



# Лабораторная урология

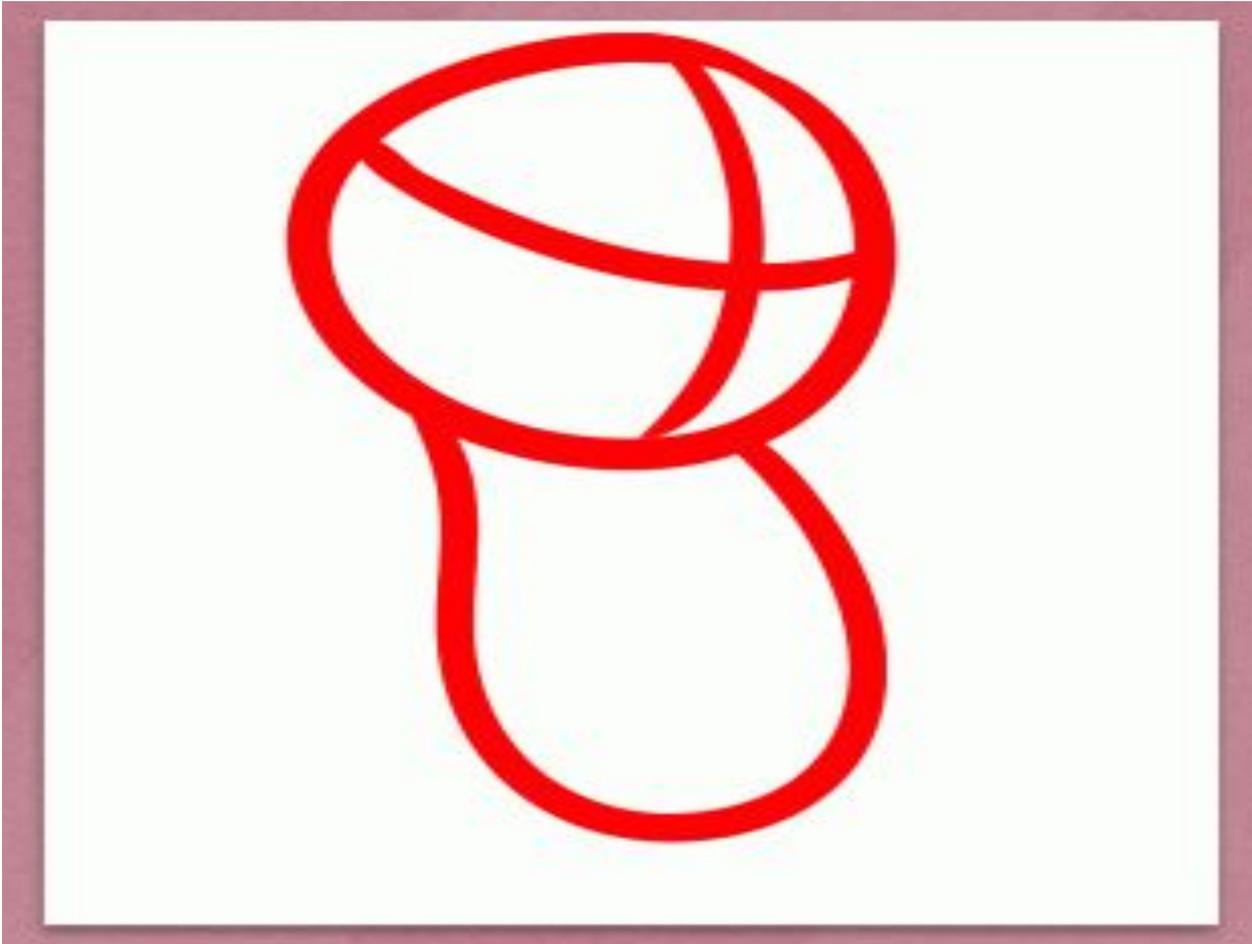
Пушкарь Д.Ю.  
Грановская М.В.  
Говоров А.В.

Урология – системная биология – лаборатория



# Лабораторная урология Почему ?





# Урология и лаборатория NOWADAYS

- Лучший лабораторный маркер – **ПСА and all**
- Высокие технологии у большинства пациентов, требующие **ранней диагностики**
- **Функциональный результат !**
- Преимущества неинвазивного скрининга (моча, прямое выделение **экзосом**, кровь)
- **Новая лаборатория**

# Маркёры в урологии

- Злокачественные опухоли
  - Инфекции
  - Интерстициальный цистит / хроническая тазовая боль / гиперактивный мочевой пузырь
- 
- Генетика / наследственность
  - Фертильность / бесплодие
  - ...

# Маркёры рака простаты - *Персонификация*

- Понимать, кому показана первичная и повторная биопсия простаты
- Отличать опухоли низкого и высокого риска
- Устанавливать стадию заболевания
- Прогнозировать и контролировать эффективность лечения

# Существующие (молекулярные) маркёры

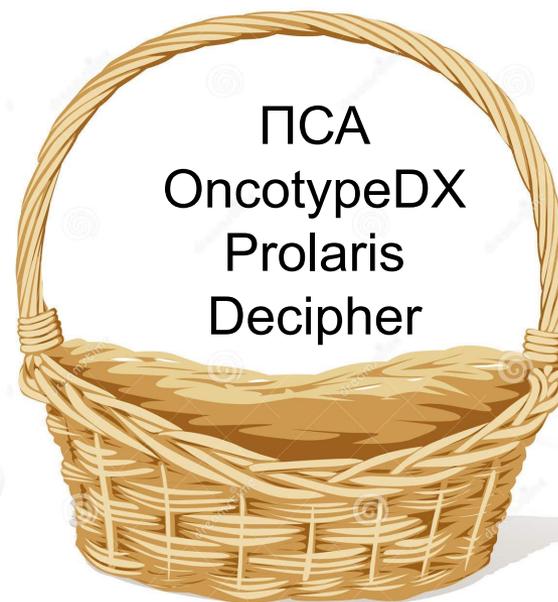
Кому брать  
биопсию?



Кому и когда  
повторять  
биопсию?



Кого нужно лечить,  
а кого можно  
наблюдать?



## Уже есть в арсенале ! (мировая практика)

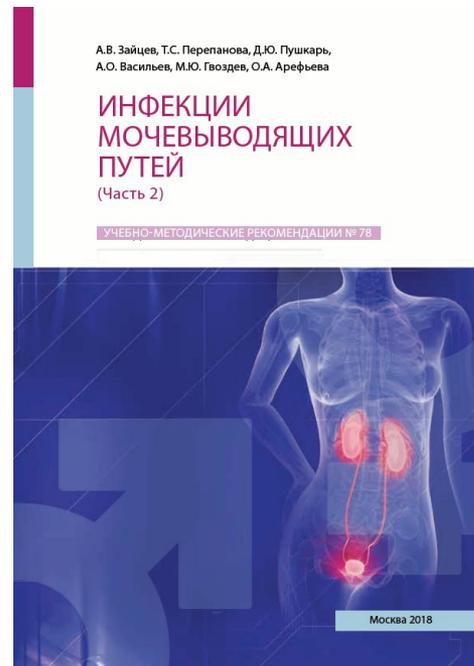
### Emerging PCa biomarkers commercially available

Panel	Manufacturer	Specimen	Description	Clinical usefulness	Approved by FDA
PHI <sup>13,14</sup>	Beckman Coulter	Serum	Measures total PSA, fPSA, and p2PSA	PCa detection and prognosis	Yes
Four-kallikrein panel (4Kscore) <sup>19</sup>	Opko	Serum or plasma	Measures total PSA, fPSA, iPSA, and hK2	PCa detection and prognosis	No*
PCA3 <sup>32</sup>	Hologic	Urine collected after prostate massage	Measures mRNA PCA3 in relation to mRNA PSA	PCa detection. Contradictory results concerning prognosis	Yes
Circulating tumor cells (CellSearch <sup>®</sup> platform) <sup>66</sup>	Janssen Diagnostics	Whole blood	Measures circulating tumor cells on CellSearch platform	Associated with decreased overall survival in metastatic PCa	Yes
OncotypeDX <sup>®</sup> AR-V7 Nucleus Detect <sup>75,77</sup>	Epic Sciences	Whole blood	Measures expression of AR-V7 in the nucleus of circulating tumor cells	To select treatment for CRPC patients	No*

# Общий ПСА Fast facts

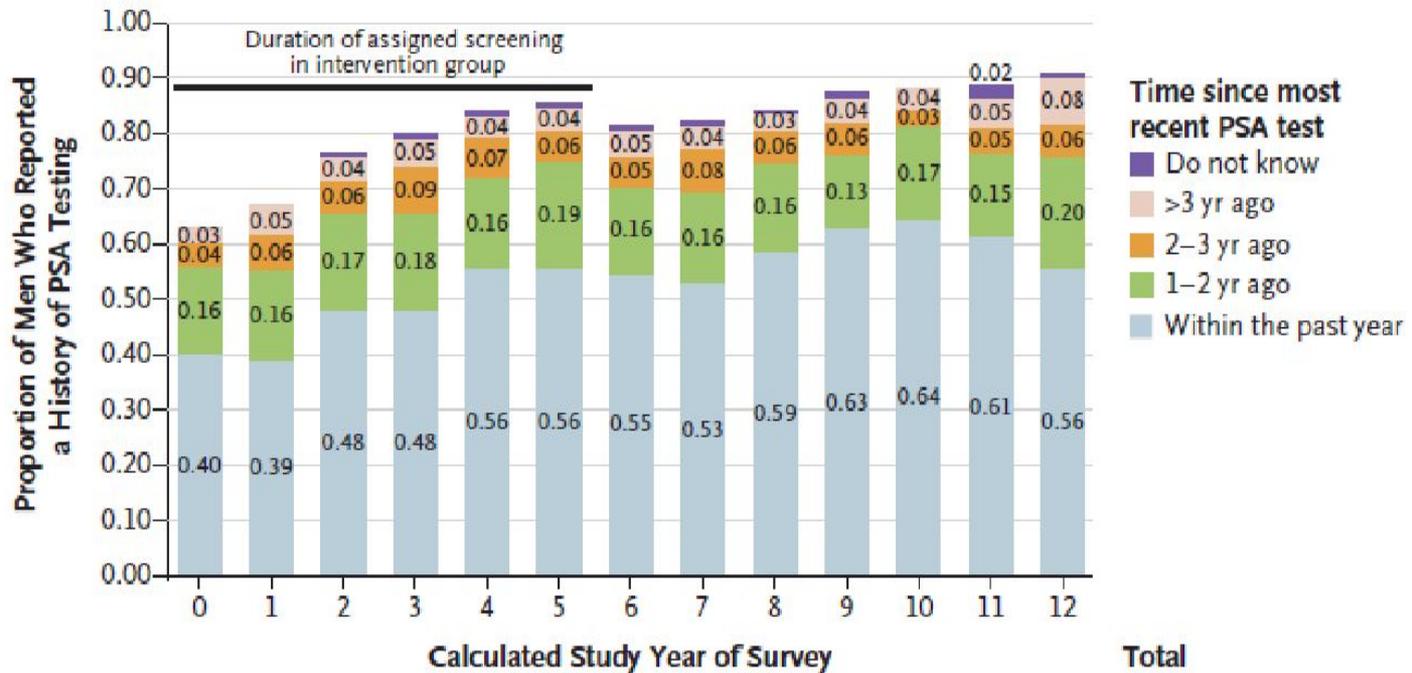
Москва – средний возраст  
первого анализа – 64.5 лет

Бесплатно



# Reevaluating PSA Testing Rates in the PLCO Trial

N ENGL J MED 374;18 NEJM.ORG MAY 5, 2016



## Переоценка частоты определения ПСА в протоколе PLCO

В контрольной группе в течение 1 года до начала исследования общий ПСА сдали 56% мужчин, <3 лет 81%, ≥3 лет 85%, всего ~87%

# Роль ПСА в выборе метода лечения клинически локализованного РПЖ

## 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer

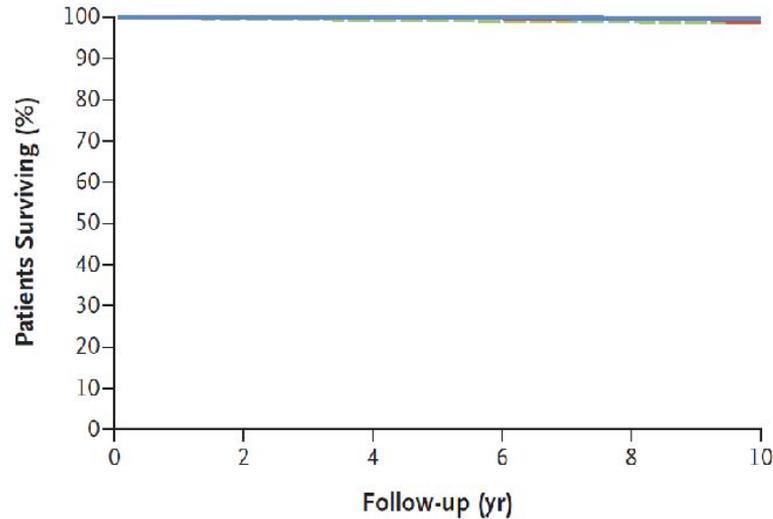
F.C. Hamdy, J.L. Donovan, J.A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, P. Holding,  
M. Davis, T.J. Peters, E.L. Turner, R.M. Martin, J. Oxley, M. Robinson, J. Staffurth,  
E. Walsh, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh,  
H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D.J. Rosario, E. Rowe, and D.E. Neal,  
for the ProtecT Study Group\*

- **ProtecT** = Prostate Testing for Cancer and Treatment
- «Тестирование (проверка) простаты на предмет наличия рака простаты и его лечения»

# Исследование ProtecT

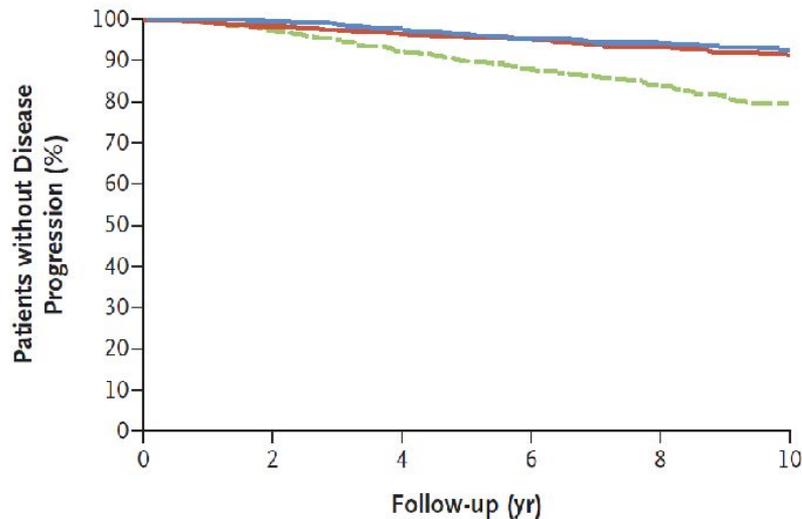
- Смертность от РПЖ одинаковая
- Общая смертность одинаковая
- Частота клинической прогрессии и метастазирования выше при активном наблюдении, чем при РПЭ и лучевой терапии

A Prostate-Cancer-Specific Survival



No. at Risk 1643 1628 1605 1575 1286 746

B Freedom from Disease Progression



No. at Risk 1643 1601 1533 1467 1175 666

## PREDICT prostate cancer aggressiveness v



- Дифференциация молекулярного портрета заболевания на ранних этапах, с целью...
- Предиктивной оценки возможных этапов + молекулярных путей развития заболевания, с целью...
- Выбора разнообразной современной комбинированной терапии.

**Не было учтено !!! – НЕДОПУСТИМО**

# Не было учтено !!! – НЕДОПУСТИМО

## КАК...

абсолютно точно отличить ЛАТЕНТНЫЙ рак от агрессивного?  
найти Биомаркеры,  
повышающие достоверность диагностики?

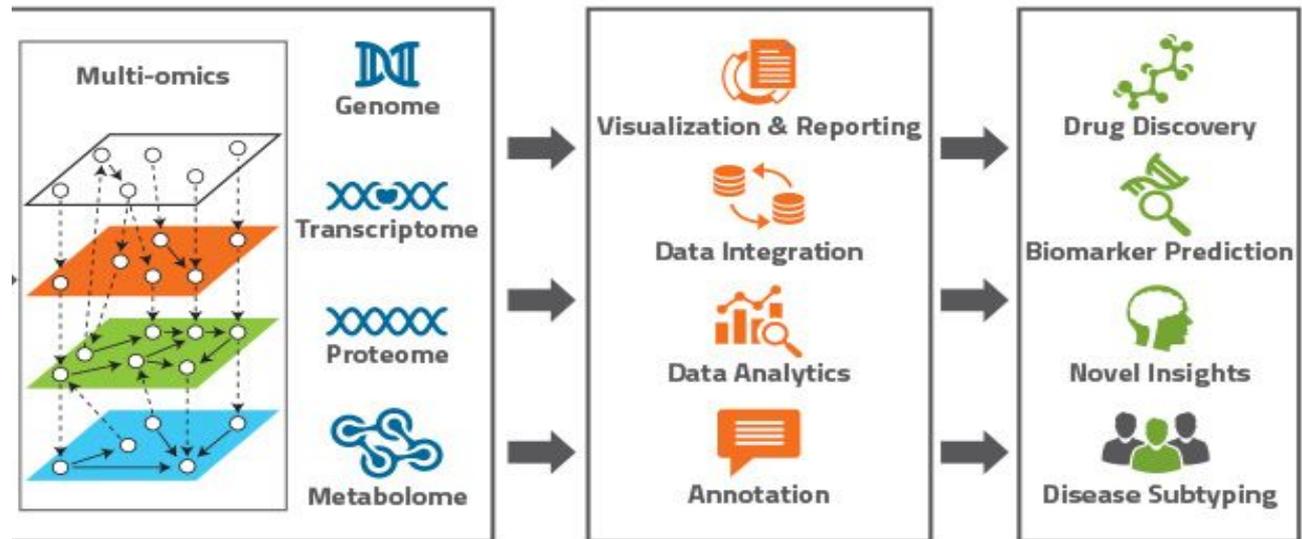
Подойти к заболеванию ИНТЕГРАЛЬНО, обобщив сведения из литературы, наработки молекулярной диагностики и клинической практики.

Multi-layered heterogeneous biological data

Data analysis leveraging Multi-omics platform developed by Persistent

Ready to use actionable insights for various applications

Подход  
УНИВЕРСАЛЕН для  
любого  
онко-(уро)  
логического  
процесса



# **Индекс здоровья простаты** ***(PHI)***

# Роль PHI при первичной биопсии



## Serum Isoform [-2]proPSA Derivatives Significantly Improve Prediction of Prostate Cancer at Initial Biopsy in a Total PSA Range of 2–10 ng/ml: A Multicentric European Study

Massimo Lazzeri<sup>a,\*</sup>, Alexander Haese<sup>b</sup>, Alexandre de la Taille<sup>c</sup>, Joan Palou Redorta<sup>d</sup>, Thomas McNicholas<sup>e</sup>, Giovanni Lughezzani<sup>a</sup>, Vincenzo Scattoni<sup>a</sup>, Vittorio Bini<sup>f</sup>, Massimo Freschi<sup>g</sup>, Amy Sussman<sup>a</sup>, Bijan Ghaleh<sup>c</sup>, Philippe Le Corvoisier<sup>c</sup>, Josep Alberola Bou<sup>d</sup>, Salvador Esquena Fernández<sup>d</sup>, Markus Graefen<sup>b</sup>, Giorgio Guazzoni<sup>a</sup>

- » N = 646, РПЖ - 264 (40.1%)
- » Мультивариантный анализ: p2PSA, %p2PSA & PHI + 6.4%, +5.6% & 6.4% (все p < 0.001)
- » Порог PHI 27.6 - на 15.5% биопсий меньше

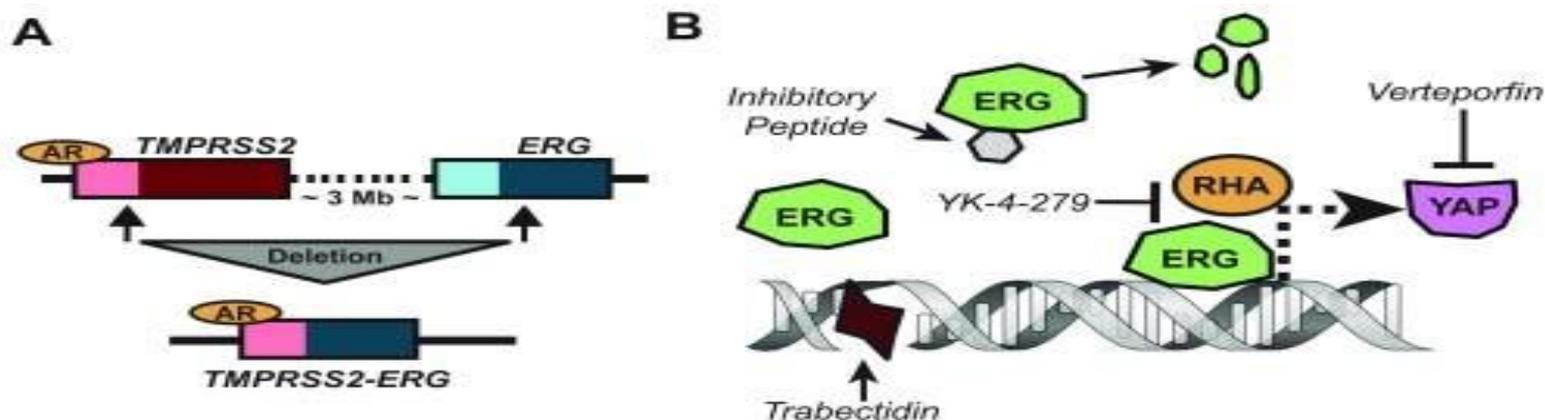
**Вывод:** У пациентов с общим ПСА 2-10 нг/мл, %p2ПСА и PHI - наиболее точные «предикторы» выявления РПЖ при первичной биопсии (более информативные, чем общий ПСА и % своб. ПСА)

# Индекс Здоровья Простаты (PHI) – новое в 2018 году

- PHI + МРТ обеспечивает максимальную достоверность в предсказании наличия клинически значимого рака простаты - с суммой Глисона  $\geq 7$  – **УРА**
- PHI изменяется с течением времени, и на основании его динамики можно принимать решение о том, кому показана повторная биопсия простаты (**а где геномные абберации**)
- PHI информативен и при значении общего ПСА  $> 10$  нг/мл (Европейский протокол «PROMetheus») – **недостаток**

# АНАЛИЗ КРОВИ – DREAMHOUSE ?

## СТС – анализ ...



( **A** ) «Спайка» фактора транскрипции андрогенного рецептора (AR) – ETS с онкогеном ERG, в результате делеции участка 3 Mb на хромосоме 21. Это «ставит» мощный промотер экспрессии AP upstream онкогена ERG.

(анализ крови на траскрипт)

( **B** ) Анти-ERG терапия. Ингибиторные – пептиды препятствуют «посадке» ERG на ДНК и дестабилизируют сам ERG-белок. Вертепрофин блокирует белок YAP1 - downstream партнер ERG. YK-4-279 блокирует связывание ERG с РНК-хеликазой (RHA), останавливая транскрипцию. И Трабектидин садится на малую бороздку ДНК в месте посадки ERG, препятствуя связыванию последнего с сайтами начала транскрипции.

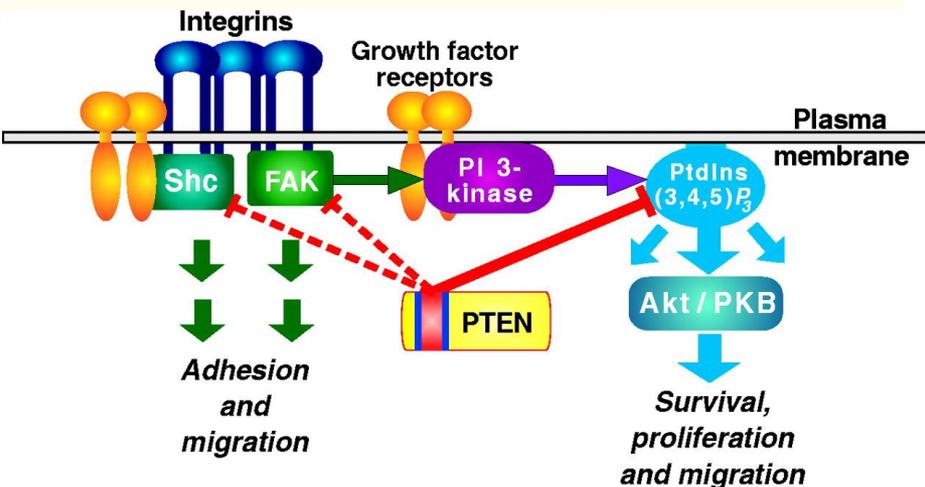
### Common genomic aberrations in primary prostate cancer.

Gene	Primary tumors altered, percentage	Type of mutation
ETS family <sup>a</sup>	62	Fusion/Amp
<i>ERG</i>	46	Fusion
<i>PTEN</i>	17	Homdel/Mut
<i>SPOP</i>	11	Mut
<i>TP53</i>	8	Homdel/Mut
<i>MYC</i>	7	Amp
<i>AR</i>	1	Amp
<i>RBI</i>	1	Homdel/Mut

Значимое взаимодействие наблюдается между ERG и PTEN – мутантными опухолями: в 22% опухолей с диким типом PTEN, мутирован ERG.

Пациенты с данными мутациями, с большей вероятностью развивают метастатический резистентный к кастрации рак предстательной железы.

Данное исследование доказывает, что уже на этапе с виду безобидной и курабельной первичной опухоли пациенты должны быть стратифицированы на разные группы: несущие мутацию и дикий тип.



**PCA3**

# Сравнение маркёров

## Head-to-Head Comparison of Prostate Health Index and Urinary PCA3 for Predicting Cancer at Initial or Repeat Biopsy

Vincenzo Scattoni,\* Massimo Lazzeri,† Giovanni Lughezzani,† Stefano De Luca, Roberto Passera, Enrico Bollito, Donato Randone, Firas Abdollah, Umberto Capitanio, Alessandro Larcher, Giuliana Lista, Giulio Maria Gadda, Vittorio Bini, Francesco Montorsi and Giorgio Guazzoni



» N = 211, первичная биопсия – 116, повторная – 95

	AUC	p
PHI	0.70	
PCA3	0.59	0.043
Общий PSA	0.56	0.002
f/t PSA	0.60	0.037

» PHI превосходит PCA3 в отношении предсказания риска наличия РПЖ при первичной (AUC 0.69 vs 0.57) и повторной биопсии (AUC 0.72 vs 0.63)

# Хорошие результаты в комбинации

## Urine *TMPRSS2:ERG* Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment

Scott A. Tomlins<sup>a,b,c,\*</sup>, John R. Day<sup>d</sup>, Robert J. Lonigro<sup>a,c</sup>, Daniel H. Hovelson<sup>e</sup>,



- » Сочетанное определение и анализ *TMPRSS2:ERG* и PCA3 (помимо общего ПСА / калькулятора риска PCPT) достоверно улучшает возможность прогнозировать наличие РПЖ / РПЖ высокой степени злокачественности при биопсии
- » Комбинированный тест = **Mi-Prostate Score**

# РСАЗ – теперь российский тест



Сертификат соответствия SMK требованиям ISO 13485:2003, выданный органом по сертификации «Русский Регистр»

Сертификат соответствия SMK требованиям ISO 13485:2003, выданный Ассоциацией по сертификации IQNet



Сертификат соответствия SMK требованиям ISO 9001:2008, выданный органом по сертификации Бюро Веритас (Bureau Veritas)

Сертификат подтверждения соответствия наборов реагентов «Тест-SRY плюс» и «Тест-SRY» требованиям Директивы 2001/95/ЕС, выданный авторизованным представителем ООО «ТестГен» в ЕС - Obelis



# РСА3 – теперь российский тест



## Онкология: «Проста-тест»



### ТестГен: Компания



1. В отличие от анализа уровня ПСА в крови обладает специфичностью именно по отношению к онкологическим процессам в предстательной железе

2. В отличие от биопсии является неинвазивным, процедура взятия материала не влечёт осложнений и последствий

3. В отличие от УЗИ, ТРУЗИ, МРТ, КТ не требует дорогостоящего оборудования и квалифицированного персонала, тест РСА3 может проводиться лаборантом в любой ПЦР



# РСАЗ – теперь российский тест

Молекулярные маркеры рака предстательной железы: оптимизация неинвазивной диагностики

---

DOI: 10.29296/24999490-2018-03-03

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.65-006.6-07:577.21

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОПТИМИЗАЦИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Е.И. Суркова<sup>1</sup>, кандидат биологических наук,  
М.Г. Гордиев<sup>2</sup>, Д.А. Викторov<sup>3</sup>, кандидат биологических наук,  
А.Г. Никитин<sup>4</sup>, кандидат биологических наук, А.Н. Тороповский<sup>3</sup>, кандидат медицинских наук  
<sup>1</sup>«ТестГен», Российская Федерация, 432072, Ульяновск, 44-й проезд Инженерный, д. 9;

*Вестник медицинского института «РГЛВИЗ», № 1, 2018 г.*

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПЫТАНИЯ НАБОРА РЕАГЕНТОВ  
ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ мРНК ГЕНА РСАЗ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ  
ЕГО ЭКСПРЕССИИ МЕТОДОМ ДВУСТАДИЙНОЙ ОТ-ПЦР-РВ (ПРОСТА-ТЕСТ)  
ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ IN VITRO  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

© 2018 А.Н. Тороповский<sup>1</sup>, А.Г. Никитин<sup>2</sup>, М.Г. Гордиев<sup>3</sup>, Д.А. Викторov<sup>1</sup>,  
Л.М. Мухаметханова<sup>1</sup>, О.Н. Павлова<sup>4</sup>

**4Kscore**

# 4Kscore

- 4 простатоспецифических калликреина (сыворотка крови) + сочетание с клиническими данными = индивидуальный % риска наличия клинически значимого РПЖ (с суммой Глисона  $\geq 7$ )
- Общий ПСА + свободный ПСА + интактный ПСА + калликреиноподобная пептидаза 2 типа

## **A Four-kallikrein Panel Predicts High-grade Cancer on Biopsy: Independent Validation in a Community Cohort**

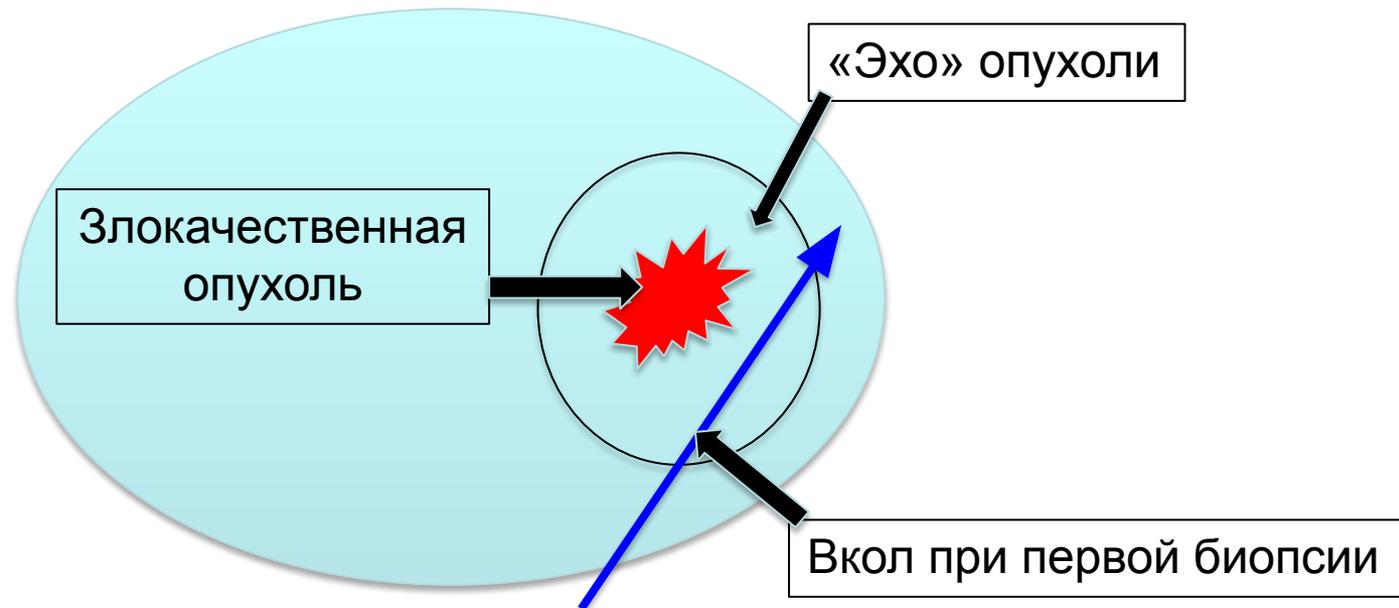
*Katharina Braun<sup>a</sup>, Daniel D. Sjoberg<sup>b</sup>, Andrew J. Vickers<sup>b</sup>, Hans Lilja<sup>c,d,e,\*</sup>, Anders S. Bjartell<sup>e</sup>*

# SelectMDx

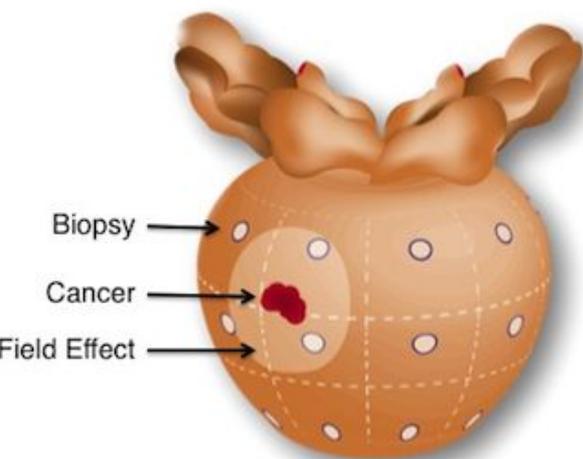
- Исследование мочи для отбора пациентов на первичную биопсию простаты
- Оценка экспрессии HOXC6 и DLX1 mRNA в сочетании с традиционными клиническими факторами: ПСА и ПСА D, ПРИ, возраст, семейный анамнез, биопсия в анамнезе
- Оценка риска выявления клинически значимого РПЖ (высокой степени злокачественности)
- Персонализированный профиль риска, NPV 98% (!) для низкодифференцированного РПЖ

# ConfirmMDx

- «Нормальная» ткань под микроскопом при биопсии, или высокая ПИН / ASAP
- Эпигенетическое «эхо» вокруг пропущенной опухоли
- Исследование ткани биопсии, взятой  $\leq 24$  мес. методом гиперметилирования (GSTP1-DNA, APC-апоптоз, RASSF1) – NPV 90%



## Эпи-геном – Часть Транскриптома



В обсуждении геномного ландшафта мы с Вами видели, что большая мутационная нагрузка выпадает на факторы транскрипции.

ВОПРОС: Что обеспечит им доступ к нужным участкам ДНК?

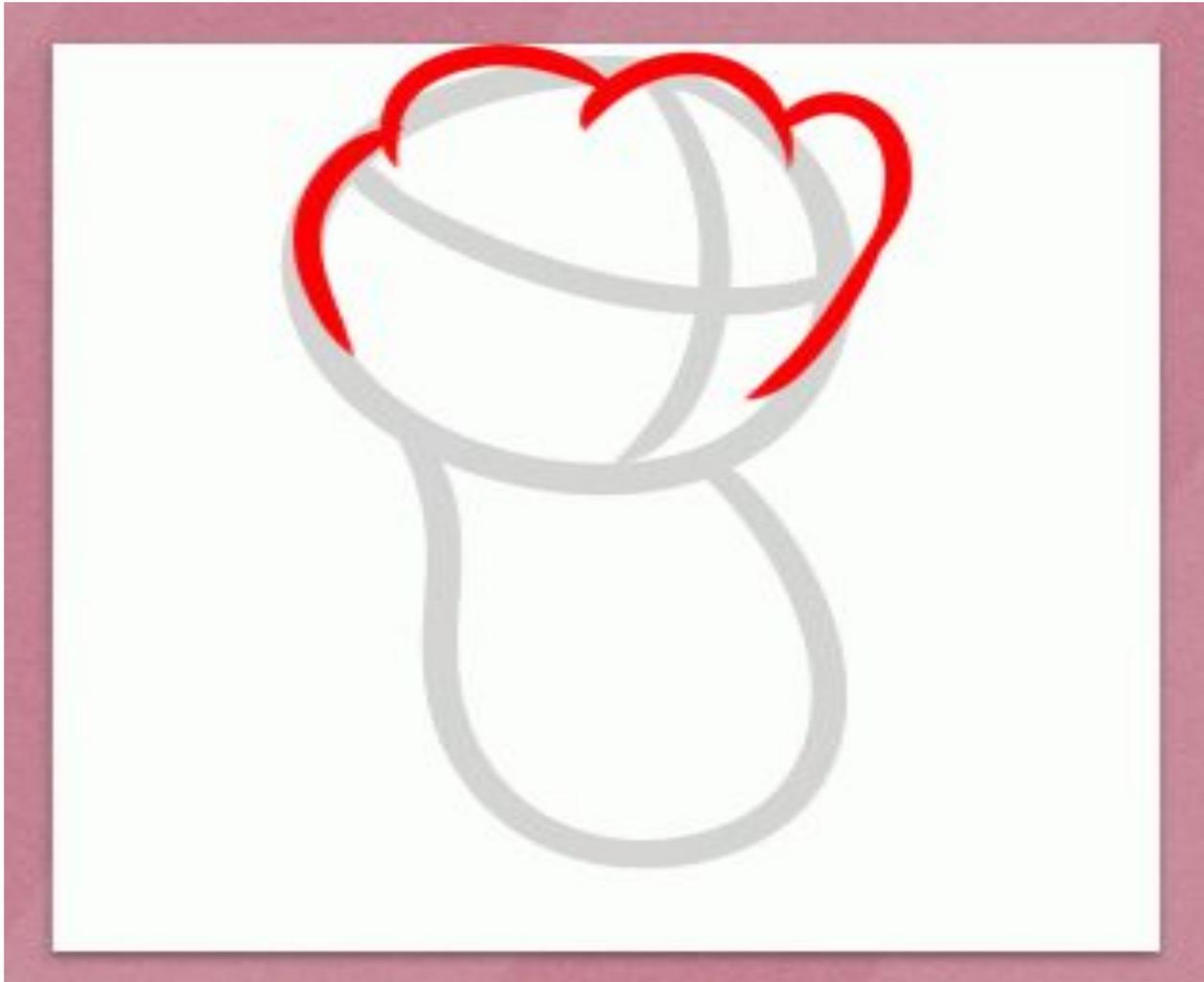
ОТВЕТ: Изменение рисунка метилирования ДНК = > доступ к ранее закрытым промоторным областям генов.

Эпигенетический тест - детекция участков метилирования с помощью methylation specific PCR (MSP).

Тест на метилирование ДНК был доказан в более чем 43 клинических исследованиях. GSTP1 – наиболее распространенный эпигенетический маркер.

# Исследования продолжаются

- **Oncotype DX<sup>®</sup> GPS** – оценка агрессивности РПЖ при малом объёме опухоли при биопсии: выбор между наблюдением и активным лечением
- **Prolaris<sup>®</sup>** – оценка циклов прогрессии 31 гена; прогнозирование раково-специфической смертности, вероятности БХР после РПЭ: лучшая стратификация риска для выбора метода лечения
- **Decipher<sup>®</sup>** – принятие решения об адъювантной или сальважной терапии после РПЭ, оценка риска метастазирования в течение 5 лет





Интерстициальный цистит / хроническая  
тазовая боль / инфекции / ГАМП,  
уротелиальный рак

# Интерстициальный цистит / хроническая тазовая боль

- Цель – найти простой, не инвазивный диагностический тест для IC/BPS
- Выявить пациенток с BPS, идентифицировать специфические подгруппы и дифференцировать их с пациентками, страдающими недержанием мочи / гиперактивным мочевым пузырем
- Среди изученных маркеров APF является лучшим и специфичным кандидатом для диагностики IC/BPS
- Тест изучался в NIDDK и требуется дальнейшее его исследование в разных лабораториях мира
- Роль биомаркеров может быть определена лишь в больших, мультицентровых исследованиях

**Table 14.1** Selected urinary markers reported in BPS

Urine marker	References
<i>Antiproliferative and growth factors</i>	
Antiproliferative factor (APF)	[10, 15, 16, 19]
Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)	[16, 17, 19]
Epidermal growth factor (EGF)	[17, 17, 19]
Insulin-like growth factor (IGF-1)	[17]
Insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP-1)	[17]
Nerve growth factor (NGF)	[36, 74–76]
<i>Markers related to urothel/mucus layer</i>	
Glycosaminoglycans	[17, 22–24]
Glycoprotein-51	[20, 21, 25]
MUC-1 glycoprotein	[17]
Hyaluronic acid	[17, 24, 26]
<i>Inflammatory mediators</i>	
Histamine	[31, 37, 38, 51]
Methylhistamine and 1,4-MIAA	[17, 34, 37, 39, 51]
IL-6	[17, 19, 47–49, 51]
IL-8	[17, 19, 49]
IL-1	[17, 50]
IL-2	[49]
Eosinophil cationic protein (ECP)	[45]
Eosinophil protein X (EPX)	[46]
Leukotriene E <sub>4</sub> (LTE <sub>4</sub> )	[46]
Substance P	[64, 70]
Major basic protein (MBP)	[33]
PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> , PGF <sub>2α</sub> , TNF-α, thromboxane B <sub>2</sub>	[33, 47]
<i>Marker of nitric oxide activity</i>	
NO gas	[52–54]
NO synthase	[55–57]
c-GMP	[17, 19, 56]
<i>Others</i>	
Tamm–Horsfall protein	[82–84]
Tryptase	[35]

# The role of urinary markers in the assessment and follow-up of lower urinary tract disorders: A literature review

Prog Urol.  
2015;25(4):188-99

B. Peyronnet <sup>a, b, g</sup> ✉, C. Bendavid <sup>c</sup>, A. Manunta <sup>a, b</sup>, M. Damphousse <sup>b, d</sup>, C. Cheensse <sup>b, d</sup>, C. Brochard <sup>b, e</sup>, E. Castel-Lacanal <sup>f</sup>, L. Siproudhis <sup>b, e</sup>, K. Bensalah <sup>a</sup>, X. Gamé <sup>g</sup>

- Фактор роста нервов (Nerve Growth Factor, NGF) является наиболее изученным и перспективным маркером при изучении гиперактивного мочевого пузыря (OAB) и нейрогенной гиперактивности детрузора (NDO)
- В большинстве исследований уровни содержания в моче АТФ (ATP), простагландина E2 (PGE2), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) и некоторых цитокинов были повышены у пациентов с NDO или OAB
- Epidermal Growth Factor (EGF), Heparin-Binding EGF (HBEGF) и Antiproliferative Factor (APF) – наиболее изученные мочевые маркеры при интерстициальном цистите
- Существенное увеличение (EGF APF) или снижение (HBEGF) выявлено в случаях интерстициального цистита (по сравнению с контрольной группой здоровых людей)
- Содержание в моче N-terminal-telopeptide (NTx) может быть предиктором неудач при установке mid-urethral sling

## Urinary Metabolomics Identifies a Molecular Correlate of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome in a Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network Cohort



EBioMedicine 7  
(2016) 167–174

Kaveri S. Parker<sup>a,b,c</sup>, Jan R. Crowley<sup>c</sup>, Alisa J. Stephens-Shields<sup>f</sup>, Adrie van Bokhoven<sup>h</sup>, M. Scott Lucia<sup>h</sup>, H. Henry Lai<sup>d,e</sup>, Gerald L. Andriole<sup>d</sup>, Thomas M. Hooton<sup>g</sup>, Chris Mullins<sup>i</sup>, Jeffrey P. Henderson<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Center for Women's Infectious Diseases Research, Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO, United States

<sup>b</sup> Division of Infectious Diseases, Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO, United States

<sup>c</sup> Department of Internal Medicine, Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO, United States

<sup>d</sup> Division of Urologic Surgery, Department of Surgery, Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO, United States

<sup>e</sup> Department of Anesthesiology, Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO, United States

<sup>f</sup> Department of Biostatistics and Epidemiology, Center for Clinical Epidemiology and Biostatistics, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States

<sup>g</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of Miami School of Medicine, Miami, FL, United States

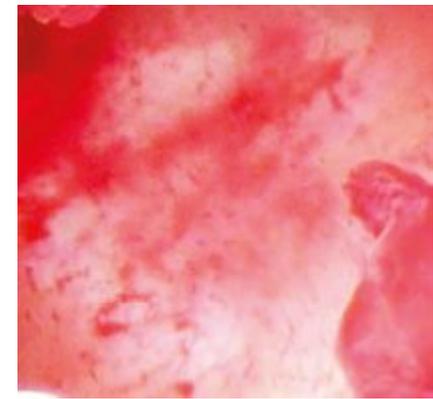
<sup>h</sup> Department of Pathology, University of Colorado, Aurora, CO, United States

<sup>i</sup> Division of Kidney, Urologic, and Hematologic Diseases, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, United States

- В рамках the Multidisciplinary Approach to the Study of Chronic Pelvic Pain (MAPP) Research Network для поиска биохимических маркеров IC/BPS проводилась масс-спектрометрия и изучение профиля метаболитов в моче пациенток с этим заболеванием
- Из кандидатов в маркеры etiocholan-3 $\alpha$ -ol-17-one sulfate (Etio-S), сульфоконъюгированный 5- $\beta$ -восстановленный изомер тестостерона, был отличительным признаком между пациентками с IC/BPS и контрольной группы с чувствительностью и специфичностью >90%
- При IC/BPS уровень Etio-S в моче коррелировал с высокими показателями шкалы симптомов (симптомы, уровень тазовой боли)
- Биохимические изменения Etio-S- сохранялись в течение 3–6 мес. наблюдения

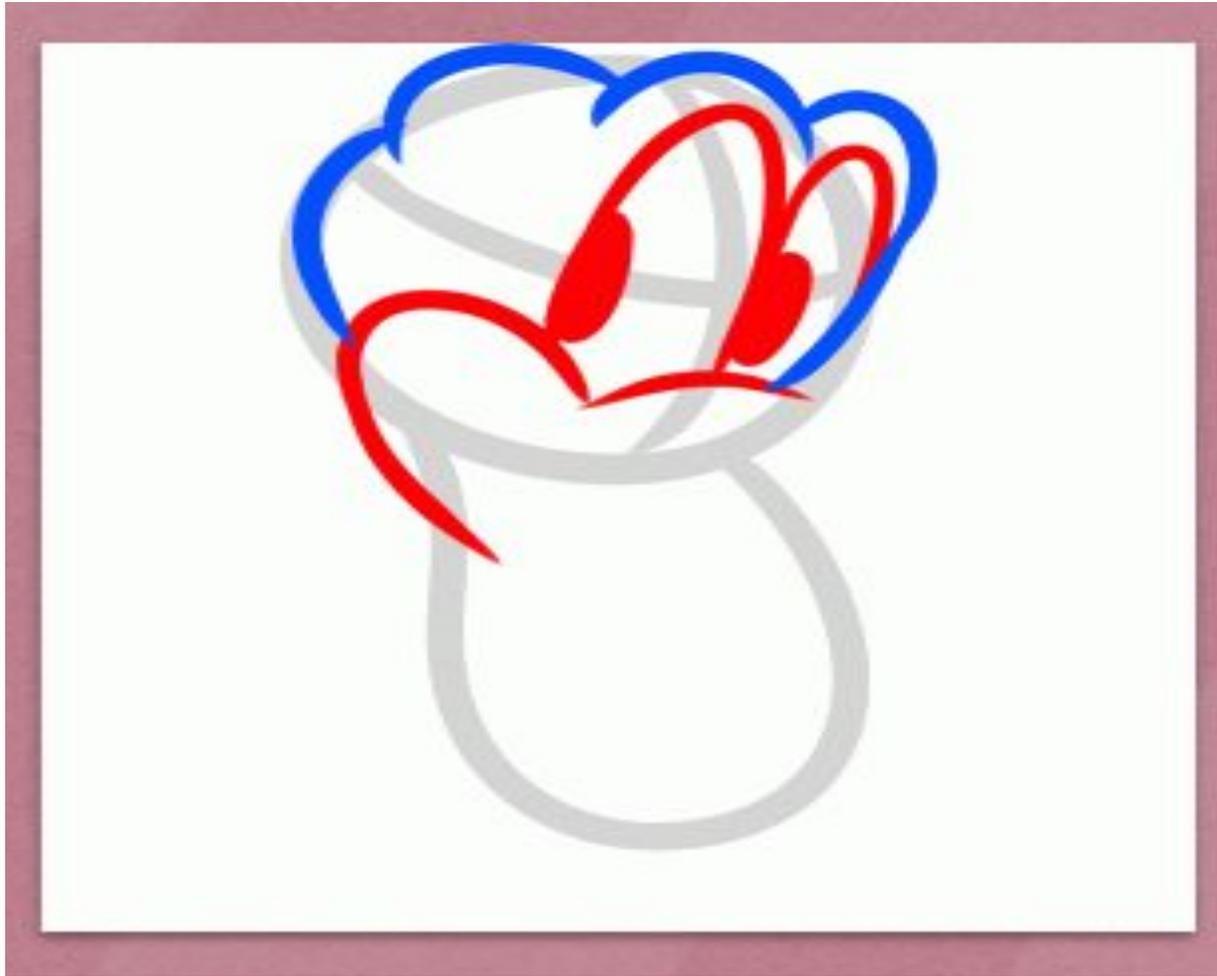
## Molecular pathogenesis of interstitial cystitis based on microRNA expression signature: *miR-320* family-regulated molecular pathways and targets

Takayuki Arai<sup>1,2</sup> · Miki Fuse<sup>3</sup> · Yusuke Goto<sup>1,2</sup> · Kanya Kaga<sup>3</sup> · Akira Kurozumi<sup>1,2</sup> · Yasutaka Yamada<sup>1,2</sup> · Sho Sugawara<sup>1,2</sup> · Atsushi Okato<sup>1,2</sup> · Tomohiko Ichikawa<sup>2</sup> · Tomonori Yamanishi<sup>3</sup> · Naohiko Seki<sup>1</sup>

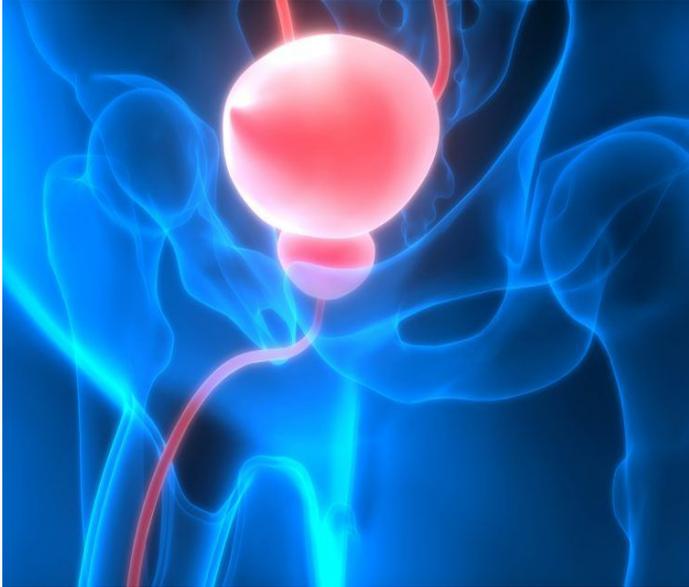


- microRNAs (miRNA) регулирует экспрессию генов в клетках и aberrантная экспрессия miRNAs связана развитием ряда заболеваний человека
- Изучен молекулярный патогенез IC с помощью выявления набора miRNA и оценки их уровня экспрессии в тканях при IC, тканях нормального мочевого пузыря, а также при раке мочевого пузыря
- Выявлено изменение экспрессии 366 miRNAs (экспрессия 203 была снижена, а 163 повышена, соответственно)
- Секвенирование miRNA в образцах ткани позволяет лучше понять молекулярные основы заболевания
- Результаты помогут создать основу для развития новых терапевтических целей при IC

Journal of Human Genetics,  
2018



## Потенциальные Маркеры Уротелиального Рака



75% не-мышечно-инвазивный (Ta, Tis and T1) и  $\frac{1}{4}$  - мышечно-инвазивный. (T2, T3 and T4).

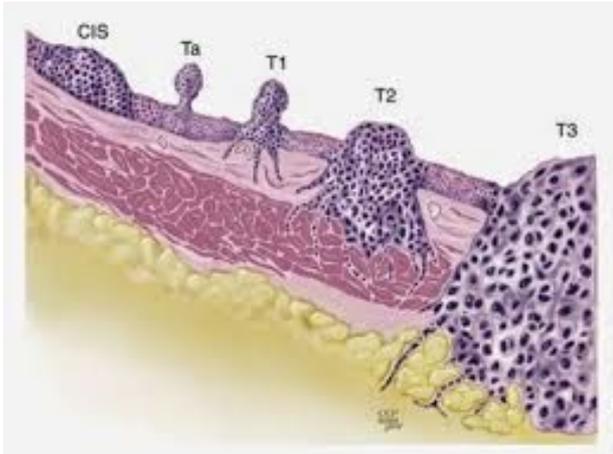
Рецидив и прогрессия не-мышечно-инвазивного рака от 50 до 70% => пациенты нуждаются в пожизненном мониторинге и улучшенной диагностике.

От 20% до 50% других, редких типов уротелиальных раков, локализованных в мочевом пузыре или почечной лоханке, могут спорогрессировать позже в уротелиальный. Поэтому они также требуют постоянного неинвазивного мониторинга.

Золотой стандарт диагностики – цистоскопия, предлагающая до 87% специфичности;

**Несколько видов маркеров находится в разработке.**

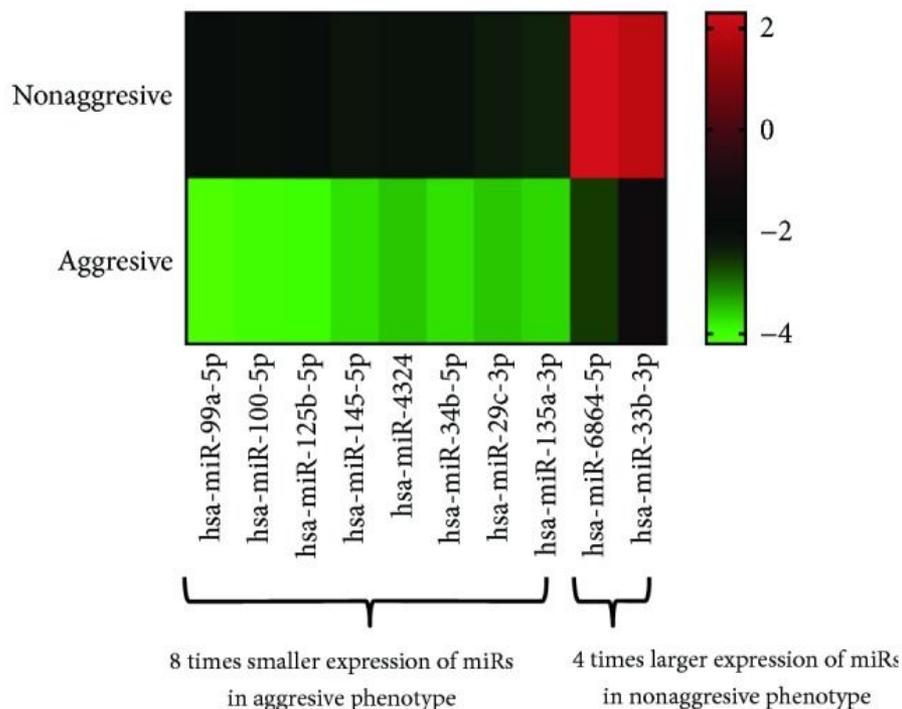
**Белки *SLC2A1*, *GPRC5A* и *KRT17***, заключенные в везикулы, детектируемые в моче пациентов гиперэкспрессированы в pT1 и более продвинутых стадиях рака в 20.6-, 18.2- и 29.5-раз, соответственно. Эти гены позволили обнаружить не-мышечно-инвазивный рак (AUC: 0.56 to 0.64 for pTa, 0.62 to 0.80 for pTis, and 0.82 to 0.86 for pT1) и pT2 и выше мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (AUC: 0.72 to 0.90).



Анализ по подгруппам пациентов позволяет обнаружить ложно-отрицательные – негативные по цитологии случаи рака мочевого пузыря и рецидивирующее заболевание.

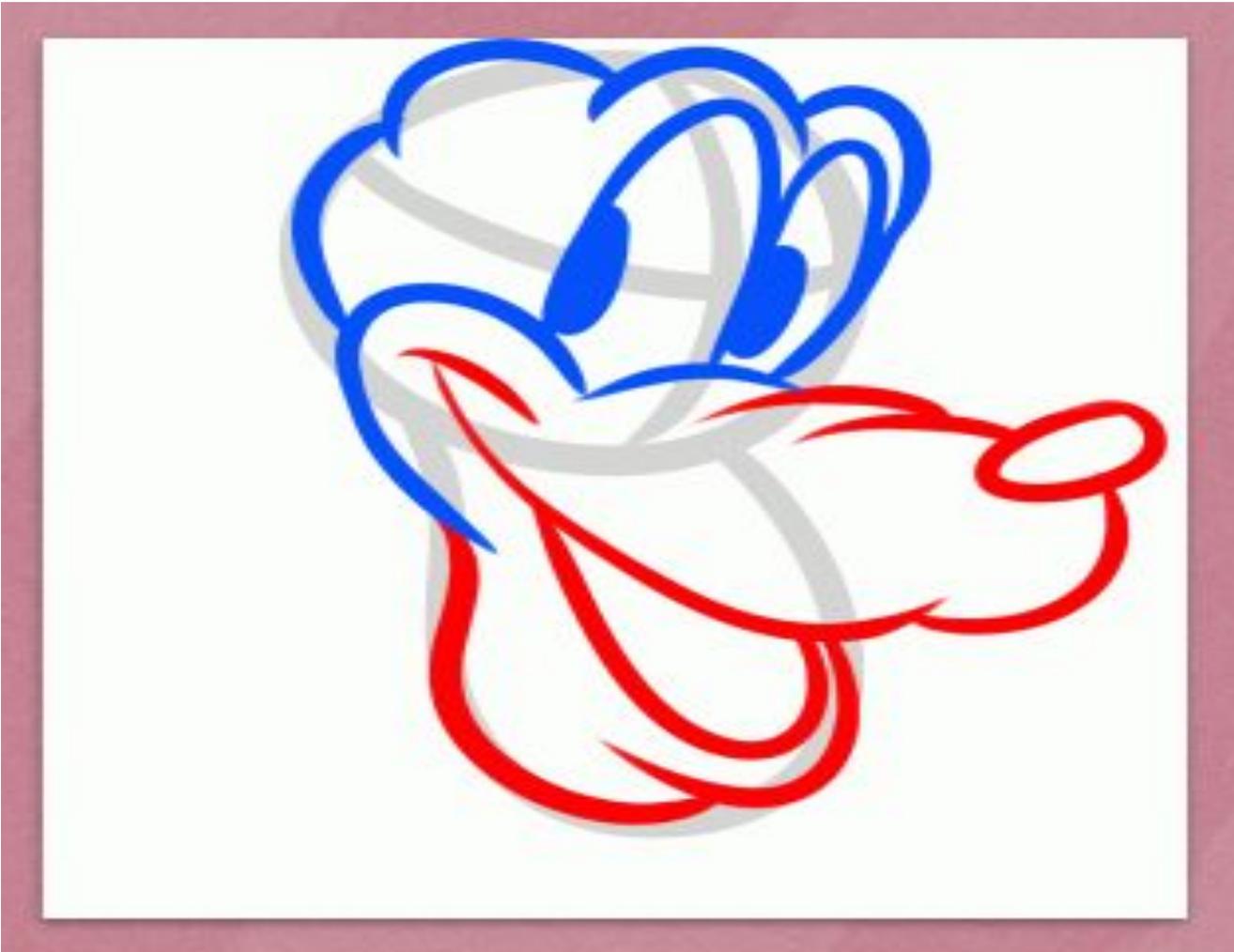
**На данный момент идентифицировано 12 генов – потенциальных маркеров рака мочевого пузыря: *CEACAM7*, *CRH*, *FABP4*, *GPRC5A*, *HSD17B2*, *KRT17*, *LINC00967*, *OLFM3*, *P4HA1*, *SLC2A1*, *TMEM45A* и *TMPRSS4*.**

## «Автограф» микро-РНК – выживание пациентов с уротелиальной карциномой



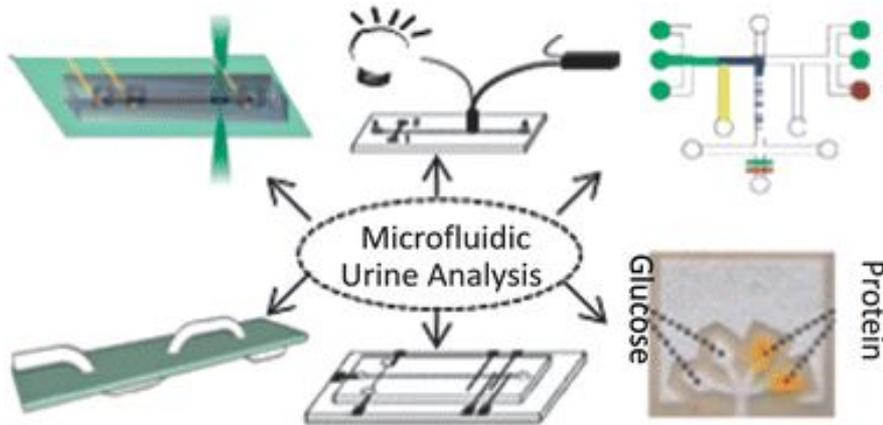
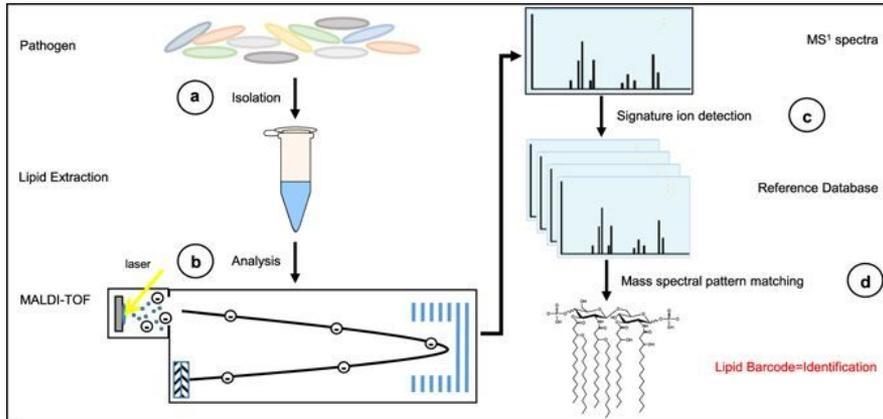
При раке мочевого пузыря обнаружена де-регуляция 9 микро-РНК (hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-4324, hsa-miR-34b-5p, hsa-miR-29c-3p, hsa-miR-135a-3p, and hsa-miR-33b-3p). Это характерно для пациентов с агрессивной формой рака.

6 из 9 микро-РНК ассоциированы с высоким риском прогрессии опухоли (hsa-miR-99a-5p, hsa-miR-100-5p, hsa-miR-125b-5p, hsa-miR-4324, hsa-miR-34b-5p, and hsa-miR-135a-3p) и 3 несли протекторную функцию (hsa-miR-145-5p, hsa-miR-29c-3p, and hsa-miR-33b-3p).



# Новые Технологии Диагностики Мочеполовых Инфекций

Микробиологический посев на чувствительность к антибиотикам занимает от 2-10 дней и требует наличия клинической лаборатории. В то время как эмпирическое назначение антибиотиков повышает резистентность, уменьшая терапевтический выбор и повышая стоимость терапии перебором лекарств.



Необходимы новые диагностические платформы: ДНК / РНК тесты, масс-спектрометрические подходы, кроме того позволяющие прямое тестирование образцов мочи.

Новейшие технологии – биосенсоры, микрофлюидные платформы позволяют высокоскоростное тестирование

# *Маркёры и «лаборатория» в урологии*

- Много новых
- Стоимость
- Чувствительность / специфичность
- Разумные ожидания
- Использование в комплексе (стоимость!)
- *2020 -2030 – меняем ландшафт*

