

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕЛКА HE4 В КАЧЕСТВЕ ОПУХОЛЕВОГО МАРКЕРА

УДК 616-006

*Т.А. Лукинъх, Ю.Г. Лагерева**Клинико-диагностический центр, г. Екатеринбург, Российская Федерация*

Цель исследования — провести анализ литературных данных о возможности использования белка эпидидимиса человека HE4 в качестве нового опухолеассоциированного маркера и оценить влияние внелабораторных факторов на уровень HE4. Материалы и методы: использованы данные зарубежных авторов. Результаты: представлена общая характеристика белка HE4, его предполагаемые функции, влияние физиопатологических факторов на содержание HE4, а также приводятся данные исследований уровня HE4 при опухолях различных локализаций. Заключение: результаты исследований свидетельствуют о возможности использования HE4 как нового онкомаркера не только рака яичников, но и опухолей других локализаций. Обращено внимание на необходимость учета индивидуальных факторов, которые могут повлиять на концентрацию HE4 в сыворотке.

Ключевые слова: белок HE4, диагностика, онкомаркер, рак.

THE USE OF THE PROTEIN HE4 AS A TUMOR MARKER

*T.A. Lukinykh, J.G. Lagereva**Clinical and diagnostic center, Yekaterinburg, Russian Federation*

Purpose of the study: conduct an analysis of literature data on the possibility of using the human epididymis protein HE4 as a new tumor-associated marker and assess the influence of extracolar factors on the level of HE4. Materials and methods: the data of foreign authors were used. Results: the general characteristics of the protein HE4, its intended functions, the effect of physiopathological factors on the content of HE4, and also the data of the level of HE4 in tumors of various localizations are presented. Conclusion: the results of the studies indicate the possibility of using HE4 as a new cancer marker not only for ovarian cancer, but also for tumors of other localizations. Attention is drawn to the need to take into account individual factors that may affect the concentration of HE4 in the serum.

Keywords: protein HE4, diagnostics, oncomarker, cancer.

В настоящее время в диагностике, лечении и выявлении рецидивов злокачественных новообразований широко используется измерение уровня опухолевых маркеров. Интенсивные исследования, направленные на поиск новых опухолеассоциированных белков в тканях злокачественных новообразований, привели к идентификации нового онкомаркера — HE4 (human epididymis protein 4) [8]. HE4 — представитель группы сывороточных кислых белков (whey acidic proteins — WAP), который впервые был идентифицирован в эпителии эпидидимиса человека С. Kirchoff et al. в 1991 г. [21]. Наиболее изученными представителями WAP-семейства белков являются SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) и элафин. Их основной физиологической функцией принято считать ингибирование эластазы нейтрофилов. Но они также являются мощными ингибиторами множества других протеиназ. SLPI и элафин демонстрируют целый ряд других функций иммунной защиты — антибактериальную активность, противовоспалительную активность, способность блокировать репликацию вирусов *in vitro* [23] и т. д. Поскольку HE4 подобен SLPI и элафин, было высказано предположение, что этот белок может проявлять антипротеиназную активность в репродуктивном тракте у мужчин и играть важную роль в процессе созревания спермы [21], хотя эта функция не была доказана. Как и многие онкомаркеры, HE4 не является строго специфичным маркером для какого-либо органа или опухоли. В нормальных взрослых тканях белок HE4 обнаруживается в семявыносящем протоке, железистом эпителии молочной железы и женских половых путей, эпителии респираторного тракта, дистальных почечных канальцев, слизистой оболочке толстой кишки и слюнных железах. Высокий уровень экспрессии mRNA HE4 обнаружен в трахее и слюнной железе. Низкий уровень экспрессии выявлен в предстательной железе, гипофизе, щитовидной железе, легких и почках [22]. В женских репродуктивных органах HE4 обнаружен в эндометриальной и эндоцервикальной железах, фаллопиевых трубах и бартолиновых железах [12]. Bingle L. et al. предположили, что совместная экспрессия HE4, SLPI и элафин в трахее, легких и назальном эпителии говорит о возможной роли HE4 в иммунной защите дыхательных путей [12]. Дисрегуляция баланса протеиназ и антипротеиназ, как полагают, играет определенную роль в развитии многих респираторных заболеваний, в том числе хронической обструктивной болезни легких и муковисцидоза.

Роль HE4 в организме объяснена только частично. Секреторный белок HE4 способствует адгезии опухолевых клеток и их движению. На клеточном уровне HE4 способствует активации рецептора

эпидермального фактора роста и его экспрессии на поверхности клетки. Установлено, что некоторые биологические, поведенческие и др. факторы влияют на уровень HE4 у здоровых женщин. Lowe et al. проанализировали содержание HE4 в постменопаузе при повышенном риске развития рака яичников [22]. Наибольшее влияние на уровень HE4 оказывали возраст обследуемых и возраст наступления менархе. По мнению других исследователей, на уровень HE4 также влияет пол [5]. Как правило, уровень HE4 у здоровых женщин выше, чем у здоровых мужчин, по-видимому, из-за экспрессии HE4 в репродуктивных органах женщины. В исследовании Bolstad et al. продемонстрировано, что у обоих полов уровень HE4 увеличивается с возрастом [5]. Это означает необходимость индивидуального подхода к диагностическому уровню HE4 с учетом возраста обследуемого пациента. Кроме того, концентрация HE4 в сыворотке снижается с увеличением индекса массы тела [5]. Необходимо учитывать также, что средний уровень HE4 у курильщиков на 29% выше, чем у некурящих [5; 29]. Вопрос о том, зависит ли экспрессия HE4 от фазы менструального цикла у здоровых женщин, до сих пор остается спорным. Anastasi et al. зарегистрировали наивысший уровень HE4 в фазе овуляции [2]. Однако различий между фазами у женщин старше 35 лет обнаружено не было. В исследовании Hallamaa et al. [14] значимых изменений в концентрации HE4 между различными фазами менструального цикла также не было выявлено. Что касается влияния менопаузы на уровни HE4, Moore et al. сообщили, что хотя общее среднее значение HE4 у всех женщин в постменопаузе значительно выше, чем в пременопаузе, сравнение между пременопаузальными женщинами в возрасте старше 40 лет и постменопаузальными женщинами моложе 60 лет не выявило достоверного различия [24]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для решения вопроса о вкладе менопаузы и возраста в значение HE4.

Moore et al. измеряли значения HE4 у беременных женщин. Концентрация HE4 была значительно ниже у беременных по сравнению с небеременными женщинами в пременопаузе, но без значительных изменений в течение беременности [24]. Полученные результаты говорят о том, что HE4 может быть надежным маркером рака яичников в течение беременности, в отличие от таких маркеров, как СА125 и альфафетопротеин (АФП), имеющих тенденцию к увеличению в течение беременности [26].

Изменение содержания HE4 при онкологических заболеваниях

Целый ряд исследователей сообщает, что экспрессия HE4 наблюдается в опухолях яичников [15; 27] и некоторых подгруппах аденокарциномы легких [9]. В последнее время в литературе стали появляться публикации об увеличении секреции HE4 при таких типах неоплазий, как рак эндометрия [3], рак легких [17], рак молочной железы [20]. Рак яичников (РЯ) остается ведущей причиной смертности среди гинекологических раков в развивающихся странах [28]. Наиболее изученным и широко используемым в диагностике, лечении динамическом наблюдении больных РЯ является опухоль-ассоциированный антиген СА125. Наиболее выраженная экспрессия HE4 обнаружена в тканях серозного и эндометриоидного РЯ [8; 15; 27]. Как отдельный маркер HE4 демонстрирует высокую чувствительность к РЯ, а в сочетании с СА125 становится более точным «предсказателем» злокачественного процесса. С другой стороны, HE4 реже повышается у пациентов с доброкачественными заболеваниями по сравнению с СА125.

В последние годы было опубликовано несколько работ на тему использования белка HE4 для диагностики рака эндометрия [29; 30]. Анализ СА125 и HE4 у женщин в постменопаузе с эндометриоидным раком показал, что HE4 является чувствительным диагностическим сывороточным маркером для выявления пациентов с данным видом опухоли, демонстрируя более высокую диагностическую эффективность в сравнении с СА125. По мнению авторов, HE4 может быть полезен в качестве прогностического маркера, а также для мониторинга терапии и выявления раннего рецидива [22].

Рак легких остается наиболее распространенным раком и наиболее частой причиной смерти среди раковых заболеваний во всем мире [31]. У заболевания чрезвычайно высокая летальность, а возможности лечения ограничены, поэтому большие надежды возлагаются на скрининг. 85% рака легкого составляет НМРЛ (немелкоклеточный рак легкого), и примерно 2/3 случаев диагностируется после появления метастазов, вследствие бессимптомности рака на ранних стадиях. В исследовании, проведенном Yuanzhu Jiang среди китайской популяции, уровень HE4 был значительно выше у пациентов с НМРЛ, чем в контрольной группе. Высокий уровень HE4 коррелирует с TNM (tumor, nodus и metastasis) стадией, наличием метастазов в лимфатических узлах и других органах. Пациенты с высоким значением HE4 характеризуются более низким процентом 5-летней выживаемости (34% и 59,7%), чем пациенты с низким содержанием HE4 [31].

Рак молочной железы (РМЖ) — самый распространенный вид злокачественных новообразований у женщин. HE4 экспрессируется при протоковой карциноме молочной железы [11]. Тем не

менее, функция этого белка при РМЖ остается неясной. Kamei *et al.* в своем исследовании обнаружили, что повышенная экспрессия HE4 в тканях РМЖ коррелирует с инвазией лимфатических узлов и является возможным прогнозирующим фактором рецидива РМЖ [20]. Гъндъз *et al.* оценивали сывороточные уровни HE4 у пациентов с диагнозом рака груди и яичников до химиотерапии, а также в группе здоровых людей. Содержание HE4 у пациентов с РМЖ и РЯ превышало показатели в группе сравнения.

Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, рак желудка обычно диагностируется на поздних стадиях [18]. HE4 не обнаруживается в нормальной ткани желудка [https://translate.googleusercontent.com/translate_f — 1111]. Однако у пациентов с раком желудка экспрессия HE4 обнаруживается в 62,96% случаев. По мнению Yun-Di Guo *et al.*, общая выживаемость пациентов с низким уровнем экспрессии HE4 значительно выше по сравнению с пациентами с высоким уровнем секреции данного белка. Кроме того, снижение экспрессии HE4 усиливает апоптоз и ингибирует пролиферацию и миграцию клеток. Это позволяет сделать вывод о том, что HE4 может играть важную регуляторную роль в развитии и прогрессировании рака желудка [13].

В меньшей степени концентрация HE4 подвержена изменениям при заболеваниях печени. Ткани первичной гепатоцеллюлярной карциномы не экспрессируют HE4 [11]. Незначительное увеличение в сыворотке крови HE4 наблюдали лишь у 2% пациентов с заболеваниями печени без выпотов [10].

Высокая экспрессия HE4 была установлена при панкреатической аденокарциноме [16]. Интересно, что интенсивность иммуногистохимического окрашивания обратно коррелировала с клинической стадией. Уровень HE4 в сыворотке был выше на ранней стадии аденокарциномы поджелудочной железы. Эти данные указывают на то, что HE4 может быть потенциальным маркером для раннего выявления или скрининга панкреатических аденокарцином.

Результаты исследований свидетельствуют о возможности использования HE4 как нового онкомаркера не только рака яичников, но и опухолей других локализаций. Необходимо учитывать индивидуальные факторы, которые могут повлиять на концентрацию HE4 в сыворотке.

Литература

1. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer / E. Anastasi, T. Granato, R. Falzarano *et al.* // *J Ovarian Res.* — 2013. — № 6 (1). — P. 44.
2. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women / E. Anastasi, T. Granato, G. G. Marchei *et al.* — *Tumour Biol.* — 2010. — № 31 (5). — P. 411–415.
3. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients / E. Bignotti *et al.* — *Br J Cancer.* — 2011. — № 104 (9). — P. 1418–1425.
4. Bingle, L. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2) is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms / L. Bingle, V. Singleton, C. D. Bingle. — *Oncogene.* — 2002. — № 21. — P. 2768–2773.
5. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population / N. Bolstad, M. Oijordsbakken, K. Nustad *et al.* // *Tumour Biol.* — 2012. — № 33 (1). — P. 141–148.
6. Crew, K. D. Epidemiology of gastric cancer / K. D. Crew, A. I. Neugut // *World J Gastroenterology: WJG.* — 2006. — № 12 (3). — P. 354–362.
7. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure / R. A. de Boer, Q. Cao, D. Postmus *et al.* // *JACC Heart Fail.* — 2013. — № 1. — P. 164–169.
8. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas / R. Drapkin, H. H. von Horsten, Y. Lin *et al.* // *Cancer Res.* — 2005. — № 65 (6). — P. 2162–2169.
9. Prognostic model of pulmonary adenocarcinoma by expression profiling of eight genes as determined by quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction / H. Endoh, S. Tomida, Y. Yatabe *et al.* // *J Clin Oncol.* — 2004. — № 22. — P. 811–819.
10. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases / J. M. Escudero, J. M. Auge, X. Filella *et al.* // *Clin Chem.* — 2011. — № 57 (11). — P. 1534–1544.
11. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues / M. T. Galgano, G. M. Hampton and H. F. Frierson Jr. // *Mod Pathol.* — 2006. — № 19. — P. 847–853.
12. Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary / P. Georgakopoulos, S. Mehmood, A. Akalin *et al.* — *Int J Gynecol Pathol.* — 2012. — № 31 (6). — P. 517–523.
13. The human epididymis protein 4 acts as a prognostic factor and promotes progression of gastric cancer / Y. D. Guo, J. H. Wang, H. Lu *et al.* // *Tumour Biol.* — 2015. — № 36. — P. 2457–2464. doi: 10.1007/s13277-014-2858-0.

14. Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women / M. Hallamaa, P. Suvitie, K. Huhtinen et al. — *Gynecol Oncol.* — 2012. — № 125 (3). — P. 667–672.
15. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma / I. Hellstrom, J. Raycraft, M. Hayden-Ledbetter et al. — *Cancer Res.* — 2003. — № 63. — P. 3695–3700.
16. Expression and diagnostic value of HE4 in pancreatic adenocarcinoma / T. Huang, S. W. Jiang, L. Qin et al. — *Int J Mol Sci.* — 2015. — № 16 (2). — P. 2956–2970.
17. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer / K. Iwahori et al. — *Tumour Biol: J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* — 2012. — № 33 (4). — P. 1141–1149.
18. Cancer statistics, 2010 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu, E. Ward // *CA: A Cancer J Clinicians.* — 2010. — № 60 (5). — P. 277–300.
19. Expression level of serum human epididymis 4 and its prognostic significance in human non-small cell lung cancer / Y. Jiang, C. Wang, B. Lv // *Int J Clin Exp Med.* — 2014 № 7. — P. 5568–5572.
20. HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer / Kamei M. et al. // *Anticancer Res.* — 2010. — № 30 (11). — P. 4779–4783.
21. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors / C. Kirchhoff, I. Habben, R. Ivell, N. Krull // *Biol Reprod.* — 1991. — № 45. — P. 350–357.
22. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer / K. A. Lowe, C. Shah, E. Wallace et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2008. — № 17 (9). — P. 2480–2487.
23. Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 infectivity by secretory leukocyte protease inhibitor occurs prior to viral reverse transcription / T. B. McNeely, D. C. Shugars, M. Rosendahl et al. — *Blood.* — 1997. — № 90. — P. 1141–1149.
24. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age / R. G. Moore, M. C. Miller, E. E. Eklund et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 2012. — № 206 (4).
25. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders / R. G. Moore, M. C. Miller, M. M. Steinhoff et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 2012. — № 206 (4).
26. Sarandakou, A. Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy / A. Sarandakou, E. Protonotariou, D. Rizos // *Crit Rev Clin Lab Sci.* — 2007. — № 44 (2). — P. 151–178.
27. Gene expression patterns in ovarian carcinomas / M. E. Schaner, D. T. Ross, G. Ciaravino et al. // *Mol Biol Cell.* — 2003. — № 14. — P. 4376–4386.
28. Siegel, R. Cancer statistics, 2012 / R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal // *CA Cancer J Clin.* — 2012. — № 62. — P. 10–29. [PubMed: 22237781]
29. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer / N. Urban, J. D. Thorpe, L. A. Bergan et al. — *J Natl Cancer Inst.* — 2011. — № 103 (21). — P. 1630–1634.
30. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay / J. Yang, M. Sa, M. Huang et al. // *Clin Biochem.* — 2013. — № 46 (16–17). — P. 1705–1708.
31. Expression level of serum HE4 and its prognostic significance in human non-small cell lung cancer / Jiang Yuanzhu, Wang Chao, Lv Baoyu // *Int J Clin Exp Med.* — 2014. — № 7 (12). — P. 5568–5572.

.....

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РЕАНИМАЦИОННО-КОНСУЛЬТАТИВНОГО ЦЕНТРА В УСЛОВИЯХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

УДК 616-053.3:616-036.882-08

Р.Ф. Мухаметшин, Ф.Г. Мухаметшин

Областная детская клиническая больница № 1, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Ретроспективный анализ деятельности РКЦН в рамках перинатальной системы оказания помощи показал значимое изменение структуры обращений. Обеспечена концентрация детей с ОНМТ и ЭНМТ в учреждениях 3 уровня. Это позволило впервые добиться достоверного снижения неонатальной смертности в категории детей с массой менее 1000 граммов. Совместная деятельность перинатальной системы оказания помощи и работы РКЦН является оптимальной в условиях крупного региона.

Ключевые слова: реанимационно-консультативный центр новорожденных, перинатальная помощь, недоношенные новорожденные.