

АНАЛІЗ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА PSA З МЕТОЮ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Н.І. Вдовіченко, Л.І. Воробйова, Ю.Є. Мікулінський, В.Є. Кульшин
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА

Метою нашого дослідження було визначити наявність вільної мРНК гена PSA у сироватці крові як додаткового діагностичного маркера у хворих з гіперплазією та раком простати. Отримано теоретичні передумови для застосування даного методу при діагностиці раку передміхурової залози.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: рак передміхурової залози, простатичний специфічний антиген, мРНК PSA.

ВСТУП. Проблема раку передміхурової залози (РПЗ) набула на сьогодні особливої актуальності завдяки неухильному зростанню захворюваності та смертності, а також у зв'язку з труднощами своєчасної діагностики. Вірогідність виявлення раку простати у чоловіків віком від 60 до 79 років становить 1-6 (15,6 %). В цілому близько 3 % чоловіків ризикують померти від раку передміхурової залози. У зв'язку з введенням у повсякденну практику діагностики пухлинного маркера – простатоспецифічного антигену (ПСА) значно збільшилася частота виявлення безсимптомних форм раку простати. Однак ПСА не є суто специфічним маркером для раку передміхурової залози, зростання його рівня також може спостерігатися при доброякісній гіперплазії та простатиті. Тест на ПСА стає високочутливим тільки при значеннях, більших 20 нг/мл. Для проведення радикального лікування раку простати необхідне виявлення цього захворювання на ранніх стадіях, тоді як більшість випадків локалізованого раку припадає на так звану "сіру зону" зі значеннями ПСА 4-10 нг/мл. З метою збільшення діагностичної цінності тесту на ПСА, особливо при потребі виявлення пухлини на ранніх стадіях, ми вивчали наявність вільної мРНК гена PSA в сироватці крові як додаткового діагностичного маркера [1, 2].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Об'єктом дослідження була сироватка крові чоловіків віком 56-78 років. Кількість обстежуваних – 89 чоловіків. Для визначення концентрації загального ПСА в сироватці крові, а також вільного ПСА (вілПСА) використовували імуноферментні тест-системи. Експресію гена PSA аналізували за допомогою виділення його РНК-продукту

із сироватки крові з наступною зворотною транскрипцією, поєднаною з полімеразно-ланцюговою реакцією (ПЛР) отриманої кДНК (ЗТ-ПЛР) та електрофорезом продукту в агарозному гелі. Отримані результати оцінювали за критерієм Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. На рисунку 1 наведено результати вивчення рівня мРНК PSA у трьох клінічних групах, які були розділені за рівнем ПСА в сироватці крові обстежуваних. До 1-ї групи зі значеннями ПСА, більшими 20 нг/мл, ввійшли хворі на рак передміхурової залози; до 2-ї експериментальної групи з ПСА 10-20 нг/мл – хворі з гіперплазією і можливим раком простати; до 3-ї – клінічно здорові чоловіки з ПСА до 2 нг/мл.

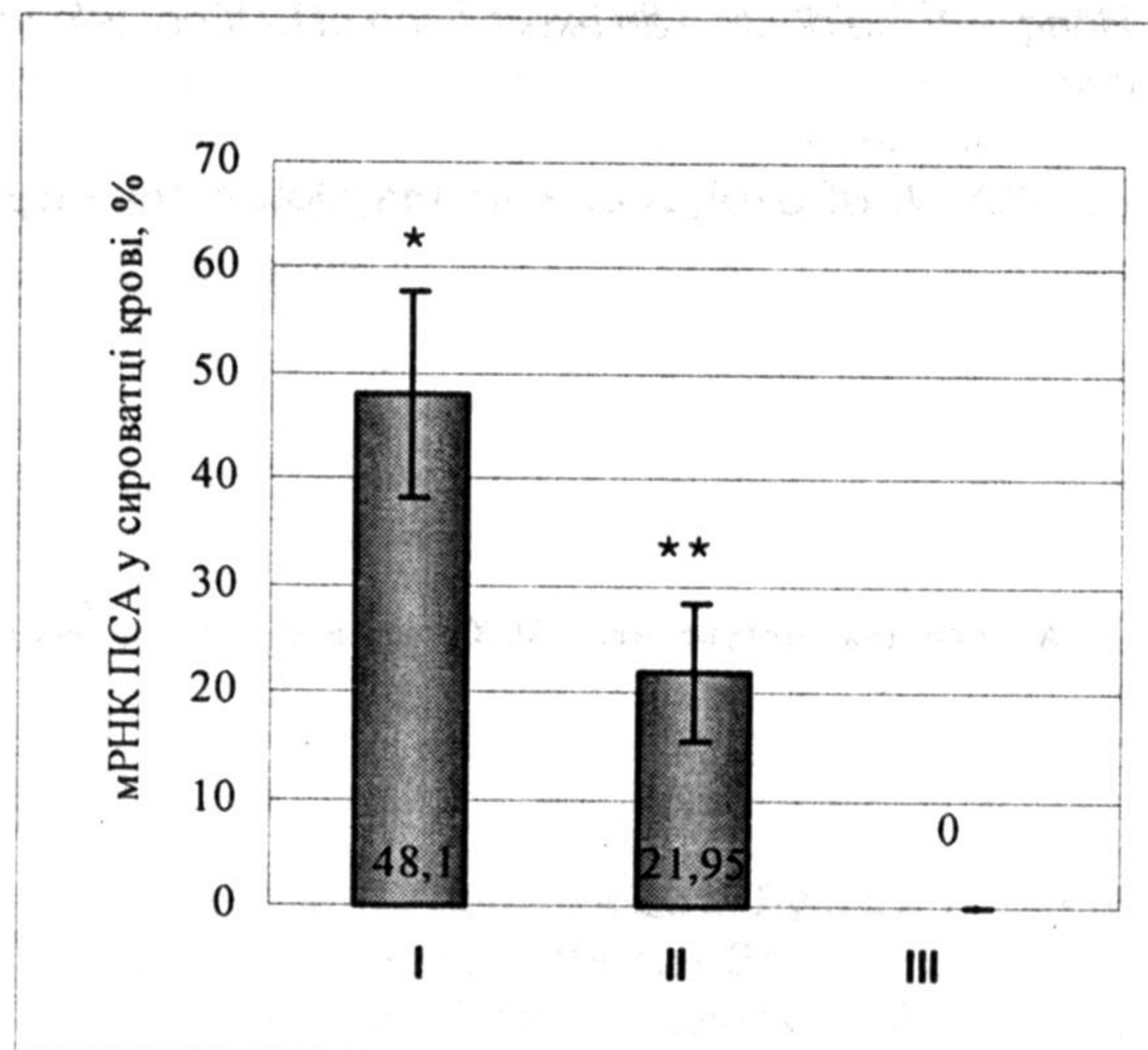


Рис. 1. Наявність мРНК ПСА в сироватці крові пацієнтів трьох клінічних груп: * – результати достовірно відрізняються порівняно з 2 і 3 групами ($p < 0,01$); ** – результати достовірно відрізняються порівняно з 3 групою ($p < 0,05$).

У 1-й групі (ПСА > 20 нг/мл) мРНК PSA було виявлено в 48,1 % випадків, у 2-й (ПСА 10-

20 нг/мл) – у 21,95 %, в контрольній групі здорових чоловіків мРНК PSA у сироватці крові не виявлено.

Ми також проаналізували наявність мРНК у підгрупах з різним співвідношенням вілПСА до загального ПСА. Дослідження проводили на сироватці крові пацієнтів 2-ї групи з рівнем ПСА 10-20 нг/мл. На підставі даного тесту ми виділили три підгрупи: а) вміст вілПСА до 10 % (рак передміхурової залози); б) 10-15 % вілПСА ("сіра зона"); с) 16-25 % вілПСА (доброякісна гіперплазія передміхурової залози).

У підгрупі а рівень мРНК достовірно вищий, ніж в підгрупах б і с, й дорівнює, відповідно, 47,1 % у 1-й підгрупі, 6,3 % у 2-й, в 3-й підгрупі мРНК PSA не виявили. Наведені вище результати представлено на рисунку 2.

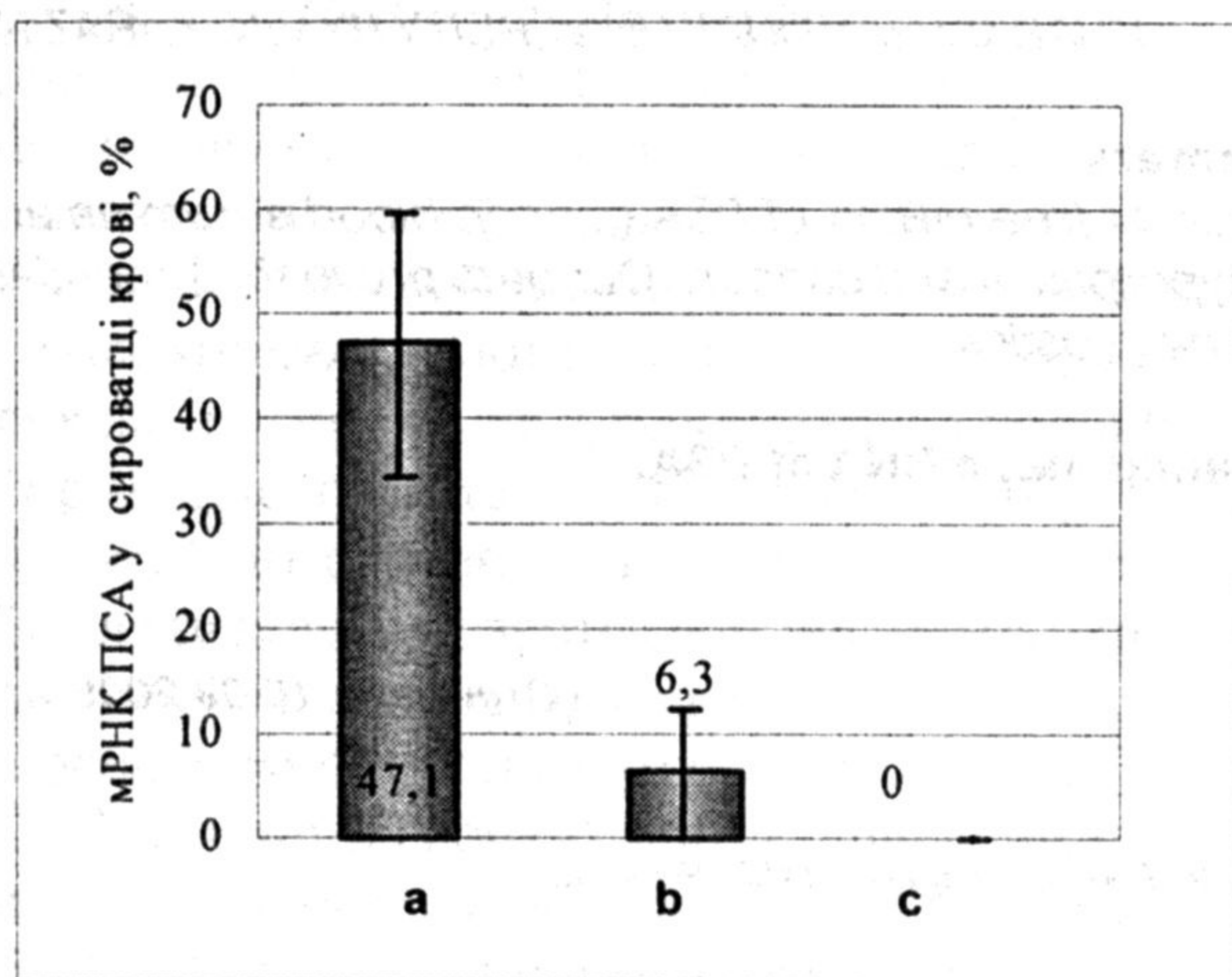


Рис. 2. Наявність мРНК PSA в сироватці крові чоловіків з гіперплазією і можливим раком передміхурової залози (ПСА 10-20 нг/мл): * – результати достовірно відрізняються порівняно з підгрупами б і с ($p < 0,01$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы // Урология и нефрология. – 2003. – № 9. – С. 3-16.
2. Воробьев А.В. Скрининг мужского населения, стандартное обследование пациентов, классификация рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2001. – № 2. – С. 8-16.

Можна припустити, що внаслідок нестійкості мРНК, її швидкої деградації відсоток у 1-й групі (хворі на рак простати) відносно невеликий. Рівень мРНК в сироватці крові пропорційний масі пухлини та наявності метастазів. Відсутність хибнопозитивних результатів свідчить про високу специфічність даного методу.

У роботі [3] ЗТ-ПЛР гена PSA проводили на зразках сироватки крові пацієнтів перед та після простатектомії, які виявилися позитивними в 27 й 12 % випадків відповідно. Також було показано, що передопераційна ЗТ-ПЛР PSA не пов'язана з характеристиками РПЗ і результатом захворювання, а позитивне постопераційне визначення ЗТ-ПЛР PSA асоційоване з екстракапсуляцією пухлини ($p=0,044$) та втягненням сім'яних пухирців у пухлинний процес ($p=0,024$). Крім того, постопераційна ЗТ-ПЛР PSA є незалежним маркером для прогнозування прогресування захворювання ($p=0,027$). Усього було обстежено 214 чоловіків.

Дуже важливо прогнозувати ризик поширення пухлини за межі органа. Саме тому визначення рівня мРНК ПСА може мати значення в післяопераційному моніторингу.

ВИСНОВКИ. У міру малігнізації пухлини ПСА активно надходить з епітеліальних клітин у кров, його концентрація в крові підвищується. При доброякісній гіперплазії не відбувається вираженої перебудови органа зі збільшенням ангіогенезу. В поєднанні з іншими маркерами мРНК PSA можна успішно використовувати для диференційної діагностики РПЗ та гіперплазії.

3. Shariat S.F., Kattan M.W., Song W. Early postoperative peripheral blood reverse transcription PCR assay for prostate-specific antigen is associated with prostate cancer progression in patients undergoing radical prostatectomy // Cancer Research. – 2003. – 63. – P. 5874-5878.

АНАЛИЗ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА PSA С ЦЕЛЬЮ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.И. Вдовиченко, Л.И. Воробьева, Ю.Е. Микулинский, В.Е. Кульшин
ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.Н. КАРАЗИНА

Резюме

Целью нашего исследования было определить наличие свободной мРНК гена PSA в сыворотке крови как дополнительного диагностического маркера у больных с гиперплазией и раком простаты. Получены теоретические предпосылки для применения данного метода при диагностике рака предстательной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы, простатический специфический антиген, мРНК PSA.

ANALYSIS OF PSA GENE EXPRESSION WITH THE PURPOSE OF EARLY PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS

N.I. Vdovichenko, L.I. Vorobyova, Yu.Ye. Mikulinsky, V.Ye. Kulshyn
KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY BY V.N. KARAZIN

Summary

The aim of our research was to detect the presence of free mRNA of PSA gene in blood serum as an additional diagnostic marker in patients with prostate hyperplasia and cancer. Our data prove the potential significance of this method application at prostate cancer diagnostics.

KEY WORDS: prostate cancer, prostatic specific antigene, mRNA of PSA.

Отримано 16.09.2009 р.

Адреса для листування: Н.І. Вдовіченко, вул. Дружби народів, 277, кв. 82, Харків, 61183, Україна.