

**Семинар 10  
Немцова М.В.**

**Медицинская генетика**

**Фармация Курс 3 ЦИОП «Медицина  
будущего»**

*Герминальные и соматические мутации.  
Наследственные онкологические синдромы.  
Наследственный рак молочной железы и  
яичников, синдром Линча, синдром Хиппеля-  
Линдау.*

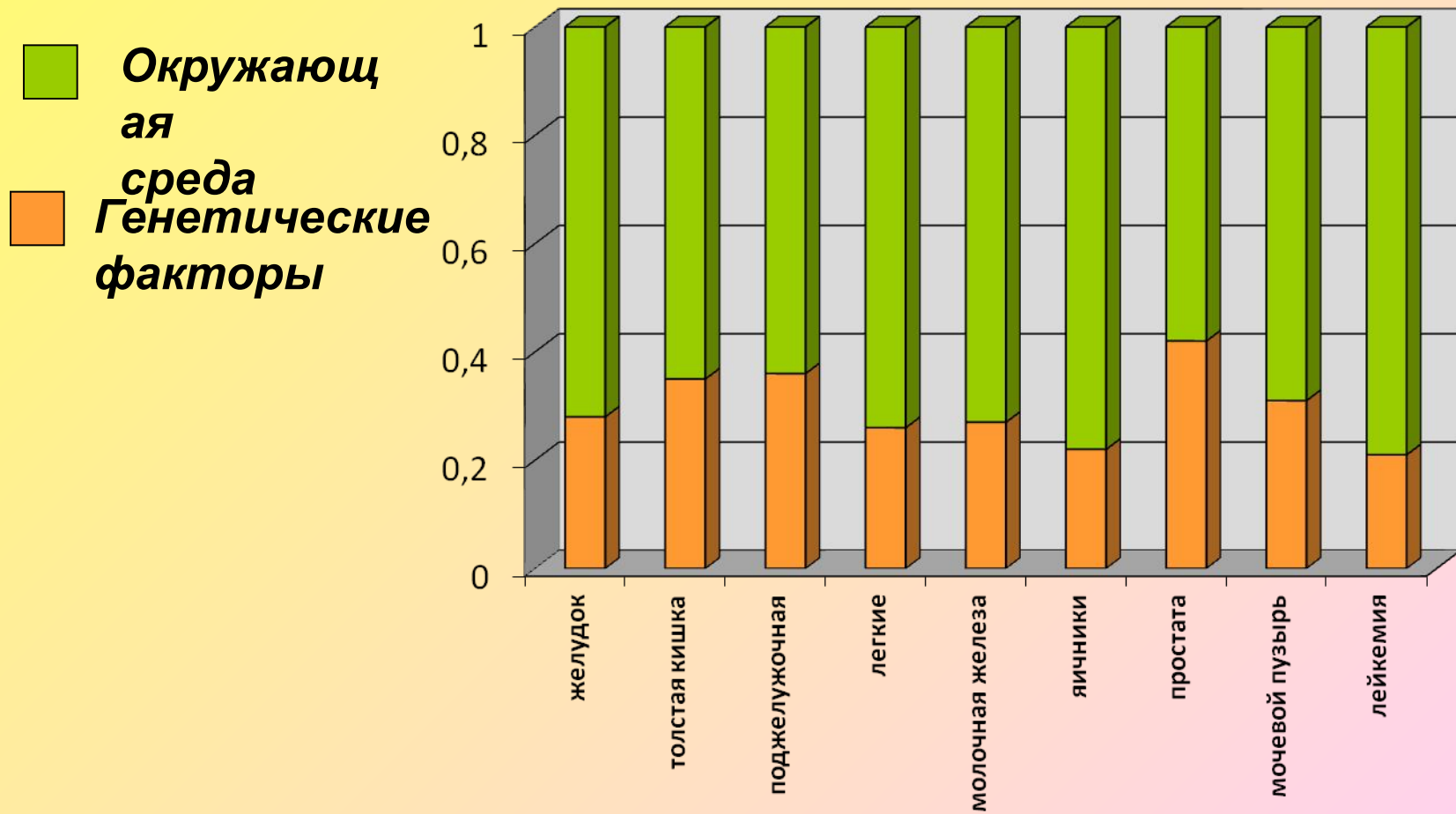


**Спорадический рак** — рак, возникающий случайно. У людей со спорадическим раком обычно нет родственников, страдающих от рака того же типа.

**Семейный рак** — это рак, по всей вероятности, вызванный сочетанием генетических факторов риска и условий внешней среды. У людей с семейным раком может быть один или несколько родственников с раком того же типа, однако какая-то специфическая схема наследования не отмечается (т.е. рак не обязательно передается от родителей к детям).

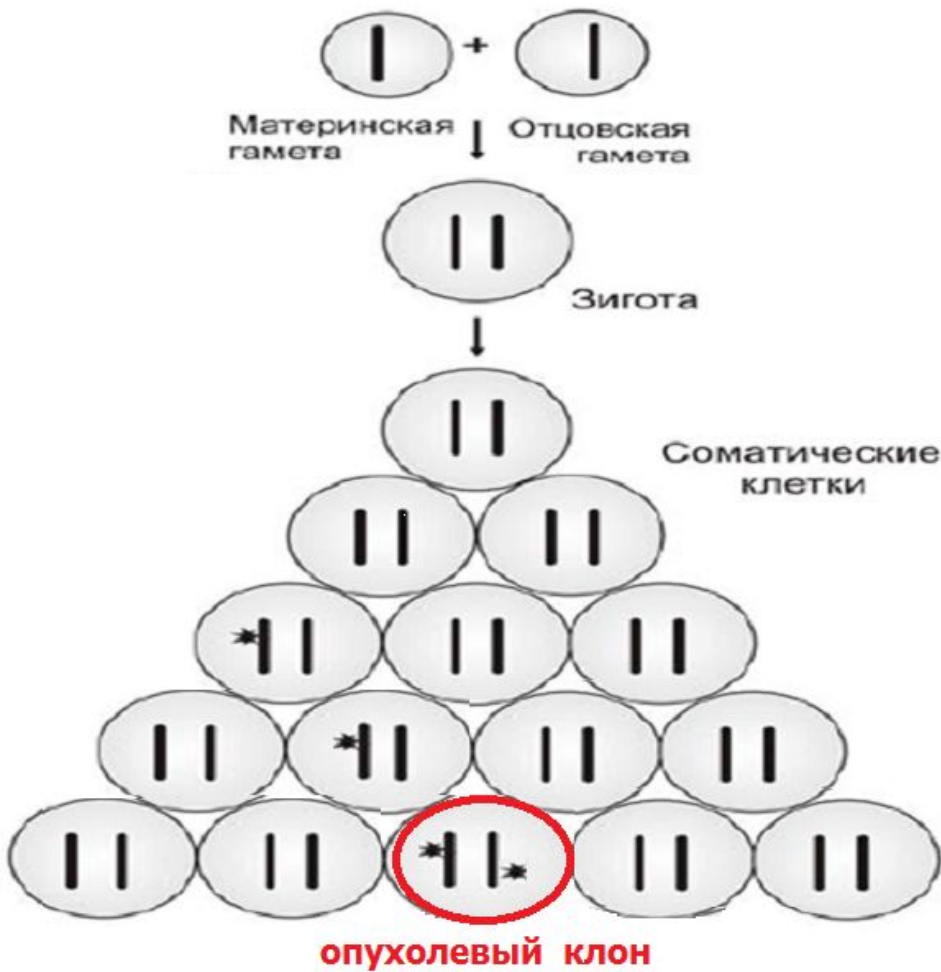
**Наследственный рак** возникает, когда измененный ген (генная абберация) передается в семье от родителя к ребенку. У людей с наследственным раком, вероятнее всего, имеются родственники, страдающие от того же или сходного типа рака. У них может развиваться несколько разновидностей рака, причем раковые заболевания зачастую проявляются в возрасте моложе среднего.

# Вклад генетических и средовых факторов при развитии спорадических опухолей

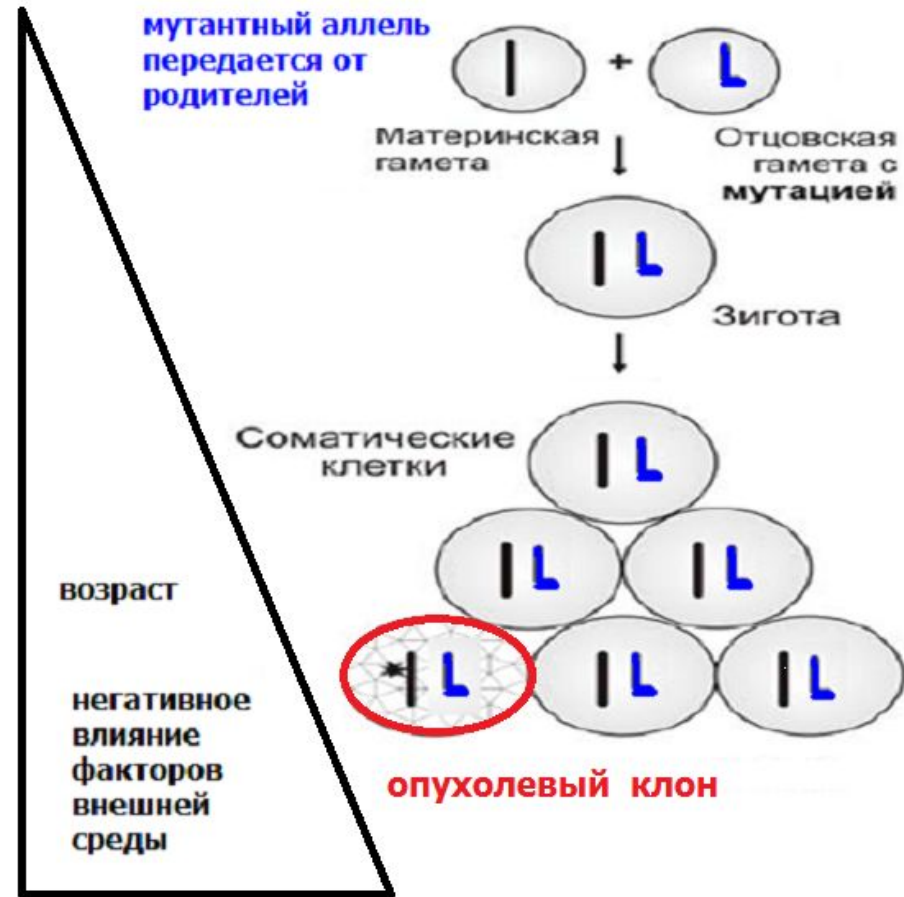


По данным регистров близнецов Швеции, Дании и Финляндии

# Механизм развития спорадических и наследственных опухолей



**Спорадические**



**Наследственные**

**Наследственные опухолевые синдромы** – группа заболеваний, проявление которых заключается в передаче из поколения в поколение предрасположенности к тому или иному виду рака, с высоким риском развития опухоли в течение жизни

### **Клинические признаки наследственной формы рака**

- существование семейного онкологического анамнеза;
- ранняя манифестация заболевания;
- синхронное или метасинхронное возникновение нескольких опухолевых очагов;
- существование морфологических или иммуногистохимических характеристик опухоли, свидетельствующих о высокой вероятности наследственного синдрома.

<i>Ген</i>	Локализация	Опухоли	Синдром	Частота	Типичные опухоли
<i>p53</i>	17p13.1	практически все	Ли-Фраумени	1:50000	карцинома мол.железы, саркомы, лейкемия, опухоли мозга
<i>RB1</i>	13q14.1	ретинобластома, остеосаркома, карциномы мол. железы, простаты, мочевого пузыря, легких	Ретинобластома	1:13000	ретинобластома и остеосаркома
<i>PTEN</i>	10q23.3	глиобластомы, рак простаты, РМЖ, неходжкинские лимфомы	Ковдена, Банаяна-Зонана, Банаяна-Райли-Рувалкаба	1:20000	рак молочной, щитовидной, предстательной желез, яичников, эндометрия
<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17q21 13q12	рак молочной, предстательной и поджелудочной железы, яичников, желудка?	Наследственный рак молочной железы и /или яичников		рак молочной железы, яичников, рак грудной железы у мужчин
<i>WT1</i>	11p13	нефробластома	Нефробластома	1:10000	нефробластома
<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34 16p13.3	гамартомы	Туберозный склероз	1:10000	гамартомы мозга, глаз, кожи, почек, легких, сердца, костей
<i>NF1</i> <i>NF2</i>	17q11 22q	шваннома шванномы и менингиомы	Нейрофиброматоз I Нейрофиброматоз II	1:3000 1:30000	нервные ткани периферические шванномы и менингиомы ЦНС
<i>p16</i>	9p21	мезотелиомы, меланомы, глиобластомы	Семейная меланома, диспластический невус	1:20000	меланома
<i>RET</i>	10q21	медуллярная, папиллярная карциномы щит. железы	МЭН 2А и 2В, семейный медуллярный рак	1:30000	медуллярный рак щит. железы, феохромоцитома
<i>VHL</i>	3p25	феохромацитома, светлоклеточная карцинома почки	фон Хиппель-Линдау	1:36000	гемангиобластома, почечно-клеточная карцинома

*Рак молочной железы (РМЖ) и рак яичников (РЯ) представляют собой важную социально-медицинскую проблему в связи с высокой заболеваемостью и смертностью среди женского населения. Ежегодно в мире выявляется около 1,7 млн случаев РМЖ. В РФ в 2012 г. зарегистрированы 59 037 новых больных РМЖ, эта онкологическая патология занимает лидирующее положение как в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения (20,7%), так и в структуре смертности от них (17,1%). РЯ занимает восьмое место среди всех злокачественных новообразований у женского населения РФ (4,5%), в 2012 г. зарегистрированы 12 935 новых больных. В структуре смертности женщин от злокачественных новообразований РЯ занимает седьмое место (5,8%)*

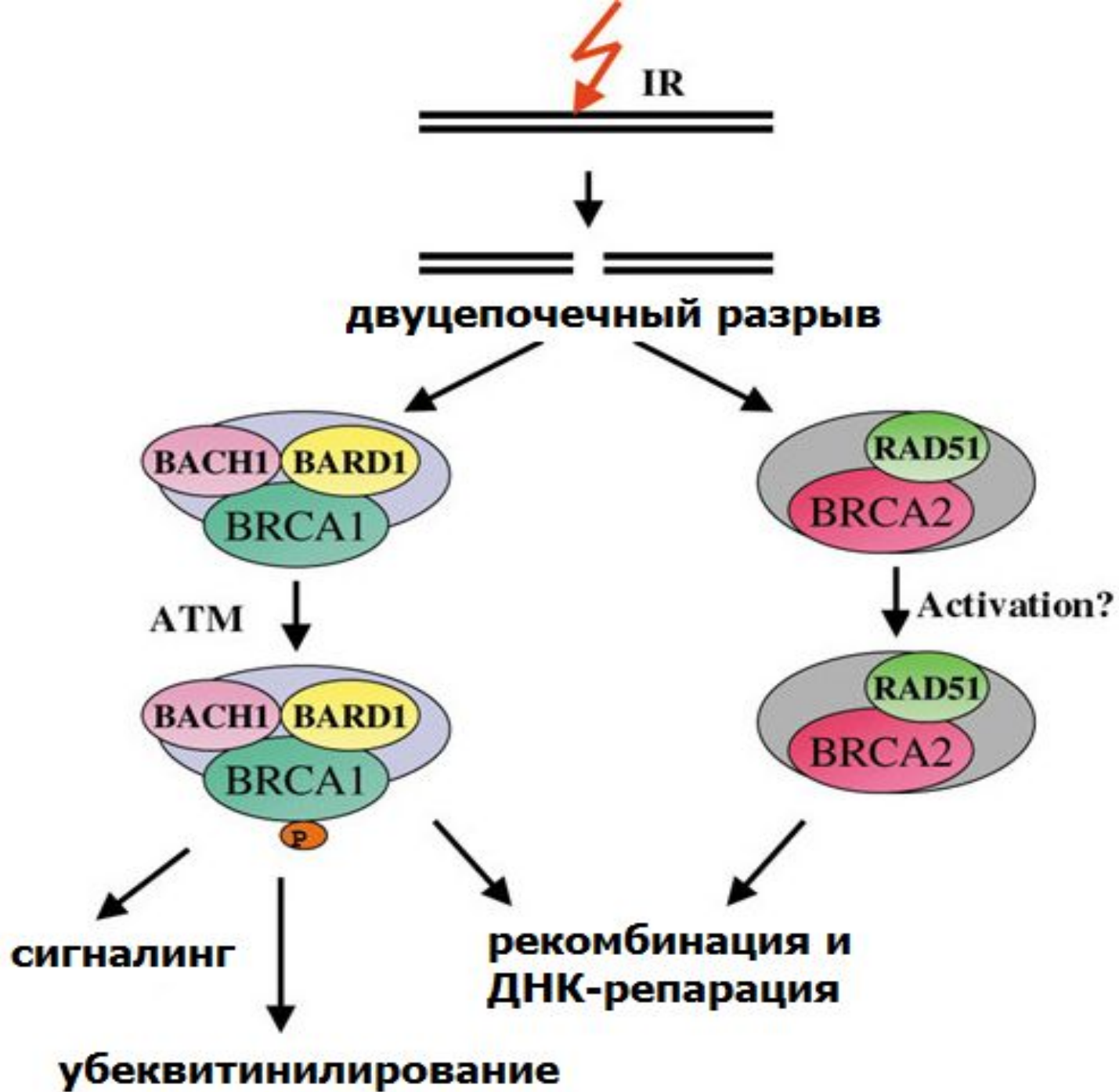
# **Признаки наследственной опухоли молочной железы и яичников**

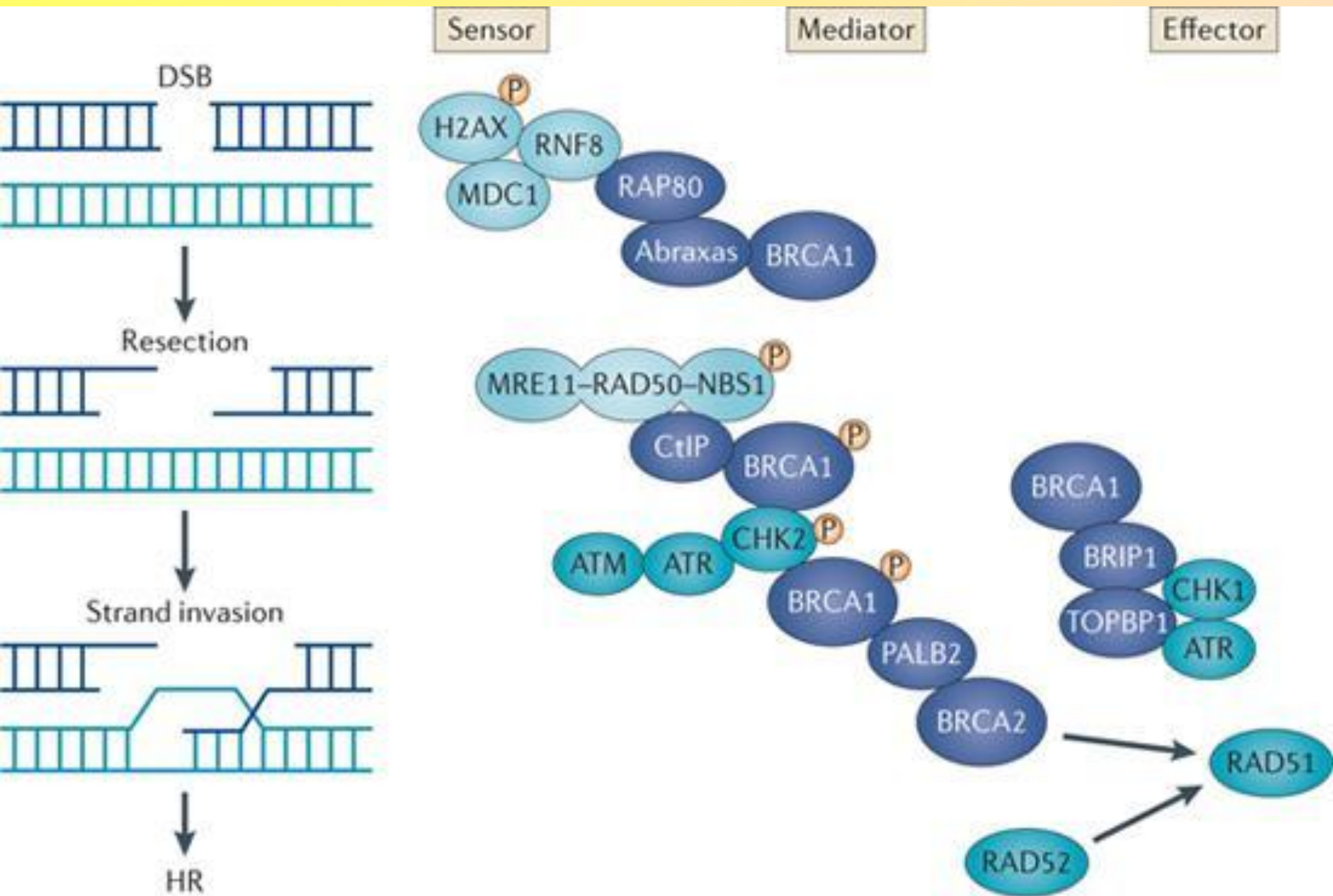
- **несколько случаев опухолей молочной железы и яичника у кровных родственников, особенно в возрасте до 50 лет**
- **опухоль грудной железы у мужчин в семейном анамнезе**
- **опухоль яичников в раннем возрасте**
- **сочетание опухоли молочной железы и яичников у одной пациентки**
- **опухоли в обеих молочных железах.**

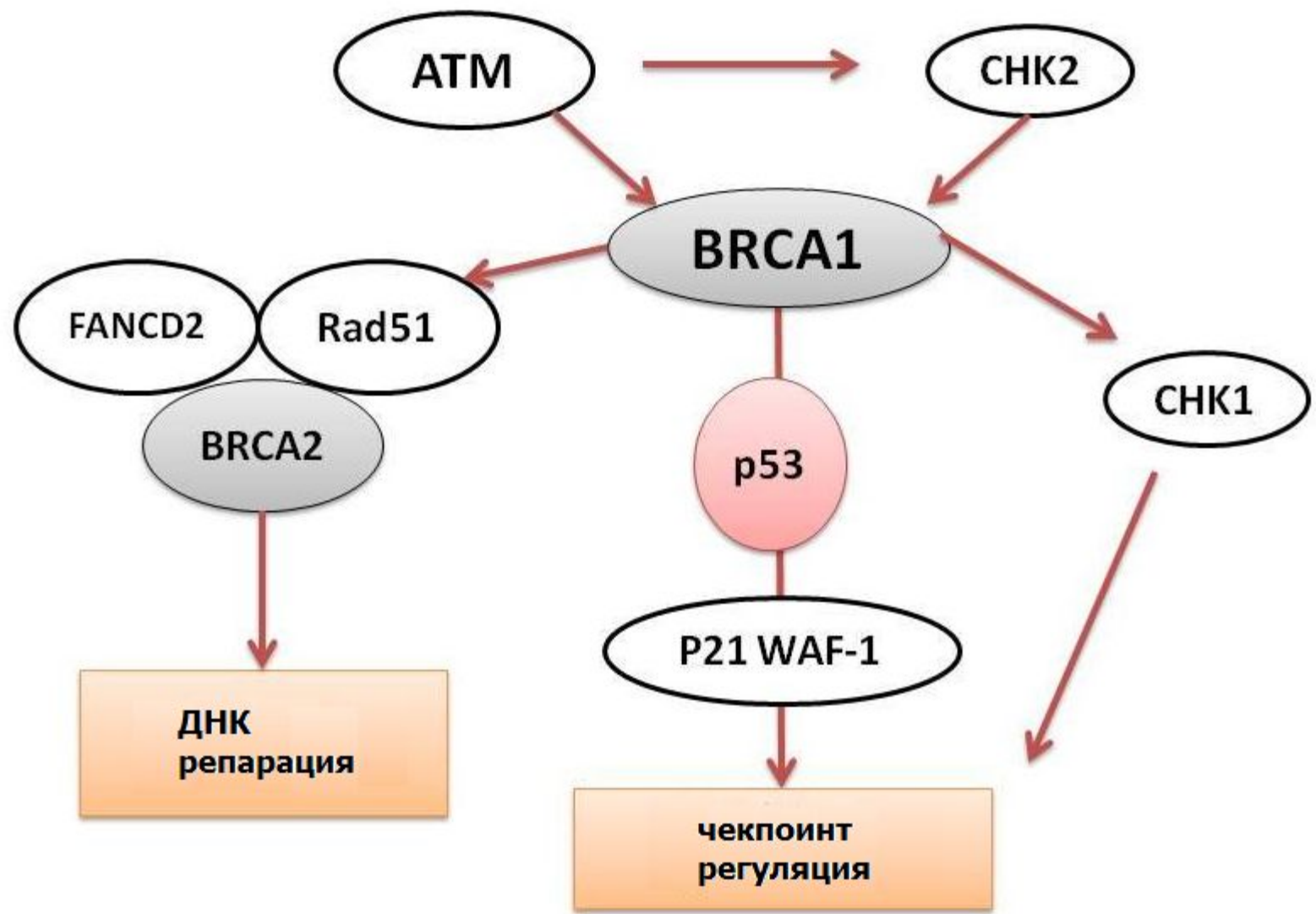
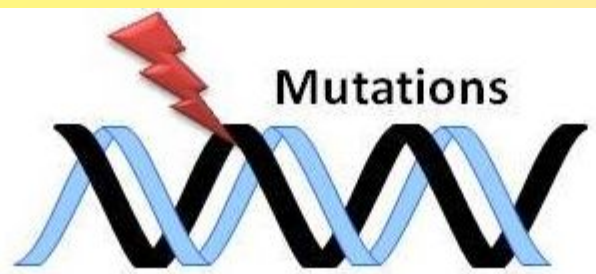


## **Гены BRCA1 и BRCA2 (BREAST CANCER GENES 1&2)**

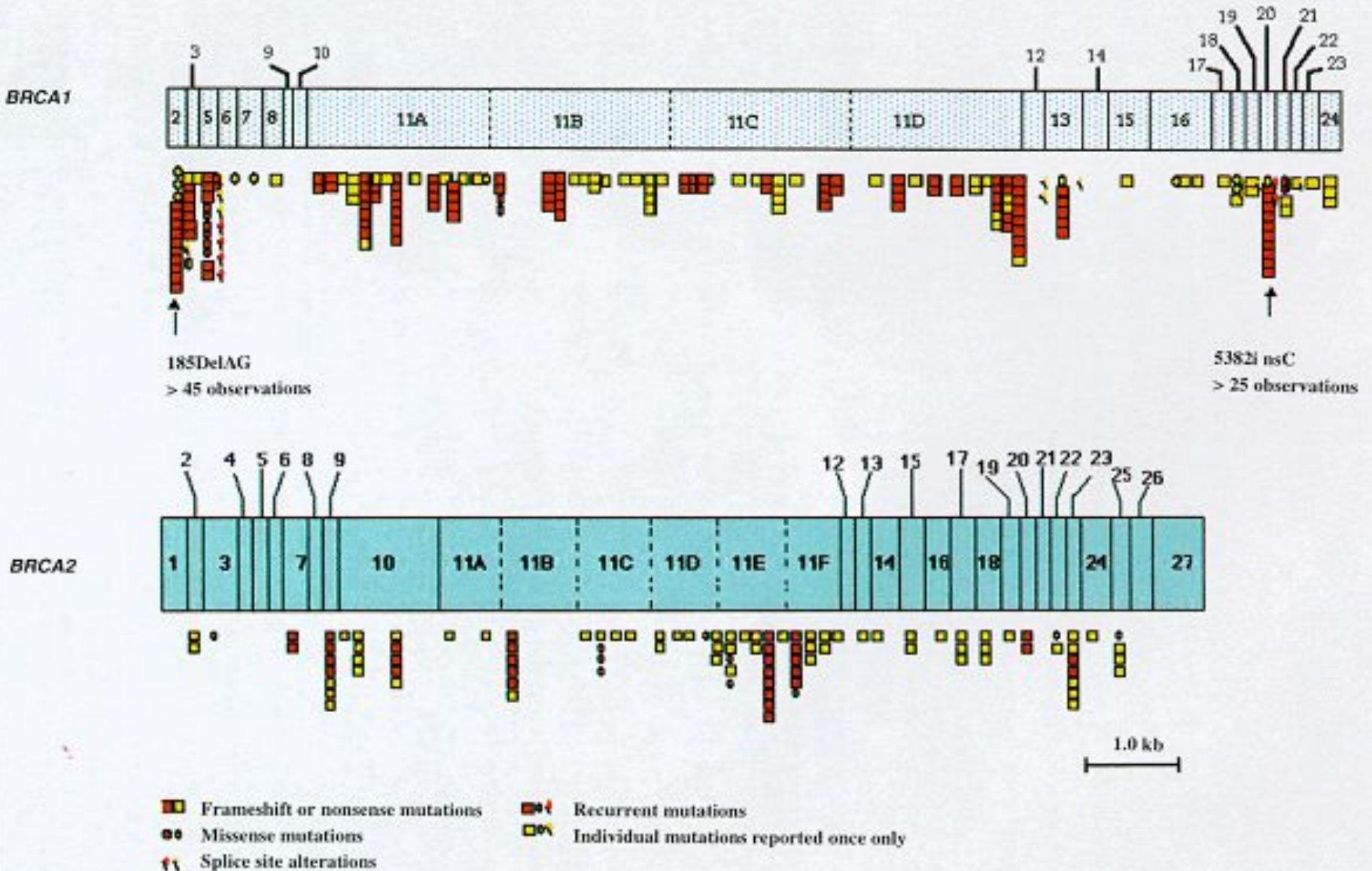
- **BRCA1** и **BRCA2** кодируют аминокислотные последовательности ядерных белков, которые участвуют в **регуляции репарации ДНК** и деления клеток. Оба гена выступают в качестве **супрессоров опухоли** и обеспечивают целостность генома. Белковые продукты генов репрессируют функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов, в частности при половом созревании и беременности. Мутации в генах **BRCA1** и **BRCA2** приводят к **повышению уровня хромосомной нестабильности в клетках**, что может способствовать опухолевой трансформации. Известно более 1000 различных мутаций генов BRCA1 и BRCA2, связанных с повышением риска развития рака молочной железы, яичников, предстательной железы, кишечника, гортани, кожи и др. При обнаружении мутации(й) в генах **BRCA1** и **BRCA2** у женщины риск развития рака молочной железы и/или







# Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*



## Ген *CHEK2* (CHECKPOINT KINASE 2)

Ген *CHEK2* кодирует белок чекпойнт-киназу 2. Продукт гена *CHEK2* участвует в поддержании стабильности генома, контролирует процессы клеточного деления и репарации ДНК. Фермент активируется в ответ на повреждение молекулы ДНК, блокируя клеточный цикл в фазе G1 или запуская процесс апоптоза, выступая в качестве **супрессора злокачественной трансформации клеток**.

Мутации с.1100delC, IVS2+1G>A гена *CHEK2* являются наиболее распространенными. Частота аллеля 1100delC в европейской популяции составляет 1,1–1,4%. Среди российских пациенток частота встречаемости аллеля 1100delC составляет 2-5%. Риск возникновения рака молочной железы у женщин–носительниц мутации 1100delC увеличивается в 1,4–4,7 раза. Мутация IVS2+1G>A гена *CHEK2* более редкая, по сравнению с с.1100delC, чаще встречается у представительниц Белоруссии, Польши, Германии и Северной Америки. Аллель IVS2+1G>A *CHEK2* ассоциирован с возникновением онкологической патологии различной локализации, чаще всего встречается у больных раком молочной железы.

Мутации гена *CHEK2* наследуются по аутосомно-доминантному типу, передаются с вероятностью 50%. Встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

## Ген ***NBS1*** (NIJMEGEN BREAKAGE SYNDROME)

- Ген ***NBS1*** кодирует белок нибрин, который участвует в регуляции клеточного цикла, играет важную роль в восстановлении ДНК. Мутация с.657del5 в гене ***NBS1*** в гомозиготном состоянии ассоциирована с развитием наследственного синдрома хромосомных поломок («Nijmegen breakage syndrome»). Гетерозиготное носительство мутаций ***NBS1*** наблюдается преимущественно у славян и ассоциировано с повышенным риском развития рака молочной железы. Частота встречаемости мутации с.657del5 в славянской популяции составляет 0,5-0,7%.

## **10 наиболее частых для российской популяции мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 и NBS1**

- • BRCA1 c.5266insC (c.5382insC)**
- • BRCA1 c.68-69delAG (185delAG)**
- • BRCA1 c.181T>G (c.300T>G; C61G)**
- • BRCA1 c.1961insA (c.2080insA)**
- • BRCA1 c.1961delA (c.2080delA)**
- • BRCA1 c.4034delA (c.4154delA)**
- • BRCA2 c.5946delIT (c.6174delT)**
- • CHEK2 c.1100delC**
- • CHEK2 IVS2+1G>A**
- • NBS1 c.657del5**



## ***Синдромы наследственного рака молочной железы***

<b>Название синдрома</b>	<b>Другие опухоли</b>	<b>Ответственный ген</b>	<b>Расположение генов</b>
<b>Рак молочной железы и яичников</b>	<b>рак простаты, толстой кишки</b>	<b>BRCA1</b>	<b>17q21</b>
<b>Рак молочной железы и яичников</b>	<b>рак поджелудочной железы, рак груди у мужчин, меланома</b>	<b>BRCA2</b>	<b>13q14</b>
<b>Синдром Ли-Фраумени</b>	<b>саркома, опухоли мозга, лейкемия, опухоли надпочечной железы, легкого, поджелудочной железы и пр.</b>	<b>P53</b>	<b>17p13</b>
<b>Синдром Коудена</b>	<b>щитовидная железа</b>	<b>PTEN</b>	<b>10q23</b>
<b>Синдром Пейтца-Егерса</b>	<b>пищеварительная система</b>	<b>LKB1/ STK11</b>	<b>19p13</b>
<b>Атаксия-телеангиэктазия (Луи-Бар)</b>	<b>лимфомы, лейкемии, мозг и пр.</b>	<b>ATM</b>	<b>11q</b>

- Увеличивается количество генов, которые вызывают уже известные наследственные синдромы с опухолями определенной локализации

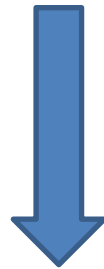
### Гены предрасположенности к РМЖ

Гены	Увеличение риска	Синдромы
Высокопенетрантные	В 5–20 раз	BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11\LKB1, PTEN
Среднепенетрантные	В 1,5–5 раз	CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM
Низкопенетрантные	В 0,7–1,5 раза	FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESR1, ANKLE1

- Опухоли другой локализации могут возникать в результате наследственных мутаций в генах, ответственных за уже известные наследственные синдромы

	Генная мутация BRCA	Общая популяция
Рак молочной железы	до 87%	8% <sup>‡</sup>
Рак яичников	до 44%	менее 1%
Мужской рак молочной железы	до 8%	0,05% <sup>‡</sup>
Повторный случай первичного рака молочной железы	до 64%	до 11%
Рак поджелудочной железы	до 7%	менее 1% <sup>‡</sup>
Рак предстательной железы	до 20%	13% <sup>‡</sup>

- **Исследовать все известные гены, имеющие отношение к развитию наследственного рака желудка**
- **Исследовать всю кодирующую последовательность генов, имеющих большое количество экзонов**



**Использовать секвенирование  
НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**



# Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel

Extensive survey of over 400 genes with only 40 ng of DNA



## Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel

<b>Targets</b>	Exons within >400 oncogenes and tumor suppressor genes
<b>Amplicon length</b>	125–175 bp (average 155 bp)
<b>Primer pool size</b>	~16,000 primers in 4 tubes
<b>Input DNA required</b>	10 ng per pool, 40 ng per DNA sample
<b>Time to results</b>	16 hours

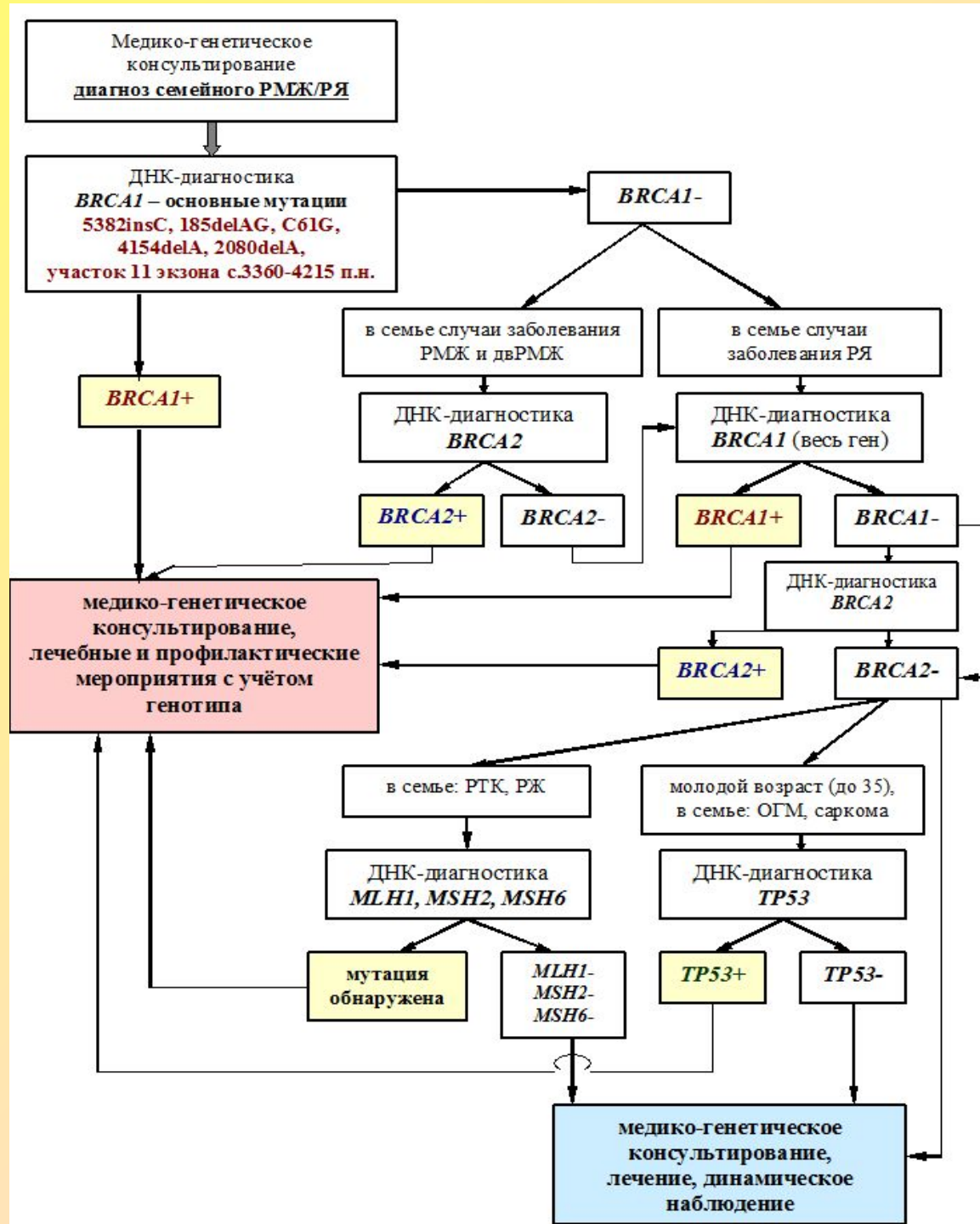
## Ion AmpliSeq™ Cancer Hotspot Panel v2

<b>Targets</b>	Hotspot regions, including ~2,800 COSMIC mutations of 50 oncogenes and tumor suppressor genes, with wide coverage of the <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , and <i>EGFR</i> genes
<b>Amplicon length</b>	111–187 bp, average 154 bp
<b>Primer pool size</b>	207 primer pairs in 1 tube
<b>Input DNA required</b>	Only 10 ng per DNA sample
<b>Time-to-results</b>	10 hours (DNA to annotated variants)

## The Ion AmpliSeq™ Cancer Panel targets!

<i>ABL1</i>	<i>EZH2</i>	<i>JAK3</i>	
<i>AKT1</i>	<i>FBXW7</i>	<i>IDH2</i>	
<i>ALK</i>	<i>FGFR1</i>	<i>KDR</i>	
<i>APC</i>	<i>FGFR2</i>	<i>KIT</i>	
<i>ATM</i>	<i>FGFR3</i>	<i>KRAS</i>	
<i>BRAF</i>	<i>FLT3</i>	<i>MET</i>	
<i>CDH1</i>	<i>GNA11</i>	<i>MLH1</i>	
<i>CDKN2A</i>	<i>GNAS</i>	<i>MPL</i>	
<i>CSF1R</i>	<i>GNAQ</i>	<i>NOTCH1</i>	
<i>CTNNB1</i>	<i>HNF1A</i>	<i>NPM1</i>	
<i>EGFR</i>	<i>HRAS</i>	<i>NRAS</i>	
<i>ERBB2</i>	<i>IDH1</i>	<i>PDGFRA</i>	
<i>ERBB4</i>	<i>JAK2</i>	<i>PIK3CA</i>	

TopMed® Mutation Detection Assays are available for the gene



## УСИЛЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- Ежемесячная самостоятельная проверка молочных желез, начиная с 18 лет, и клиническое обследование дважды в год, начиная с 25 лет
- Ежегодное прохождение маммографии и МРТ, начиная с 25 лет
- Обследование тазовой области дважды в год, начиная с 35 лет, у пациенток, не подвергавшихся профилактической операции для снижения риска развития рака яичников
- Трансвагинальное ультразвуковое обследование (методика визуализации для создания изображения женских половых путей с использованием ручного устройства, вставляемого непосредственно во влагалище) и анализ уровня СА-125 в крови дважды в год, в случае если профилактическая операция для снижения риска развития рака яичников не проводилась

## ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

- Показано, что риск развития рака молочной железы в группе женщин с высоким риском снижают такие лекарственные препараты, как тамоксифен
- Риск развития рака яичников у женщин с мутациями в гене *BRCA1* или *BRCA2* могут снижать противозачаточные таблетки

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ

- Значительное снижение риска развития рака молочной железы у женщин с мутациями в гене *BRCA1* или *BRCA2* обеспечивает профилактическая мастэктомия (удаление молочных желез)
- Значительное снижение риска развития рака яичников, а также рака молочной железы у женщин с мутациями в гене *BRCA1* или *BRCA2* обеспечивает профилактическое удаление яичников и фаллопиевых труб (двусторонняя сальпингоофорэктомия)

**МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА  
ТОЛСТОЙ КИШКИ**

# рак толстой кишки

2009 г. В России:

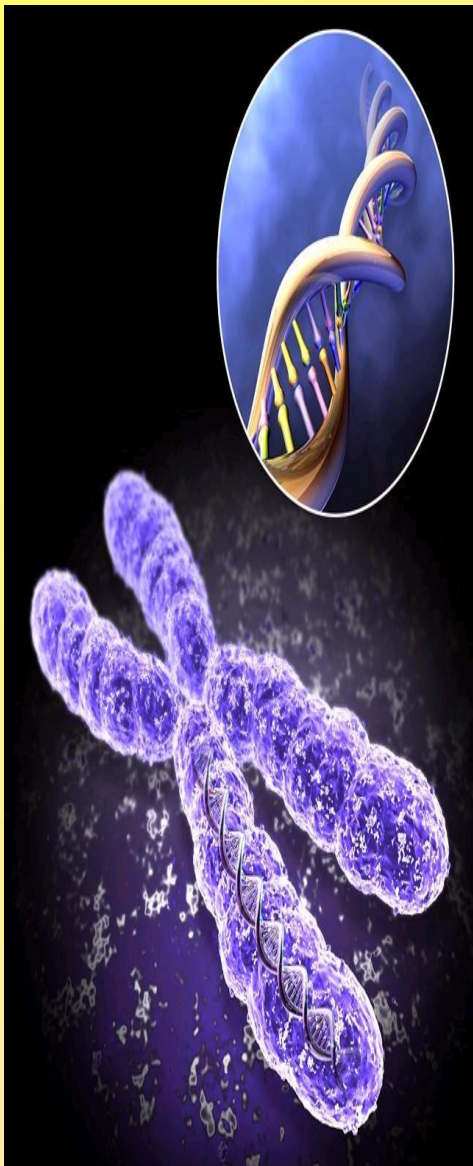
- зарегистрировано **57 363** случаев РТК
- Умерло: **38 343** больных
- Прирост за 2004-2009 – **10%**
- В России - 2 место по заболеваемости среди ЗНО [Аксель, Давыдов, 2011]

Проблемы диагностики - более 50% РТК диагностируются на 3-4 стадиях

Метастатический РТК– основная причина смерти пациента

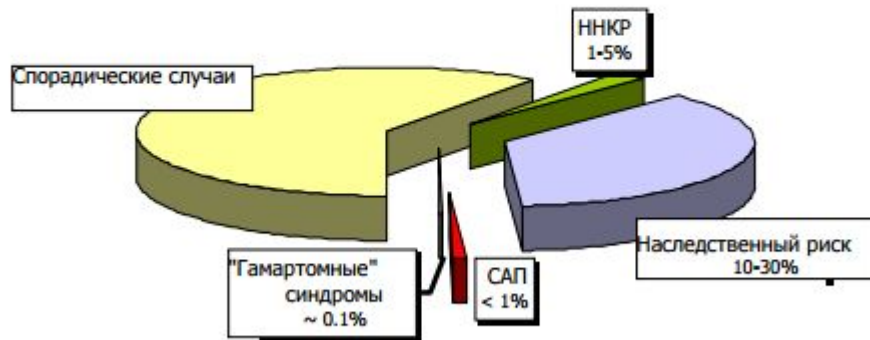


# Наследственный РТК



## 3.3 Семейные и генетические факторы КРР

Рис. 1. Семейные факторы риска и колоректальный рак



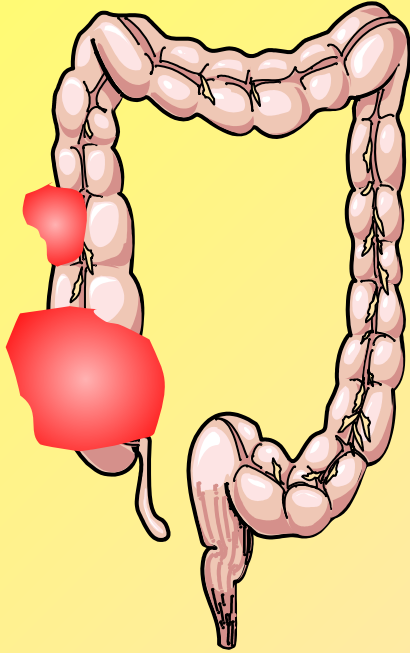
**Наследственный Неполипозный Рак Толстой Кишки – ННПРТК, синдром Линча**

**Семейный аденоматозный полипоз толстой кишки – САПТК**

# **Наследственный неполипозный рак толстой кишки (ННПРТК)**

**История открытия ННПРТК связана с именем американского ученого Генри Линча, который в 1966 г. описал 2 семьи на западе Соединенных Штатов, где в нескольких поколениях встречались больные РТК, в сочетании со злокачественными опухолями желудка и эндометрия. Данное наблюдение было названо «семейным раковым синдромом»**

**В 2004 году на международной конференции в городе Bethesda описанный синдром был окончательно переименован в **синдром Линча****



**ННПРТК характеризуется преимущественно поражением правых отделов ободочной кишки**

**На долю РТК при синдроме Линча приходится 1-3% всех случаев заболевания колоректальным раком**



**Риск развития РТК при с-ме Линча составляет около 80%**

# *Клинические критерии синдрома Линча*

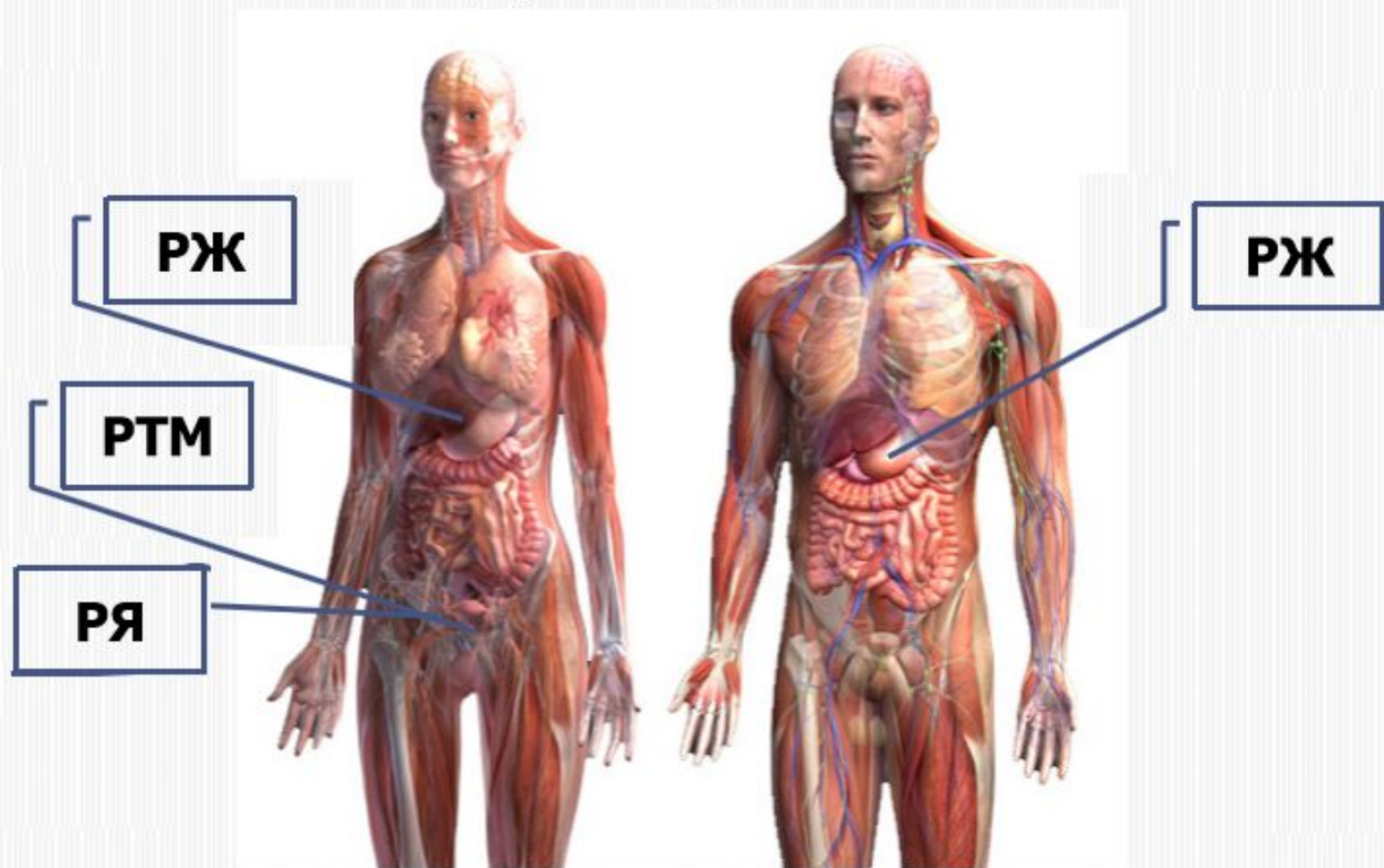
## **Амстердамские критерии I (1991 г.):**

- Молодой возраст возникновения заболевания (до 50 лет)
- Наличие 3 или более родственников с морфологически верифицированным РТК
- Заболевание колоректальным раком более чем в 1 поколении
- Один из заболевших, должен быть родственником первой степени родства по отношению к остальным 2
- САТК должен быть исключен
- Амстердамские критерии 1999 г. — наличие 3 или более родственников с опухолями, ассоциированными с ННПРТК- рак эндометрия, тонкой кишки, желудка, яичников, уретры, почечной лоханки

# Критерии Bethesda (2004г.)

- 1. Колоректальный рак в возрасте до 50 лет
- 2. Наличие синхронных, метасинхронных опухолей толстой кишки или опухолей, ассоциированных с ННПРТК независимо от возраста
- 3. Колоректальный рак с повышенным уровнем **микросателлитной нестабильности**, диагностированный в возрасте до 60 лет
- 4. Рак толстой кишки, выявленный у 2 или более родственников первой или второй степени родства в любом возрасте
- 5. Колоректальный рак, диагностированный у одного или более родственников первой степени родства в сочетании с ННПРТК-ассоциированной опухолью, при возникновении одного рака в возрасте до 50 лет

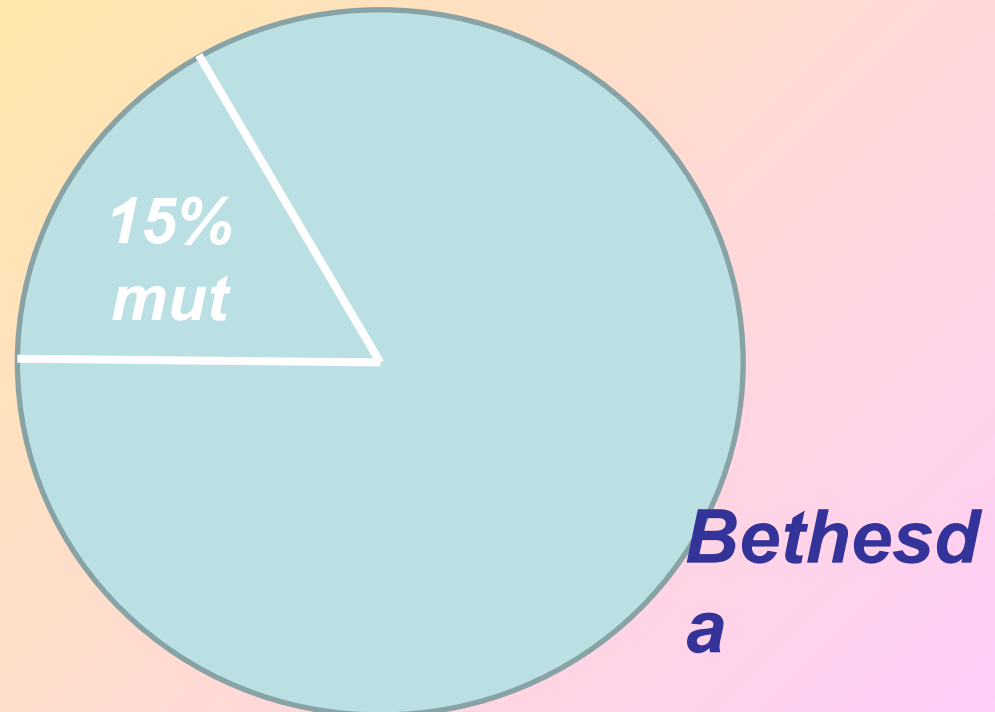
# Синдром Линча. Высокие риски развития других раков



# Эффективность критериев

У пациентов соответствующих **Амстердамским критериям** частота обнаружения наследственных мутаций около 50%

У пациентов соответствующих критериям **Bethesda** эта частота колеблется от 10 до 20%



# Генетика синдрома Линча

Причина возникновения – **наследственная мутация** в одном из генов системы репарации неправильно спаренных нуклеотидов (mismatch repair - MMR)

**MLH1**    **PMS2**

**MSH2**    **MLH3**

**MSH6**    **PMS1**

● **аутосомно-доминантный тип наследования**

● **неполная пенетрантность (до 80%)**



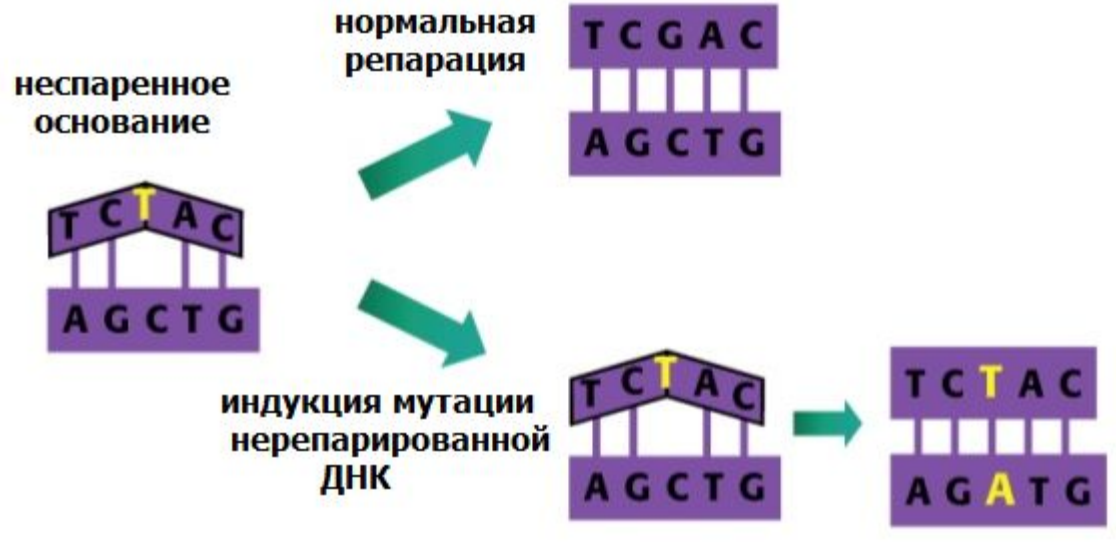
# Частоты мутаций в генах MMR при наследственном неполипозном раке толстой кишки – InSiGHT database

- **MLH1 – 38%**
- **MSH2 – 33%**
- **MSH6 – 19%**
- **PMS2 – 8%**
- **MLH3 – 2%**

**На май 2013 г. зарегистрировано 2923 уникальных герминальных вариантов**

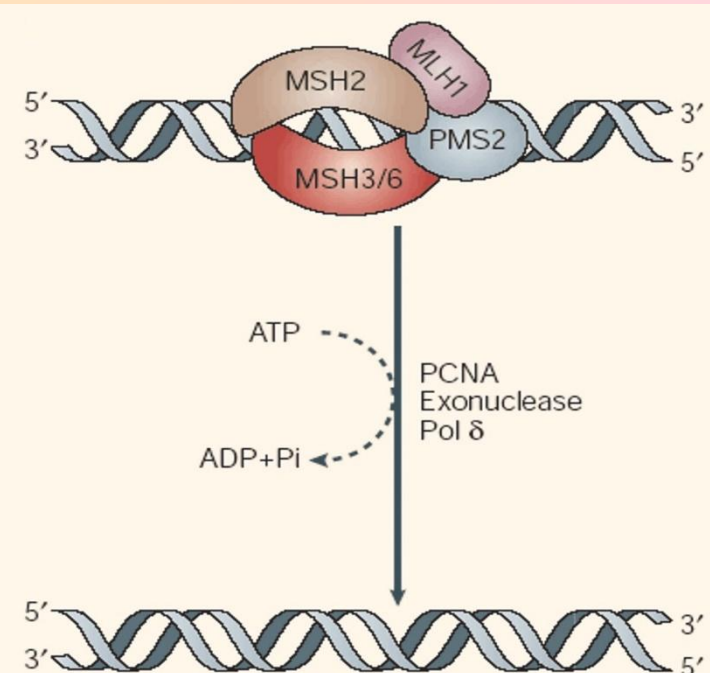
**[www.insight-group.org](http://www.insight-group.org)**

# Система репарации неспаренных оснований (mismatch)



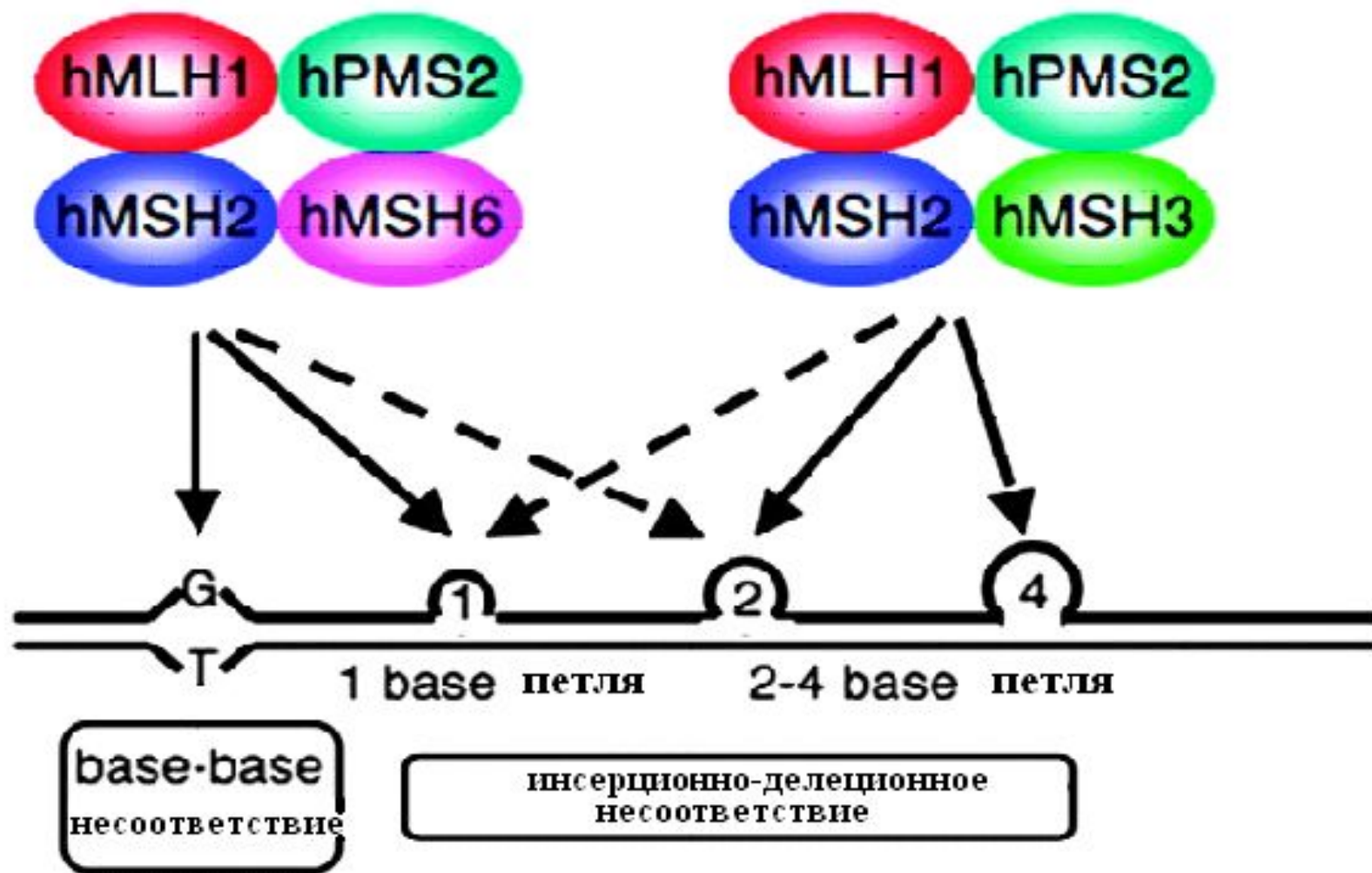
*К злокачественной трансформации клеток приводят накопление критического числа мутаций в отсутствие адекватной системы репарации ДНК*

*Мутации в генах, кодирующих любой из ферментов, участвующих в системе репарации ДНК у человека, сопровождаются формированием мутантного фенотипа, и как следствие, к накоплению соматических мутаций*

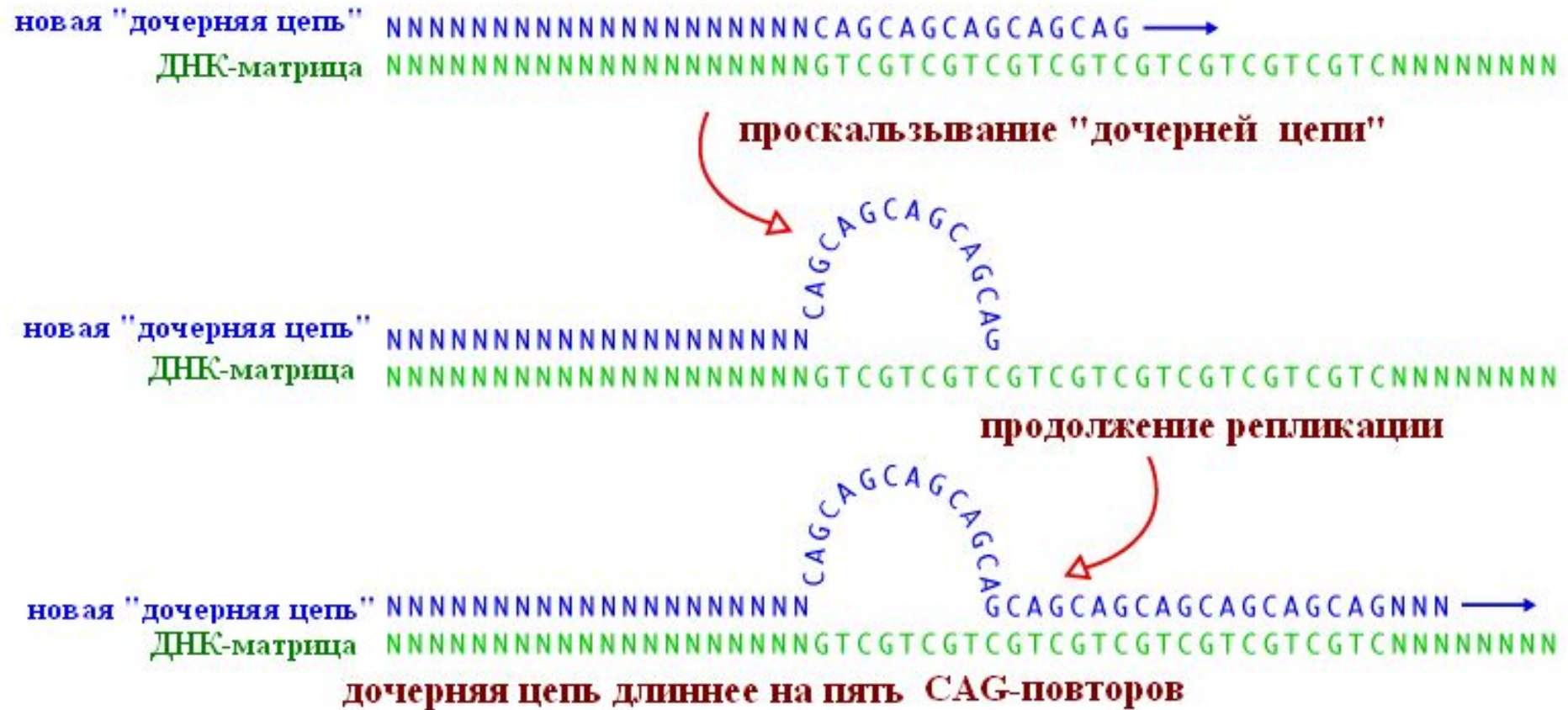


# Модель репарации неспаренных оснований

## DNA mismatch repair (MMR) gene



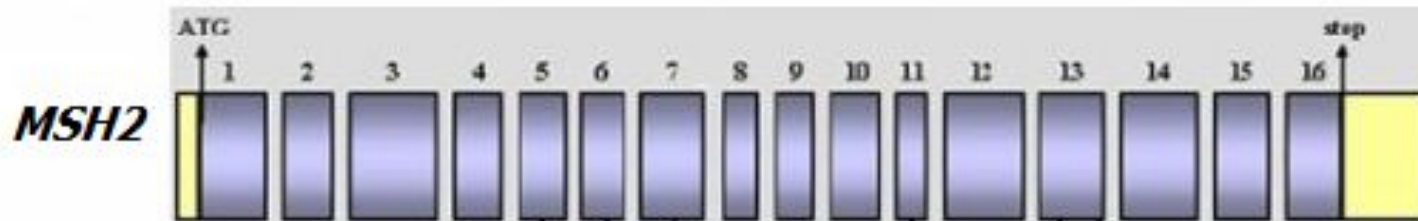
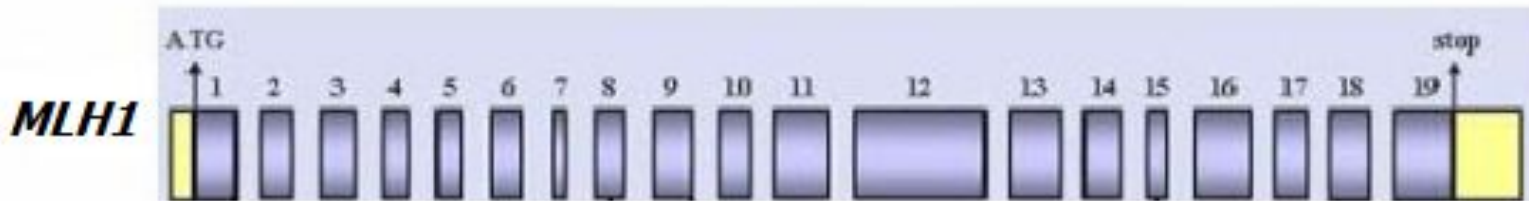
# Механизм микросателлитной нестабильности



**Молекулярной характеристикой опухолей ННПРТК является проявление микросателлитной нестабильности**

# Экзонная структура генов *MLH1* и *MSH2*

*MLH1* (3p21)



*MSH2* (2p16)

Так как частых мутаций из более чем 1000 известных к настоящему времени в генах нет, приходится изучать все экзоны указанных генов

# Молекулярно-генетическая диагностика ННПРТК

**1 этап: Исследование микросателлитной нестабильности в опухоли – MSI: MSI-S (stable) или MSI-H (high)**

**2 этап: В случае **MSI-H** – определение соматической мутации в гене *BRAF* (V600E).**

**3 этап: При отсутствии *BRAF* -мутации – исследование генов MMR.**

# РИСК РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ В ГЕНАХ MMR

Cancer Type	General Population Risk	Lynch Syndrome ( <i>MLH1</i> and <i>MSH2</i> heterozygotes)	
		Risk	Mean Age of Onset
Colon	5.5%	52%-82%	44-61 years
Endometrium	2.7%	25%-60%	48-62 years
Stomach	<1%	6%-13%	56 years
Ovary	1.6%	4%-12%	42.5 years
Hepatobiliary tract	<1%	1.4%-4%%	Not reported
Urinary tract	<1%	1%-4%	~55 years
Small bowel	<1%	3%-6%	49 years
Brain/central nervous system	<1%	1%-3%	~50 years
Sebaceous neoplasms	<1%	1%-9%	Not reported

# **Протокол ведения пациентов с синдромом Линча**

- **Колоноскопия у здоровых носителей мутации (с 20-25 лет до 80 лет, 1 раз в 2-3 года)**
- **раннее выявление опухоли снижает риск смерти от РТК**
- **Для пациентов с синдромом Линча и диагностированным РТК сообщается об увеличении продолжительности жизни и снижении риска развития 2-ой опухоли в толстой кишке при выполнении субтотальной колэктомии. Но учитывая значимое снижение качества жизни после операции, объем оперативного вмешательства необходимо обсудить с пациентом.**

**H.F.A. Vasen Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer), 2007**



# Критерии отбора пациентов с ННПРТК для генетического тестирования

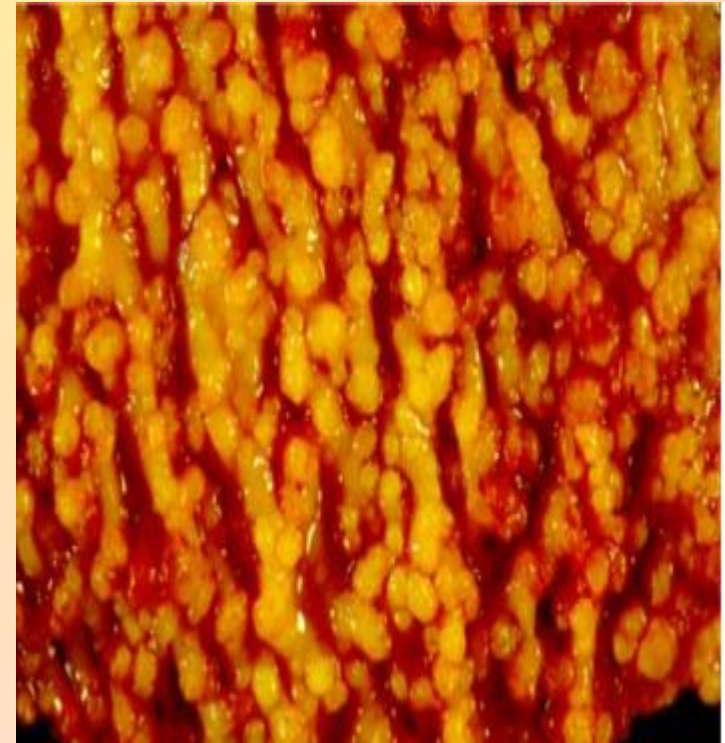
- Для всех пациентов со спорадическим РТК в возрасте до 43-50 лет необходимо исследование микросателлитной нестабильности
- Для всех пациентов с РТК с семейно-отягощенным анамнезом необходимо исследование микросателлитной нестабильности
- В случае **MSI-H** статуса опухоли – дальнейшая ДНК-диагностика генов MMR

# Семенной аденоматоз толстой кишки САТК

- Тяжелое наследственное заболевание, характеризуется - множественными аденоматозными полипами толстой кишки и 100% индексом их малигнизации.
- Приблизительно 1% от всех случаев рака толстой кишки обусловлен этим заболеванием.
- Выделяют тяжелую, классическую и ослабленную формы САТК.
- При САТК также возможны опухоли опухоли: эпидермоидная киста, доброкачественная остеома, аденомы верхнего ЖКТ, десмоиды, опухоли щитовидной железы и головного мозга.

# Классическая и тяжелая формы полипоза

- Развитие сотен и даже тысяч полипов
- Рост полипов может начинаться уже с первой декады жизни
- Средний возраст развития рака толстой кишки у больных составляет около 30 - 35 лет



- У преобладающего числа больных заболевание обусловлено наследственными мутациями в **гене APC**
- Тип наследования аутосомно-доминантный

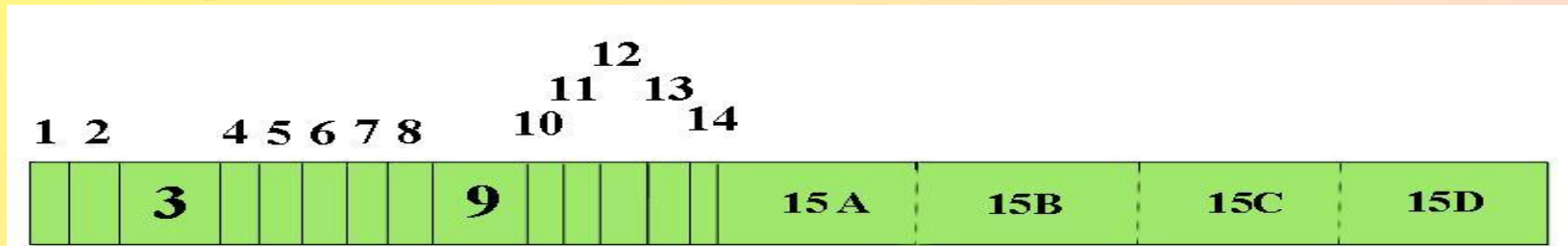
# Ослабленная форма полипоза

- Наличие менее 100 аденоматозных полипов
- Более поздние сроки возникновения и озлокачествления полипов
- Недостаточное значение семейного анамнеза
- Часть случаев заболевания связана с наследственными мутациями в *гене APC*
- Часть случаев заболевания связана с наследственными мутациями в *гене MYN*
- Тип наследования аутосомно-рецессивный (поражены обе хромосомы)



# Структура гена APC (5q21)

**Ген APC** содержит **15** кодирующих экзонов (8535 нуклеотидных пар) и кодирует белок, состоящий из **2843** аминокислотных остатков (310кДа)

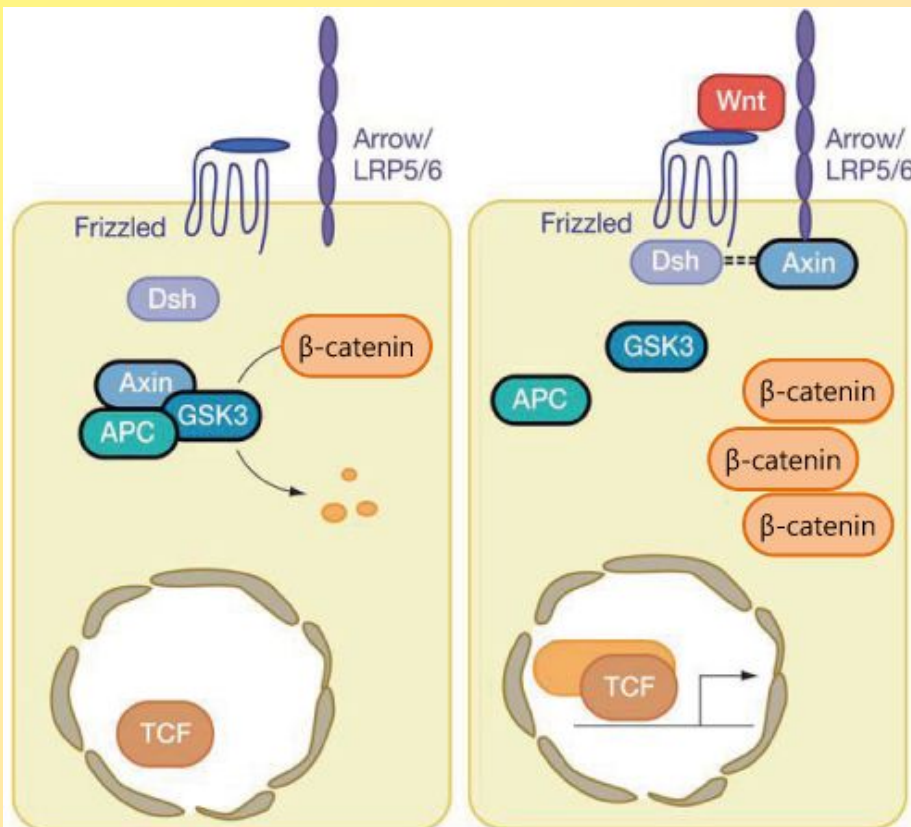


*Экзон 15 составляет более 75% кодирующей последовательности ДНК гена APC и является наиболее частой мишенью для наследуемых и соматических мутаций*

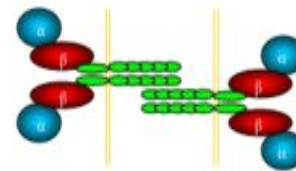
# Функционирование гена *APC* в *Wnt*-пути

Опухолевые клетки толстой кишки, имеющие мутацию гена *APC*, имеют высокий уровень свободного  $\beta$ -катенина.

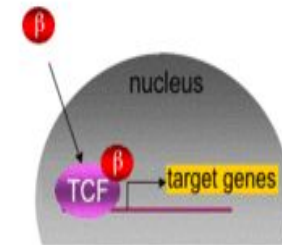
Накопление свободного  $\beta$ -катенина является ранним, и, возможно, инициирующим событием канцерогенеза в кишечном тракте млекопитающих



## Двойственная роль катенина

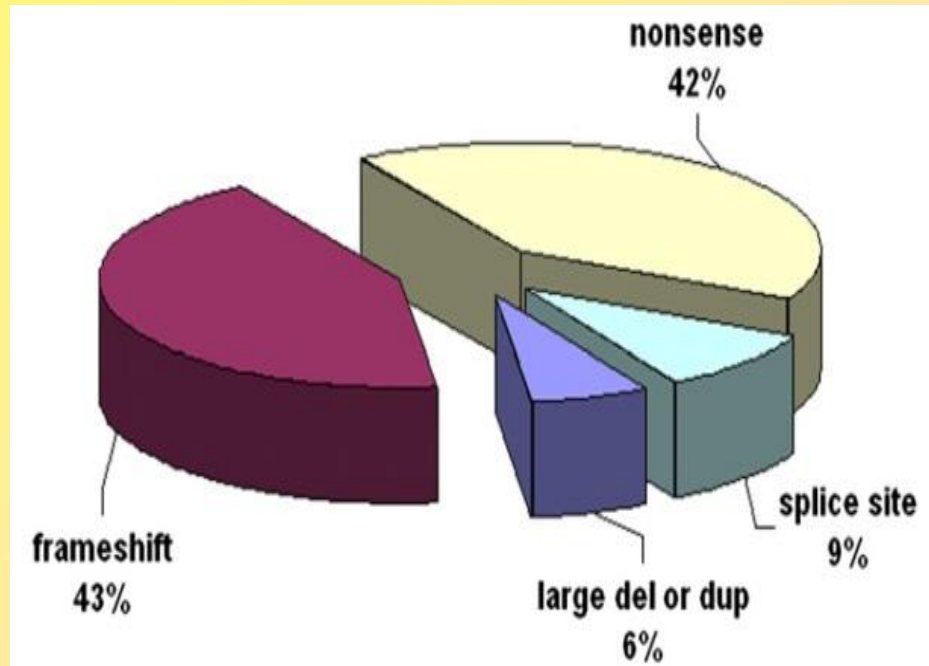


клеточная адгезия  
ген-супрессор



Wnt-сигнальный путь  
онкоген

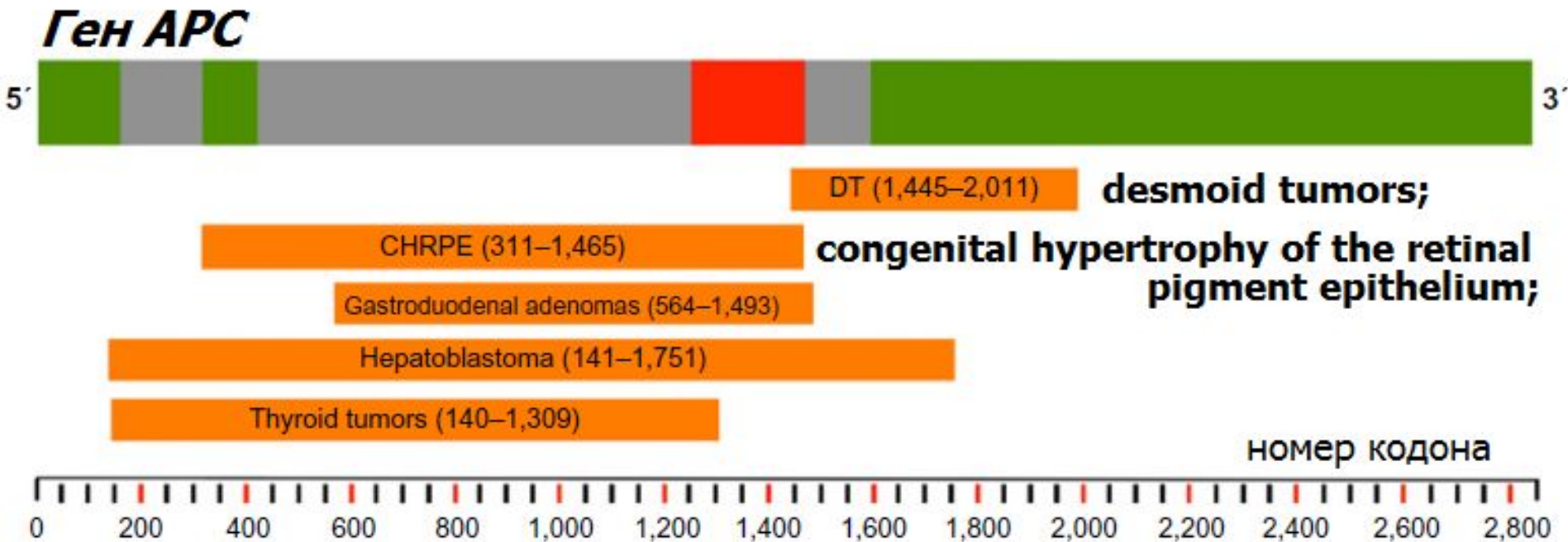
# Типы патогенных мутаций в гене APC



**Sarah E. Kerr**

***APC Germline Mutations in Individuals Being Evaluated for Familial Adenomatous Polyposis, 2013***

# Развитие опухолей в зависимости от локализации мутации



## FAP, familial adenomatous polyposis.

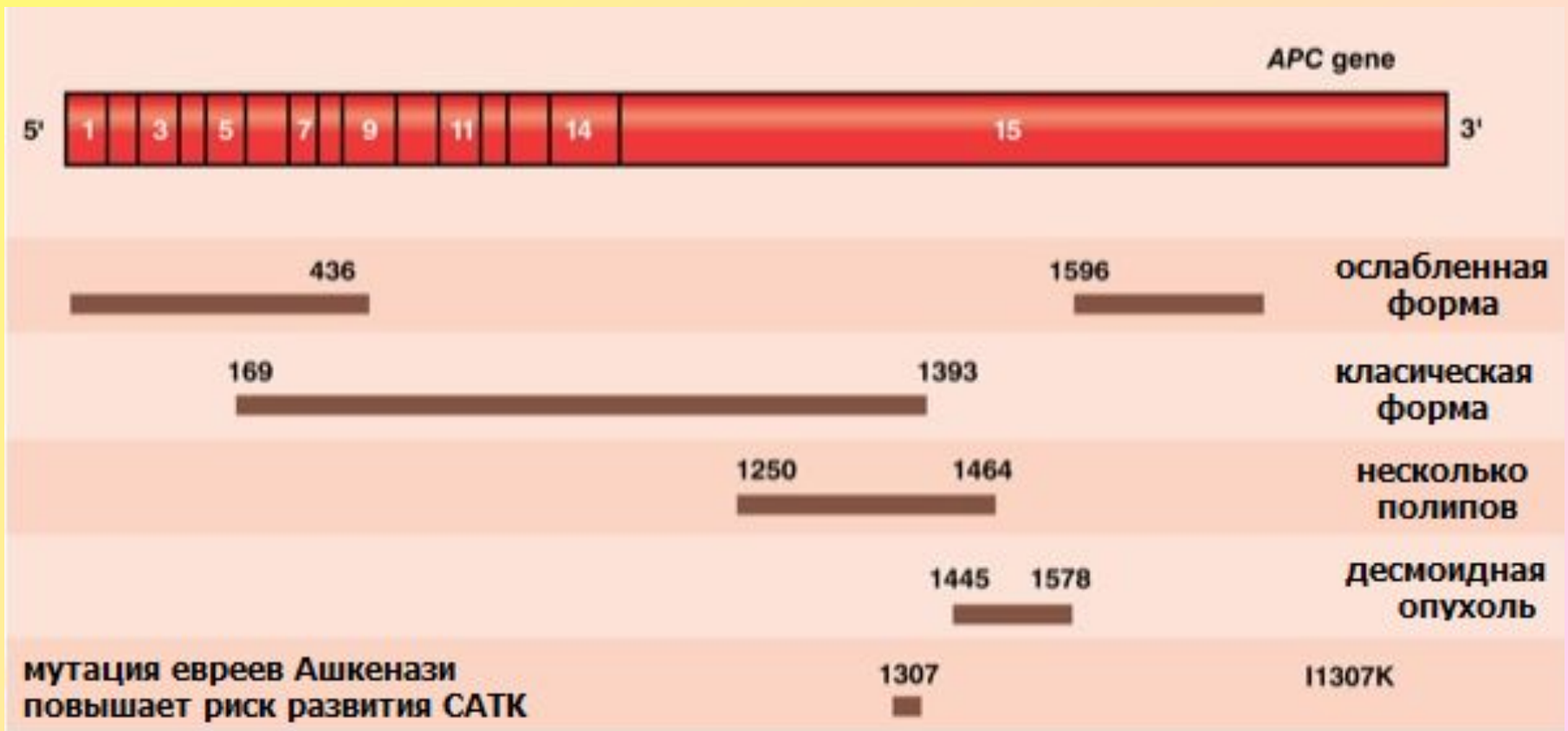
Attenuated FAP (1–157; 213–412; 1,595–2,843)

Intermediate FAP (157–1,595)

Profuse FAP (1,250–1,464)



# Зависимость клинической картины от локализации мутаций в гене APC



## Ген MҮН

- Расположен на 1 хромосоме
- Ген включает 16 кодирующих экзонов
- Продукт гена *MҮН* участвует в репарации окислительных повреждений ДНК
- Мутации обоих гомологов этого гена являются причиной аутосомно-рецессивной формы заболевания, однако для некоторых популяций описана значимость для заболевания и гетерозиготных мутаций
- Характерны миссенс-мутации (аминокислотные замены), которые в основном встречаются в 7 и 13 экзонах (**Y165C** и **G382D**)

# Алгоритм исследования генетической предрасположенности к разным формам САТК

у пациентов с классической или тяжелой формой заболевания – исследование гена **APC**

У больных с ослабленной формой в первую очередь исследовать ген **MYH и концевые области гена APC**

**Молекулярно-генетическое исследование имеет смысл проводить у пациентов с количеством полипов более 20**

# Редкие синдромы с РТК

Синдром Пейтца-Егерса (PJS) *STK11*

Синдром Коудена *PTEN*

Семейный ювенильный *SMAD4*

полипоз (FJP) *BMPR1A*

*MADH4*

*PTEN*

Синдром Ли-Фраумени *TP53*

Наследственный РТК – до 5% всех случаев

# Молекулярный генез колоректального рака

спорадический

Эпигенетические  
события

наследственный

Семейный  
аденоматозный  
полипоз **APC**

Наследственный  
неполипозный  
колоректальный  
рак **MLH1**

Предраковые изменения эпителия в кишечнике

Повреждение с интенсивно  
метилированным фенотипом

Делеции (ПГ) **5q**

**K-RAS, B-RAF, PTEN**

**K-RAS, APC**

**K-RAS**

**MGMT** ме

**MLH1** ме

ПГ 18q, **P53**

ПГ 18q, **P53**

опухоли с  
хромосомной  
нестабильностью

опухоли с  
микросателлитной  
нестабильностью

опухоли без  
нестабильности

опухоли с  
микросателлитной  
нестабильностью

# Соматические мутации в генах

В большинстве опухолей мутированы гены *APC* и *TP53*

***KRAS*** – 35-45%

***BRAF***– 5-15%

***PIK3CA***– 10-20%

***NRAS*** – 2-4%

***AKT1, ABL1, MET, EGFR***

**MSI-H** опухоли не склонны к метастазированию, имеют благоприятный прогноз

наличие мутации в гене **KRAS** сопровождается резистентностью к таргетным препаратам **цетуксимабу** и **панитумумабу** (антитела к **EGFR**)  
С 2009 г. оценка статуса **KRAS** - обязательна перед назначением анти-EGFR антител

больные с мутацией в гене **BRAF** разделяются на 2 группы с противоположными клиническими характеристиками:

**BRAF-mut + MSI-H** благоприятный прогноз

**BRAF-mut + MSS** очень плохой прогноз – резистентны к **цетуксимабу** и химиотерапии

Безрецидивная выживаемость (II и III стадия РТК):

при наличии мутации 7,5 мес.

при отсутствии мутации – 25,2 мес. [Roth A. et al., JCO, 2010]

# Предиктивное и прогностическое значение мутационного статуса опухоли

## Ген *KRAS*

мутации в 12,13,61 кодонах– 35-45%

Ретроспективный анализ результатов лечения в исследованиях CRYSTAL и OPUS, проспективное исследование PRIME показали, что

наличие мутации в гене **KRAS** сопровождается резистентностью к таргетным препаратам цетуксимабу и панитумумабу (антитела к EGFR)

**С 2009 г. оценка статуса *KRAS* - обязательна перед назначением таргетных препаратов - анти-EGFR антител**



**МОЛЕКУЛЯРНО-  
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА  
ЖЕЛУДКА**



**Наиболее известной жертвой семейного РЖ является французский император Наполеон Бонапарт, скончавшийся именно от этого заболевания, и вспоминая об аналогичной причине смерти своих ближайших родственников - отца, деда и трёх сестёр**

# Наследственный диффузный рак желудка

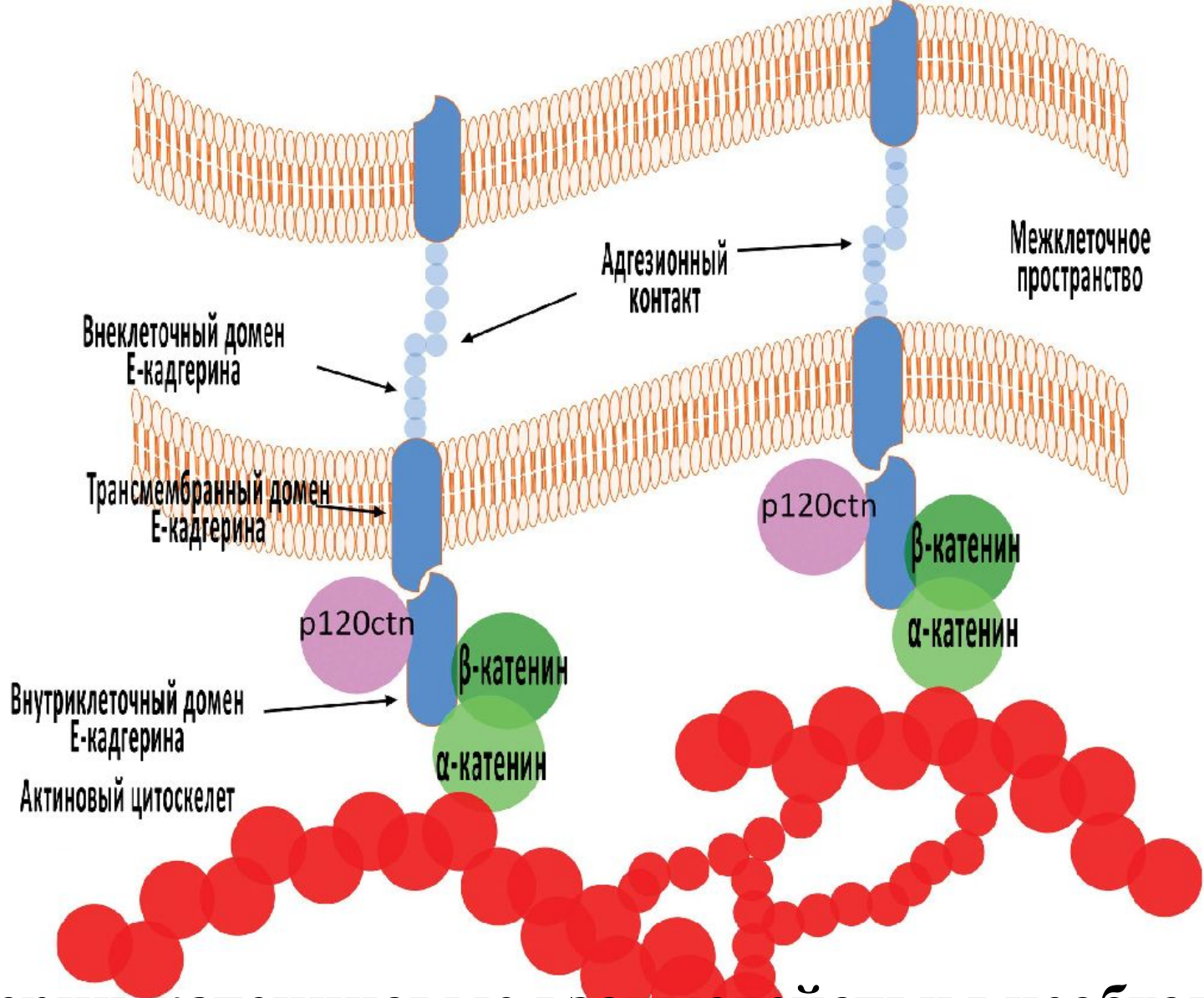
Семейное обогащение наблюдается у 15% больных РЖ, но только около 5% случаев в странах с низким уровнем риска имеют аутосомно доминантный тип наследования, примерно 3% от всех случаев РЖ, относятся к наследственным синдромам.

Носителями мутации могут быть только гетерозиготы, вероятно, гомозиготные случаи мутации *CDH1* являются нежизнеспособными. Только половина детей у поражённых индивидуумов наследуют мутированный ген, в то время как остальные 50% получают нормальный аллель *CDH1* и остаются совершенно здоровыми.

Пенетрантность (вероятность фенотипического проявления) мутаций *CDH1* достаточно высока – она достигает 75-95%

В 2004 году были предложены критерии для характеристики больных и их семей, которые связаны с повышенной вероятностью существования герминальных мутаций в гене *CDH1*.

- наличие двух или более случаев диффузного рака желудка в семье у родственников первой степени родства, когда один из них диагностирован в возрасте до 50 лет.
- наличие двух или более случаев рака желудка в семье, причем один из них диффузный и выявлен в возрасте до 50 лет.
- существование трех или более случаев рака желудка в семье у родственников первой степени родства, диагностированных в любом возрасте, причем один из них диффузный.
- существование в семье единственного случая диффузного рака желудка, диагностированного в возрасте до 45 лет или, если он сочетается с дольковым раком молочной железы или раком кишечника.

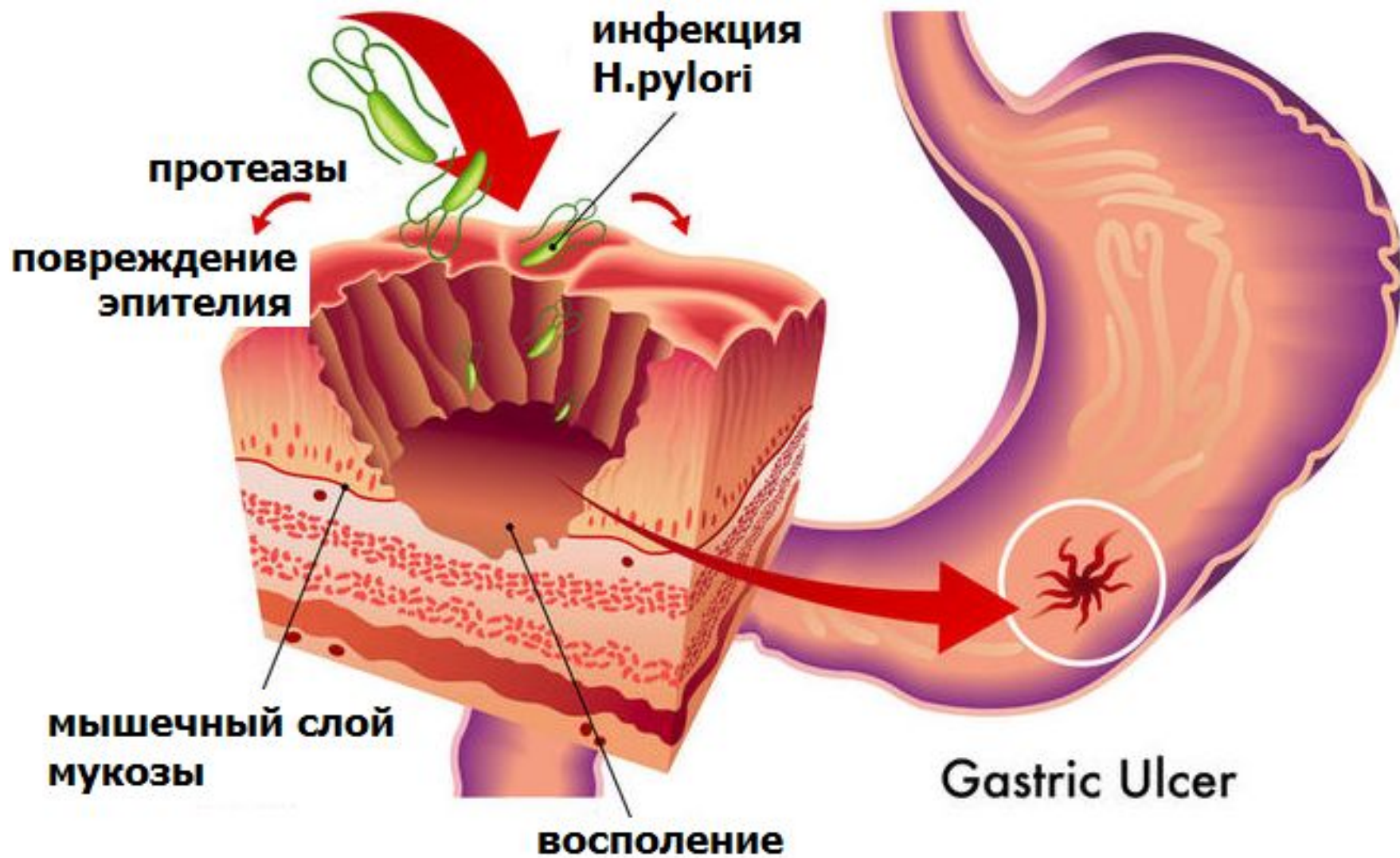


**Кадгерин-катениновые взаимодействия необходимы для образования и поддержания межклеточных контактов**

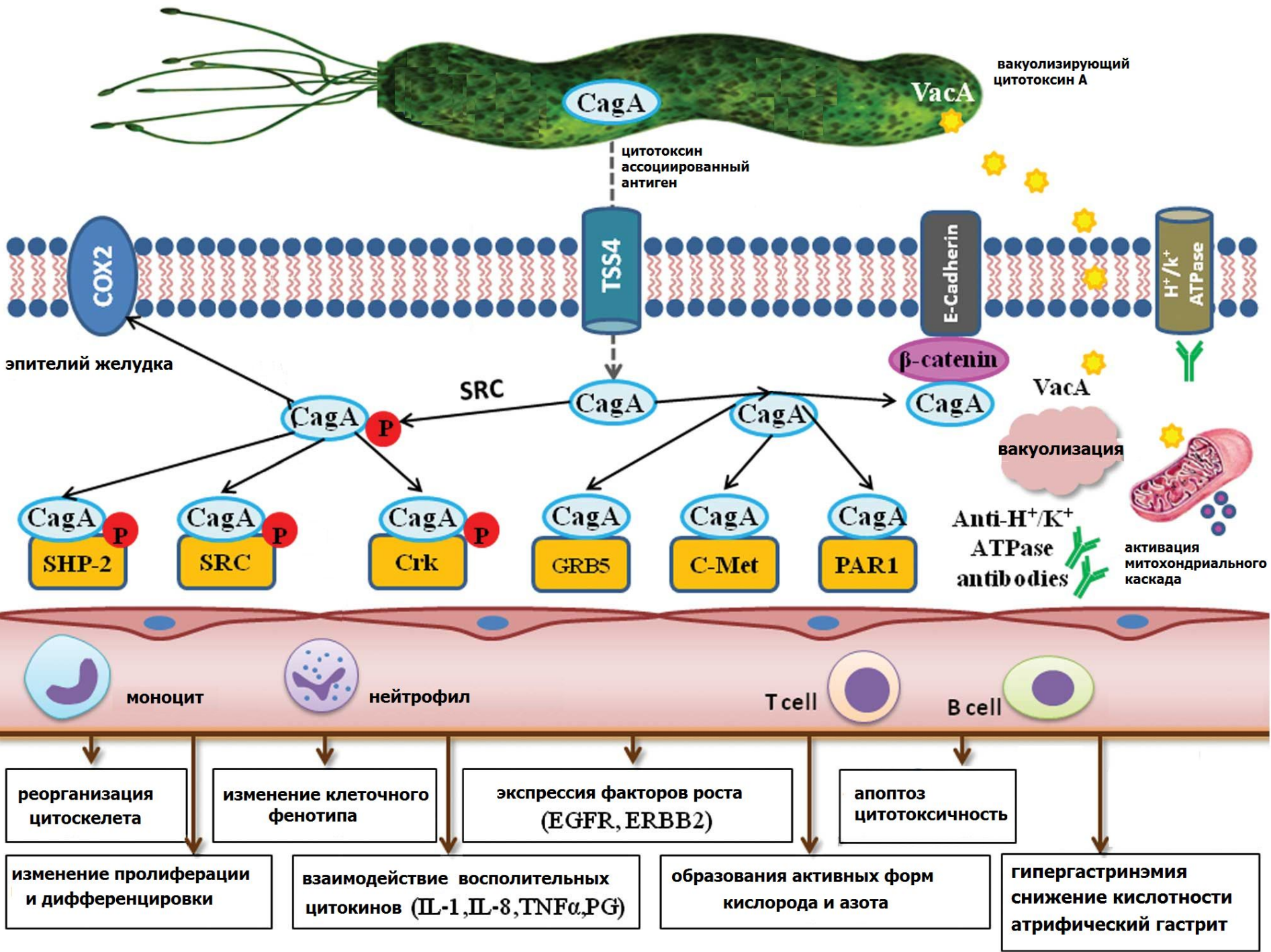
*Ген CDH1 локализуется на хромосоме 16q22.1, занимая объем около 100 кб. CDH1 содержит 16 экзонов и 15 интронов. Наследственные мутации гена CDH1 обнаружены только в семьях с диффузным РЖ и никогда в семьях с интестинальным РЖ. Наследственные мутации CDH1 распределены относительно равномерно*

# Наследственные формы рака желудка

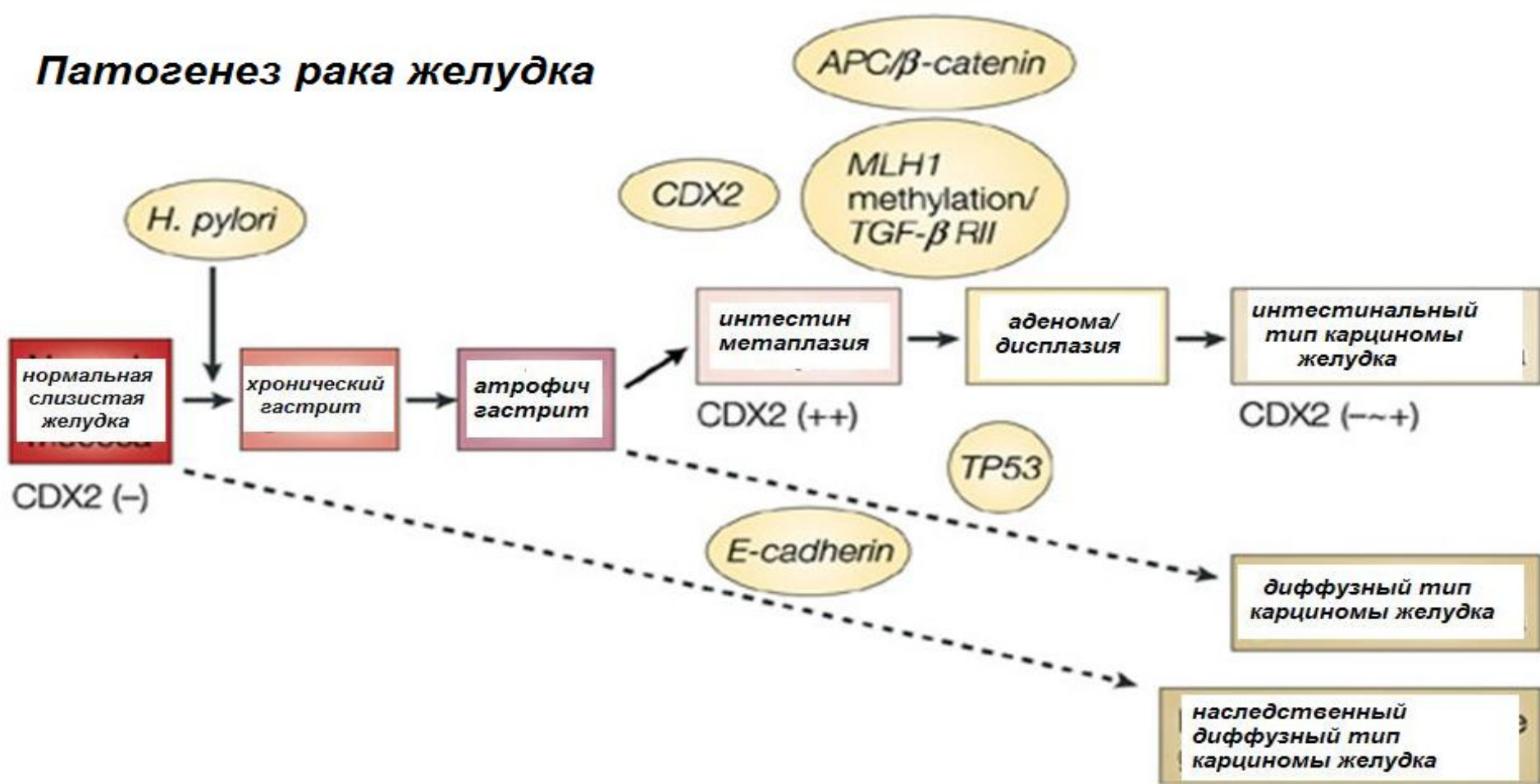
Наследственный синдром	Ген	Частота	Возможные опухоли
Наследственный диффузный рак желудка	<i>CDH1</i>	До 3% всех опухолей желудка	ранний семейный рак желудка диффузного типа
Синдром Линча	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MLH3</i>		колоректальный семейный рак, но встречаются опухоли желудка
Синдром Ли-Фраумени	<i>TP53</i>	менее 4%	саркомы, рак молочной железы, опухоли мозга, лейкемии, опухоли коры надпочечников, рак желудка
Синдром Пейтца – Егерса	<i>STK11</i>		опухоли различного типа, в том числе и желудка
Гастроинтестинальный полипоз	<i>SMAD4, BMPR1A</i>	до 25% случаев	рак желудка
Синдром Коудена	<i>PTEN</i>		опухоли различного типа, в том числе и желудка







# Патогенез рака желудка



**Спорадический рак инициируется накоплением молекулярных повреждений в геноме соматических клеток определенных тканей и органов в процессе жизнедеятельности человека или под влиянием канцерогенных агентов.**

*H. Pylori*

нормальная слизистая желудка

гастро-эзофагеальный рефлюкс

t(11;18)

зависимая от возраста пролиферация В-лимфоцитов

хронический гастрит

атрофический гастрит

интестинальная метаплазия

дисплазия

экспрессия cdx1/cdx2  
гиперметилирование ДНК  
ацетиллирование гистонов  
редукция теломер

рефлюкс эзофагит

интестинальная метаплазия

дисплазия

t(1;14)  
t(14;18)  
мутации /  
метилование генов -  
супрессоров опухолевого  
роста

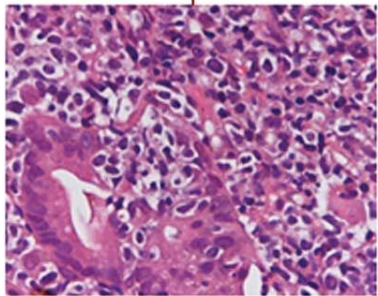
APC мутации  
MLH1 метилирование

метилование  
CDH1 (E-cadherin)

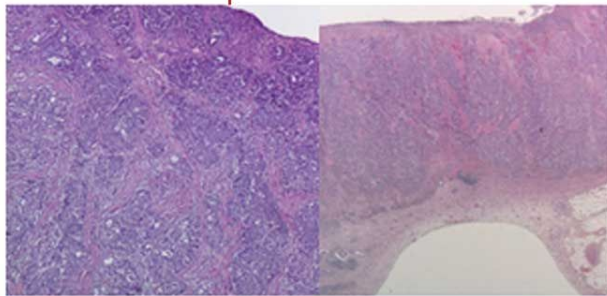
зависимая от возраста пролиферация В-лимфоцитов

MLH1, COX2 метилирование  
ErbB2 амплификация

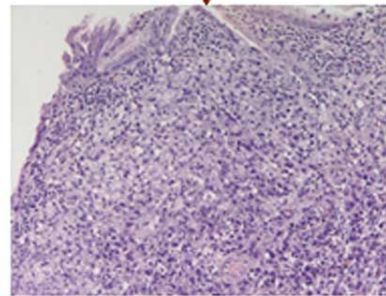
мутации TP53



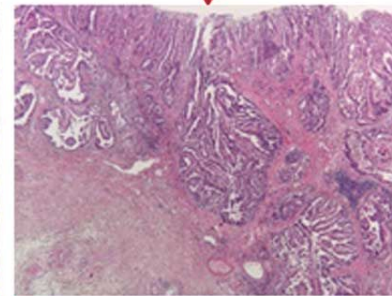
**MALT lymphoma**  
(1% of B-cell LNH)



**Интестинальный тип рака желудка не кардиальный (60%)**

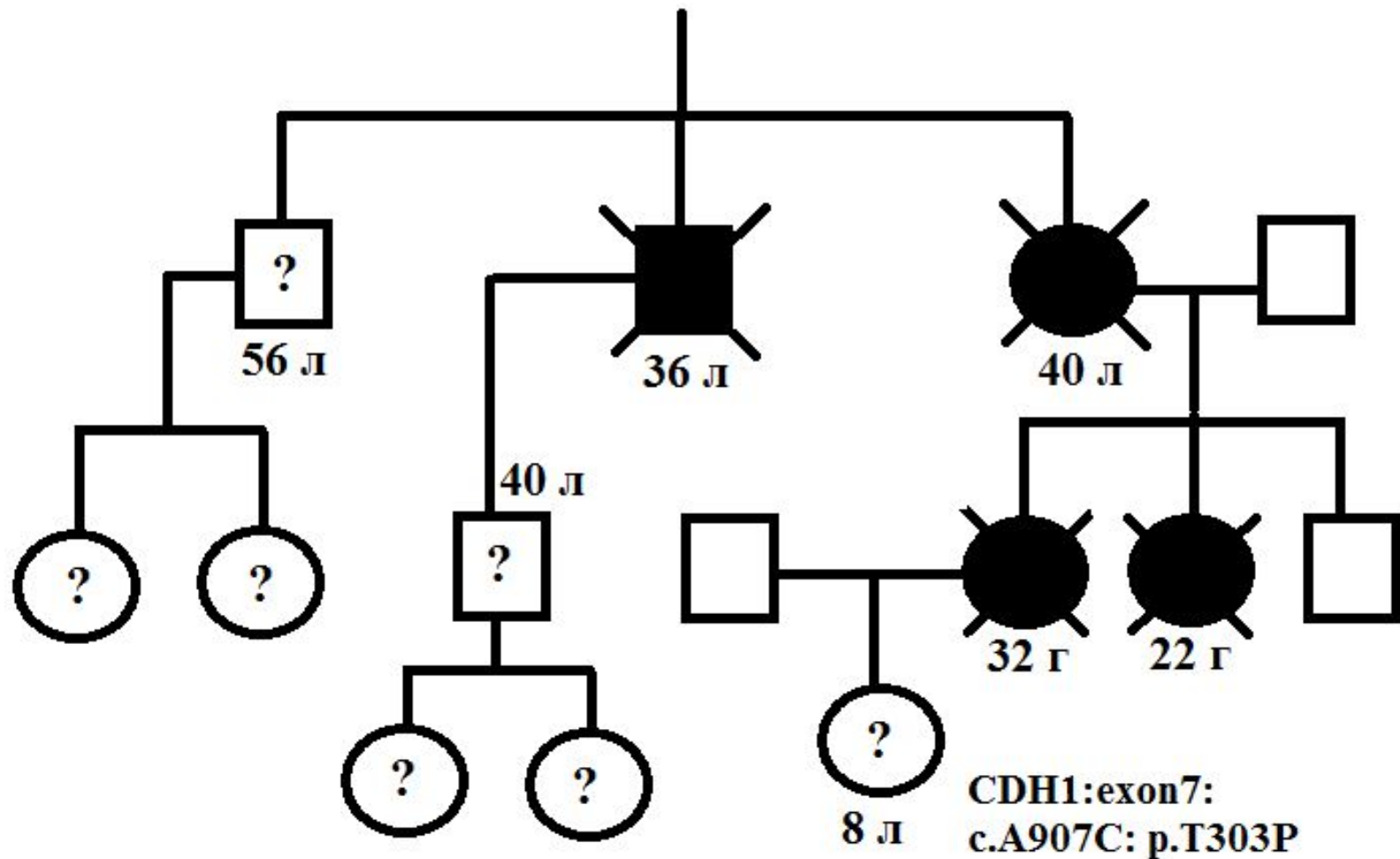


**Диффузный тип рака желудка не кардиальный (30%)**  
[наследственный 1-3%]



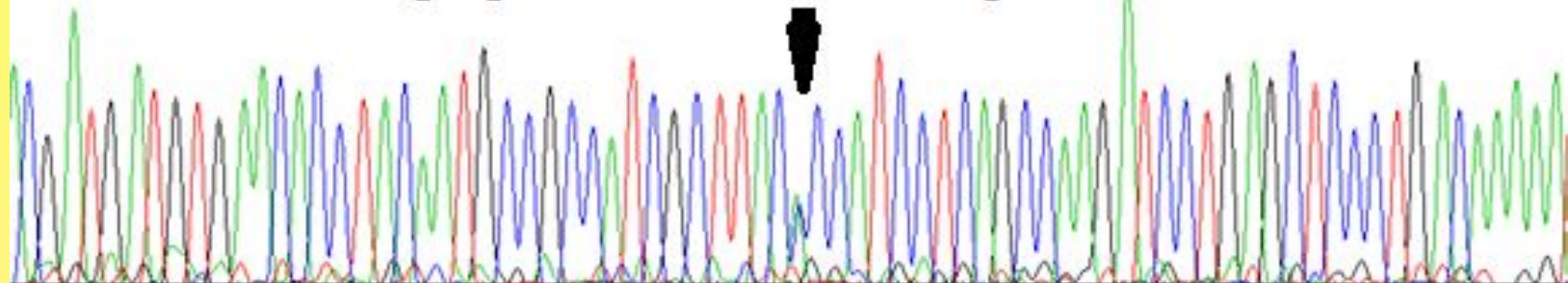
**Кардиальный тип рака желудка (7-9%)**

**Аденокарцинома (90% рака желудка)**



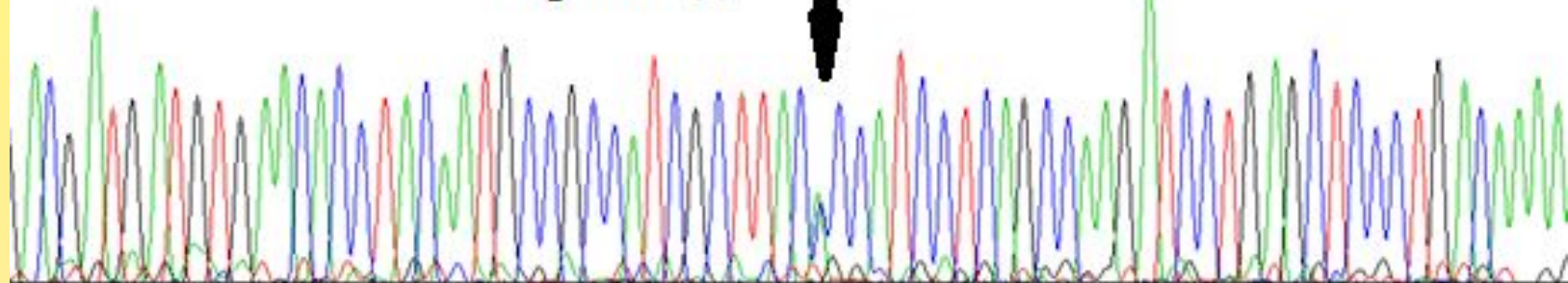
100 110 120 130 140 150 160  
ACG ATG ATG TGA AACACCTACAATG CCGCCATCGCTTACCCCA TCCTCAGCCAAG ATCCTG AGCTCCCTG AAAAA

**парафиновый блок матери**



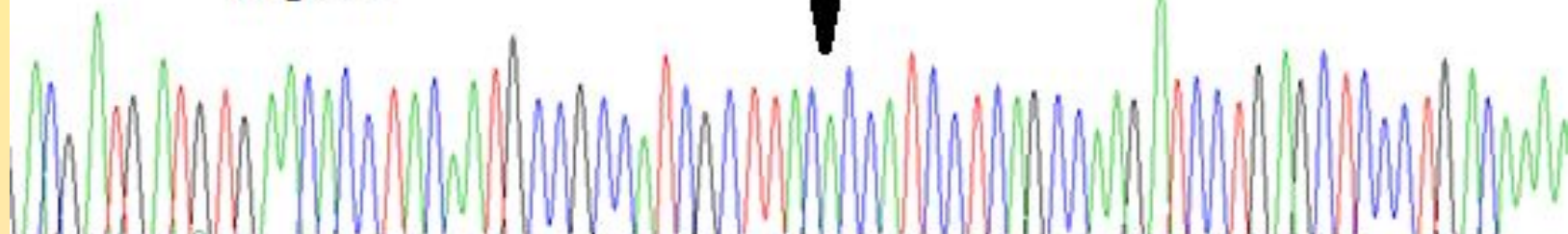
100 110 120 130 140 150 160  
ACG ATG ATG TGA AACACCTACAATG CCGCCATCGCTTACCCCA TCCTCAGCCAAG ATCCTG AGCTCCCTG AAAAA

**пробанд**



100 110 120 130 140 150 160 17  
ACG ATG ATG TGA AACACCTACAATG CCGCCATCGCTTACACCA TCCTCAGCCAAG ATCCTG AGCTCCCTG AAAAA

**норма**



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

