

Таблица 1. Биомаркеры рака молочной железы

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
1. Белок восприимчивости к раку молочной железы тип 1/2 (BRCA1/2)	<ul style="list-style-type: none"> • Супрессор опухоли • Играет роль в поддержании геномной стабильности • Увеличивает вероятность заболеть РМЖ в течение жизни 	<ul style="list-style-type: none"> • Участвует в транскрипции, восстановлении разрывов двуцепочечной ДНК, рекомбинации 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации генов BRCA1 и BRCA2, расположенные в 17q21 и 13q13, соответственно, участвуют в возникновении РМЖ • Мутации задействованы в 40% случаев наследуемого РМЖ и более 80% наследуемого РМЖ и рака яичников 	[86]
2. Гормональные маркеры				
2.1 Эстрогеновый рецептор (ER(α))	<ul style="list-style-type: none"> • Лиганд-активируемый фактор транскрипции • Состоит из различных доменов, которые нужны для 	<ul style="list-style-type: none"> • Самый важный биомаркер для РМЖ, позволяет оценить чувствительность к эндокринной терапии • ЭР-статус является основной 	<ul style="list-style-type: none"> • Дерегуляция ко-регуляторов ЭР или внеядерного сигналинга ЭР • ЭР- 	[87]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
	связывания с гормоном, связывания ДНК и активации транскрипции	детерминантной РМЖ	положительные опухоли составляют до 75% всех случаев РМЖ (от 65 до 80% у пациенток в возрасте до и после 50 лет соответственно).	
2. Прогестероновый рецептор (PR/PgR)	<ul style="list-style-type: none"> • Член надсемейства стероидных рецепторов • Играет центральную роль в репродуктивных явлениях, связанных с возникновением и сохранением беременности 	<ul style="list-style-type: none"> • Значительно зависит от наличия ЭР • Для предотвращения ложно-отрицательных результатов на ЭР необходимо повторно тестировать опухоли с PgR без экспрессии ЭР 	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение экспрессии ПР-А и ПР-В. • Дерегуляция ПР приводит к дедифференциации клеток РМЖ, что приводит к потере miR-141 под действием прогестерона • ПР и их целевые гены активируют прогестин через 	[88]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
3. Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Онкоген 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия HER-2 приводит к рецидивам и снижению выживаемости • Гиперэкспрессия и амплификация отмечаются в 15% всех первичных опухолей. У данных пациентов эффективна анти-HER-2 терапия 	<p>циклин A2 и киназу в клетках молочной железы</p> <ul style="list-style-type: none"> • У пациенток с HER-2 положительным РМЖ более высокий риск рецидивов и более низкая общая выживаемость 	[89]
4. Ki67	<ul style="list-style-type: none"> • Ядерный негистонный протеин • Экспрессируется во время фаз G₁, S и G₂, пик наблюдается во время митоза 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокие уровни Ki-67 в остаточной опухоли после химиотерапии сопровождаются худшим прогнозом (риск рецидивов и смертность) 	<ul style="list-style-type: none"> • Прогностически й маркер ранних стадий РМЖ • Низкие уровни (<3% клеток) в ЭР-отрицательных клетках 	[90]
5. Топоизомераза II (Топо II)	<ul style="list-style-type: none"> • Участвует в репликации и транскрипции ДНК, регуляции 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная активность Топо II в стволовых клетках РМЖ приводит к чувствительности к ингибитору Топо II 	<ul style="list-style-type: none"> • Низкие уровни экспрессии Топо II в раковых клетках связаны 	[91]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
	<p>нуклеиновых кислот</p> <ul style="list-style-type: none"> • Контролирует физиологические функции нуклеиновых кислот 		<p>с резистентностью к лекарственной терапии</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокие уровни приводят к чувствительности 	
6. Белки клеточного цикла				
6. Циклин D1 1	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный регулятор фазового перехода в клеточном цикле 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулирует экспрессию гена на уровне локального хроматина, стимулирует клеточную миграцию и ингибирует метаболизм митохондрий • Активирует CDK4, который фосфорилирует белок RB, что приводит к прогрессу клеточного цикла • p16 ингибирует CDK14, сохраняет RB в фосфорилированном виде и предотвращает прогресс клеточного цикла 	<ul style="list-style-type: none"> • В более чем 50% случаев РМЖ наблюдается гиперэкспрессия на уровне мРНК и белка • В 15% случаев РМЖ наблюдается амплификация генов • Нарушение регуляции приводит к потере контроля над клеточным 	[92]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
6. Циклин Е 2	<ul style="list-style-type: none"> • Член семейства циклинов • Определяет начало дубликации ДНК • Участвует в центросомном цикле 	<ul style="list-style-type: none"> • Регулирует клеточный цикл • Ключевой регулятор чекпойнта G1-S • Используется в лечении воспалительного РМЖ 	<p>циклом и образованию опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия и амплификация действуют в качестве движущей силы • Нарушение регуляции приводит к ускорению входа в S-фазу, генетической нестабильности и образованию опухоли • Гиперэкспрессия циклина Е приводит к хромосомной анеуплоидии в клетках молочной железы 	[93]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
7. P53 (ген Trp53)	<ul style="list-style-type: none"> • Участвует в остановке клеточного цикла, апоптозе, восстановлении ДНК и старении клетки • Поддерживает нормальный гомеостаз клетки и целостность генома • Тетрамерный фактор транскрипции 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации в p53 присутствуют в 18-25% первичных карцином молочной железы • Экспрессия мутантного белка p53 связана с высоким уровнем пролиферации опухоли, ранними рецидивами и ранней смертностью 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия приводит к хромосомной нестабильности • Нарушение Trp53 приводит к 20-40% карцином молочной железы • Считается ранним явлением в опухолегенезе молочной железы 	[94]
8. Гиалуронан-связывающий белок 1 (HABP-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Высоко кислый белок, присутствует повсеместно • Регулирует пролиферацию и миграцию клеток РМЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессирован при РМЖ • Коррелирует со стадией опухоли и наличием метастаз в лимфоузлах • Связан с гистологической стадией, размером опухоли и риском рецидива при трижды-отрицательном РМЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • Значительно более высокий уровень при РМЖ • Показана значительная связь между активацией синтеза HABP1 и плохим 	[95]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
<p>9. микроРНК (miRNA)</p> <p>9.1. Грудь (сыворотка): miRNA-20a, miRNA-214, miRNA-210, miRNA-17, miRNA-155, miRNA-10b, miRNA-373, miRNA-34a</p> <p>9.2. Грудь (ткань): miRNA-126, miRNA-335, miRNA-21, miRNA-139-5p, miRNA-486-5p, Let 7i, miRNA-16, miRNA-26a, miRNA-27a,</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов • Участвует в пост-транскрипционной регуляции экспрессии генов путём РНК-интерференции • Рост опухоли, дифференциация клеток, инвазивный рост и метастазирование, ангиогенез 	<ul style="list-style-type: none"> • Модулирует экспрессию целевых протоонкогенов и генов-супрессоров опухолей (TSG) на пост-транскрипционном уровне • Активация онкогенных микроРНК ингибирует экспрессию потенциальных генов-супрессоров опухолей. Угнетение микроРНК, подавляющих опухоли, приводит к усилению нисходящих сигнальных путей, ответственных за развитие опухоли 	<p>прогнозом при РМЖ (в том числе трижды положительным)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нарушение экспрессии микроРНК было показано при РМЖ и ее различных подтипах • микроРНК связаны со всеми стадиями метастатического каскада РМЖ • Используются как потенциальные маркеры ранних стадий РМЖ 	[96]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
miRNA-143, miRNA-196a, miRNA-375, miRNA-503, miRNA-519a, miRNA-519b-3q, miRNA-361-5p, miRNA-27b-3q, miRNA-107, miRNA-103a-3p, miRNA-22, miRNA-373, miRNA-21	<ul style="list-style-type: none"> • Белок поверхности клетки • Связывается с эпидермальным фактором роста • Связывание белка с лигандом индуцирует димеризацию рецептора и автофосфорилирование тирозина, что приводит к 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия коррелирует с большим объемом опухоли, плохой дифференциацией и плохим клиническим исходом • Гиперэкспрессия при трижды отрицательном РМЖ, воспалительном РМЖ, которые особенно агрессивны 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия или конститутивная активация ускоряет опухолевые процессы, в том числе ангиогенез и метастазирование • Связан с плохим 	[97]

Биомаркер	Свойства	Наблюдение/экспрессия/присутствие	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Источники
	пролиферации клетки		прогнозом при многих опухолях у человека	
11 Инсулиноподобные факторы роста (IGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Основной регулятор роста, выживаемости, миграции и инвазии • Включают в себя IGF-1, IGFБPs и IGF-1R • Основной медиатор образования концевых отделов и протоков долек молочной железы 	<ul style="list-style-type: none"> • Мутации в p53 и BRCA1 (генах-супрессорах опухолей) связаны с повышенными уровнями IGF-1R. • IGF-1R амплифицирован при базальном РМЖ 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия конститутивно активного IGF-1R или индуцированная гиперэкспрессия IGF-1R дикого типа приводит к опухолегенезу • Повышение уровней IGF-1 коррелирует с повышением риска развития рака РМЖ 	[98]

PR-A (ПР-А): прогестероновые рецепторы А; PR-B (ПР-В): прогестероновые рецепторы В; ЭР: эстрогеновые рецепторы; CDK4: циклин-зависимая киназа 4; ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота; miRNA: микро РНК; IGF-1R: рецепторы к инсулиноподобному фактору роста 1-го типа; IGFБPs: IGF-связывающие белки.