

Прогностические и предиктивные биомаркеры рака предстательной железы (обзор литературы)

С.А. Ракул¹, Т.А. Камилова^{1, 2}, А.С. Голота¹, С.Г. Щербак^{1, 2}

¹СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района»;

Россия, 197706 Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9Б;

²кафедра последипломного медицинского образования Медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Сергей Анатольевич Ракул 79119257502@yandex.ru

В эпоху персонализированного лечения онкологи стремятся адаптировать его к особенностям конкретного пациента, подчеркивая важность непрерывного поиска точных биомаркеров. Прогностические биомаркеры отражают сложную биологию, позволяющую злокачественной опухоли прогрессировать. Внутриопухолевая гетерогенность включает в себя генетическую, эпигенетическую и функциональную гетерогенность. Генетическая внутриопухолевая гетерогенность является следствием клональной эволюции и причиной прогрессирования заболевания. При этом специфические мутации ассоциированы с определенными стадиями развития опухоли, которые коррелируют с конкретными гистопатологическими стадиями заболевания. Многие пациенты с раком предстательной железы имеют рецидив заболевания после куративного лечения, несмотря на адъювантную терапию, в то время как у некоторых больных рецидив не развивается даже при отсутствии лечения. Поэтому срочно необходимы переоценка существующих критериев и новые прогностические и предиктивные биомаркеры для отбора пациентов, которые могли бы получить пользу от адъювантной химиотерапии. Прогностический биомаркер отражает естественную историю развития опухоли и предоставляет информацию о вероятном исходе и прогнозе независимо от специфического лечения. Предиктивные биомаркеры указывают на чувствительность или резистентность опухоли к определенному лечению. Некоторые биомаркеры могут быть одновременно прогностическими и предиктивными. Генные мутации и эпигенетические изменения, влияющие на внутриклеточные сигнальные пути, могут быть важными факторами онкогенеза. В этом контексте онкогены, гены-супрессоры опухолей и микроРНК привлекают внимание в качестве потенциальных регуляторов и биомаркеров онкогенеза и оцениваются в клинических исследованиях.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биомаркер, опухолевая гетерогенность, генетическая гетерогенность, эпигенетическая гетерогенность, онкоген, ген-супрессор опухолей, мутация, гиперметилирование, микроРНК

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-111-121

Prognostic and predictive biomarkers of prostate cancer

S.A. Rakul¹, T.A. Kamilova^{1, 2}, A.S. Golota¹, S.G. Shcherbak^{1, 2}

¹City Hospital No. 40 of the Resort Area; 9B Borisova St., Sestroretsk, Saint Petersburg 197706, Russia;

²Department of Postgraduate Medical Education, Medical Faculty, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

In the era of personalized treatment, oncologists are striving to tailor medical treatment to the characteristics of the individual patient, emphasizing the importance of a continuous search for accurate biomarkers. Prognostic biomarkers reflect the intricate underlying biology that enables cancer to progress. Intratumoural heterogeneity includes genetic, epigenetic and functional heterogeneity. Genetic intratumour heterogeneity is a consequence of clonal evolution and a cause of disease progression. Herewith specific mutations are associated with particular stages of tumour development, correlates with specific histopathological disease stages. Many patients with prostate cancer have disease recurrence after resection of the tumor despite adjuvant therapy, while some patients don't have a relapse despite the absence of treatment. So the reassessment of the current criteria and better prognostic and predictive biomarkers for the selection of patients who might benefit from adjuvant chemotherapy are urgently needed. A prognostic biomarker reflects the natural history of the tumor and provides information on the likely outcome and prognosis, independent of a specific treatment. Predictive biomarkers indicate the sensitivity or resistance of the tumor to a given treatment. Some markers can be both prognostic and predictive. Gene mutations and epigenetic changes that modify the intracellular signaling pathways may be important factors in oncogenesis. In this context, oncogenes, genes-tumor suppressors and miRNAs have attracted attention as potential biomarkers and regulators of oncogenesis and evaluate in clinical trials.

Key words: prostate cancer, biomarker, tumoural heterogeneity, oncogene, gene-tumor suppressor, mutation, hypermethylation, microRNA

Введение

Прецизионная медицина в онкологии ориентирована на выбор наиболее эффективных методов лечения пациента на основе индивидуальной генетической характеристики его опухоли. Основа прецизионной медицины — таргетная (от англ. target — мишень) терапия, которая ингибирует специфические молекулы, участвующие в пролиферации раковых клеток и других механизмах канцерогенеза. В настоящее время таргетная терапия часто эффективна только против некоторых клеточных клонов, поэтому нужны методы оценки гетерогенности, а также прогностические, фармакодинамические и диагностические биомаркеры опухолевого процесса.

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием и 3-й ведущей причиной смертности от рака у мужчин [1, 2]. Точный прогноз риска прогрессирования РПЖ необходим для определения стратегии лечения в каждом клиническом случае. Современные клинические показатели, применяемые в практике (уровень простатического специфического антигена (ПСА), стадия опухоли по системе TNM и сумма баллов по шкале гистологической классификации Глисона (индекс Глисона)), далеки от совершенства, что затрудняет выбор варианта лечения [3]. Точная оценка агрессивности опухоли может помочь отличить пациентов, которым показано активное наблюдение, от тех, которым требуется радикальное лечение, а также покажет риски дальнейшего прогрессирования заболевания. Таким образом, существует неудовлетворенная потребность в определении новых прогностических биомаркеров РПЖ [4].

Наследственные факторы развития рака предстательной железы

Наиболее важным фактором риска развития РПЖ является его семейная история [5]. Наследственные факторы ответственны за 60 % риска возникновения РПЖ [6]. В 5–10 % случаев болезнь вызвана герминальными мутациями с высокой пенетрантностью. Результаты эпидемиологических исследований убедительно показывают, что гены предрасположенности к РПЖ отвечают почти за 50 % случаев раннего начала болезни (у пациентов в возрасте до 55 лет). Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) обнаружили на сегодня более 100 генетических вариантов, ассоциированных с риском развития РПЖ (National Human Genome Research Institute GWAS catalog) [7, 8]. Генетические варианты, выявленные в GWAS, обычно распространены в популяции и имеют слабый/средний эффект на риск развития РПЖ. У мужчин с ранним началом данного заболевания имеется более высокое суммарное число аллелей риска по сравнению с пациентами

старшего возраста. Герминативные мутации при РПЖ зарегистрированы в генах *ELAC2/HPC2*, *MSR1*, *HPC1/RNASEL*, *PALB2* [9], *BRCA1* [10], *BRCA2*, *HOXB13*, *TRRAP*, *FLT3*, *CDX2*, *FANCA*, *ATP1A1*, *BRIP1*, *CBFA2T3*, *CLTCL1*, *CREBBP*, *ERCC4*, *FANCE*, *FRFR3*, *HOXD11*, *MUTYH*, *NOTCH1*, *PDGFRA*, *RAD51B*, *SMARCA4*, *TCF3* [11], *AR* [12].

Результаты нескольких GWAS выявили ассоциацию 9 независимых генетических полиморфизмов в одном и том же хромосомном локусе 8q24 с риском развития РПЖ в европейских и американских популяциях [9, 11]. Мужчины, являющиеся носителями от 1 до 5 аллелей риска в локусах 8q24, 17q12 и 17q24.3, имеют большую вероятность наличия РПЖ по сравнению с мужчинами, не несущими ни одного из этих аллелей ($p = 6,75 \times 10^{-27}$). Популяционный риск РПЖ для этих 5 полиморфизмов совместно с семейной историей составил 46 % [13]. Кроме локуса 8q24, более чем в 1 исследовании или клинической когорте ассоциированы с РПЖ следующие хромосомные регионы: 3p14, 3p24–26, 5q11–12, 5q35, 6p22.3, 7q32, 8q13, 9q34, 11q22, 15q11, 16q23, 17q21–22, 22q12.3. Примечательно, что почти все аллели риска развития РПЖ находятся в некодирующих областях генома. Гипотетическое объяснение механизма наследственного риска сводится к тому, что аллели риска находятся в регуляторных элементах и влияют на экспрессию генов. Высокие значения индекса Глисона указывают на то, что герминативные мутации способствуют высокой злокачественности [11]. Частота герминативных мутаций у пациентов с метастатическим РПЖ (мРПЖ) значительно превышает их распространенность у пациентов с локализованным РПЖ, в том числе высокого риска, независимо от возраста на момент постановки диагноза [10].

Рецептор андрогенов

Андрогенная депривация (АД) остается стандартом лечения пациентов с РПЖ. Однако в течение 2–3 лет после АД болезнь рецидивирует кастрат-резистентными формами РПЖ (крРПЖ) [14–16]. У 88 % пациентов активность андрогенных рецепторов (АР) в опухоли повышена несмотря на лечение, направленное на подавление их функции [17]. АР занимают центральное место в биологии РПЖ благодаря своей роли в пролиферации эпителиальных клеток предстательной железы (ПЖ) в ответ на активацию тестостероном [18]. Механизмы развития РПЖ и крРПЖ связаны с аномальным АР-сигналингом на уровне гена, транскрипта и белка, поэтому АР являются основной мишенью прецизионной терапии при РПЖ.

Активация АР происходит в результате мутации, амплификации, гиперэкспрессии или посттрансляционной модификации. Например, ацетилтрансфераза ARD1 (arrest-defective protein 1) ацетирует АР по лизину-618 в ДНК-связывающем домене рецептора.

Ацетилирование AR по лизину-618 способствует активации генов, контролирующих клеточный цикл. Замена лизина-618 глутамином (AR-618Q) усиливает транскрипционную активность AR, стимулируя рост клеток и туморогенез ПЖ. Клетки, экспрессирующие AR-618Q, быстро пролиферируют. Ингибирование ARD1 может служить средством подавления прогрессирования РПЖ [14].

Амплификация гена AR присутствует только в 2,0 % случаев первичного РПЖ, в 20,6–30,0 % случаев крРПЖ и никогда не встречается в тканях доброкачественной гиперплазии ПЖ. Амплификация AR происходит, когда опухоль переходит в состояние резистентности к АД. В 15–20 % случаев крРПЖ присутствует мутация лигандсвязывающего домена AR, которая может стать биомаркером прогноза для пациентов с риском развития крРПЖ [19].

Сплайс-варианты AR (транскрипты AR, полученные с пропуском экзонов) играют активную роль в развитии крРПЖ, восстанавливая экспрессию андрогенрегулируемых генов и индуцируя экспрессию своего собственного набора генов-мишеней. Экспрессия сплайс-вариантов AR отрицательно коррелирует с ответом на терапию и выживаемостью пациентов с метастатическим крРПЖ и может быть использована в качестве биомаркера степени злокачественности [20, 21].

Соматические генетические аномалии при раке предстательной железы

Как и другие злокачественные опухоли, РПЖ является генетически высокогетерогенным заболеванием — различные комбинации геномных изменений (замены оснований, вставки/делеции, транслокации, инверсии и изменения числа копий (ИЧК)) соматического уровня идентифицированы в различных опухолях и даже в различных клетках одной и той же опухоли. Анализ генетических изменений в опухолевых очагах и метастазах обнаружил, что метастазы обычно гомологичны по меньшей мере одному из очагов опухоли, не всегда самому большому. Эта генетическая гетерогенность и мультифокальный характер считаются основными препятствиями для различения агрессивных и индолентных форм РПЖ и эффективного лечения заболевания [22]. Наиболее распространенные соматические мутации в спорадических формах РПЖ обнаружены в генах *TP53*, *AR*, *ZFH3*, *RBI*, *APC*, *MLL2*, *OR5L1*, *CDK12*, *CTNNB1*, *MYC*, *SMAD4*, *PTEN*, *MAGI3* и *HDAC11* [9].

Основные типы соматических генетических аномалий. Величина **ИЧК** гена варьирует от 1000 оснований до целого хромосомного плеча. ИЧК связано с потерей (делецией), например распространенные делеции на хромосомах 1p, 6q, 8p, 10q, 13q, 16q и 18q, или с приобретением (амплификацией) фрагмента ДНК,

например вставки в 1q, 2p, 7, 8q, 18q и Xq. Наиболее часто обнаруживаемые ИЧК в первичном РПЖ: амплификация онкогена *MYC* (8q24.21; 20–35 %) и делеции генов — опухолевых супрессоров *NKX31* (8p21.2; 35–70 %), *PTEN* (10q23.31; 10–40 %), *CDKN1B* (12p13.1; 5–40 %), *RBI* (13q14.2; 25–45 %) и *TP53* (17p13.1; 20–30 %). Ген *AR* (Xq12; 30–60 %) часто амплифицирован в гормонорефрактерных опухолях и метастазах. В клетках мРПЖ отмечается больше ИЧК генов по сравнению с локализованными формами рака. Для них характерен набор ИЧК, общий для разных метастазов, и кроме того, каждый из них дополнительно накапливает уникальный паттерн ИЧК, отражающий клональную эволюцию метастазов [22].

Химерные гены. В отличие от большинства других солидных опухолей, РПЖ часто содержит химерные (гибридные) гены, возникающие в результате хромосомных перестроек (транслокаций, интерстициальных делеций и инверсий). Общая черта химерных генов — комбинация 5'-промоторной области андрогенрегулируемого гена (*TMPRSS2*, *SLC45A3*, *KLK2*, *ACSL2*) и 3'-кодирующей области одного из транскрипционных факторов (*ERG*, *ETV1*, *ETV4*, *ETV5*). Эти потенциально онкогенные транскрипционные факторы «молчат» в нормальных эпителиальных клетках ПЖ, но химерные гены вызывают их андрогениндуцированную гиперэкспрессию. Возникновение химерного онкогена является ранним генетическим изменением, триггером онкогенного процесса в ПЖ [22]. Химерный ген *TMPRSS2-ERG* присутствует в 40–70 % случаев РПЖ, коррелирует с метастазами и смертностью пациентов и может быть использован для диагностики РПЖ [9].

К точечным мутациям относятся замены, инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов, относительно редкие в геноме РПЖ по сравнению с другими типами рака, в онкогенах или генах — опухолевых супрессорах *TP53* (24 %), *PTEN* (15 %), *RBI* (9 %), *EGFR* (8 %), *KRAS* (7 %), *CTNNB1* (7 %), *BRAF* (6 %) и *CDKN2A* (3 %) [Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic>].

РПЖ-ассоциированные соматические геномные изменения могут быть использованы в качестве биомаркеров по отдельности или в сочетании с установленными клинико-патологическими параметрами, чтобы улучшить скрининг, диагностику, стадирование и прогнозирование риска РПЖ. Например, потеря активности опухолевого супрессора *PTEN* — позднее генетическое событие, предсказывающее высокую вероятность возникновения рецидива РПЖ. Увеличение числа копий онкогена *MYC* уменьшает выживаемость пациентов с РПЖ. Объединение химерного гена *TMPRSS2-ERG* с уровнями ПСА и продуктом гена *PCA3* (prostate cancer gene 3) позволяет более точно

идентифицировать мужчин с высоким риском развития клинически значимого РПЖ [22].

Трансмембранный гликопротеин MUC1 (муцин 1) является одним из наиболее важных опухоляссоциированных антигенов по причине его резких изменений при раке и распространенности этих изменений в разных типах опухолей. MUC1 активирует несколько онкогенных сигнальных путей, его экспрессия на уровне матричной РНК (мРНК) и белка увеличивается в поздних фазах прогрессирования РПЖ (метастазирование и развитие крРПЖ). Ген *MUC1* гиперэкспрессируется более чем в 70,0 % случаев рака, амплифицирован в 1,8 % аденокарцином ПЖ, в 6,0 % мРПЖ и в 30,0 % крРПЖ. Эти данные подтверждают, что амплификация и повышение экспрессии гена *MUC1* представляют собой позднее событие онкогенеза и происходят во время прогрессирования РПЖ в метастатическую и рефрактерную стадию. Поскольку геномные изменения в сети MUC1 ассоциированы с низкой безрецидивной выживаемостью пациентов, страдающих РПЖ, предложено добавление иммунотерапии на основе MUC1 к АД у пациентов с мРПЖ, чтобы увеличить их выживаемость [16].

Гены репарации ДНК

Риск развития РПЖ повышен у мужчин с патогенными вариантами генов репарации ошибок репликации (РОР) [23]. Нарушения репарации ДНК считаются клинически значимым механизмом резистентности к АД, не связанным с AR. Секвенирование метастатических опухолей 150 мужчин с крРПЖ выявило у каждого 4-го пациента изменения в генах репарации ДНК [24]. Герминативные мутации в генах репарации ДНК, таких как *BRCA2* [10], *BRIP1*, *FANCA* и *MUTYH* [25, 26], ассоциируются с повышенным риском метастатического распространения опухоли. Экспрессия одного или более белков системы РОР (таких как *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1* и *PMS2*) снижена в клетках РПЖ вследствие мутаций в их генах. Потеря или снижение их экспрессии коррелирует с индексом Глисона и также способствует развитию метастазов [11]. Подавление активности AR с помощью АД ингибирует механизмы репарации ДНК в опухоли, способствуя персистенции невосстановленных повреждений ДНК в опухолевых клетках [27]. Это связано с тем, что гены, участвующие в нескольких механизмах репарации ДНК, являются непосредственными мишенями AR [28]. Таким образом, АД вызывает нарушение репарации ДНК, тем самым сенситивизируя клетки РПЖ к лучевой терапии [15].

В то же время длительное нарушение путей репарации ДНК (гомологичная рекомбинация – гены *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51B* и *RAD51C*, РОР – гены *MLH1* и *MSH2*, репарация двуцепочечных разрывов – ген *ATM*) с помощью АД вносит свой вклад в развитие лекарственно-резистентного

мРПЖ и крРПЖ [24]. Тем не менее, как и при лучевой терапии первичного РПЖ, нарушение репарации ДНК в крРПЖ используется для улучшения результатов лечения. В клиническом исследовании II фазы пациенты, которые рецидивировали после по меньшей мере 2 циклов терапии крРПЖ, получали ингибитор эксцизионной репарации олапариб. Общая выживаемость пациентов с дефектами в генах репарации ДНК (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*) увеличилась на 6,3 мес по сравнению с больными без этих мутаций [29]. В 2016 г. олапариб получил статус принципиально нового средства для лечения пациентов с метастатическим крРПЖ, имеющих соматические или герминативные мутации в генах *BRCA1*, *BRCA2* или *ATM*, поскольку эта категория больных резистентна к другим видам терапии [15].

Эпигенетические изменения при раке предстательной железы

Эпигенетическая регуляция генов включает в себя негенетические модификации ДНК и/или гистонов. Такая регуляция приводит к транскрипционной активации или репрессии, сохраняя пространственно-временной паттерн экспрессии, поддерживающий клеточный гомеостаз. Дерегуляция эпигенетических механизмов приводит к аномальной экспрессии генов.

Метилирование ДНК. Гиперметилирование ДНК является одной из самых распространенных и лучше всего охарактеризованных эпигенетических аномалий при РПЖ. Многие гены, участвующие в гормональной регуляции, регуляции клеточного цикла и апоптоза (кроме генов-супрессоров опухолей), инвазии раковых клеток, поддержании тканевой архитектуры опухоли и репарации ДНК, часто гиперметилированы при РПЖ. Гиперметилирование ответственно за потерю или усиление их функции при РПЖ и может способствовать инициации онкогенеза, инвазии и метастазированию. Некоторые часто гиперметилированные в РПЖ гены с известной функцией представлены в таблице.

Ген *MIEN1* (migration and invasion enhancer 1, 17q12) ответственен за более агрессивную и резистентную к АД форму РПЖ [30]. Его экспрессия близка к нулю в нормальных клетках и тканях, что делает *MIEN1* привлекательным биомаркером и терапевтической мишенью. Ген *MIEN1* участвует в прогрессировании РПЖ путем усиления миграции и инвазии опухолевых клеток. Метилирование гена *MIEN1* теряется в раковой опухоли в результате ингибирования ДНК-метилтрансферазы DNMT1. Потеря метилирования открывает ген *MIEN1* для активации транскрипции, облегчая процессы метастазирования. Это важное открытие способствует пониманию процесса регуляции онкогенов путем метилирования в РПЖ и поддерживает включение паттернов метилирования в диагностику заболевания. Специфический ингибитор ДНК-метилтрансферазы прокаионамид, приме-

Эпигенетические изменения при раке предстательной железы [9]
Epigenetic changes in prostate cancer [9]

Ген/гистон Gene/giston	Функция Function
Гиперметилирование <i>Hypermethylation</i>	
<i>GSTP1</i>	Детоксикация электрофильных соединений Detoxification of electrophilic compounds
<i>RASSF1</i>	Сигнальная трансдукция Signal transduction
<i>AR</i>	Рецептор андрогенов Androgen receptor
<i>CCND2, CDKN2A, CDKN1A, SFN</i>	Ингибиторы циклин D-зависимых киназ Cyclin D-dependent kinases inhibitors
<i>CD44, CDH1, LAMA3, LAMB3</i>	Клеточная архитектура Cell architecture
<i>MGMT</i>	Репарация ДНК DNA repair
<i>EDNRB, RASSF1</i>	Сигнальная трансдукция Signal transduction
<i>PTGS2</i>	Воспалительный ответ Inflammatory response
Гипометилирование <i>Hypomethylation</i>	
<i>CAGE</i>	Антиген семенников Cancer/testis antigen
<i>HPSE</i>	Гепараназа Heparanase
<i>PLAU</i>	Активатор плазминогена урокиназного типа Urokinase-type plasminogen activator
<i>MAGE11</i>	Антиген меланомы Melanoma antigen
Модификация гистонов <i>Histone modification</i>	
<i>CPA3</i>	Карбоксипептидаза А3 Carboxypeptidase A3
<i>KLK3</i>	Простатический специфический антиген Prostate-specific antigen
<i>DAB2IP</i>	Опухолевый супрессор Tumor suppressor

няемый в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, повышает транскрипцию *MIEN*. Трансляцию *MIEN1* мРНК и формирование функционального белка предотвращает связывание с микроРНК-940 [31].

Сравнение паттернов метилирования в биоптатах локализованного РПЖ и мРПЖ помогло идентифи-

цировать панель из 8 эпигенетических биомаркеров, включая 5 генов (*ALKBH5, ATR11A, FHAD1, KLHL8, P115*) и 3 межгенных региона, для прогнозирования прогрессирования клинически локализованного РПЖ в метастатическую стадию [32]. Эти новые эпигенетические биомаркеры могут улучшить прогностическую

классификацию пациентов и обеспечить новое понимание агрессивности опухоли.

M.S. Geubels и соавт. провели исследование по согласованию индекса Глисона и ДНК-метилома человека и получили эпигенетическую характеристику (ЭХ) опухоли на основе паттерна метилирования ДНК и индекса Глисона (8–10 баллов против ≤ 6 баллов) для использования в качестве прогностического классификатора при РПЖ [33]. Авторы оценили способность ЭХ прогнозировать развитие рецидива в когорте из 523 пациентов с клинически локализованным раком высокой (индекс Глисона 8–10) и низкой (индекс Глисона ≤ 6) степеней злокачественности после проведения радикальной простатэктомии (РПЭ). Пациенты находились под наблюдением в среднем в течение 8 лет после установления диагноза. ЭХ положительно коррелирует с индексом Глисона и ассоциирована с безрецидивной выживаемостью значительно надежнее клинико-патологических параметров, в частности у пациентов с индексом Глисона 7. Более высокие уровни ЭХ ассоциированы с повышенной экспрессией генов, контролирующих клеточный цикл, снижением экспрессии андрогеночувствительных генов и низкой безрецидивной выживаемостью. Пациенты с индексом Глисона 7 представляют собой большую и клинически гетерогенную группу с неопределенным прогнозом. Добавление ЭХ к модели с традиционными клинико-патологическими параметрами значительно улучшило точность прогноза развития рецидива. В этом исследовании пациенты с индексом Глисона 7 имели промежуточные ЭХ по сравнению с больными с индексом Глисона ≤ 6 и 8–10. В то же время пациенты с индексом Глисона 7 и самыми высокими уровнями ЭХ имели более низкие показатели безрецидивной выживаемости [34]. ЭХ включает в себя 52 дифференциально метилируемых сайта, все они имеют значение для роста РПЖ. ЭХ метилирования может повысить точность прогнозирования возникновения рецидива и способствовать принятию правильных клинических решений после проведения РПЭ [33].

Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы – препараты вайдаза и децитабин, уже одобренные Федеральным агентством по лекарствам США для лечения миелодиспластического синдрома, потенциально эффективны в терапии РПЖ. Ведутся клинические исследования I/II фазы в целях изучения побочных эффектов и определения доз вайдазы при введении вместе с доцетакселом и преднизолоном в лечении пациентов с мРПЖ, рефрактерных к гормональной терапии [35].

МикроРНК и другие некодирующие РНК при раке предстательной железы

Лишь небольшая часть продуктов транскрипции генома человека кодирует белковые молекулы. Некодирующие РНК в зависимости от их размера

разделены на 2 основных класса: микроРНК и длинные некодирующие РНК.

МикроРНК – короткие некодирующие РНК, которые отрицательно регулируют экспрессию генов путем связывания с мРНК и ингибирования трансляции. Измененная экспрессия микроРНК коррелирует с начальными стадиями патогенеза РПЖ. Экспрессия 37 микроРНК снижена в образцах гормонально-наивных РПЖ и крРПЖ, 15 – только в крРПЖ. В первичном РПЖ изменена экспрессия 75 микроРНК, в крРПЖ – 88, изменения экспрессии 22 микроРНК перекрываются в образцах первичного РПЖ и крРПЖ. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что изменение экспрессии микроРНК является одним из механизмов резистентности к АД, не зависящим от AR. Специфические микроРНК могут действовать как супрессоры опухолей (tumor suppressor miR, ts-miR) или как онкогены; при онкогенезе уровни ts-miR снижены, а уровни онкогенных микроРНК повышены. Несколько онкогенных микроРНК идентифицированы в линиях клеток РПЖ, включая miR-21, -221, -222, -291, а также кластер miR-17–92, который состоит из 6 членов: miR-17, -18A, -19a, -20a, -19b-1 и -92a-1. Некоторые гены-мишени этих онкогенных микроРНК известны – *PTEN*, *BIM*, *RB1*, *p21* и *p27*. При РПЖ подавлена экспрессия кластера ts-miR-15a/16-1, мишенью которого являются гены *BCL2* (отрицательный регулятор апоптоза) и *CCND1* (положительный регулятор пролиферации). Увеличенная экспрессия этих микроРНК может привести к подавлению клеточной пролиферации и индукции апоптоза [15]. В частности, miR-34a подавляет экспрессию гена *AR*. Низкая экспрессия miR-34b в образцах тканей пациентов с РПЖ коррелирует с индексом Глисона 8–10, высокая – с большей общей выживаемостью больных. Снижение экспрессии miR-34b повышает агрессивность первичного РПЖ. Эти данные указывают на то, что микроРНК, ассоциированные с крРПЖ, могут служить биомаркерами поздних стадий заболевания и резистентности к АД. Онкогенная miR-21, которая чаще всех гиперэкспрессируется в солидных опухолях, также коррелирует с агрессивностью РПЖ. Экспрессия отдельных микроРНК может служить биомаркером для идентификации пациентов, наиболее склонных к развитию АД-резистентности [9, 36, 37].

МикроРНК из опухолевых клеток могут существовать в циркуляции и удивительно стабильны в плазме и сыворотке крови и моче. Эти внеклеточные микроРНК могут быть обнаружены и количественно измерены. Уровни miR-107 и miR-574-3p значительно повышены, а miR-205 и miR-214 значительно понижены в моче пациентов с РПЖ (специфичность 80 %, чувствительность 89 %) [38].

Среди 1129 изученных микроРНК в когорте больных РПЖ идентифицированы 32 микроРНК, которые повышают уровень ПСА и его транскрипта. Одна из них, miR-183, непосредственно связывает промотор гена *PSA*, увеличивает продукцию мРНК и белка и стимулирует клеточную пролиферацию *in vitro*. Простатические и сывороточные уровни miR-183 и ПСА коррелируют между собой и с клиническими параметрами, такими как степень злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения и клиническое прогрессирование. Синтез и сывороточные уровни ПСА напрямую зависят от miR-183 и, следовательно, она может быть фактором, который следует учитывать в клинических условиях [39].

Длинные некодирующие РНК (long noncoding RNA, lncRNA) – важная группа некодирующих РНК длиной от нескольких сотен до нескольких тысяч нуклеотидов. Генетические изменения и аберрантная экспрессия lncRNA могут быть фактором развития онкологического заболевания. Несколько lncRNA, такие как HOTAIR и LOC400891, коррелируют с прогрессированием и метастазированием РПЖ [4]. Экспрессия HOTAIR усилена в РПЖ, ее отсутствие подавляет пролиферацию и миграцию клеток РПЖ [40]. В качестве нового прогностического биомаркера и терапевтической мишени при РПЖ уже используют lncRNA LOC400891 [41].

HCG11 (HLA complex group 11, non-protein coding) – андрогеночувствительная lncRNA, экспрессия которой подавлена при РПЖ, особенно в опухолях с индексом Глисона ≥ 8 . Снижение экспрессии HCG11 коррелирует с возрастом, статусом лимфатических узлов и предоперационным уровнем ПСА, но не ассоциировано с патологической стадией, хотя предсказывает плохой прогноз при РПЖ. Высокий уровень HCG11 коррелирует с длительным периодом выживаемости без биохимического рецидива (изолированное повышение уровня ПСА после РПЭ или брахитерапии без клинико-диагностических признаков опухоли). Многофакторный анализ показал, что уровень экспрессии HCG11 и индекс Глисона – независимые прогностические факторы безрецидивной выживаемости. Таким образом, HCG11 – чувствительный и специфичный биомаркер при прогнозировании прогрессирования РПЖ [4] и потенциальная терапевтическая мишень [41].

Протеомные маркеры рака предстательной железы

Генетический контроль клеточного цикла. Практически у трети пациентов с локализованными формами РПЖ после радикального лечения развивается рецидив. В то же время у некоторых больных РПЖ с факторами риска развития рецидива таковой не разовьется. Анализ, основанный на оценке белков, может выявить пациентов с низким риском возникновения

рецидива. Проллиферативное состояние раковой опухоли требует активного биосинтеза аминокислот, пептидов и белков [42]. Прогностическую ценность мультиплексного протеомного анализа биоптатов пациентов, которые впоследствии подверглись лучевой терапии, оценивали для выявления больных с высоким риском рецидива. Четыре среза каждого из 381 образца окрашивали на 3 биомаркера каждый: 1) PLAG1, SMAD2, ACTN1; 2) VDAC1, FUS, SMAD4; 3) PS6, YBX1, DERL1; 4) PDSS2, CUL2, HSPA9. Разработанная на основе этого набора панель из 8 биомаркеров (DERL1, CUL2, SMAD4, PDSS2, HSPA9, FUS, YBX1, PS6), валидизированная в независимой когорте на точность детекции агрессивности РПЖ [43], использована в исследовании Центра Hospitalier университета Монреаля с участием 288 пациентов, перенесших впоследствии РПЭ. Медиана наблюдения составила 68,5 мес. Протеомный анализ четко и с высокой достоверностью разделил пациентов на категории низкого, среднего и высокого риска развития рецидива. Аналитическая оценка протеома предсказывает биохимический рецидив значительно лучше, чем другие дооперационные прогностические параметры. Достоверность прогноза по анализу протеома повышается в комбинации с клинической стадией по шкале National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Таким образом, результат исследования протеома диагностического биоптата ПЖ имеет прогностическую силу в отношении развития рецидива после хирургического лечения и может быть использован на диагностическом этапе для выявления пациентов с агрессивными формами РПЖ, которым показано активное лечение [3].

Важнейшей характеристикой опухолевых клеток является несбалансированная пролиферация, обусловленная нарушением регуляции клеточного цикла. Протеомный анализ тканей крРПЖ продемонстрировал усиление Src-тирозинкиназной активности у ~90 % пациентов вследствие активирующей мутации в гене *SRC*. Нерцепторная сигнальная тирозинкиназа Src поддерживает рост эпителиальных клеток ПЖ, индуцируя экспрессию регулятора клеточного цикла циклина D1. Последний усиливает пролиферацию клеток ПЖ *in vivo* и *in vitro*. Повышенная активность циклин D1-регулируемого модуля генной экспрессии ассоциирована с онкотрансформацией и неблагоприятным исходом РПЖ. Экспрессия ассоциированного с опухолью белка TACSTD2/TROP2 (tumor-associated calcium signal transducer 2), трансдуктора кальциевых сигналов, усилена в ПЖ, что способствует самообновлению стволовых клеток ПЖ при протеолитической активации. TACSTD2 идентифицирует субпопуляции клеток ПЖ со свойствами стволовых клеток и обладает онкогенной активностью [44]. Уровень TROP2/TACSTD2 повышен

при распространенном РПЖ (стадии pT3/pT4) по сравнению с локализованным (стадия pT2) [45]. Для Src-киназной индукции ядерного накопления TACSTD2 требуется циклин D1. Таким образом, в РПЖ формируется замкнутая петля обратной связи, в которой циклин D1 является трансдуктором Src-опосредованной индукции TACSTD2 путем усиления его протеолитической активации. У пациентов с повышенными уровнями ядерного TACSTD2 и циклина D1 снижена безрецидивная выживаемость. Больные с увеличенной Src-киназной активностью – кандидаты для лечения Src-ингибиторами. С учетом частоты активации Src-киназы при РПЖ более глубокое понимание Src-опосредованной малигнизации эпителия ПЖ имеет фундаментальное значение для улучшения лечения пациентов с РПЖ. Оценка связи профиля экспрессии TACSTD2, циклина D1 и опухолевого супрессора, отрицательного регулятора клеточного цикла белка NUMB с 15-летней безрецидивной выживаемостью 126 пациентов показала вероятность выживания больных в группе с высокой экспрессией циклина D1 ~60 %, в группе с низкой экспрессией – >90 %. Вероятность выживания пациентов в группе с высокой экспрессией TACSTD2 составила ~25 %, в группе с низкой экспрессией – ~73 %. В группе с низкой экспрессией NUMB вероятность выживания была снижена до 0 % по сравнению с 72 % в группе с высокой экспрессией. По шкале риска, учитывающей экспрессию циклина D1, NUMB и TACSTD2, пациенты были отнесены к группам высокого, среднего и низкого риска развития рецидива. Риск возникновения рецидива в 3,0 раза был выше в группе среднего риска и в 4,35 раза – в группе высокого риска по сравнению с группой низкого риска. Циклин D1-опосредованная генная экспрессия обеспечивает дополнительную прогностическую силу индексу Глисона при РПЖ [46].

Аберрантный контроль трансляции в этиологии и прогрессировании РПЖ. В дополнение к геномным и транскрипционным изменениям, которые приводят к инициации и прогрессированию рака, измененный синтез белка может играть прямую причинную роль в этиологии рака. Например, гены, которые кодируют различные факторы, участвующие в инициации трансляции, часто аберрантно экспрессируются в злокачественных опухолях человека. Трансляция мРНК, участвующих в опухолевой супрессии и опухолевой трансформации, зависит от регуляторных элементов в нетранслируемых областях генов. Активность целого комплекса компонентов трансляции контролируется онкогенными сигнальными путями, которые имеют общий регуляторный узловый элемент – фактор инициации трансляции EIF-4E (eukaryotic translation initiation factor 4E) и обычно дерегулированы при РПЖ. Белок EIF-4E – индикатор РПЖ

высокой степени злокачественности. Повышенная экспрессия EIF-4E считается предиктором снижения общей выживаемости у пациентов, перенесших РПЭ. Молекулярным механизмом онкогенной активности EIF-4E является его способность активировать трансляцию факторов выживания, в частности антиапоптозных белков. Ингибирование онкогенной активности EIF-4E, например доксициклином, ингибирует и развитие опухоли, повышая общую выживаемость пациентов, рефрактерных к лучевой терапии и АД [47]. Три низкомолекулярных ингибитора фактора EIF-4E – патеамин А, хиппуристанол и силвестрол, первоначально изолированные из природных источников, охарактеризованы как индукторы апоптоза с сильными противоопухолевыми цитотоксическими свойствами [48, 49]. Низкомолекулярный синтетический ингибитор КβВА (3-cinnamoyl-11-keto-β-boswellic acid) фосфорилирует белок EIF-4E, снижает его экспрессию и индуцирует апоптоз в опухолевых клетках [50]. Благодаря своей антипролиферативной и проапоптотической активности это соединение также является перспективным протипоопухолевым средством для лечения крРПЖ высокой степени злокачественности. Результаты доклинических исследований показали перспективность и хорошую переносимость терапевтических средств, ориентированных на онкогенную трансляцию при РПЖ [49].

Клинические исследования

В целях оценки прогностической способности различных комбинаций геномных биомаркеров проводятся многочисленные и различные клинические испытания. В регистре клинических испытаний ClinicalTrials.gov на пересечении дефиниций «prostate cancer» и «genomic» зарегистрированы несколько десятков клинических исследований, находящихся на разных этапах исполнения. Приведем некоторые из них.

Проспективное рандомизированное клиническое исследование Genomics in Michigan Impacting Observation or Radiation (G-MINOR; идентификационный номер на сайте регистра ClinicalTrials.gov NCT02783950), начатое в 2012 г., посвящено валидации геномного классификатора Decipher, который включает в себя 22 генетических биомаркера. Цель данного исследования – оценить влияние результатов теста Decipher, который определяет риск метастазирования, на принятие решения о проведении адьювантной терапии у пациентов после РПЭ с послеоперационным уровнем ПСА <0,1 нг/мл. Результаты геномного теста Decipher изменили 35 и 45 % рекомендаций по лечению, сделанных радиоонкологами и урологами соответственно. Многофакторный анализ показал, что риск метастазирования, определенный по тесту Decipher, был самым сильным фактором,

влияющим на рекомендации по лечению врачами обеих специальностей. Результаты теста Decipher, указывающие на высокий риск метастазирования, привели к интенсификации лечения, в то время как указывающие на низкий метастатический риск – к динамическому наблюдению. Результаты геномного тестирования увеличили междисциплинарную согласованность рекомендаций по лечению РПЖ [51]. Оценка риска метастазирования по шкале Decipher коррелирует с увеличением частоты развития биохимического рецидива, метастазов и смертности от РПЖ. Общая частота метастазирования составила 12 и 47 % для пациентов с низкой и высокой суммой баллов по шкале Decipher через 10 лет после РПЭ. Сумма баллов по шкале Decipher является независимым прогностическим показателем риска метастазирования в многофакторном анализе, интеграция геномного классификатора в алгоритм обследования поможет лучше выявлять пациентов высокого риска метастазирования после РПЭ, которым показана более агрессивная терапия [52].

Аналогичное рандомизированное клиническое исследование Engaging Newly Diagnosed Men About Cancer Treatment Options (ENACT; идентификационный номер на сайте регистра ClinicalTrials.gov NCT02668276), начатое в январе 2016 г., запланировано с целью выяснить, помогает ли новый лабораторный тест Oncotype DX Prostate Cancer Assay (Oncotype DX) больным РПЖ в момент принятия решения о методе лечения. Данный тест включает в себя 12 онкогенов с известной ролью в различных механизмах канцерогенеза в ПЖ: андрогеновый сигналинг (*AZGP1*, *KLK2*, *SRD5A2*, *FAM13C*), клеточная организация (*FLNC*, *GSN*, *TPM2*, *GSTM2*), пролиферация (*TPX2*), стромальные реакции (*BGN*, *COL1A1*, *SFRP4*). Тест Oncotype DX использует биопсийный материал ПЖ для получения геномного показателя риска прогрессирования РПЖ после РПЭ. Варианты лечения включают РПЭ, лучевую терапию и активное наблюдение. Исследование находится на стадии комплектования групп участников из числа мужчин с вновь диагностированным первичным РПЖ, которые отнесены к категории очень низкого, низкого или среднего риска по критериям NCCN. Дизайн

исследования предполагает рандомизацию пациентов в группу принимающих решение на основании теста Oncotype DX в комбинации с индексом NCCN и группу принимающих решение на основании только индекса NCCN.

Заключение

Гипотеза персонализированной медицины исходит из идеи о том, что молекулярно-ориентированные виды терапии, основанные на специфическом генетическом или молекулярном профиле пациента, будут более эффективными. Действительно, усовершенствование экспериментальных методик и технологий в течение последних десятилетий способствовало глубокому пониманию детальных молекулярных механизмов канцерогенеза. Дифференциация ранней стадии заболевания, которое, возможно, будет прогрессировать, с индолентной формой болезни является одним из главных исследовательских приоритетов. Изучение молекулярной генетики РПЖ способствует разработке новых диагностических тестов для решения этой проблемы. Проводятся анализ факторов риска, генетических и эпигенетических изменений, влияющих на экспрессию и функцию большого массива онкогенов, опухолевых супрессоров и других генов, участвующих в онкогенезе и прогрессии опухоли, поиск новых, более специфичных биомаркеров метастазирования и агрессивности этого гетерогенного заболевания. Исследования продолжаются, чтобы определить генетические варианты, которые могут иметь диагностическое и/или прогностическое значение в выявлении лиц с повышенным риском заболевания, поскольку число больных с латентным РПЖ больше, чем с клинически диагностированным. Необходимо более глубокое понимание биологических механизмов, которые определяют, почему некоторые варианты РПЖ остаются клинически молчаливыми, в то время как другие являются серьезной угрозой жизни. Хотя статистические данные о связи генетической изменчивости с риском развития РПЖ многочисленны и неоспоримы, клиническое значение вариантов и механизмов, увеличивающих риск, остается не вполне ясным и требует проведения дальнейших исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5–29. DOI: 10.3322/caac.21254. PMID: 25559415.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108. DOI: 10.3322/caac.21262. PMID: 25651787.
3. Saad F., Latour M., Lattouf J.B. et al. Biopsy based proteomic assay predicts risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 2017;197(4):1034–40. DOI: 10.1016/j.juro.2016.09.116. PMID: 27725152.
4. Zhang Y., Zhang P., Wan X. et al. Downregulation of long non-coding RNA HCG11 predicts a poor prognosis in prostate cancer. *Biomed Pharmacother* 2016;83:936–41. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.013. PMID: 27522256.
5. Attard G., Parker C., Eeles R.A. et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016;387(10013):70–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61947-4. PMID: 26074382.
6. Hjelmborg J.B., Scheike T., Holst K. et al. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(11):2303–10. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568. PMID: 24812039.
7. Al Olama A.A., Kote-Jarai Z., Berndt S.I. et al. A meta-analysis of 87,040 individuals identifies 23 new susceptibility loci for prostate cancer. *Nat Genet* 2014;46(10):1103–9. DOI: 10.1038/ng.3094. PMID: 25217961.
8. Eeles R., Goh C., Castro E. et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol* 2014;11(1):18–31. DOI: 10.1038/nrurol.2013.266. PMID: 24296704.
9. Li L.C., Hsieh A.C., Ruggero D. et al. Molecular basis of prostate cancer. Ch. 38. *The molecular basis of cancer*. Eds.: J. Mendelsohn, P.M. Howley, M.A. Israel et al. 4th Edn. Philadelphia: Elsevier, 2015. 888 p.
10. Pritchard C.C., Mateo J., Walsh M.F. et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375(5):443–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1603144. PMID: 27433846.
11. Genetics of Prostate Cancer. PDQ[®] Cancer Genetics Editorial Board. Bethesda, MD: NCI. Updated November 30, 2016. Available at: <https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-genetics-pdq/>.
12. Mononen N., Syrjäkoski K., Matikainen M. et al. Two percent of Finnish prostate cancer patients have a germ-line mutation in the hormone-binding domain of the androgen receptor gene. *Cancer Res* 2000;60(22):6479–81. PMID: 11103816.
13. Zheng S.L., Sun J., Wiklund F. et al. Cumulative association of five genetic variants with prostate cancer. *N Engl J Med* 2008;358(9):910–9. DOI: 10.1056/NEJMoa075819. PMID: 18953706.
14. DePaolo J.S., Wang Z., Guo J. et al. Acetylation of androgen receptor by ARD1 promotes dissociation from HSP90 complex and prostate tumorigenesis. *Oncotarget* 2016;7(44):71417–28. DOI: 10.18632/oncotarget.12163. PMID: 27659526.
15. Wadosky K.M., Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7(39):64447–70. DOI: 10.18632/oncotarget.10901. PMID: 27487144.
16. Wong N., Major P., Kapoor A. et al. Amplification of MUC1 in prostate cancer metastasis and CRPC development. *Oncotarget* 2016;7(50):83115–33. DOI: 10.18632/oncotarget.13073. PMID: 27825118.
17. Kumar A., Coleman I., Morrissey C. et al. Substantial interindividual and limited intraindividual genomic diversity among tumors from men with metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2016;22(4):369–78. DOI: 10.1038/nm.4053. PMID: 26928463.
18. Wadosky K.M., Koochekpour S. Therapeutic rationales, progresses, failures, and future directions for advanced prostate cancer. *Int J Biol Sci* 2016;12(4):409–26. DOI: 10.7150/ijbs.14090. PMID: 27019626.
19. Azad A.A., Völik S.V., Wyatt A.W. et al. Androgen receptor gene aberrations in circulating cell-free DNA: biomarkers of therapeutic resistance in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(10):2315–24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2666. PMID: 25712683.
20. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H. et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371(11):1028–38. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815. PMID: 26964769.
21. Hornberg E., Ylitalo E.B., Crnalic S. et al. Expression of androgen receptor splice variants in prostate cancer bone metastases is associated with castration-resistance and short survival. *PLoS One* 2011;6(4):e19059. DOI: 10.1371/journal.pone.0019059. PMID: 21552559.
22. Turner A.R., Feng J., Liu W. et al. Prostate Cancer. *Genomic and Personalized Medicine*. 2nd Edn. Ch. 63. London: Academic Press, 2012. Pp. 733–741.
23. Haraldsdottir S., Hampel H., Wei L. et al. Prostate cancer incidence in males with Lynch syndrome. *Genet Med* 2014;16(7):553–7. DOI: 10.1038/gim.2013.193. PMID: 24434690.
24. Robinson D., van Allen E.M., Wu Y.M. et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215–28. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.001.
25. Ellingson M.S., Hart S.N., Kalari K.R. et al. Exome sequencing reveals frequent deleterious germline variants in cancer susceptibility genes in women with invasive breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):435–43. DOI: 10.1007/s10549-015-3545-6. PMID: 26296701.
26. Leongamornlert D., Saunders E., Dadaev T. et al. Frequent germline deleterious variants in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 2014;110(6):1663–72. DOI: 10.1038/bjc.2014.30.
27. Tarish F.L., Schultz N., Tanogldi A. et al. Castration radiosensitizes prostate cancer tissue by impairing DNA double-strand break repair. *Sci Transl Med* 2015;7(312):312re11. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5671. PMID: 26537259.
28. Polkinghorn W.R., Parker J.S., Lee M.X. et al. Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov* 2013;3(11):1245–53. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0172. PMID: 24027196.
29. Raison N., Elhage O., Dasgupta P. Getting personal with prostate cancer: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2017;119(1):8–9. DOI: 10.1111/bju.13522. PMID: 27154575.
30. Kpetemey M., Dasgupta S., Rajendiran S. et al. MIEN1, a novel interactor of Annexin A2, promotes tumor cell migration by enhancing AnxA2 cell surface expression. *Mol Cancer* 2015;14:156. DOI: 10.1186/s12943-015-0428-8. PMID: 26272794.
31. Rajendiran S., Gibbs L.D., van Treuren T. et al. MIEN1 is tightly regulated by SINE Alu methylation in its promoter. *Oncotarget* 2016;7(40):65307–19. DOI: 10.18632/oncotarget.11675. PMID: 27589566.
32. Zhao S., Geybels M.S., Leonardson A. et al. Epigenome wide tumor DNA methylation profiling identifies novel prognostic biomarkers of metastatic-lethal progression in men with clinically localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):311–19. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0549. PMID: 27358489.

33. Geybels M.S., Wright J.L., Bibikova M. et al. Epigenetic signature of Gleason score and prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *Clin Epigenetics* 2016;8:97. DOI: 10.1186/s13148-016-0260-z. PMID: 27651837.
34. Epstein J.I., Zelefsky M.J., Sjoberg D.D. et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016;69(3):428–35. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.046. PMID: 26166626.
35. Singal R., Ramachandran K., Gordian E. et al. Phase I/II study of azacitidine, docetaxel, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(1):22–31. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.07.008. PMID: 25178642.
36. Ayub S.G., Kaul D., Ayub T. Microdissecting the role of microRNAs in the pathogenesis of prostate cancer. *Cancer Genet* 2015;208(6):289–302. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.02.010. PMID: 26004033.
37. Kojima S., Goto Y., Naya Y. The roles of microRNAs in the progression of castration-resistant prostate cancer. *J Hum Genet* 2017;62(1):25–31. DOI: 10.1038/jhg.2016.69. PMID: 27278789.
38. Faruq O., Vecchione A. MicroRNA: diagnostic perspective. *Front Med* 2015;2:51. DOI: 10.3389/fmed.2015.00051. PMID: 26284247.
39. Larne O., Östling P., Haflidadóttir B.S. et al. MiR-183 in prostate cancer cells positively regulates synthesis and serum levels of prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2015;68(4):581–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.025. PMID: 25556023.
40. Chiyomaru T., Yamamura S., Fukuhara S. et al. Genistein inhibits prostate cancer cell growth by targeting miR-34a and oncogenic HOTAIR. *PLoS One* 2013;8(8):e70372. DOI: 10.1371/journal.pone.0070372. PMID: 23936419.
41. Wang J., Shan M., Liu T. et al. Analysis of TRRAP as a potential molecular marker and therapeutic target for breast cancer. *J Breast Cancer* 2016;19(1):61–7. DOI: 10.4048/jbc.2016.19.1.61. PMID: 27066097.
42. Gang X., Yang Y., Zhong J. et al. P300 acetyltransferase regulates fatty acid synthase expression, lipid metabolism and prostate cancer growth. *Oncotarget* 2016;7(12):15135–49. DOI: 10.18632/oncotarget.7715. PMID: 26934656.
43. Blume-Jensen P., Berman D.M., Rimm D.L. et al. Development and clinical validation of an *in situ* biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21(11):2591–600. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2603. PMID: 25733599.
44. Shvartsur A., Bonavida B. TROP2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer* 2015;6(3–4):84–105. DOI: 10.18632/genesandcancer.40. PMID: 26000093.
45. Trerotola M., Ganguly K.K., Fazli L. et al. Trop-2 is up-regulated in invasive prostate cancer and displaces FAK from focal contacts. *Oncotarget* 2015;6(16):14318–28. DOI: 10.18632/oncotarget.3960. PMID: 26015409.
46. Ju X., Jiao X., Ertel A. et al. V-Src oncogene induces TROP2 proteolytic activation via cyclin D1. *Cancer Res* 2016;76(22):6723–34. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-3327. PMID: 27634768.
47. Lin C.J., Nasr Z., Premrurit P.K. et al. Targeting synthetic lethal interactions between Myc and the EIF-4F complex impedes tumorigenesis. *Cell Rep* 2012;1(4):325–33. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.02.010. PMID: 22573234.
48. Cencic R., Pelletier J. Hippuristanol – a potent steroid inhibitor of eukaryotic initiation factor 4A. *Translation (Austin)* 2016;4(1):e1137381. DOI: 10.1080/21690731.2015.1137381. PMID: 27335721.
49. Malina A., Mills J.R., Pelletier J. Emerging therapeutics targeting mRNA translation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(4):a012377. DOI: 10.1101/cshperspect.a012377. PMID: 22474009.
50. Morad S.A., Schmid M., Büchele B. et al. A novel semisynthetic inhibitor of the FRB domain of mammalian target of rapamycin blocks proliferation and triggers apoptosis in chemoresistant prostate cancer cells. *Mol Pharmacol* 2013;83(2):531–41. DOI: 10.1124/mol.112.081349. PMID: 23208958.
51. Nguyen P.L., Shin H., Yousefi K. et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postprostatectomy treatment recommendations by radiation oncologists and urologists. *Urology* 2015;86(1):35–40. DOI: 10.1016/j.urology.2015.04.004. PMID: 26142578.
52. Ross A.E., Johnson M.H., Yousefi K. et al. Tissue-based genomics augments post-prostatectomy risk stratification in a natural history cohort of intermediate- and high-risk men. *Eur Urol* 2016;69(1):157–65. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.05.04. PMID: 26058959.

Статья поступила: 21.06.2017. Принята в печать: 18.12.2017.

Article received: 21.06.2017. Accepted for publication: 18.12.2017.