

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616.65-006.6:575.1

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110

ISSN 2308-6424



Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы

Сергей А. Рева, Ника И. Кудинова, Сергей В. Лапин, Сергей Б. Петров

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

В статье представлен анализ литературных источников, описывающих связь между патологическими аллелями некоторых генов и рака предстательной железы, которые могут быть использованы в качестве определения риска развития рака предстательной железы. С этой целью оценивались патологические аллели таких генов, как ген HOXB13 (251G/A, G84E), ген BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA) и BRCA2, ген CHEK2 (1100delC, I157T), ген ELAC2 (Leu217, Thr541, 650T, 1618A), ген CDH1 (160C/A), ген AR (тринуклеотидные повторы CAG), ген VDR (rs1544410, rs10875692, rs7301552, rs7975232, rs731236), гены семейства GST (нулевые аллели GSTM1 и GSTT1, однонуклеотидные замены гена GSTP1 313A/G и 341C/T), а так же гены синдрома Блума. Ряд онкогенов и патологических аллелей имеют доказанную статистическую связь с повышенным риском рака предстательной железы. При этом отмечается взаимосвязь этнической принадлежности и повышенного риска возникновения рака предстательной железы при наличии патологических аллелей таких генов, как ген BRCA1, ген AR, ген VDR и гены семейства GST.

Ключевые слова: рак предстательной железы; генетические исследования; мутации генов

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Сергей А. Рева – написание текста рукописи, редактирование текста рукописи; Ника И. Кудинова – сбор материала, написание текста рукописи; Сергей В. Лапин – редактирование текста рукописи; Сергей Б. Петров – идея, редактирование текста рукописи.

Поступила в редакцию: 10.04.2020. **Принята к публикации:** 14.07.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Ника Игоревна Кудинова; тел.: +7 (952) 243-88-93; e-mail: hamsteri1@mail.ru

Для цитирования: Рева С.А., Кудинова Н.И., Лапин С.В., Петров С.Б. Генетическое исследование как метод оценки предрасположенности к развитию рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2020;8(3):103-110. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>

Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer

Sergey A. Reva, Nika I. Kudinova, Sergey V. Lapin, Sergey B. Petrov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg, 6–8 Lev Tolstoy St.

The article presents the analyzes of literature sources describing the relationship between pathological alleles of some genes and prostate cancer, which can be used to determine the risk of developing prostate cancer. Mutations of the genes such as HOXB13 (251G/A, G84E), BRCA1 (5382insC, 185delAG, 4153delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T/G, 2080delA) and BRCA2, CHEK2 (1100delC, I157T), ELAC2 (Leu217, Thr541, 650T, 1618a), cdh1 gene (160C/a), AR gene (CAG trinucleotide repeats), VDR gene (rs1544410, rs10875692, rs7301552, rs7975232, rs731236), GST family genes (null alleles of GSTM1 and GSTT1, single-nucleotide substitutions of GSTP1 313a/G and 341c/T), as well as Bloom's syndrome genes were studied. We described what mutations have a proven statistical association with an increased risk of prostate cancer. At the same time, the correlation between the patient's ethnicity and an increased risk of prostate cancer, when there are mutations of BRCA1, AR, VDR and GST family genes, is also noted.

Key words: prostate cancer; genetic research; gene-mutations

Disclosure: The study was not sponsored. The authors have declared that no competing interests exist.

Author's contribution: Sergey A. Reva – writing the text of the manuscript, editing the text of the manuscript; Nika I. Kudinova – writing the text of the manuscript; data collection; Sergey V. Lapin – editing the text of the manuscript; Sergey B. Petrov – concept, editing the text of the manuscript.

Received: 10.04.2020. **Accepted:** 14.07.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Nika I. Kudinova; tel.: +7 (952) 243-88-93; e-mail: hamsteri1@mail.ru

For citation: Reva S.A., Kudinova N.I., Lapin S.V., Petrov S.B. Genetic research as a method for assessing susceptibility to prostate cancer. *Urology Herald*. 2020;8(3):103-110. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-103-110>

Введение

Причиной многих онкологических заболеваний является нарушение регуляции клеточного цикла вследствие нарушения функции регулирующих генов, что приводит к неконтролируемому делению клеток. Изучение данных мутаций может быть полезным при расчёте рисков развития онкологического заболевания, определении степени злокачественности и биологического поведения опухоли, оценке метастатического потенциала, выборе метода лечения и уточнении эффективности терапии.

Считается, что индивидуальный риск развития рака определяется индивидуальной предрасположенностью, которая определяется полиморфизмом генов, регулирующих метаболизм канцерогенных веществ, клеточный цикл, воспаление и многие другие ключевые события канцерогенеза и рисков злокачественных опухолей [1].

Известно, что существуют 6 – 14 ключевых изменений в геноме клетки [2], при этом общее число мутаций в опухолевых клетках может составлять тысячи. Ключевые изменения происходят в сигнальных путях клетки. Гены белков сигнальных каскадов являются протоонкогенами. Описано более 100 протоонкогенов, среди них *HER2/neu*, *EGFR*, *VEGFR*, *Bcl-2*, гены семейства *RAS*, *RAF*, *PI3K* и ряд других. Существуют также антионкогены, или гены супрессоры опухолевого роста, к которым относят более 20 представителей, наиболее известными из которых являются среди них *ER*, *PR*, *Bax*, *P53*, *BRCA1/2* и др.) [2].

Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний в мире. В США и некоторых странах Европы по показателям заболеваемости РПЖ вышел на первое место в структуре онкологической патологии у мужчин. Более 50% заболевших обращаются к врачу с уже запущенным заболеванием в T3 – T4 стадии и метастазами [3]. В РФ в 2012 году заболеваемость раком простаты составила 93,7 на 100 000, причём почти каждая пятая опухоль была диагностирована на 4 стадии [4].

К 2015 году были выделены основные генетические маркёры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы.

Ген *HOXB13*

Ген *HOXB13* предоставляет собой геном-регулятор транскрипции других генов. Исходя из этого, белок, экспрессированный с последовательностью гена *HOXB13*, является фактором транскрипции. Белок *HOXB13* относится к большой группе транскрипционных факторов, называемых семейством гомеобоксных белков. Он действует как супрессор опухолей, что означает, что он препятствует быстрому и неконтролируемому росту и делению клеток. Члены группы *HOXB* генов экспрессируются в задней части эмбриона, в том числе в развивающейся мочеполовой системе. В ткани предстательной железы человека широко представлены транскрипты гена *HOXB13* [5]. В 2009 году в ходе исследования был сделан вывод, что данный ген играет роль в нормальном развитии предстательной железы за счёт воздействия на ДНК-связывающий домен транскрипции рецепторов андрогена [6].

Было проведено множество исследований по изучению мутации данного гена, например патогенной аллели *251G/A (rs138213197)*, которая чаще всего встречалась у пациентов с ранним началом заболевания и семейным наследованием [7]. Такими же характеристиками обладает патогенная аллель *G84E* гена *HOXB13* [6]. Кроме того, в 2015 году было произведено исследование, где у почти 30% пациентов имела гиперэкспрессия гена *HOXB13*, что напрямую связано с активностью андрогеновых рецепторов [8]. С.К. Park с соавторами провели исследования, доказывающие связь гиперэкспрессии гена *HOXB13* с более высоким баллом по шкале Глисона, стадией заболевания и возникновением биохимического рецидива [9], что показывает значимость определения гена *HOXB13* в прогнозировании рака простаты.

Ген *BRCA1*

Ген *BRCA1* кодирует белок, который так же является супрессором опухолей. Белок *BRCA1*

участвует в процессах репарации повреждённой ДНК, восстанавливая разрывы ДНК за счёт гомологичной рекомбинации [5]. Участвуя в восстановлении ДНК, белок *BRCA1* играет важную роль в сохранении стабильности генетической информации клетки.

Существует множество мутаций гена *BRCA1*, которые ассоциированы не только с раком простаты, но и с раком молочной железы, раком яичника, раком поджелудочной железы и другими [10]. При постановке диагноза рака простаты у пациентов с мутациями зародышевой линии *BRCA1* обычно выявляются более высокие баллы по шкале Глисона ≥ 8 , T3/T4 стадия заболевания, наличие метастазов и сравнительно раннее начало заболевания [11].

Наиболее частыми патогенными аллелями, встречающимися в российской популяции, являются *5382insC*, *185delAG*, *4153delA*, *3819delGTAAA*, *3875delGTCT*, *300T/G*, *2080delA* [5]. В республике Башкортостан была проведён анализ патогенных аллелей гена *BRCA1*, показавший повышенную частоту носительства мутации *5382insC* среди больных с диагнозом рак предстательной железы [12]. При этом, исследование данной патогенной аллели гена *BRCA1* было проведено в г. Новосибирск, в результате которого ни у одного из пациентов с раком простаты не была обнаружена мутация *5382insC* [13], что, возможно, связано с этническими особенностями пациентов в разных группах: в исследовании, проведённом в республике Башкортостан, оба пациента с наличием патогенной аллели были русскими по этнической принадлежности, а в исследовании, проведённом в г. Новосибирск, этническая принадлежность не была указана.

Ген *BRCA2*

Ген *BRCA2* имеет такие же характеристики, что и ген *BRCA1*, но отмечается, что носительство патогенных аллелей гена *BRCA2* более критично для развития рака простаты, чем носительство патогенных аллелей гена *BRCA1*. Исследование IMPACT показало, что частота выявления рака простаты промежуточного и высокого рисков в этих подгруппах оказалась выше, чем у лиц без носительства патогенных аллелей, причём прогностически неблагоприятные опухоли выявлялись у 2,3% пациентов с патогенными аллелями гена *BRCA1* и у 3,3% пациентов — с патогенными аллелями гена *BRCA2* [14].

Ген *CHEK2*

Ген *CHEK2* кодирует протеинкиназу, которая блокирует деление клетки в фазе G1. Данный

белок тормозит работу CDC25C фосфатазы, в результате чего клетка не вступает в митоз. Протеинкиназа взаимодействует с белком гена *BRCA1*, участвующим в репарации ДНК и стабилизирует белок гена *p53* [5]. Патогенные аллели данного гена ассоциированы с раком щитовидной железы, толстой кишки, молочной железы [15]. Ещё в 2003 X. Dong и et al. определили возможность прямой зависимости между мутациями гена *CHEK2* и раком предстательной железы [16]. В других исследованиях определена прямая зависимость между делецией цитидина в положении 1100 (*1100delC*) и заменой изолейцина на треонин в нуклеотиде 157 (*157T*) и риском развития рака простаты [17].

Ген *ELAC2*

Ген *ELAC2* кодирует рибонуклеазу, которая удаляет 3'-конец из предшественника тРНК. Данный белок взаимодействует с *SMAD2*, который взаимодействует с трансформирующим фактором роста бета (TGF β) и тем самым регулирует рост и деление клеток. Не была подтверждена зависимость носительства аллеля Leu217 и риска развития рака предстательной железы в исследовании 2001 года S.V. Tavtigian et al. [18]. В 2002 году Nicola J. Camp и Sean V. Tavtigian доказали связь носительства патогенного аллеля Thr541 гена *ELAC2* отдельно или в сочетании с аллелем Leu217 и риском развития рака простаты [19]. Но в 2019 году было проведено новое исследование, которое подтвердило наличие высокого риска развития рака простаты у пациентов с аллелем Leu217, причём риск выше при носительстве двух аллелей Leu21, в сравнении с гетерозиготным вариантом (ОШ = 6,080 и 1,030 соответственно) у жителей республики Камерун [20], что говорит о возможном недостатке исследований данной мутации до этого. Кроме носительства аллелей Leu217 и Thr541, известно, что носительство аллелей гена *ELAC2* 650T и 1618A увеличивает риск развития рака простаты (ОШ = 1,13 и 1,22 соответственно).

Ген *CDH1*

Ген *CDH1* кодирует эпителиальный кадгерин или E-кадгерин, который располагается на мембранах эпителиальных клеток и участвует в адгезии клеток. Кроме этого, E-кадгерин участвует в передаче сигнала в клетках, регулирует рост, созревание клеток и их движение. Нарушение работы E-кадгерина играет роль в метастазировании злокачественной опухоли [5]. Это связано с способностью клеток избегать «anoikis» (один

из путей апоптоза, который возникает в ответ на нарушение адгезии клеток, либо полной потере способности клеток к адгезии) при потере Е-кадгерина. Наиболее изучена однонуклеотидная замена — 160С/А, причём наличие аллеля А в гомозиготном или гетерозиготном вариантах повышает риск развития рака простаты в сравнении с гомозиготным генотипом С/С [21, 22].

Ген AR

Ген AR кодирует рецептор к андрогенам. Особенностью данного гена является наличие у него триплетных или тринуклеотидных CAG-повторов нуклеотидов, которое в норме колеблется от 10 до 36. Был проведён метаанализ, доказывающий, что число триплетов CAG менее 20 ассоциировано с более высоким риском развития рака простаты [23]. Так же есть этническая особенность полиморфизма данного гена: афроамериканцы в среднем имеют меньшее число триплетов CAG, что может говорить о более высоком риске развития рака простаты у афроамериканцев [24].

Ген VDR

Ген VDR кодирует рецептор к витамину D. Ещё в 1992 году G.J. Miller et al. в ходе эксперимента с линией клеток LNCaP доказали, что кальцитриол стимулирует дифференцировку клеток простаты [25]. Изучено множество полиморфизмов гена VDR, которые ассоциированы с высоким риском развития рака простаты, например: *rs1544410*, *rs10875692*, *rs7301552*, *rs7975232*, *rs731236* [26–28]. При этом есть и неоднозначные результаты, показывающие, что у афроамериканцев нет зависимости носительства мутации *rs1544410* и высоким риском развития рака простаты [28]. Так же отмечено отсутствие связи замен *rs2228570* (*FokI*) и *rs2238135* гена VDR и риск развития рака простаты в Западно-Сибирском регионе России [29].

Гены семейства GST

Гены семейства GST кодируют глутатион-S-трансферазы различных типов, которые катализируют конъюгирование восстановленного глутатиона с различными гидрофобными соединениями и являются ферментами II фазы детоксикации ксенобиотиков [5]. Полиморфизм данного гена обусловлен наличием или отсутствием делеции, которая приводит к нарушению синтеза белка глутатион-S-трансферазы. При этом ген, в котором имеется делеция, называется «нулевой аллель» [5]. Множество исследований доказывают связь наличия нулевого аллеля и риска

развития рака простаты. Dajun Liu et al. провели систематический обзор и метаанализ и пришли к выводу, что наличие нулевого аллеля *GSTM1* и *GSTT1* достоверно повышает риск развития рака простаты у азиатов, причём наличие «двойного нулевого аллеля» связан с более высоким риском развития рака простаты [30]. В алжирской популяции так же отмечена связь между наличием нулевого аллеля гена *GSTM1* и риском развития рака простаты, но наличие достоверной зависимости между риском развития рака простаты и носительством нулевого аллеля гена *GSTT1* среди алжирской популяции не подтверждено [31]. Полиморфизм гена *GSTP1* связан с наличием двух однонуклеотидных замен — *313A/G* (*I105V*, *rs1695*) и *341C/T* (*A114V*, *rs1138272*) [32]. Обнаружена связь между носительством полиморфизма *341C/T* гена *GSTP1* и риском развития рака, в том числе рака простаты, что может быть связано со снижением детоксикационной активности [33]. Наличие полиморфизма *313A/G* имеет связь с риском рака простаты не у всех этнических групп (у кавказцев данная зависимость имеется, а вот у азиатов и афроамериканцев нет) [34].

Ген синдрома Блума

Так же была изучена возможная связь между мутациями гена синдрома Блума и риска развития рака простаты. Данный ген кодирует RecQ-хеликазу, которая участвует в репарации ДНК и поддержании стабильности генома. Ранее была установлена связь между гетерозиготным носительством мутаций гена Блума и рака молочной железы, но связь между носительством мутаций гена Блума и риском развития рака простаты не обнаружена [35].

Заключение

В данном литературном обзоре освещена лишь часть генетических мутаций, которые ассоциируются с повышенным риском рака простаты. Несомненно, существует наследственная предрасположенность к РПЖ, и эта важная тема, требует ещё большего исследования. Не вызывает сомнения, что возможна популяризация генетического скрининга, особенно в семьях со случаями рака простаты, рака яичников и молочной железы. Так, в 2019 году L. Davenport опубликовал статью «Мужчины с носительством патогенных аллелей гена *BRCA2* должны быть обследованы на наличие рака предстательной железы», в которой доказал как повышенный уровень заболеваемости раком предстательной железы у носителей патогенных аллелей гена *BRCA2*, так

и высокую прогностическую ценность положительного результата биопсии (31% у носителей против 18% среди не носителей) [36]. С другой стороны, данные мутации единичны среди пациентов с раком предстательной железы, а значит, не могут быть использованы как единственный

метод оценки риска развития злокачественных образований простаты. Также важно продолжить исследование связи мутации и этнической принадлежности пациента, и роль данной мутации в развитии рака простаты у представителей разных популяций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Немцова М.В. Применение ДНК- и РНК-маркеров в практической онкологии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013;9: 27-29.
2. Торопова Н.Е., Закамова Е.В., Тетерина Ю.Ю., Козлов С.В., Тимофеева Н.В., Морoshкина Г.П., Нетелева С.Г., Липатова Е.Н., Трухова Л.В., Фролова Е.В. Молекулярно-генетические исследования в практике онкологической клиники. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2-3):690-696. eLIBRARY ID: 24238979
3. Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Прогностическая значимость Ki-67, P53 у больных раком предстательной железы и их корреляция со стандартными показателями. *Наука и здравоохранение*. 2019;21(4):80-89. eLIBRARY ID: 40615007
4. Кульченко Н.Г., Толкачев А.О. Рак предстательной железы в 21 веке. Обзор литературы. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2017;6(30):111-118. eLIBRARY ID: 32470973
5. Канаева М.Д., Воробцова И.Е. Генетические маркеры предрасположенности к возникновению рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2015;11(3):16-23. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23>
6. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, Stein R, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell*. 2009;36(3):405-16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WD, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl J Med*. 2012;366(2):141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
8. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2015;6(14):12822-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3431>
9. Park CK, Shin SJ, Cho YA, Joo JW, Cho NH. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>
10. Иванцов А.О., Насыров Р.А., Имянитов Е.Н., Соколенко А.П. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей. *Злокачественные опухоли*. 2018;8(3s1):90-95. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95>
11. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Arderin-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins

REFERENCES

1. Nemcova M.V. Primenenie DNK- i RNK-markerov v prakticheskoj onkologii. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2013;9: 27-29. (In Russ.)
2. Toropova N.E., Zakamova E.V., Teterina Yu., Kozlov S., Timofeeva N., Moroshkina G., Neteleva S., Lipatova E., Trukhova L., Frolova E. Molecular and genetic research in practice of oncology clinic. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk*. 2015;17(2-3):690-696. (In Russ.). eLIBRARY ID: 24238979
3. Ospanov E.A., Adylkhanov T.A. Prognostic significance of Ki-67, P53 in patients with prostate cancer and their correlation with standart indicators. *Science & Healthcare*. 2019;21(4):80-89 (In Russ.). eLIBRARY ID: 40615007
4. Kulchenko N.G., Tolkachev A.O. Prostate cancer in the 21st century: a literature review. *Vestnik medicinskogo instituta «REAVIZ»*. 2017;6(30):111-118. (In Russ.). eLIBRARY ID: 32470973
5. Kanaeva M.D., Orobtsova I.E. Genetic predisposition markers for prostate cancer. *Cancer Urology*. 2015;11(3):16-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-3-16-23>
6. Norris JD, Chang C-Y, Wittmann BM, Stein R, Cui H, Fan D, Joseph JD, McDonnell DP. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Molec Cell*. 2009;36(3):405-16. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2009.10.020>
7. Ewing CM, Ray AM, Lange EM, Zuhlke KA, Robbins CM, Tembe WD, Wiley KE, Isaacs SD, Johng D, Wang Y, Bizon C, Yan G, Gielzak M, Partin AW, Shanmugam V, Izatt T, Sinari S, Craig DW, Zheng SL, Walsh PC, Montie JE, Xu J, Carpten JD, Isaacs WD, Cooney KA. Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N. Engl J Med*. 2012;366(2):141-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110000>
8. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget*. 2015;6(14):12822-34. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3431>
9. Park CK, Shin SJ, Cho YA, Joo JW, Cho NH. HoxB13 expression in ductal type adenocarcinoma of prostate: clinicopathologic characteristics and its utility as potential diagnostic marker. *Sci Rep*. 2019;9(1):20205. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56657-8>
10. Ivancov A.O., Nasyrov R.A., Imyanitov E.N., Sokolenko A.P. Morfologicheskie osobennosti BRCA1-assotsirovannyh opuholej. *Zlokachestvennye opuholi*. 2018;8(3s1):90-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95>
11. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, Mahmud N, Dadaev T, Govindasami K, Guy M, Sawyer E, Wilkinson R, Arderin-Jones A, Ellis S, Frost D, Peock S, Evans DG, Tischkowitz M, Cole T, Davidson R, Eccles D, Brewer C, Douglas F, Porteous ME, Donaldson A, Dorkins H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason

- H, Izatt L, Cook J, Hodgson S, Kennedy MJ, Side LE, Eason J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
12. Мустафин А.Т., Султанов И.М., Галимзянов В.З., Андреева Д.М., Хуснутдинова Э.К., Ногманова В.А. Анализ частоты встречаемости мутации 5382INSC в гене BRCA1 у пациентов с раком предстательной железы и здоровых мужчин, проживающих на территории республики Башкортостан. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013;8(2):183-185. eLIBRARY ID: 20170260
13. Оськина Н.А., Боярских У.А., Ганов Д.И., Петрова В.Д., Лазарев А.Ф., Филипенко М.Л. Генетические исследования у пациентов с раком простаты. *Сибирский онкологический журнал*. 2009;2:151. eLIBRARY ID: 12919057
14. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871>
15. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR, CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002;31(1):55-59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
16. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Cheville JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. <https://doi.org/10.1086/346094>
17. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
18. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 2001;27(2):172-80. <https://doi.org/10.1038/84808>
19. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-Analysis of Associations of the Ser217Leu and Ala541Thr Variants in ELAC2 (HPC2) and Prostate Cancer. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1475-1478. <https://doi.org/10.1086/344516>
20. Djomkam ALZ, Beyeme Sala T, Baari Memba C. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. *Prostate Cancer*. 2019 Jun 19;2019:5974928. <https://doi.org/10.1155/2019/5974928>
21. Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, Russo A, Fiocca R, Frattini M, Scovassi AI, Ottini L, Bertario L, Ranzani GN. Functional analysis and case-control study of-160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188
- J, Murray A, Antoniou AC, Easton DF, Kote-Jarai Z, Eeles R. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(14):1748-57. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.1882>
12. Pavlov V.N., Gilyazova I.R., Safullin R.I., Mustafin A.T., Sultanov I.M., Galimzyanov V.Z., Andreeva D.M., Khusnutdinova E.K., Nogmanova V.A. Analysis of 5382INSC mutation in brca1 gene incidence in patients with prostate cancer and in healthy men living in the Republic of Bashkortostan. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2013;8(2):183-185. (In Russ.). eLIBRARY ID: 20170260
13. Os'kina N.A., Boyarskih U.A., Ganov D.I., Petrov VD, Latsarev AF, Filipenko ML. Geneticheskie issledovaniya u pacientov s rakom prostaty. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009;2:151. (In Russ.). eLIBRARY ID: 12919057
14. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchhoff T, Balistreri L, Vora K, Bhatia J, Stadler Z, Fine SW, Reuter V, Zelefsky M, Morris MJ, Scher HI, Klein RJ, Norton L, Eastham JA, Scardino PT, Robson ME, Offit K. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2871>
15. Meijers-Heijboer H, van den Ouweland A, Klijn J, Wasielewski M, de Snoo A, Oldenburg R, Hollestelle A, Houben M, Crepin E, van Veghel-Plandsoen M, Elstrodt F, van Duijn C, Bartels C, Meijers C, Schutte M, McGuffog L, Thompson D, Easton D, Sodha N, Seal S, Barfoot R, Mangion J, Chang-Claude J, Eccles D, Eeles R, Evans DG, Houlston R, Murday V, Narod S, Peretz T, Peto J, Phelan C, Zhang HX, Szabo C, Devilee P, Goldgar D, Futreal PA, Nathanson KL, Weber B, Rahman N, Stratton MR, CHEK2-Breast Cancer Consortium. Low-penetrance susceptibility to breast cancer due to CHEK2(*)1100delC in noncarriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nat Genet*. 2002;31(1):55-59. <https://doi.org/10.1038/ng879>
16. Dong X, Wang L, Taniguchi K, Wang X, Cunningham JM, McDonnell SK, Qian C, Marks AF, Slager SL, Peterson BJ, Smith DI, Cheville JC, Blute ML, Jacobsen SJ, Schaid DJ, Tindall DJ, Thibodeau SN, Liu W. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet*. 2003;72(2):270-280. <https://doi.org/10.1086/346094>
17. Zhen JT, Syed J, Nguyen KA. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations. *Cancer*. 2018;124(15):3105-3117. <https://doi.org/10.1002/cncr.31316>
18. Tavtigian SV, Simard J, Teng DH, Abtin V, Baumgard M, Beck A, Camp NJ, Carillo AR, Chen Y, Dayananth P, Desrochers M, Dumont M, Farnham JM, Frank D, Frye C, Ghaffari S, Gupte JS, Hu R, Iliev D, Janecki T, Kort EN, Laity KE, Leavitt A, Leblanc G, McArthur-Morrison J, Pederson A, Penn B, Peterson KT, Reid JE, Richards S, Schroeder M, Smith R, Snyder SC, Swedlund B, Swensen J, Thomas A, Tranchant M, Woodland AM, Labrie F, Skolnick MH, Neuhausen S, Rommens J, Cannon-Albright LA. A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet*. 2001;27(2):172-80. <https://doi.org/10.1038/84808>
19. Camp NJ, Tavtigian SV. Meta-Analysis of Associations of the Ser217Leu and Ala541Thr Variants in ELAC2 (HPC2) and Prostate Cancer. *Am J Hum Genet*. 2002;71(6):1475-1478. <https://doi.org/10.1086/344516>
20. Djomkam ALZ, Beyeme Sala T, Baari Memba C. Prevalence of the Ser217Leu Variant of the ELAC2 Gene and Its Association with Prostate Cancer in Population of the Littoral Region of Cameroon. *Prostate Cancer*. 2019 Jun 19;2019:5974928. <https://doi.org/10.1155/2019/5974928>
21. Cattaneo F, Venesio T, Molatore S, Russo A, Fiocca R, Frattini M, Scovassi AI, Ottini L, Bertario L, Ranzani GN. Functional analysis and case-control study of-160C/A polymorphism in the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188

- the E-cadherin gene promoter: association with cancer risk. *Anticancer Research*. 2006;26: 4627-32. PMID: 17201188
22. Hasnain I, Sharmin A, Hossain MA, Bellah SF, Rahman MM, Kadir MS, Sultana S, Mazid MA, Rahman MM. Genetic Polymorphisms in CDH1 and Exo1 Genes Elevate the Prostate Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumour Biol*. 2019;41(3):1010428319830837. <https://doi.org/10.1177/1010428319830837>
 23. Qin Z, Li X, Han P, Zheng Y, Liu H, Tang J, Yang C, Zhang J, Wang K, Qi X, Tang M, Wang W, Zhang W. Association Between Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Susceptibility to Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7258. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007258>
 24. Coetzee GA, Ross RK. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):872-3. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.872>
 25. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, Lucia MS, Pfister S, Hedlund TE, Upadhy P. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1992;52(3):515-20. PMID: 1370648
 26. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
 27. Daremipouran MR, Beyene D, Apprey V, Naab TJ, Kassim OO, Copeland Jr RL, Kanaan YM. The Association of a Novel Identified VDR SNP With Prostate Cancer in African American Men. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(4):245-255. <https://doi.org/10.21873/cgp.20129>
 28. Liu S, Cai H, Cheng W, Zhang H, Pan Z, Wang D. Association of VDR Polymorphisms (Taq I and Bsm I) With Prostate Cancer: A New Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0300060516668939>
 29. Оськина Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л. Исследование влияния полиморфных замен в гене рецептора витамина D на риск развития рака предстательной железы в Западно-Сибирском регионе РФ. *Российский биотерапевтический журнал*. 2012;10(3):67-70. eLIBRARY ID: 18884831
 30. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2539-44. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
 31. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2853-2858. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2853>
 32. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a metaanalysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
 33. Huang S, Wu F, Luo M, Ma L, Gao K, Li J, Wu W, Huang S, Yang Q, Liu K, Zhao Y, Li L. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056722>
 34. Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association Between the GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-
 22. Hasnain I, Sharmin A, Hossain MA, Bellah SF, Rahman MM, Kadir MS, Sultana S, Mazid MA, Rahman MM. Genetic Polymorphisms in CDH1 and Exo1 Genes Elevate the Prostate Cancer Risk in Bangladeshi Population. *Tumour Biol*. 2019;41(3):1010428319830837. <https://doi.org/10.1177/1010428319830837>
 23. Qin Z, Li X, Han P, Zheng Y, Liu H, Tang J, Yang C, Zhang J, Wang K, Qi X, Tang M, Wang W, Zhang W. Association Between Polymorphic CAG Repeat Lengths in the Androgen Receptor Gene and Susceptibility to Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(25):e7258. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007258>
 24. Coetzee GA, Ross RK. Re: Prostate cancer and the androgen receptor. *J Natl Cancer Inst*. 1994 Jun 1;86(11):872-3. <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.872>
 25. Miller GJ, Stapleton GE, Ferrara JA, Lucia MS, Pfister S, Hedlund TE, Upadhy P. The human prostatic carcinoma cell line LNCaP expresses biologically active, specific receptors for 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Res*. 1992;52(3):515-20. PMID: 1370648
 26. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penney KL, Nimptsch K, Hollis BW, Dupre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin d-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(9):690-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs189>
 27. Daremipouran MR, Beyene D, Apprey V, Naab TJ, Kassim OO, Copeland Jr RL, Kanaan YM. The Association of a Novel Identified VDR SNP With Prostate Cancer in African American Men. *Cancer Genomics Proteomics*. 2019;16(4):245-255. <https://doi.org/10.21873/cgp.20129>
 28. Liu S, Cai H, Cheng W, Zhang H, Pan Z, Wang D. Association of VDR Polymorphisms (Taq I and Bsm I) With Prostate Cancer: A New Meta-Analysis. *J Int Med Res*. 2017;45(1):3-10. <https://doi.org/10.1177/0300060516668939>
 29. Oskina N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of prostate cancer in the West Siberia. *Russian Biotherapeutic journal*. 2012;10(3):67-70. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18884831
 30. Liu D, Liu Y, Ran L, Shang H, Li D. GSTT1 and GSTM1 Polymorphisms and Prostate Cancer Risk in Asians: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2539-44. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0778-z>
 31. Benabdelkrim M, Djeflal O, Berredjem H. GSTM1 and GSTT1 Polymorphisms and Susceptibility to Prostate Cancer: A Case-Control Study of the Algerian Population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(10):2853-2858. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.10.2853>
 32. Gong M, Dong W, Shi Z, Xu Y, Ni W, An R. Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a metaanalysis of 57 studies. *PLoS One*. 2012;7(11):e50587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050587>
 33. Huang S, Wu F, Luo M, Ma L, Gao K, Li J, Wu W, Huang S, Yang Q, Liu K, Zhao Y, Li L. The glutathione S-transferase P1 341C>T polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 28 case-control studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56722. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056722>
 34. Yu Z, Li Z, Cai B, Wang Z, Gan W, Chen H, Li H, Zhang P, Li H. Association Between the GSTP1 Ile105Val Polymorphism and Prostate Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-
 35. Kunsbaeva G.B., Gilyazova I.R., Yankina M.A., Klimentova E.A., Pavlov V.N., Khusnutdinova E.K. Search for Bloom syndrome gene (BLM) mutations in prostate cancer patients.

- Analysis. *Tumour Biol.* 2013;34(3):1855-63. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0727-x>
35. Кунсбаева Г.Б., Гилязова И.Р., Янкина М.А., Климентова Е.А., Павлов В.Н., Хуснутдинова Э.К. Поиск мутаций в гене синдрома Блума (BLM) у пациентов с раком предстательной железы. *Медицинская генетика.* 2016;15(5):7-9. <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-7-9>
36. Davenport L. Men With BRCA2 Should Be Screened for Prostate Cancer. *National Cancer Research Institute (NCRI) 2019 Cancer Conference*; 2019.
- Medical Genetics. 2016;15(5):7-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-5-7-9>

Сведения об авторах

Сергей Александрович Рева – к.м.н.; заведующий отделением онкоурологии и андрологии НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0001-5183-5153

e-mail: sgreva79@mail.ru

Ника Игоревна Кудинова – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0001-8478-6650

e-mail: hamster1@mail.ru

Сергей Владимирович Лапин – к.м.н.; заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0002-4998-3699

e-mail: svlapin@mail.ru

Сергей Борисович Петров – д.м.н., профессор; руководитель НИЦ урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

г. Санкт-Петербург, Россия

ORCID iD 0000-0003-3460-3427

e-mail: petrov-uro@yandex.ru

Information about the authors

Sergey A. Reva – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Oncological Urology and Andrology Division, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0001-5183-5153

e-mail: sgreva79@mail.ru

Nika I. Kudinova – Student, Faculty of the General Medicine, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0001-8478-6650

e-mail: hamster1@mail.ru

Sergey V. Lapin – M.D., Cand.Sc.(M); Head, Laboratory of the Autoimmune Disease Diagnostics, Scientific Medical Center for Molecular Medicine in Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0002-4998-3699

e-mail: svlapin@mail.ru

Sergey B. Petrov – M.D., Dr.Sc.(M); Full Prof.; Head, Research Center of Urology, Pavlov First St. Petersburg State Medical University

ORCID iD 0000-0003-3460-3427

e-mail: petrov-uro@yandex.ru