

ФГБОУ ВО «ПГМУ им. ак. Е.А.ВАГНЕРА» Минздрава
России

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом

КАНЦЕРОГЕНЕЗ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Выполнила: студентка 604 группы
лечебного факультета Л.А.Невьянцева

Пермь, 2017

КАНЦЕРОГЕНЕЗ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Характеризуется накоплением мутаций в генах, контролирующих рост и дифференцировку эпителиальных клеток, что приводит к их генетической нестабильности.

Частота спонтанных мутаций в нормальных соматических клетках чрезвычайно низка.

Злокачественная трансформация происходит в условиях сочетания ряда генетических изменений, которые характерны для клеток с мутаторным фенотипом.

Формирование мутаторного фенотипа происходит при активации онкогенов, кодирующих белки, которые участвуют в процессах деления и дифференцировки клеток. Параллельно происходит инактивация генов-супрессоров, ответственных за синтез белков, ингибирующих эти процессы и участвующих в апоптозе. Формирование мутаторного фенотипа сопровождается нарушением механизма, исправляющего ошибки синтеза или повреждения ДНК.

ЭТАПНОСТЬ КАНЦЕРОГЕНЕЗА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

накопления приобретенных генетических и
эпигенетических изменений



трансформация нормальных эпителиальных
клеток в инвазивную карциному



метастатический рак

ЭТИОЛОГИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Генетическая
нестабильность

Эпигенетическая
нестабильность

Накопление мутаций
в специфических
генах с нарушением
регуляции
сигнальных путей

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

Хромосомная
нестабильность
(Chromosomal
instability (CIN))

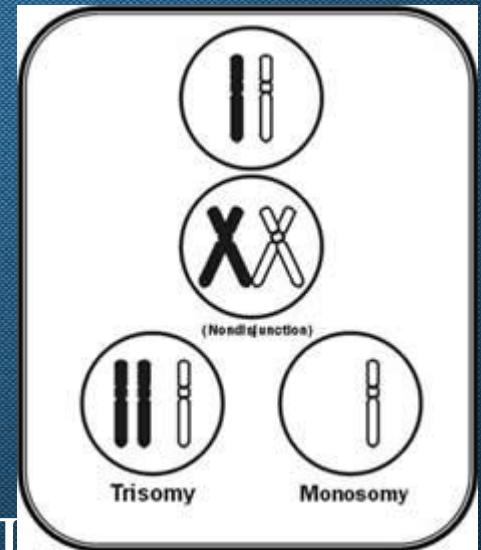
Микросателлитная
нестабильность
(Microsatellite
instability (MSI))

ХРОМОСОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

Наиболее распространенная форма геномной нестабильности.

Диагностируется как наличие анеуплоидии.

Определяется по множественным хромосомным изменениям или структурным aberrациям кариотипа.



МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

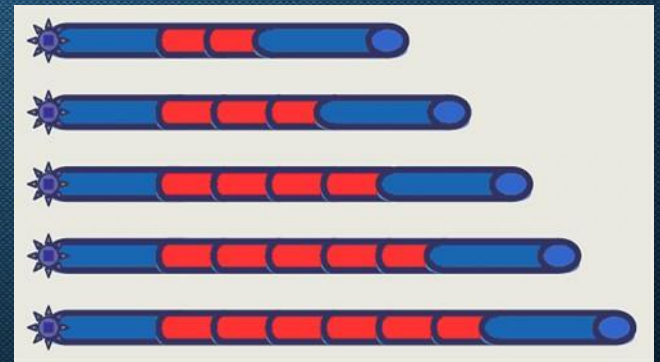
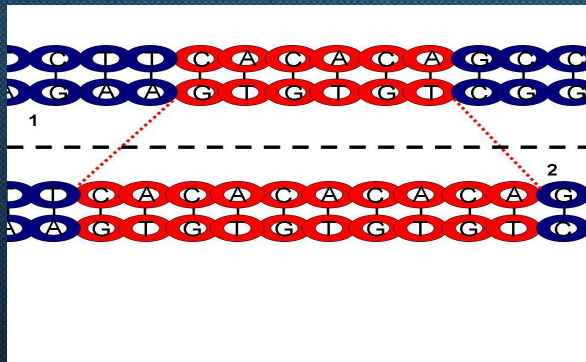
Инактивация семейства генов репарации ДНК (DNA MisMatch Repair – MMR).

Мутации накапливаются со значительно большей скоростью, чем в нормальном состоянии.

Неспособность к репарации неспаренных оснований ДНК определяется по длине микросателлитов ДНК.

Полиморфные последовательности ДНК, длиной в 15 пар оснований, которые могут повторяться 1530 раз и распределены по всему геному.

Длина их при КРР различается между опухолевыми клетками и нормальными клетками толстой кишки у одного и того же пациента.



СИСТЕМА РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК

Mismatch repair system (MMR).

Ответственна за распознавание и удаление неправильно спаренных оснований, образованных в результате ошибок в процессе репликации ДНК.

Включает в себя 6 генов: MSH2, MLH1, PMS2, MSH3, MSH6 и MLH3.

ПРОЦЕСС РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК

распознавание белковым комплексом MSH неправильно
спаренных оснований



присоединение к нему белков MLH1/PMS2 и MLH1/MLH3



привлечение экзо- и эндонуклеаз



удаление измененного участка ДНК



рекрутирование факторов репликации



восстановление нуклеотидной последовательности цепи
ДНК

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ РЕПАРАЦИИ НЕСПАРЕННЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК

Приводят к образованию мутаций
со сдвигом рамки считывания, что
характеризуется ранним
появлением стоп-кодона и
инактивацией гена.

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

гиперметирирова
ние промоторных
участков генов,
содержащих
CpG-островки

CIMP –
CpG
-island
methyla
tor
phenoty
pe

тотальное
гипометирирова
ние экзонных и
интронных
участков генов

ЭПИГЕНЕТИЧЕСКАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ

В генетических локусах опухолевых клеток КРР уровни глобального метилирования более низкие по сравнению с нормальными тканями.

В микросателлитностабильных опухолях уровни глобального метилирования ниже, чем в MSI опухолях.

У опухолей с высоким уровнем гипометилирования число хромосомных локусов с утратой гетерозиготности увеличено по сравнению с опухолями КРР без глобального гипометилирования.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИГНАЛЬНЫХ ПУТЯХ КАК МАРКЕРЫ МАЛИГНИЗАЦИИ

Накопление мутаций в специфических генах ведет к нарушению регуляции сигнальных путей, контролируемых ключевые процессы канцерогенеза. Наиболее изучены: WNT, TGF β , EGFR, MAPK и PI3K, регулирующие клеточную пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, ангиогенез и инвазию.

КАНОНИЧЕСКИЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT

Регулирует эмбриональное развитие и дифференцировку клеток многих органов и отвечает за билатеральную симметрию организма.

Назван по имени одного из лигандов, активирующего путь.

Слияние названий двух генов – **Wg + Int**.

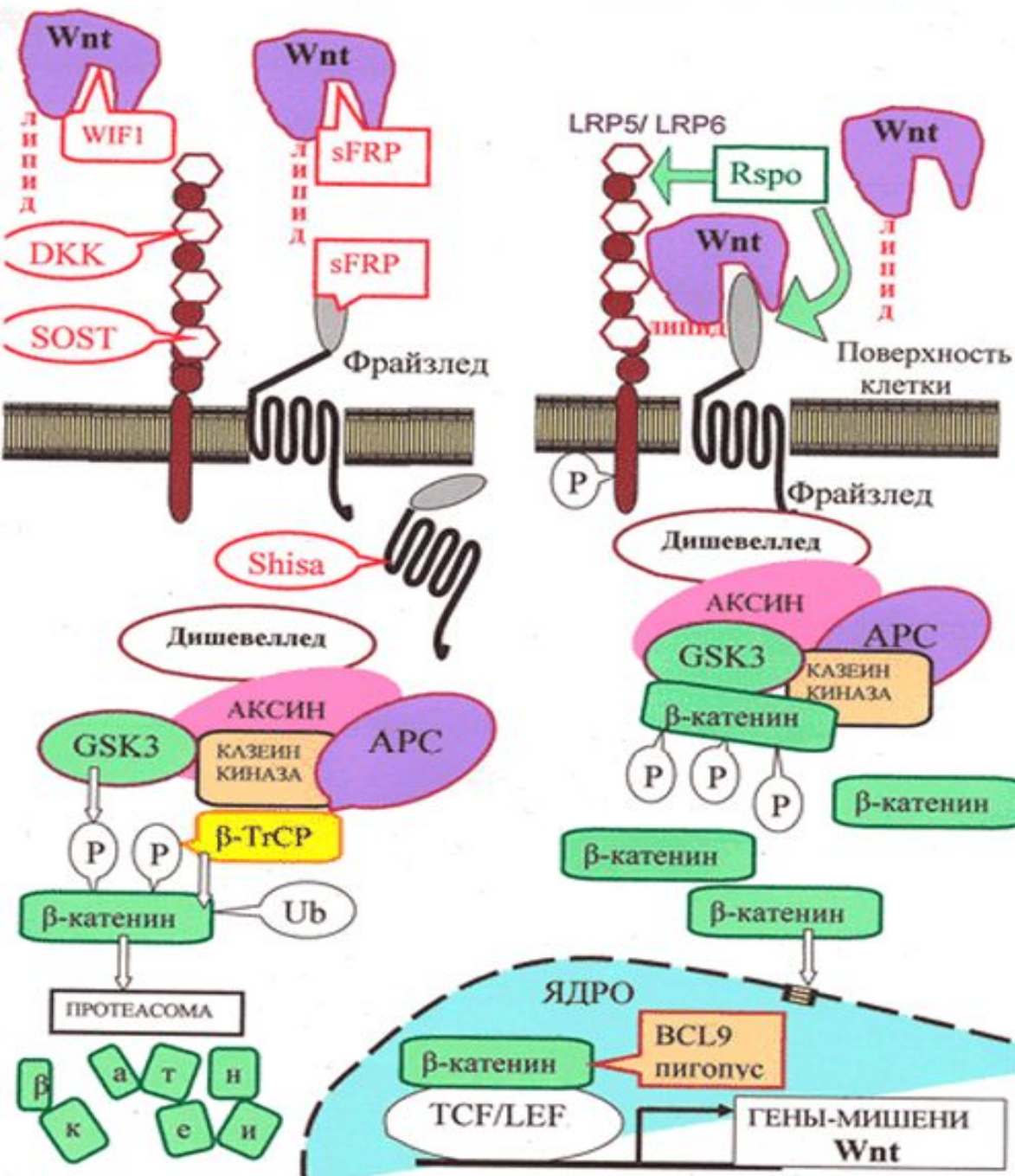
Прототип гена был открыт у дрозофилы, где мутация в гене *Wg* (*wingless*) подавляла развитие крыльев. Гомологичный ген у позвоночных – *Int* – связан с развитием раковых опухолей.

У взрослых особей нарушения Wnt-пути ведут к повышенному риску раковых заболеваний.

Важна роль компонентов Wnt в пролиферации и дифференциации стволовых клеток.

Сигнал Wnt подавлен

Сигнал Wnt активирован



КАНОНИЧЕСКИЙ СИГНАЛЬНЫЙ ПУТЬ WNT

- «Рабочее тело» - β -катенин.
- Взаимодействие Wnt и рецепторов LRP5/6.
- Компоненты Wnt действуют на формирование митотического веретена.
- «Wnt-сигнализация» способствует клеточной пролиферации.

***СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!!!***

