

Рак передміхурової залози Поліпшена рання діагностика – чи здатен PSA3 на більше?

Nature Reviews Urology 12, 1 (2015); doi:10.1038/nrurol.2014.326

Проспективне кваліфіковане дослідження показало, що визначення сечового антигена раку передміхурової залози 3 (prostate cancer antigen 3, *PSA3*) некодуючої РНК підвищує цінність скринінгу для раннього виявлення раку передміхурової залози. Водночас отримані дані дозволяють припустити, що прогностичну цінність *PSA3* може бути поліпшено за рахунок його інтеграції в багатофакторний калькулятор оцінки ризиків.

Вимірювання сироваткових рівнів *PSA* (prostate-specific antigen, простатичний специфічний антиген) зробило можливим рутинний скринінг раку передміхурової залози і його лікування до прояву прогресуючої хвороби. Попри це, *PSA* є не досить вправним інструментом, а тому може й не відрізнити рак від доброякісних патологій передміхурової залози, чи ранню стадію пухлини від пізньої, що призводить до непотрібного лікування. Для уникнення цих розбіжностей рівень *PSA* слід визначати після проведення біопсії передміхурової залози і гістопатологічної характеристики. Однак біопсія може вилитись у сепсис й появу болючості, а також дати хибно-негативний результат, а це означає, що первинні негативні дані не є остаточними, тому потрібна повторна процедура. Для покращання діагностики раку передміхурової залози урологи повинні мати доступ до інструментів, які можуть точно передбачити ризик появи клінічно значущої повноцінної хвороби і допомогти оптимально провести біопсію та лікувальні процедури.

Тестування *PSA3* затверджено *FDA* (Food and Drug Administration, Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів) з метою полегшення ухвалення рішень на основі біопсійних даних, зокрема в чоловіків із попередніми негативними результатами біопсії. Цей тест продемонстрував високу чутливість та специфічність, але ще потребує додаткових підтверджень. Дослідник *Wei* і його колеги з 11 установ США працювали над вирішенням цієї проблеми, зіставляючи рівні *PSA3* з результатами біопсії у 859 чоловіків, 562 з яких проходили первинну біопсію і 297 – повторну процедуру. У всіх випадках біопсії передували скринінгові характеристики, суттєво збільшений або дещо підвищений рівень *PSA* або аномальні результати пальцевого ректального обстеження. Відношення між показниками *PSA3* і результатами біопсії вивчались кількома різними способами.

У групі первинної біопсії позитивна прогностична цінність становила 80%, 140 чоловіків мали *PSA3*>60 (застосовувалась довільна безрозмірна шкала), у 112 з

них виявили рак передміхурової залози якогось зі ступенів. Чутливість становила 0,42: 112 із 264 чоловіків із раком мали *PSA3*>60, специфічність – 0,91, оскільки лише 28 із 298 чоловіків із негативними даними біопсії мали *PSA3*>60. У групі повторної біопсії негативна прогностична цінність становила 88% (зі 135 чоловіків із *PSA3*<20 – 16 осіб мали рак), чутливість склала 0,76 (16 із 67 чоловіків із раком мали *PSA3*<20), а специфічність – 0,52 (119 із 230 осіб без раку мали *PSA3*<20). Прогностична цінність, чутливість та специфічність є тими стандартними показниками, які дозволяють порівнювати продуктивність різних маркерів. Водночас у супровідній статті науковець *Andrew Vickers* зазначає, що отримані результати не зовсім застосовні до клінічної практики, де здійснюється обстеження пацієнтів із невідомим статусом хвороби. Він також додає, що статистичні показники, які не розрізняють початкову та пізню стадію раку, мають невисоку клінічну значущість.

Науковець *Wei* та його колеги також досліджували сприяння *PSA3* в уникненні непотрібних біопсій. У зазначеній вище когорті пацієнтів скасування біопсії в осіб із *PSA3*<20 дозволило б уникнути 135 з 297 повторних біопсій, при цьому було б пропущено чотири випадки раку на пізній стадії з індексом Глісона>6. Поєднання *PSA3*<20 з *PSA*<4 нг/мл дозволило б запобігти лише 23 повторним біопсіям, але виявило б усі випадки пізнього раку. Той самий поріг *PSA3* дозволив би уникнути 231 з 562 первинних біопсій, залишивши недіагностованим 31 випадок раку на пізній стадії. *PSA3*<20 в поєднанні з рівнем *PSA*<4 нг/мл запобіг би 84 первинним біопсіям, при цьому невиявленими залишилися б чотири випадки пізнього раку. Дослідник *Vickers* припускає, що замість використання *PSA3* у вигляді двійкового тесту з довільним порогом, слід застосовувати його варіації, беручи до уваги відповідні клінічні фактори та індивідуальні переваги лікування.

Wei з колегами також вивчали використання багатофакторних моделей, додавши *PSA3* до змінних калькулятора ризиків у дослідженні профілактики раку передміхурової залози (вік, раса, *PSA*, пальцеве ректальне обстеження, первинна біопсія та сімейна історія), що призвело до значних покращань показників робочої характеристичної кривої і якіснішого прогнозування пізнього раку передміхурової залози при первинній (з 0,74 до 0,78, $p<0,001$) і повторній (з 0,74 до 0,79, $p=0,003$) біопсіях.

Отже, результати дослідження обґрунтували використання показників *PSA3* при призначенні повторної біопсії з метою зменшення гіпердіагностики раннього раку при одночасній оптимізації виявлення хвороби на пізній стадії. Однак аналогічне застосування *PSA3* при призначенні первинної біопсії не рекомендується у зв'язку з можливістю недостатнього діагностуван-

Новини

ня пізнього раку. Поєднання показників *PSA* та *PCA3* може поліпшити практичне значення обох індивідуальних маркерів. Зрештою, найбільшу цінність для пацієнтів і урологів мало б інтегрування цих маркерів у багатофакторні моделі оцінки ризиків. Так само як використання значень *PSA* вилилось у поєднання показників його щільності та кінетики, найкраще застосування *PCA3* може бути ще не визначено.

Посилання

1. Wei, J.T. *et al.* Can urinary PCA3 supplement PSA in the early detection of prostate cancer? (Чи можуть показники сечового PCA3 доповнити дані PSA при ранньому виявленні раку передміхурової залози?) *J. Clin. Oncol.* doi:10.1200/JCO.2013.52.8505

Променева терапія Корегування поворотів пухлин передміхурової залози

C. Thoma *Nature Reviews Urology* 12, 2 (2015) doi:10.1038/nrurol.2014.341 16

Нові дані показують, що моніторинг напруги всередині фракцій опромінення (kilovoltage intrafraction monitoring, *KIM*) може бути використано при адаптації променевої терапії з метою усунення обертого руху пухлин передміхурової залози.

Під час сесії променевої терапії пухлини передміхурової залози не залишаються нерухомими, а здійснюють поступальні й обертові зміщення внаслідок, наприклад, спонтанних рухів кишечника. Цей зсув від заданого фокуса пучка випромінювання може знизити ефективність лікування і підвищити токсичність у здорових тканинах.

У нещодавньому дослідженні науковець *Chen-Yu Huang* і його колеги використовували *KIM* для визначення руху із шести ступенями свободи між і під час променевих фракцій, зосередивши свій аналіз на обертових рухах пухлини. Команда вивчала безперервні зображення, отримані під час 267 фракцій опромінення від 10 пухлин передміхурової залози із золотими координатними мітками.

Середні кути повороту, визначені за між- та внутрішньофракційними зображеннями (із використанням першого зображення першого курсу лікування як еталонного), становили $0,7^{\circ} \pm 5,5^{\circ}$, $0,8^{\circ} \pm 3,0^{\circ}$ і $0,1^{\circ} \pm 2,0^{\circ}$ (середнє \pm стандартне відхилення) навколо поперечної, вертикальної та сагітальної осей відповідно. Слід зазначити, що в деяких випадках спостерігалися повороти на понад 30° , і більш ніж 35% від загального часу лікування пухлини оберталися $>5^{\circ}$ навколо поперечної осі.

Поступальні моделі руху (наприклад стійка, перехідна, високочастотна або хаотична модель руху) вже були раніше описані і мають важливе значення для ефектив-

них систем адаптації в реальному масштабі часу. Хоча міжфракційні обертавання пухлини зазвичай були непередбачуваними, *Huang* і його колегам вдалося дослідити обертові аналоги зазначених вище моделей.

Сподіваємось, у майбутньому цей підхід уможливить адаптивну променеву терапію із шістьма ступенями свободи руху і знизить вартість лікування з використанням лінійного апаратного прискорювача, широко застосовуваного сьогодні.

Посилання

1. Huang, C. Y. *et al.* Six degrees-of-freedom prostate and lung tumor motion measurements using kilovoltage intrafraction monitoring (Визначення руху пухлин передміхурової залози та легень із шістьма ступенями свободи за допомогою моніторингу напруги всередині фракцій опромінення). *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* doi: 10.1016/j.ijrobp. 2014.09.040

Діабет Перепрограмування ацинарних клітин із метою формування функціональних β -клітин, здатних до тривалої виживаності

D. Holmes *Nature Reviews Endocrinology* 11, 1 (2015)

Регенерація β -клітин вже давно є метою при лікуванні цукрового діабету 1 типу – аутоімунного захворювання, що призводить до втрати інсулін-продукуючих β -клітин. Нове дослідження, опубліковане в *Nature Biotechnology*, показує, що індуковані β -клітини підшлункової залози, які сформувалися шляхом лінійного перетворення ацинарних клітин (перепрограмування *in vivo*), здатні виживати протягом тривалого часу і формувати функціональні острівці, що виробляють інсулін, який пригнічує гіперглікемію. Коментуючи технологічний прогрес, представлений у дослідженні, провідний науковець *Qiao Zhou* зауважив: «Хитрість полягає в тому, щоб підвищити ефективність перепрограмування до точки, в якій утворюється досить велика кількість нових клітин, що дозволяє їм формувати острівцеві структури і власне відповідне середовище».

У своїй попередній роботі дослідники продемонстрували можливість перепрограмування ацинарних клітин підшлункової залози для формування β -клітин у дорослих мишей. Однак кількість індукованих β -клітин зменшувалась із плином часу, і зрештою вони зникали. «Ми вирішили дослідити причину втрати клітин і з'ясувати, як ми можемо використовувати цю технологію, щоб продукувати функціональні β -клітини, які, як ми сподіваємося, житимуть протягом тривалого часу», – пояснив *Zhou*. Дослідники використовували аденовірусно-опосередковану поліцистронну експресію *Ngn3*, *Pdx1* та *Mafa* (що кодує фактори, які

беруть участь у перепрограмуванні ацинарних клітин на β -клітини) у $Rag1^{-/-}$ мишей, імунодефіцитному штамі, що використовується для уникнення ускладнень, пов'язаних з імунною відповіддю на вірус. Zhou і його колегам вдалося досягти ефективності індукції на рівні 40-50% – помітне поліпшення на тлі 10-20%, яких вони досягли в попередньому дослідженні.

Довговічність індукованих β -клітин мишей оцінювали через 13 місяців після індукції. У цей час усе ще спостерігалась велика кількість індукованих β -клітин і були присутні острівцеподібні структури. Подальші дослідження показали, що ці острівцеподібні структури утворюються поступово з плином часу, з піком через 7 місяців. Функціональність індукованих β -клітин початково було визначено шляхом вимірювання рівня стимульованої глюкозою секреції інсуліну (маркер чутливості до глюкози) в очищених клітинах. Чутливість до глюкози вперше було виявлено через два місяці після індукції, і вона продовжувала зростати до 7 місяців, при цьому реакція була аналогічною до такої, що виникає в ендогенних β -клітин. Надалі дослідники вивчали здатність індукованих β -клітин ліквідувати гіперглікемію в мишей, хворих на важкий діабет із лікуванням стрептозотоцином. Після трансплантації острівців під ниркову капсулу для протидії гіперглікемії аденовірус із поліцистронним компонентом вводили в підшлункову залозу, щоб викликати утворення нових β -клітин. Після видалення щеплених острівців внаслідок нефректомії миші досягали нормоглікемії на строк до 3 місяців; і навпаки, у мишей, інфікованих контрольним аденовірусом, з'являлась гіперглікемія.

Щоб визначити генетичні зміни, які лежать в основі прогресивного посилення функції β -клітин, було проведено комплексний молекулярний аналіз індукованих клітин. Для створення глобальних карт метилування ДНК для ацинарних клітин й індукованих та ендогенних β -клітин на 10 днів, 1 місяць, 2 місяці і 7 місяців було використано метод секвенування після обробки бісульфітом при зниженому представництві. Лінійне перепрограмування ацинарних клітин на індуквані β -клітини супроводжувалось значним збільшенням загального рівня метилування ДНК, близького до цієї характеристики в ендогенних β -клітин. Такі епігенетичні зміни відбулися протягом перших 10 днів. На відміну від цього, транскрипційна мережа індукованих β -клітин, подібна до тієї, яку мають ендогенні β -клітини, утворювалась протягом 2 місяців. Аналіз генної онтології показав, що через 7 місяців транскрипційна мережа індукованих β -клітин містила більшість ключових регуляторів і шляхів, відомих для ендогенних β -клітин, у тому числі тих, що залучені при передачі сигналів інсуліну і цукровому діабеті 2 типу.

Загалом, підвищення ефективності перепрограму-

вання інфікованих ацинарних клітин призводить до утворення індукованих β -клітин, які можуть виживати протягом більш ніж 1 року внаслідок процесу розвитку, який включає епігенетичні, транскрипційні, анатомічні та функціональні зміни. Результати, представлені Zhou та його колегами, продемонстрували потенціал перепрограмування ацинарних клітин як шляху генерації нових β -клітин. А на тлі останніх досягнень у підходах, заснованих на використанні стовбурових клітин, лікування цукрового діабету 1 типу за допомогою регенерації β -клітин наразі не здається такою вже віддаленою перспективою.

Посилання

1. Li, W. *et al.* Long-term persistence and development of induced pancreatic β cells generated by lineage conversion of acinar cells (Тривала виживаність і розвиток індукованих β -клітин підшлункової залози, отриманих шляхом лінійного перетворення ацинарних клітин). *Nat. Biotechnol.* doi:10.1038/nbt.3082

Ліпіди Метаболічний шлях арахідонової кислоти регулює гомеостаз холестерину

Nature Reviews Endocrinology 11, 4 (2015)

Дієти, багаті на ω -6 поліненасичені жирні кислоти, серед яких, наприклад, арахідонова кислота, пов'язують з низьким рівнем холестерину ЛПНЩ і високим співвідношенням рівнів холестерину ЛПВЩ до рівнів загального холестерину в плазмі, що вважається артерозахисним чинником. Дослідник Demetz з колегами опрацювали дані загальногеномних досліджень за участю понад 100 тисяч осіб європейського походження, щоб визначити загальні варіанти генів, що беруть участь у метаболізмі арахідонової кислоти, здатної впливати на рівні ліпідів у плазмі крові. Результати було підтверджено на мишах шляхом фармакологічної модуляції метаболізму арахідонової кислоти з аспірином, що стимулювало утворення лейкотрієнів та ліпоксинів у печінці і призводило до збільшення зворотного транспорту холестерину. Лікування мишей міметиками ліпоксину ефективно зменшувало концентрації холестерину ЛПВЩ в плазмі крові. Результати свідчать про можливу терапевтичну цінність метаболічного шляху арахідонової кислоти при лікуванні атеросклерозу.

Посилання

1. Demetz, E. *et al.* The arachidonic acid metabolome serves as a conserved regulator of cholesterol metabolism (Метаболіт арахідонової кислоти слугує консервативним регулятором метаболізму холестерину). *Cell Metab.* doi:10.1016/j.cmet.2014.09.004

Підготував В.М. Пушкар'єв, переклад О. Заяц