

Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы

The role of molecular markers in prostate cancer screening: review

S.E. Severin, A.V. Sivkov, N.G. Keshishev, E.M. Kuznetsova, O.V. Shkabko

At present time the issue of early detection of prostate cancer (CaP) becomes more and more actual. CaP has a very high morbidity and mortality rate increase temp, which is connected with disease late detection and as a result big quantity of patients with advanced and disseminated forms of cancer.

PSA test made a revolution in regard of increase of CaP detection on early curable stages.

However at present time there are convincing proofs of insufficient diagnostic value of PSA marker.

The search of new CaP markers and development of them on a base of test systems is of current interest. These more efficient markers include in particularly p2PSA, CYP3A4 genotype, Ki67 LI, Bcl-2, p53, syndecan-1, CD10, circulating tumor cells (CTC), cytokeratines, CK 8, CK 18, CK 19, human epithelial antigen, epithelial cells adhesion cells [EpCAM], PSMA, PSA/RTPCR, PSCA, PCA3, EPCA, AMACR. Genetic basis of malignant transformation are researched by molecular-genetic methods, genomic and transcriptomic technologies.

The development of test-system based on molecular markers form diagnostics and treatment of CaP are potentially capable to increase time and quality of life of big group of socially active population due to efficient disease screening on early stages, preventive therapy management and monitoring of remission periods, detection of micrometastasis in a treatment period and therapy correction in case of inactivation of certain genes.

С.Е. Северин¹, А.В. Сивков², Н.Г. Кешишев²,
Е.М. Кузнецова², О.В. Шкабко²

¹ - НБИК-Центр НИЦ «Курчатовский институт»

² - ФГБУ «НИИ Урологии» Минздравсоцразвития России

В настоящее время все большую актуальность приобретает проблема раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) в связи с тем, что он является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В некоторых развитых странах, смертность при этом заболевании занимает второе место среди всех причин смертности от рака. РПЖ широко распространен в России и характеризуется высокими темпами роста заболеваемости и смертности. Последняя обусловлена поздней диагностикой и большим числом наблюдаемых пациентов с местно распространенными и диссеминированными формами РПЖ [1].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году – уже 10,7% [2]. В России в 2000 г. состояло на учете у онкологов 37 442 больных РПЖ, в 2010 году – 107 942 пациента. Прирост за последние 10 лет составил 155% [3, 4].

В настоящее время в нашей стране еще не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания ме-

дицинской помощи больным РПЖ. Кумулятивный риск умереть от РПЖ составил в 2008 году 1,23. Смертность от РПЖ, как и заболеваемость, связана с возрастом. У лиц 70-74 лет смертность от РПЖ составляет 8,4%, у мужчин 75-79 лет – 10,8%.

Несложные расчеты позволяют предположить, что сегодня в России наблюдается более 50 000 мужчин с распространенным и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует больших медицинских ресурсов и экономических затрат. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику программ ранней диагностики РПЖ является не только важной медицинской, но большой социальной и экономической задачей государственного значения.

МЕСТО PSA В ДИАГНОСТИКЕ РПЖ

С момента внедрения 20 лет назад тест PSA перевернул диагностику рака предстательной железы, вызвав при этом значительный подъем частоты обнаружения рака на более ранних, курательных стадиях [5-7]. Тем не менее, тесты для раннего выявления рака простаты все ещё остаются предметом дискуссий.

До недавнего времени считалось, что проблему точной диагностики РПЖ решает определение так называемого простатспецифического антигена (PSA), однако в настоящее время существуют убедительные данные о недостаточной диагностической значимости этого маркера [8]. Данные наблюдений и исследований предоставили неоднозначные результаты в отношении роли PSA в снижении смертности от РПЖ [9, 10]. Также были получены противоречивые результаты двух проспективных рандомизированных исследований ERSPC и PLCO, в которых было показано, что существует потенциальный риск гипердиагностики клинически незначимого рака, лечение которого приводит к развитию осложнений, требующих большего внимания и затрат. Следствием этого стали дискуссии о пользе ранней диагностики РПЖ и к появлению доводов против скрининга. По этим причинам, в некоторых странах, в частности, в Канаде, уже отказались от использования в качестве скрининга диагностического теста на PSA [11]. Также, в связи с относительно низкой специфичностью и чувствительностью теста, особую сложность представляет собой вопрос проведения биопсий и, особенно, повторных биопсий при уровне PSA в серой зоне (4-10 нг/мл) [12]. В то же время, отказ в лечении злокачественного заболевания может приводить к увеличению агрессивности опухоли и, как следствие, повышению смертности от РПЖ. Таким образом, актуальным становится поиск новых маркеров РПЖ и разработка на их основе тест-систем.

За рубежом осуществляются поиски новых, более эффективных маркеров РПЖ, таких как p2PSA, генотип CYP3A4, Ki67 LI, Vcl-2, p53, syndecan-1, CD10, циркулирующие опухолевые клетки (CTCs), цитокератин, СК 8, СК 18, СК 19, человеческий эпителиальный антиген, молекулы адгезии к эпителиальным клеткам

(EpCAM), PSMA, PSA/RT-PCR, PSCA, PCA3, ERCA, AMACR и др.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РПЖ

На сегодняшний день выявлено более 90 различных генов и их продуктов, потенциально вовлеченных в развитие РПЖ и способных в той или иной степени считаться маркерами данного заболевания [10-16]. Изменения ткани предстательной железы в процессе малигнизации затрагивают все основные клеточные функции и находят отражение на различных уровнях клеточных структур и процессов, таких как цитоморфологические изменения, изменения в уровне экспрессии генов и их продуктов, эпигенетические изменения.

РПЖ – мультифакториальное заболевание, на возникновение и прогрессию которого влияют как эндогенные (наследственность), так и экзогенные факторы. Генетическая предрасположенность играет роль в возникновении РПЖ в 42% случаев. Молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и развития РПЖ, в настоящее время изучаются как на уровне белковых продуктов генной экспрессии, так и на уровне ДНК и мРНК.

ГЕНЫ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К РПЖ

Наследуемый по аутосомно-доминантному типу РПЖ наблюдается в 10% случаев. В настоящее время выявлено несколько генов предрасположенности к РПЖ. Имеются хромосомные локусы, несущие мутации с высокой пенетрантностью: 1p36, 1q24-q25, 1q42.4-q43, 8p22-23, 16q23, 17p11.2, 17p12-13, 19q13, 20q13, HPC3, Xq27-q28, BRCA-2 [17, 18]. Сцепление с локусом PCAP характерно для большинства случаев семейного РПЖ на юге и западе Европы; повреждения в

локусе HPC1 выявляются у трети семей при раннем раке предстательной железы; мутации на участке HPCX ответственны примерно за 16% семейных случаев РПЖ [17]. Известны гены, расположенные в некоторых из вышеперечисленных хромосомных локусов: RNASEL, ELAC2, MSR1 [17]. Одним из генов предрасположенности к РПЖ признан ген андрогенового рецептора (AR). Этот ген расположен на хромосоме Xq11-12 и характеризуется выраженным полиморфизмом благодаря наличию в кодирующем экзоне 1 варьированной по длине участка повторов триплетной CAG-последовательности. Высказано предположение, что у мужчин с низким числом CAG-повторов в гене андрогенового рецептора риск заболеть РПЖ повышен [19, 20].

Мутации и полиморфизмы в генах не являются независимыми факторами риска, они могут влиять на индивидуальную восприимчивость к РПЖ в комплексе с другими эндогенными и экзогенными факторами.

МУТАЦИИ ГЕНОВ И РАЗВИТИЕ РПЖ

Описаны полиморфизмы предрасположенности к РПЖ. В самих опухолевых клетках происходят соматические мутации большого количества других генов, среди них делеции более часты, чем амплификации. Наиболее часто делеции происходят в областях 8p и 13q. Для РПЖ значимы изменения 8p12-21 и p22, затрагивающие гены NKX3-1, N33, FEZ1, PRTLS, а также 13q14, q21-22 и q33, касающиеся генов RB1 и EDNRB. Амплификации чаще всего возникают в области 8q и касаются генов MYC, TCEB1, EIF3S3, KIAA1196, RAD21, PSCA и TRPS1 [18].

При РПЖ встречаются также однонуклеотидные замены и полиморфизмы. Широко исследуются точечные мутации и SNP's в генах, кодирующих ростовые факторы

(IGF1) [21, 22], белки, связывающие ростовые факторы (IGFBP3) [22] и белки, контролирующие экспрессию факторов роста (KLF6) [23].

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РПЖ

При злокачественных заболеваниях предстательной железы одними из наиболее значимых событий на молекулярном уровне являются эпигенетические изменения генетического материала, в частности, изменение статуса метилирования ДНК [24-29]. Установлено, что опухоль-специфическое гиперметилирование 5'-регуляторных областей ряда генов, приводящее к их инактивации, можно использовать для диагностики разных патологических состояний ткани предстательной железы [30, 31]. На сегодняшний день известно более 30 генов, гиперметилированных при РПЖ. Эти гены могут нести ответственность за контроль клеточного цикла (APC, COX2, RASSF1A, CCND2), репарацию поврежденной ДНК (MGMT, GSTP1), чувствительность клеток к гормонам (MDR1), а также за инвазию опухолевых клеток (CDH1, ANXA2) [32].

ГИПЕРМЕТИЛИРОВАНИЕ ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

Одним из наиболее широко описанных проявлений эпигенетических аномалий в опухолевых клетках (в том числе, предстательной железы) является изменение профиля метилирования промоторной области гена GSTP1 (Glutathione-S-Transferase p1). Продуктом данного гена является цитоплазматический фермент глутатион-S-трансфераза класса p1 (GSTP1), участвующий в регуляции апоптоза и утилизации ксенобиотиков. Так, в норме промоторная область гена глутатион-S-трансферазы находится в неметилированной

форме, при пролиферативной воспалительной атрофии (ПАВ) частота метилирования промоторной области GSTP1 составляет 6,4%, при высокоактивной интраэпителиальной неоплазии предстательной железы – 70%, а при аденокарциноме предстательной железы — 90% [33].

Помимо гена GSTP1, при малигнизации ткани предстательной железы значительные изменения в статусе метилирования 5'-регуляторных областей наблюдаются также среди генов, продукты которых участвуют в подавлении опухолевого роста [34, 35]. Метилирование CpG-островков (CGI) в промоторных областях таких генов приводит к их инактивации, что связано с повышением риска возникновения злокачественных заболеваний. Метилирование CGI в промоторных областях таких генов приводит к инактивации последних, что связано с повышением риска возникновения злокачественных заболеваний. Из большого количества инактивируемых супрессоров опухолевого роста нами были выбраны гены RARB2 и RASSF1, также являющиеся представителями группы эпигенетических маркеров опухолевых заболеваний предстательной железы.

Ген RARB2 (retinoic acid receptor beta) кодирует белок, отвечающий за рецептор-опосредованную супрессию опухолевого роста (как известно, ретиноиды являются ингибиторами роста и развития опухолей). Метилирование CpG-островков в промоторной области данного гена свидетельствует о наличии малигнизации ткани предстательной железы [36, 37] и не обнаруживается в клетках здоровой ткани [38].

Метилирование классического гена-супрессора опухолевого роста RASSF1 является ранним событием канцерогенеза РПЖ и нарастает по мере прогрессии заболевания. Ген RASSF1 (RAS association domain family protein 1A) также является

супрессором опухолевого роста. Метилирование CpG-островков в промоторной области данного гена было зафиксировано при малигнизации различных типов тканей [39, 40]. Частота и степень метилирования RASSF1 коррелирует с агрессивностью опухоли и, таким образом, позволяет прогнозировать течение заболевания [41].

Гиперметилирование генов RARB, ERB, TIG1 коррелирует со стадией процесса и степенью дифференцировки опухоли [33]. Метилирование AP обнаруживается в 0-20% случаев первичного РПЖ [42] и в 13-28% случаев гормонально рефрактерного РПЖ [43], что в таких случаях является свидетельством исключения участия самого AP в активации пролиферации клеток РПЖ.

По нашему мнению, использование метилирования одного гена как биомаркера РПЖ не является целесообразным вследствие низкой специфичности по сравнению с предраковыми состояниями. В тоже время, применение системы из ряда генов существенно увеличивает прогностические и диагностические возможности. Так, профиль метилирования системы генов GSTP1, APC, RASSF1 и MDR1 достоверно отличается при первичном РПЖ и ПИН высокой степени: чувствительность 97-100% и специфичность 92-100% [44]. В работе Harden S.V. et al. анализ количественного метилирования GSTP1 позволил установить гистологию биопсийных образцов со 100% эффективностью [45].

МАРКЕРЫ ГИПОМЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК

Гипометилирование ДНК при канцерогенезе РПЖ изучено не так подробно, как гиперметилирование генов-супрессоров. Считается, что последнее предшествует гипометилированию, которое наблюдается на более поздних стадиях РПЖ [24].

Так, гипометилирование LINE-1 повторов определяется в 8% случаев локализованного РПЖ и в 67% случаев РПЖ с метастазами в лимфатические узлы [46]. Показана корреляция между гипометилированием ДНК и увеличением копийности локуса 8p22, что является еще одним свидетельством взаимосвязи гипометилирования и микросателлитной нестабильности генома.

Результаты молекулярно-генетических исследований свидетельствуют об определенной стабильности генетических изменений при РПЖ: на поздних стадиях прогрессии наблюдаются изменения генов, которые не обнаруживаются на ранних этапах развития опухоли. Так, делеции 6q (ген IGF2R) и 8p (ген NKX3-1) появляются на ранних стадиях РПЖ, в то время как делеции 10q (ген PTEN), 13q (ген RB1), 17p (ген TP53) и амплификации – в ходе прогрессии, главным образом в метастатических и гормоннезависимых опухолях. Для метастатического и гормонрезистентного РПЖ характерны соматические мутации в гене AR [47].

Роль определения транскриптов мРНК в диагностике РПЖ.

Для изучения молекулярных изменений при РПЖ часто используется анализ уровня транскриптов мРНК [48] с использованием олигонуклеотидных зондов (microarray). Такой анализ позволяет сравнивать паттерны экспрессии генов в норме и при различных заболеваниях ПЖ и выявлять генные изменения, значимые для возникновения и развития РПЖ. Делались попытки выявить профили генной экспрессии, коррелирующие с прогнозом РПЖ (так называемые предиктивные, или прогностические, профили). В одном из первых таких исследований с помощью олигонуклеотидных зондов было установлено, что при метастатическом РПЖ повышается экс-

прессия генов MTA1, TIMP2, THBS1 и HPN [49]. С высоким риском прогрессирования ассоциирована пониженная экспрессия генов PTEN, MYC, CDH1 и FASN. Активация сигнального пути Wnt и снижение экспрессии гена KLF6 также коррелируют с плохим прогнозом РПЖ.

В опухолевых клетках наблюдается резкое повышение количество мРНК-транскриптов, состоящих из участков 5'-нетранслируемой области андроген-регулируемого гена TMPRSS2 и экзонов генов семейства ETC (ERG4 или ETV1) [50]. Было показано, что для опухолевых клеток предстательной железы характерна перестройка между генами TMPRSS2 и генами семейства факторов транскрипции ETC (ERG4, ETV1, ETV4 и др.), на этапе транскрипции приводящая к образованию химерных онкогенов, как правило, за счет делеционных механизмов [51, 52]. Андроген-зависимые промоторные элементы таких химерных онкогенов обеспечивают высокий уровень их экспрессии, результатом которой являются процессы пролиферации и трансформации клеток предстательной железы.

Ген TMPRSS2 кодирует трансмембранную сериновую протеазу, молекула которой включает в себя трансмембранный домен II типа, домен рецептора класса A, домен обогащенного цистеином «скавенджер»-рецептора и протеазный домен. Фермент экспрессируется в нормальном эпителии предстательной железы. Наиболее часто химерные гены образуются при участии ERG. Для транскрипта химерного гена TMPRSS2-ERG характерна гиперэкспрессия в андроген-зависимых опухолях предстательной железы и пониженная экспрессия в андрогеннезависимых опухолях.

Необходимо отметить, что наблюдается положительная корреляция между наличием транскрипта

данного химерного гена и агрессивностью заболевания. Также транскрипт химерного гена TMPRSS2-ETC характеризуется высокой частотой встречаемости при аденокарциноме предстательной железы — от 50% до 60%, в то время как частота встречаемости при ПИН составляет 16%, а в нормальной ткани — 4%.

Таким образом, детекция продукта указанного химерного гена обеспечивает возможность раннего диагностирования и прогнозирования заболевания, а также возможность определения андрогенчувствительности опухолевых клеток. Кроме того, для данного транскрипта показана возможность детекции в образцах, полученных из мочи пациентов. Однако его использование в качестве единственного маркера заболеваний простаты в настоящее время затруднено относительно низкой чувствительностью вследствие существования большого разнообразия вариантов сплайсинга и представляется нецелесообразным [53]. В то же время, сочетанное использование данного маркера с вышеуказанными ДНК-маркерами может значительно улучшить диагностические свойства всей предлагаемой системы маркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом, генетическую основу опухолевой трансформации позволяют исследовать молекулярно-генетические методы, геномные и транскриптомные технологии. К повсеместно используемым технологиям относятся ДНК-микроэrray, ПЦР, ПЦР в режиме реального времени, флуоресцентная гибридизация *in situ*. С помощью этих методов можно выявить изменения ДНК, которые могут служить маркерами опухолевого процесса: генные мутации, потерю гетерозиготности,

микросателлитную нестабильность и гиперметилирование ДНК, а также обнаружить потенциальные маркеры путем сравнения уровней продуктов транскрипции тысяч генов в нормальных и раковых тканях.

Разработка тест-системы на основе молекулярных маркеров для диагностики и лечения заболеваний предстательной железы потенциально способна повысить продолжи-

тельность и качество жизни широкой группы работоспособного населения. Разработка системы ДНК-маркеров заболеваний предстательной железы позволит в будущем эффективно проводить скрининг заболеваний на ранних этапах его возникновения, проводить превентивную терапию и мониторинг в периоды ремиссий, детектировать наличие микрометастазов в период лечения и определять

тактику терапии в случае инактивации определенных генов. Эффективный поиск подобных молекулярно-генетических маркеров возможен только при использовании современных высокоинформативных методов крупномасштабного скрининга генетических/геномных и эпигенетических/эпигеномных аномалий в материале злокачественной опухоли. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, опухолевые маркеры, генетические маркеры, молекулярные маркеры.

Keywords: prostate cancer, diagnostics, tumor markers, genetic markers, molecular markers.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Максимов В.А., Ходырева Л.А., Давыдова Е.Н. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса. // Урология. 2009. №5. С. 50-54
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. №2-3. С. 6-7.
3. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4-12.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные опухоли в России: статистика, научные достижения, проблемы. // Казанский медицинский журнал. 2004. № 4. С. 241.
5. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. // N Engl J Med. 1987. Vol. 317, N 15. P. 909-916.
6. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. // J Urol. 1990. Vol. 143, N 6. P. 1146-1152.
7. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. // N Engl J Med. 1991. Vol. 324, N 17. P. 1156-1161.
8. Yao SL, Lu-Yao G. Understanding and appreciating overdiagnosis in the PSA era. // J Natl Cancer Inst. 2002. Vol. 94, N 13. P. 958-960.
9. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen PC, Neal D, Hamdy F, Stephens P, Lane JA, Moore R, Donovan J. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study. // Lancet Oncol. 2008. Vol. 9, N 5. P. 445-452.
10. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Berenguer A, Mäkitäinen L, Bangma CH, Aus G, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Blijenberg BG, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. // N Engl J Med. 2009. Vol. 360, N 13. P. 1320-1328.
11. O'Shaughnessy M, Konety B, Warlick C. Prostate cancer screening: issues and controversies. // Minn Med. 2010. Vol. 93, N 8. P. 39-44.
12. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, Graff JR, Vertino PM, Issa JP. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. // Adv. Cancer Res. 1998. Vol. 72. P. 141-196.
13. Bird A. The essentials of DNA methylation. // Cell. 1992. Vol. 70, N 1. P. 5-8.
14. Merlo A, Herman JG, Mao L, Lee DJ, Gabrielson E, Burger PC, Baylin SB, Sidransky D. 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. // Nat. Med. 1995. Vol. 1, N 7. P. 686-692.
15. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JP, Markowitz S, Willson JK, Hamilton SR, Kinzler KW, Kane MF, Kolodner RD, Vogelstein B, Kunkel TA, Baylin SB. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. // Proc Natl Acad Sci USA. 1998. Vol. 95, N 12. P. 6870-6875.
16. Cooper CS, Foster CS. Concepts of epigenetics in prostate cancer development. // Br J Cancer. 2009. Vol. 100, N 2. P. 240-245.
17. Schaid DJ, Chang BL. Description of the International Consortium For Prostate Cancer Genetics, and failure to replicate linkage of hereditary prostate cancer to 20q13. // Prostate. 2005. Vol. 63, N 3. P. 276-290.
18. Kopper L, Timár J. Genomics of prostate cancer: is there anything to "translate"? // Pathol Oncol Res. 2005. Vol. 11, N 4. P. 197-203.
19. Reichardt JK, Makridakis N, Henderson BE, Yu MC, Pike MC, Ross RK. Genetic variability of the human SRD5A2 gene: implications for prostate cancer risk. // Cancer Res. 1995. Vol. 55, N 18. P. 3973-5.
20. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, Talcott J, Hennekens CH, Kantoff PW. The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. // Proc Natl Acad Sci USA. 1997. Vol. 94, N 7. P. 3320-3.
21. Cheng I, Witte JS, Jacobsen SJ, Haque R, Quinn VP, Quesenberry CP, Caan BJ, Van Den Eden SK. Prostatitis, sexually transmitted diseases, and prostate cancer: the California Men's Health Study. // PLoS One. 2010. Vol. 5, N 1. P. 8736.
22. Robbins C, Torres JB, Hooker S, Bonilla C, Hernandez W, Candreva A, Ahaghotu C, Kittles R, Carpten J. Confirmation study of prostate cancer risk variants at 8q24 in African Americans identifies a novel risk locus. // Genome Res. 2007. Vol. 17, N 12. P. 1717-1722.
23. Narla G, Heath KE, Reeves HL, Li D, Giono LE, Kimmelman AC, Glucksman MJ, Narla J, Eng FJ, Chan AM, Ferrari AC, Martignetti JA, Friedman SL, KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer. // Science. 2001. Vol. 294, N 5551. P. 2563-6.
24. Nelson WG, Yegnasubramanian S, Agoston AT, Bastian PJ, Lee BH, Nakayama M, De Marzo AM. Abnormal DNA methylation, epigenetics, and prostate cancer. // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 4254-4266.
25. Dobosy JR, Roberts JL, Fu VX, Jarrard DF. The expanding role of epigenetics in the development, diagnosis and treatment of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. // J Urol. 2007. Vol. 177, N 3. P. 822-831.
26. Li LC. Epigenetics of prostate cancer. // Front. Biosci. 2007. Vol. 12. P. 3377-3397.
27. Esteller M. Cancer epigenomics: DNA methylomes and histone-modification maps. // Nat Rev Genet. 2007. Vol. 8, N 4. P. 286-298.
28. Hoque MO, Kim MS, Ostrow KL, Liu J, Wisman GB, Park HL, Poeta ML, Jeronimo C, Henrique R, Lendvai A, Schuurings E, Begum S, Rosenbaum E, Ongenaert M, Yamashita K, Califano J, Westra W, van der Zee AG, Van Criekinge W, Sidransky D. Genome-wide promoter analysis uncovers portions of the cancer methylome. // Cancer Res. 2008. Vol. 68, N 8. P. 2661-2670.
29. Ngan RK, Lau WH, Yip TT, Cho WC, Cheng WW, Lim CK, Wan KK, Chu E, Joab I, Grunewald V, Poon YF, Ho JH. Remarkable application of serum EBV EBV-1 in monitoring response of nasopharyngeal cancer patients to salvage chemotherapy. // Ann NY Acad Sci. 2001. Vol. 945. P. 73-79.
30. Henrique R, Costa VL, Cerveira N, Carvalho AL, Hoque MO, Ribeiro FR, Oliveira J, Teixeira MR, Sidransky D, Jeronimo C. Hypermethylation of Cyclin D2 is associated with loss of mRNA expression and tumor development in prostate cancer. // J Mol Med. 2006. Vol. 84, N 11. P. 911-918.
31. Henrique R, Jeronimo C, Hoque MO, Carvalho AL, Oliveira J, Teixeira MR, Lopes C, Sidransky D. Frequent 14-13-3 promoter methylation in benign and malignant prostate lesions. // DNA Cell Biol. 2005. Vol. 24, N 4. P. 264-269.
32. Ellinger J, von Rücker A, Wernert N, Büttner R, Bastian PJ, Müller SC. Prostate cancer research. Biomarkers as promising options for optimized diagnosis and treatment. // Urologe A. 2008. Vol. 47, N 9. P. 1190-2.
33. Jeronimo C, Bastian PJ, Bjartell A, Carbone GM, Catto JW, Clark SJ, Henrique R, Nelson WG, Shariat SE. Epigenetics in prostate cancer: biologic and clinical relevance. // Eur Urol. 2011. Vol. 60, N 4. P. 753-766.
34. Henrique R, Ribeiro FR, Fonseca D, Hoque MO, Carvalho AL, Costa VL, Pinto M, Oliveira J, Teixeira MR, Sidransky D, Jeronimo C. High promoter methylation levels of APC predict poor prognosis in sextant biopsies from prostate cancer patients. // Clin Cancer Res. 2007. Vol. 13, N 20. P. 6122-6129.
35. Jeronimo C, Henrique R, Hoque MO, Mambo E, Ribeiro FR, Vazrim G, Oliveira J, Teixeira MR, Lopes C, Sidransky D. A quantitative promoter methylation profile of prostate cancer. // Clin Cancer Res. 2004. Vol. 10, N 24. P. 8472-8478.
36. Nonn I, Ananthanarayanan V, Gann PH. Evidence for field cancerization of the prostate. // Prostate. 2009. Vol. 69, N 13. P. 1470-1479.
37. Vener T, Derecho C, Baden J, Wang H, Rajpurohit Y, Skelton J, Mehrotra J, Varde S, Chowdary D, Stallings W, Leibovich B, Robin H, Pelzer A, Schäfer G, Aufrich M, Mannweiler S, Amersdorfer P, Mazumdar A. Development of a multiplexed urine assay for prostate cancer diagnosis. // Clin Chem. 2008. Vol. 54, N 5. P. 874-882.
38. Meyer HA, Ahrens-Fath I, Sommer A, Haendler B. Novel molecular aspects of prostate carcinogenesis. // Biomed Pharmacother. 2004. Vol. 58, N 1. P. 10-6.
39. Aitchison A, Warren A, Neal D, Rabbitts P, et al. RASSF1A promoter methylation is frequently detected in both pre-malignant and non-malignant microdissected prostatic epithelial tissues. // Prostate. 2007. Vol. 67, N 6. P. 638-644.
40. Kropf I, Player A, Tablante A, Taylor-Parker M, Lahti-Domenici J, Fukuoka J, Batra SK, Papadopoulos N, Richards WG, Sugarbaker DJ, Wright RL, Shim J, Stamey TA, Sellers WR, Loda M, Meyerson M, Hruban R, Jen J, Polyak K. Frequent HIN-1 promoter methylation and lack of expression in multiple human tumor types. // Mol Cancer Res. 2004. Vol. 2, N 9. P. 489-494.
41. Liu L, Yoon JH, Dammann R, Pfeifer GP. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. // Oncogene. 2002. Vol. 21, N 44. P. 6835-6840.
42. Tozawa K, Akita H, Kawai N, Okamura T, Sasaki S, Hayashi Y, Kohri K. KAI1 expression can be a predictor of stage A prostate cancer progression. // Prostate Cancer Prostat Dis. 2001. Vol. 4, N 3. P. 150-153.
43. Kinoshita H, Shi Y, Sandefur C, Meisner LF, Chang C, Choon A, Reznikoff CR, Bova GS, Friedl A, Jarrard DF. Methylation of the androgen receptor minimal promoter silences transcription in human prostate cancer. // Cancer Res. 2000. Vol. 60, N 13. P. 3623-30.
44. Bastian PJ, Yegnasubramanian S, Palapattu GS, Rogers CG, Lin X, De Marzo AM, Nelson WG. Molecular biomarker in prostate cancer: the role of CpG island hypermethylation. // Eur Urol. 2004. Vol. 46, N 6. P. 698-708.
45. Harden SV, Sanderson H, Goodman SN, Partin AA, Walsh PC, Epstein JI, Sidransky D. Quantitative GSTP1 methylation and the detection of prostate adenocarcinoma in sextant biopsies. // J Natl Cancer Inst. 2003. Vol. 95, N 21. P. 1634-1637.
46. Flori AR, Steinhoff C, Müller M, Seifert HH, Hader C, Engers R, Ackermann R, Schulz WA. Coordinate hypermethylation at specific genes in prostate carcinoma precedes LINE-1 hypomethylation. // Br J Cancer. 2004. Vol. 91, N 5. P. 985-994.
47. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J, Stadler W, Hayes DF, Kantoff PW, Vogelzang NJ, Small EJ. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. // J Clin Oncol. 2003. Vol. 21, N 14. P. 2673-8.
48. Luo JH. Gene expression alterations in human prostate cancer. // Drugs Today (Barc). 2002. Vol. 38, N 10. P. 713-719.
49. Klezovitch O, Chevillet J, Mirosevich J, Roberts RL, Matusik RJ, Vasioukhin V. Hepsin promotes prostate cancer progression and metastasis. // Cancer Cell. 2004. Vol. 6, N 2. P. 185-95.
50. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, Pienta KJ, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. // Science. 2005. Vol. 310, N 5748. P. 644-648.
51. Tomlins SA, Rubin MA, Chinnaiyan AM. Integrative biology of prostate cancer progression. // Annu Rev Pathol. 2006. Vol. 1. P. 243-271.
52. Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, Hofer MD, Paris PL, Simko J, Collins C, Bismar TA, Chinnaiyan AM, De Marzo AM, Rubin MA. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. // Am J Surg Pathol. 2007. Vol. 31, N 6. P. 882-888.
53. Attard G, Clark J, Ambrosino L, Fisher G, Kovacs G, Flohr P, Berney D, Foster CS, Fletcher A, Gerald WL, Moller H, Reuter V, De Bono JS, Scardino P, Cuzick J, Cooper CS. Duplication of the fusion of TMPRSS2 to ERG sequences identifies fatal human prostate cancer. // Oncogene. 2008. Vol. 27, N 3. P. 253-263.