

Молекулярно-генетическая диагностика рака предстательной железы

Ф.И. Костев, Р.В. Бахчиев, Т.Г. Вербицкая

Одесский национальный медицинский университет

Диагностика рака предстательной железы (ПЖ) основана на патоморфологическом исследовании материала, полученного при мультифокальной биопсии ПЖ.

Известно, что иногда на основании патоморфологического исследования невозможно исключить злокачественный процесс. Согласно рекомендациям ЕАУ в таком случае можно использовать иммуногистохимическое исследование или повторное исследование материала.

Также известно, что патоморфологическое исследование по статистике дает около 30 % ложноотрицательных результатов.

Изложенное выше создает предпосылки для поиска новых, более точных и объективных методов диагностики, которые позволят снизить процент ошибок в диагностике рака ПЖ.

В настоящее время наиболее перспективными представляются исследования в области молекулярно-генетической диагностики рака ПЖ, в частности одним из наиболее изученных и характерных для рака ПЖ является метилирование гена GSTP1.

Типичной особенностью рака ПЖ является инактивация гена глутатионтрансферазы Р (GSTP1), наблюдаемая более чем в 90 % карцином (Е.Н. Имянитов, 2008). Функциональное значение данного феномена остается неясным. Предполагается, что утрата GSTP1 негативно отражается на мощности антиоксидантных систем клетки, и, следовательно, увеличивает мутагенную нагрузку на ДНК. Снижение активности GSTP1 связано с угнетением транскрипции гена вследствие метилирования его промотора. Метилирование цитозина является ключевым механизмом регуляции экспрессии генов, поэтому mC иногда называют пятым основанием ДНК. Данная модификация цитозина осуществляется специальными ферментами – метилтрансферазами и реплицируется в процессе клеточного деления. В подавляющем большинстве опухолей различных типов наблюдается гиперметилирование супрессорных генов. Примечательно, что современные технологии позволяют выявлять метилированные участки ДНК с высочайшей степенью чувствительности, поэтому идентификация соответствующих нуклеотидных последовательностей лежит в основе разработки новых методов ранней, доклинической диагностики онкологических заболеваний и мониторинга минимальной остаточной болезни.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Нами проведено исследование гистологического материала 50 биопсий ПЖ для определения наличия метилирования гена GSTP1.

30 образцов представлены доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и 20 раком ПЖ.

Среди 30 образцов с ДГПЖ метилирование гена GSTP1 было у 8, что составило 26%, из них гиперметилирование у 5 (16%). Обращает на себя внимание, что из 8 образцов представленных ДГПЖ и имевших метилирование, 7 (87,5%) имели морфологические изменения в виде ПИН I ст., ПИН II ст. или атипическую пролиферацию.

В 22 (73%) образцах, морфологически соответствующих ДГПЖ без простатической интраэпителиальной пролиферации или атипической пролиферации, метилирование отсутствовало.

Из 20 образцов представленных раком ПЖ метилирование было задействовано у 19 (95%), из них гиперметилирование имело место у 14 (70%).

Это свидетельствует, что процесс метилирования задействован в ткани ПЖ, определенной морфологически как ДГПЖ, но имеющей морфологические изменения, отличные от типичной ДГПЖ, такие, как ПИН I ст., ПИН II ст. или атипическая пролиферация. Известно, что ПИН II ст. и атипическая пролиферация являются пренеопластическими изменениями. В настоящее время на основании многочисленных исследований определено, что ПИН II ст. и атипическая пролиферация это преинвазивная стадия аденокарциномы ПЖ, которая часто сочетается с инвазивной карциномой, а также важный признак вероятного развития аденокарциномы в будущем (И.А. Синельников, И.Ю. Акиншевич, 2009). Таким образом, видно, что метилирование гена GSTP1 уже присутствует в 87,5%, в тканях ДГПЖ, имеющих начальные морфологические изменения отличные от типичной ДГПЖ, но еще не являющихся аденокарциномой. Следовательно молекулярно-генетические изменения присутствуют уже тогда, когда морфологически диагноз аденокарциномы установить еще невозможно и могут служить ранним, доклиническим признаком недиагностированного рака ПЖ или рака ПЖ который может развиваться в будущем.

Также при оценке результатов 26% образцов ДГПЖ, имевших метилирование, мы ориентировались на морфологическое заключение, которое, как было сказано выше, дает около 30% ложноотрицательных результатов, а значит эти образцы потенциально могли содержать недиагностированную опухоль.

ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют, что метилирование и гиперметилирование гена GSTP1 характерно для рака ПЖ и имеет высокую чувствительность и специфичность.

2. Определение метилирования и гиперметилирования информативно для дифференциальной диагностики характера патологии в диагностически сложных случаях, но нуждается в дальнейшем исследовании и определении диагностических критериев.