

Таблица 1. Биомаркеры колоректального рака

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Фекальные маркеры колоректального рака (КРР)						
К-расгуанозин (KRAS)	<ul style="list-style-type: none"> • Онкоген • Трансдуктор сигнала • Расположен в коротком плече хромосомы 12. Кодирован белок, связывающий К-расгуанозин-трифосфат • Регулирует деление, дифференциацию и апоптоз клетки 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации приводят к новообразованиям в дистальном отделе толстой кишки • Неконтролируемая пролиферация клеток • Резистентность к терапии, направленной на EGFR • Большинство мутаций в кодоне 12 (70-80%), некоторые в кодонах 13 и 61 • 30-50% случаев КРР имеют KRAS мутации 	Чиповая TGCE; RT-PCR+RFLP; денатурирующий градиентный гель-электрофорез; PCR+RFLP; PCR амплификация с помощью аллель-специфичного мисматч-метода	Предиктивны й, прогностический	FFPE	[120]
В-Raf прото-онкоген, серин/треонин	<ul style="list-style-type: none"> • Кодирован белок, принадлежащий 	<ul style="list-style-type: none"> • Играет важную роль в прогрессировании 	Аллель-специфичная PCR,	Предиктивны й, прогностический	Блоки тканей в парафине	[121]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
киназа (BRAF)	<p>й к семейству RAF серин\треониновых киназ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Регулирует MAP киназный/ERK сигнальный путь • Влияет на деление, дифференциацию и секрецию клеток 	<p>и метастазировании KPP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Генетические исследования у пациентов с опухолями MSI H 	<p>одноцепочечный конформационный анализы, прямое автоматическое секвенирование</p>	кий		
Фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3-киназа каталитическая субъединица альфа (PIK3CA)	<ul style="list-style-type: none"> • Каталитическая субъединица PIK3 • Участвует в клеточных процессах (выживаемость, пролиферация, миграция) 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации в горячих точках 9-го экзона и 20-го экзона • 10-20% всех случаев KPP • Мутации вносят вклад в опухолегенез, приводя к повышению инвазивности 	<p>PCR-RFLP; PNA-PCR</p>	<p>Предиктивный</p>	<p>Блоки тканей в формалине и парафине</p>	<p>[122]</p>

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Опухолевый белок p53 (TP53)	<ul style="list-style-type: none"> • Ген, кодирующий белок p53, расположен на коротком плече хромосомы 17 	<p>опухоли, снижению апоптоза и потере контактного ингибирования</p> <ul style="list-style-type: none"> • На поздних стадиях КРР • Мутации в экзонах 5, 6, 7 и 8 • Нарушение регуляции приводит к повышению геномной нестабильности и прогрессированию опухоли • Мутации обнаруживаются в 50-70% случаев КРР, до 64% случаев тяжелых диспластических полипов и 4-26% аденом 	PCR, SSCP	Диагностический, прогностический	Ткани в парафине	[123]
Adenomatous	<ul style="list-style-type: none"> • Ген 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации 	Цифровое	Диагностический	ДНК в стуле	[124]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
polyposis coli (APC)	<p>расположен в хромосоме 5q21, кодирует сторожевой белок APC</p> <ul style="list-style-type: none"> • Отвечает за регуляцию бета-катенина • Регулирует клеточную адгезию, взаимодействию с микротрубочками при миграции клеток, блокирует клеточный цикл 	<p>происходят на всем протяжении первых 1600 кодонов гена</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мутации обнаруживаются при наследуемых и случайных формах КРР • В 20-82% аденом и 52-60% КРР 	разрезание белка; HD-PCR	кий, прогностический		
Секретируемый связанный с ожогом белок 2 (SFRP2)	<ul style="list-style-type: none"> • Гены- супрессоры опухолей • Отвечает за кодирование белка SFRP2 	<ul style="list-style-type: none"> • Остатки, богатые цистеином, после метилирования вызывают КРР • Обнаруживается в 77-90% случаев 	MSP; флуоресцентная RT-PCR; MethyLight	Предиктивный	ДНК в стуле	[125]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Метилгуанидин ДНК метилтрансфераза (MGMT)	<ul style="list-style-type: none"> • Отвечает за секрецию гликопротеина для ингибирования опухолевого пути Wnt • Ген кодирует белок, восстанавливающий ДНК • Участвует в защите клетки от мутагенеза и токсического действия алкилирующих веществ • Восстанавливает повреждения путем переноса метильных групп с O(6)-алкилгуанина и других 	<p>KRP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гены были метилированы • Обнаруживается в аденомах и гиперпластических полипах толстой кишки 	ИНС; MSP	Прогностический	Ткани в парафине	[125]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Ингибитор циклин-зависимой киназы 2A (CDKN2A)	<p>метилированных соединений на ДНК</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стабилизирует p53 • Взаимодействует и изолирует убиквитин-протеиновую лигазу E3 MDM2, белок, ответственный за деградацию p53 	<ul style="list-style-type: none"> • Метилирование промотора CDKN2A приводит к выключению и нарушению функции гена CDKN2A • Приводит к неконтролируемой пролиферации клеток, развитию и прогрессированию опухоли • Гиперметилирование – предиктор более короткой выживаемости 	Пиросеквенирование, MSP	Прогностический	Ткани в парафине	[127]
Субъединица интегрина альфа 4 (ITGA4)	<ul style="list-style-type: none"> • Ген кодирует белок из семейства интегрин альфа 	<ul style="list-style-type: none"> • Потенциальный маркер для раннего обнаружения КРР 	MSP, двойная иммунофлуоресценция и RT-QPCR	Прогностический	Стул	[128]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
GATA4/5	<ul style="list-style-type: none"> цепи • Белок участвует в адгезии к поверхности клетки и сигналинге • Факторы транскрипции • Необходимы для нормального развития ЖКТ, участвует в патогенезе КРР 	<ul style="list-style-type: none"> на основе ДНК • Гиперметилирование приводит к потере экспрессии • Обладает высокой чувствительностью (51-71%) и специфичностью (84-93%) 		<ul style="list-style-type: none"> Предиктивный, диагностический 	ДНК в стуле	[125]
Бета рецептор к онкостатину М (OSMR)	<ul style="list-style-type: none"> • Рецептор к онкостатину М, члену семейства интерлейкинов 6 • Ингибирует различные виды карцином путем ингибирования 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение регуляции активации STAT3 путем сайленсинга, индуцируемого эпигенетически • Метилирование OSMR приводит к КРР • Специфичность 	MS-PCR, флуоресцентная количественная Alu PCR	<ul style="list-style-type: none"> Диагностический, прогностический 	ДНК в стуле	[129]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Twist1	<p>пролиферации клеток</p> <ul style="list-style-type: none"> • Член семейства цитокинов 1 типа, образует гетеродимеры с интерлейкином 31. Данный комплекс индуцирует явления сигналинга • Фактор транскрипции «спираль-петля-спираль» • Регулирует транскрипцию генов, отвечающих за закрытие швов черепа во время формирования черепа 	<p>100%, чувствительность 68,3%</p> <ul style="list-style-type: none"> • Связан с более агрессивным фенотипом КРР • Гиперэкспрессия повышает экспрессию P-gr в клетках КРР • В образцах КРР человека наблюдалась корреляция между экспрессией Twist и P-gr 	ИНС, RT-PCR, qRT-PCR	Прогностический	FFPE	[130]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Белки MMR mutL homolog 1 (MLH1)	<ul style="list-style-type: none"> • Ген-супрессор 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперметилование промотора и потеря экспрессии приводит к спорадическому КРР 	PCR, ИНС	Предиктивный, прогностический	Кровь, ткань	[131]
PMS1 homolog 2, компонент системы восстановления ошибок репликации (PMS2)	<ul style="list-style-type: none"> • Кодированный белок – ключевой компонент системы восстановления ошибок репликации • Белок образует гетеродимеры с продуктом MLH1 гена (MutL-альфа гетеродимер) • Эндонуклеотическая активность 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации вызывают наследственный неполипозный рак толстой кишки (синдром Линча) и синдром Турко 	ИНС	Предиктивный, прогностический	MSI и ИНС	[132]
mutS homolog 2 (MSH2)	<ul style="list-style-type: none"> • Расположен в хромосоме 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации при наследственном 	ИНС, PCR	Прогностический	Ткани аденокарцин	[131]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
	2p16	неполипозном раке толстой кишки			ОМЫ	
mutS homolog 6 (MSH6)	<ul style="list-style-type: none"> Ген кодирует белок из семьи белков, восстанавливающих ошибки репликации (MutS) 	<ul style="list-style-type: none"> Мутации в этом гене могут быть связаны с наследственным неполипозным раком толстой кишки и раком эндометрия 	ИНС			[133]
mutL homolog 3 (MLH3)	<ul style="list-style-type: none"> Член семейства mutL homolog (MLH) генов MMR ДНК Поддерживает стабильность генома во время репликации ДНК и после рекомбинации в мейозе 	<ul style="list-style-type: none"> Соматические мутации приводят к микросателлитной нестабильности и герминативным мутациям Связан с HNPCC7 	ИНС			[133]
Рецептор эпидермального фактора роста	<ul style="list-style-type: none"> Экспрессируется на поверхности 	<ul style="list-style-type: none"> Экспрессия белка EGFR Мутации в генах, 	ИНС	Предиктивны й, прогностичес	FFPE	[134]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
(EGFR)	клеток эпителиальной, мезенхимальной и нейрональной природы	<p>кодирующих молекулы пути EGFR, провоцируют канцерогенез</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение регуляции пути EGFR в результате мутации, гиперэкспрессии или стимуляции избытком факторов роста провоцирует рост и прогрессирование опухолей 			кий	
Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A)	<ul style="list-style-type: none"> • Димерный гликопротеин (34-42 кДа) • Кодирован гепарин-связывающий белок, который существует в 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия и повышение уровня циркулирующего VEGF • Стимулирует васкуляризацию и начало 	ELISA	Предиктивный	Кровь	[135]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
Карциноэмбриональный антиген (CEA)	<p>виде дисульфид-связанного гомодимера</p> <ul style="list-style-type: none"> • Индуцирует пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов • Необходим для ангиогенеза (физиологического и патологического) • Гликопротеин с молекулярной массой около 200 кДа • Экспрессируется в толстой кишке, желудке, языке, 	<p>метастазирования</p> <ul style="list-style-type: none"> • Концентрация повышается • Изменяется распределение молекулы на поверхности клетки 	Количественная ELISA	Скрининг, прогностический	Сыворотка	

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/ присутствие	Методика	Применение	Образец	Источник
	пищевод, шейке матки, потовых железах, предстательно й железе					
Мультимаркерные панели						
Панель Bethesda	5 маркеров: BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250		PCR	Прогностический	FFPE	[136]
Панель Pentaplex	Квазимономорфные мононуклеотидные маркеры (NR-27, NR-21, NR-24, BAT-25, BAT-26).		PCR	Прогностический	FFPE	[136]
PreGen Plus	21 точечная мутация K-ras (k12p.1, k12p.2, k12p.3), APC (876-2, 1306-2, 1309, 1312-1, 1367, 1378, 1379-3, 1450, 1465-8, 1554) и p53 (175p.2, 245p.1, 245p.2, 248p.1, 248p.2, 273p.1, 273p.2, 282p.1) в сочетании с BAT-26 и тест на целостность ДНК (DIA) для обнаружения аномалий апоптоза и обнаружения L-ДНК		Тест на основе ДНК	Прогностический	Стул	[136]
Vimentin+DIA	Комбинация метилирования Виментина и наличия L-ДНК		Тест на основе ДНК	Предиктивный	Стул	[125]
Детекция гиперметилирования или мРНК COX-2	APC, ATM, hMLH1, SFRP2, HLTF, MGMT, GSTP1, COX-2		MS-PCR, RT-PCR	Диагностический	Стул	[136]

TGCE: капилляр с температурным градиентом; RAF: быстро рецидивирующая фибросаркома; SSCP: одноцепочечный конформационный полиморфизм; PIK3: фосфатидилинозитол-3-киназа; qRT-PCR: количественная полимеразная цепная реакция в реальном времени; MMR: восстановление ошибок; FFPE: зафиксированные в формалине, погруженные в парафин; PNA-PCR: ПЦР, медирированная пептидной нуклеиновой кислотой; PCR: полимеразная цепная реакция; HD-PCR: HeteroDuplex-PCR; MSP: ПЦР, специфичная к метилированию; RFLP: полиморфизм длины фрагментов рестрикции; BAT: большой адениновый тракт; COX: циклооксигеназа-2; MS-PCR или MSP: ПЦР, специфичная к метилированию; RT-PCR: ПЦР в реальном времени; ELISA: иммуноферментный анализ.