

Таблица 1. Биомаркеры рака простаты (используемые и актуальные)

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
Ki-67	<ul style="list-style-type: none"> • Маркер пролиферации клеток • Экспрессируется во время фаз G₁, S, G₂, M. Отсутствует в состоянии покоя клетки (G₀) 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенное содержание Ki-67 коррелирует с более высокими оценками по шкале Gleason • Помогает определить риск прогрессирования рака простаты 	Ткань	Прогностический	ИНС	[101]
Глутатион S-трансфераза P1 (GSTP1)	<ul style="list-style-type: none"> • Многофункциональный фермент, который катализирует конъюгирование активных субстратов с восстановленным GSH, участвуя таким образом в дезинтоксикации 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперметилирование GSTP1 промотора • Используется для обнаружения рака простаты на ранних стадиях и мониторинга заболевания после лечения 	Ткань	Диагностический	PCR	[102]
p27	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибитор CDK • Ингибирует переход клетки в фазу G₁, предотвращая активацию циклин E-cdk2 и циклин D/-cdk4 комплексов 	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие p27 – маркер более агрессивного течения рака простаты 	Ткань	Прогностический	ИНС	[99]
Хромогранин А (CGA/CgA/GRN-A)	<ul style="list-style-type: none"> • Точная функция не известна • Обнаруживается в секреторных пузырьках нейронов и эндокринных клеток • Обладает способностью 	<ul style="list-style-type: none"> • Повышается при нейроэндокринной дифференциации рака простаты • Повышенный уровень связан с более высокой 	Сыворотка	Диагностический, прогностический	ИНС	[103]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
Усилитель гомолога зесте 2 (EZH2)	<p>связывать кальций, может действовать паракринным и аутокринным образом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Принадлежит к белкам группы Polycomb • Поддерживает идентичность клетки и регуляцию клеточного цикла 	<p>злокачественностью опухоли</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессия при гормон-рефрактерном метастатическом раке простаты 	Ткань	Прогностический	ИНС или метод тканевых микроматриц	[99]
Трансмембранная серинпротеаза 2: эстроген-регулируемый ген (TMPRSS2:ERG or T2E)	<ul style="list-style-type: none"> • Ген TMPRSS2 соединяется с тремя членами семейства генов факторов транскрипции ETS (ERG, ETV1 и ETV4) • Слияние андроген-зависимого гена TMPRSS2 с ETS-транскрипционным фактором ERG (TMPRSS2:ERG) – одно из самых частых генетических нарушений, встречается в 50-70% опухолей 	<ul style="list-style-type: none"> • Активация связана с развитием рака простаты • Ингибирование наблюдается в андроген-зависимых тканях рака простаты 	Ткань, моча	Предиктивный, диагностический, прогностический	ИНС, FISH, секвенирование ДНК, Genechip	[99]
c-MYC	<ul style="list-style-type: none"> • ДНК-связывающий белок • Принадлежит к семейству MYC/MAD/MAX белков 	<ul style="list-style-type: none"> • Амплифицирован примерно в 70% клинически выраженных случаях рака простаты 	Ткань	Прогностический	FISH, RT-PCR	[99]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
	<p>bHLHz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Регулирует различные клеточные процессы, в т.ч. рост и пролиферацию клеток, клеточный цикл, транскрипцию, дифференциацию, апоптоз и подвижность клеток 	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие копий гена MYC свидетельствует о повышенном риске смерти от рака простаты • Повышенная экспрессия C-MYC критична и приводит к ранним онкогенным явлениям, приводящим к прогрессированию рака простаты 				
Гомолог фосфатазы и тензина (PTEN)	<ul style="list-style-type: none"> • Ген-супрессор опухоли • Кодированная фосфатаза, отвечающая за превращение PIP3 в неактивный фосфатидилинозитол (4,5) бифосфат 	<ul style="list-style-type: none"> • Делеция PTEN часто встречается при раке простаты • Снижение экспрессии PTEN и AR коррелирует с худшим прогнозом 	Ткань	Прогностический	Методы PCR/S SCP	[99]
Adenomatous polyposis coli (APC)	<ul style="list-style-type: none"> • Ген-супрессор опухоли 	<ul style="list-style-type: none"> • Потеря гетерозиготности, более низкая экспрессия и метилирование APC 	Ткань, сыворотка, моча	Диагностический	PCR-SSCP анализ и секвенирование	[99]
Антиген рака простаты 3 (PCA3)	<ul style="list-style-type: none"> • Некодирующая РНК • Экспрессируется только в ткани предстательной железы 	<ul style="list-style-type: none"> • PCA3 гиперэкспрессирован в тканях рака простаты • Это маркер, зависящий от размера простаты 	Ткань, моча	Диагностический	PCR	[104]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
Простат-специфичный мембранный антиген (PSMA)	<ul style="list-style-type: none"> • Интегральный мембранный гликопротеин II типа с функцией карбоксипептидазы на поверхности клетки • Обладает фолатгидролазной активностью • Участвует в реакции клетки на стресс, трансдукции сигнала, клеточной миграции и захвате питательных веществ 	<ul style="list-style-type: none"> • Положительная регуляция РСА3 в моче пациента • В клетках рака простаты переносится на плазматическую мембрану. В нормальных клетках расположен в цитозоле • Уровень повышен в первичной опухоли и метастазах • Повышенная плотность PSA, повышенная скорость оборота PSA, меньшее время удвоения PSA и более высокий уровень про-PSA 	Сыворотка	Предиктивный, прогностический	RT-PCR	[105]
α-метилурацил коэнзим А рацемаза (AMACR)	<ul style="list-style-type: none"> • Находится в пероксисомах, участвует в метаболизме жиров • Белок, участвует в бета-окислении разветвленных жирных кислот 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессирован в тканях рака простаты на уровне мРНК и белка • Уровни мРНК AMACR и сурвивина помогают в идентификации и стратификации риска 	Ткань	Диагностический, предиктивный	RT-PCR	[105]
Маркеры метаболизма костной ткани (BTMs)	<ul style="list-style-type: none"> • Маркеры образования костной ткани (остеокальцин, общая щелочная фосфатаза, щелочная фосфатаза) 	<ul style="list-style-type: none"> • Предсказание костных метастаз, риска прогрессирования в костную ткань, риска SRE, потенциальный 	Сыворотка	Диагностический, прогностический, предиктив	ELISA	[106]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
	сыворотки, специфичная к костной ткани), резорбции костной ткани (С-телопептиды коллагены I типа)	<p>прогностический маркер</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокие уровни ВТМ связаны с отрицательными клиническими исходами у пациентов с костными метастазами • Снижение уровней после лечения коррелирует с выживаемостью пациентов вне зависимости от зависимости опухоли от андрогенов 		ный		
Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК)	<ul style="list-style-type: none"> • Опухолевые клетки, которые попали в кровоток вследствие роста первичной опухоли и метастазирования 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокие уровни ЦОК связаны с менее благоприятными прогнозами • Позволяют судить о других молекулярных маркерах, в т.ч. TMPRSS2-ERG и EMT • На рынке присутствуют коммерческие наборы для определения концентрации ЦОК при метастатическом раке простаты 	Кровь	Прогностический	WGS	[107]
Эндоглин (CD105)	<ul style="list-style-type: none"> • Гомодимерный трансмембранный гликопротеин • Ко-рецептор для 	<ul style="list-style-type: none"> • Уровень эндоглина в сыворотке перед операцией коррелирует с риском метастазирования в тазовые 	Ткань, сыворотка	Прогностический, предиктивный	ELISA, ИHC анализ	[108]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
	сигнального пути TGF- β <ul style="list-style-type: none"> • Влияет на ангиогенез, распространение клеток, апоптоз, адгезию и движение клеток 	лимфоузлы после радикальной простатэктомии <ul style="list-style-type: none"> • Во время прогрессирования рака простаты экспрессия отсутствует, что приводит к подавлению подвижности клеток рака простаты путем активации пути ALK2/Smad-1 				
Антиген раннего рака простаты (EPCA)	<ul style="list-style-type: none"> • РП-связанный ядерный структурный белок • РП-специфичная ядерная матрикс-протеаза 	<ul style="list-style-type: none"> • Высокая концентрация • Более высокие уровни перед операцией коррелируют с риском метастазирования • Повышенные уровни в сыворотке значительно коррелировали с повышенным риском развития рака простаты 	Сыворотка	Диагностический, прогностический	ELISA	[109]
Мембранный белок Гольджи 1 (GOLM1)	<ul style="list-style-type: none"> • Трансмембранный белок Гольджи II типа, участвующий в синтезе и транспорте белков 	<ul style="list-style-type: none"> • Активация экспрессии GOLDM1 при раке простаты (по сравнению с простатой в норме и доброкачественной гиперплазией простаты) 	Ткань, моча	Диагностический	ДНК микрочип	[110]
Гиперметилирование гена глутатион-S-трансферазы P1 (GSTP1)	<ul style="list-style-type: none"> • Кодированный фермент, который защищает ДНК от повреждений свободными радикалами 	<ul style="list-style-type: none"> • Метилирование GSTP1 • Ген не активен во время транскрипции 	Ткань, сыворотка	Диагностический, прогностический	MS-PCR	[111]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
Гепсин (HPN или TMPRSS1)	<ul style="list-style-type: none"> • Трансмембранная сериновая протеаза II типа • Активирует факторы свертывания крови VII, XII и IX, про-урокиназу и фактор роста про-гепатоцитов 	<ul style="list-style-type: none"> • Гиперэкспрессирован при раке простаты (по сравнению с простатой в норме и доброкачественной гиперплазией простаты) 	Ткань	Диагностический	ИНС	[112]
Калликреин 2 человека (KLK2)	<ul style="list-style-type: none"> • Белок, экспрессируется в ткани простаты, отвечает за превращение про-простат-специфичного антигена в ферментативно-активную форму • Экспрессируется в простате под контролем андрогенов 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA и другие KLK стимулируют рост рака простаты путем стимулирования пролиферации клеток • Различные KLK активируют факторы роста и PAR, что приводит к ускорению роста опухоли и инвазии 	Ткань, сыворотка	Диагностический, прогностический	PCR	[113]
МикроРНК (mi-RNA)	<ul style="list-style-type: none"> • Одноцепочечные молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов, регулируют экспрессию генов • Некодирующие регуляторные РНК (miR-21, miR-75, miR-141 и miR-221) играют важную роль в развитии и пост-транскрипционных процессах 	<ul style="list-style-type: none"> • В первичных раковых опухолях простаты регуляция микроРНК нарушена (по сравнению с нормальной тканью простаты) • Повышенные уровни у пациентов с метастатическим РП • Высокие уровни miR-75 ингибируют белок Sec23A, стимулируя пролиферацию 	Ткань, сыворотка	Диагностический, прогностический	Составление профиля микроРНК с помощью микроочипового	[114]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе	Образец	Применение	Метод	Источник
Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)	<ul style="list-style-type: none"> • Регулятор клеточной пролиферации, дифференциации и ангиогенеза 	<p>клеток</p> <ul style="list-style-type: none"> • Высокие уровни ускоряют рост рака простаты и метастазирование, стимулируя ангиогенез и ингибируя иммунные ответы против опухолевых клеток • TGF-β может подавлять опухоли или наоборот проявлять онкогенный эффект, в зависимости от контекста и/или стадии трансформации клетки 	Ткань	Предиктивный	анализ а	[115]
BRCA1 и BRCA2	<ul style="list-style-type: none"> • Гены-супрессоры опухолей • Участвуют в поддержании стабильности генома, 	<ul style="list-style-type: none"> • Участвует в риске развития рака простаты • Приводит к геномной нестабильности и накоплению генетических aberrаций в клетках • Мутации в гене BRCA2, связанные с нарушением структуры белка, повышают риск рака простаты. Влияние мутаций в гене BRCA1 представляется более 		Прогностический	NGS	[116]

Биомаркер	Свойства	Процессы, задействованные в канцерогенезе умеренным	Образец	Применение	Метод	Источник
-----------	----------	---	---------	------------	-------	----------

PCR: полимеразная цепная реакция; GSH: глутатион; CDK: циклин-зависимая киназа; CgA: хромогранин А; ETS: специфичный к трансформации E26; ERG: ген, регулируемый эстрогеном; ETV: вариант транслокации ETS 1; FISH: флуоресцентная гибридизация in situ; ИHC: иммуногистохимия; bHLH: основная застежка спираль-петля-спираль; RT-PCR: ПЦР в реальном времени; PIP3: фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат; AR: андрогеновый рецептор; SSCP: одноцепочечный конформационный полиморфизм; РНК (RNA): рибонуклеиновая кислота; PSA: простат-специфичный антиген; мРНК: матричная РНК; SREs: костные осложнения; EMT: эпителиально-мезенхимальный переход; WGS: секвенирование целого генома; TGF- β : трансформирующий фактор роста бета; ELISA: иммуноферментный анализ; NGS: секвенирование нового поколения; ERCA: антиген раннего рака простаты; MS-PCR: ПЦР, специфичная к метилированию.