



# **ОСТЕОПОНТИН – НОВЫЙ БИОМАРКЕР ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ В ИСХОДЕ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ «В» И «С»**

*Малов Игорь Владимирович*

Настоящее исследование выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки РФ, ФЦП ИИР 14-20:

Контракт 14.616.21.0098

Уникальный идентификационный номер проекта:

RFMEFI61618X0098

# Гепатоцеллюлярная карцинома(ГЦК) – 95% всех злокачественных опухолей печени



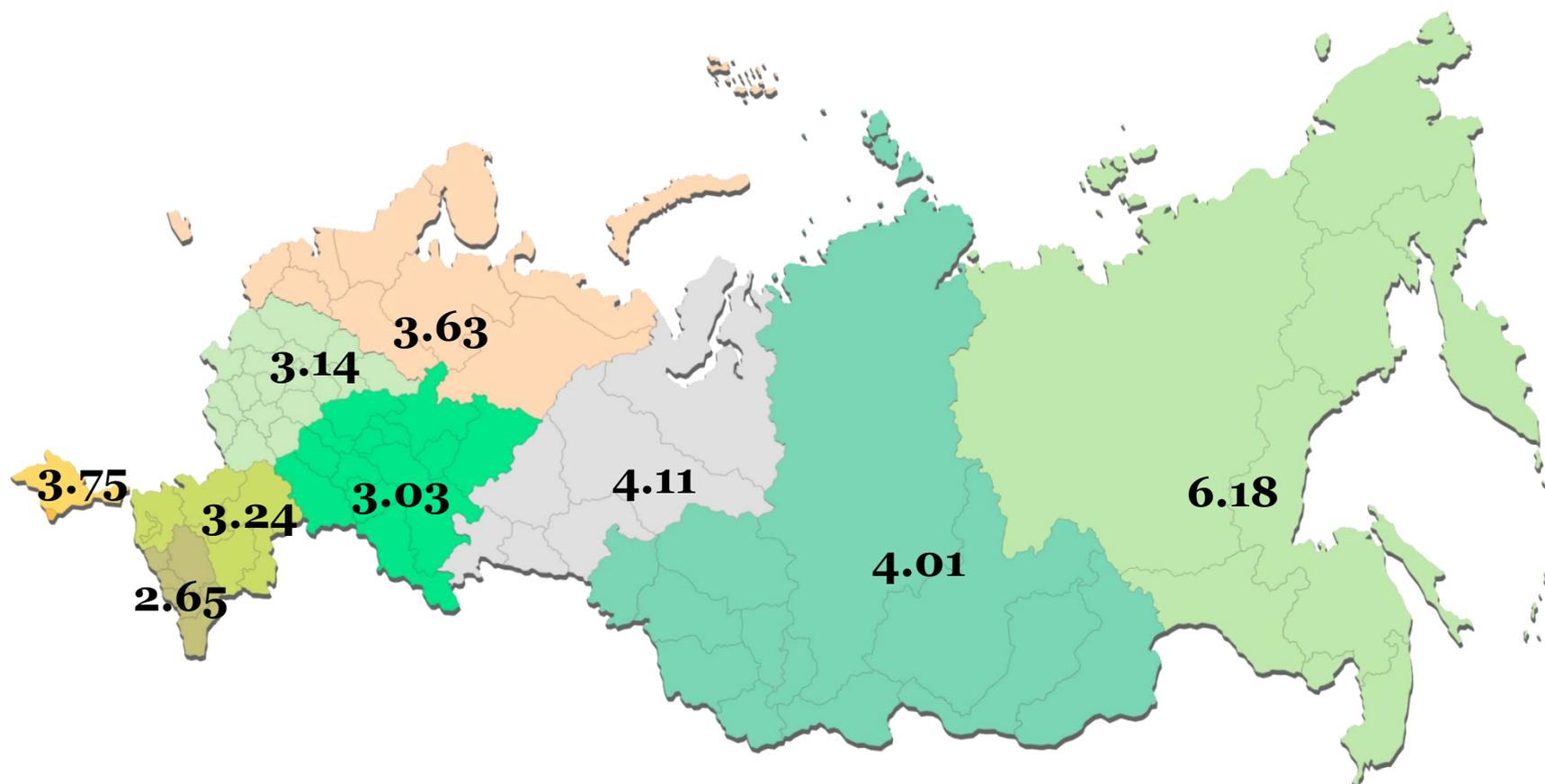
Хазанов А.И. Гепатоцеллюлярная карцинома. В кн.: Гастроэнтерология и гепатология. М., 2011; 759-766.

Практические рекомендации ВГО ГЦК, 2009

Геттуева А.А., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Эттингер О.А., Косюра С.Д. Влияние вирусного гепатита В и С на течение и прогноз гепатоцеллюлярной карциномы. Лечебное дело. 2012; 2: 15-19.

Маев И.В., Дичева Д.Т., Жилиев Е.В. и др. Трудности диагностики гепатоцеллюлярной карциномы. Consilium Med. 2010; 8: 63-66.

# Заболееваемость гепатоцеллюлярным раком в регионах Российской Федерации в 2017 году (на 100,000 населения)



# Основные причины ГЦК

## HBV (10-55%)

Интеграция вирусного генома в хромосомную ДНК хозяина вызывает точечные мутации, транслокации и делеции

HBsAg оказывает ингибирующее действие на функцию антионкогена p53, который участвует в супрессии клеточного деления



**У 30% больных HBV-инфекцией ГЦК может возникнуть без ЦП**

## HCV (50-80%)

Core-протеин ВГС повреждает геном клетки в реакциях перекисного окисления.

Core-протеин ВГС снижает экспрессию антионкогена p53, вмешивается в процессы передачи сигнала, подавляет апоптоз и способствует клеточному росту

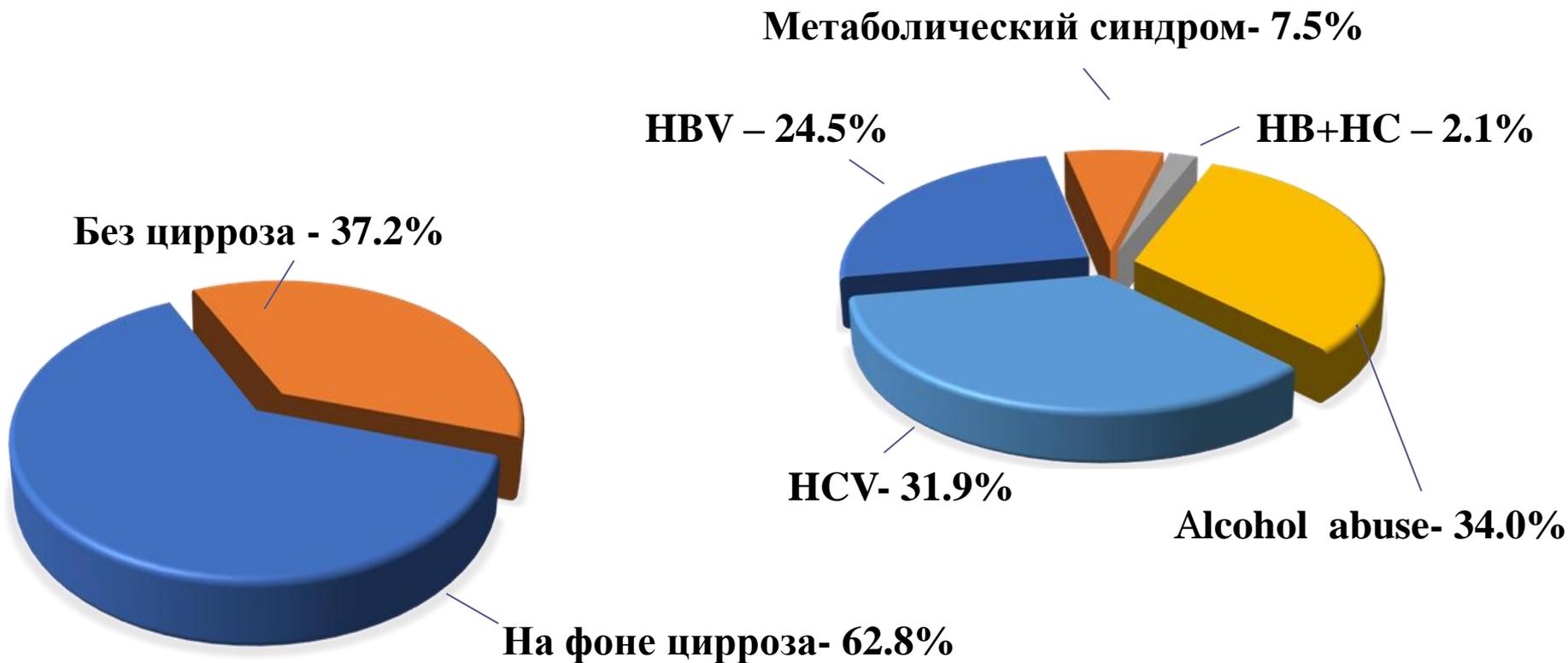


**HCV-инфекция способствует развитию ГЦК непрямым путем и почти всегда диагностируется на фоне ЦП**

Montalto G., Cervello M., Giannitrapani L. et al. Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2002; 963: 13–20

Bralet M.P. et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. Hepatology. 2000; 32: 200-204.

# *Структура факторов риска ГЦК по данным Иркутского областного онкологического центра 2011-2017, n=390)*



**Table 1.** Summary of Studies on HCC Occurrence after HCV Treatment with DAAs

Study	Country	Study Type	Patients <sup>a</sup> , N	Age	Male (%)	Liver Cirrhosis (%)	DAA Regimen	SVR (%) for DAAs	Median Follow - up (Years)	HCC (%)	Risk of HCC
Ravi, 2017 (39)	America	Retrospective	66	60	62	100.0	SOF/LDV	92.0	0.5	9.1	High
Conti, 2016 (47)	Italy	Retrospective, Prospective	285	63	60	100.0	SOF/SMV/DCV /LDV/3D ± RBV	100.0	0.7	3.2	Unrelated
Rinaldi, 2016 (48)	Italy	Prospective	280	68	53	100.0	SOF/SIM/DCV /LDV/3D ± RBV	97.1	0.3	3.2	Unrelated
Li, 2017 (44)	America	Retrospective	5834	62	97	19.9	SOF/SMV/DCV /LDV/3D ± RBV	96.2	1.1	0.9	Unrelated
Cheung, 2016 (46)	UK	Prospective	406	54	—	100.0	SOF/DCV/LDV ± RBV	78.1	1.3	5.4	Unrelated
Zeng, 2016 (41)	China	Prospective	21	54	19	100.0	SOF/DCV ± RBV	95.2	1.3	0.0	Low
Nagaoki, 2017 (49)	Japan	Prospective	154	73	38	54.5 <sup>b</sup>	DCV/ASV	—	1.9	4.5	Unrelated
Cardoso, 2016 (40)	Portugal	Retrospective	54	59	70	100.0	SOF/LDV	100.0	1.0	7.4	High
Kobayashi, 2017 (42)	Japan	Retrospective	77	63	44	29.9 <sup>b</sup>	DCV/ASV/3D/ telaprevir	100.0	4.0	2.6	Low
Kanwal, 2017 (43)	America	Retrospective	22,500	62	97	39.0	SOF/SIM/DCV /LDV/3D	86.7	1.0	1.2	Unrelated
Ioannou, 2017 (45)	America	Retrospective	21948	61	97	23.8	SOF/SIM/DCV /LDV/3D	90.7	6.1	2	Unrelated

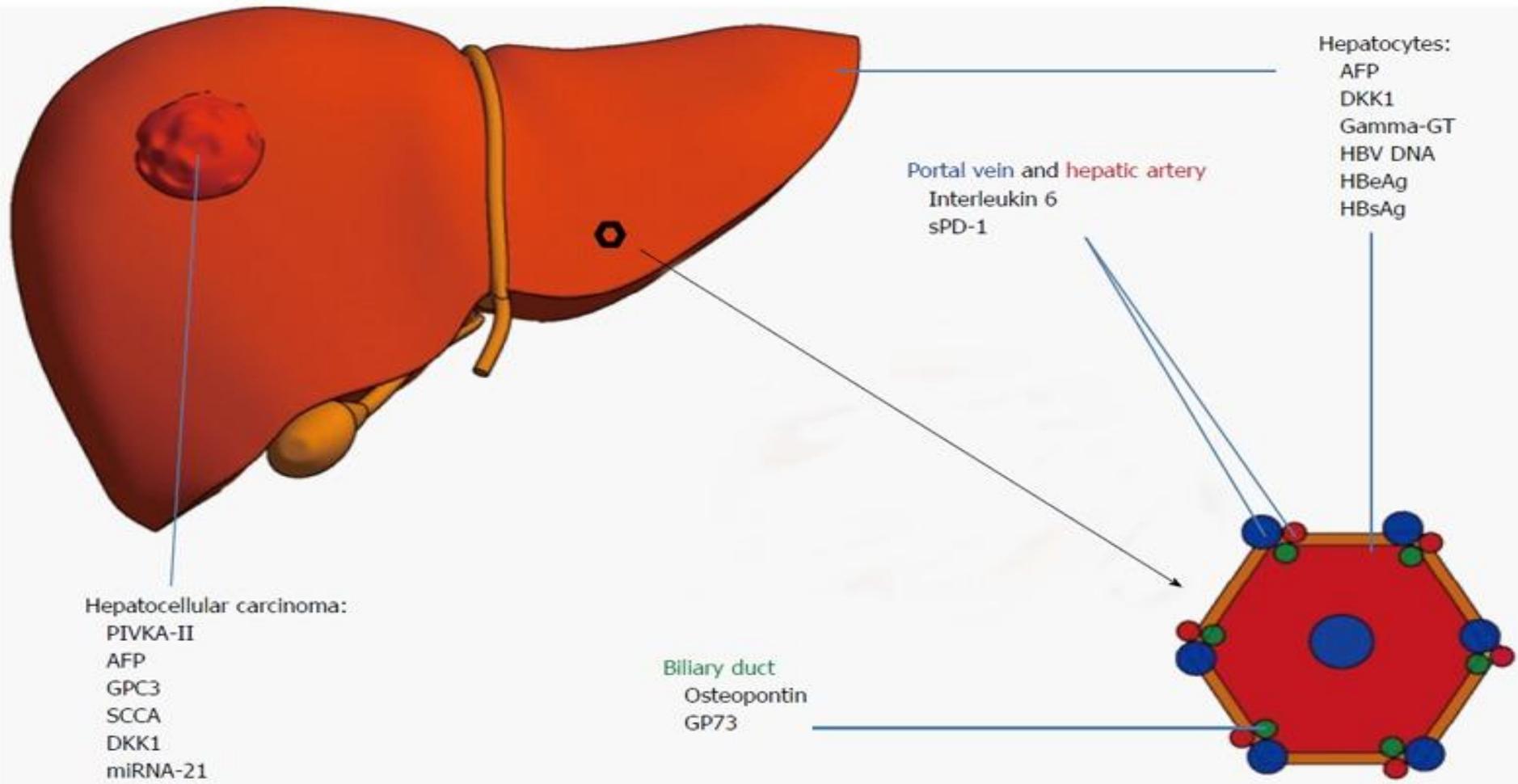
Abbreviations: 3D, 3- drug combination paritaprevir/ritonavir/ombitasvir plus dasabuvir; ASV, asunaprevir; DCV, daclatasvir; LDV, ledipasvir; RBV, ribavirin; SIM, simeprevir; SMV, simeprevir; SOF, sofosbuvir.

<sup>a</sup>DAA Treated.

<sup>b</sup>Percentage for severe fibrosis.

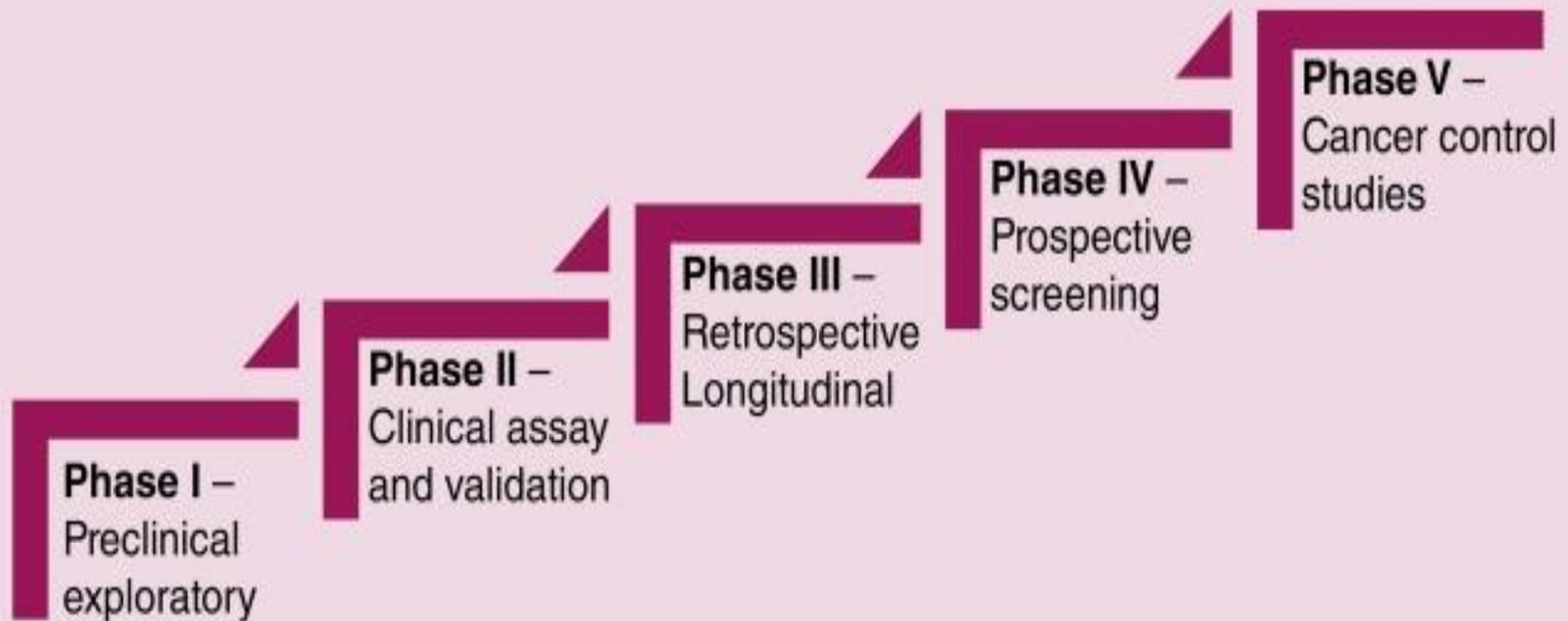
Liu X, Gao Y, Niu J. Hepatitis C Virus - Related Hepatocellular Carcinoma in the Era of Direct - Acting Antiviral Agents, *Hepat Mon.* 2018 ; 18(6):e66007. [doi: 10.5812/hepatmon.66007](https://doi.org/10.5812/hepatmon.66007).

# Молекулярные маркеры ГЦК



Van Hees S, Michielsen P, Vanwolleghem T. Circulating predictive and diagnostic biomarkers for hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2016; 22(37): 8271-8282

# Фазы клинической апробации биомаркеров



# Фазы клинической апробации онкомаркеров

Biomarker	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV	Phase V
AFP					X
Osteopontin			X		
Midkine			X		
GALAD score			X		
AFP-L3		X			
Dickkopf-1		X			
DCP		X			
GPC3		X			
$\alpha$ -1-Fucosidase		X			
Golgi protein-73		X			
miRNA	X	X			
Cell-free DNA	X				

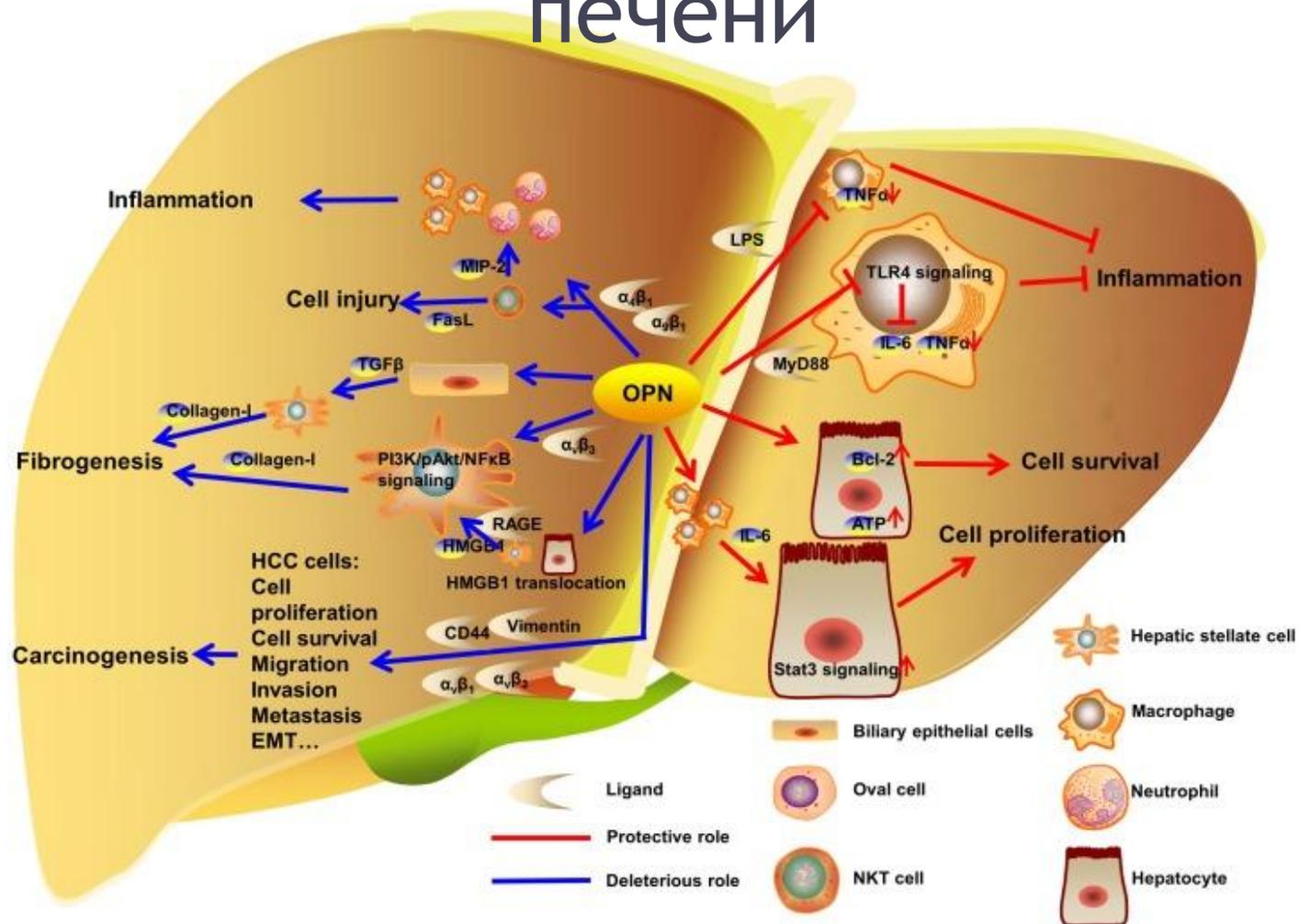
# Остеопонтин (ОПН) – мультифункциональный белок

- 1979 г. – SPP1 секретируемый фосфопротеин 1 эпителиальными опухолевыми клетками;
- 1999 г. – описан как большой сиалопротеин костей;
- 300-314 аминокислот, содержащий аргинин-глицин-аспартат домен;
- Высокая аффинность к интегринам;
- Высокая концентрация в крови при экспериментальном некрозе гепатоцитов;
- 2012 г. – предложен как маркер ГЦК

Senger DR, Wirth DF, Hynes RO. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins. *Cell*. 1979;16(4):885–93.

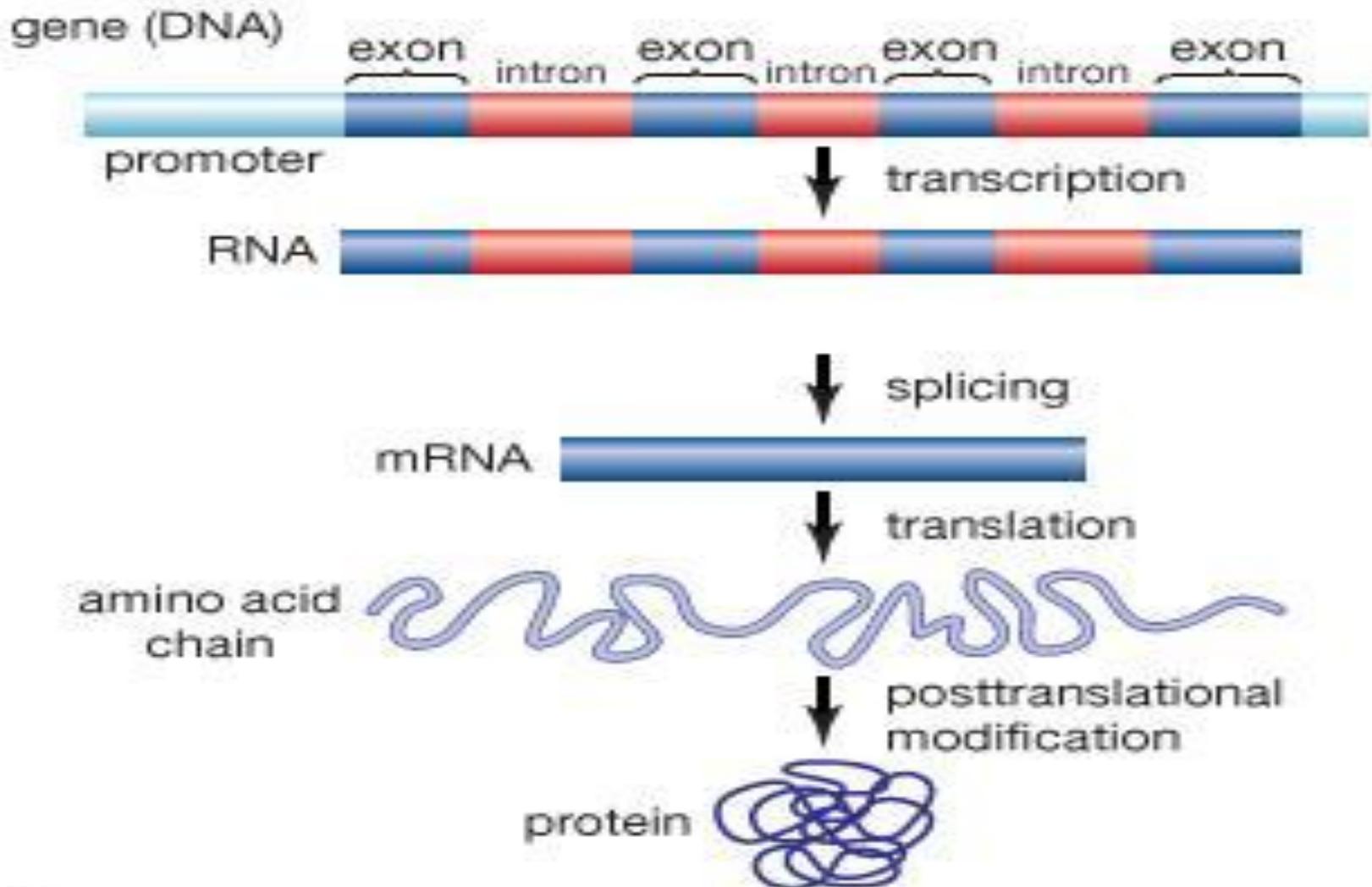
Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajrang S. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, MD)*. 2012;55(2):483–90. doi:10.1002/hep.24703.

# Функции остеопонтина при патологии печени

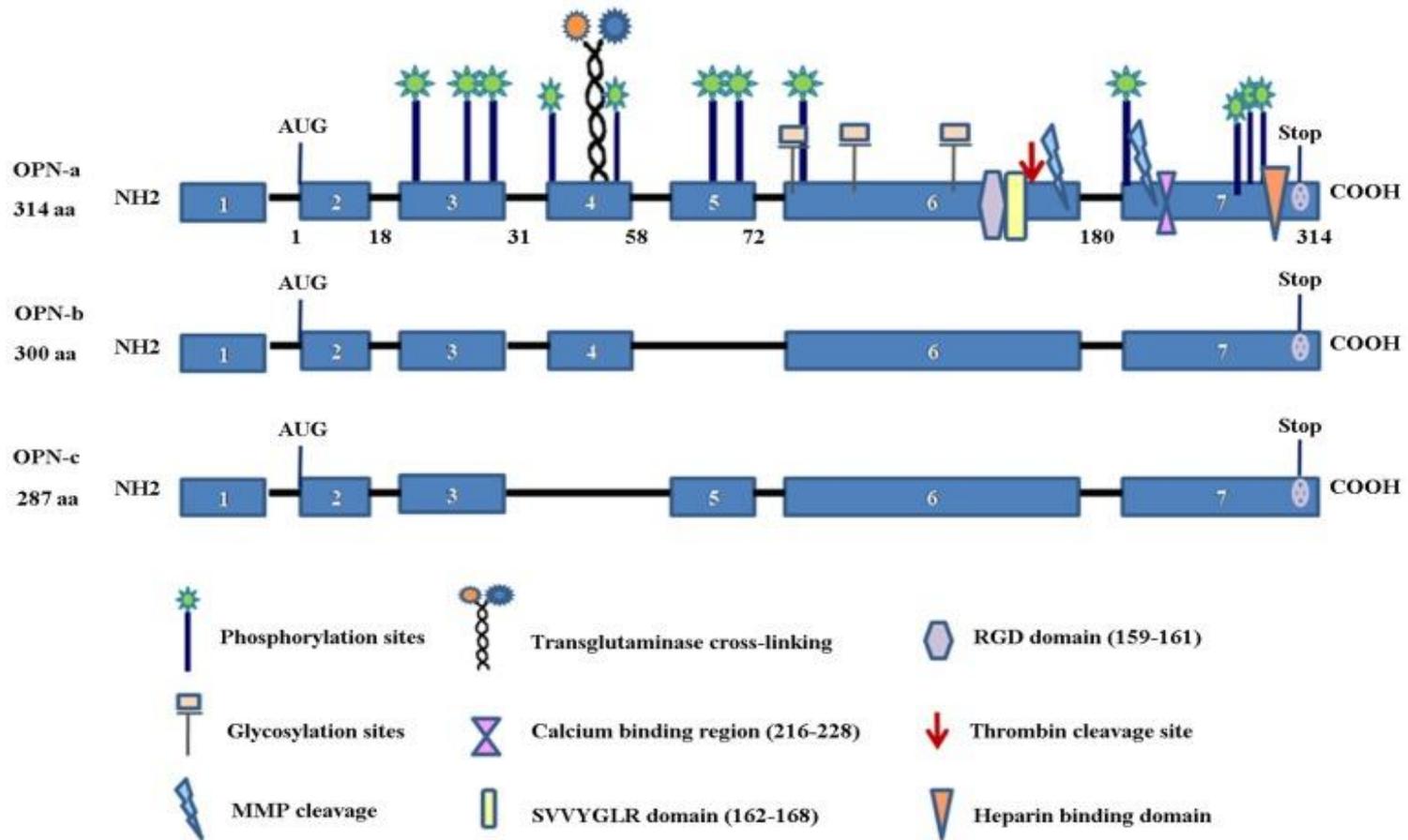


Wen Y, Jeong S, Xia Q, Kong X. Role of Osteopontin in Liver Diseases. *Int J Biol Sci.* 2016 Aug 6;12(9):1121-8. doi: 10.7150/ijbs.16445.

# Интрон-экзонное строение гена



# Продукты альтернативного сплайсинга гена остеопонтина

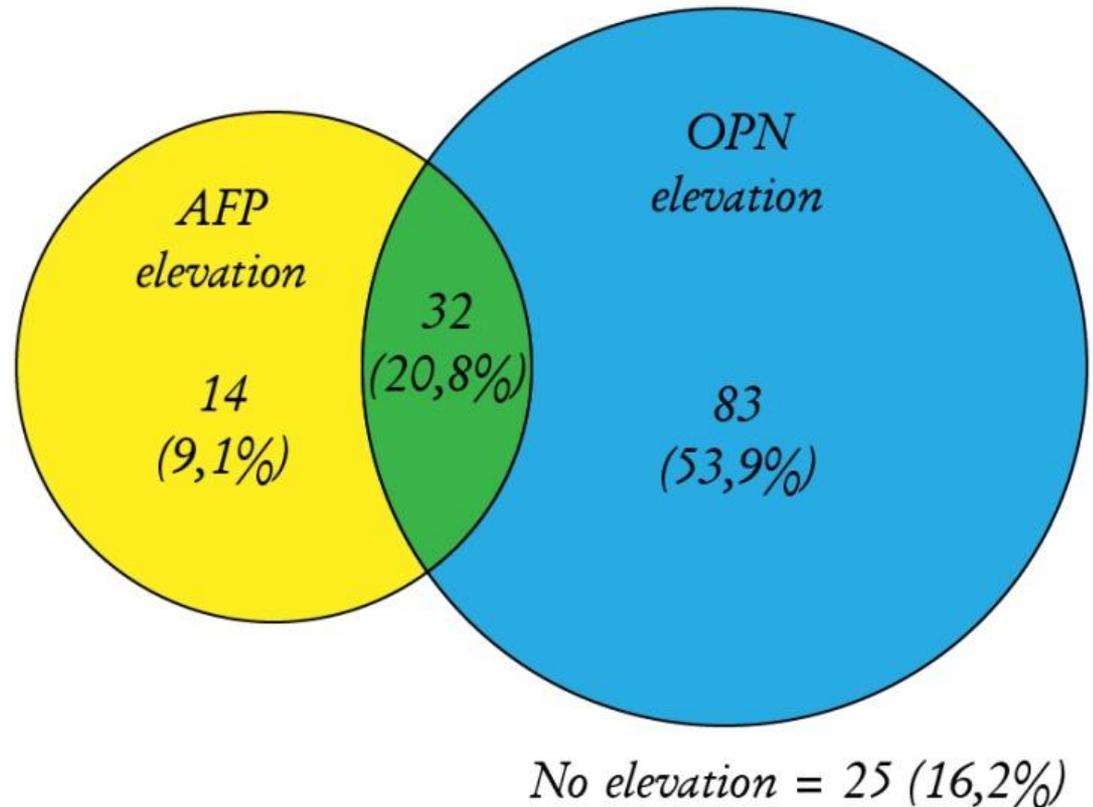


# Прогностическое значение определения альфафетопротеина и остеопонтинина для ранней диагностики ГЦК

Биомаркер	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	AUC	95% CI
АФП (20 нг/мл)	45,5	95,7	89,3	69,1	0,63	0,57-0,70
ОПН (75 нг/мл)	80,0	78,6	74,6	83,3	0,82	0,77-0,88
АФП+ОПН	85,5	74,3	72,3	86,6	0,85	0,80-0,90

# Комбинация АФП+ОПН для ранней диагностики ГЦК

- Пороговое значение для АФП 20 нг/мл
- Пороговое значение для ОПН 100 нг/мл



**Спасибо за внимание**

