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 канерогенеза
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 аберрации 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 вхождение 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, Myc, 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 доходит 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

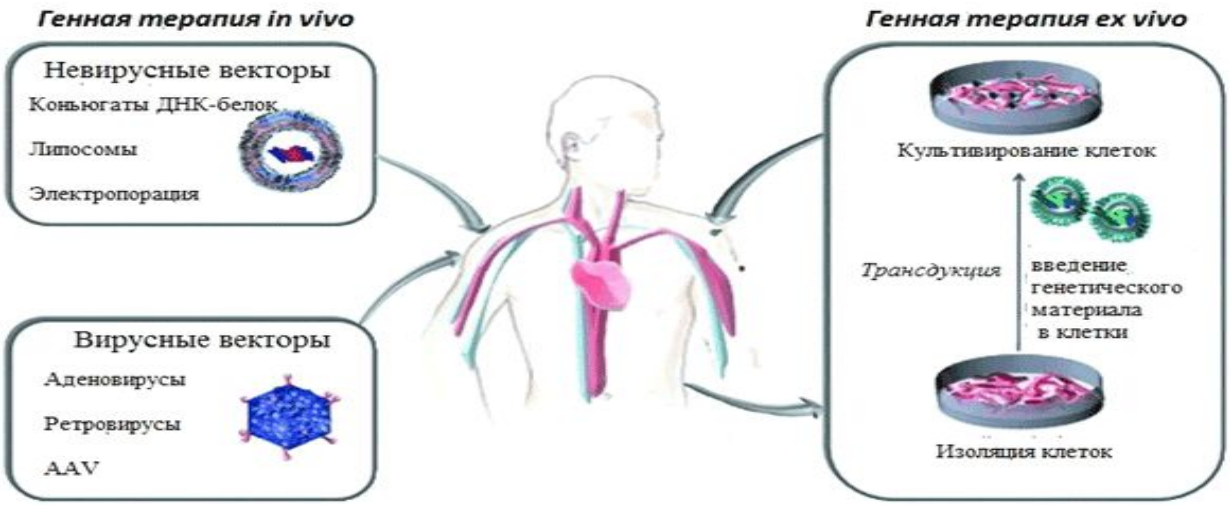
- Ген-супрессор опухолей (антионкоген, опухолевый супрессор) — ген, продукт которого обеспечивает профилактику опухолевой трансформации клеток. Белковые продукты генов-супрессоров называют белками-супрессорами или антионкобелками. Кроме того, антионкогены могут кодировать и микроРНК. Гены-супрессоры 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 APS на пятой хромосоме. В случае семейного рака (familiar 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 пенистый 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.* Патофизиология 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;