

ОБЗОРЫ

БИОМАРКЕРЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.С. Зорина¹, С.Н. Нарыжный^{2}*

¹Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул., 10

²Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова
Национального исследовательского центра “Курчатовский институт”,
188300, Ленинградская область, Гатчина, Орлова роща, 1; *эл. почта: snaryzhny@mail.ru

Гепатоцеллюлярная карцинома или гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) представляет собой один из наиболее распространённых и агрессивных видов первичных злокачественных новообразований печени. Этот вид рака составляет до 90% всех первичных опухолей печени и занимает третье место среди причин смертности от онкологических заболеваний в мире. Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение ГЦР остаются сложными задачами, особенно на поздних стадиях, когда прогноз для пациента значительно ухудшается, а вариант выбора лечения весьма ограничен. С момента обнаружения Ю.С. Татариновым в 1963 году эмбрионспецифического α -глобулина в крови людей, болеющих первичным раком печени, впоследствии получившего название альфа-фетопротеин (АФП), прошло более половины столетия, но, к сожалению, количество специфичных и чувствительных биомаркеров для ГЦР остаётся весьма ограниченным. В связи с этим, многие научные работы посвящены поиску и изучению потенциальных биомаркеров ГЦР, имеющих существенное значение для ранней диагностики, прогноза и разработки новых терапевтических стратегий. Одним из перспективных подходов к изучению молекулярных механизмов возникновения ГЦР и поиску биомаркеров являются протеомные исследования. Выявление специфических белковых профилей, характерных для опухолевых клеток, может способствовать идентификации новых биомаркеров, которые могут быть использованы не только для раннего выявления заболевания, но и для мониторинга его прогрессирования, оценки ответа на терапию и предсказания клинического исхода. В данном обзоре рассмотрены современные достижения по поиску потенциальных биомаркеров ГЦР, а также перспективы их клинического использования.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак; биомаркеры; белковые профили; протеоформы

DOI: 10.18097/PBMCR1543

ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания на протяжении многих десятилетий остаются одной из значимых проблем современного мирового здравоохранения. По данным всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рак печени — шестой по распространённости вид рака в мире и третья ведущая причина смертности от онкологических заболеваний [1]. Печень — это один из жизненно важных органов человека, который отвечает за множество функций организма, и опухоли, возникающие в ней, могут быстро распространяться и поражать соседние ткани. Среди всех видов рака печени наиболее часто диагностируемым первичным раком печени является ГЦР. Согласно данным Росстата за период с 2010 по 2022 год на территории РФ наблюдалось увеличение процента населения, которому впервые был поставлен диагноз рак печени и внутрижелчных протоков [2]. Ежегодно в мире диагностируется более 850 тысяч новых случаев, а количество смертей приближается к 800 тысячам в год. Несмотря на значительные успехи в разработке методов лечения, включая таргетные препараты и иммунотерапию, смертность всё ещё превышает число первично регистрируемых

случаев, ввиду достаточно быстрого и бессимптомного развития ГЦР, и, как следствие, диагностики на более поздних стадиях [3].

Основные факторы, способствующие развитию ГЦР, включают генетические и эпигенетические изменения, которые постепенно нарушают нормальную регуляцию роста и деления клеток печени, приводя к их злокачественной трансформации. К ним относятся хронические повреждения печени, такие как цирроз и/или инфицирование вирусами гепатита В и С [4–6], алкогольная болезнь печени [7, 8], метаболические нарушения (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и гемохроматоз), генетические мутации и эпигенетические изменения [9–12]. По статистике наибольшее количество зарегистрированных случаев ГЦР приходится на страны Азиатско-Тихоокеанского региона. В первую очередь это связано с низким уровнем жизни, широкой распространённостью хронических вирусных гепатитов и значительным загрязнением пищевых продуктов афлатоксином В1 [13]. В странах с более высоким уровнем жизни, наблюдается тенденция увеличения заболеваемости ГЦР на фоне НАЖБП [14–17]. Ожидается,



что по мере увеличения численности населения, распространённости факторов рисков количество случаев заболевания к 2045 году увеличится на 66% [1].

Традиционно используемый в клинической практике альфа-фетопротейн (АФП) обладает низким уровнем чувствительности на ранних стадиях ГЦР (в пределах 39–65% в зависимости от базового уровня), а его специфичность увеличивается только на более поздних стадиях и составляет 90% [18, 19]. При этом уровни АФП могут повышаться не только при ГЦР, но и при других состояниях (опухоли яичников и тестикул, беременность и др.) [20–24]. Необходимы надёжные и специфичные маркеры, которые могли бы эффективно идентифицировать ГЦР на ранних стадиях и отличать его от других заболеваний печени [25–27]. Прогрессирование ГЦР в зависимости от этиологических факторов может проявляться в виде различных молекулярных профилей, что усложняет разработку универсальных биомаркеров, так как гетерогенность опухоли может влиять на эффективность отдельных биомаркеров [28, 29].

Одним из перспективных подходов для ранней диагностики и эффективного лечения ГЦР является использование протеомики для поиска биомаркеров, которые могут служить индикаторами наличия и прогрессирования ГЦР. В отличие от генома, который относительно статичен, протеом, т.е. набор всех белков в организме, постоянно меняется в ответ на различные внешние и внутренние воздействия [30]. Протеомика является перспективным инструментом исследования раковых заболеваний, где изменения на уровне белков (к примеру, изменение концентрации или модификации белков) могут служить ключевыми индикаторами патологических процессов.

1. БИОМАРКЕРЫ ГЦР, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Современная диагностика ГЦР включает в себя несколько видов исследований — общий анализ крови, серологические и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ)). Основной проблемой диагностики ГЦР является отсутствие специфических симптомов на ранних стадиях, и, как следствие, позднее обращение пациентов за медицинской помощью, что влечёт за собой возможные ограничения методов лечения. В российской клинической практике используется только один опухолеспецифичный биомаркер — АФП в сочетании с неспецифичными маркерами воспаления (например, С-реактивным белком (CRP)) (рис. 1).

В зарубежной клинической практике в дополнение к АФП применяют более специфичные маркеры — гликозилированную форму АФП (АФП-L3) и дес-гамма-карбоксипротромбин (ДГП), которые являются одобренными биомаркерами для диагностики и мониторинга прогрессирования ГЦР [31]. Применение данной комбинации биомаркеров позволяет достигнуть чувствительности 94% и специфичности более 97% (рис. 2) [32].

1.1. Альфа-фетопротейн

Альфа-фетопротейн представляет собой гликопротеин, который обычно вырабатывается в печени и желчном мешке плода во время внутриутробного развития. В норме концентрации АФП в крови взрослого человека низкие, но повышаются при различных патологических состояниях.

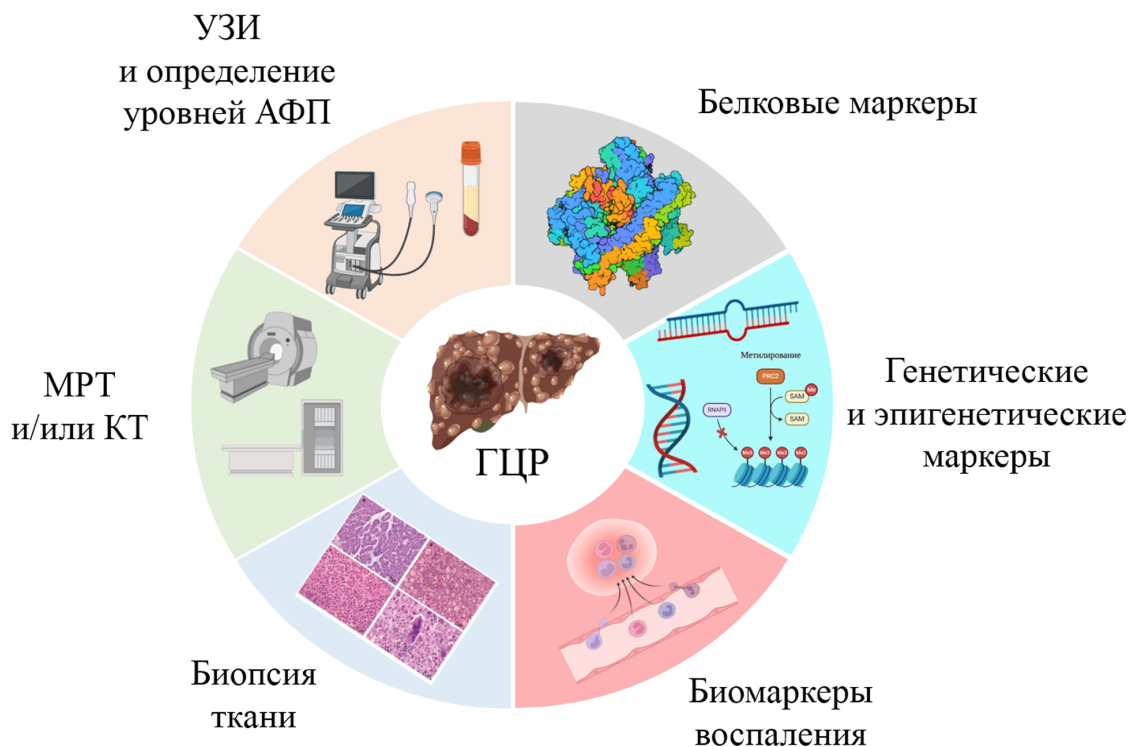


Рисунок 1. Графическое представление методов диагностики ГЦР.

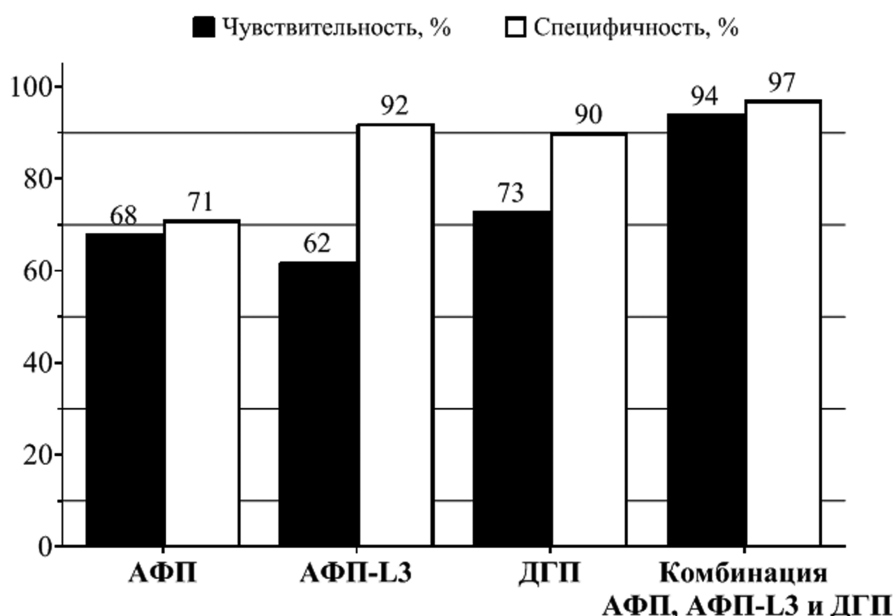


Рисунок 2. Графическое представление чувствительности и специфичности биомаркеров ГЦР, используемых в клинической практике.

Впервые взаимосвязь уровня АФП и развития ГЦР была описана в 1963 году Татариновым [33], и до сих пор АФП активно применяется для скрининга и диагностики ГЦР, особенно у пациентов с вирусными гепатитами и циррозом печени [34]. Также он используется для оценки контроля рецидивов после лечения, но его чувствительность варьирует в пределах 40–68%, а концентрация может не повышаться на ранних стадиях или в случае наличия мелких опухолей [35]. Согласно клиническим рекомендациям, для анализа используют сыворотку крови, и результат анализа на АФП считается положительным, если уровень АФП >100 нг/мл или если он увеличился на 7 нг/мл в месяц по результатам трёх последовательных измерений [36].

1.2. Альфа-фетопротейн-L3

АФП-L3 представляет собой одну из трёх гликоформ АФП, являясь основной связывающейся фракцией с агглютинином *Lens culinaris*. В отличие от общего АФП, который может повышаться при других заболеваниях печени, таких как гепатит или цирроз, АФП-L3 ассоциирован преимущественно со злокачественными опухолями [37]. Демонстрирует более высокую специфичность (92–99%) и по данным различных исследований, уровень АФП-L3 может повышаться за несколько месяцев до того как опухоль станет видимой при визуальных методах диагностики [37, 38].

1.3. Дес-гамма-карбоксипротромбин

Дес-гамма-карбоксипротромбин — аномальная форма протромбина, возникающая вследствие дефицита витамин К-зависимого карбоксилирования. Он демонстрирует высокую специфичность в отношении ГЦР, особенно в сравнении с доброкачественными заболеваниями печени,

и используется для мониторинга ответа на лечение и оценки риска рецидива после хирургического вмешательства или других методов терапии [39, 40].

Определение уровней вышеперечисленных маркеров проводится в сыворотке крови у пациентов. Референсные значения, согласно клиническим рекомендациям, составляют для АФП менее 4,7 нг/мл, АФП-L3 — менее 10% от общей фракции АФП, ДГП — менее 7,5 нг/мл.

2. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ГЦР

В последние годы значительный прогресс в области молекулярных исследований привёл к выявлению новых потенциальных маркеров ГЦР, которые могут значительно улучшить диагностику и мониторинг заболевания. Для того, чтобы маркер был эффективен в диагностике, прогнозировании и мониторинге лечения заболеваний, включая ГЦР, он должен соответствовать ряду строгих критериев, таких как высокая чувствительность и специфичность, воспроизводимость, неинвазивность и экономическая доступность. Большинство из известных потенциальных биомаркеров имеют ограничения в контексте перечисленных критериев, поэтому поиск и валидация потенциальных маркеров на протяжении многих десятилетий остаётся актуальным направлением исследований.

Если брать во внимание этиологические факторы развития ГЦР, то потенциальные маркеры можно условно разделить на три основные группы: белковые биомаркеры, генетические и эпигенетические биомаркеры, биомаркеры воспаления (табл. 1). Для многих перечисленных биомаркеров было проведено множество клинических исследований, показывающих как их диагностическую ценность, так и возможность использования в качестве терапевтической цели. Например, в апреле 2024 года

БИОМАРКЕРЫ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Таблица 1. Некоторые потенциальные биомаркеры ГЦР

Биомаркер	Описание	Тип биоматериала и метод исследования	Клиническое значение	Ссылки
<i>Белковые биомаркеры</i>				
Глипиган-3 (GPC3)	Протеогликан, часто экспрессируемый в клетках ГЦР, но отсутствующий в нормальной печени	Сыворотка крови / ИФА	Применяется для диагностики ГЦР, если уровень АФП не повышен. Рассматривается как возможная мишень для иммунотерапии	[38, 43]
Фактор роста гепатоцитов (HGF)	Фактор роста гепатоцитов, связанный с прогрессированием ГЦР	Сыворотка крови / ИФА	После резекции печени повышенный уровень HGF ассоциирован с плохим прогнозом выживаемости	[44, 45]
Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15)	Цитокин, принадлежащий к семейству трансформирующих факторов роста	Сыворотка крови / ИФА	Может использоваться для оценки тяжести заболевания	[46–48]
Гликопротеин Golgi 73 (GP73)	Мембранный белок аппарата Гольджи	Сыворотка крови / ИФА	Дополнительный маркер для диагностики, более чувствителен, чем АФП	[49, 50]
Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)	Белок, способствующий ангиогенезу	Сыворотка крови или плазма / ИФА	Ассоциирован с агрессивным течением заболевания и плохим прогнозом. Может быть использован для оценки эффективности терапии	[51, 52]
Маркер пролиферации белка Ki-67 (Ki-67)	Белок, маркер клеточной пролиферации	Биоптаты опухоли / Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование или гистологическое исследование	Оценивает скорость роста опухоли и её агрессивность	[53]
Анексин A2 (ANXA2)	Белок, связанный с клеточной мембраной, участвующий в процессах клеточной адгезии, пролиферации и ангиогенеза	Сыворотка крови или плазма / ИФА	Ассоциирован с более агрессивными формами заболевания. Рассматривается как перспективный биомаркер для прогноза и мишень для таргетной терапии	[54–59]
<i>Генетические и эпигенетические маркеры</i>				
МикроРНК (miRNA)	Малые молекулы РНК, регулирующие генные экспрессии miR-21, miR-26, miR-122, miR-221/miR-222	Сыворотка крови / ПЦР или NGS	Используются в диагностике, прогнозировании и оценке ответа на лечение	[60–65]
Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)	Фрагменты ДНК, выделяющиеся из опухолевых клеток в кровь	Сыворотка крови / ПЦР или NGS	Используется для ранней диагностики и мониторинга рецидивов ГЦР	[66–71]
Бета-катенин (CTNNB1)	Ген, мутации в котором могут быть связаны с агрессивностью опухоли	Опухолевая ткань / ПЦР	Используется для выявления молекулярных особенностей и агрессивности развития ГЦР	[72–75]
Клеточный опухолевый антиген p53 (TP53)	Ген, кодирующий опухолевый супрессорный белок p53	Опухолевая ткань / NGS	Связан с агрессивными формами рака и неблагоприятным исходом	[76–78]
Метилирование ДНК	Эпигенетические изменения в промоторных областях генов	Плазма, опухолевая ткань / Бисульфитная ПЦР	Могут использоваться для диагностики и мониторинга ГЦР	[79]
<i>Биомаркеры воспаления</i>				
С-реактивный белок (CRP)	Маркер воспаления	Плазма или сыворотка крови / Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА)	Повышенные уровни CRP связаны с воспалением и прогрессией ГЦР	[80–84]
Интерлейкин-6 (IL-6)	Воспалительный цитокин	Сыворотка крови / ИФА	Повышен при ГЦР, связан с системным воспалением и плохим прогнозом	[82, 84–86]

компания “BioCity” (Китай) приступила к исследованию нового препарата (конъюгата антитела с лекарственным средством), нацеленного на глипикан-3 (GPC3). Данный белок регулирует рост и дифференцировку клеток, участвуя в передаче сигналов через взаимодействие с различными факторами роста (сигнальный путь Wnt/ β -катенин) и другими молекулами, а также сверхэкспрессируется при ГЦР [41]. Сейчас проходит первая стадия клинических испытаний, ожидается, что препарат может быть использован для нового безопасного и эффективного метода лечения ГЦР [42].

Одной из важных задач современных исследований в области потенциальных маркеров является возможность малоинвазивного метода анализа (сыворотка или плазма крови), т.н. жидкостная биопсия. Для такого вида анализов наиболее часто используемыми методами являются, например, иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР), секвенирование нового поколения (Next-generation sequencing, NGS) и др. Существует ряд недостатков, связанных с их использованием, например, отсутствие специфических антител, вероятность ложноположительных результатов и высокая стоимость исследований. Всё это приводит к тому, что необходима разработка новых перспективных подходов к разработке биомаркеров.

Среди потенциальных маркеров, представленных в таблице 1, одним из перспективных направлений являются исследования miRNA. В первую очередь это связано с тем, что определённые miRNA могут действовать как онкогены или опухолевые супрессоры, и, следовательно, рассматриваться как возможные терапевтические мишени [87–89].

2.1. miR-21

miR-21 — онкогенная miRNA подавляющая апоптоз и стимулирующая клеточную пролиферацию. При ГЦР наблюдается повышенная экспрессия и по разным исследованиям, уровни экспрессии коррелируют со стадией заболевания и метастазированием [90–92].

2.2. miR-122

Экспрессия miR-122 является специфичной для ткани печени. Она выступает в роли опухолевого супрессора, играя важную роль в регуляции метаболизма липидов и глюкозы в печени [93]. Снижение уровня экспрессии коррелирует с развитием ГЦР [94], кроме того в ряде исследований было показано, что она может быть использована как независимый прогностический фактор выживаемости при ГЦР [95, 96].

2.3. miR-221/miR-222

Высоко гомологичные miRNA, в зависимости от уровней экспрессии могут выступать в роли онкогенов или супрессоров опухолей. При ГЦР уровни экспрессии miR-221/miR-222 значительно повышены, более того, коррелируют с худшим прогнозом и повышенной агрессивностью опухоли [97].

2.4. miR-26

miR-26 при ГЦР выступает в роли супрессора опухолевого роста. Уровни экспрессии значительно снижены и коррелируют с увеличением степени злокачественности опухоли и ухудшением прогноза выживаемости [98, 99].

Хотя вышеперечисленные маркеры обладают значительным потенциалом в диагностике ГЦР, тем не менее, существует ряд ограничений, связанных с их возможным применением, таких как специфичность, чувствительность, стабильность и клиническая значимость.

3. ПЕРСПЕКТИВЫ

3.1. Диагностические модели и алгоритмы для диагностики ГЦР

Ввиду того, что новые биомаркеры ГЦР внедряются в клиническую практику достаточно долго, одним из перспективных подходов является разработка диагностических алгоритмов, использующих уже имеющиеся данные об уровнях известных клинических маркеров. Для диагностики ГЦР в 2014 году Johnson и соавт. [100] предложили модель GALAD (Gender, Age, AFP-L3, AFP, and Des-carboxy-prothrombin), основанную на комбинации АФП, АФП-L3 и ДГП, включая данные о половой принадлежности и возрасте. В исследовании участвовали 670 пациентов — 331 пациент с ГЦР и в качестве контроля 339 пациентов с хроническими заболеваниями печени без признаков онкологии. На данной выборке модель после оптимизации чувствительности и специфичности показала точность предсказания (Area Under Curve, AUC) 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ), 0,85–0,91) независимо от стадии заболевания [100].

Для повышения точности диагностики ГЦР в 2016 году был предложен алгоритм Дойлстауна (Doylestown Algorithm, DA), использующий логистическую регрессию. Он включает в себя логарифмически преобразованные значения АФП, а также возраст, пол, уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [101]. Исследование проводили на базе электронных данных 360 пациентов с циррозом печени или ГЦР, развившегося на фоне цирроза. Результаты показали, что DA увеличивает общую эффективность диагностики на 10% по сравнению с использованием только АФП. В ходе независимого тестирования на более чем 2700 пациентах в трёх различных центрах, алгоритм позволил повысить выявление ГЦР с 4% до 20% по сравнению с использованием одного АФП [101]. В дальнейшем было показано, что данная модель имеет серьезные ограничения, связанные с уровнем содержания АФП менее 20,0 нг/мл, и поэтому данный алгоритм был усовершенствован и назван Doylestown Plus. Он включает в себя ещё три потенциальных маркера ГЦР, а именно, фукозилированный альфа-1-антитрипсин (A1AT), фукозилированный кининоген (KNG1) и гликопротеин Golgi 73 (GP73). В результате было показано, что использование DA с добавлением

лишь одного маркера — KNG1 — дало лучшие результаты (AUC 0,83) в общей когорте, но при этом включение GP73 повышало общую индивидуальную эффективность (AUC 0,87) [102].

Принимая за основу модель GALAD, Yang и соавт. [103] предложили улучшенный вариант данной модели — GALADUS, который включает в себя не только модель GALAD, но и результаты УЗИ [103]. Использование данной модели позволило достичь AUC 0,98 (95% ДИ, 0,96–0,99), а также повысить чувствительность и специфичность обнаружения ГЦР до 95% и 91% соответственно [103].

Для дальнейшей точности оценки вышеперечисленных алгоритмов в 2022 году полученные данные были проанализированы на перспективной когорте пациентов с циррозом печени класса А или В по шкале Чайлд-Пью (408 пациентов), которые были включены в программу за наблюдением ГЦР в период с 2004 по 2006 год. Наблюдение за пациентами прекращалось в случае возникновения одного из событий: диагностированный ГЦР, трансплантация печени, смерть или прекращение исследования [104]. Оба алгоритма, Doylestown Plus и GALAD, демонстрировали более высокую чувствительность (79% и 72% соответственно) по отношению к чувствительности только одного АФП (95% ДИ, 33,3–90,0). Однако следует отметить, что данное исследование ограничено небольшими размерами выборок и широким ДИ и требует дальнейшего изучения [104].

3.2. Разработка тестовых панелей для диагностики ГЦР

Протеомные исследования белков, определяющих протеомный профиль для каждого отдельного заболевания, представляют актуальный подход для поиска потенциальных биомаркеров. Протеом человека, обладая гетерогенностью, имеет сложный состав и состоит из полипептидов с определённым набором модификаций или без них, которые называются белковыми видами или протеоформами [79, 80, 86]. Получение информации о специфических фрагментах профиля, т.н. белковых сигнатур и входящих в их состав протеоформ, может значительно облегчить поиск перспективных биомаркеров. Такой подход может быть использован как для поиска высокоспецифичных белков, секретируемых опухолью в малом количестве, так и для разработки панели из нескольких белков.

На сегодняшний день не существует стандартизированной панели для скрининга ГЦР. Основные исследования сфокусированы на измерении уровней АФП в сыворотке крови и инструментальных методах. Поэтому активно продолжают исследования уже известных маркеров ГЦР и их возможностей диагностического улучшения. Наиболее часто исследуемой комбинацией маркеров являются АФП, АФП-L3 и ДГП [105–109]. При этом также отдельно рассматриваются возможности комбинации с другими маркерами для повышения диагностической чувствительности [50, 110–113].

3.3. Протеоформы как источник биомаркеров

Помимо разработки панелей из известных биомаркеров также активно исследуются и протеоформы, которые могут представлять собой высокоспецифичные маркеры заболеваний. Протеоформы образуются за счёт однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) или альтернативного сплайсинга или посттрансляционных модификаций (ПТМ). Это, в свою очередь, приводит к многообразию протеоформ и, как следствие, к разнообразию функций белков, их локализации, активности, стабильности и взаимодействия с другими молекулами. На сегодняшний день существует множество ПТМ, таких как гликозилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и др., ассоциированных с различными заболеваниями [114]. Характерной особенностью раковых клеток является aberrантное гликозилирование, влияющее на разные стадии опухолевой прогрессии. В случае ГЦР наиболее ярким примером протеоформы, которая внедрена в клиническую практику, является гликозилированная форма АФП (АФП-L3) [37].

В случае других заболеваний, к примеру нейродегенеративных, активно изучается роль бета-амилоидного пептида (Аβ), связанного с быстрым прогрессированием болезни Альцгеймера (БА). Известно, что гиперфосфорилирование Аβ, приводящее к образованию амилоидных бляшек, способствует развитию БА. В недавнем исследовании показано, что существуют 33 протеоформы Аβ, связанных с быстрым прогрессированием БА [115].

В случае болезни Паркинсона (БП) одним из перспективных диагностических и прогностических биомаркеров являются протеоформы альфа-синуклеина — белка, кодируемого геном *SNCA*. Распространёнными ПТМ α-синуклеина являются фосфорилирование серина в 129 положении, восемь гликозилированных остатков треонина в 33, 44, 54, 59, 64, 72, 75, 81 положениях и серина в 87 положении [116, 117].

3.4. Биоинформатические исследования

В последние десятилетия одним из ключевых звеньев в поиске потенциальных биомаркеров стали биоинформатические методы анализа. В условиях стремительного роста объёма данных, получаемых благодаря современным технологиям, таким как NGS, транскриптомика, протеомика и метаболомика, биоинформатические методы исследования представляют собой эффективный инструмент для системного анализа полученных данных. Применение биоинформатических методов позволяет интегрировать и анализировать массивы данных, идентифицировать новые перспективные маркеры на различных уровнях биологической организации. Современные базы данных (например, TCGA или GEO) содержат информацию об геномных, транскриптомных и протеомных профилях опухолей. Биоинформатические методы позволяют анализировать эти массивы данных и выявлять отличия в уровнях экспрессии генов/белков

между нормальными и опухолевыми тканями. Это позволит создать более обширную базу перспективных маркеров ГЦР, что в свою очередь может значительно ускорить выявление скрытых паттернов и взаимосвязей для создания более точных и персонализированных подходов к лечению злокачественных образований [118–120].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биомаркеры играют важную роль в борьбе с ГЦР, предоставляя новые возможности для раннего выявления, прогнозирования и разработки таргетных терапий. Несмотря на значительный прогресс в области изучения биомаркеров ГЦР, многие вопросы остаются нерешёнными. Поиск биомаркеров ГЦР представляет собой важное направление в улучшении диагностики, прогнозирования и мониторинга данного заболевания. В настоящее время традиционные маркеры, такие как АФП, имеют свои ограничения, что подчёркивает необходимость поиска новых маркеров с лучшими диагностическими и прогностическими характеристиками. Потенциальные биомаркеры, такие как микроРНК, изменения в метилировании ДНК, специфическая экспрессия белков, показывают значительный потенциал в ранней диагностике ГЦР. Такие маркеры могут обеспечить более детализированное понимание молекулярных механизмов заболевания и улучшить персонализированный подход к лечению. Кроме того, внедрение биоинформатики и методов машинного обучения открывает новые горизонты для интеграции данных и персонализации лечения. Однако, несмотря на многообещающие результаты предварительных исследований, необходимо провести дополнительные клинические испытания для проверки их надёжности и практической ценности, а также разработки комбинированных подходов, использующих несколько маркеров для повышения точности диагностики и прогноза. Особенно важно интегрировать новые биомаркеры в существующие диагностические и терапевтические схемы, что в итоге может привести к улучшению лечения и снижению смертности от данного вида рака.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (№ 1220301001682013-2).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Данная работа не содержит каких-либо исследований с использованием людей и животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel R.L., Soerjomataram I, Jemal A. (2024) Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, **74**(3), 229–263. DOI: 10.3322/caac.21834
2. Александрова Г.А., Ахметзянова Р.Р., Голубев Н.А., Кириллова Г.Н., Огрызко Е.В., Оськов Ю.И., Романенко О.И., Харьков Т.Л., Чумарина В.Ж. (2023) Здравоохранение в России 2023. Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 1–179. [Aleksandrova G.A., Akhmetzyanova R.R., Golubev N.A., Kirillova G.N., Ogryzko E.V., Oskov Yu.I., Romanenko O.I., Kharkova T.L., Chumarina V.G. (2023) Healthcare in Russia 2023. Federal State Statistics Service (Rosstat), pp. 1–179.]
3. Park J.-W., Chen M., Colombo M., Roberts L.R., Schwartz M., Chen P.-J., Kudo M., Johnson P., Wagner S., Orsini L.S., Sherman M. (2015) Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE study. *Liver Int.*, **35**(9), 2155–2166. DOI: 10.1111/liv.12818
4. El-Serag H.B. (2012) Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **142**(6), 1264–1273e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.061
5. Zamor P.J., de Lemos A.S., Russo M.W. (2017) Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management. *J. Gastrointest. Oncol.*, **8**(2), 229–242. DOI: 10.21037/jgo.2017.03.14
6. Arzumanyan A., Reis H.M.G.P.V., Feitelson M.A. (2013) Pathogenic mechanisms in HBV- and HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Nat. Rev. Cancer*, **13**(2), 123–135. DOI: 10.1038/nrc3449
7. Ganne-Carrie N., Nahon P. (2019) Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J. Hepatology*, **70**(2), 284–293. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.008
8. Huang D., Mathurin P., Cortez-Pinto H., Loomba R. (2023) Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: trends, projections and risk factors. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **20**(1), 37–49. DOI: 10.1038/s41575-022-00688-6
9. Schlageter M., Terracciano L., d'Angelo S., Sorrentino P. (2014) Histopathology of hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, **20**(43), 15955–15964. DOI: 10.3748/wjg.v20.i43.15955
10. Непомнящая Е.М., Шапошников А.В., Юрьева Е.А. (2020) Гепатоцеллюлярная карцинома — новые положения классификации ВОЗ 2019, 5-е издание. Архив патологии, **82**(6), 36–40. [Nepomnyashchaya E.M., Shaposhnikov A.V., Yurieva E.A. (2020) Hepatocellular carcinoma: new provisions of the WHO classification, 5th edition, 2019. Russian Journal of Archive of Pathology, **82**(6), 36–40.] DOI: 10.17116/patol20208206136
11. Forner A., Reig M., Bruix J. (2018) Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, **391**(10127), 1301–1314. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2
12. Tarao K., Nozaki A., Ikeda T., Sato A., Komatsu H., Komatsu T., Taguri M., Tanaka K. (2019) Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases-meta-analytic assessment. *Cancer Med.*, **8**(3), 1054–1065. DOI: 10.1002/cam4.1998
13. Samant H., Amiri H.S., Zibari G.B. (2020) Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: Epidemiology, prevention and management. *J. Gastrointest. Oncol.*, **12**(2), S361–S373. DOI: 10.21037/jgo.2020.02.08

14. Song B.G., Choi S.C., Goh M.J., Kang W., Sinn D.H., Gwak G.-Y., Paik Y.-H., Choi M.S., Lee J.H., Paik S.W. (2023) Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and the risk of hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports*, **5**(9), 100810. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100810
15. Talamantes S., Lisjak M., Gilgioni E.H., Llamaza-Torres C.J., Ramos-Molina B., Gurzov E.N. (2023) Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus as growing aetiologies of hepatocellular carcinoma. *JHEP Reports*, **5**(9), 100811. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100811
16. Fang J., Celton-Morizur S., Desdouets C. (2023) NAFLD-related HCC: focus on the latest relevant preclinical models. *Cancers*, **15**(14), 3723. DOI: 10.3390/cancers15143723
17. Phoolchand A.G.S., Khakoo S.I. (2024) MASLD and the development of HCC: pathogenesis and therapeutic challenges. *Cancers*, **16**(2), 259. DOI: 10.3390/cancers16020259
18. Гусейнов А.З., Гусейнов Т.А. (2016) Современная диагностика опухолей печени (Обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий, **10**(4), 359–377. [Guse'nov A.Z., Guse'nov T.A. (2016) Modern diagnostics of liver cancer (literature review). *Journal of New Medical Technologies*, **10**(4), 359–377.] DOI: 10.12737/23515
19. Кушлинский Н.Е., Любимова Н.В. (2016) Опухолевые маркеры. Общая характеристика, клиническое значение и рекомендации по использованию. Поликлиника, Спецвыпуск **8**, 62–77. [Kushlinsky N.E., Lyubimova N.V. (2016) Tumor markers. General characteristics, clinical significance and recommendations for use. *Poliklinika, Special issue 8*, 62–77.]
20. Kuo P.-C., Chen S.-C., Shyr Y.-M., Kuo Y.-J., Lee R.-C., Wang S.-E. (2015) Hepatoid carcinoma of the pancreas. *World J. Surg. Oncol.*, **13**(1), 185. DOI: 10.1186/s12957-015-0586-6
21. Pedrazzoli P., Rosti G., Soresini E., Ciani S., Secondino S. (2021) Serum tumour markers in germ cell tumours: from to cure. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, **159**, 103224. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103224
22. O'Neill A.F., Xia C., Krailo M.D., Shaikh F., Pashankar F.D., Billmire D.F., Olson T.A., Amatruda J.F., Villaluna D., Huang L., Malogolowkin M., Rodriguez-Galindo C., Frazier A.L. (2019) α -Fetoprotein as a predictor of outcome for children with germ cell tumors: a report from the Malignant Germ Cell International Consortium. *Cancer*, **125**(20), 3649–3656. DOI: 10.1002/cncr.32363
23. Głowska-Ciemny J., Szymt K., Kuszarska A., Rzepka R., von Kaisenberg C., Kocyłowski R. (2024) Fetal and placental causes of elevated serum alpha-fetoprotein levels in pregnant women. *J. Clin. Med.*, **13**(2), 466. DOI: 10.3390/jcm13020466
24. Wang X., Shen C., Yang J., Yang X., Qin S., Zeng H., Wu X., Tang S., Zeng W. (2018) Alpha-fetoprotein as a predictive marker for patients with hepatitis B-related acute-on-chronic liver failure. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **2018**(1), 1232785. DOI: 10.1155/2018/1232785
25. Sia D., Villanueva A., Friedman S.L., Llovet J.M. (2017) Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis. *Gastroenterology*, **152**(4), 745–761. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.048
26. Chuang S.-C., la Vecchia C., Boffetta P. (2009) Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett.*, **286**(1), 9–14. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.10.040
27. Karabork A., Kaygusuz G., Ekinici C. (2010) The best immunohistochemical panel for differentiating hepatocellular carcinoma from metastatic adenocarcinoma. *Pathol. Res. Pract.*, **206**(8), 572–577. DOI: 10.1016/j.prp.2010.03.004
28. Pinheiro P.S., Jones P.D., Medina H., Cranford H.M., Koru-Sengul T., Bungum T., Wong R., Kobetz E.N., McGlynn K.A. (2024) Incidence of etiology-specific hepatocellular carcinoma: diverging trends and significant heterogeneity by race and ethnicity. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **22**(3), 562–571.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.08.016
29. Chidambaranathan-Reghupaty S., Fisher P.B., Sarkar D. (2021) Hepatocellular carcinoma (HCC): epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv. Cancer Res.*, **149**, 1–61. DOI: 10.1016/bs.acr.2020.10.001
30. Manzoni C., Kia D.A., Vandrovicova J., Hardy J., Wood N.W., Lewis P.A., Ferrari R. (2018) Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences. *Brief. Bioinform.*, **19**(2), 286–302. DOI: 10.1093/bib/bbw114
31. Substantial equivalence determination decision summary assay and instrument combination. Review memorandum K100464. Retrieved May 15, 2024, from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K100464.pdf
32. Behne T., Copur M.S. (2012) Biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Int. J. Hepatol.*, **2012**, 859076. DOI: 10.1155/2012/859076
33. Татаринов Ю.С. (1964) Обнаружение эмбриоспецифического альфа-глобулина в сыворотке крови больного первичным раком печени. Вопросы медицинской химии, **10**(1), 90–91. [Tatarinov Yu.S. (1964) Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of a patient with primary liver cancer. *Voprosy Meditsinskoy Khimii*, **10**(1), 90–91.]
34. He C., Peng W., Liu X., Li C., Li X., Wen T.-F. (2019) Post-treatment alpha-fetoprotein response predicts prognosis of patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Medicine*, **98**(31), e16557. DOI: 10.1097/MD.00000000000016557
35. Hu X., Chen R., Wei Q., Xu X. (2022) The landscape of alpha fetoprotein in hepatocellular carcinoma: where are we? *Int. J. Biol. Sci.*, **18**(2), 536–551. DOI: 10.7150/ijbs.64537
36. Клинические рекомендации “Рак Печени (Гепатоцеллюлярный)”. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Clinical guidelines “Liver Cancer (Hepatocellular)”. Ministry of Health of the Russian Federation.] Retrieved September 9, 2023, from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/rak_pecheni.pdf
37. Li D., Mallory T., Satomura S. (2001) AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin. Chim. Acta*, **313**(1), 15–19. DOI: 10.1016/S0009-8981(01)00644-1
38. Wang J., Wang F., Wang N., Zhang M.-Y., Wang H.-Y., Huang G.-L. (2023) Diagnostic and prognostic value of protein post-translational modifications in hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Transl. Hepatol.*, **11**(5), 1192–1200. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00006S
39. DCP Test. Retrieved August 05, 2024, from: <https://healthcaresolutions-us.fujifilm.com/products/in-vitro-diagnostics/hcc-risk-biomarkers/dcp-test/>
40. Feng X., Song P., Bie P., Jiang P., Ma K., Li X., Wang S., Wang Z., Tang W., Zheng S. (2016)

- Des- γ -carboxyprothrombin plasma level in diagnosis of hepatocellular carcinoma in a Chinese population undergoing surgery. *Med. Sci. Monit.*, **22**, 1663–1672. DOI: 10.12659/MSM.895483
41. Devan A.R., Nair B., Pradeep G.K., Alexander R., Vinod B.S., Nath L.R., Calina D., Sharifi-Rad J. (2024) The role of glypican-3 in hepatocellular carcinoma: insights into diagnosis and therapeutic potential. *Eur. J. Med. Res.*, **29**(1), 490. DOI: 10.1186/s40001-024-02073-2
 42. BioCity announces FDA clearance of the investigational new drug application for its first-in-class antibody drug conjugate targeting glypican 3 (GPC3). Retrieved June 06, 2024, from: <https://www.biocitypharma.com/news/item?id=43>
 43. Shafizadeh N., Kakar S. (2011) Diagnosis of well-differentiated hepatocellular lesions: role of immunohistochemistry and other ancillary techniques. *Adv. Anat. Pathol.*, **18**(6), 438–445. DOI: 10.1097/PAP.0b013e318234abb4
 44. Chau G.-Y., Lui W.-Y., Chi C.-W., Chau Y.-P., Li A.-F., Kao H.-L., Wu C.-W. (2008) Significance of serum hepatocyte growth factor levels in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatic resection. *Eur. J. Surg. Oncol.*, **34**(3), 333–338. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.12.007
 45. Wang H., Rao B., Lou J., Li J., Liu Z., Li A., Cui G., Ren Z., Yu Z. (2020) The function of the HGF/c-Met axis in hepatocellular carcinoma. *Front. Cell Dev. Biol.*, **8**, 55. DOI: 10.3389/fcell.2020.00055
 46. Chen J., Dai W., Zhu C., Liu H., Li Y., Zhang P. (2020) Circulating levels of growth differentiation factor 15 and sex hormones in male patients with HBV-associated hepatocellular carcinoma. *Biomed. Pharmacother.*, **121**, 109574. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109574
 47. Li Y., Zhang J., Chen S., Ke Y., Li Y., Chen Y. (2024) Growth differentiation factor 15: emerging role in liver diseases. *Cytokine*, **182**, 156727. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156727
 48. Du Y.-N., Zhao J.-W. (2024) GDF15: immunomodulatory role in hepatocellular carcinoma pathogenesis and therapeutic implications. *J. Hepatocell. Carcinoma*, **11**, 1171–1183. DOI: 10.2147/JHC.S471239
 49. Zhang X., Wu L.-N., Li X.-Q., Luo X., Liu S.-W., Zhang L., Nawaz S., Ma L.-N., Ding X.-C. (2023) Whether the Golgi protein 73 could be a diagnostic serological marker in hepatocellular carcinoma: a meta analysis. *BMC Gastroenterol.*, **23**(1), 85. DOI: 10.1186/s12876-023-02685-8
 50. Wang Y., Wan Y.-J.Y. (2020) Golgi protein 73, hepatocellular carcinoma and other types of cancers. *Liver Res.*, **4**(4), 161–167. DOI: 10.1016/j.livres.2020.09.003
 51. Matsui D., Nagai H., Mukozu T., Ogino Y., Sumino Y. (2015) VEGF in patients with advanced hepatocellular carcinoma receiving intra-arterial chemotherapy. *Anticancer Res.*, **35**(4), 2205–2210.
 52. Zucman-Rossi J., Villanueva A., Nault J.-C., Llovet J.M. (2015) Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, **149**(5), 1226–1239. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.061
 53. Huang Z., Zhou P., Li S., Li K. (2022) Prediction of the Ki-67 marker index in hepatocellular carcinoma based on dynamic contrast-enhanced ultrasonography with sonazoid. *Insights Imaging*, **13**(1), 199. DOI: 10.1186/s13244-022-01320-6
 54. Qiu L.-W., Liu Y.-F., Cao X.-Q., Wang Y., Cui X.-H., Ye X., Huang S.-W., Xie H.-J., Zhang H.-J. (2020) Annexin A2 promotion of hepatocellular carcinoma tumorigenesis via the immune microenvironment. *World J. Gastroenterol.*, **26**(18), 2126–2137. DOI: 10.3748/wjg.v26.i18.2126
 55. Zhang H.-J., Yao D.-F., Yao M., Huang H., Wu W., Yan M.-J., Yan X.-D., Chen J. (2012) Expression characteristics and diagnostic value of annexin A2 in hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, **18**(41), 5897–5904. DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5897
 56. Mohammad H.S., Kurokohchi K., Yoneyama H., Tokuda M., Morishita A., Jian G., Shi L., Murota M., Tani J., Kato K., Miyoshi H., Deguchi A., Himoto T., Usuki H., Wakabayashi H., Izuishi K., Suzuki Y., Iwama H., Deguchi K., Uchida N., Sabet E.A., Arafa U.A., Hassan A.T., El-Sayed A.A., Masaki T. (2008) Annexin A2 expression and phosphorylation are up-regulated in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Oncol.*, **33**(6), 1157–1163. DOI: 10.3892/ijo.00000105
 57. El-Abd N., Fawzy A., Elbaz T., Hamdy S. (2016) Evaluation of annexin A2 and as potential biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol.*, **37**(1), 211–216. DOI: 10.1007/s13277-015-3524-x
 58. Zhang H., Yao M., Wu W., Qiu L., Sai W., Yang J., Zheng W., Huang J., Yao D. (2015) Up-regulation of annexin A2 expression predicates advanced clinicopathological features and poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biol.*, **36**(12), 9373–9383. DOI: 10.1007/s13277-015-3678-6
 59. Tang L., Liu J.-X., Zhang Z.-J., Xu C.-Z., Zhang X.-N., Huang W.-R., Zhou D.-H., Wang R.-R., Chen X.-D., Xiao M.-B., Qu L.-S., Lu C.-H. (2019) High expression of ANXA2 and STAT3 promote progression of hepatocellular carcinoma and predict poor prognosis. *Pathol. Res. Pract.*, **215**(6), 152386. DOI: 10.1016/j.prp.2019.03.015
 60. Morishita A., Oura K., Tadokoro T., Fujita K., Tani J., Masaki T. (2021) MicroRNAs in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma: a review. *Cancers*, **13**(3), 514. DOI: 10.3390/cancers13030514
 61. Gramantieri L., Fornari F., Callegari E., Sabbioni S., Lanza G., Croce C.M., Bolondi L., Negrini M. (2008) MicroRNA involvement in hepatocellular carcinoma. *J. Cell. Mol. Med.*, **12**(6A), 2189–2204. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00533.x
 62. Xu X., Tao Y., Shan L., Chen R., Jiang H., Qian Z., Cai F., Ma L., Yu Y. (2018) The role of microRNAs in hepatocellular carcinoma. *J. Cancer*, **9**(19), 3557–3569. DOI: 10.7150/jca.26350
 63. Singh P., Solanki R., Tasneem A., Suri S., Kaur H., Shah S.R., Dohare R. (2024) Screening of miRNAs as prognostic biomarkers and their associated hub targets across hepatocellular carcinoma using survival-based bioinformatics approach. *J. Genet. Eng. Biotechnol.*, **22**(1), 100337. DOI: 10.1016/j.jgeb.2023.100337
 64. Lv Y., Sun X. (2024) Role of miRNA in pathogenesis, diagnosis, and prognosis in hepatocellular carcinoma. *Chem. Biol. Drug Des.*, **103**(1), e14352. DOI: 10.1111/cbdd.14352
 65. El Hayek T., Alnaser-Almusa O.A., Alsalameh S.M., Alhalabi M.T., Sabbah A.N., Alshehri E.A., Mir T.A., Mani N.K., Al-Kattan K., Chinnappan R., Yaqinuddin A. (2024) Emerging role of exosomal microRNA in liver cancer in the era of precision medicine: potential and challenges. *Front. Mol. Biosci.*, **11**, 1381789. DOI: 10.3389/fmolb.2024.1381789
 66. Bardol T., Pageaux G.-P., Assenat E., Alix-Panabières C. (2024) Circulating tumor DNA clinical applications in hepatocellular carcinoma: current trends and future perspectives. *Clin. Chem.*, **70**(1), 33–48. DOI: 10.1093/clinchem/hvad168

67. Ikeda S., Tsigelny I.F., Skjevik Å.A., Kono Y., Mendler M., Kuo A., Sicklick J.K., Heestand G., Banks K.C., Talasz A., Lanman R.B., Lippman S., Kurzrock R. (2018) Next-generation sequencing of circulating tumor DNA reveals frequent alterations in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist*, **23**(5), 586–593. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0479
68. von Felden J., Craig A.J., Garcia-Lezana T., Labgaa I., Haber P.K., d'Avola D., Asgharpour A., Dieterich D., Bonaccorso A., Torres-Martin M., Sia D., Sung M.W., Tabrizian P., Schwartz M., Llovet J.M., Villanueva A. (2021) Mutations in circulating tumor DNA predict primary resistance to systemic therapies in advanced hepatocellular carcinoma. *Oncogene*, **40**(1), 140–151. DOI: 10.1038/s41388-020-01519-1
69. Li Y., Zheng Y., Wu L., Li J., Ji J., Yu Q., Dai W., Feng J., Wu J., Guo C. (2021) Current status of ctDNA in precision oncology for hepatocellular carcinoma. *J. Exper. Clin. Cancer Res.*, **40**(1), 140. DOI: 10.1186/s13046-021-01940-8
70. Ye Q., Ling S., Zheng S., Xu X. (2019) Liquid biopsy in hepatocellular carcinoma: circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Mol. Cancer*, **18**(1), 114. DOI: 10.1186/s12943-019-1043-x
71. Wu X., Li J., Gassa A., Buchner D., Alakus H., Dong Q., Ren N., Liu M., Odenthal M., Stippel D., Bruns C., Zhao Y., Wahba R. (2020) Circulating tumor DNA as an emerging liquid biopsy biomarker for early diagnosis and therapeutic monitoring in hepatocellular carcinoma. *Int. J. Biol. Sci.*, **16**(9), 1551–1562. DOI: 10.7150/ijbs.44024
72. Rebouissou S., Franconi A., Calderaro J., Letouzé E., Imbeaud S., Pilati C., Nault J.-C., Couchy G., Laurent A., Balabaud C., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J. (2016) Genotype-phenotype correlation of CTNNB1 mutations reveals different β -catenin activity associated with liver tumor progression. *Hepatology*, **64**(6), 2047–2061. DOI: 10.1002/hep.28638
73. Ding X., Yang Y., Han B., Du C., Xu N., Huang H., Cai T., Zhang A., Han Z.-G., Zhou W., Chen L. (2014) Transcriptomic characterization of hepatocellular carcinoma with CTNNB1 mutation. *PLOS One*, **9**(5), e95307. DOI: 10.1371/journal.pone.0095307
74. Lehrich B.M., Tao J., Liu S., Hirsch T.Z., Yasaka T.M., Cao C., Delgado E.R., Guan X., Lu S., Pan L., Liu Y., Singh S., Poddar M., Bell A., Singhi A.D., Zucman-Rossi J., Wang Y., Monga S.P. (2024) Development of mutated β -catenin gene signature to identify CTNNB1 mutations from whole and spatial transcriptomic data in patients with HCC. *JHEP Reports*, **6**(12), 101186. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101186
75. Tornesello M.L., Buonaguro L., Tatangelo F., Botti G., Izzo F., Buonaguro F.M. (2013) Mutations in TP53, CTNNB1 and PIK3CA genes in hepatocellular carcinoma associated with hepatitis B and hepatitis C virus infections. *Genomics*, **102**(2), 74–83. DOI: 10.1016/j.ygeno.2013.04.001
76. Yang C., Huang X., Li Y., Chen J., Lv Y., Dai S. (2021) Prognosis and personalized treatment prediction in TP53-mutant hepatocellular carcinoma: an *in silico* strategy towards precision oncology. *Brief. Bioinform.*, **22**(3), bbaa164. DOI: 10.1093/bib/bbaa164
77. Hussain S.P., Schwank J., Staib F., Wang X.W., Harris C.C. (2007) TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*, **26**(15), 2166–2176. DOI: 10.1038/sj.onc.1210279
78. Long J., Wang A., Bai Y., Lin J., Yang X., Wang D., Yang X., Jiang Y., Zhao H. (2019) Development and validation of a TP53-associated immune prognostic model for hepatocellular carcinoma. *eBioMedicine*, **42**, 363–374. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.03.022
79. Fu S., Debes J.D., Boonstra A. (2023) DNA methylation markers in the detection of hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer*, **191**, 112960. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.112960
80. Ma L.-N., Liu X.-Y., Lu Z.-H., Wu L.-G., Tang Y.-Y., Luo X., Hu Y.-C., Yan T.-T., Wang Q., Ding X.-C., Xie Y. (2017) Assessment of high-sensitivity C-reactive protein tests for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B-associated liver cirrhosis. *Oncol. Lett.*, **13**(5), 3457–3464. DOI: 10.3892/ol.2017.5890
81. Sieghart W., Pinter M., Huckle F., Graziadei I., Schöniger-Hekele M., Müller C., Vogel W., Trauner M., Peck-Radosavljevic M. (2013) Single determination of C-reactive protein at the time of diagnosis predicts long-term outcome of patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, **57**(6), 2224–2234. DOI: 10.1002/hep.26057
82. Jang J.W., Oh B.S., Kwon J.H., You C.R., Chung K.W., Kay C.S., Jung H.S. (2012) Serum interleukin-6 and C-reactive protein as a prognostic indicator in hepatocellular carcinoma. *Cytokine*, **60**(3), 686–693. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.07.017
83. Nagaoka S., Yoshida T., Akiyoshi J., Akiba J., Torimura T., Adachi H., Kurogi J., Tajiri N., Inoue K., Niizeki T., Koga H., Imaizumi T., Kojiro M., Sata M. (2007) Serum C-reactive protein levels predict survival in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.*, **27**(8), 1091–1097. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01550.x
84. Du J., Huang Z., Zhang E. (2024) Nomograms confirm serum IL-6 and CRP as predictors of immune checkpoint inhibitor efficacy in unresectable hepatocellular carcinoma. *Front. Immunol.*, **15**, 1329634. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1329634
85. Tanouti I.-A., Fellah H., Haddaji A., Zerrad C., Tahiri M., Badre W., Nfaoui K., Pineau P., Benjelloun S., Ezzikouri S. (2024) High plasma interleukin-6 level, but not IL-6 gene variants, as a predictive marker for the development of hepatocellular carcinoma in a Moroccan population. *Int. J. Immunogenet.*, **51**(4), 206–216. DOI: 10.1111/iji.12669
86. Porta C., de Amici M., Quaglini S., Paglino C., Tagliani F., Boncimino A., Moratti R., Corazza G.R. (2008) Circulating interleukin-6 as a tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Ann. Oncol.*, **19**(2), 353–358. DOI: 10.1093/annonc/mdm448
87. Mallela V.R., Rajtmajerová M., Trailin A., Liška V., Hemminki K., Ambroziewicz F. (2024) miRNA and lncRNA as potential tissue biomarkers in hepatocellular carcinoma. *Non-coding RNA Res.*, **9**(1), 24–32. DOI: 10.1016/j.ncrna.2023.10.010
88. Karakatsanis A., Papaconstantinou I., Gazouli M., Lyberopoulou A., Polymeneas G., Voros D. (2013) Expression of microRNAs, miR-21, miR-31, miR-122, miR-145, miR-146a, miR-200c, miR-221, miR-222, and miR-223 in patients with hepatocellular carcinoma or intrahepatic cholangiocarcinoma and its prognostic significance. *Mol. Carcinog.*, **52**(4), 297–303. DOI: 10.1002/mc.21864
89. Zhang B., Zhu B., Yu J., Liu H., Zhou Y., Sun G., Ma Y., Luan Y., Chen M. (2025) A combined model of six serum microRNAs as diagnostic markers for hepatocellular

- carcinoma. Clin. Chim. Acta, **565**, 119977. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119977
90. Qu J., Yang J., Chen M., Cui L., Wang T., Gao W., Tian J., Wei R. (2019) MicroRNA-21 as a diagnostic marker for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Pak. J. Med. Sci., **35**(5), 1466–1471. DOI: 10.12669/pjms.35.5.685
 91. Xue X., Li Y., Yao Y., Zhang S., Peng C., Li Y. (2024) A comprehensive review of miR-21 in liver disease: big impact of little things. Int. Immunopharmacol., **134**, 112116. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112116
 92. Giordo R., Ahmadi F.A.M., Husaini N.A., Al-Nuaimi N.R.A.M., Ahmad S.M.S., Pintus G., Zayed H. (2024) microRNA 21 and long non-coding RNAs interplays underlie cancer pathophysiology: a narrative review. Non-coding RNA Res., **9**(3), 831–852. DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.03.013
 93. Chun K.-H. (2022) Molecular targets and signaling pathways of microRNA-122 in hepatocellular carcinoma. Pharmaceutics, **14**(7), 1380. DOI: 10.3390/pharmaceutics14071380
 94. Tsai W.-C., Hsu P.W.-C., Lai T.-C., Chau G.-Y., Lin C.-W., Chen C.-M., Lin C.-D., Liao Y.-L., Wang J.-L., Chau Y.-P., Hsu M.-T., Hsiao M., Huang H.-D., Tsou A.-P. (2009) MicroRNA-122, a tumor suppressor microRNA that regulates intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. Hepatology, **49**(5), 1571–1582. DOI: 10.1002/hep.22806
 95. Bandiera S., Pfeffer S., Baumert T.F., Zeisel M.B. (2015) miR-122 — a key factor and therapeutic target in liver disease. J. Hepatology, **62**(2), 448–457. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.004
 96. Colaianni F., Zelli V., Compagnoni C., Miscione M.S., Rossi M., Vecchiotti D., di Padova M., Alesse E., Zazzeroni F., Tessitore A. (2024) Role of circulating microRNAs in liver disease and HCC: focus on miR-122. Genes, **15**(10), 1313. DOI: 10.3390/genes15101313
 97. Song Q., An Q., Niu B., Lu X., Zhang N., Cao X. (2019) Role of miR-221/222 in tumor development and the underlying mechanism. J. Oncology, **2019**, 7252013. DOI: 10.1155/2019/7252013
 98. Li C., Li Y., Lu Y., Niu Z., Zhao H., Peng Y., Li M. (2021) miR-26 family and its target genes in tumorigenesis and development. Crit. Rev. Oncol. Hematol., **157**, 103124. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2020.103124
 99. Chang L., Li K., Guo T. (2017) miR-26a-5p suppresses tumor metastasis by regulating EMT and is associated with prognosis in HCC. Clin. Transl. Oncol., **19**(6), 695–703. DOI: 10.1007/s12094-016-1582-1
 100. Johnson P.J., Pirrie S.J., Cox T.F., Berhane S., Teng M., Palmer D., Morse J., Hull D., Patman G., Kagebayashi C., Hussain S., Graham J., Reeves H., Satomura S. (2014) The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., **23**(1), 144–153. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0870
 101. Wang M., Devarajan K., Singal A.G., Marrero J.A., Dai J., Feng Z., Rinaudo J.A.S., Srivastava S., Evans A., Hann H.-W., Lai Y., Yang H., Block T.M., Mehta A. (2016) The Doylestown algorithm: a test to improve the performance of AFP in the detection of hepatocellular carcinoma. Cancer Prev. Res., **9**(2), 172–179. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0186
 102. Wang M., Sanda M., Comunale M.A., Herrera H., Swindell C., Kono Y., Singal A.G., Marrero J., Block T., Goldman R., Mehta A. (2017) Changes in the glycosylation of kininogen and the development of a kininogen-based algorithm for the early detection of HCC. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., **26**(5), 795–803. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0974
 103. Yang J.D., Addissie B.D., Mara K.C., Harmsen W.S., Dai J., Zhang N., Wongjarupong N., Ali H.M., Ali H.A., Hassan F.A., Lavu S., Cvinar J.L., Giana N.H., Moser C.D., Miyabe K., Allotey L.K., Algeciras-Schimmich A., Theobald J.P., Ward M.M., Nguyen M.H., Befeler A.S., Reddy K.R., Schwartz M., Harnois D.M., Yamada H., Srivastava S., Rinaudo J.A., Gores G.J., Feng Z., Marrero J.A., Roberts L.R. (2019) GALAD score for hepatocellular carcinoma detection in comparison with liver ultrasound and proposal of GALADUS score. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., **28**(3), 531–538. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0281
 104. Singal A.G., Tayob N., Mehta A., Marrero J.A., Jin Q., Lau J., Parikh N.D. (2022) Doylestown Plus and GALAD demonstrate high sensitivity for HCC detection in patients with cirrhosis. Clin. Gastroenterol. Hepatol., **20**(4), 953–955.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.04.018
 105. Pai S., Parikh N.D. (2024) Novel blood-based biomarkers for HCC. Curr. Hepatol. Rep., **23**(1), 174–184. DOI: 10.1007/s11901-023-00626-3
 106. Norman J.S., Li P.J., Kotwani P., Shui A.M., Yao F., Mehta N. (2023) AFP-L3 and DCP strongly predict early hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. J. Hepatology, **79**(6), 1469–1477. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.08.020
 107. Oka H., Saito A., Ito K., Kumada T., Satomura S., Kasugai H., Osaki Y., Seki T., Kudo M., Tanaka M. (2001) Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of *Lens culinaris* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. J. Gastroenterol. Hepatol., **16**(12), 1378–1383. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02643.x
 108. Cheng J., Wang W., Zhang Y., Liu X., Li M., Wu Z., Liu Z., Lv Y., Wang B. (2014) Prognostic role of pre-treatment serum AFP-L3% in hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analysis. PLOS One, **9**(1), e87011. DOI: 10.1371/journal.pone.0087011
 109. Zinkin N.T., Grall F., Bhaskar K., Otu H.H., Spentzos D., Kalmowitz B., Wells M., Guerrero M., Asara J.M., Libermann T.A., Afdhal N.H. (2008) Serum proteomics and biomarkers in hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. Clin. Cancer Res., **14**(2), 470–477. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0586
 110. Cummings J., Apostolova L., Rabinovici G.D., Atri A., Aisen P., Greenberg S., Hendrix S., Selkoe D., Weiner M., Petersen R.C., Salloway S. (2023) Lecanemab: appropriate use recommendations. J. Prev. Alzheimers Dis., **10**(3), 362–377. DOI: 10.14283/jpad.2023.30
 111. Cheng K., Shi J., Liu Z., Jia Y., Qin Q., Zhang H., Wan S., Niu Z., Lu L., Sun J., Xue J., Lu C., Wei X., Guo L., Zhang F., Zhou D., Tang Y., Hu Y., Huang Y., Chen Y., Lau W.Y., Cheng S., Liu S. (2020) A panel of five plasma proteins for the early diagnosis of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in individuals at risk. eBioMedicine, **52**, 102638. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102638
 112. Zhao S., Long M., Zhang X., Lei S., Dou W., Hu J., Du X., Liu L. (2020) The diagnostic value of the combination of Golgi protein 73, glypican-3 and alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: a diagnostic meta-analysis. Ann. Transl. Med., **8**(8), 536. DOI: 10.21037/atm.2020.02.89

113. Cao W.-Q., Jiang B.-Y., Huang J.-M., Zhang L., Liu M.-Q., Yao J., Wu M.-X., Zhang L.-J., Kong S.-Y., Wang Y., Yang P.-Y. (2019) Straightforward and highly efficient strategy for hepatocellular carcinoma glycoprotein biomarker discovery using a nonglycopeptide-based mass spectrometry pipeline. *Anal. Chem.*, **91**(19), 12435–12443. DOI: 10.1021/acs.analchem.9b03074
114. Xu H., Wang Y., Lin S., Deng W., Peng D., Cui Q., Xue Y. (2018) PTMD: a database of human disease-associated post-translational modifications. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, **16**(4), 244–251. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.06.004
115. Noor A., Zafar S., Shafiq M., Younas N., Siegert A., Mann F.A., Kruss S., Schmitz M., Dihazi H., Ferrer I., Zerr I. (2022) Molecular profiles of amyloid- β proteoforms in typical and rapidly progressive Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.*, **59**(1), 17–34. DOI: 10.1007/s12035-021-02566-9
116. Pons M.-L., Loftus N., Vialaret J., Moreau S., Lehmann S., Hirtz C. (2022) Proteomics challenges for the assessment of synuclein proteoforms as clinical biomarkers in Parkinson's disease. *Front. Aging Neurosci.*, **14**, 818606. DOI: 10.3389/fnagi.2022.818606
117. Levine P.M., Galesic A., Balana A.T., Mahul-Mellier A.-L., Navarro M.X., de Leon C.A., Lashuel H.A., Pratt M.R. (2019) α -Synuclein O-GlcNAcylation alters aggregation and toxicity, revealing certain residues as potential inhibitors of Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**(5), 1511–1519. DOI: 10.1073/pnas.1808845116
118. Luo J.-P., Wang J., Huang J.-H. (2021) CDKN2A is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in hepatocellular carcinoma. *Biosci. Rep.*, **41**(10), BSR20211103. DOI: 10.1042/BSR20211103
119. Li Y., Chen R., Yang J., Mo S., Quek K., Kok C.H., Cheng X.-D., Tian S., Zhang W., Qin J.-J. (2020) Integrated bioinformatics analysis reveals key candidate genes and pathways associated with clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Front. Genet.*, **11**, 814. DOI: 10.3389/fgene.2020.00814
120. Jiang C.H., Yuan X., Li J.F., Xie Y.F., Zhang A.Z., Wang X.L., Yang L., Liu C.X., Liang W.H., Pang L.J., Zou H., Cui X.B., Shen X.H., Qi Y., Jiang J.F., Gu W.Y., Li F., Hu J.M. (2020) Bioinformatics-based screening of key genes for transformation of liver cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *J. Transl. Med.*, **18**(1), 40. DOI: 10.1186/s12967-020-02229-8

Поступила в редакцию: 03. 10. 2024.
После доработки: 08. 12. 2024.
Принята к печати: 12. 12. 2024.

BIOMARKERS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: STATUS AND PROSPECTS

E.S. Zorina¹, S.N. Naryzhny^{2}*

¹Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia

²Petersburg Institute of Nuclear Physics B.P. Konstantinova National Research Center "Kurchatov Institute",
1 Orlova Roshcha, Gatchina, Leningrad Region, 188300 Russia; *e-mail: snaryzhny@mail.ru

Hepatocellular carcinoma (HCC) also known as hepatocellular cancer is one of the most common and aggressive types of primary malignant liver neoplasms. This type of cancer accounts for up to 90% of all primary liver tumors and is the third leading cause of cancer death worldwide. Despite the advances in modern medicine, diagnostics and treatment of HCC remain challenging, especially in the later stages, when the patient's prognosis significantly worsens and treatment options are very limited. More than half a century has passed since Yu.S. Tatarinov discovered embryo-specific α -globulin in the blood of people with primary liver cancer in 1963, which was later called alpha-fetoprotein (AFP), but unfortunately, the number of specific and sensitive biomarkers for HCC remains very limited. In this regard, many scientific papers are devoted to the search and study of potential HCC biomarkers, which are essential for early diagnostics, prognosis, and development of new therapeutic strategies. Proteomic studies represent one of the promising approaches to investigate both molecular mechanisms of HCC occurrence and HCC biomarkers. Identification of specific protein profiles characteristic of tumor cells can contribute to the identification of new biomarkers that can be used not only for early detection of the disease, but also for monitoring its progression, assessing the response to therapy and predicting the clinical outcome. This review discusses current achievements in the search for potential biomarkers of HCC, as well as the prospects for their clinical use.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

Keywords: hepatocellular cancer; biomarkers; protein profiles; proteoforms

Funding. The work was performed within the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 1220301001682013-2).

Received: 03.10.2024; revised: 08.12.2024; accepted: 12.12.2024.