



Балановская Е.П.¹ ✉, Кадиров М.Л.², Соколова М.С.¹, Меликбемян А.К.³, Агафонова Е.А.⁴

¹ Калужский государственный университет имени К.Э. Циолковского, Калуга, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

⁴ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Генетические факторы в возникновении урологических онкологических заболеваний

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли равный вклад в написание настоящей статьи.

Подана: 18.06.2024

Принята: 26.08.2024

Контакты: kat.novikova.01@rambler.ru

Резюме

Введение. Урологические заболевания, включая рак простаты (РП) и мочевого пузыря (МП), являются серьезной проблемой глобального здравоохранения. Развитие генетических исследований открывает новые возможности для диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний, подчеркивая важность понимания генетических факторов, лежащих в их основе.

Цель работы. Провести комплексный анализ генетических факторов, влияющих на развитие урологических заболеваний, и оценить перспективы генетической диагностики и терапии в урологии.

Материалы и методы. Исследование базируется на анализе современной литературы, данных геномных ассоциативных исследований (GWAS), а также применении технологий секвенирования нового поколения для выявления мутаций и полиморфизмов, связанных с РП и раком МП.

Результаты. Выявлены ключевые генетические маркеры и мутации, ассоциированные с повышенным риском развития РП и рака МП, включая мутации в генах BRCA1, BRCA2 и FGFR3. Подчеркнута значимость индивидуальных генетических профилей для персонализации подходов к лечению.

Заключение. Генетические исследования в урологии предоставляют фундаментальную основу для развития медицины персонализированных подходов в диагностике, лечении и профилактике урологических заболеваний. Продолжение исследований и разработка новых генетических терапевтических стратегий обещают значительный прогресс в сфере урологии.

Ключевые слова: урологические заболевания, рак простаты, рак мочевого пузыря, генетические маркеры, мутации, генетическая терапия, редактирование генов, CRISPR/Cas9, иммунотерапия, персонализированное лечение

Ekaterina P. Balanovskaya¹ ✉, Mark L. Kadirov², Margarita S. Sokolova¹, Angelina K. Melikbekyan³, Ekaterina A. Agafonova⁴

¹ Tsiolkovsky Kaluga State University, Kaluga, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

⁴ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Genetic Factors in the Development of Urological Cancer Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the writing of this article.

Submitted: 18.06.2024

Accepted: 26.08.2024

Contacts: kat.novikova.01@rambler.ru

Abstract

Introduction. Urological diseases, including prostate cancer (PC) and bladder cancer (BC), pose a significant global health challenge. Advances in genetic research have opened new avenues for the diagnosis, treatment, and prevention of these diseases, underscoring the importance of understanding the genetic factors that underlie them.

Purpose. To conduct a comprehensive analysis of the genetic factors influencing the development of urological diseases and evaluate the prospects of genetic diagnostics and therapy in urology.

Materials and methods. This study is based on an analysis of contemporary literature, data from genome-wide association studies (GWAS), and the application of next-generation sequencing technologies to identify mutations and polymorphisms associated with PC and BC.

Results. Key genetic markers and mutations associated with an increased risk of developing PC and BC were identified, including mutations in the BRCA1, BRCA2, and FGFR3 genes. The significance of individual genetic profiles for personalizing treatment approaches was highlighted.

Conclusion. Genetic research in urology provides a fundamental basis for the development of personalized medicine approaches in the diagnosis, treatment, and prevention of urological diseases. The continuation of research and the development of new genetic therapeutic strategies promise significant progress in the field of urology.

Keywords: urological diseases, prostate cancer, bladder cancer, genetic markers, mutations, genetic therapy, gene editing, CRISPR/Cas9, immunotherapy, personalized treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Урологические заболевания, включая рак простаты (РП) и рак мочевого пузыря (МП), представляют собой значительную часть заболеваний, с которыми сталкиваются по всему миру. Согласно статистике [1], РП является одним из наиболее

распространенных видов рака среди мужчин, рак МП также занимает ведущие позиции среди онкологических заболеваний обоих полов. Понимание этиологии этих заболеваний крайне важно для разработки эффективных методов их диагностики, лечения и профилактики. В последнее десятилетие с развитием генетических исследований (ГИ) стало очевидно, что генетика играет ключевую роль в развитии многих урологических заболеваний (УЗ) [2]. Изучение генетических факторов (ГФ) не только позволяет лучше понять механизмы возникновения и развития этих заболеваний, но и открывает новые возможности для их предотвращения и лечения.

ГИ в урологии сосредоточены на выявлении конкретных мутаций, полиморфизмов и маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития заболеваний [3]. Понимание этих ГФ имеет большое значение не только для индивидуального прогнозирования риска, но и для разработки персонализированных подходов к лечению и профилактике. Например, идентификация генетических маркеров РП и рака МП может способствовать ранней диагностике и выбору наиболее эффективного лечения [4].

В настоящей статье будет проведен комплексный анализ ГФ, влияющих на развитие УЗ. Будут рассмотрены не только генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития РП и рака МП, но и общие генетические механизмы, лежащие в основе этих и других заболеваний. Особое внимание будет уделено анализу современных исследований, демонстрирующих связь между генетикой и УЗ, что позволит оценить перспективы генетической диагностики и терапии в урологии.

■ ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В современной медицине ГИ занимают важное место [5], оказывая существенное влияние на разработку методологий диагностики, терапии и профилактики многих заболеваний. С момента завершения проекта «Геном человека» [6], который предоставил полную карту всех человеческих генов (рис. 1), в медицине возникла необходимость углубленного понимания молекулярных механизмов развития патологий на генетическом уровне. Это стимулировало развитие персонализированной медицины, основанной на использовании индивидуальных генетических данных для оптимизации лечебных вмешательств [7].

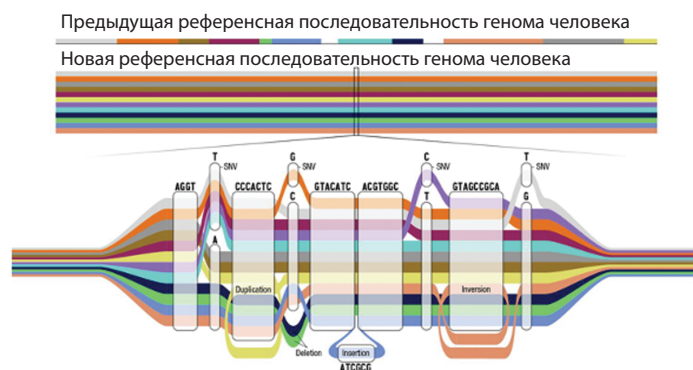


Рис. 1. Референсная последовательность генома человека [7]

Fig. 1. Human genome reference sequence [7]

Одним из наиболее значимых направлений ГИ стало выявление специфических генетических маркеров, связанных с увеличением риска развития определенных заболеваний. К примеру, идентификация мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 доказала их ассоциацию с повышенным риском рака груди и яичников [8]. Согласно данным Национального института рака США [9], носители мутаций в данных генах имеют риск развития рака груди в диапазоне от 45% до 72%, в общей популяции данный показатель составляет около 12%.

В кардиологии [10] ГИ раскрыли роль ГФ в этиологии гипертонии, коронарного артериального заболевания и кардиомиопатий. Это позволило сформулировать новые стратегии профилактики и лечения, включая адаптацию фармакотерапии с учетом генетического профиля пациента.

В неврологии [11] анализ генетических мутаций показал механизмы развития болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Выявление мутаций в гене APOE, в частности варианта APOE ε4, продемонстрировало их корреляцию с повышенным риском развития болезни Альцгеймера. Эти открытия не только способствовали лучшему пониманию патогенеза нейродегенеративных заболеваний, но и указали на новые цели для разработки специфических терапевтических агентов.

В сфере инфекционных болезней [12] ГИ внесли вклад в изучение взаимодействия между ГФ носителя и патогенами. Обнаружение вариантов гена CCR5, которые делают индивидов устойчивыми к заражению ВИЧ, подчеркнуло потенциал генетических данных для разработки новых антиретровирусных стратегий.

Таким образом, ГИ предоставляют фундаментальную основу для развития медицинских наук, обеспечивая переход к более глубокому пониманию молекулярных механизмов заболеваний. Интеграция генетической информации в клиническую практику открывает перспективы для реализации индивидуализированных подходов в диагностике и терапии, способствуя повышению эффективности лечебных вмешательств и улучшению прогноза заболеваний.

Генетические основы УЗ охватывают широкий спектр механизмов, через которые наследственные и мутационные факторы могут влиять на развитие и прогрессирование этих заболеваний. Наибольший интерес в контексте урологии представляет РП, заболевание, для которого идентифицировано множество генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском его развития [13].

Рак простаты является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди мужчин во многих странах мира (рис. 2) [14]. Эпидемиологические исследования показывают, что наследственность играет значительную роль в риске развития этого заболевания. Согласно данным [15], мужчины с семейным анамнезом РП имеют в два-три раза больший риск заболевания по сравнению с теми, у кого такой истории нет. Более того, риск развития РП у мужчин, имеющих первостепенных родственников с данным заболеванием, может увеличиваться до 50%.

В последние десятилетия благодаря развитию генетических технологий было идентифицировано множество генетических локусов, связанных с повышенным риском РП. Исследования ассоциативного скрининга всего генома (GWAS) выявили более 100 генетических вариантов [16], ассоциированных с увеличением риска развития РП. Эти варианты включают полиморфизмы одиночных нуклеотидов (SNP) в различных генах, влияющие на регуляцию клеточного цикла, репарацию ДНК, восстановительные процессы и другие ключевые биологические пути.

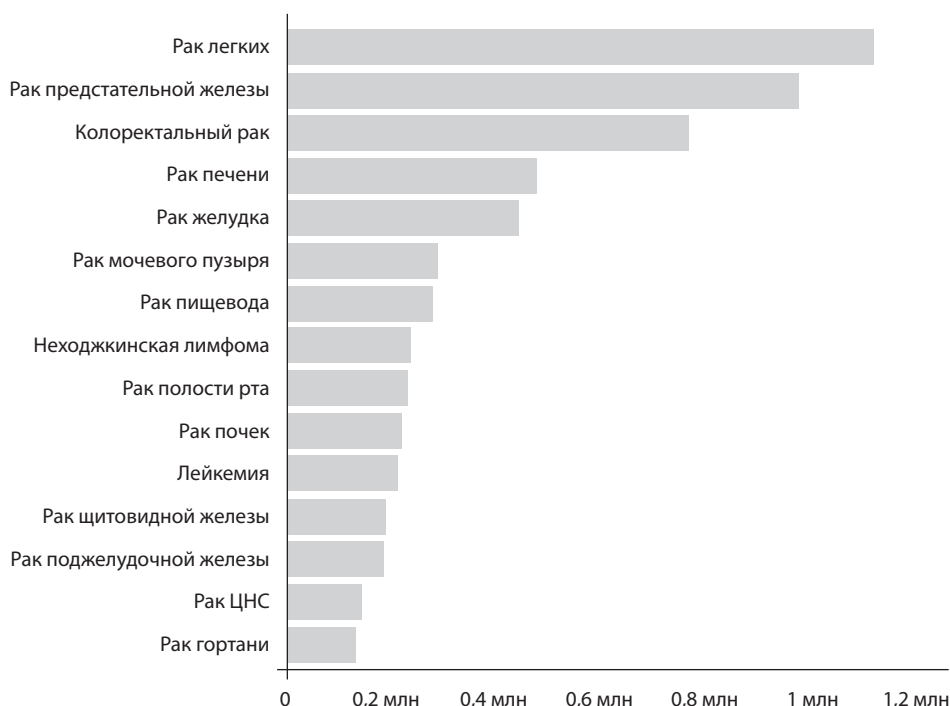


Рис. 2. Самые распространенные виды онкологических заболеваний в мире (среди мужчин) [14]
Fig. 2. The most common types of cancer in the world (among men) [14]

Один из наиболее изученных генетических маркеров – вариант rs10993994 в близости гена MSMB [17], который кодирует белок предстательной железы. Этот вариант связан с уменьшением экспрессии MSMB, что, в свою очередь, может способствовать развитию рака. Кроме того, мутации в генах BRCA1 и BRCA2, хотя они и более известны своим вкладом в риск рака груди и яичников у женщин, также увеличивают риск развития РП у мужчин [18]. Исследования показали [19], что мутации в этих генах могут повысить риск возникновения рака простаты в 2–3 раза.

Среди других значимых ГФ, связанных с раком простаты, стоит назвать мутации в гене HOXB13. В работе [20] отмечают, что мутация G84E в этом гене ассоциируется со значительно повышенным риском РП, особенно среди мужчин европейского происхождения. Эта мутация встречается относительно редко, но ее присутствие увеличивает вероятность развития заболевания на 20–25%.

Также важным шагом для науки стало открытие влияния мутаций в генах репарации ДНК, таких как ATM, CHEK2 и PALB2 [21]. Мутации в этих генах ассоциированы не только с увеличением риска развития РП, но и с более агрессивным течением заболевания. Исследования показали [22], что мужчины с мутациями в гене CHEK2 имеют в 1,5–2 раза больший риск развития РП, чем без них. Аналогично [23] мутации в гене ATM могут увеличивать риск в 1,8–2,5 раза.

Важность генетического аспекта в развитии РП подчеркивается также исследованиями [24–26], показывающими взаимосвязь между полиморфизмами в генах, участвующих в метаболизме андрогенов, и риском развития этого заболевания. В частности [24], полиморфизмы в гене SRD5A2, который кодирует фермент 5-альфа-редуктазу, ответственный за преобразование тестостерона в его более активную форму дигидротестостерон, могут влиять на уровень андрогенов в простате и, соответственно, на риск развития рака. Исследования [25] показали, что определенные варианты этого гена могут увеличить риск развития РП на 20–30%.

Поэтому мужчины с высоким генетическим риском могут получать рекомендации по более частому проведению скрининговых исследований, включая анализ уровня ПСА (простатического специфического антигена) и магнитно-резонансную томографию простаты [26]. Исследователи [27] отмечают, что ингибиторы PARP уже демонстрируют обнадеживающие результаты в лечении пациентов с мутациями в генах репарации ДНК, таких как BRCA1 и BRCA2, увеличивая продолжительность безрецидивной выживаемости на 3–4 месяца по сравнению со стандартной терапией.

Рак МП представляет собой еще одно серьезное урологическое заболевание, для которого исследования в области генетики выявили множество мутаций, способствующих его развитию. Этот вид рака занимает шестое место по распространенности среди всех онкологических заболеваний в мире [14, 28], в 2020 году было зарегистрировано более чем 430 000 новых случаев.

Статистические данные [14, 29] показывают, что мужчины страдают от этого заболевания в четыре раза чаще, чем женщины. При этом [30] основными факторами риска развития рака МП являются курение и профессиональный контакт с определенными химическими веществами, наследственность и генетические мутации.

Генетические мутации и риск развития рака МП

Работа [31] указывает на то, что мутации в определенных генах могут значительно увеличивать риск развития рака. В частности, мутации и полиморфизмы в генах, отвечающих за метаболизм ароматических аминов и репарацию ДНК, а также в генах, связанных с клеточным циклом и апоптозом, могут способствовать канцерогенезу в МП.

Одной из ключевых мутаций [32], связанных с раком МП, являются изменения в гене FGFR3 (фибробластный фактор роста рецептора 3), который встречается примерно в 50% случаев немышечно-инвазивного рака МП. Мутации в FGFR3 приводят к постоянной активации сигнального пути, стимулируя клеточное деление и рост, что может способствовать развитию опухоли. Однако эти мутации ассоциируются с более благоприятным прогнозом и меньшей вероятностью прогрессирования заболевания [33].

В то же время мутации в генах TP53 и RB1 чаще встречаются в мышечно-инвазивных формах рака МП и связаны с более агрессивным течением заболевания и худшим прогнозом [34]. Исследование [35] показывает, что наличие мутаций в гене TP53 может встречаться примерно в 50% случаев инвазивного рака МП, что делает его важным маркером для прогнозирования течения заболевания. Кроме того, ученые выявили связь между мутациями в гене RAS и развитием рака МП [36]. Мутации в этом гене приводят к активации сигнальных путей, стимулирующих клеточное деление и рост, и могут быть обнаружены примерно в 10–15% случаев заболевания.

В работе [37] значительное внимание уделяется изучению полиморфизмов оди-
ночных нуклеотидов (SNP) и их влиянию на риск развития рака МП. Например, ис-
следования выявили ассоциацию между определенными SNP в генах, регулирующих
процессы детоксикации и ремонта ДНК, и повышенным риском заболевания.

В недавних геномных исследованиях рака МП были идентифицированы много-
численные генетические аномалии, которые могут способствовать развитию и про-
грессированию этого заболевания. Исследование [38] подчеркивает высокую гете-
рогенность опухолей рака МП, что указывает на сложность молекулярных механиз-
мов заболевания и необходимость разработки индивидуализированных подходов к
лечению.

Экзомное секвенирование и анализ РНК позволили выявить рекуррентные со-
матические изменения, включая мутации в промоторе TERT (77% случаев), делецию
CDKN2A (44%), амплификацию PVRL4 (38%), делецию HSP90AA1 (35%) и амплифика-
цию PPARG (34%) [39]. Авторы отмечают, что FGFR3 имел SNV в 33% случаев немышеч-
но-инвазивного рака МП и амплификации в 9% случаев. Кроме того, гены, модифи-
цирующие хроматин, такие как EP300, KDM6A, KMT2D/C и ARID1A, часто мутировали.
Нарушения функции клеточного цикла, указывающие на дефицит контрольных то-
чек, обнаружены по меньшей мере у 57% немышечно-инвазивных раков МП из-за
мутаций потери функции RB1 и делеций CDKN2A.

Понимание генетических механизмов рака открывает новые перспективы для
разработки целевых терапевтических стратегий. Авторы работы [40] отметили, что
ингибиторы FGFR, направленные на блокировку сигнального пути, активированного
мутациями в гене FGFR3, уже показали обнадеживающие результаты в клинических
испытаниях.

Эти и другие подходы к целевой терапии могут значительно улучшить результа-
ты лечения пациентов с раком, особенно тех, кто имеет определенные генетические
маркеры.

Перспективы и вызовы в генетической диагностике и терапии УЗ

Развитие ГИ открыло новые горизонты в медицине, предоставив возможности
для глубокого понимания молекулярных механизмов заболеваний, в том числе уро-
логических. Особенно значимыми стали применение генетической диагностики и
разработка целевых терапевтических стратегий, основанных на индивидуальных
генетических особенностях пациентов.

В области генетической диагностики УЗ проводится множество исследований,
подчеркивающих важность и потенциал генетических тестов в улучшении диагно-
стики и лечения. Например, исследование по изучению наследственных причин
хронического заболевания почек обнаружило [41], что моногенные заболевания
являются важной, но недооцененной причиной хронического заболевания почек, с
оценочной долей в 70% случаев у детей и 10–15% у взрослых. Раннее обнаружение
моногенных причин ХЗП может иметь важные последствия для пациентов и их се-
мей, включая управление, прогноз, генетическое консультирование и скрининг чле-
нов семьи, находящихся под риском.

В другом исследовании [42], посвященном генетическим причинам комплексных
почечных и урологических заболеваний, было обнаружено более 60 генетических
вариантов или мутаций, связанных с причинами FSGS (фокального сегментального

гломерулосклероза), включая (но не ограничиваясь) PAX2, ACTN4, инвертированный формин 2 (INF2), TRPC6, COL4A3/4/5. Эти исследования подчеркивают, что общие варианты могут привести к генетической архитектуре, схожей с дигенной наследственностью, возникающей из-за редких мутаций в двух разных локусах.

В исследовании [43] было выявлено свыше 100 новых генетических маркеров, связанных с повышенным риском развития РП. Эти данные были получены в результате метаанализа геномных ассоциативных исследований (GWAS), охватывающего данные более 140 000 мужчин.

В контексте рака МП исследование [44] продемонстрировало, что мутации в гене TERT (теломеразы обратная транскриптаза) присутствуют более чем в 70% случаев рака МП. Это открытие позволяет использовать мутации TERT как потенциальный биомаркер для ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения.

Специализированный выпуск журнала «Diagnostics» посвящен биомаркерам УЗ и подчеркивает важность диагностики как меры контроля и лечения заболеваний [45–54]. В урологии антиген, специфический для простаты (PSA), стал переломным биомаркером для РП, изменяя ландшафт диагностики, результаты лечения, рецидивы и долгосрочный прогноз РП. Однако рак МП является одним из основных видов рака без надежного опухолевого маркера. Выявление биомаркеров уротелиального рака в образцах мочи может быть обоснованным и эффективным методом для диагностики или мониторинга этого состояния.

Целевая терапия урологических онкологических заболеваний представляет собой передовое направление, основанное на использовании новейших молекулярно-направленных препаратов и комбинированных терапевтических подходов, что позволяет достигать значительных успехов в лечении рака с минимальным вредом для здоровых тканей [55]. Эта стратегия лечения активно использует достижения в области геномики и протеомики для идентификации молекулярных мишеней, специфичных для опухолевых клеток, что позволяет осуществлять персонализированный подход к лечению каждого пациента [56].

Разработка и клиническое применение ингибиторов EGFR открыли новые возможности для лечения рака глиобластомы, демонстрируя значительный антитуморный эффект и способность превращать иммунологически «холодную» микросреду в «горячую», что усиливает эффективность иммунотерапии [57]. Такой подход подчеркивает потенциал комбинированной терапии в преодолении резистентности к лечению и улучшении клинических исходов.

Анализ молекулярных подтипов и действующих мишеней играет ключевую роль в разработке оптимальных стратегий лечения, позволяя идентифицировать новые биомаркеры для прогнозирования ответа на лечение. Исследования в этой области предоставляют важные сведения, которые могут быть использованы для стратификации пациентов и выбора наиболее эффективного лечения, основанного на генетическом и молекулярном профиле опухоли. Особое внимание в лечении РП уделяется блокировке сигнального пути андрогенного рецептора с использованием препаратов, таких как энзалутамид и абиратерон, которые демонстрируют высокую эффективность в терапии метастатического кастрат-резистентного рака простаты [58].

В одном из исследований [59] энзалутамид продемонстрировал улучшение медианы выживаемости без метастазов на 36,6 месяца по сравнению с 14,7 месяца в контрольной группе, получавшей плацебо.

В области рака МП акцент сделан на ингибиторах FGFR, представляющих собой целевую терапию для пациентов с мутациями в генах FGFR3 или FGFR2, что демонстрирует обещающие результаты в клинических испытаниях. Эрдафитиниб (пример такого ингибитора) показал в клинических испытаниях фазы II общую эффективность ответа около 40% у пациентов с устойчивыми и метастатическими формами заболевания, имеющих активирующие мутации FGFR [60].

В исследовании [61] было показано, что пациенты с метастатической меланомой, получавшие комбинацию ингибитора BRAF (вемурафениб) и ингибитора checkpoint (ипилимумаб), демонстрировали медиану общей выживаемости 11,5 месяца по сравнению с 9,9 месяца у пациентов, получавших только вемурафениб.

Также важным аспектом интегративного подхода является использование молекулярно-генетического профилирования для выбора наиболее подходящей терапии. Например [62], в РП определение статуса мутаций в генах BRCA1/2 может направлять выбор терапии ингибиторами PARP, которые показали высокую эффективность.

В исследовании [63] было продемонстрировано, что олапариб значительно улучшает клинические исходы у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком простаты, имеющих мутации в генах ремонта ДНК, включая BRCA1/2. Результаты показали, что медиана выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) у пациентов, получавших олапариб (ингибитор PARP), составила 7,4 месяца, в сравнении с 3,6 месяца в группе, получавшей стандартную гормональную терапию.

Несмотря на перспективность целевой терапии, внедрение ее в клиническую практику сталкивается с рядом проблем, включая развитие резистентности к лечению и высокую стоимость терапевтических агентов [64]. Тем не менее, продолжающиеся исследования и разработка новых лекарственных средств и комбинированных подходов открывают новые горизонты в лечении урологических онкологических заболеваний, предоставляя надежду на улучшение прогноза и качества жизни пациентов.

Будущее генетической терапии в урологии тесно связано с развитием и применением передовых технологий геной инженерии, в частности, систем редактирования генов, таких как CRISPR/Cas9 [65]. Эти инновационные подходы предоставляют уникальные возможности для коррекции генетических мутаций, лежащих в основе УЗ, на ранних стадиях их развития, что открывает перспективы для предотвращения прогрессирования заболеваний и значительного улучшения исходов лечения.

Технология CRISPR/Cas9, получившая широкое распространение в последние годы, позволяет проводить высокоточное редактирование генома путем внесения изменений в специфические участки ДНК [66]. Этот метод демонстрирует значительный потенциал в исследованиях и лечении рака, включая РП и рак МП, которые являются двумя наиболее распространенными урологическими онкологическими заболеваниями. Применение CRISPR/Cas9 для целенаправленного редактирования генов, отвечающих за рост и выживание опухолевых клеток, предоставляет возможность разработки новых генетических терапевтических стратегий, направленных на устранение первопричин заболеваний на молекулярном уровне.

Одним из важных примеров применения CRISPR/Cas9 в онкологии является исследование [67], направленное на коррекцию мутаций в гене PTEN, который играет ключевую роль в развитии многих видов рака, включая РП. Утрата функции PTEN

наблюдается примерно в 50% случаев РП и связана с агрессивным течением заболевания и снижением чувствительности к традиционным методам лечения. Использование CRISPR/Cas9 для восстановления нормальной функции PTEN в опухолевых клетках может стать основой для разработки новых методов лечения, направленных на устранение основных молекулярных механизмов заболевания.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Введение в область ГИ УЗ подчеркивает их значимость для современной медицины и обещание персонализированной терапии. РП и рак МП, как два наиболее распространенных урологических заболевания, находятся в центре внимания исследователей, стремящихся раскрыть генетические механизмы их возникновения и прогрессирования. С развитием ГИ и технологий редактирования генов, таких как CRISPR/Cas9, открываются новые перспективы для разработки эффективных методов диагностики, лечения и даже профилактики этих заболеваний.

Генетические маркеры, такие как мутации в генах BRCA1, BRCA2 и других, уже доказали свою значимость для предсказания риска развития рака и адаптации лечебных стратегий. Открытие мутаций в гене FGFR3 и их ассоциация с раком МП является еще одним примером успеха ГИ в урологии, предлагая новые цели для целевой терапии. Такие достижения подчеркивают потенциал генетической диагностики в раннем выявлении заболеваний и разработке персонализированных подходов к лечению, основанных на индивидуальном генетическом профиле пациента.

Однако внедрение генетической терапии в клиническую практику сталкивается с рядом вызовов. Точность и безопасность процедур редактирования генов, минимизация риска офф-таргет эффектов и разработка эффективных систем доставки редактирующих комплексов в целевые клетки требуют дальнейших исследований и совершенствования. Будущее генетической терапии будет зависеть от преодоления этих технических и этических препятствий, а также от результатов клинических испытаний, направленных на оценку эффективности и безопасности новых терапевтических стратегий.

Интеграция генетической терапии с другими методами лечения, такими как иммунотерапия, предлагает синергетический эффект, усиливая антитуморный иммунный ответ и повышая эффективность лечения. Комбинация этих подходов может предоставить новые возможности для пациентов с устойчивыми к стандартным методам лечения формами рака. Разработка точных и безопасных методов доставки генетического материала в опухолевые клетки является ключевой задачей на пути к реализации потенциала генетической терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая диагностика и терапия в урологии представляют собой многообещающую область, способную кардинально изменить подходы к лечению УЗ. Несмотря на существующие сложности, непрерывные исследования и совместные усилия ученых и клиницистов обещают преодолеть эти препятствия и открыть новые горизонты для улучшения качества жизни пациентов. В обсуждении развития и применения генетической диагностики и терапии в урологии, особенно в контексте РП и рака МП, акцентируется внимание на ряде ключевых аспектов, вытекающих из предложенных материалов.

Дальнейшее развитие генетической терапии зависит от решения существующих проблем и продолжения клинических исследований для оценки ее эффективности и безопасности. Совместные усилия ученых, клиницистов и регуляторных органов необходимы для разработки стандартов и руководств, которые обеспечат рациональное и ответственное внедрение генетической терапии в клиническую практику.

В совокупности генетическая диагностика и терапия предоставляют значительные возможности для улучшения лечения УЗ, однако их полный потенциал будет реализован только при успешном преодолении текущих и будущих вызовов. Продолжение исследований и инноваций в этой области обещает дальнейшие прорывы в понимании и лечении УЗ, что в конечном итоге приведет к улучшению качества жизни пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Salikhar R.I. Epidemiology of Prostate Cancer. *Scientific Review. Medical Sciences*. 2020;3:15–20.
2. Bragina E.Y., Freydn M.B., Puzryev V.P. Genetics of syntropy «atopic march». *Siberian Medical Journal*. 2020;40(5):4–17.
3. Kachnov V.A. Sudden Cardiac Death in Young and Middle-Aged People: Approaches to Prevention. *Status and Prospects of Modern Science Development in the field of "Biotechnical Systems and Technologies": Proceedings of the II All-Russian Scientific and Technical Conference*. 2020;2:38.
4. Belyakova L.I. Markers of Bladder Cancer: Their Role and Prognostic Significance (Literature Review). *Oncourology*. 2021;2:145–156.
5. Vollger M.R. Increased mutation and gene conversion within human segmental duplications. *Nature*. 2023;617(7960):325–334.
6. Liao W.W. A draft human pangenome reference. *Nature*. 2023;617(7960):312–324.
7. Wang T. The Human Pangenome Project: a global resource to map genomic diversity. *Nature*. 2022;604(7906):437–446.
8. Abu-Helalah M. BRCA1 and BRCA2 genes mutations among high risk breast cancer patients in Jordan. *Scientific reports*. 2020;10(1):17573.
9. Woodward E.R., van Veen E.M., Evans D.G. From BRCA1 to polygenic risk scores: mutation-associated risks in breast cancer-related genes. *Breast Care*. 2021;16(3):202–213.
10. Golovenkin S.E. The Impact of Patients' Genetic Characteristics on Systolic and Diastolic Function After Acute Myocardial Infarction (Literature Review). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(10):66–74.
11. Mukhametzyarov M.A. Modern Technologies for Studying the Cellular and Molecular Mechanisms of Alzheimer's Disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2023;17(2).
12. Verma M.K., Shakya S. Genetic variation in the chemokine receptor 5 gene and course of HIV infection; review on genetics and immunological aspect. *Genes & Diseases*. 2021;8(4):475–483.
13. Seibert T.M. Genetic Risk Prediction for Prostate Cancer: Implications for Early Detection and Prevention. *European Urology*. 2023.
14. Brook M.N. Family history of prostate cancer and survival outcomes in the UK Genetic Prostate Cancer Study. *European Urology*. 2023;83(3):257–266.
15. Xu X. Risk of invasive prostate cancer and prostate cancer death in relatives of patients with prostatic borderline or in situ neoplasia: A nationwide cohort study. *Cancer*. 2020;126(19):4371–4378.
16. Uffelmann E. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021;1(1):59.
17. Samtal C. Review of prostate cancer genomic studies in Africa. *Frontiers in Genetics*. 2022;13:911101.
18. Li S. Cancer risks associated with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(14):1529.
19. Sekine M., Nishino K., Enomoto T. Differences in ovarian and other cancers risks by population and BRCA mutation location. *Genes*. 2021;12(7):1050.
20. Bhanji Y. Prostate cancer predisposition. *Urologic Clinics of North America*. 2021;48(3):283–296.
21. McCarthy-Leo C., Darwiche F., Tainsky M.A. DNA repair mechanisms, protein interactions and therapeutic targeting of the MRN complex. *Cancers*. 2022;14(21):5278.
22. Nyberg T. *A Comprehensive Genetic Risk Model for the Prediction of Future Prostate Cancer: University of Cambridge*. 2020.
23. Nosov D.A. Practical recommendations for the treatment of prostate cancer. *Malignant Tumors*. 2022;12(352-1):607–626.
24. Janke E. Association of Testosterone Levels and Steroid 5-Alpha-Reductase 2 Polymorphisms with Opioid Craving. *Neuropsychobiology*. 2021;80(1):64–73.
25. Ilinicna S.D. *Role of endocrine factors in autistic spectrum disorders*. 2023.
26. Gandaglia G. Structured population-based prostate-specific antigen screening for prostate cancer: the European Association of Urology position in 2019. *European urology*. 2019;76(2):142–150.
27. Gerk I.A. History of Target Therapy. *Practical Oncology*. 2023;24(2):119–144. doi: 10.31917/2402119.
28. Tolkushin A.G., Luchinin E.A., Kholovnya-Voloskova M.E. Comparative Pharmacoeconomic Analysis of Immuno-oncological Drugs in Metastatic Urothelial Cancer. *OncoUrology*. 2021;2:112–127.
29. Tilyashaykhov M.N. POSSIBILITIES OF FLUORESCENT DIAGNOSTICS OF BLADDER TUMORS (Literature review). *Clinical and Experimental Oncology*. 2020;2:52–56.
30. Almyashev A.Z., Okhunov A.Kh. ANALYSIS OF THE STRUCTURE OF INCIDENCE AND MORTALITY OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE REPUBLIC OF MORDOVIA IN 2018. *XLVIII Ogarev Readings*. 2020:438–443.
31. Kourie H.R. Genetic Polymorphisms Involved in Bladder Cancer: A Global Review. *Oncology Reviews*. 2023;17:10603.
32. Mikheeva E.G. *Study of the role of FGFR signaling pathway in the pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors*.

33. Sulaeva O.N., Stakhovskiy A.E., Shapochka D.A., Seleznev A.A. Molecular pathology of urothelial carcinomas: prognostic and predictive biomarkers. *Practical Oncology*. 2019;2(4).
34. Guo C.C. Molecular profile of bladder cancer progression to clinically aggressive subtypes. *Nature Reviews Urology*. 2024;1–15.
35. Osetnik V.K. Molecular subtypes of bladder cancer and the first successes in personalized treatment. *OncoUrology*. 2020;1:106–113.
36. Goncharenko G.G., Chekhovskiy A.L. *Molecular biology of the cancer cell*. 2021.
37. Allemailem K.S. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in prostate cancer: its implications in diagnostics and therapeutics. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(4):3868.
38. Li Y. Frontiers in bladder cancer genomic research. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:670729.
39. Goel A. Combined exome and transcriptome sequencing of non-muscle-invasive bladder cancer: associations between genomic changes, expression subtypes, and clinical outcomes. *Genome medicine*. 2022;14(1):1–16.
40. Repetto M. Selective FGFR/FGF pathway inhibitors: inhibition strategies, clinical activities, resistance mutations, and future directions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2021;14(10):1233–1252.
41. Knoers N. Genetic testing in the diagnosis of chronic kidney disease: recommendations for clinical practice. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2022;37(2):239–254.
42. Groopman E.E. Rare genetic causes of complex kidney and urological diseases. *Nature Reviews Nephrology*. 2020;16(11):641–656.
43. Liu D. Associations Between Genetically Predicted Plasma N-Glycans and Prostate Cancer Risk: Analysis of Over 140,000 European Descendants. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. 2021:1211–1220.
44. Solodkij et al. Urinary Biomarkers in Bladder Cancer: A Review of the Current State and Future Directions. *Bulletin of the Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of Russia*. 2021;21(3):37–62.
45. Chen C.L. Urinary Metabolomic Analysis of Prostate Cancer by UPLC-FTMS and UPLC-Ion Trap MSn. *Diagnostics*. 2023;13(13):2270.
46. Cantó E. Association between the Immunophenotype of Peripheral Blood from mCRPC Patients and the Outcomes of Radium-223 Treatment. *Diagnostics*. 2023;13(13):2222.
47. Spirito L. Differential Expression of lncRNA in Bladder Cancer Development. *Diagnostics*. 2023;13(10):1745.
48. Jhuo Y.C. Circulating Tumor Cells Predict Response of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Bladder Cancer: A Preliminary Study. *Diagnostics*. 2023;13(6):1032.
49. Weng S.C. Simple and Convenient Method for Assessing the Severity of Bleeding during Endoscopic Prostate Surgery and the Relationships between Its Corresponding Surgical Outcomes. *Diagnostics*. 2023;13(4):592.
50. Grimaldi A.M. CBX Family Members in Two Major Subtypes of Renal Cell Carcinoma: A Comparative Bioinformatic Analysis. *Diagnostics*. 2022;12(10):2452.
51. Theil G. Strategies for isolating and propagating circulating tumor cells in men with metastatic prostate cancer. *Diagnostics*. 2022;12(2):497.
52. Chen C.Y. Dynamic Echocardiographic Assessments Reveal Septal E/e'Ratio as Independent Predictor of Intradialytic Hypotension in Maintenance for Hemodialysis Patients with Preserved Ejection Fraction. *Diagnostics*. 2021;11(12):2266.
53. Peng Q. Identification of piRNA targets in urinary extracellular vesicles for the diagnosis of prostate cancer. *Diagnostics*. 2021;11(10):1828.
54. Chinapayan S.M. Potential Value of Visfatin, Omentin-1, Nesfatin-1 and Apelin in Renal Cell Carcinoma (RCC): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics*. 2022;12(12):3069.
55. Nitzsche B., Hoepfner M. Advances in molecular targeted therapies of urologic cancers. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:1062015.
56. Zhou Z., Li M. Targeted therapies for cancer. *BMC medicine*. 2022;20(1):90.
57. Giustarini G., Pavesi A., Adriani G. Nanoparticle-based therapies for turning cold tumors hot: how to treat an immunosuppressive tumor microenvironment. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2021;9:689245.
58. Jacob A. Androgen receptor signaling in prostate cancer and therapeutic strategies. *Cancers*. 2021;13(21):5417.
59. Solodkiy V.A. Targeted selection among treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Bulletin of the Russian Scientific Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia*. 2020;20(3):59–81.
60. Siefker-Radtke A.O. Efficacy and safety of erdafitinib in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: long-term follow-up of a phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2022;23(2):248–258.
61. Szatkowska L. Outcomes of Patients with Metastatic Melanoma – A Single-Institution Retrospective Analysis. *Cancers*. 2022;14(7):1672.
62. Antonarakis E.S., Gomella L.G., Petrylak D.P. When and how to use PARP inhibitors in prostate cancer: a systematic review of the literature with an update on on-going trials. *European urology oncology*. 2020;3(5):594–611.
63. Juan Fita M.J. Phase II Trial Evaluating Olaparib Maintenance in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Responsive or Stabilized on Docetaxel Treatment: SOGUG-IMANOL Study. *Cancers*. 2023;15(21):5223.
64. Niaz M.R.K. Efficacy of PARP Inhibitors as Maintenance Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncology*. 2021;35:11.
65. Li S., Wu Y., Wang X. The Applications of CRISPR/Cas9 System for Urinary System Tumor. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2023.
66. Zhang H. Application of the CRISPR/Cas9-based gene editing technique in basic research, diagnosis, and therapy of cancer. *Molecular Cancer*. 2021;20:1–22.
67. Amjad E., Pezzani R., Sokouti B. A review of the literature on the use of CRISPR/Cas9 gene therapy to treat hepatocellular carcinoma. *Oncology Research*. 2024;32(3):439.