

Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы

М.Д. Канаева, И.Е. Воробцова

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России;
Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Мария Дмитриевна Канаева kanaeva.masha@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ), как и большинство онкологических патологий, относится к мультифакториальным заболеваниям, возникающим в результате взаимодействия средовых факторов и индивидуальных особенностей генотипа. Статья посвящена обзору литературы по наследственной предрасположенности к РПЖ, обусловленной как редко встречающимися мутациями генов с высокой пенетрантностью, так и наследуемыми полиморфными вариантами генов с низкой пенетрантностью.

Рассмотрены клинические аспекты наличия наследственной предрасположенности к РПЖ, в частности необходимость скрининга мужчин на предмет наличия у них обоих типов наследственных нарушений для оценки риска развития данной онкопатологии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, наследственная предрасположенность, семейный анализ, близнецовый метод, сегрегационный анализ, картирование, молекулярно-генетические маркеры, мутации генов, редкие зародышевые мутации, высокопенетрантные гены, полиморфные варианты, низкопенетрантные гены, риск развития рака

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23

Genetic predisposition markers for prostate cancer

M.D. Kanaeva, I.E. Vorobtsova

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia;
70, Leningradskaya St., Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer (PC), like most cancers, belongs to multifactorial diseases arising from an interaction between environmental factors and an individual's genotype. The paper reviews the literature on the genetic predisposition to PC, which is determined by both rare gene mutations with high penetrance and inherited polymorphic genetic variants with low penetrance.

The paper considers the clinical aspects of genetic predisposition to PC, among other factors, the need for male screening for both types of genetic abnormalities to assess the risk of this cancer.

Key words: prostate cancer, genetic predisposition, familial analysis, twin study, segregation analysis, mapping, molecular genetic markers, gene mutations, rare germline mutations, highly penetrant genes, polymorphic variants, lowly penetrant genes, risk of cancer

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. Он является причиной почти 10 % смертей от рака и одной из главных причин смерти у пожилых мужчин. В России РПЖ занимает 4-е место после рака легкого, желудка и кожи, а по величине прироста — 2-е место. За последнее десятилетие произошло двукратное увеличение общего числа больных как в абсолютных (более 35 тыс. случаев), так и в стандартизованных показателях на 100 тыс. населения (с 11,4 до 23,3) [1].

РПЖ, как и большинство онкологических патологий, относится к так называемым мультифакториальным заболеваниям (МФЗ), возникающим в результате взаимодействия экзогенных (средовые и life-style) и эндогенных (индивидуальные особенности геноти-

па) факторов. Основными методами изучения генетической составляющей (наследственной предрасположенности) в развитии МФЗ являются:

- клинико-генеалогический метод (семейный анализ), позволяющий выявить семейную отягощенность в отношении конкретного заболевания;
- близнецовый метод, основанный на оценке конкордантности заболевания в монозиготных (МЗ) и дизиготных (ДЗ) парах близнецов и позволяющий оценить роль наследственных и внешних факторов в возникновении заболевания;
- сегрегационный анализ, дающий возможность устанавливать характер наследования заболевания (моногенный, полигенный, смешанный) и оценивать риск развития заболевания у носителей разных аллелей (пенетрантность генов);

— метод картирования генов предрасположенности через анализ сцепления, позволяющий определить локусы хромосом, где находятся эти гены с целью дальнейшего их клонирования и секвенирования;

— молекулярно-генетические методы, предназначенные для выявления вариаций в структуре участков молекул ДНК вплоть до расшифровки первичной последовательности оснований.

Все эти методы применяются и при исследовании наследственной предрасположенности к РПЖ.

Семейный анализ. Наличие РПЖ у родственников является установленным фактором риска возникновения этого заболевания у человека. В масштабном метаанализе [2] было установлено, что положительный семейный анамнез (т.е. наличие случаев РПЖ в семье) коррелирует с повышенным риском развития данной патологии у человека, относительный риск (OR, relative risk, RR) составляет 2,5. Риск был выше у мужчин, имевших больных родственников I степени родства (отец, братья и сыновья), при этом OR оказался выше у мужчин, чьи братья имели в анамнезе РПЖ (OR 2,87), чем у мужчин, чей отец страдал этим заболеванием (OR 2,12). OR увеличивался в группе мужчин, у родственников которых заболевание было диагностировано в возрасте до 60 лет.

Близнецовый метод. Первые исследования близнецовых пар были проведены в 1997 г. В когорте из 31 848 пар близнецов было установлено, что конкордантность для РПЖ была существенно выше у МЗ-близнецов (27,1 %), чем у ДЗ (7,1 %), с предполагаемым показателем наследуемости (h^2) 0,57 [3]. В когорте из 10 503 пар близнецов из Швеции конкордантность составила 20 и 4 % для МЗ- и ДЗ-близнецов соответственно с h^2 0,36 [4]. В наиболее известной публикации по близнецовому методу [5], где были представлены данные по 44 788 парам близнецов из Швеции, Дании и Финляндии, значения конкордантности составили 21 и 6 % для МЗ- и ДЗ-близнецов соответственно при h^2 0,42. Такие показатели наследуемости являются самыми высокими среди всех распространенных типов рака.

Сегрегационный анализ. Начиная с 1997 г. опубликованы данные около 10 исследований по сегрегационному анализу РПЖ [6, 7]. Несмотря на различие результатов, полученных в этих исследованиях, общим выводом стала констатация факта, что наследование заболевания происходит по смешанному типу: полигенному (задействовано много генов с небольшим эффектом) и с участием нескольких высокопенетрантных генов с аутосомно-доминантными или рецессивными эффектами. Эти выводы подтверждаются открытием более 50 низкопенетрантных однонуклеотидных замен (SNP), связанных с риском развития РПЖ (полигенный тип) и нескольких редко встречающихся мутаций высокопенетрантных генов.

Картирование. Первый анализ сцепления областей генома с развитием наследственным вариантом РПЖ был проведен в 1996 г. Был выявлен участок хромосомы 1q24–25, названный HPC1 (hereditary prostate cancer 1) и ассоциированный с развитием РПЖ [8]. Было показано, что за ассоциацию этого хромосомного региона с развитием РПЖ отвечают изменения в гене *RNASEL*. Были выявлены 2 мутации, персистирующие в отдельных семьях, — 793G/T (rs74315364) и 3G/A в промоторной области гена. В обоих случаях протекание РПЖ у носителей мутаций было более тяжелым и характеризовалось худшим прогнозом [9].

Кроме хромосомного региона 1q24–25 (HPC1), было описано еще несколько локусов, связанных с риском развития РПЖ. В некоторых из них выявлены конкретные гены-кандидаты: в локусе 8p22–23 — ген *MSR1* (macrophage scavenger receptor 1), в локусе 17p11 (HPC2) — ген *ELAC2* [10, 11]. В локусах 1q42.2–43 (PCAP — predisposing for prostate cancer), Xq27–28 (HPCX), 1p36 (PCBC — prostate cancer — brain cancer susceptibility locus), 20q13 (HPC20) конкретные гены предрасположенности еще не выявлены [12–15].

Молекулярно-генетические методы. С появлением новых технологий генетического анализа поиск мутаций и полиморфных вариантов конкретных областей генома (белоккодирующих генов, РНК-кодирующих генов, межгенных областей) стал основным методом выявления предрасположенности к МФЗ, в том числе и к РПЖ. Под наследственной предрасположенностью подразумевается то, что генетические изменения индивидуума были унаследованы от родителей, т.е. являются зародышевыми мутациями, поэтому материалом для исследования может служить ДНК, выделенная из любой ткани человека, чаще всего для этой цели используются ядродержащие клетки периферической крови.

Далее будут рассмотрены выявленные с помощью описанных методов генетические маркеры риска развития РПЖ: редкие мутации высокопенетрантных генов и полиморфные варианты низкопенетрантных генов.

Редкие зародышевые мутации высокопенетрантных генов. Ген *HOXB13* (гомеобоксодержащий ген *B13*)

Кластеры HOX — высококонсервативная группа генов, содержащих гомеобокс. HOX-гены у позвоночных сгруппированы в геноме в 4 комплекса: *HOXA* группа локализована на 7-й хромосоме, *HOXB* — на 17-й хромосоме, *HOXC* — на 12-й хромосоме и *HOXD* — на 2-й хромосоме. Члены группы *HOXB*-генов экспрессируются в задней части эмбриона, в том числе в развивающейся мочеполовой системе у позвоночных. В ткани предстательной железы взрослого человека широко представлены транскрипты гена *HOXB13* (встречаются с частотой 1 на 2000 транскрип-

тов). Было показано [16], что белок *HOXB13* взаимодействует с ДНК-связывающим доменом транскрипционного фактора *AR* (рецептор андрогена), ингибируя его и, таким образом, уменьшая транскрипцию генов-мишеней, содержащих AREs (androgen response elements). Был сделан вывод, что ген *HOXB13* играет важную роль в нормальном развитии ткани предстательной железы, а изменения в его структуре могут быть фактором, предрасполагающим к злокачественной трансформации клеток этой ткани.

В 2012 г. было проведено масштабное исследование 200 генов, локализованных в области 17q21–22 у 5083 пациентов с РПЖ и 1401 донора контрольной группы [17]. Была выявлена редкая, но повторяющаяся миссенс-мутация 251G/A (rs138213197) в гене *HOXB13*, которая приводит к замене глицина на глутаминовую кислоту в 84-м положении белка (G84E). Данная мутация встретилась у 72 (1,4 %) лиц с РПЖ и только у 1 (0,1 %) в контрольной группе (отношение шансов (ОШ, odds ratio, OR) 20,1). Мутация чаще встречалась у мужчин с ранним началом заболевания и с семейными случаями РПЖ (3,1 %), чем у лиц с поздним началом заболевания и без случаев заболевания в семье (0,6 %). В 2013 г. были опубликованы данные [18, 19] по частоте встречаемости мутации 251G/A (G84E) в различных популяциях. Мутация была обнаружена только у представителей белой расы с наибольшим распространением среди лиц северо-европейского происхождения. В одной из работ [20], где исследовались образцы ДНК ядродержащих клеток крови выходцев из Восточной Европы (в том числе 100 образцов из России), данной мутации выявлено не было.

Механизмы, с помощью которых мутация 251G/A в гене *HOXB13* стимулирует канцерогенез в ткани предстательной железы, пока остаются неизвестными. Однако данная позиция расположена в последовательности, кодирующей консервативный домен белка *HOXB13*, который опосредует связывание с белками семейства MEIS (myeloid ecotropic viral integration site). Было показано, что мутации генов, кодирующих MEIS-белки, увеличивают риск развития лейкемии [21].

Гены *BRCA1* и *BRCA2* (гены, ассоциированные с раком молочной железы)

Эти гены являются широко известными онкосупрессорами. Ген *BRCA1* находится в локусе 17q21.31, ген *BRCA2* — в локусе 13q13.1. Белковые продукты этих генов обеспечивают гомологичную рекомбинацию и функционирование белка RAD51. RAD51 — эволюционно-консервативный фермент, являющийся гомологом бактериального белка RecA и дрожжевого Rad51 и играющий важную роль в процессе репарации двуниевых разрывов молекулы ДНК путем гомологичной рекомбинации. Белок RAD51 находится вместе с бел-

ками *BRCA1* и *BRCA2* в ядерных фокусах (отдельных суб-ядерных структурах) в митотических клетках. Эти фокусы появляются во время S-фазы клеточного цикла, инициируют торможение удвоения ДНК в поврежденных вилках репликации, обеспечивают репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации, поддерживая таким образом стабильность генома. И если белок *BRCA2* непосредственно участвует в RAD51-опосредованной репарации, то белок *BRCA1* необходим для транспортировки RAD51 из цитоплазмы в ядро и к сайтам повреждения ДНК [22].

Известно более 1000 различных мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2*, ассоциированных с наследственными видами рака [23]. Наиболее частыми мутациями, выявляемыми в российской популяции, являются 5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA — в гене *BRCA1*, 6174delT, 695insC — в гене *BRCA2*.

Зародышевые мутации гена *BRCA2* повышают риск развития РПЖ у мужчин в возрасте до 65 лет в 8,6 раза, а мутации гена *BRCA1* — в 3,4 раза. Изменения генов *BRCA2* и *BRCA1* обнаружены в 1,2 и 0,44 % случаях РПЖ соответственно [24, 25]. У носителей зародышевых мутаций в генах *BRCA1/2* РПЖ характеризовался более агрессивным течением [26]. Была обнаружена положительная связь между носительством мутаций и суммой баллов по шкале Глисона (показателем Глисона) ≥ 8 , встречаемостью поздних стадий развития опухоли Т3/Т4, распространенностью метастазов в регионарных лимфатических узлах и наличием отдаленных метастазов. Продолжительность жизни после лечения была выше у индивидуумов без мутаций генов *BRCA1/2*, чем у носителей этих мутаций (15,7 и 8,6 года соответственно). Отмечается, что носительство мутаций гена *BRCA2* является более критичным генетическим событием для развития РПЖ, чем наличие мутаций в гене *BRCA1* [27].

Мужчинам, имеющим положительный семейный анамнез по РПЖ, а также случаи рака молочной железы (РМЖ) и/или рака яичников у кровных родственников, рекомендован скрининг на носительство основных мутаций в генах *BRCA1/2*.

Ген *CHEK2* (ген киназы контрольной точки клеточного цикла 2)

Ген *CHEK2* является супрессором опухолевого роста, находится в локусе 22q12.1 и кодирует протеинкиназу, которая активируется при повреждении ДНК и участвует в аресте клеточного цикла. Белок CHEK2 содержит в своей структуре особый домен, который модифицируется в ответ на повреждение ДНК. В активированном состоянии белок препятствует работе CDC25C фосфатазы и вступлению клетки в митоз, а также стабилизирует белок опухолевого супрессора p53, приводя к аресту клеточного цикла в фазе G1,

Таблица 1. Редкие мутации генов с высокой пенетрантностью, ассоциированные с РПЖ

Ген	Аллели риска	Частота встречаемости носительства мутаций у больных РПЖ, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии мутации (ОШ)
<i>HOXB13</i>	251 A (rs138 213 197)	1,4	20,1 [17]
<i>BRCA1</i>	185delAG, 4153delA, 5382insC	0,44	3,4 [25]
<i>BRCA2</i>	6174delT	1,2	8,6 [24]
<i>CHEK2</i>	1100delC	1,2	3,4 [28]

что необходимо для репарации ДНК. Кроме того, белок *CHEK2* активирует белок *BRCA1*, что тоже способствует репарации ДНК. Известно несколько характерных для российской популяции зародышевых мутаций гена *CHEK2*, которые предрасполагают к развитию различных онкопатологий, — 1100delC, 470T/C (1157T) и IVS2+1G>A.

Наиболее широко изученной и распространенной мутацией гена *CHEK2* является 1100delC, однонуклеотидная делеция цитозина в 1100-м положении, которая приводит к сдвигу рамки считывания. По данным метаанализа [28], носительство мутации 1100delC увеличивает риск развития РПЖ в 3,4 раза. Также носительство этой мутации предрасполагает к развитию РМЖ [29]. В связи с этим мужчинам с семейными формами РПЖ, а также при наличии родственников с РМЖ рекомендован скрининг на носительство данной мутации. В табл. 1 представлены некоторые популяционные характеристики рассмотренных высокопенетрантных генов.

Полиморфные варианты низкопенетрантных генов.

Ген *RNASEL* (ген рибонуклеазы L)

Ген *RNASEL* находится в локусе 1q24–25 (HPC1), кодирует интерферониндуцируемую рибонуклеазу (РНКазу) и является компонентом интерферонрегулируемой 2'-5'-олигоаденилат (2'-5'A)-системы, которая осуществляет противовирусную и противовоспалительную функцию. При попадании в клетку вирусная РНК активирует 2'-5'-олигоаденилатсинтазу. Этот фермент превращает аденозинтрифосфат в 2'-5'-связанный олигоаденилат. 2'-5'A, в свою очередь, активирует РНКазу L путем ее димеризации. Активированная РНКаза L расщепляет всю РНК, находящуюся в клетке, чем индуцирует апоптоз.

При изучении низкопенетрантных вариантов гена *RNASEL* была описана замена 1385G/A (rs486907), при которой аргинин в 462-м положении заменяется на глутамин (R462Q), что приводит к 3-кратному уменьшению ферментативной активности РНКаза L и увеличению риска развития РПЖ [30]. При исследовании 10 SNP в гене *RNASEL* в группе больных РПЖ ($n = 1308$) и в контрольной группе ($n = 1267$)

были выделены еще 2 замены, ассоциированные с повышенным риском развития РПЖ — rs12723593 C/G (ОШ 1,13) и rs56250729 T/G (ОШ 1,88) [31]. В 2010 г. было проведено крупное исследование [32] полиморфных вариантов гена *RNASEL* в группе больных РПЖ ($n = 1286$) и в контрольной группе ($n = 1264$). Гомозиготное носительство аллеля A rs12757998 было ассоциировано с повышенным риском РПЖ (ОШ 1,63) и высоким показателем Глисона (≥ 7 , ОШ 1,90). В то же время в более позднем исследовании [33] показано, что носительство аллеля A rs12757998 связано с лучшими результатами лучевой терапии по показателям динамики простатспецифического антигена (ПСА) (ОШ 0,60) и выживаемости (ОШ 0,65). Эти 2 эффекта свидетельствуют о сложном взаимодействии процессов воспаления и иммунитета в развитии РПЖ и последующей реакции пациента на лучевую терапию. Продукт гена *RNASEL* является компонентом противовоспалительной системы и при мутации этого гена у индивидуума может возникать повышенная склонность к воспалению, что, в свою очередь, будет способствовать развитию опухоли. Однако при массивном индуцированном облучении воспалению в сочетании с повышенной склонностью к воспалению у носителя аллеля A rs12757998 может увеличиваться гибель опухолевых клеток, т.е. усиливается эффективность лучевой терапии.

Ген *ELAC2* (ген рибонуклеазы ZL)

Ген картирован в локусе 17p12 (HPC2) и кодирует длинную форму рибонуклеазы Z, которая удаляет 3'-концевую последовательность пре-тРНК, что является важным этапом в биогенезе тРНК.

Были выявлены 2 миссенс-мутации гена *ELAC2*, ассоциированные с повышенным риском развития РПЖ: мутация 650C/T (rs4792311), вследствие которой в белковой структуре аминокислота серин заменяется на лейцин (S217L), и мутация 1618G/A (rs5030739), приводящая к замене аланина на треонин (A541T) [34]. В 2010 г. были опубликованы данные метаанализа [35], проведенного по данным 18 исследований, где изучалась связь 2 этих однонуклеотидных

замен в гене *ELAC2* с риском развития РПЖ. Было установлено, что носительство аллелей 650Т и 1618А увеличивает риск (ОШ 1,13 и 1,22 соответственно).

Ген *CDH1* (ген эпителиального кадхерина)

Ген *CDH1* находится в локусе 16q22.1 и кодирует белок эпителиального кадхерина, который относится к семейству белков кадхеринов. Эти белки представляют собой трансмембранные кальцийзависимые гликопротеины, осуществляющие межклеточные контакты. Различные члены семейства кадхеринов обнаружены в разных тканях: в эпителиальной (Е), нейрональной и мышечной (N), плацентарной (P). Внеклеточные домены Е-кадхеринов взаимодействуют друг с другом и обеспечивают сцепление между эпителиальными клетками, внутриклеточные домены, в свою очередь, опосредованно взаимодействуют с цитоскелетом, и таким образом формируется структурная целостность эпителиального слоя клеток.

На этапах опухолевой прогрессии эпителиальные клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальную трансформацию (ЭМТ), в ходе которой они приобретают фибробластоподобный фенотип, отделяясь друг от друга, вследствие чего у них появляется способность к направленной миграции. Эти явления лежат в основе инвазии и метастазирования. Снижение уровня или нарушения структуры белка Е-кадхерина, приводящие к неплотным межклеточным контактам, играют важнейшую роль в ЭМТ [36].

Отклонения от нормы в работе белка Е-кадхерина могут быть вызваны мутациями в гене *CDH1*. Наиболее широко изучена однонуклеотидная замена –160С/А (rs16260), которая локализована рядом с промоторной частью гена. Было показано, что наличие аллеля А уменьшает транскрипционную активность гена на 68 % по сравнению с аллелем С [37]. Область, где находится данная замена, представляет собой последовательность, с которой связываются транскрипционные факторы, повышающие экспрессию гена. При наличии аллеля А, обладающего сниженным сродством к этим транскрипционным факторам, уровень экспрессии гена падает [38]. Из данных метаанализа [39] следует, что у людей европейского и азиатского происхождения наличие аллеля 160А предрасполагает к развитию РПЖ (ОШ 1,25) и рака мочевого пузыря (ОШ 1,64).

Ген *AR* (ген рецептора андрогена)

Ген *AR* локализован на X-хромосоме в локусе Xq11.2–12. Кодируемый им белок рецептора андрогена относится к семейству ядерных рецепторов и является транскрипционным фактором. Свободный тестостерон пересекает мембрану клетки предстательной железы, а затем под воздействием фермента 5-альфа-редуктазы превращается в дигидротестостерон, который обладает повышенной активностью по срав-

нению с тестостероном. Он связывается с рецептором андрогена внутри клеточного ядра и активирует транскрипцию андрогензависимых генов, вызывая таким образом ответные реакции в клетке на воздействие гормонами [40].

Полиморфизм гена *AR* связан с числом тринуклеотидных повторов CAG в составе 1 экзона. Оно колеблется от 8 до 31. При увеличенном количестве CAG повторов (> 20), кодирующих глутаминовую кислоту, происходит уменьшение аффинности рецептора к андрогенам. Напротив, при меньшем количестве повторов сродство к гормону увеличивается и клетки предстательной железы постоянно подвергаются действию гормонов, стимулирующих пролиферацию, что увеличивает риск возникновения РПЖ [41].

Подтверждением этого служат результаты ряда популяционных исследований. Так, афроамериканцы, которые, как правило, имеют более короткие участки CAG-повторов по сравнению с представителями других рас, отличаются более высокой заболеваемостью РПЖ и смертностью от этого заболевания [42]. В исследовании [43], выполненном на 587 образцах крови пациентов с РПЖ и на 588 образцах крови контрольных доноров, было показано, что количество CAG-повторов снижено в группе больных РПЖ. Была также обнаружена прямая корреляция между длиной CAG-повторов и возрастом начала заболевания, т. е. короткие CAG-повторы могут быть связаны с развитием РПЖ у мужчин в более молодом возрасте [44].

Ген *VDR* (ген рецептора витамина D3)

Ген рецептора витамина D3 находится в локусе 12q13.11 и кодирует ядерный рецептор витамина D3, принадлежащий к семейству транскрипционных регуляторных факторов и по аминокислотной последовательности похожий на стероидные и тиреоидные рецепторы. При попадании в клетку 1,25-дигидрохолекальциферол (витамин D3) связывается в цитоплазме с рецептором витамина D3. Активированный таким образом рецептор витамина D3 образует гетеродимер с рецептором ретиноида (RXR), переносится в ядро, и там VDR-RXR-гетеродимер связывается с генами, содержащими структуры VDREs (vitamin D response elements). Происходит инициация экспрессии генов, в частности p21 и p27, которые подавляют пролиферацию клеток [45].

При исследовании полиморфных вариантов генов, чьи продукты участвуют в метаболизме витамина D3, в том числе 28 SNP в гене *VDR*, была показана положительная ассоциация 3 замен (rs1544410, rs10875692, rs7301552) со случаями летальных исходов от РПЖ. Для rs1544410 G/A (в литературе часто фигурирует название этой замены как BsmI) была также выявлена связь с более высоким показателем Глисона, т. е. с большей агрессивностью опухоли [46]. Эти резуль-

Таблица 2. Полиморфизм генов с низкой пенетрантностью, ассоциированный с РПЖ

Ген	Аллели риска	Частота встречаемости гомозиготного носительства аллеля риска у больных РПЖ, %	Увеличение вероятности развития РПЖ при наличии аллеля риска (ОШ)
<i>RNASEL</i>	rs12757998 A	9,4	1,63 [32]
	rs12723593 G	12,4	1,13 [31]
	rs56250729 G	1,3	1,88 [31]
<i>ELAC2</i>	650 T (rs4792311)	9,7	1,13 [35]
	1618 A (rs5030739)	3,6*	1,22 [35]
<i>CDH1</i>	–160 A (rs16260)	4,4	1,25 [39]
<i>AR</i>	<20 CAG повторов (rs193922933)	40–70	1,25–2,1 [43, 44]
<i>VDR</i>	rs1544410 A	23,3	1,47 [46, 47]
<i>GSTT1</i>	del/del	20	1,14 [50]
<i>GSTM1</i>	del/del	40	1,28 [49]
<i>GSTP1</i>	313 G (rs1695)	13,3 %	2,7 [51]
	341 T (rs1138272)	11,7*	1,4 [53]

* Частота встречаемости аллеля риска

таты согласуются с данными метаанализа, проведенного на основании 126 исследований, где было установлено, что однонуклеотидная замена rs1544410 G/A ассоциирована с повышенным риском развития РПЖ [47].

Гены семейства GST (гены глутатион-S-трансфераз)

Гены семейства GST (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) кодируют глутатион-S-трансферазы, которые являются ферментами II фазы детоксикации и обеспечивают конъюгацию SH₂ группы глутамата с органическими электрофильными ксенобиотиками. Продукты, образующиеся вследствие реакции с глутатион-S-трансферазами, имеют повышенную растворимость в воде и быстрее выводятся из организма.

Ген *GSTM1* — один из генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз класса μ , находится в локусе 1p13.3. Его полиморфизм обусловлен наличием/отсутствием протяженной делеции (около 10 kb), следствием которой является полное исчезновение соответствующего белкового продукта. Частота гомозигот по делеции («нулевой» аллель) в российской популяции составляет около 40 %. Ген *GSTT1* относится к генам суперсемейства глутатионтрансфераз класса θ , локализован в локусе 22q11.2. Полиморфизм этого гена также представлен наличием/отсутствием делеции, которая приводит к полному прекращению синтеза соответствующего фермента. Частота гомозигот по «нулевому» аллелю в российской популяции составляет 15–20 %. Делеционный аллель гена *GSTT1*

усиливает неблагоприятный эффект «нулевого аллеля» гена *GSTM1*. Ген *GSTP1* принадлежит к генам суперсемейства глутатионтрансфераз класса ψ , находится в локусе 11q13. Полиморфизм этого гена связан с 2 однонуклеотидными заменами — 313 A/G (I105V, rs1695) и 341C/T (A114V, rs1138272). Ген, содержащий эти замены, кодирует в 3–4 раза функционально менее активную форму фермента. Частота этих полиморфных вариантов в российской популяции составляет около 14 %. Наличие «нулевых аллелей» генов *GSTM1* и *GSTT1*, а также полиморфных вариантов гена *GSTP1* является факторами риска при разных заболеваниях, связанных с неблагоприятным действием факторов внешней среды, в том числе различных злокачественных и доброкачественных опухолей [48].

Результаты исследований связи полиморфных вариантов генов семейства глутатионтрансфераз с риском развития РПЖ дают основание считать, что они играют определенную роль в возникновении предрасположенности к данной онкопатологии. В одном из метаанализов [49] авторы обработали данные 57 работ, в которых суммарно был охарактеризован полиморфизм этих генов в 11 313 образцах ДНК больных РПЖ и 12 934 образцах ДНК контрольных доноров. Наличие делеции по гену *GSTM1* увеличивало риск развития РПЖ (ОШ 1,28). Кроме того, увеличение риска развития РПЖ было более выраженным при сочетании делеций по генам *GSTM1* и *GSTT1* (ОШ 1,44), при этом отдельно для «нулевого» аллеля гена *GSTT1* такой ассоциации не показано (ОШ 1,1). По данным

другого метаанализа [50], включающего в себя результаты 43 исследований, была обнаружена связь между наличием делеции по гену *GSTT1* и риском развития РПЖ (ОШ 1,14). В метаанализе [51] связь полиморфного варианта гена *GSTP1* 313A/G и риска развития РПЖ была выявлена после стратификации пациентов по стадиям заболевания, ассоциация аллеля G и риска РПЖ обнаруживалась только при ранних стадиях заболевания (ОШ 2,7). Аллель A, напротив, оказывал слабое протективное действие (ОШ 0,8) [52]. На основании результатов 28 исследований было показано, что полиморфный вариант гена *GSTP1* 341C/T предрасполагает к развитию РПЖ (ОШ 1,4) [53]. В табл. 2 суммированы некоторые популяционные характеристики рассмотренных выше низкопенетрантных генов.

При сравнении данных табл. 1 и табл. 2 видно, что мутации генов с высокой пенетрантностью встречаются относительно редко, но при этом они сильно увеличивают риск развития заболевания у индивидуума, в то время как полиморфные варианты генов с низкой пенетрантностью обладают относительно высокой встречаемостью в российской популяции, но вносят небольшой вклад в структуру предрасположенности к РПЖ.

Заключение

Существование наследственной предрасположенности к РПЖ в настоящее время не вызывает сомнений. С одной стороны, ее обуславливают зародышевые мутации высокопенетрантных генов, к которым относятся гены-супрессоры опухолевого роста (*HOXB13*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*). При наличии мутаций в этих генах риск развития РПЖ в течение жизни у человека увеличивается от 3 до 20 раз по сравнению с общепопуляционным риском. Однако данные мутации выявляются редко, многие из них встречаются

только в единичных семьях. С точки зрения профилактики РПЖ рекомендовано проводить скрининг мужчин с положительным семейным анамнезом по РПЖ и при наличии кровных родственников с РМЖ и/или раком яичников, на носительство наиболее часто встречающихся в российской популяции мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2*.

В то же время наследственную предрасположенность к РПЖ можно лишь частично объяснить редкими мутациями генов с высокой пенетрантностью. Дополнительный риск возникновения РПЖ связан с полиморфизмом низкопенетрантных генов, для которых характерны высокие популяционные частоты неблагоприятных вариантов, благодаря чему они могут играть большую роль в возникновении данного заболевания, чем мутации высокопенетрантных генов. Выявлено более 50 SNP, ассоциированных с риском развития РПЖ. Наличие нескольких неблагоприятных полиморфных вариантов существенно повышает риск развития заболевания [54], т.е. наблюдается кумулятивный эффект этих SNP. Существенный прогресс в изучении наследственной предрасположенности к РПЖ произошел благодаря совершенствованию молекулярно-генетических методов. Были получены совершенно новые данные о возможной ассоциации с РПЖ тех SNP, которые локализованы в генах, не кодирующих белки, а также в межгенных областях.

С точки зрения клинической практики представляется важным при оценке индивидуального риска развития РПЖ, помимо таких факторов, как возраст, семейный анамнез, уровень и динамика ПСА, учитывать спектр и количество неблагоприятных SNP. Это позволило бы персонализировать назначение необходимых обследований, в частности, в ряде случаев избежать такой травматичной диагностической процедуры, как мультифокальная биопсия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я. Гормональная терапия в комбинированном лечении рака предстательной железы. Вместе против рака 2004;(3):35–8. [Alexeyev B.Ya. Hormone Therapy in Combined Treatment of Prostate Cancer. Together Against Cancer (Vместе Protiv Raka) 2004;(3):35–8. (In Russ.)].
2. Johns L.E., Houlston R.S. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. BJU 2003(91):789–94.
3. Page W.F., Braun M.M., Partin A.W. et al. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. Prostate 1997; 33:240–5.
4. Ahlbom A., Lichtenstein P., Malmstroem H. et al. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. J Natl Cancer Inst 1997;89:287–93.
5. Lichtenstein P., Holm N.V., Verkasalo P.K. et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000;343:78–85.
6. Groenberg H., Damber L., Damber J.E. et al. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: support for dominant inheritance. Am J Epidemiol 1997;146:552–7.
7. MacInnis R.J., Antoniou A.C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer segregation analyses using 4390 families from UK and Australian population-based studies. Genet Epidemiol 2010;34:42–50.
8. Smith J.R., Freije D., Carpten J.D. et al. Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. Science 1996;274:1371–4.
9. Carpten J., Nupponen N., Isaacs S. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. Nature Genet 2002;30:181–4.
10. Xu J., Zheng S.L., Hawkins G.A. et al. Linkage and association studies of prostate cancer susceptibility: evidence for linkage at 8p22–23. Am J Hum Genet 2001;69:341–50.
11. Tavtigian S.V., Simard J., Teng H.F. et al. A strong candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. Nat Genet 2001;27:172–80.

12. Berthon P., Valeri A., Cohen-Akenine A. et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2–43. *Am J Hum Genet* 1998;62:1416–24.
13. Xu J., Meyers D., Freije D. et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998;20:175–9.
14. Gibbs M., Stanford J.L., McIndoe R.A. et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *Am J Hum Genet* 1999;64:776–87.
15. Berry R., Schroeder J.J., French A.J. et al. Evidence for a prostate cancer-susceptibility locus on chromosome 20. *Am J Hum Genet* 2000;67:82–91.
16. Norris J. D., Chang C.-Y., Wittmann B. M. et al. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell* 2009;36:405–16.
17. Ewing C., Ray A., Lange E. et al. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med* 2012;366(2):141–9.
18. Xu J., Lange E., Lu L. et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013;132:5–14.
19. MacInnis R., Severi G., Baglietto L. et al. Population-Based Estimate of Prostate Cancer Risk for Carriers of the HOXB13 Missense Mutation G84E. *PLOS ONE* 2013;8(2):e54727.
20. Chen Z., Greenwood C., Isaacs W.B. et al. The G84E mutation of HOXB13 is associated with increased risk for prostate cancer: results from the REDUCE trial. *Carcinogenesis* 2013;34(6):1260–4.
21. Thorsteinsdottir U., Kroon E., Jerome L. et al. Defining roles for HOX and MEIS1 genes in induction of acute myeloid leukemia. *Molec Cell Biol* 2001;21:224–34.
22. Mitra A., Jameson C., Barbachano Y. et al. Over-expression of RAD51 occurs in aggressive prostate cancer. *Histopathology* 2009;55(6):696–704.
23. Casey G. The BRCA1 and BRCA2 breast cancer genes. *Curr Opin Oncol* 1997;9(1):88–93.
24. Kote-Jarai Z., Leongamornlert D., Saunders E. et al. BRCA2 is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105:1230–4.
25. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M. et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer* 2012;106:1697–701.
26. Castro E., Goh C., Olmos D. et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748–56.
27. Gallagher D., Gaudet M., Pal P. et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(7):2115–21.
28. Hale V., Weischer M., Park J. CHEK2 1100delC mutation and risk of prostate cancer. *Prostate Cancer* 2014.
29. Johnson N., Fletcher O., Naceur-Lombardelli C. et al. Interaction between CHEK2*1100delC and other low-penetrance breast-cancer susceptibility genes: a familial study. *Lancet* 2005;366:1554–7.
30. Casey G., Neville P. J., Plummer S. J. RNASEL arg462gln variant is implicated in up to 13% of prostate cancer cases. *Nature Genet* 2002;32:581–3.
31. Fesinmeyer M., Kwon E., Fu R. et al. Genetic variation in RNASEL and risk for prostate cancer in a population-based case-control study. *Prostate* 2011;71(14):1538–47.
32. Meyer S., Penney K., Stark J. et al. Genetic variation in RNASEL associated with prostate cancer risk and progression. *Carcinogenesis* 2010;31(9):1597–603.
33. Schoenfeld J., Margalit D., Kasperzyk J. et al. A single nucleotide polymorphism in inflammatory gene RNASEL predicts outcome after radiation therapy for localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2013;19(6):1612–9.
34. Rebbeck T. R., Walker A. H., Zeigler-Johnson C. et al. Association of HPC2/ELAC2 genotypes and prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2000;67:1014–9.
35. Xu B., Tong N., Li J. et al. ELAC2 polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis based on 18 case-control studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(3):270–7.
36. Thierry J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(6):442–54.
37. Cattaneo F., Venesio T., Molatore S. Functional analysis and case-control study of -160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research* 2006;26:4627–32.
38. Li G., Pan T., Guo D., Li L.C. Regulatory variants and disease: the e-cadherin -160C/A SNP as an example. *Mol Biol Int* 2014;2014:967565.
39. Wang L., Wang G., Lu C. et al. Contribution of the -160C/A polymorphism in the E-cadherin promoter to cancer risk: a meta-analysis of 47 case-control studies. *PLoS One* 2012;7(7): article ID e40219.
40. Ingles S., Ross R., Yu M. et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(2):166–70.
41. Ross R., Pike M., Coetzee G. et al. Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Canc Res* 1998;58:4497–504.
42. Coetzee G.A., Ross R.K. Prostate cancer and the androgen receptor [letter]. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:872–3.
43. Giovannucci E., Slampfer M. J., Krithivas K. et al. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:3320–3.
44. Hardy D., Scher H., Bogenreider T. et al. Androgen receptor CAG repeat lengths in prostatic cancer: correlation with age of onset. *J Clin Endocrinol* 1996;9:4400–5.
45. Godoy A.S., Chung I., Montecinos V.P. et al. Role of androgen and vitamin D receptors in endothelial cells from benign and malignant human prostate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304(11):1131–9.
46. Shui I.M., Mucci L.A., Kraft P. et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(9):690–9.
47. Xu Y., He B., Pan Y., et al. Systematic review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Tumour Biol* 2014;35(5):4153–69.
- Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. В. С. Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с. [Genetical Data Sheet: Basis of Individual and Predictive Medicine. Under the editorship of Baranova V.S. St.Petersburg: N-L Publishing House, 2009. 528 p. (In Russ.)].
48. Gong M., Dong W., Shi Z. et al. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One* 2012;7(11):e50587.
49. Yang Q., Du J., Yao X. Significant association of glutathione S-transferase T1 null genotype with prostate cancer risk: a meta-analysis of 26,393 subjects. *PLoS One* 2013;8(1):e53700.
50. Wei B., Zhou Y., Xu Z. et al. GSTP1 Ile105Val polymorphism and prostate cancer risk: evidence from a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8(8):e71640.
51. Yu Z., Li Z., Cai B. et al. Association between the GSTP1 Ile105Val polymorphism and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Tumour Biol* 2013;34(3):1855–63.
52. Huang S., Wu F., Luo M. et al. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One* 2013;8(2):e56722.
53. Xu J., Sun J., Zheng S. Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian J Androl* 2013;15:314–22.