

АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра хирургических болезней №1

СРС

на тему: «Генная теория канцерогенеза»

Выполнил: Исканов А. 457 ОМ

Проверил: Опенько В.Г.

Астана 2015г.

Содержание

1. Введение
2. Генная теория канцерогенеза
3. Генная терапия онкологических заболеваний
4. Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

- Канцерогенез (лат. cancerogenesis; cancer — рак + др.-греч. γένεσις — зарождение, развитие) — сложный патофизиологический процесс зарождения и развития опухоли.
- Канцерогенез — сложный многоэтапный процесс, ведущий к глубокой опухолевой реорганизации нормальных клеток организма. Из всех предложенных к настоящему моменту теорий канцерогенеза, мутационная теория заслуживает наибольшего внимания. Согласно этой теории, опухоли являются генетическими заболеваниями, патогенетическим субстратом которых является повреждение генетического материала клетки (точечные мутации, хромосомные aberrации и т. п.). Повреждение специфических участков ДНК приводит к нарушению механизмов контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток и, в конце концов, к возникновению опухоли.

Схема канцерогенеза

Специфическое воздействие:
воздействие различных
канцерогенов (алкоголь,
инфекции, вирусы, табакокурение)

Неспецифическое воздействие:
факторы стимулирующие
клеточный рост

Меняется генетическая информация клеток

депрессия
ослабленный
противоопухолевый
иммунитет

Образуется мутантная клетка

Образуется опухолевый зачаток
и сама опухоль

Генная теория канцерогенеза

- Генная теория канцерогенеза включает 2 основных понятия как протоонкоген и ген-супрессор опухолей.
- Протоонкоген - ген нормального генома, участвует в регуляции пролиферации клеток. В результате соматических мутаций протоонкоген может стать онкогеном.
- Онкоген - один из генов, который в обычных условиях кодирует белок и обеспечивает пролиферацию и дифференцировку клеток (к ним относятся ядерные белки, факторы роста). При мутации онкогенов или активации ретровирусами они могут спровоцировать злокачественный рост.
- Онкосупрессоры (антионкогены) - способны тормозить пролиферацию трансформированных клеток.
- Белок p53 - способен подавлять рост клеток в фазе G0, при неблагоприятной информации о состоянии клетки. В поврежденных клетках содержание p53 возрастает, при тяжелых повреждениях клетки p53 индуцирует апоптоз. Опухоли (в 50% случаев) сопровождаются мутациями p53: рак толстой кишки, печени, молочной железы, пищевода, опухоли лимфоидной системы. Белок p27 - блокирует входение клетки в S-фазу цикла, связывается с циклином и циклин-зависимой протеинкиназой. Снижение его уровня - прогностически неблагоприятный признак (определяют при диагностике рака молочной железы).

Протоонкогены

- Примерами продуктов протоонкогенов являются белки, вовлеченных в сигнальные пути — белок RAS, а также белки WNT, Мус, ERK и TRK.
- **Ras** — это семейство генов, а также белки, которые они кодируют — так называемые малые G-белки (малые ГТФазы). Ras являются мембраносвязанными белками, участвующими в передаче сигнала. Они осуществляют один из первых этапов передачи сигнала извне клетки и, как правило, регулируют размножение клеток. Некоторые мутации могут приводить к постоянной активации Ras, что нарушает регуляцию деления клеток. Ошибки в регуляции Ras могут привести к росту опухоли и метастазированию. Действительно, в 20—25% опухолей человека обнаружены мутации в гене Ras, повышающие его активность, а в некоторых типах опухолей эта цифра достигает до 90%

- Появляется все больше доказательств сложного взаимодействия **канонического пути Wnt** сигнализации и клеточного цикла. Сигнализация Wnt сильно активируется в митозе, свидетельствуя о том, что «митотическая Wnt сигнализация» играет важную роль в организации программы клеточного деления и таким образом способствует клеточной пролиферации. Сигнал Wnt может действовать на пролиферацию клеток активируя транскрипцию циклина D1, c-myc и CDC20-опосредованного контроля деградации белка conductin, которые контролируют G1 / S переход клеточного цикла, а также с помощью комплекса, содержащего Cdk14 (PFTK1) и циклин Y. Компоненты Wnt сигнального каскада действуют непосредственно на формирование митотического веретена. Так например, у излюбленного модельного организма исследователей — червячка *C. elegans* Wnt сигнализация вызывает асимметрию митотического веретена приводящую к асимметричному распределению β -катенина.

- Мутантные версии гена **Myc** обнаружены во многих опухолях, при этом ген экспрессируется постоянно, что приводит к нарушению регуляции активности многих генов, в том числе, отвечающих за пролиферацию клеток. Транслокация участка хромосомы, содержащего ген **Myc** $t(8;14)$ вызывает лимфому Бёркитта. Временное ингибирование гена **Myc** селективно уничтожает клетки рака лёгкого мыши, таким образом, **Myc** является потенциальной мишенью для лекарственных средств.

Гены-онкосупрессоры

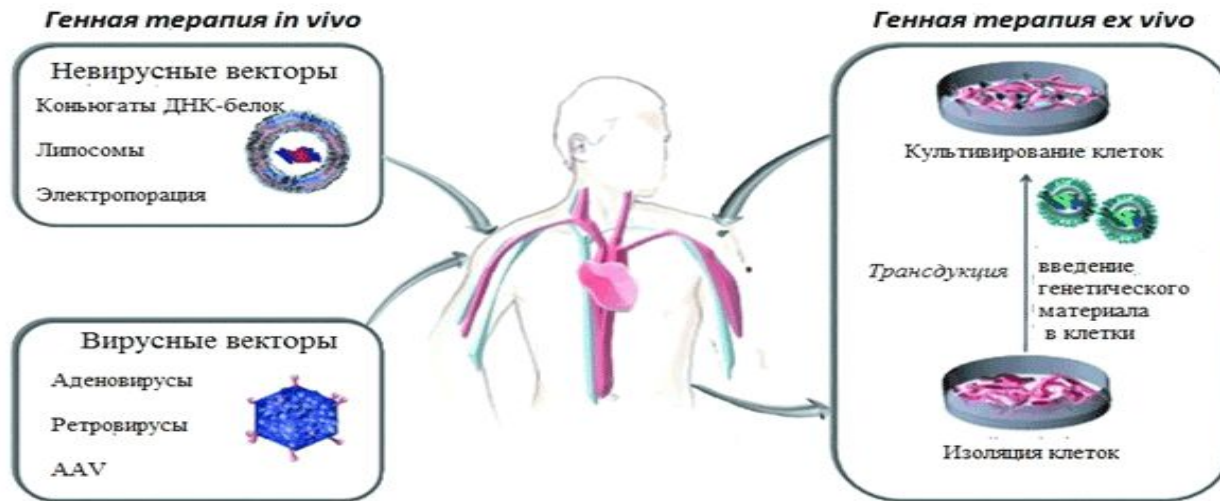
- Ген-супрессор опухолей (антионкоген, опухолевый супрессор) — ген, продукт которого обеспечивает профилактику опухолевой трансформации клеток. Белковые продукты генов-супрессоров называют белками-супрессорами или антионкобелками. Кроме того, антионкогены могут кодировать и микроРНК. Гены-супрессоры обычно обнаруживаются при инактивирующих мутациях, которые фенотипически проявляются в формировании опухолей. Функционально гены-супрессоры противоположны онкогенам и часто негативно регулируют деление и рост клеток, а также уход от апоптоза. Наиболее известными белками-супрессорами являются p53, pRb и PTEN.

- Белок p53 является продуктом гена-супрессора опухоли TP53 и экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, которая называется p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 — фактор, который запускает транскрипцию группы генов и который активируется при накоплении повреждений ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале — запуск апоптоза.
- Белок p53 активируется при повреждениях генетического аппарата, а также при стимулах, которые могут привести к подобным повреждениям, или являются сигналом о неблагоприятном состоянии клетки (стрессовом состоянии). Функция белка p53 состоит в удалении из пула реплицирующихся клеток тех клеток, которые являются потенциально онкогенными (отсюда образное название белка p53 — англ. guardian of the genome — хранитель генома). Данное представление подтверждается тем фактом, что потеря функции белка p53 может быть установлена в ~50 % случаев злокачественных опухолей человека. В регуляции активности белка p53 ведущая роль принадлежит посттрансляционным модификациям белка и его взаимодействиям с другими белками.



- Генетическая модель рака: рак толстой кишки.** Первый шаг — потеря или инактивация двух аллелей гена *APC* на пятой хромосоме. В случае семейного рака (familial adenomatous polyposis, FAP) одна мутация гена *APC* наследуется. Потеря обоих аллелей ведет к образованию доброкачественных аденом. Последующие мутации генов на 12, 17, 18 хромосомах доброкачественной аденомы могут привести к трансформации в злокачественную опухоль.

Генная терапия онкологических заболеваний



- Генная терапии *in vivo* подразумевает перенос генов — введение генетических конструкций в раковые клетки или в ткани, которые окружают опухоль. Генная терапия *ex vivo* состоит из выделения раковых клеток из пациента, встраивания терапевтического «здорового» гена в раковый геном и введения трансдуцированных клеток обратно в организм пациента. Для таких целей используются специальные векторы, созданные методами генной инженерии. Как правило, это вирусы, которые выявляют и уничтожают раковые клетки, при этом оставаясь безвредными для здоровых тканей организма, или невирусные векторы.

- Для переноса трансгенных ДНК применяют невирусные векторы. Полимерные переносчики лекарственных средств — конструкции из наночастиц — используются для доставки препаратов с низкой молекулярной массой, например, олигонуклеотидов, пептидов, миРНК. Благодаря небольшим размерам, наночастицы поглощаются клетками и могут проникать в капилляры, что очень удобно для доставки «лечебных» молекул в самые труднодоступные места в организме. Данная техника часто используется для ингибирования ангиогенеза опухоли. Но существует риск накопления частиц в других органах, например, костном мозге, что может привести к непредсказуемым последствиям. Самыми популярными невирусными методами доставки ДНК являются липосомы и электропорация.

- В качестве вирусных векторов используют ретровирусы, аденовирусы, аденоассоциированные вирусы, лентивирусы, вирусы герпеса и другие. Эти вирусы отличаются по эффективности трансдукции, по взаимодействию с клетками (распознавание и заражение) и ДНК. Главным критерием является безопасность и отсутствие риска неконтролируемого распространения вирусной ДНК: если гены вставляются в неправильном месте генома человека, они могут создать вредные мутации и инициировать развитие опухоли. Также важно учитывать уровень экспрессии перенесенных генов, чтобы предотвратить воспалительные или иммунные реакции организма при гиперсинтезе целевых белков (Таблица 1).

Вектор	Краткое описание
Вирус кори (measles virus)	содержит отрицательную последовательность РНК, которая не вызывает защитного ответа в раковых клетках
Вирус простого герпеса (HSV-1)	может переносить длинные последовательности трансгенов
Лентивирус	производный от ВИЧ, может интегрировать гены в неделящиеся клетки
Ретровирус (RCR)	не способный к самостоятельной репликации, обеспечивает эффективное встраивание чужеродной ДНК в геном и постоянство генетических изменений
Обезьяний пенный вирус (SFV)	новый РНК-вектор, который передает трансген в опухоль и стимулирует его экспрессию
Рекомбинантный аденовирус (rAdv)	обеспечивает эффективную трансфекцию, но возможна сильная иммунная реакция
Рекомбинантный аденоассоциированный вирус (rAAV)	способен к трансфекции многих типов клеток

Список литературы

1. *Коган А. Х.* Патолофизиология опухолей М., 1991
2. *Галицкий В. А.* Канцерогенез и механизмы внутриклеточной передачи сигналов // Вопросы онкологии.- 2003.- Т.49, № 3.- С.278-293
3. Уильямс С. Клаг, Майкл Р. Каммингм. Мир биологии и медицины. Основы генетики. Москва: Техносфера, 2007. — 726 с;