



Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения

© Станислав В. Вовденко, Андрей О. Морозов, София Т. Авраимова, Николай С. Александров, Николай В. Жарков, Василий В. Козлов, Евгения А. Коган, Евгений А. Безруков

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Аннотация

Введение. Сегодня вследствие недостаточной диагностической точности имеющихся инструментов определения клинически значимых форм рака простаты является актуальным поиск новых показателей, позволяющих спрогнозировать течение заболевания и эффективность радикального лечения. Учитывая характерную для многих высокозлокачественных опухолей способность к повышенному потреблению глюкозы, активному росту и развитию в условиях гипоксии, перспективной представляется оценка уровня экспрессии переносчика глюкозы 1 типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) в клетках аденокарциномы простаты различной степени злокачественности.

Цель исследования. Определить степень экспрессии CAIX и GLUT1 клетками аденокарциномы простаты различной степени злокачественности для оценки прогноза заболевания и эффективности радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведено иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала пациентов после радикальной простатэктомии с определением экспрессии GLUT1 и CAIX опухолевыми клетками. Определён факт наличия или отсутствия биохимического рецидива заболевания в течение года после операции. Определён уровень корреляции между степенью экспрессии данных маркеров, фактом наличия биохимического рецидива и рядом других клинических параметров.

Результаты. Степень экспрессии GLUT1 статистически значимо прямо коррелировала со степенью злокачественности ISUP 4 и ISUP 5 ($r = 0,457$, $p < 0,0001$), уровнем простат-специфического антигена (ПСА) ($r = 0,378$, $p < 0,0001$), стадией заболевания pT3b ($r = 0,380$, $p < 0,0001$), экстракапсулярным распространением опухоли ($r = 0,355$, $p = 0,001$), а также обратно коррелировала со степенью злокачественности ISUP 1 ($r = -0,274$, $p = 0,009$). Иммуноэкспрессия CAIX наблюдалась лишь в 10,0% образцов и обладала низкой выраженностью (< 20% клеток).

Заключение. Повышенная иммуноэкспрессия переносчика глюкозы 1 типа (GLUT1) клетками аденокарциномы простаты среди пациентов после радикальной простатэктомии ассоциирована с высокой степенью злокачественности (ISUP 4 и 5), стадией заболевания pT3, морфологически подтверждённым экстракапсулярным распространением опухоли, а также высокими значениями ПСА, что позволяет использовать её для оценки прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: простата; рак простаты; простатэктомия

Аббревиатуры: карбоновая ангидраза 9 типа — carbonic anhydrase IX (CAIX); международное общество урологической патологии — International Society of Urological Pathology (ISUP); переносчик глюкозы первого типа — glucose transporter type 1 (GLUT1); простат-специфический антиген (ПСА)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Этическое заявление.** Исследование выполнено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (пересмотренной в Форталезе (Бразилия) в октябре 2013 года). **Этическое одобрение.** Исследование одобрено Локальным независимым этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09 декабря 2020 года). **Информированное согласие.** Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. **Вклад авторов:** С.В. Вовденко — разработка дизайна исследования, обзор литературы, сбор данных, анализ данных, разработка и проведение эксперимента, работа с биологическим материалом, написание текста рукописи; А.О. Морозов — разработка дизайна исследования, научное редактирование; С.Т. Авраимова — разработка дизайна исследования, разработка и проведение эксперимента, работа с биологическим материалом, написание текста рукописи, научное редактирование, критический обзор; Н.С. Александров, Н.В. Жарков — разработка и проведение эксперимента, работа с биологическим

материалом; В.В. Козлов — анализ данных, статистическая обработка данных, софтверная поддержка; Е.А. Коган — концепция исследования, разработка дизайна исследования, работа с биологическим материалом, научное редактирование, критический обзор; Е.А. Безруков — концепция исследования, разработка дизайна исследования, научное руководство, критический обзор, научное редактирование.

✉ **Корреспондирующий автор:** Станислав Викторович Вовденко; e-mail: vovdenkostanislav@yandex.ru
Поступила в редакцию: 07.09.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

Для цитирования: Вовденко С.В., Морозов А.О., Авраамова С.Т., Александров Н.С., Жарков Н.В., Козлов В.В., Коган Е.А., Безруков Е.А. Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения. *Вестник урологии*. 2022;10(4):13-20. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-13-20.

The role of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) expression by prostate adenocarcinoma tissue in determining disease prognosis and effectiveness of radical treatment

© Stanislav V. Vovdenko, Andrei O. Morozov, Sofia T. Avraamova,
Nikolai S. Alexandrov, Nikolai V. Zharkov, Vasily V. Kozlov, Evgeniia A. Kogan,
Evgenii A. Bezrukov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
8 bld. 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract

Introduction. Today, due to the insufficient diagnostic accuracy of existing tools for determining clinically significant forms of prostate cancer, the search for new indicators that predict the course of the disease and the effectiveness of radical treatment is relevant. Various malignant tumors could increase glucose consumption and grow under hypoxic conditions. It seems promising to assess the expression level of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) in prostate adenocarcinoma cells of different malignancy score.

Objective. To determine CAIX and GLUT1 expression in ISUP grades 1-5 prostate adenocarcinoma cells for evaluation of the disease prognosis and radical prostatectomy effectiveness.

Materials and methods. Immunohistochemical study of postoperative material after radical prostatectomy with determination of GLUT1 and CAIX expression by tumor cells was carried out. The presence or absence of biochemical recurrence within one year after surgery was determined. The correlation between the level of expression, the presence of biochemical relapse and a few other clinical parameters was determined.

Results. GLUT1 expression level statistically significant correlated with ISUP 4 and 5 ($r = 0.457$, $p < 0.0001$), prostate-specific antigen (PSA) level ($r = 0.378$, $p < 0.0001$), pT3b disease stage ($r = 0.380$, $p < 0.0001$), extracapsular extension ($r = 0.355$, $p = 0.001$), and inversely correlated with ISUP 1 ($r = -0.274$, $p = 0.009$). CAIX immunorexpression was observed in 10.0% of samples and the intensity was low ($< 20\%$ of cells).

Conclusion. Elevated expression of glucose transporter type 1 (GLUT1) by prostate adenocarcinoma cells among patients after radical prostatectomy is associated with high grade of malignancy (ISUP 4 and 5), pT3b disease stage, extracapsular extension of the tumor, as well as high PSA, which allows using it for the prognosis evaluation.

Keywords: prostate; prostate cancer; radical prostatectomy

Abbreviations: carbonic anhydrase type 9 (CAIX); glucose transporter type 1 (GLUT1); International Society of Urological Pathology (ISUP); prostate specific antigen (PSA)

Financing. The study was not sponsored. **Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest. **Ethical statement.** The study was designed according to the prescriptions of the Declaration of Helsinki (revised in Fortaleza, Brazil, October 2013). **Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Sechenov University (Protocol No. 34-20 dated December 9, 2020). **Informed consent.** All patients signed an informed consent to participate in the study and to process personal data. **Authors' contribution:** S.V. Vovdenko — study design development, literature review, data acquisition, data analysis, experiment design and implementation, biological material processing, drafting the manuscript; A.O. Morozov — study design development, scientific editing; S.T. Avraamova — study design development, experiment design and implementation, biological material processing, drafting the manuscript, scientific editing, critical review; N.S. Aleksandrov — experiment design and implementation, biological material processing; N.V. Zharkov — experiment design and implementation, biological material processing; V.V. Kozlov — data analysis, statistical data processing, software; E.A. Kogan — study concept, study design development, biological material processing, scientific editing, critical review; E.A. Bezrukov — study concept, study design development, scientific editing, critical review, supervision.

✉ **Corresponding author:** Stanislav Viktorovich Vovdenko; e-mail: vovdenkostanislav@yandex.ru

Received: 09/07/2022. **Accepted:** 11/08/2022. **Published:** 12/26/2022.

For citation: Vovdenko S.V., Morozov A.O., Avraamova S.T., Alexandrov N.S., Zharkov N.V., Kozlov V.V., Kogan E.A., Bezrukov E.A. The role of glucose transporter type 1 (GLUT1) and carbonic anhydrase IX (CAIX) expression by prostate adenocarcinoma tissue in determining disease prognosis and effectiveness of radical treatment. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):13-20. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-13-20.

Введение

Известно, что для определения прогноза течения рака предстательной железы на сегодняшний день используются такие показатели, как уровень простат-специфического антигена (ПСА), стадия заболевания, а также степень дифференцировки опухолевых клеток при морфологическом исследовании. Однако, несмотря на обширный арсенал современных диагностических методов, в мире сохраняется значительное число случаев как гипердиагностики и лечения клинически незначимых форм заболевания, так и позднего выявления высокозлокачественных и прогностически неблагоприятных форм рака простаты, что указывает на необходимость поиска дополнительных маркеров для оценки прогноза заболевания и эффективности лечения [1, 2].

Для многих злокачественных опухолей характерно повышение интенсивности поглощения глюкозы по сравнению со здоровыми тканями, а также активный рост и развитие в условиях гипоксии. Рак простаты не является исключением. Имеются данные о связи между высоким уровнем гипоксии в ткани опухоли с развитием каstrationной рефрактерности и снижением эффективности гормональной терапии аденокарциномы простаты [3], а также между повышенным уровнем потребления глюкозы опухолевыми тканями вследствие высокого уровня экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) с активным метастазированием опухоли, поражением лимфатических узлов, объемом опухоли и прогрессированием заболевания [4]. Таким образом, перспективным направлением определения прогноза заболевания может стать оценка экспрессии таких маркеров как CAIX, отвечающего за поддержание нормального уровня pH в клетке в условиях гипоксии и GLUT1, отвечающего за транспорт глюкозы через цитоплазматическую мембрану клетки.

В нашем исследовании была проведена оценка уровня экспрессии CAIX и GLUT1 в ткани аденокарциномы простаты различной степени злокачественности, а также последующее определение её роли в прогнозировании течения заболевания и онкологической эффективности проведенной радикальной простатэктомии.

Цель исследования: определить степени экспрессии CAIX и GLUT1 клетками аденокарциномы простаты различной степени злокачественности для оценки прогноза заболевания и эффективности радикальной простатэктомии.

Материалы и методы

В период с июня 2015 года по март 2017 года было проанализировано 100 образцов архивного послеоперационного материала пациентов после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы, проведенной в клинике Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета с морфологически подтвержденной аденокарциномой простаты. Анализ проводили на базе Централизованного патологоанатомического отделения Сеченовского Университета. Проведена оценка таких параметров как возраст, объем простаты, балл International Society of Urological Pathology (ISUP) (балл по Gleason определяли по шкале в модификации J. Epstein et al. (2016)), уровень ПСА, факт наличия биохимического рецидива (повышение ПСА > 0,2 нг/мл) в течение 2 лет, распространение опухоли за пределы капсулы железы, а также наличие положительного хирургического края. Клинические данные приведены в таблице.

В ходе иммуногистохимического исследования были использованы следующие антитела: кроличьи моноклональные антитела GLUT1, AC-0132A (Epitomics, Inc., Burlingame, CA, USA), кроличьи моноклональные антитела Carbonic Anhydrase IX (CAIX), 379R-14 RUO Cell Marque™ («Sigma Aldrich» Corp., Saint-Lewis, MO, USA).

Исследование осуществляли по стандартному протоколу. Проводили фиксацию ткани в забуференном формалине с последующей заливкой в парафин. Срезы толщиной 5 мкм помещали на поли-L-лизиновые стекла, депарафинизировали, регидрировали. Эндogenous пероксидаза блокировалась 3% раствором перекиси водорода в течение 10 минут. Затем для проведения ИГХ-реакции на срезы наносили 50 мкл разведенной первичной сыворотки с последующей инкубацией в течение 30 минут при 37 °С. При достижении удовлетворительной степени окрашивания срезы отмывали дистиллированной водой и окрашивали гематоксилином Meyer в течение 3 минут.

Таблица 1. Характеристика пациентов и образцов
Table 1. Characteristics of patients and specimens

Признак Attribute	n (%)
Возраст пациентов, лет Age, yrs	
< 65	58
> 65	42
pT	
pT2	66
pT3a	7
pT3b	25
pT4	2
Уровень ПСА, нг/мл PSA level, ng/ml	
< 10	47
> 10	53
Сумма баллов по Gleason (ISUP) Gleason score (ISUP grade)	
3 + 3 (ISUP1)	20
3 + 4 (ISUP2)	20
4 + 3 (ISUP3)	20
4 + 4 (ISUP4)	20
≥ 9 (ISUP5)	20
Биохимический рецидив Biochemical recurrence	
Да Yes	19
Нет No	81
Перинеуральная инвазия Perineural invasion	
Да Yes	17
Нет No	83
Экстрапростатическое распространение Extraprostatic extension	
Да Yes	14
Нет No	86

Интенсивность экспрессии GLUT1 и CAIX оценивали в эпителии опухоли два патоморфолога независимо друг от друга. При несовпадении оценки третий приглашённый специалист формировал окончательное решение. Интенсивность экспрессии выражали в баллах, где 0 баллов — её отсутствие, 1 балл — экспрессия в < 20% клеток, 2 балла — 20 – 40% клеток, 3 балла — > 40% клеток.

Статистический анализ. Обработку данных проводили в программе IBM® SPSS Statistics 20.0 («SPSS: An IBM Company», IBM SPSS Corp., Armonk, NY, USA). Данные проверены на нормальность распределения с помощью тестов Shapiro-Wilk и Колмогорова-Смирнова. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$ при $\alpha = 0,05$.

Результаты

В ходе иммуногистохимического исследования экспрессия маркеров CAIX и GLUT1 выражалась в виде окрашивания цитоплазматической мембраны клеток опухоли. Иммуноэкспрессия GLUT1 отсутствовала лишь в одном образце опухоли. В 58,0% образцов наблюдалась экспрессия в < 20,0% клеток, в 40,0% образцов — экспрессия 20,0 – 40,0% клеток. При подсчёте корреляции Spearman степень экспрессии GLUT1 статистически значимо прямо коррелировала со степенью злокачественности ISUP 4 и 5 ($r =$

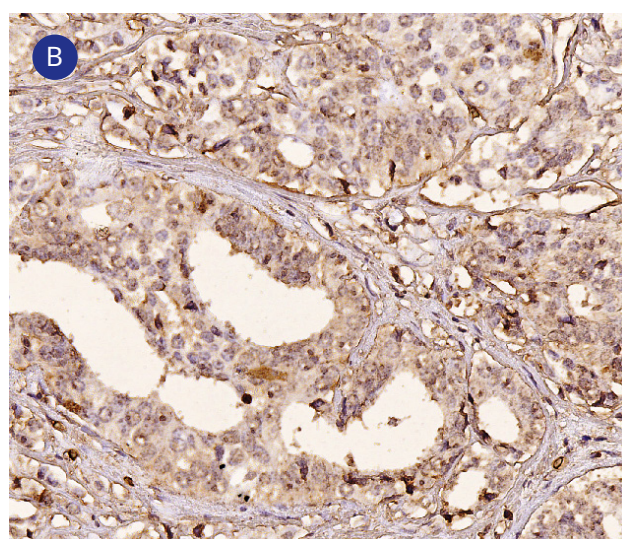
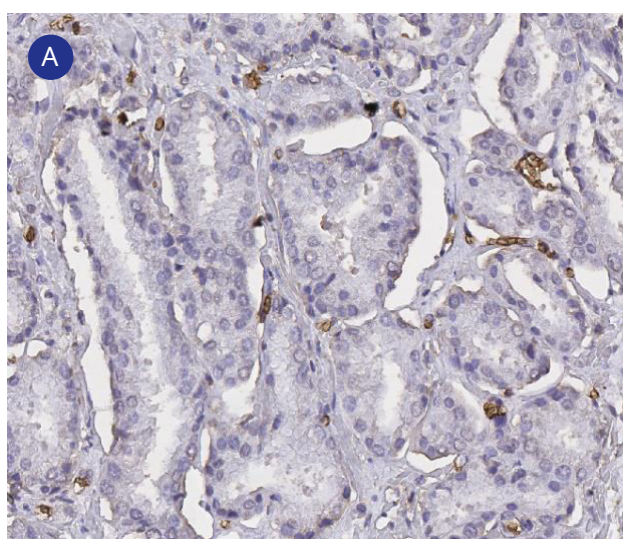


Рисунок 1. Экспрессия GLUT1 опухолевыми клетками аденокарциномы простаты групп ISUP 1 (A) и ISUP 4 и 5 (B). Иммуногистохимическое окрашивание, увел. $\times 200$

Figure 1. GLUT1 expression by ISUP 1 (A) and ISUP 4-5 (B) prostatic adenocarcinoma cells. Immunohistochemical staining, magn. $\times 200$

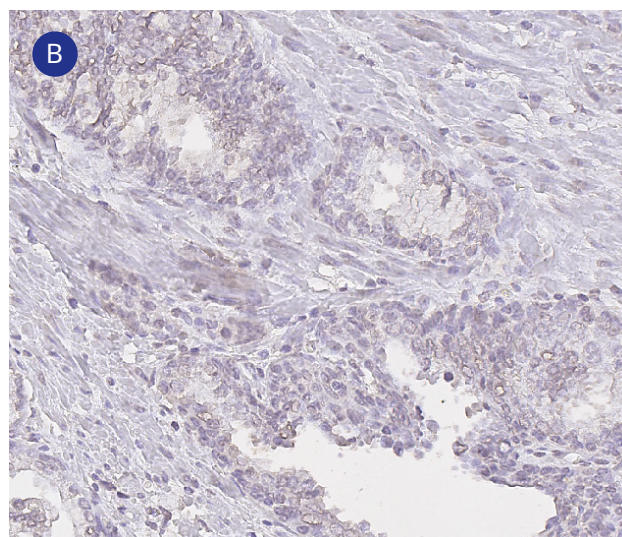
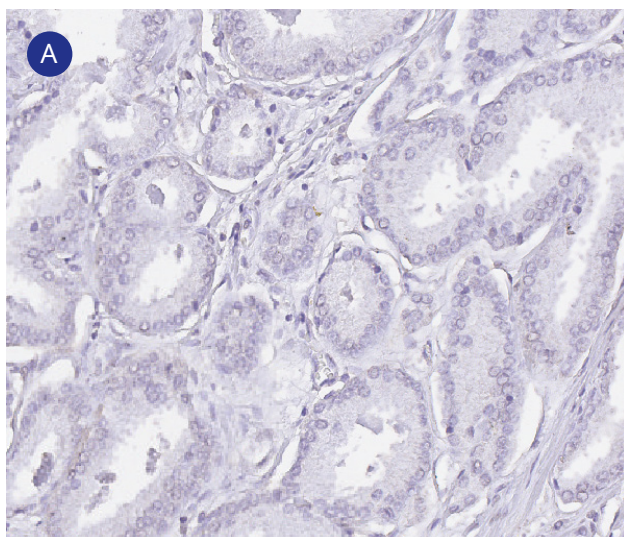


Рисунок 2. Результаты иммуногистохимической реакции аденокарциномы простаты с антителами к CAIX: А — негативная реакция опухолевых клеток аденокарциномы простаты с антителами к CAIX (группа ISUP 3), увел. $\times 200$; В — слабоположительная экспрессия CAIX опухолевыми клетками аденокарциномы простаты (группа ISUP 4 и 5), увел. $\times 100$

Figure 2. Immunohistochemical reaction of prostatic adenocarcinoma with CAIX antibodies: A — negative reaction of prostatic adenocarcinoma cells with CAIX antibodies (ISUP 3), magn. $\times 200$; B — slightly positive CAIX expression by prostatic adenocarcinoma cells (ISUP 4 and 5), magn. $\times 100$

0,457, $p < 0,0001$) (рис. 1B), уровнем ПСА ($r = 0,378$, $p < 0,0001$), стадией заболевания pT3b ($r = 0,380$, $p < 0,0001$), экстракапсулярным распространением опухоли ($r = 0,355$, $p = 0,001$), а также обратно коррелировала со степенью злокачественности ISUP1 ($r = -0,274$, $p = 0,009$) (рис. 1A) и стадией заболевания pT2c ($r = -0,423$, $p < 0,0001$). Иммуноэкспрессия CAIX наблюдалась лишь в 10,0% образцов и обладала низкой выраженностью ($< 20,0\%$ клеток). Единственной статистически значимой корреляцией, касающейся CAIX, являлась зависимость между наличием её экспрессии в опухолевых клетках и уровнем экспрессии GLUT1 ($r = 0,331$, $p = 0,01$) (рис. 2).

Обсуждение

Особенность метаболизма здоровых клеток предстательной железы заключается в необычном пути обмена глюкозы — аэробном гликолизе. Несмотря на достаточное снабжение клеток кислородом, цикл трикарбоновых кислот в клетке проходит не полностью, обеспечивая клетку меньшим числом молекул АТФ, чем при окислительном фосфорилировании. Происходит это по причине ингибирования фермента м-аконитазы, взаимодействующего с цитратом, вызванного десятикратным увеличением количества ионов цинка в цитоплаз-

ме клетки. Накопленный в клетке цитрат в дальнейшем выделяется в межклеточный матрикс и входит в состав секрета простаты [5, 6]. В клетках аденокарциномы простаты на ранних стадиях заболевания основным путём энергетического метаболизма является окислительное фосфорилирование, способность к которому клетки приобретают, восстановив полностью цикл трикарбоновых кислот [7]. Это происходит в связи со снижением активности транспортёров цинка, приводящих к падению его внутриклеточной концентрации [8, 9].

Следует обратить внимание, что на ранних стадиях заболевания отмечается сравнительно низкий уровень потребления глюкозы злокачественными клетками. Однако с ростом степени злокачественности по Gleason, а также при наличии гормональной рефрактерности растёт и потребление глюкозы опухолевой тканью [10]. Таким образом, можно предположить, что определение интенсивности поглощения глюкозы клетками аденокарциномы простаты может служить диагностическим маркером прогноза заболевания. Семейство переносчиков глюкозы (GLUTs) обеспечивает энергетически-независимый транспорт глюкозы и других гексоз через цитоплазматическую мембрану клетки по градиенту накопления. В настоящий момент известно

о 13 представителях семейства, обладающих различной аффинностью к гексозам, при этом наиболее чувствительны к глюкозе типы GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 [11]. Из всех типов переносчиков глюкозы в ткани простаты наибольшее внимание уделено GLUT1. Результаты исследований, касающихся данного переносчика разнородны, зачастую противоречат друг другу. В одной из первых работ, посвящённых экспрессии переносчиков глюкозы в клетках гиперплазии и рака простаты при ИГХ-исследовании ткани гиперплазии и аденокарциномы простаты было показано, что ткань гиперплазии простаты экспрессирует только GLUT1, тогда как клетки аденокарциномы экспрессируют GLUT1 и GLUT12 [12]. В другом исследовании K. Reinicke et al. (2012), сравнивая экспрессию вышеописанного маркера в здоровой ткани простаты, гиперплазированной ткани, внутрипротоковом раке простаты, ПИН и аденокарциноме простаты, GLUT1 определялся лишь в первых трёх [13]. В последующих работах отмечали повышение экспрессии GLUT1 как в лабораторных клеточных линиях аденокарциномы простаты (LNCaP, LNCaP-R, PC-3, DU-145), так и в послеоперационном материале гормон-чувствительного и кастрационно-рефрактерного рака простаты [14 – 19]. Высокая степень экспрессии коррелировала с баллом по Gleason >7 и ПСА >20 нг/мл [14], а также среди пациентов после радикальной простатэктомии, худшей выживаемостью без биохимического рецидива, худшей выживаемостью без кастрационно-рефрактерного рака простаты, худшей выживаемостью без метастазирования [4].

На фоне активных метаболических процессов в ткани аденокарциномы простаты при условии недостаточного снабжения кислородом происходит снижение pH внутри опухолевых клеток, что может негативно влиять на их жизнеспособность, приводя к апоптозу. Существуют механизмы, позволяющие клеткам, в том числе опухолевым, выживать в условиях кислой среды с низким pH, одним из которых является семейство карбоновых ангидраз. Карбоновые ангидразы — это группа цинксодержащих металлоферментов, участвующих в регуляции pH и обратимом преобразовании углекислого газа в бикарбонат и протоны [20]. В ответ на гипоксию они обеспечивают жизнеспособность клетки, поддерживая

оптимальный уровень внутриклеточного pH (6,9 – 7,0) [21]. В первом опубликованном исследовании, оценивающем экспрессию CAIX в ткани гиперплазии простаты и рака простаты (со степенью злокачественности по Gleason 3 – 5), значимая иммуноэкспрессия отсутствовала во всех образцах тканей. Авторы предполагали, что, несмотря на наличие зон гипоксии в тканях рака предстательной железы, отсутствие экспрессии CAIX связано с иными механизмами регуляции pH в злокачественных клетках [22]. В работе D. P. Donato et al. (2011), посвящённой оценке уровня экспрессии CAIX в опухолях мочеполовой системы и образованиях надпочечников, наряду с высоким уровнем экспрессии в новообразованиях, содержащих светлые клетки (почечноклеточная карцинома, уротелиальная карцинома, опухоль клеток Sertoli, светлоклеточная аденокарцинома и кортикальная карцинома), иммуноэкспрессия здоровыми клетками, клетками аденокарциномы простаты, а также мелкоклеточной карциномы простаты полностью отсутствовала [23]. Однако работа T. Fiaschi et al. (2013) указывала на наличие экспрессии CAIX как клетками рака простаты различных лабораторных линий (LNCaP, DU145, PC-3), так и стромальными клетками опухоли — канцер-ассоциированными фибробластами (CAFs — cancer-associated fibroblasts) [24]. Аналогично в исследовании M. R. Ambrosio et al. (2016) цитоплазматическая и ядерная экспрессия CAIX наблюдалась в лабораторных линиях рака простаты LNCaP и PC-3, а также в биоптатах простаты, содержащих опухолевые клетки. Экспрессия ассоциировалась с наличием в ткани фактора, индуцированного гипоксией HIF1 α , что указывает на то, что CAIX может быть маркером тканевой гипоксии. Уровень экспрессии позитивно коррелировал со стадией и степенью злокачественности рака предстательной железы [25]. При этом таргетное ингибирование CAIX в ткани рака простаты приводило к снижению pH в клетках в условиях гипоксии, что вызывало снижение скорости роста клеток, а также повышение интенсивности апоптоза [26].

Полученные в ходе текущего исследования данные, касающиеся экспрессии GLUT1 в клетках опухоли, соотносятся с данными мировой литературы и свидетельствуют о потенциальной возможности использования его как маркера определения прогноза

заболевания. Значимой корреляции между экспрессией CAIX и значимыми клиническими параметрами получено не было, что может свидетельствовать о наличии иных механизмов регуляции pH в клетках аденокарциномы простаты.

Заключение

Повышенная иммуноэкспрессия переносчика глюкозы 1 типа (GLUT1) клетками

аденокарциномы простаты у пациентов после радикальной простатэктомии ассоциирована с высокой степенью злокачественности (ISUP 4 и 5), стадией заболевания pT3b, морфологически подтвержденным экстракапсулярным распространением опухоли, а также высокими значениями ПСА, что позволяет использовать её для оценки прогноза течения заболевания.

Список литературы | References

- 1 Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1046-55. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.12.062>
- 2 Catalona WJ. Prostate Cancer Screening. *Med Clin North Am.* 2018;102(2):199-214. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.11.001>
- 3 Stewart GD, Ross JA, McLaren DB, Parker CC, Habib FK, Riddick AC. The relevance of a hypoxic tumour microenvironment in prostate cancer. *BJU Int.* 2010;105(1):8-13. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08921.x>
- 4 Meziou S, Ringuette Goulet C, Hovington H, Lefebvre V, Lavallée É, Bergeron M, Brisson H, Champagne A, Neveu B, Lacombe D, Beauregard JM, Buteau FA, Riopel J, Pouliot F. GLUT1 expression in high-risk prostate cancer: correlation with 18F-FDG-PET/CT and clinical outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(3):441-448. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0202-x>
- 5 Costello LC, Feng P, Milon B, Tan M, Franklin RB. Role of zinc in the pathogenesis and treatment of prostate cancer: critical issues to resolve. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(2):111-7. <https://doi.org/10.1038/sj.pcan.4500712>
- 6 Costello LC, Franklin RB, Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. *Mitochondrion.* 2005;5(3):143-53. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2005.02.001>
- 7 Pértega-Gomes N, Baltazar F. Lactate transporters in the context of prostate cancer metabolism: what do we know? *Int J Mol Sci.* 2014;15(10):18333-48. <https://doi.org/10.3390/ijms151018333>
- 8 Franklin RB, Costello LC. Zinc as an anti-tumor agent in prostate cancer and in other cancers. *Arch Biochem Biophys.* 2007;463(2):211-7. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2007.02.033>
- 9 Franz MC, Anderle P, Bürzle M, Suzuki Y, Freeman MR, Hediger MA, Kovacs G. Zinc transporters in prostate cancer. *Mol Aspects Med.* 2013;34(2-3):735-41. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.007>
- 10 Fraum TJ, Ludwig DR, Kim EH, Schroeder P, Hope TA, Ippolito JE. Prostate cancer PET tracers: essentials for the urologist. *Can J Urol.* 2018;25(4):9371-9383. PMID: 30125515
- 11 Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol.* 2005;202(3):654-62. <https://doi.org/10.1002/jcp.20166>
- 12 Chandler JD, Williams ED, Slavin JL, Best JD, Rogers S. Expression and localization of GLUT1 and GLUT12 in prostate carcinoma. *Cancer.* 2003;97(8):2035-42. <https://doi.org/10.1002/cncr.11293>
- 13 Reinicke K, Sotomayor P, Cisterna P, Delgado C, Nualart F, Godoy A. Cellular distribution of Glut-1 and Glut-5 in benign and malignant human prostate tissue. *J Cell Biochem.* 2012;113(2):553-62. <https://doi.org/10.1002/jcb.23379>
- 14 Xiao H, Wang J, Yan W, Cui Y, Chen Z, Gao X, Wen X, Chen J. GLUT1 regulates cell glycolysis and proliferation in prostate cancer. *Prostate.* 2018;78(2):86-94. <https://doi.org/10.1002/pros.23448>
- 15 Gonzalez-Menendez P, Hevia D, Alonso-Arias R, Alvarez-Artime A, Rodriguez-Garcia A, Kinet S, Gonzalez-Pola I, Taylor N, Mayo JC, Sainz RM. GLUT1 protects prostate cancer cells from glucose deprivation-induced oxidative stress. *Redox Biol.* 2018;17:112-127. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.03.017>
- 16 Wang J, Xu W, Wang B, Lin G, Wei Y, Abudurexiti M, Zhu W, Liu C, Qin X, Dai B, Wan F, Zhang H, Zhu Y, Ye D. GLUT1 is an AR target contributing to tumor growth and glycolysis in castration-resistant and enzalutamide-resistant prostate cancers. *Cancer Lett.* 2020;485:45-55. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.05.007>
- 17 Garlapati C, Joshi S, Turaga RC, Mishra M, Reid MD, Kapoor S, Artinian L, Rehder V, Aneja R. Monoethanolamine-induced glucose deprivation promotes apoptosis through metabolic rewiring in prostate cancer. *Theranostics.* 2021;11(18):9089-9106. <https://doi.org/10.7150/thno.62724>
- 18 Cannistraci A, Hascoet P, Ali A, Mundra P, Clarke NW, Pavet V, Marais R. MiR-378a inhibits glucose metabolism by suppressing GLUT1 in prostate cancer. *Oncogene.* 2022;41(10):1445-1455. <https://doi.org/10.1038/s41388-022-02178-0>
- 19 Gasinska A, Jaszczynski J, Rychlik U, Łuczynska E, Pogodzinski M, Palaczynski M. Prognostic Significance of Serum PSA Level and Telomerase, VEGF and GLUT-1 Protein Expression for the Biochemical Recurrence in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(2):1049-1056. <https://doi.org/10.1007/s12253-019-00659-4>
- 20 Potter C, Harris AL. Hypoxia inducible carbonic anhydrase IX, marker of tumour hypoxia, survival pathway and therapy target. *Cell Cycle.* 2004;3(2):164-7. PMID: 14712082
- 21 Parkkila S. Significance of pH regulation and carbonic

- anhydrases in tumour progression and implications for diagnostic and therapeutic approaches. *BJU Int.* 2008;101 Suppl 4:16-21.
<https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07643.x>
- 22 Smyth LG, O'Hurley G, O'Grady A, Fitzpatrick JM, Kay E, Watson RW. Carbonic anhydrase IX expression in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010;13(2):178-81.
<https://doi.org/10.1038/pcan.2009.58>
- 23 Donato DP, Johnson MT, Yang XJ, Zynger DL. Expression of carbonic anhydrase IX in genitourinary and adrenal tumours. *Histopathology.* 2011;59(6):1229-39.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.04074.x>
- 24 Fiaschi T, Giannoni E, Taddei ML, Cirri P, Marini A, Pintus G, Nativi C, Richichi B, Scozzafava A, Carta F, Torre E, Supuran CT, Chiarugi P. Carbonic anhydrase IX from cancer-associated fibroblasts drives epithelial-mesenchymal transition in prostate carcinoma cells. *Cell Cycle.* 2013;12(11):1791-801.
<https://doi.org/10.4161/cc.24902>
- 25 Ambrosio MR, Di Serio C, Danza G, Rocca BJ, Ginori A, Prudovsky I, Marchionni N, Del Vecchio MT, Tarantini F. Carbonic anhydrase IX is a marker of hypoxia and correlates with higher Gleason scores and ISUP grading in prostate cancer. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):45.
<https://doi.org/10.1186/s13000-016-0495-1>
- 26 Riemann A, Güttler A, Haupt V, Wichmann H, Reime S, Bache M, Vordermark D, Thews O. Inhibition of Carbonic Anhydrase IX by Ureidosulfonamide Inhibitor U104 Reduces Prostate Cancer Cell Growth, But Does Not Modulate Daunorubicin or Cisplatin Cytotoxicity. *Oncol Res.* 2018;26(2):191-200.
<https://doi.org/10.3727/096504017X14965111926391>

Сведения об авторах | Information about the authors

Станислав Викторович Вовденко — аспирант Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Stanislav V. Vovdenko — M.D.; Postgrad. Student, Institute for Urology and Reproductive health (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6606-147X>

vovdenkostanislav@yandex.ru

Андрей Олегович Морозов — кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Andrei O. Morozov — Cand. Sc.(Med); Senior Researcher, Institute for Urology and Reproductive health (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6694-837X>

andrei.o.morozov@gmail.com

София Тариэловна Аврамова — кандидат медицинских наук; доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Sophia T. Avraamova — Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof. (Docent), Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9704-5915>

avraamovast@mail.ru

Николай Сергеевич Александров — кандидат медицинских наук; доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Nikolai S. Aleksandrov — Cand.Sc.(Med), Assoc.Prof. (Docent), Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2519-6420>

dr.klauss@mail.ru

Николай Владимирович Жарков — кандидат биологических наук; старший лаборант Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Nikolai V. Zharkov — Cand.Sc.(Biol); Senior Laboratory Assistant, Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

nickzharkov@mail.ru

Василий Владимирович Козлов — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Vasilii V. Kozlov — Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof.(Docent), Semashko Dept. of Public Health and Healthcare (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-3941-2742>

kvv.doc@mail.ru

Евгения Алтаровна Коган — доктор медицинских наук; профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Evgeniia A. Kogan — Dr.Sc.(Med); Prof., Institute for Morphology and Digital Pathology (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

koganevg@gmail.com

Евгений Алексеевич Безруков — доктор медицинских наук; профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета

г. Москва, Россия

Evgenii A. Bezrukov — Dr.Sc.(Med), Prof., Institute for Urology and Reproductive Health (Sechenov University)

Moscow, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-2746-5962>

eabezrukov@rambler.ru