полиморфному локусу rs1052133 гена *OGG1* с неоплазмами с низким злокачественным потенциалом [4].

В нашем исследовании полиморфизмы генов репарации оснований (*OGG1*, *XRCC1*) и нуклеотидов (*ERCC6/CSB*, *ERRC2/XPD*) по-разному модифицировали статус метилирования ряда генов-онкосупрессоров. Взаимодействие между активностью систем репарации и эпигенетической изменчивостью при канцерогенезе практически не изучено. Полученные нами результаты являются несомненным подтверждением вовлеченности генов эксцизионной репарации ДНК в процессы метилирования / деметилирования ДНК.

Выводы

Полиморфный вариант (rs1052133) гена эксцизионной репарации оснований *OGG1* в геноме хозяина ассоциирован с мутационным статусом ключевых онкогенов уротелиальной карциномы *RAS* и *PIK3CA*, тогда как полиморфизм (rs25487) гена *XRCC1* этой же системы репарации таким эффектом не обладал. Полиморфизмы обоих генов однонаправлено модифицировали статус метилирования ряда ключевых генов-супрессоров опухолей. В частности, носительство как минимум одного минорного аллеля генов *OGG1* (rs1052133) и *XRCC1* (rs25487) повышало вероятность метилирования

генов *ISL1* и *p16* и/или *TIMP3* в уротелиальной карциноме соответственно. В отличие от этого, носительство генотипов, содержащих, по крайней мере, один минорный аллель по полиморфным локусам генов репарации нуклеотидов *ERRC6/CSB* (rs2228526) и *ERRC2/XPD*

(rs1799793), было значимо ассоциировано с низкой частотой эпигенетических изменений *TIMP3* и *RUNX3* соответственно. Кроме того, установлено влияние полиморфизма rs2228526 гена *ERRC6/CSB* на частоту мутирования ключевых для РМП онкогенов семейства *RAS*.

References

- Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013. Vol. 500, № 7463. P. 415–421. doi: 10.1038/nature12477.
- Ramaniuk V.P., Nikitchenko N.V., Savina N.V., Kuzhir T.D., Rolevich A.I., Krasny S.A., Sushinsky V.E., Goncharova R.I. Polymorphism of DNA repair genes OGG1, XRCC1, XPD, and ERCC6 in bladder cancer in Belarus. *Biomarkers*. 2014. Vol. 19, № 6. P. 509–516. doi: 10.3109/1354750X.2014.943291.
- Savina N.V., Nikitchenko N.V., Ramaniuk O.P., Kuzhir T.D., Polyakov A.L., Rolevich A.I., Krasny S.A., Goncharova R.I. Polymorphism of excision repair genes as an additional factor of bladder cancer progression: the study in the patients of Belarus. *Molecular and Applied Genetics: Proceedings*. 2014. Vol. 18. P. 44–52. [in Russian] / Савина Н.В., Никитченко Н.В., Романюк О.П., Кужир Т.Д., Поляков А.Л., Ролевич А.И., Красный С.А., Гончарова Р.И. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК как дополнительный фактор прогрессии рака мочевого пузыря: исследование на пациентах Беларуси. *Молекулярная и прикладная генетика: сб. научн. тр.* 2014. Т. 18. С. 44–52.
- Savina N.V., Nikitchenko N.V., Kuzhir T.D., Rolevich A.I., Krasny S.A., Goncharova R.I. The cellular response to oxidatively induced DNA damage and polymorphism of some DNA repair genes associated with clinicopathological features of bladder cancer. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2016. Vol. 2016. P. 5710403. doi: 10.1155/2016/5710403.
- Savina N.V., Nikitchenko N.V., Kuzhir T.D., Polyakov A.L., Rolevich A.I., Krasny S.A., Goncharova R.I. Polymorphism of excision repair genes: impact on bladder cancer recurrences in Belarusian patients. *Molecular and Applied Genetics: Proceedings*. 2016. Vol. 20. P. 70–79. [in Russian] / Савина Н.В., Никитченко Н.В., Кужир Т.Д., Поляков А.Л., Ролевич А.И., Красный С.А., Гончарова Р.И. Полиморфизм генов эксцизионной репарации ДНК: влияние на рецидивирование рака мочевого пузыря у белорусских пациентов. *Молекулярная и прикладная генетика: сб. научн. тр.* 2016. Т. 20. С. 70–79.
- Savina N.V., Nikitchenko N.V., Kuzhir T.D., Rolevich A.I., Krasny S.A., Goncharova R.I. The involvement of ERCC2/XPD and ERCC6/CSB wild type alleles in protection against aging and cancer. *Curr. Aging Sci*. 2018. Vol. 11, № 1. P. 45–54. doi: 10.2174/1874609810666170707101548.
- Smal M.P., Kuzhir T.D., Savina N.V., Nikitchenko N.V., Rolevich A.I., Krasny S.A., Goncharova R.I. BER gene polymorphisms associated with key molecular events in bladder cancer. *Exp. Oncol*. 2018. Vol. 40, № 4. P. 288–298.
- Knowles M.A., Hurst C.D. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat. Rev. Cancer*. 2015. Vol. 15, № 1. P. 25–41. doi: 10.1038/nrc3817.
- Smal M.P. Molecular genetic characteristics of bladder cancer in the population of Belarus: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Minsk, 2016. 22 p. [in Russian] / Смаль М.П. Молекулярно-генетическая характеристика рака мочевого пузыря у населения Беларуси: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Минск, 2016. 22 с.

SMAL M.P.¹, KUZHIR T.D.¹, ROLEVICH A.I.², KRASNY S.A.², GONCHAROVA R.I.¹

¹ *Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Belarus, 220072, Minsk, Academycheskaya str., 27, e-mail: R.Goncharova@igc.by*

² *N.N. Alexandrov National Cancer Center, Belarus, 223040, Lesnoi, Minsk district, e-mail: alexander.rolevich@gmail.com*

INTERPLAY OF HOST GENOME AND TUMOUR GENOME IN BLADDER CANCER

Aim. To determine the influence of the polymorphic variants of the base (*OGG1* and *XRCC1*) and nucleotide (*ERRC2/XPD* and *ERRC6/CSB*) excision repair genes on the mutational and epigenetic status of bladder tumors.

Methods. For this study, we used previously obtained data on the polymorphism of DNA repair genes in bladder cancer (BC) patients, whose tumor tissue samples were analyzed for the presence of key mutational and epigenetic changes.

Results. Genotypes containing at least one minor *OGG1* rs1052133 allele were significantly associated with an increased frequency of *RAS* family gene mutations and a reduced frequency of *PIK3CA* mutations. The polymorphisms of both base excision repair genes influenced the epigenetic variability of urothelial carcinomas, the modifying effect of *OGG1* rs1052133 manifesting in *ISL1* methylation and *XRCC1* rs25487 impacting *p16* or *TIMP3* methylation. The minor *ERRC6/CSB* rs2228526 allele was associated with *RAS* mutations and lack of *TIMP3* methylation. Likewise, carriers of the genotypes containing at least one minor *ERRC2/XPD* rs1799793 allele were less frequently found to have methylated *RUNX3* gene in tumor tissues. **Conclusions.** The polymorphisms of the base (*OGG1*, *XRCC1*) and nucleotide (*ERRC2/XPD*, *ERRC6/CSB*) excision repair genes modify the mutational and epigenetic variability of a number of key BC genes. The study of the mechanisms of such interactions is necessary for understanding the molecular basis of BC pathogenesis.

Keywords: bladder cancer, *OGG1*, *XRCC1*, *ERRC2/XPD*, *ERRC6/CSB* gene polymorphism, mutation, methylation.

СМАЛЬ М.П.¹, КУЖІР Т.Д.¹, РОЛЕВІЧ І.А.², КРАСНИЙ С.А.², ГОНЧАРОВА Р.І.¹

¹ Інститут генетики і цитології НАН Білорусі,

Білорусь, 220072, р. Мінськ, вул. Академічна, 27, e-mail: R.Goncharova@igc.by

² РНПЦ онкології та медичної радіології ім. М.М. Александрова,

Білорусь, 223040, аг. Лісовий, Мінський р-н, Мінська обл. e-mail: alexander.rolevich@gmail.com

ВЗАЄМОДІЯ ГЕНОМУ ЖИВИТЕЛЯ ІЗ ГЕНОМОМ ПУХЛИНИ У ВИПАДКУ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Мета. Визначити вплив поліморфних варіантів генів ексцизійної репарації основ (*OGG1* і *XRCC1*) і нуклеотидів (*ERRC2/XPD* і *ERRC6/CSB*) на мутаційний та епігенетичний статус геному пухлини у пацієнтів, які страждають на рак сечового міхура (PCM). **Методи.** Використовували раніше отримані дані щодо поліморфізму генів репарації ДНК у пацієнтів з PCM, пухлинний матеріал яких аналізували на наявність ключових мутаційних та епігенетичних змін. **Результати.** Генотипи, які містять, щонайменше, один мінорний алель поліморфізму rs1052133 гена *OGG1*, статистично значимо асоційовані з підвищеною частотою мутацій генів *RAS* і зниженою частотою мутацій гена *PIK3CA*. Поліморфізм обох генів репарації основ впливав на епігенетичну мінливість пухлини, при цьому модифікуюча дія rs1052133 *OGG1* проявлялася стосовно метилювання гена *ISL1*, а rs25487 *XRCC1* – метилювання генів *p16* і/або *TIMP3*. Мінорний алель rs2228526 гена *ERRC6/CSB* асоційований з мутаціями генів *RAS* і відсутністю метилювання гена *TIMP3*. У носіїв генотипів, що містять, як мінімум, один мінорний алель rs1799793 гена *ERRC2/XPD*, у пухлинній тканині рідше реєструвалося метилювання гена *RUNX3*. **Висновки.** Поліморфізм генів ексцизійної репарації основ *OGG1*, *XRCC1* і нуклеотидів *ERRC2/XPD*, *ERRC6/CSB* модифікує мутаційну та епігенетичну мінливість низки ключових генів уротеліальної карциноми. Вивчення механізмів такої взаємодії необхідне для розуміння молекулярно-генетичних основ патогенезу PCM. **Ключові слова:** рак сечового міхура, поліморфізм генів *OGG1*, *XRCC1*, *ERRC2/XPD*, *ERRC6/CSB*, мутація, метилювання.