

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ

КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Этиология опухолей

Возникновение опухолей может быть связано с различными эндогенными и экзогенными, физическими и химическими факторами - **канцерогенами**, а также - вирусами и наследственными генетическими нарушениями.

I. Химические канцерогены. Четко установлена связь между различными агентами и возникновением опухолей:

- табакокурение, вызывающее рак легкого,
- асбест (мезотелиома, рак легкого),
- афлотоксин В (производное *Aspergillus flavus*) - рак печени.

II. Физические канцерогены:

- солнечная (ультрафиолетовая) радиация - рак кожи,
- ионизирующая радиация - рак щитовидной железы, лейкозы.

III. Доказана этиологическая роль следующих вирусов:

- ДНК-вирусы
- HPV (вирус папилломы человека) - рак шейки матки
- EBV (вирус Эпштейна-Барр) - лимфома Беркитта
- HNV, HBC (вирус гепатита В, С) - гепатоцеллюлярный рак РНК-вирусы
- HTLV-1 (Т-лимфотропный вирус человека 1 типа) - Т-клеточный лейкоз

IV. Роль наследственных генетических нарушений подтверждается:

- наличием семей с высокой частотой заболеваемости определенными злокачественными опухолями,
- наличием онкогенетических синдромов. Например, при синдроме Дауна часто возникает острый лимфобластный лейкоз.

МУТАЦИИ, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ РАКА,

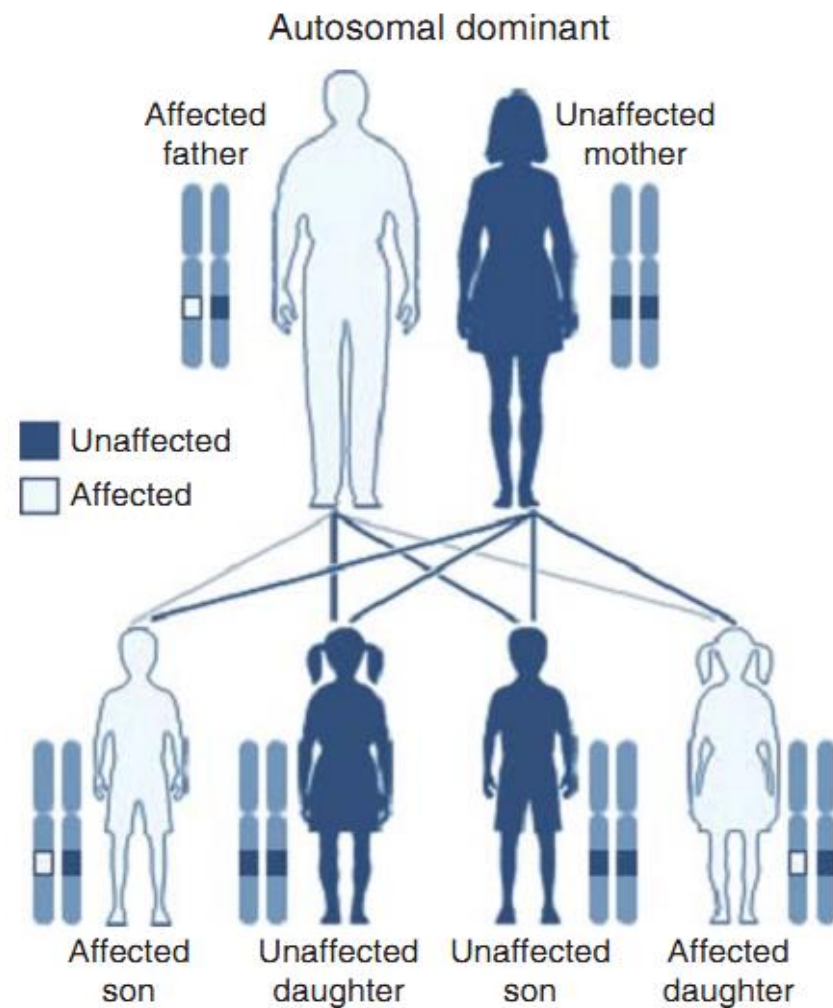
могут появляться 3 путями:

- 1) наследоваться (герминальные мутации)*
- 2) возникать спонтанно (соматические мутации)*
- 3) индуцироваться вирусными агентами*

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ФОРМЫ РАКА

- 0,1-10% в зависимости от формы рака
- Возникают вследствие герминальных мутаций (мутаций в половых клетках)
- Хорошо известные синдромы
- Наследуемость мутантных аллелей значительно увеличивает риск развития рака
- Развитие рака зависит от пенетрантности конкретной аллели

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К РАКУ НАСЛЕДУЕТСЯ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНО



ДЛЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ФОРМ РАКА ХАРАКТЕРНО:

- ◎ формы рака при наследственных синдромах такие же, как и при спорадических формах рака
- ◎ У больного с наследственной формой рака выявляется два или более первичных очага опухоли (первично множественные опухоли)
- ◎ Для наследственных форм рака характерна ранняя манифестация в сравнении со спорадическими случаями той же формы рака

СПОРАДИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РАКА

- ❖ *Подавляющее большинство случаев*
- ❖ *Возникают вследствие соматических мутаций (мутаций в соматических клетках)*
- ❖ *Клетки, несущие мутантные аллели, являются клетками - предшественниками злокачественной опухоли*

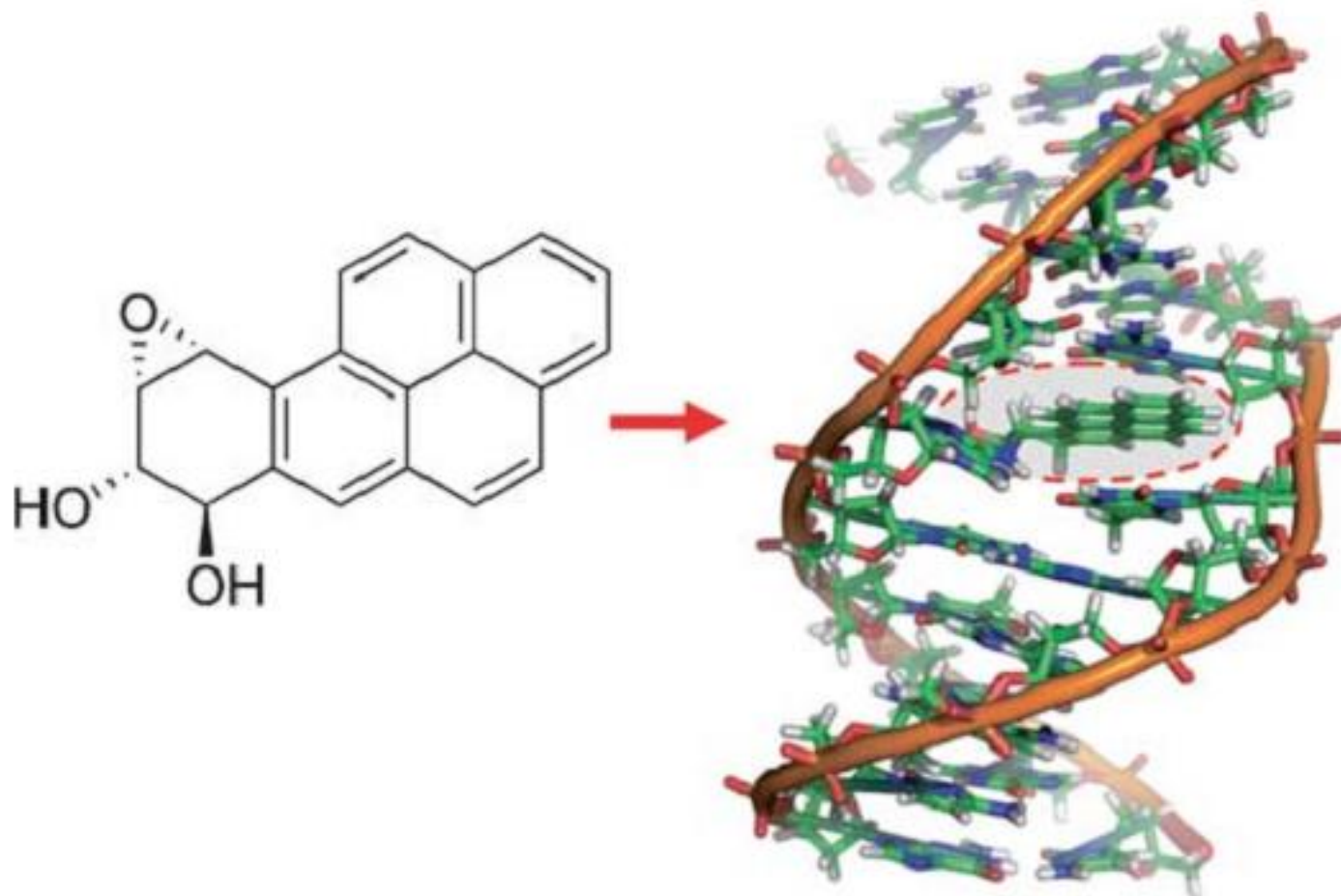
ВИРУС-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ФОРМЫ РАКА

- *Редкие формы рака*
- *Ограниченное количество опухолевых форм (рак шейки матки, лимфома Беркита)*
- *В большинстве случаев вирусы сами не являются носителями и трансмиттерами генов опухолей*

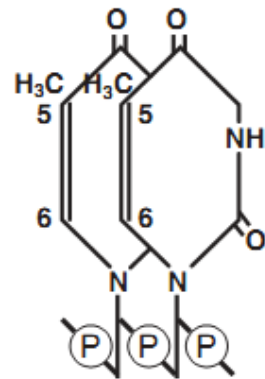
МУТАГЕНЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, МУТАЦИИ И РАК

- ◎ *Некоторые факторы окружающей среды являются мутагенами, повышающими риск появления специфических канцер-ассоциированных мутаций*

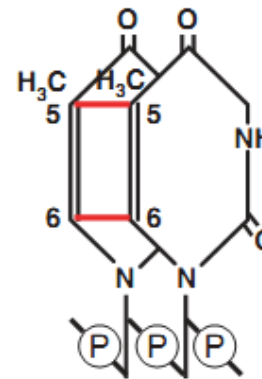
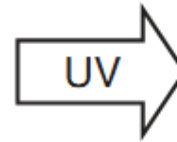
ТАБАКОКУРЕНИЕ И РАК



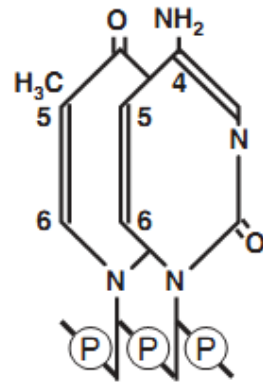
УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫЙ СВЕТ И РАК



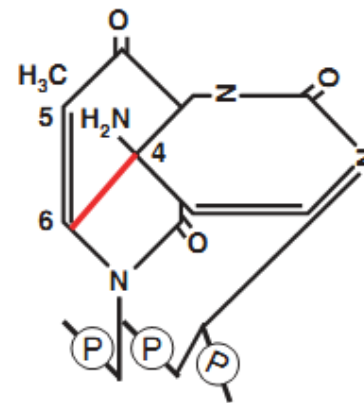
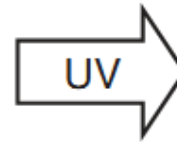
Adjacent thymines



Thymine - thymine dimer

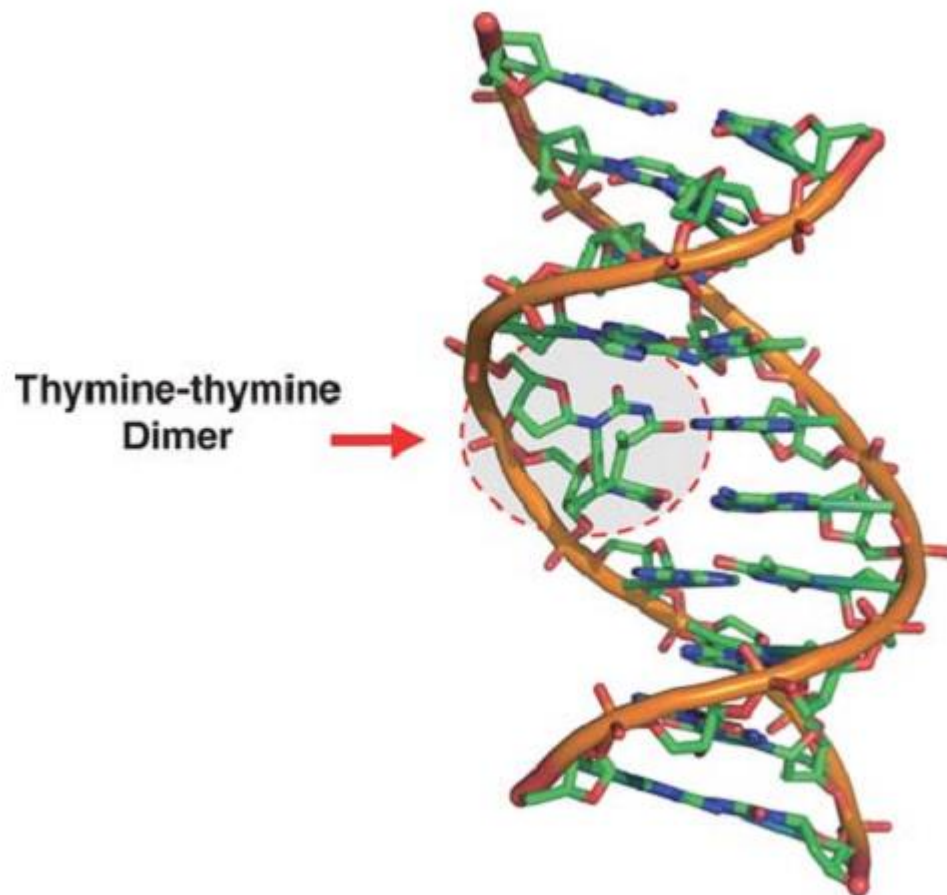


Adjacent thymine (left)
and cytosine (right)



Thymine - cytosine
(6 - 4) photoproduct

ИОНИЗИРУЮЩЕЕ ИЗЛУЧЕНИЕ И РАК



- ◎ **Канцерогенез сопровождается появлением множества мутаций**
- ◎ **При раке приблизительно 25 000 генов: мутации выявляются в 350 генах (более, чем в 1%)**
- ◎ **В ходе канцерогенеза реализуется возможность канцерогенных агентов вызывать такие повреждения генома, которые сопровождаются активацией клеточных онкогенов или инактивацией антионкогенов**

ГЕНЫ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ МИШЕНЯМИ КАНЦЕРОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

- Протоонкогены – регуляторы пролиферации и дифференцировки клетки
- Гены – супрессоры опухолей (антионкогены), ингибирующие пролиферацию клеток
- Гены, участвующие в гибели клеток путём апоптоза
- Гены, отвечающие за репарацию ДНК

Протоонкогены (ПОГ) - нормальные гены клеток. В зрелых тканях они неактивны. Активация ПОГ и превращение их в клеточные онкогены происходит в результате опухолевого роста и в ходе эмбриогенеза. Реже активация наблюдается при репаративной регенерации.

Клеточные онкогены кодируют синтез белков, которые называются онкобелками (онкопротеинами). Онкопротеин участвует в передаче сигнала от клеточной мембраны до ядра к определённым генам.

Классификация онкобелков

по функциональной активности и структурным особенностям

- Онкобелки – гомологи факторов роста

c – sis

int – r

к - fgt

- Онкобелки – гомологи рецепторов к факторам роста

c – erb B

c – erb A

- Онкобелки, связанные с работой рецепторов:

- аналоги - белка G

- белка (c - ras)

- протеинкиназные белки

c – src *c – abl*

c – fps *c - met*

c – fes

- Онкобелки, передающие ростовые сигналы на ДНК

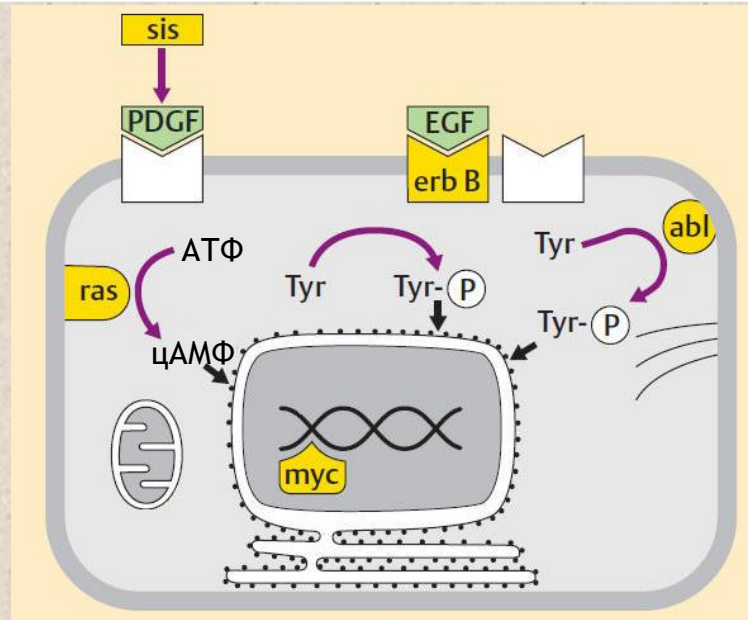
c – fos

c – jun

c - тус

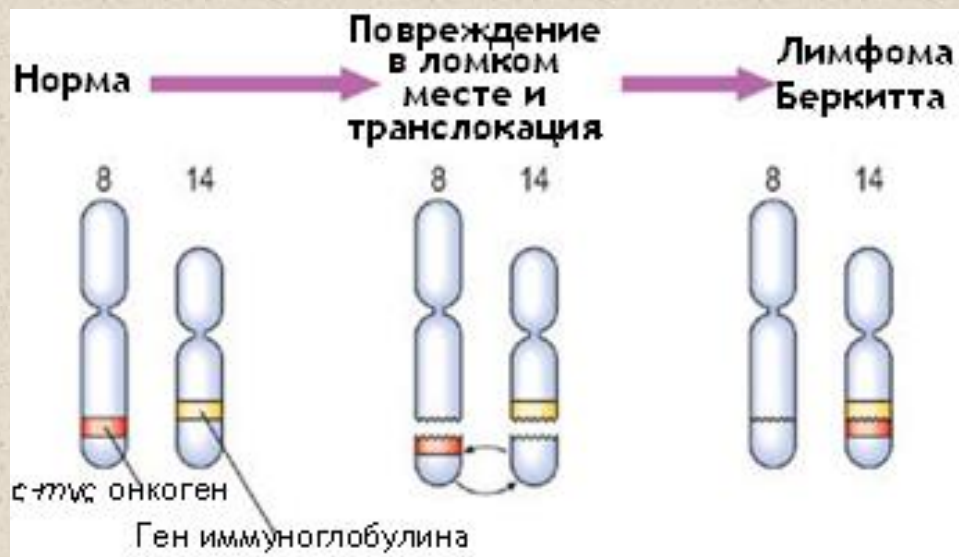
Примеры онкогенов и функции их продуктов

Онкоген	Функция онкопротеина	Аббревиатура из
<i>abl</i>	белок с тирозинкиназной активностью	<u>A</u> belson mouse leukemia
<i>myc</i>	соединяясь с ДНК, стимулирует транскрипцию	<u>m</u> yeloc <u>y</u> tomatosis
<i>sis</i>	фактор роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF))	<u>S</u> imian <u>s</u> arcoma
<i>erbB</i>	рецептор для эпидермального фактора роста (EGF)	Avian <u>e</u> rythro <u>b</u> lastosis (также <i>erbA</i>)
<i>ras</i>	воздействует на внутриклеточную сигнализацию (циклические нуклеотиды)	<u>R</u> at <u>s</u> arcoma



Механизмы активации протоонкогенов

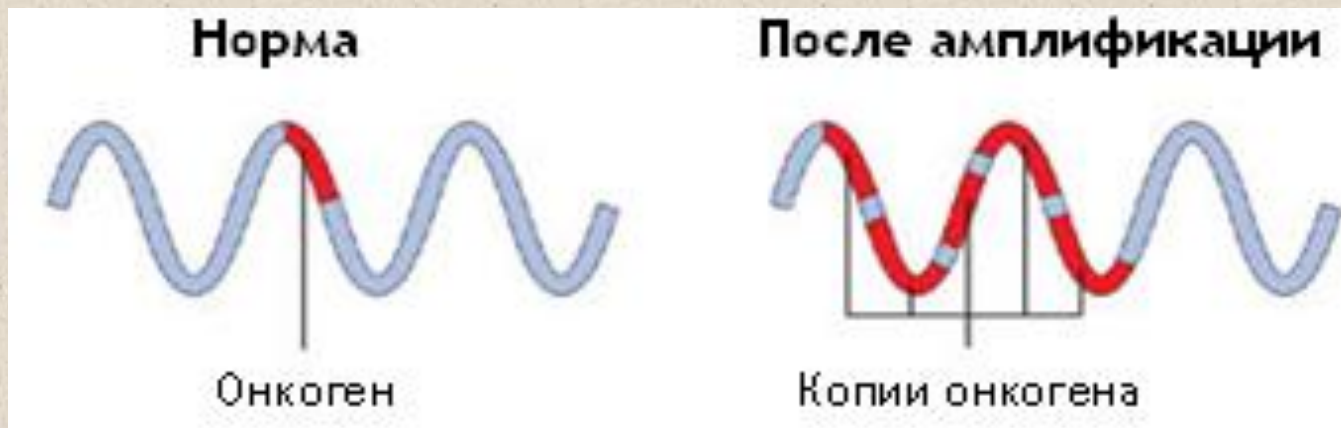
- *Активация при транслокации участка хромосомы с встроенным в него протоонкогеном*
- *Активация путём амплификации протоонкогена*
- *Активация при точковых мутациях протоонкогенов*
- *Инсерционная активация – активация под действием встроенных в геном вирусных генов*



Активация при транслокации участка хромосомы с встроенным в него протоонкогеном

Транслокация участков хромосом в клетках может привести к контакту ПОГ с сильными активаторами онкогенов (например, при хроническом миелолейкозе).

Хронический миелолейкоз человека характеризуется специфическим генетическим дефектом – филадельфийской хромосомой, которая образуется в результате реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22. Участок хромосомы 9, несущий протоонкоген *c-abl*, оказывается на фрагменте хромосомы 22, где формируется новый ген-гибрид *c-abl-abg*, белковый продукт которого обладает тирозиназной активностью.

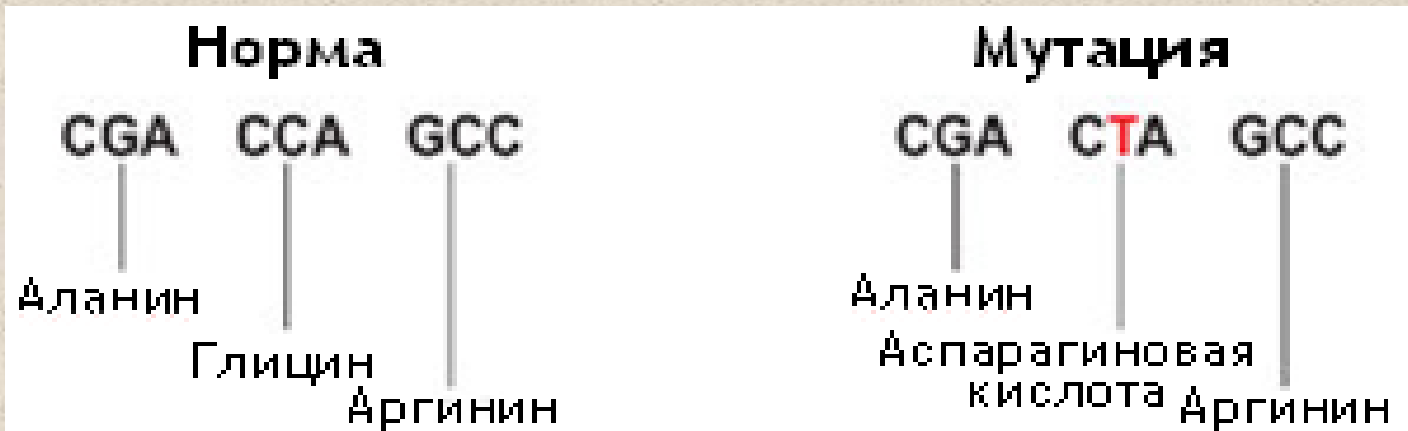


Активация путём амплификации протоонкогена

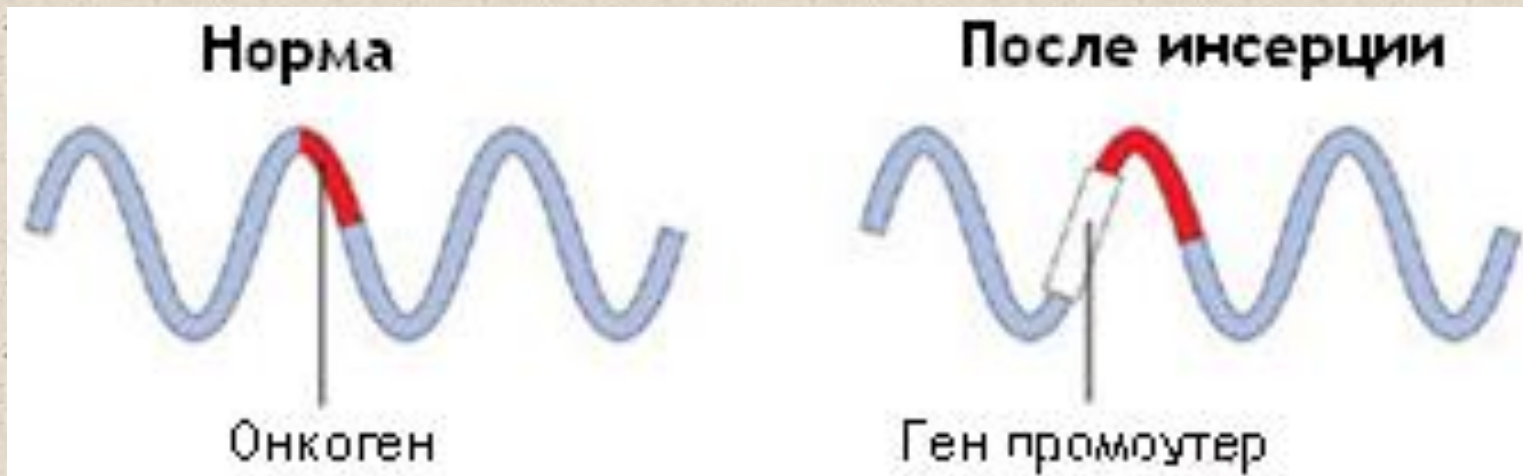
Амплификация клеточного онкогена проявляется в увеличении числа его копий, может захватывать как отдельные гены, так и целые участки хромосом. При этом могут проявляться добавочные мелкие хромосомы.

*Амплификация описана для *c – тус* и *c – ras* при раке лёгкого, мочевого пузыря, толстой кишки, поджелудочной железы.*

*Амплификация *N-тус* обнаруживается в 38% случаев нейробластомы, что коррелирует с плохим прогнозом. Амплификация *c-неи*, онкобелок гомологичен рецептору к фактору роста эпидермиса, является плохим прогностическим критерием при раке молочной железы.*



Активация при точковых мутациях протоонкогенов



Инсерционная активация

- активация под действием встроенных в геном вирусных генов

Она провоцируется при участии РНК- и реже ДНК-вирусов, которые, встраиваясь в геном клетки, модулируют активность близлежащих клеточных генов, среди которых могут оказаться протоонкогены. Чаще носителями вирусного онкогена является ретровирусы.

ГЕНЫ - СУПРЕССОРЫ РАКА

В геноме обнаружены гены – супрессоры рака, которые тормозят пролиферацию клеток и обладают антионкогенным действием.

Наиболее изучены антионкогены p 53 и R b.

Потеря Rb характерна для ретинобластомы.

Существует 2 формы антионкогена p53:

- «дикая» неизменённая,
- мутированная.

В клетках многих раковых опухолей обнаруживается накопление одной из указанных форм в избыточном количестве, что нарушает регуляцию клеточного цикла и приводит к усилению пролиферации клеток. Регуляция пролиферативной активности клетки при участии p53 осуществляется путём усиления или ослабления апоптоза. Активация p53 на фоне активации клеточных онкогенов c - fos и c - тус приводит опухолевые клетки к смерти, что наблюдается при действии на опухоль химиопрепаратов и лучевой терапии.

Гены – регуляторы апоптоза

Апоптоз в опухолях может быть спонтанным и индуцированным различными терапевтическими воздействиями

	Гены - регуляторы апоптоза	Название опухоли
1	Онкогены семейства bc 12	В-клеточная лимфома мелкоклеточный рак лёгкого
2	Онкогены семейства c - тус	
3	Ген - супрессор p 53	Рак лёгкого

Гены репарации ДНК

Эти гены являются основным фактором антибластомной защиты на уровне генома клетки. Они регулируют восстановление нормальной структуры ДНК, повреждённой в ходе пролиферации клеток или действия канцерогенных факторов.

При потере, мутации или наследственных дефектах генов репарации ДНК происходят накопление мутаций в геноме и злокачественная трансформация клеток.

Эти изменения характерны для ряда наследственных заболеваний, таких как

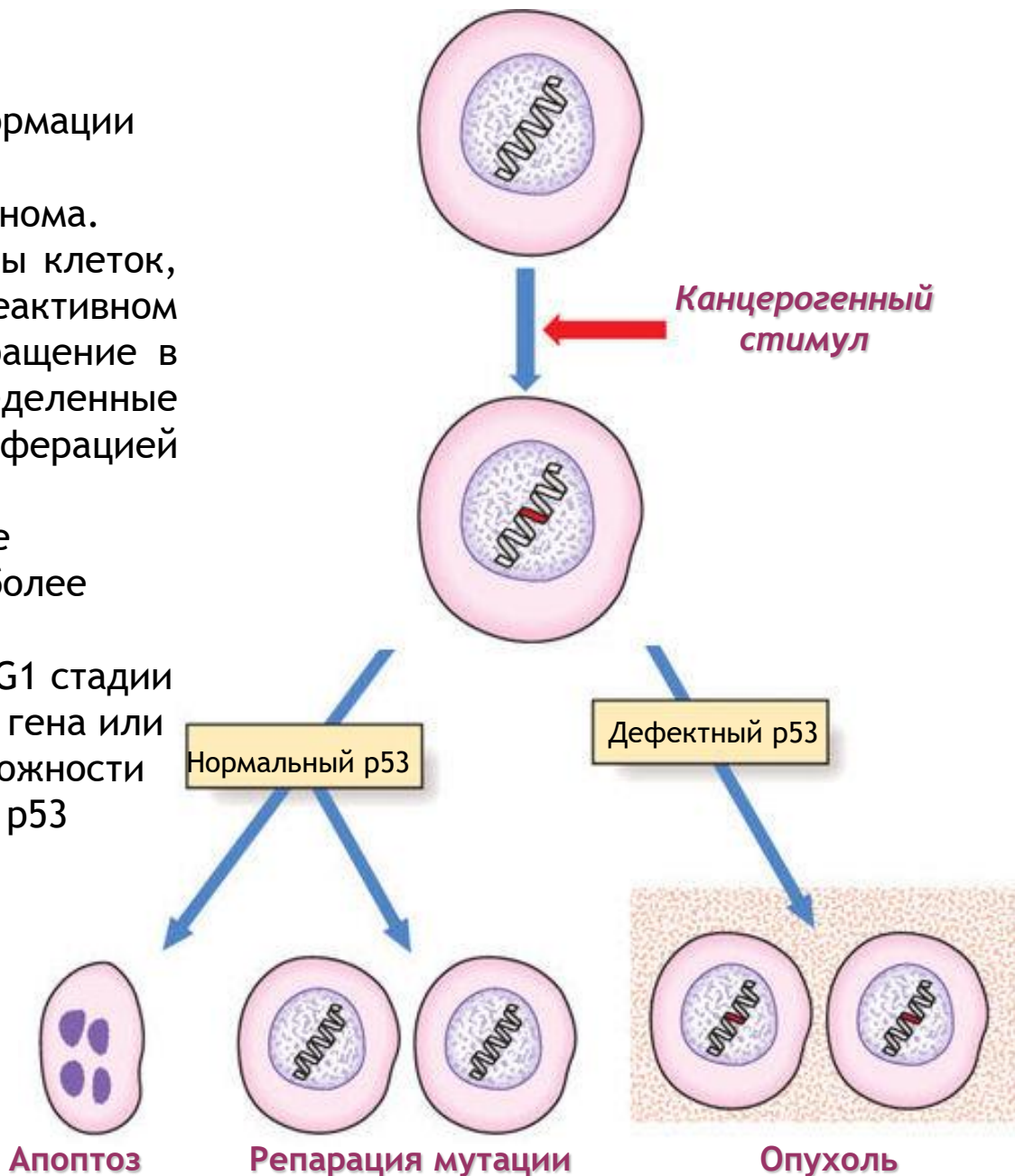
- наследственные формы неполипозного рака толстой кишки
- пигментная ксеродермия
- анемия Фанкони
- атаксия - телеангиоэктазия

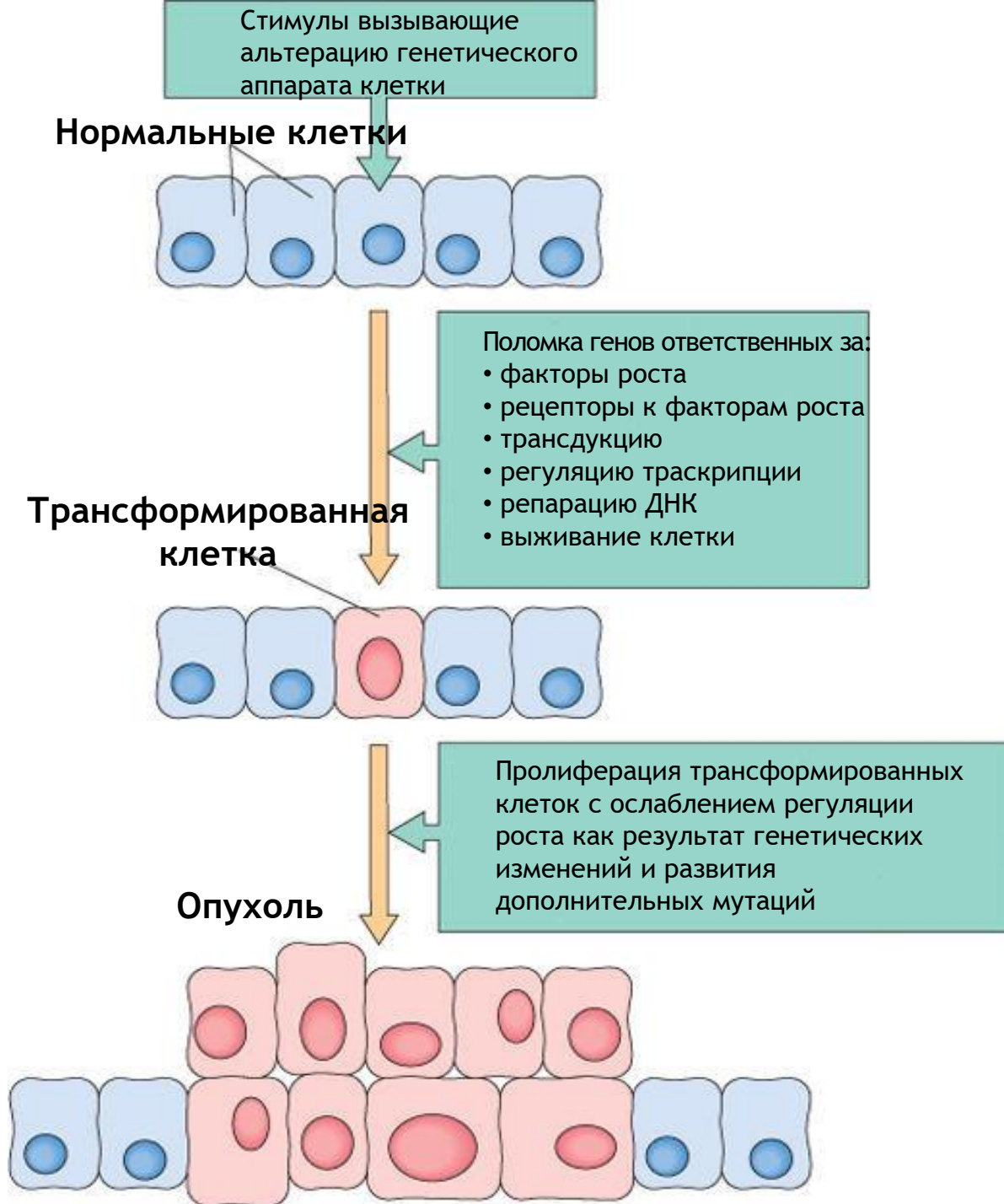
Канцерогенез - результат трансформации нормальных клеток в опухолевые, вызванной стойкой альтерацией генома.

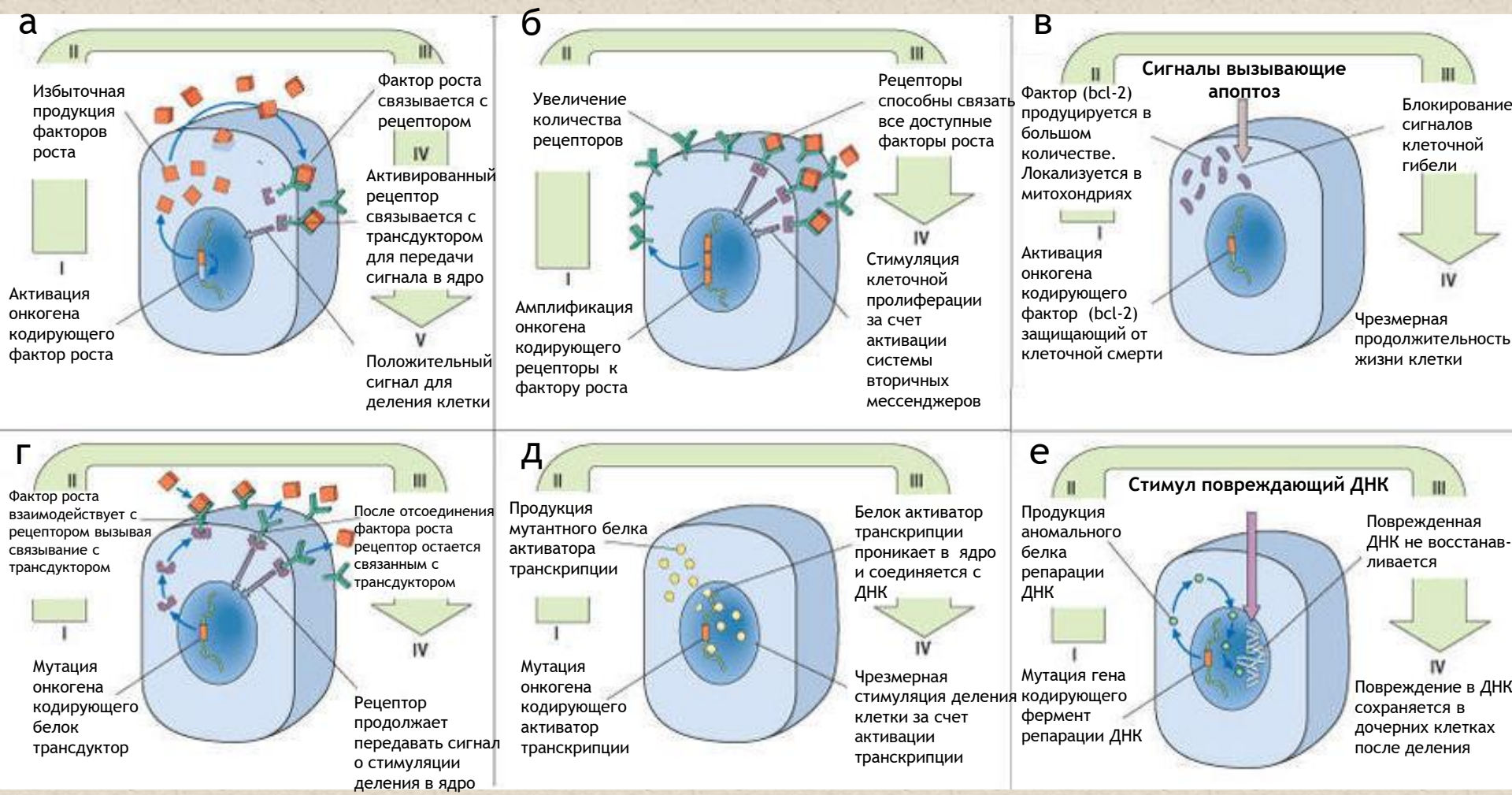
Протоонкогены - нормальные гены клеток, обычно находящиеся в неактивном состоянии. Их активация и превращение в онкогены, кодирующие определенные онкобелки, сопровождается пролиферацией клеток.

Антионкогены - гены, обладающие противоположным эффектом (наиболее изучен ген p53). В норме ген p53 останавливает **клеточный цикл** на G1 стадии до восстановления поврежденного гена или запускает апоптоз в случае невозможности репарации. При повреждении гена p53 мутации сохраняются в геноме и передаются дочерним клеткам.

Патологическая активация онкогенов (или супрессия антионкогенов) приводит к опухолевому росту.







Эффекты онкогенов в клетках, подвергшихся опухолевой трансформации.

- а)** Усиление продукции фактора роста.
- б)** Увеличение количества рецепторов к фактору роста.
- в)** Избыточная продукция фактора, предотвращающего клеточную гибель.
- г)** Мутация гена, кодирующего белок трансдуктор.
- д)** Мутация факторов транскрипции
- е)** Утрата активности системы репарации ДНК.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛЕЙ

— автономный рост, нарушения митоза и апоптоза, наличие атипизма, способность к прогрессии и метастазированию.

Автономный рост - независимый от регуляторных механизмов организма. Однако эта независимость относительна, поскольку опухолевая ткань постоянно получает от организма с током крови питательные вещества, кислород, гормоны, цитокины. Кроме того, она испытывает влияния иммунной системы и окружающей неопухолевой ткани. Таким образом, автономность опухоли - не полная независимость опухолевых клеток от организма, а приобретение ими способности к самоуправлению.

Патология митоза и апоптоза

Для опухолевой ткани характерна патология митоза, выявляемая гистологически и цитологически. Митотический цикл, как и в нормальных клетках, состоит из пяти фаз (G_0 , G_1 , S , G_2 , M).

БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЁРЫ ОПУХОЛИ

Традиционное морфологическое исследование позволяет поставить диагноз в случаях дифференцированных злокачественных опухолях и их метастазов.

Для диагностики низкодифференцированных и недифференцированных опухолей используют методы исследования, позволяющие диагностировать изменения на ультраструктурном и молекулярно-генетическом уровнях.

Для выявления биомолекулярных маркеров опухолей применяются различные молекулярно-биологические и морфологические методы. Наиболее распространёнными из них являются:

- ПЦР
- гибридизация *in situ*
- блот- и цитогенетический анализ
- иммуногистохимический
- электронная микроскопия

Биомолекулярные маркеры опухолей

– это хромосомные, генетические и эпигеномные перестройки в опухолевых клетках, позволяющие осуществлять диагностику опухолей, определять тактику лечения, степень риска, а также прогнозировать течение и исходы заболевания.

Выделяют 2 группы биомолекулярных маркёров опухолей:

маркёры клеточной дифференцировки (гисто- и цитогенетические маркёры). Они позволяют оценить

- гистогенез опухоли
- цитогенез опухоли
- степень дифференцировки
- функциональную активность опухоли

маркёры прогрессии опухоли, к которым относят

- маркеры пролиферации
- маркёры инвазивного роста
- маркёры апоптоза
- маркёры метастазирования

ДИФФЕРЕНЦИРОВОЧНЫЕ МАРКЁРЫ

являются:

- структурными белками (белки цитоскелета),
- ферментами,
- продуктами секреции (гормоны, иммуноглобулины, муцины),
- клеточными поверхностными антигенами,
- компонентами межклеточного матрикса,
- опухолевыми маркерами, продуцируемыми только эмбриональной тканью (α - фетопротейн),
- специфическими опухолевыми Аг (например, Аг меланомы).

МАРКЁРЫ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

Маркеры клеточной пролиферации широко используются в диагностике, прогнозе и подборе терапии опухоли.

Методы оценки митотической активности опухолевых клеток

- 1. Подсчёт числа митозов**
 - при СМ
 - ДНК-цито- и гистофотометрии
 - определение митотического индекса (% клеток в фазе митоза) путём проточной фотометрии
- 2. Использование радиоактивной метки (тимидина) для выявления клеток в фазах S, G₂, M.**
- 3. Иммуногистохимическое определение антигенов митотического цикла**
 - Ki 67 – АF пролиферации клеток**
 - PCNA – ядерный антиген пролиферации клеток**
 - P 105 - СЕ, ядерного фактора**
 - CDK-2 – циклинзависимая киназа**
 - cdE**
- 4. Выявление апоптоза в опухолевых клетках основано на экспрессии ряда маркеров:**
 - СД – 95**
 - рецепторов к ФНОα**
 - ТФР_β**
 - Каспаз**
 - Araf 1**
 - Цитохрома С**

БИОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ

Маркеры	Название	Характеристика	Новообразование
Маркеры опухолевой трансформации	α - метилацил-коэнзим А рацемоза	Пероксисомальный и митохондриальный фермент	РПЖ
	Глипикан 3	Поверхностный клеточный протеиногликан	ГЦР
	Агрин	Протеогликан сосудистой стенки	ГЦР
	Галектин 1,3		РЦЖ
Онкогены и гены-супрессоры	Протоонкоген HER-2	Локализуется в 17 хромосоме и кодирует трансмембранную тирозин киназу р рецептора эпидермального фактора роста	РМЖ
	vcl-2	Кодирует синтез белка митохондрий, подавляет апоптоз	
	p53	Синтезирует ядерный транскрипционный фактор	

Рецепторы стероидных гормонов	Рецепторы эстрогенов Рецепторы прогестерона		РМЖ
-------------------------------	----------------------------------------------------	--	-----

Маркеры пролиферации	Ki-67 PCN A	Экспрессируется во всех фазах митоза, отражает величину пролиферативного пула	РМЖ
----------------------	--------------------	-------------------------------------------------------------------------------	-----

<p>Факторы ангиогенеза</p>	<p>Фактор Виллебранта</p> <p>Антигены CD₃₁ CD₃₄</p> <p>Сосудистый эндотелиальный фактор</p>	<p>VIII фактор свёртывания крови</p> <p>тимидин фосфорилазы</p>	<p>PMЖ</p>
<p>Межклеточные взаимодействия (адгезивные молекулярные факторы инвазии и метастазирования)</p>	<p>Кадерины</p> <p>Катенины</p> <p>Протеогликан CD₄₄</p> <p>Матриксные металлопротеинкиназы</p>	<p>Кальций-зависимые адгезивные белки</p> <p>Внутриклеточные белки</p> <p>Трансмембранный гликопротеид, кодируемый геном из 11 хромосомы</p> <p>Цинк-зависимые эндопептидазы, разлагающие все компоненты ЭЦМ</p>	

FISH – метод (реакция флюоресцентной *in situ* гибридизации)

Это реакция гибридизации между искусственно созданным ДНК-зондом и комплементарной ему нуклеотидной последовательностью ядерной ДНК.

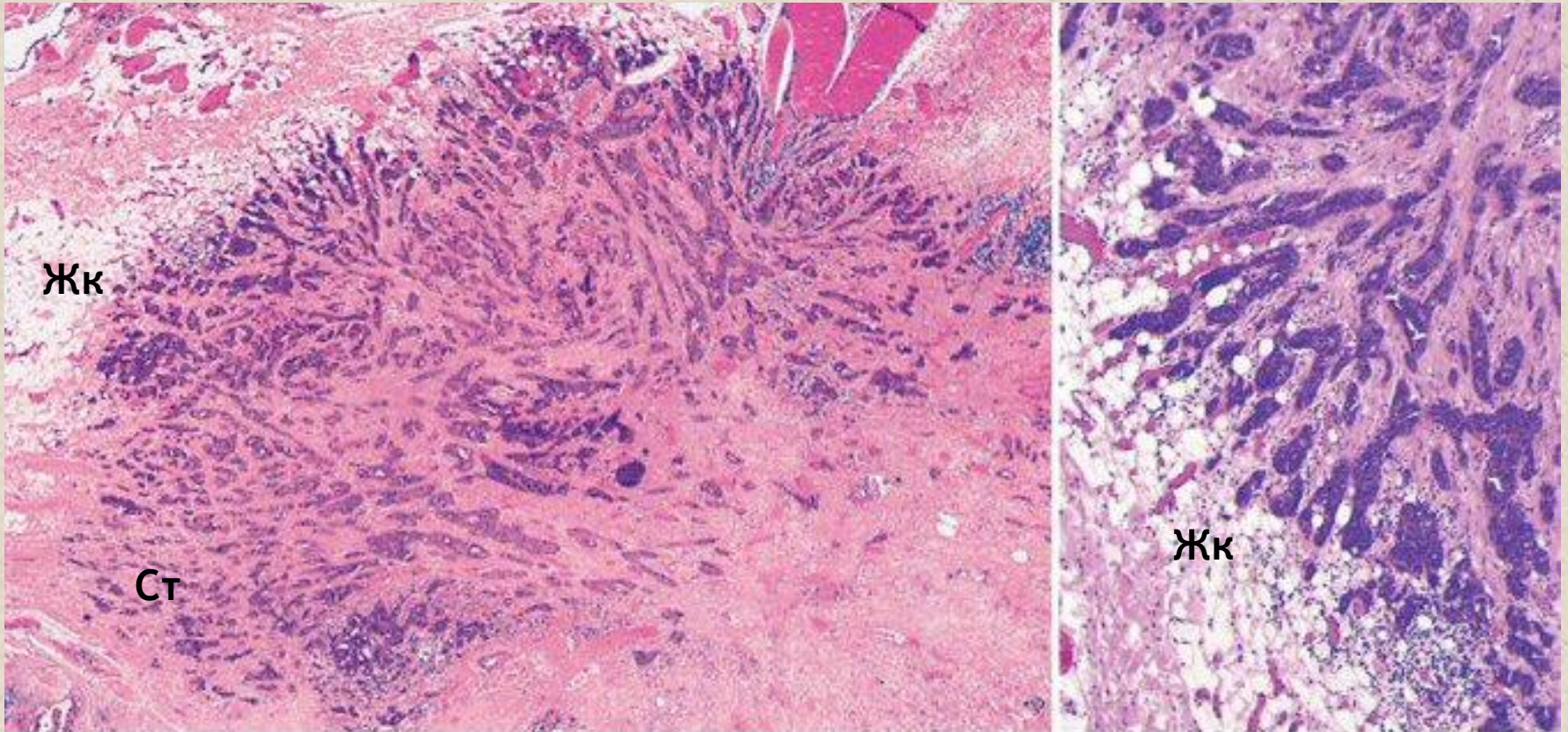
Материалом для исследования являются парафиновые блоки, мазки-отпечатки, ядра клеток костного мозга, ядра клеток осадка мочи.

Новые задачи патоморфологического исследования

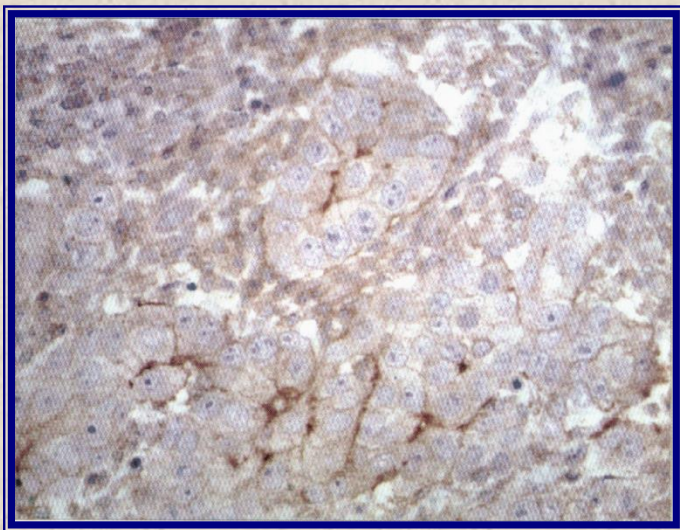
- «паспортная» характеристика опухоли с точки зрения гисто- и цитогенеза, агрессивности и прогноза, чувствительности к химиотерапевтическим и лучевым методам лечения.
- участие патологоанатома в лечебном процессе, так как иммуногистохимическое исследование определяет назначение конкретного лекарственного препарата. Например, при экспрессии онкобелка HER-2 нео при РМЖ – назначается герцептин (таргетная терапия).

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

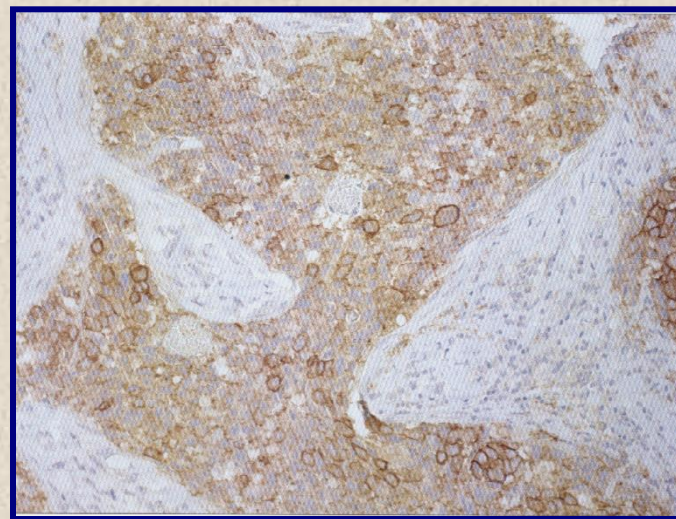
Опухоль состоит из опухолевых клеток, врастающих в жировую клетчатку (Жк) и коллагеновую строму (Ст) молочной железы.



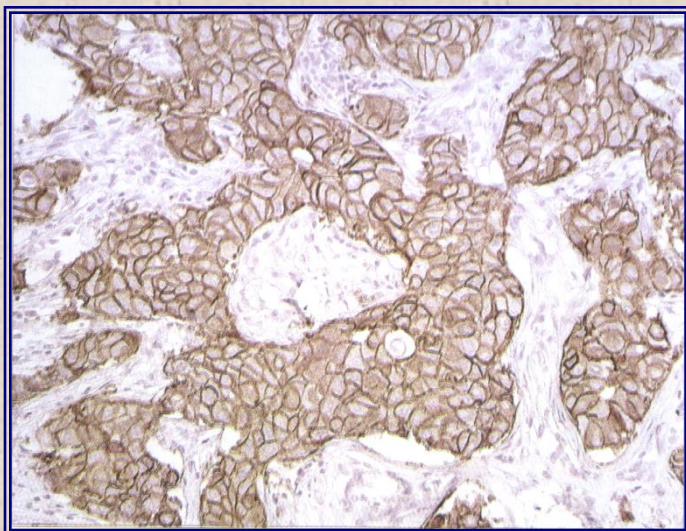
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РМЖ



а)



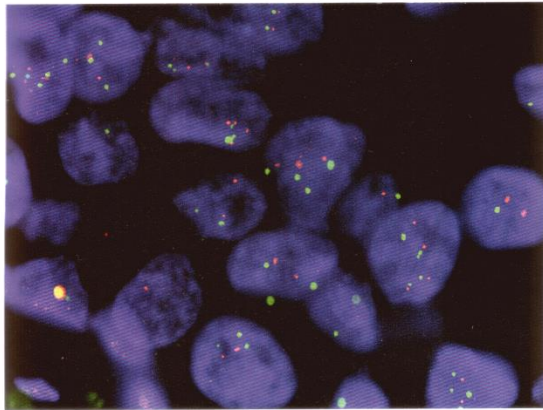
б)



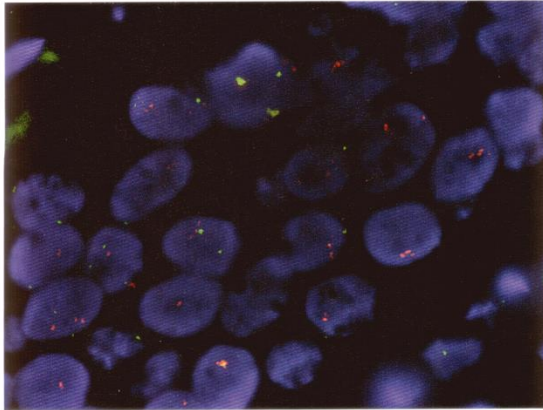
в)

- ИНВАЗИВНЫЙ ПРОТОВОКОВЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ С АНТИТЕЛАМИ К HER 2.
- ОЦЕНКА РЕАКЦИИ:
 - а) 1+
 - б) 2+
 - в) 3+

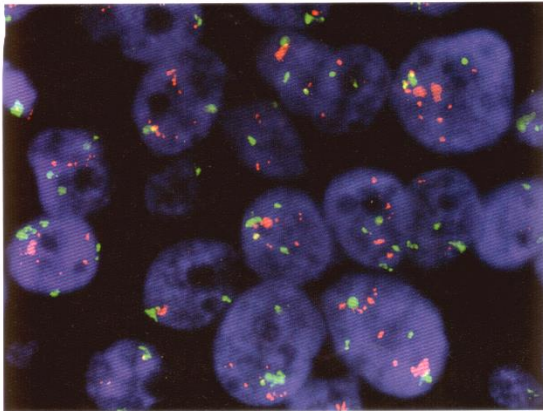
ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ IN SITU ГИБРИДИЗАЦИЯ



а)



б)





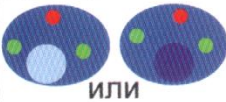

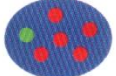




в)

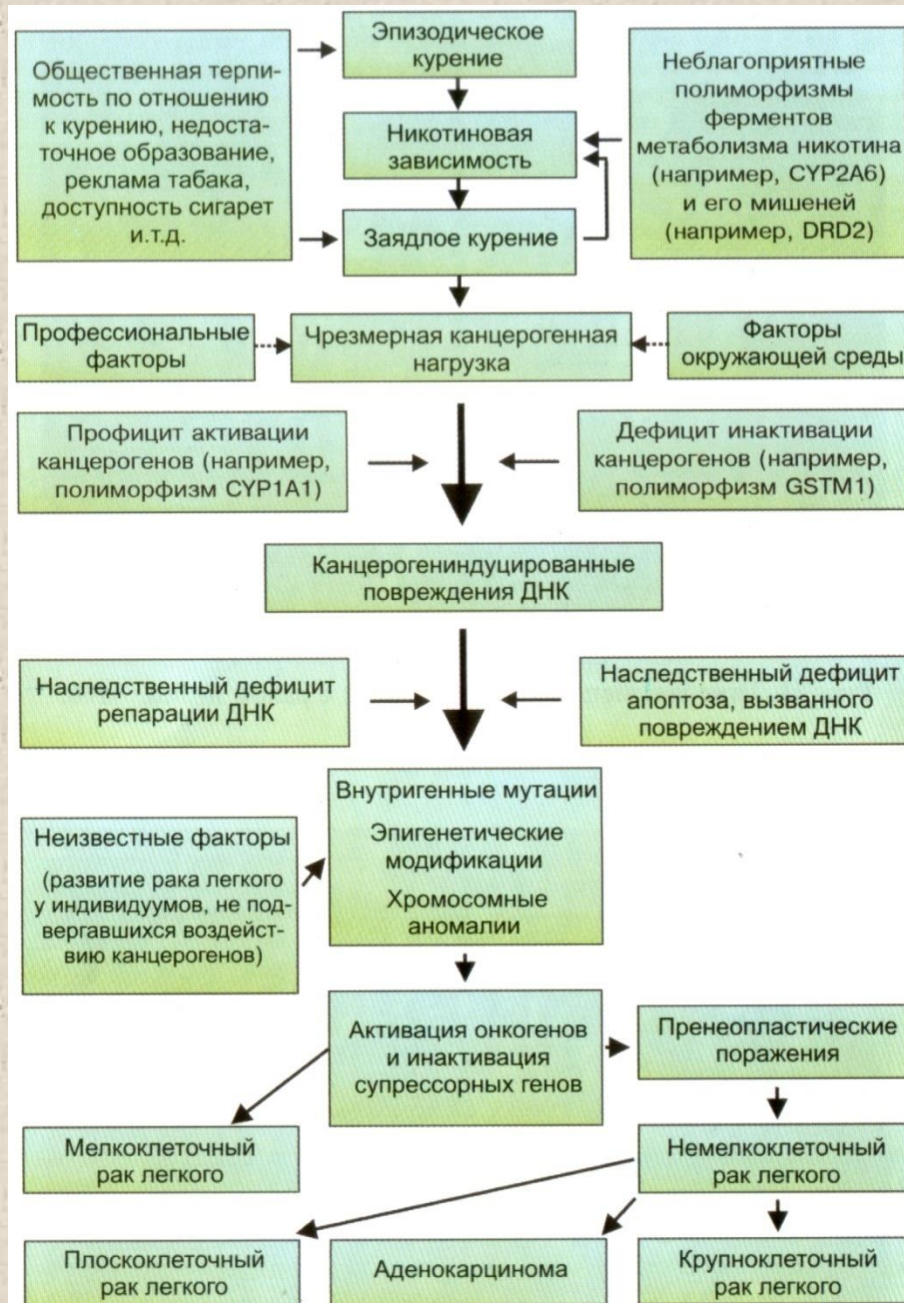
Рак молочной железы:

а,б) отсутствие
амплификации гена HER 2;
в) амплификации гена HER 2

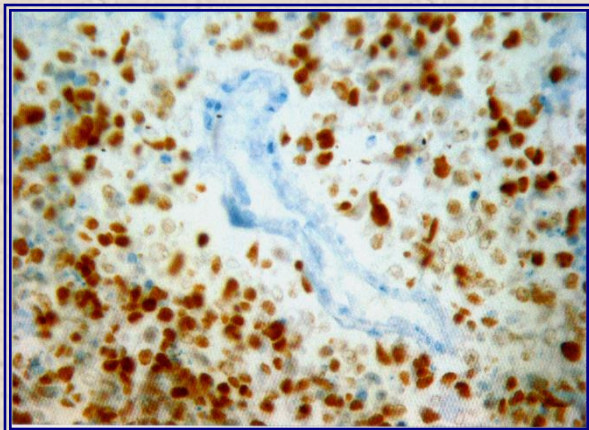
МЕТОДИКА ПОДСЧЁТА СИГНАЛОВ FISH

1		Не считаем. Клеточные ядра перекрываются, не видна точная граница
2		Два зеленых сигнала. Не считаем ядра, где есть только один вид сигнала
3		Считаем как 3 зеленых и 12 красных сигналов (кластер)
4		Считаем как 1 зеленый и 1 красный сигнал. 2 сигнала одного размера разделенные расстоянием эквивалентным или меньшим, чем диаметр одного сигнала, считаем как 1 сигнал
5		Не считаем (чрезмерная или недостаточная обработка ферментом). Нет окраски в центре ядра (бублико-образное ядро)
6		Считаем как 2 зеленых и 3 красных сигнала. Два сигнала одного размера и разделенные расстоянием, эквивалентным или меньшим, чем диаметр одного сигнала, считаем как один
7		Считаем как 1 зеленый и 5 красных сигнала
8		Считаем как 3 зеленых (1 сигнал не в фокусе) и 3 красных
9		Кластер красных сигналов скрывает зеленый сигнал, следует удостовериться в его наличии с использованием фильтра для FICT или не считать

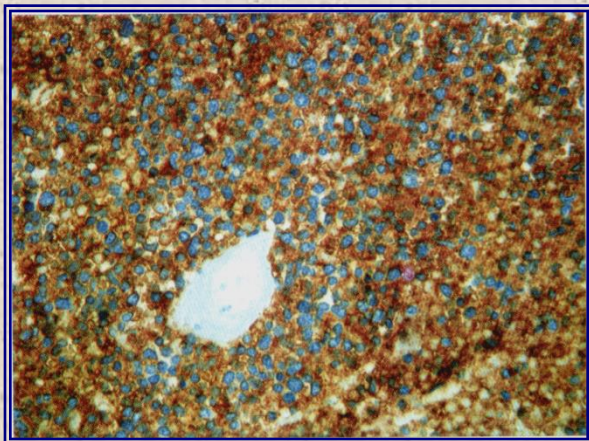
МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПАТОГЕНЕЗ РАКА ЛЁГКОГО



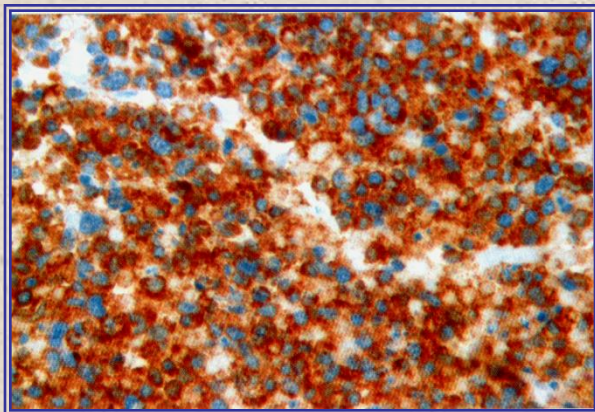
Иммуногистохимическая диагностика мелкоклеточного рака легкого



а)



б)



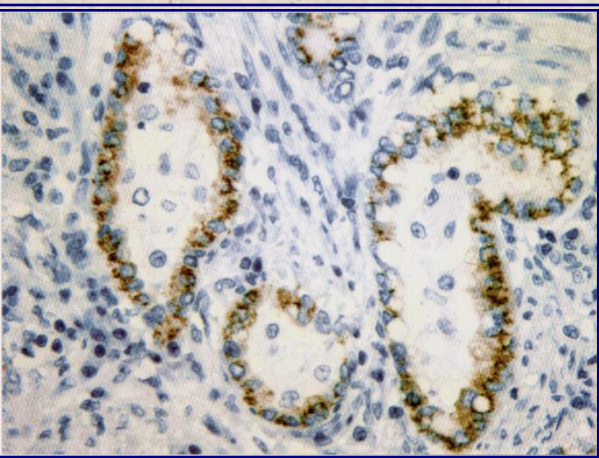
в)

а) экспрессия TTF -1

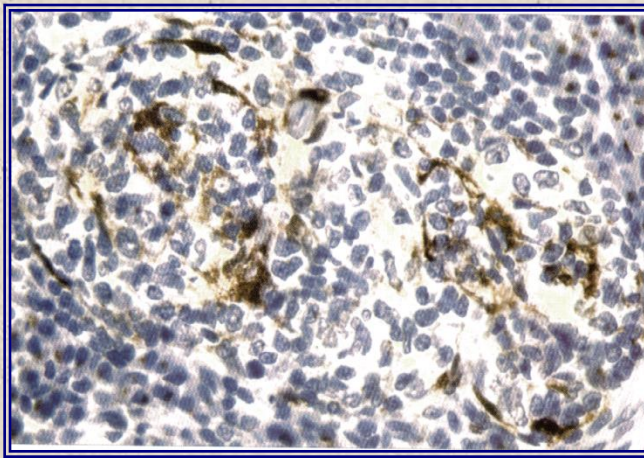
б) экспрессия BerEP4

в) экспрессия синаптофизина

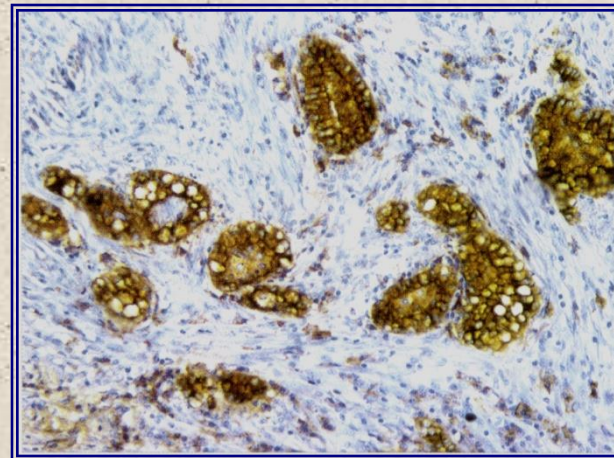
ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА РАКА ЛЕГКОГО



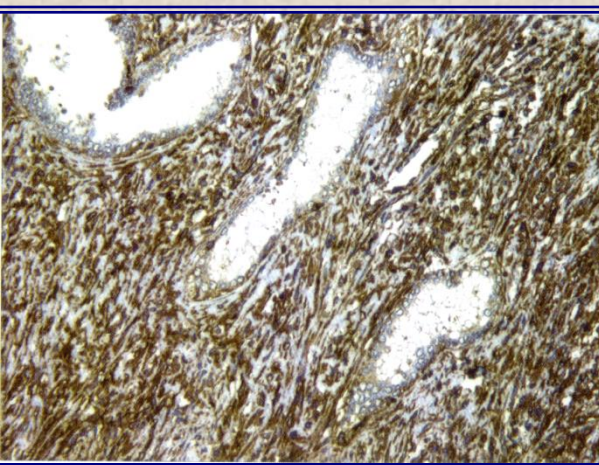
**Экспрессия
хромогранина**



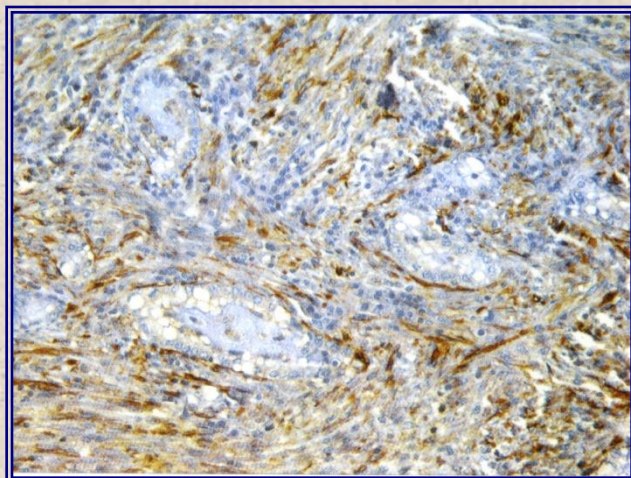
**Экспрессия
белка S-100**



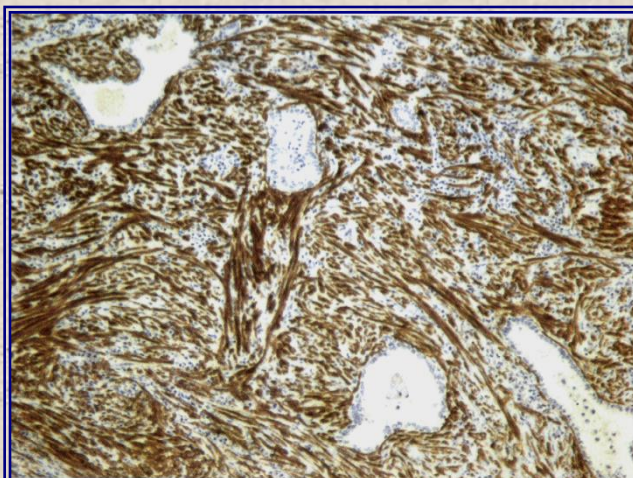
**Экспрессия эпителиального
мембранного антигена**



**Экспрессия
виментина**



**Экспрессия мышечного
специфического антигена**



**Экспрессия гладко-
мышечного актина**

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ВЫЯВЛЕННЫЕ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ FISH

Заболевания	Генетические нарушения
Рак молочной железы	амплификация гена <i>HER 2/neu</i> амплификация гена <i>EGFR</i>
Рак мочевого пузыря	полисомия 3, 7 и 17 хромосом делеция локуса 9p21
Рак почки	количество теломерного участка 3p
Нейробластома	амплификация гена <i>N-тус</i> делеция локуса 1p36
Саркома Юинга	транслокация t(11;22)(q24;q12)
Альвеолярная рабдомиосаркома	транслокация участка гена <i>FKHR</i>
Синовиальная саркома	определение химерного гена <i>SYT-SSX</i>
Герминогенные опухоли	изохромосома 12p
Хронический лимфолейкоз	делеция участков 13q14.3, 13q34, 11q, 17p трисомия локуса 12p11 транслокация t(15;17)(q22;p21)

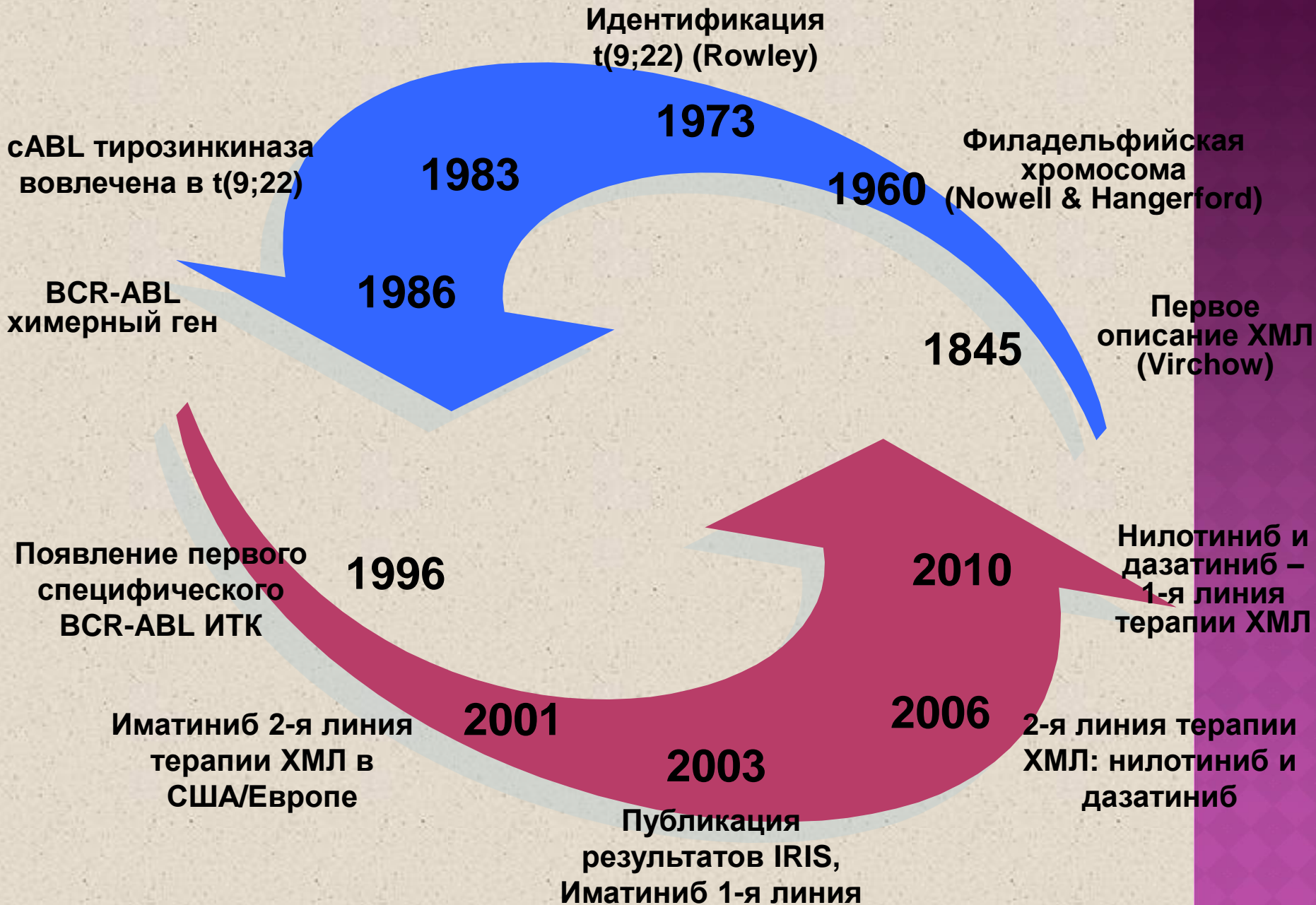
Заболевания	Генетические нарушения
Хронический миелолейкоз	транслокация <i>BCR-ABL</i> t(9;22)(q34;11.2) делеция локуса 9p34
Лимфома Беркитта	транслокация t(8;14)(q24;q32) транслокация t(2;8)(p11;q24) транслокация t(8;22)(q24;q11)
Лимфома зоны мантии	транслокация t(11;14)(q13;q32.3)
МАЛТ-лимфома	транслокация t(11;18)(q21;q21)
Фоликулярная лимфома	транслокация t(14;18)(q32;q21)
Лимфомы	транслокация гена <i>BCL6</i>
Максоидная липосаркома	транслокация t(12;16)(q13;p11)
Опухоли головного мозга	делеция локуса 1p36 делеция локуса 19q14
Опухоли различного генеза	плоидность хромосом <i>X,Y</i> делеция гена <i>PTEN</i> (10q23) нарушение числа копий гена <i>TOP2A</i>

КАТЕГОРИИ ФАКТОРОВ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ЛЕЧЕБНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЯМ

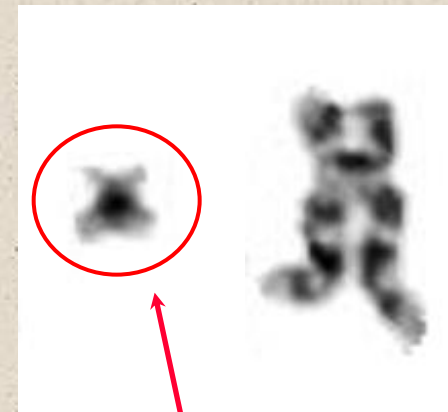
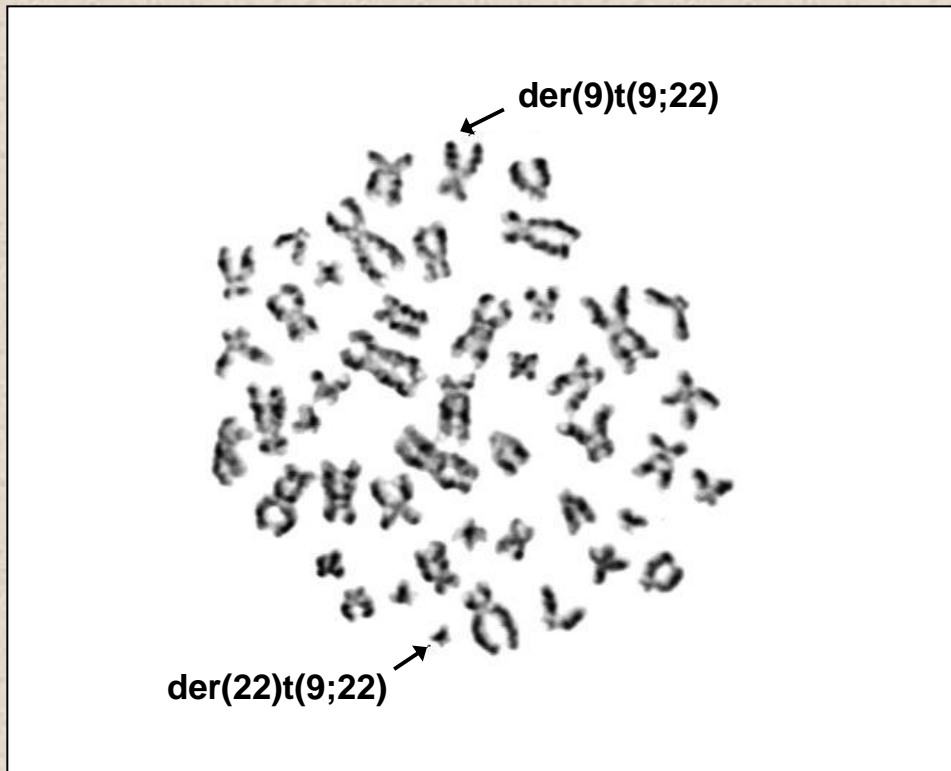
- **Прогностические факторы** - клинические, патологоанатомические, биологические особенности больных и опухолей, которые определяют исход заболевания - выживаемость и вероятность возникновения рецидива при отсутствии лечения, то есть результат хирургического лечения без дополнительной (additional) или вспомогательной (adjuvant) терапии.

- Предсказывающие (predictive) факторы - клинические, патологоанатомические и биологические особенности, которые используются для оценки вероятности ответа на специфическую адъювантную терапию.

**ГЕНОМНЫЕ ОСНОВЫ
ТАРГЕТНОЙ
ТЕРАПИИ.
ХРОНИЧЕСКИЙ
МИЕЛОЛЕЙКОЗ**



ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЛЕТОК
КОСТНОГО МОЗГА ПАЦИЕНТА С ХМЛ:
КАРИОТИП 46,XX, Т(9;22)(Q34;Q11.2)

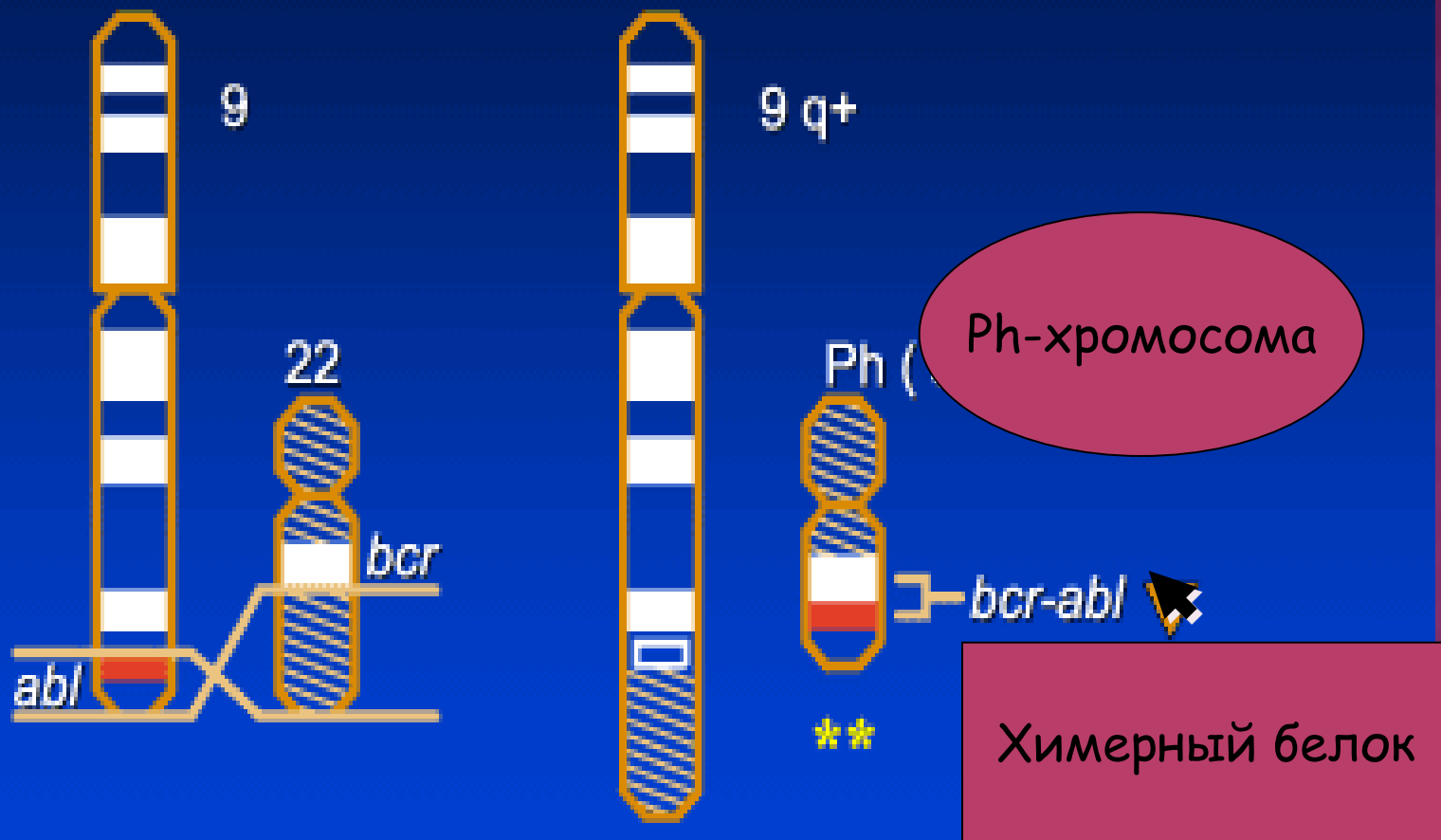


Ph+

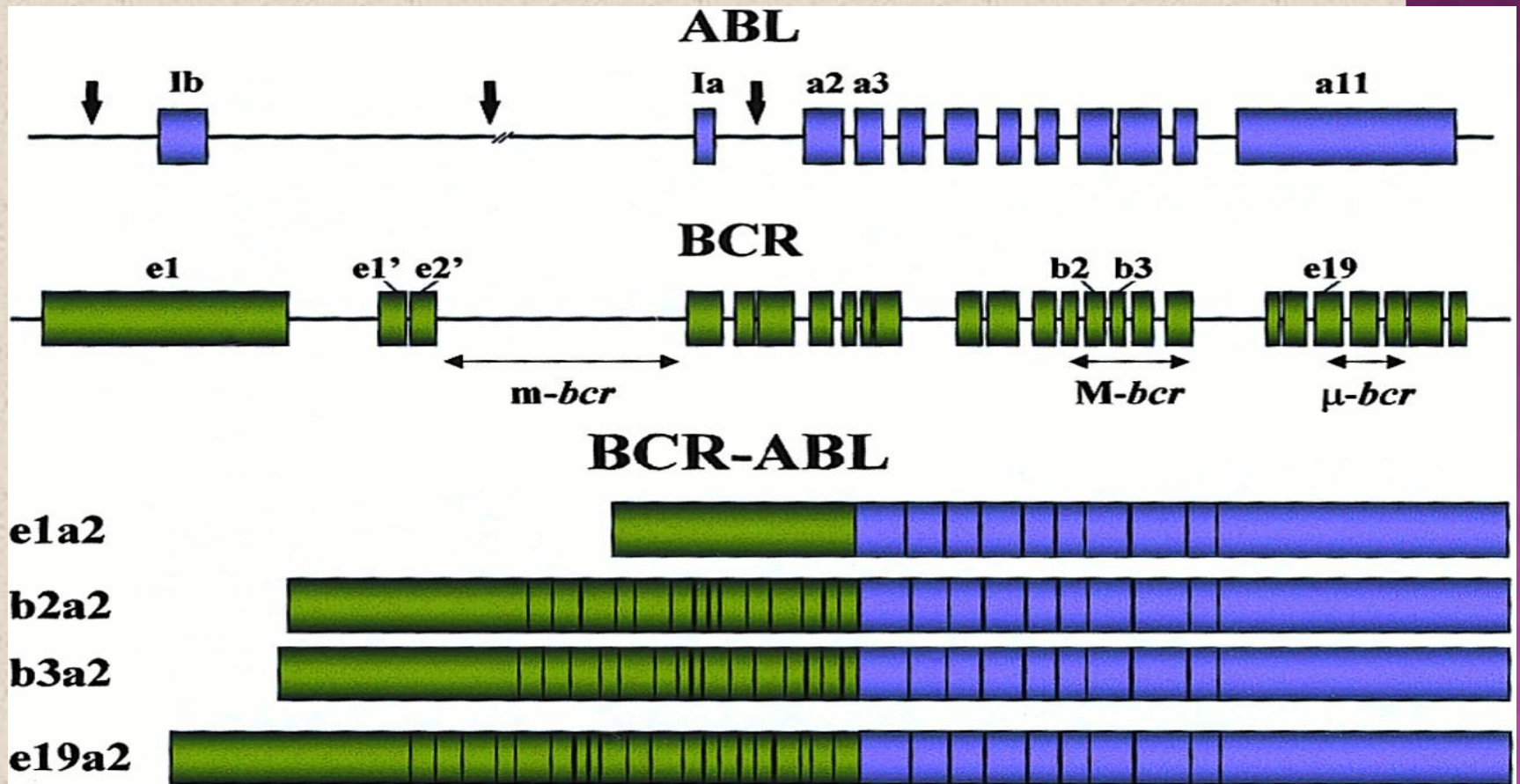
**Филадельфийская
хромосома**

Молекулярный механизм

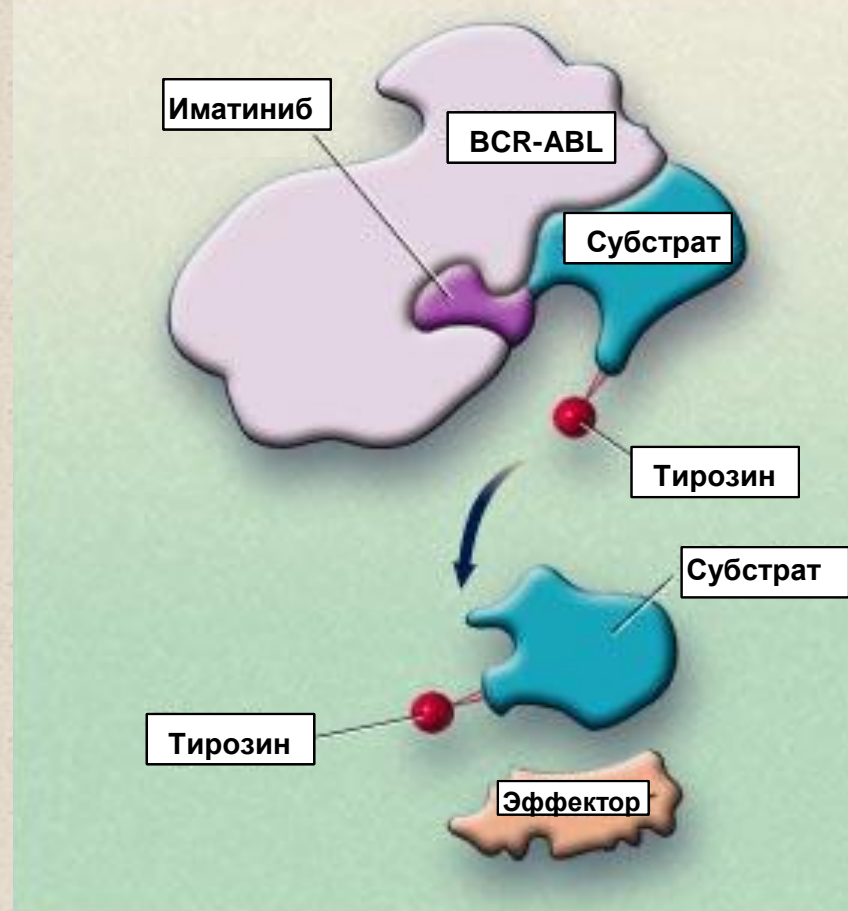
Реципрокная транслокация $t(9,22)(q34,q11)$



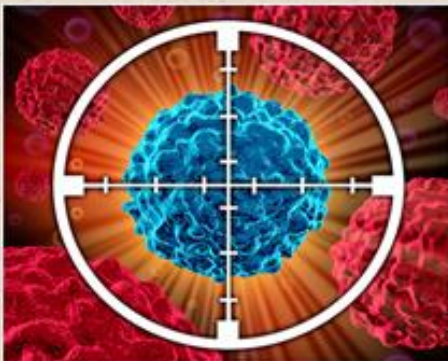
ВАРИАНТЫ ХИМЕРНОГО ОНКОГЕНА BCR/ABL



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИМАТИНИБА



ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА



Таргетная терапия – это лечение препаратами, которые блокируют рост и распространение раковых клеток, посредством воздействия на специфические молекулы, которые участвуют в росте и развитии опухолевой клетки. Такой вид лечения может быть намного эффективнее многих других видов терапии рака, включая химиотерапию и лучевую терапию, т.к. таргетная терапия направлена именно на определенные молекулы, находящиеся в самой раковой клетке. И еще важная особенность - таргетная терапия гораздо меньше воздействует на здоровые клетки организма.

Раковым клеткам, как и любым другим клеткам организма, для жизни и размножения необходим кислород, а таргетные препараты перекрывают его доступ к опухолевым тканям. Механизм действия заключается в том, что эти препараты подавляют рост микрососудов в тканях злокачественной опухоли, не давая развиваться первичной опухоли и ее метастазам.

НАИБОЛЕЕ УСПЕШНЫЕ ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иматиниб (Гливек) в лечении хронического миелолейкоза и опухолей ЖКТ.

Авастин, который позволяет существенно повысить эффективность при лечении химиотерапией злокачественные опухоли молочной железы, легкого, почек, толстой кишки, а также глиобластомы головного мозга.

Ритуксимаб в лечении Неходжкинских лимфом.

Герцептин в лечении рака молочной железы.

АВАСТИН (БЕВАЦИЗУМАБ)

устраняет разрастание сосудов раковой опухоли. Лечение Авастином уже на первом курсе терапии дает заметное уменьшение сосудистой сетки раковой опухоли, снижается ее кровенаполнение и следовательно рост опухоли замедляется. При дальнейшем использовании Авастином рак переходит из стадии разрастания в стабильную хроническую стадию. Недаром «Авастин» получил статус «прорыв года» и считается наиболее эффективным препаратом. Авастин позволяет существенно повысить эффективность при лечении химиотерапией злокачественных опухолей молочной железы, легкого, почек, толстой кишки, а также глиобластомы головного мозга. При некоторых видах рака Авастин используют в комбинации с **Герцептином**, который является одним из первоначальных таргетных препаратов

ГЕРЦЕПТИН

Терапия **Герцептином** показала, что выживаемость пациентов увеличивается на 40%, в два раза снизился показатель возникновения рецидива. На сегодняшний день проводится исследование по лечению химиотерапией с использованием Герцептина для опухолей желудка. Результаты проведенных исследований подтверждают положительный результат.

ИРЕССА И ТАРЦЕВА

Иресса - наиболее эффективен, как правило, при лечении химиотерапией рака легкого у некурящих женщин, но в любом случае его применение способствует уменьшению размеров опухоли у большинства пациентов. Сочетание Ирессы в комбинации со стандартными противоопухолевыми препаратами дает положительный эффект. Также таргетная терапия Ирессой назначается для облегчения состояния пациента, у которого после проведения различных методов лечения рака, не наступило положительного результата. При применении Ирессы в 30-40% случаях пациенты ощущают значительное улучшение самочувствия.

Тарцева (эрлотиниб) - наиболее популярный таргетный препарат. Он назначается при некоторых видах опухоли легких в тех случаях, когда традиционная терапия не дала положительного эффекта. Тарцева понижает или блокирует разрастание опухоли, облегчает самочувствие больных, увеличивает выживаемость и способствует устранению симптомов болезни, таких как боль, одышка и кашель. В настоящее время лечение химиотерапией при помощи Тарцевы дает положительный результат в метастатическом раке почки, раке печени, раке поджелудочной железы, плоскоклеточном раке пищевода, а также при лечении меланомы и глиобластомы. В настоящее время проводятся исследования сочетания Тарцевы с таргетным препаратом Авастин для лечения плоскоклеточного рака.

НЕКСАВАР И ТАЙВЕРБА

Сорафениб (нексавар) используется при лечении рака почек. Лечение Сорафенибом и Сунитинибом препятствует разрастанию опухоли, облегчают самочувствие больных и увеличивает продолжительность жизни пациента.

Тайверба (лапатиниб) - применяется при опухолях молочной железы у пациентов, которым уже была проведена терапия противоопухолевыми препаратами. Тайверба считается лучшим современным лекарственным средством. Лечение химиотерапией Тайвербой назначают при обширном и метастатическом раке молочной железы. Совместное применение Тайвербы с Кселодой повышает эффективность лечения. При использовании только препарата Кселода положительный результат намного ниже. Применение Тайвербы не ограничивается только использованием его при лечении опухолей молочной железы, он также показал небольшой положительный результат при лечении метастатического поражения головного мозга.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ТЕМЕ: «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА»

1. Назовите химические канцерогены
2. Перечислите физические канцерогены
3. Перечислите вирусные канцерогены
4. Укажите особенности наследственных форм рака
5. Укажите особенности спорадических форм рака
6. Укажите особенности вирусно-индуцированных форм рака
7. Чем подтверждается роль наследственных генетических нарушений
8. Укажите гены, являющиеся мишенями канцерогенных факторов
9. Перечислите группы онкобелков
11. Дайте характеристику протоонкогенам
12. Дайте характеристику антионкогенам
13. Назовите и определите функцию онкопротеинов *abl*
14. Назовите и определите функцию онкопротеинов *myc*
15. Назовите и определите функцию онкопротеинов *sis*
16. Назовите и определите функцию онкопротеинов *erbB*
17. Назовите и определите функцию онкопротеинов *ras*
18. Дайте характеристику генам, участвующим в гибели клеток путем апоптоза
19. Дайте характеристику генам, отвечающим за репарацию ДНК
20. Укажите механизмы активации протоонкогенов
21. Дайте характеристику активации протоонкогенов путем транслокации хромосом
22. Дайте характеристику активации протоонкогенов путем амплификации протоонкогенов
23. Дайте характеристику инсерционной активации
24. Приведите примеры опухолей с активацией ПОГ путем транслокации участков хромосом
25. Приведите примеры опухолей с активацией ПОГ путем амплификации ПОГ
26. Приведите примеры опухолей с активацией ПОГ путем интерционной активации ПОГ
27. Перечислите гены-регуляторы апоптоза
28. Перечислите гены-супрессоры рака
29. Назовите эффекты онкогенов в клетках, подвергшихся опухолевой трансформации
30. Укажите основные варианты нарушения митоза в опухолевых клетках
31. Перечислите основные структурные проявления патологии митоза
32. Дайте характеристику патологии митоза, связанной с повреждением хромосом
33. Дайте характеристику патологии митоза, связанной с повреждением митотического аппарата
34. Дайте характеристику патологии митоза, связанной с нарушением цитотомии как одной из форм патологии митоза
35. Перечислите проявления тканевого атипизма опухоли
36. Перечислите проявления клеточного атипизма опухоли
37. Перечислите проявления ультраструктурного атипизма опухоли
38. Что такое степень злокачественности опухоли
39. Дайте характеристику биохимического атипизма опухоли
40. Дайте характеристику антигенного атипизма опухоли
41. Дайте характеристику функционального атипизма опухоли
42. Укажите характерные антигены опухолевой ткани
43. Перечислите стадии развития опухоли
44. Перечислите этапы инвазии опухоли
45. Перечислите этапы метастатического каскада опухоли
46. Дайте определение биомолекулярных маркеров опухоли (БММО)
47. Перечислите методы выявления БММО
48. Назовите принципы классификации БММО
49. Перечислите маркеры клеточной дифференцировки
50. Перечислите маркеры прогрессии опухоли
51. Перечислите методы оценки митотической активности опухолевой клетки
52. Что такое Fish-метод?
53. Что такое таргетная терапия?

Уважаемые студенты!

После изучения материала лекции пройдите
тестовый контроль на закрепление знаний по
ссылке

<https://forms.gle/xpRdAeiw4vPXnrcE9>

ПЛАН РАБОТЫ СТУДЕНТОВ В ЦИКЛЕ ДВЕ (ЕСТЕСТВЕННО-НАУЧНЫЙ ЦИКЛ) В ВЕСЕННЕМ СЕМЕСТРЕ 2020-2021 ГГ.

- 1. Изучение материалов лекции с контрольным тестированием
- 2. Самостоятельная работа по подбору материала и оформлению презентации или реферативной работы (УИРС)

Рекомендуемая литература: Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. - Казань. - 2004

Ссылка; www.calameo.com>books

- 3. Представление УИРС студента на электронный адрес кафедры patanat.isma@mail.ru

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА ПО ТЕМЕ: «ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ»

	Темы УИРС	ФИО студентов № группы
·	Рак поджелудочной железы	
·	Рак толстой кишки	
·	Рак прямой кишки	
·	Рак желудка	
·	Рак пищевода	
·	Почечноклеточный рак	
·	Нефробластома (опухоль Вильмса)	
·	Рак мочевого пузыря	
·	Рак молочной железы	
·	Рак шейки матки	
·	Рак тела матки	
·	Рак предстательной железы	
·	Рак щитовидной железы	
·	Лимфогранулематоз	
·	Рак лёгкого	
·	Рак гортани	
·	Меланома кожи	
·	Рак кожи	

ПОДГОТОВКА ПРЕЗЕНТАЦИИ ИЛИ РЕФЕРАТИВНОЙ РАБОТЫ ПО ПРЕДЛОЖЕННЫМ ТЕМАМ: НОМЕР ТЕМЫ ДОЛЖЕН СООТВЕТСТВОВАТЬ СПИСОЧНОМУ НОМЕРУ СТУДЕНТА В ГРУППЕ

ПЛАН РЕФЕРАТИВНОЙ РАБОТЫ

1. Актуальность (заболеваемость, смертность).
2. Краткая характеристика онкопатологии:
 - а) определение;
 - б) классификации – макроскопическая, гистологическая;
 - в) иммуногистохимические (ИГХ) маркеры – в виде таблицы (см. ниже);
 - г) генетические маркеры – в виде таблицы (см. ниже).

Пример: Иммуногистохимические и молекулярно-генетические маркеры конкретной злокачественной опухоли

Маркеры	Название	Характеристика
Маркеры опухолевой трансформации	α - метилацил-коэнзим А рацемоза	Пероксисомальный и митохондриальный фермент
	Глипикан 3	Поверхностный клеточный протеогликан
	Агрин	Протеогликан сосудистой стенки
	Галектин 1,3	
Онкогены и гены-супрессоры	Протоонкоген HER-2 (аббревиатура происходит от Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 - человеческий рецептор эпидермального фактора роста 2)	Локализуется в 17 хромосоме и кодирует трансмембранную тирозин киназу рецептора эпидермального фактора роста
	vcl-2	Кодирует синтез белка митохондрий, подавляет апоптоз
	p53	Синтезирует ядерный транскрипционный фактор
Генетические нарушения	Полисомия 3, 7 и 17 хромосом	
	Делеция локуса 9p21	
	Определение химерного гена SYT-SSX	

3. Прогностическая оценка конкретной формы опухолевого роста.