

**Название проекта:** Поиск новых дифференциально-диагностических маркеров простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени.

**Тематика, актуальность и инновационность исследования:**

Накопленные к настоящему моменту данные генетического, протеомного и морфологического анализа неоплазий в предстательной железе свидетельствуют в пользу предраковой природы простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени и связи канцерогенеза с прогрессирующим накоплением аномалий фенотипа и генотипа. Тем не менее, существует ряд трудностей как в понимании источника развития опухолевого процесса, так и в вопросах *дифференциальной диагностики* неоплазий и состояний, их имитирующих (согласно исследованию Bostwick D.G. and Ma J. гипердиагностика ПИН оставляет 23.9%, кроме того существует ряд злокачественных процессов, имитирующих ПИН высокой степени). Учитывая достижения современной молекулярной биологии в понимании роли генов и их продуктов в жизнедеятельности клетки, особую актуальность приобретает использование знаний протеомики в практических и фундаментальных целях.

Согласно данным Ashida S. et al., проводивших сравнительную гибридизацию на микрочипах, изменения при переходе ПИН в рак заключаются в повышении экспрессии 41 гена и понижении 98. Список с повышенным профилем экспрессии включает в себя *PTOV1*, *EPHA4*, *APOD*, которые, вероятно, вовлечены в регуляцию процессов клеточной адгезии и инвазивного роста. Кроме того, перспективным для изучения является химерный ген *TMPRSS2/ERG* и его продукт – белок ERG. Рядом исследований показана возможность его использования в дифференциальной диагностике ПИН и внутрипротоковой карциномы.

В ходе настоящего исследования планируется впервые изучить экспрессию данных генов альтернативным путем, с помощью иммуногистохимического метода выявления экспрессии белков – продуктов данных генов, на парафиновых блоках. Согласно имеющейся гипотезе, иммуногистохимическое выявление экспрессии данных белков может значительно облегчить дифференциальную диагностику ПИН высокой степени и состояний, её имитирующих. Кроме того, анализ планируется провести на большой популяционной когорте, что также будет осуществлено впервые и позволит транслировать полученные данные в клиническую практику.

**Научный коллектив:**

1. Франк Георгий Авраамович – д.м.н., академик РАН, заведующий кафедрой патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО  
Общее число публикаций 526.
2. Андреева Юлия Юрьевна – д.м.н, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО  
Общее число публикаций -202
3. Завалишина Лариса Эдуардовна – д.б.н., профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО  
Общее число публикаций – 213
4. Аллина Дарья Олеговна – ординатор кафедры патологической анатомии ГБОУ ДПО РМАПО

### **Информация о профильных публикациях и грантах:**

#### Участие в проектах, поддержанных РФФИ:

№ 13-04-12089 Разработка медико-биологических моделей реконструкции органов головы и шеи трехмерными эквивалентами тканей на основе технологий прототипирования

№ 07-04-00800 Вирусы папиллом человека: уротелий мочевого пузыря как возможная мишень их канцерогенного действия

Грант министерства образования и науки в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы: 2012-1.1-12-000-2009 Сравнительное профилирование и молекулярно-генетический анализ метастазов колоректальной аденокарциномы, возникающих в результате гематогенного или лимфогенного метастазирования.

#### Участие в проектах, поддержанных Министерством здравоохранения:

1. Эпидемиологическая программа скрининга HER2 статуса у больных метастатическим раком желудка
2. Эпидемиологическая программа скрининга HER2 статуса у пациенток с раком молочной железы
3. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF

#### Профильные публикации за последние 5 лет:

1. Франк Г. А., Завалишина Л. Э., Кекеева Т.В., Алексахина С.Н., Гарифуллина Т.Р., Иванцов О.А, Митюшкина Н.В., Пфайфер В., Стрелкова Т.Н., Имянитов Е.Н. Первое Всероссийское молекулярно-эпидемиологическое исследование меланомы: результаты анализа мутаций в гене BRAF. Архив патологии. 2014; 3: 65-73.
2. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Аллельные нарушения у пациентов немелкоклеточным раком легкого. Архив патологии. 2013; 2: 3-8.
3. Москвина Л.В., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Петров А.Н., Мальков П.Г. Прогностическая значимость экспрессии молекул адгезии при несветлоклеточных вариантах почечно-клеточного рака. Архив патологии. 2013; 4: 3-8.
4. Франк Г.А., Поддубная И.В., Ягудина Р.И., Борисов Д.А. Результаты «Эпидемиологической программы скрининга HER-2 статуса у больных раком молочной железы» в Российской Федерации. Современная онкология. 2013; 3: 41-48.
5. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Молекулярно-генетические аспекты немелкоклеточного рака легкого. Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. 2013; 5: 56-61.
6. Shikeeva A.A., Kekeeva T.V., Zavalishina L.E., Andreeva Y.Y., Frank G.A. Allelic imbalance in non-small cell lung cancer. European Journal of Human Genetics – 2013 – June; 21 (Supplement 2) – p. 305 (P11.168).
7. Завалишина Л.Э. Методы подготовки материала для генетических исследований в патологоанатомической практике. Руководство для патологоанатомов и молекулярных генетиков/ Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева, Г.А. Франк. М.: 2012.

8. Gisina A.M., Lupatov A.Yu., Karalkin P.A., Yarygin K.N., Mainovskaya O.A., Petrov L.O., Sidorov D.V., Frank G.A. Subpopulation of colorectal adenocarcinoma cells co-expressing CD133 and cancer stem cells markers of other tumours. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012: 1-4.
9. Ю.Ю. Андреева, Л.В. Москвина, Л.Э. Завалишина, Т.В. Кекеева, Н.В. Данилова, П.Г. Мальков, Г.А. Франк. Опухоли предстательной железы. Морфологическая диагностика и генетика: Руководство. М.: РМАПО; 2012.
10. Завалишина Л.Э., Рязанцева А.А., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. HER2-тестирование методами иммуногистохимии, флуоресцентной (FISH) и хромогенной (SISH) in situ гибридизации при раке желудка и пищеводно-желудочного перехода. *Современная онкология*. 2012; 1: 27-31.
11. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Определение возможности таргетной терапии рака желудка. *Архив патологии*. 2012; 4: 21-27
12. Ефремов Г.Д., Завалишина Л.Э., Франк Г.А. Иммуногистохимические методы дифференциальной диагностики протоковых и дольковых карцином in situ молочной железы. *Онкохирургия*. 2012; 2: 26-32.
13. Kekeeva T.V., Ryazantseva A.A., Zavalishina L.E., Andreeva Y.Y., Babenko O.V., Zaletaev D.V., Frank G.A. Analysis of SYT/SSX1 and SYT/SSX2 fusion genes in synovial sarcoma. *Molecular biology*. 2011; 5: 774-779.
14. Kekeeva T.V., Zavalishina L.E., Frank G.A., Zaletaev D.V. Fusion genes and transcripts in neoplasia. *Molecular Biology*. 2011; 5: 728-738.
15. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Анализ молекулярно-генетических изменений для дифференциальной диагностики лейомиосарком и пролиферирующих лейомиом матки. *Молекулярная медицина*. 2011; 6: 38-43
16. Кекеева Т.В., Рязанцева А.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Залетаев Д.В., Бабенко Д.В., Франк Г.А. Комплексная молекулярная диагностика синовиальной саркомы. *Молекулярная медицина*. 2010; 3: 43-47.

#### **Финансово-экономическое обоснование расходов по проекту:**

1. Расходные материалы на общую сумму 221880 руб., в том числе:
    - Антитела моноклональные кроличьи к человеческим ERG (Ets-связанный ген) - 14000руб.
    - Антитела моноклональные мышинные к человеческим Цитокератин, Высокий Молекулярный Вес, клон 34BE12 - 14000руб.
    - Антитела моноклональные кроличьи к человеческим P504S – 14000руб.
    - Антитела моноклональные мышинные к человеческим p63 – 14000руб
    - Антитела Anti-APOD – 23000руб.
    - Антитела Anti-EPHA4 – 28000руб.
    - Антитела Anti-PTOV1 – 28000руб.
    - Система детекции для использования в автостейнере – 80000руб
    - Стекла высокоадгезивные предметные – 6880руб.
  2. Компенсация трудозатрат научному коллективу проекта в количестве 4 человек на сумму 60000руб.
  3. Оплата начислений на фонд оплаты труда – 30,2% - 18120руб.
- ИТОГО РАСХОДОВ: 300000руб.**

#### **Конкурентные преимущества:**

В ходе исследования планируется впервые изучить экспрессию исследуемых генов с помощью иммуногистохимического метода выявления экспрессии белков – продуктов данных генов, на парафиновых блоках. Существующие в настоящее время методы дифференциальной диагностики обладают рядом недостатков (необходимость большего объема материала, трудности в интерпретации результатов, большие материальные затраты). Разрабатываемый метод является более дешевым, нежели альтернативные молекулярно-генетические методы и более адаптируемым к практике лечебных учреждений. Кроме того, анализ на большой популяционной когорте будет произведен впервые, что также даст основания для трансляции полученных данных в практическую медицину.