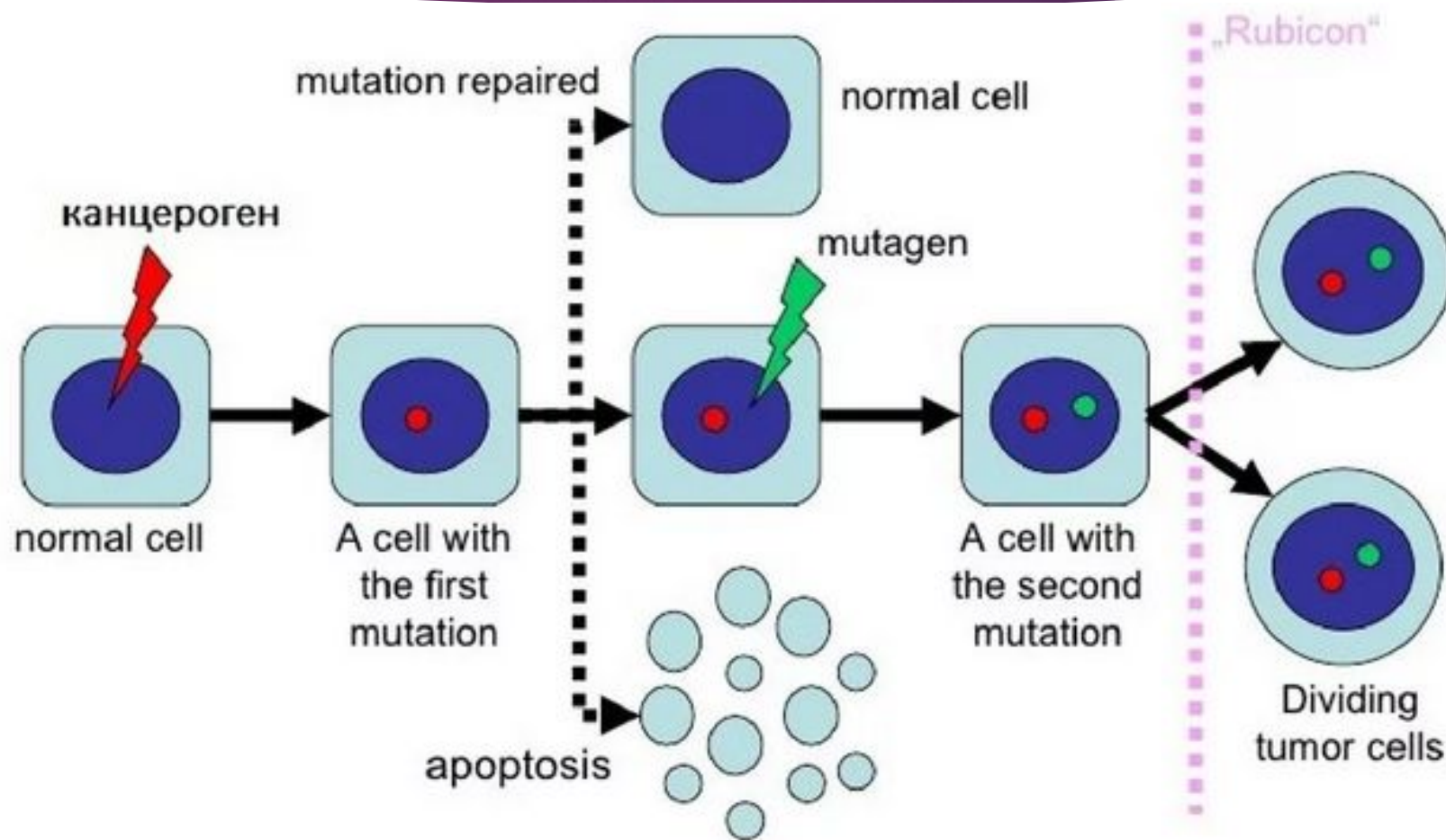
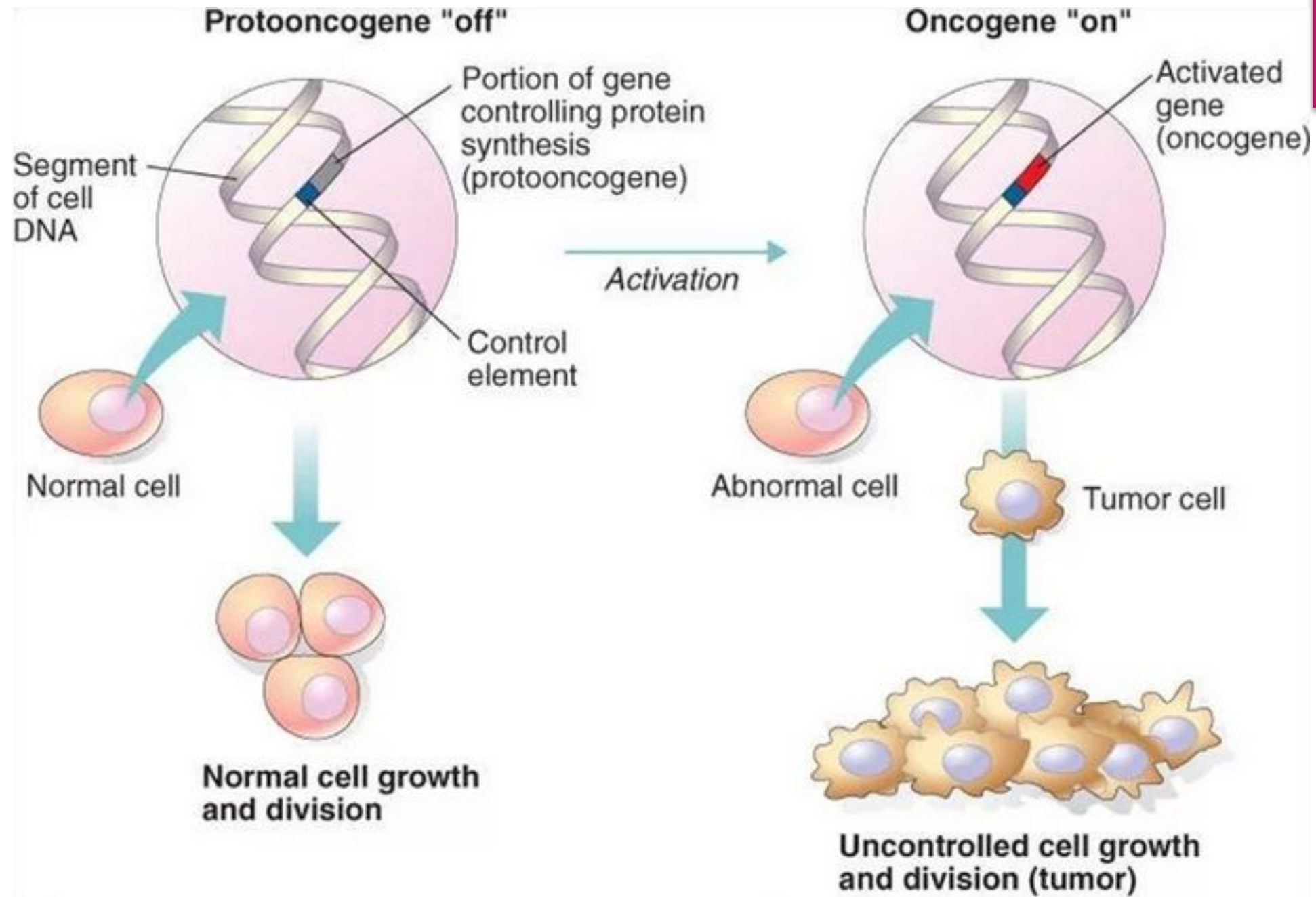


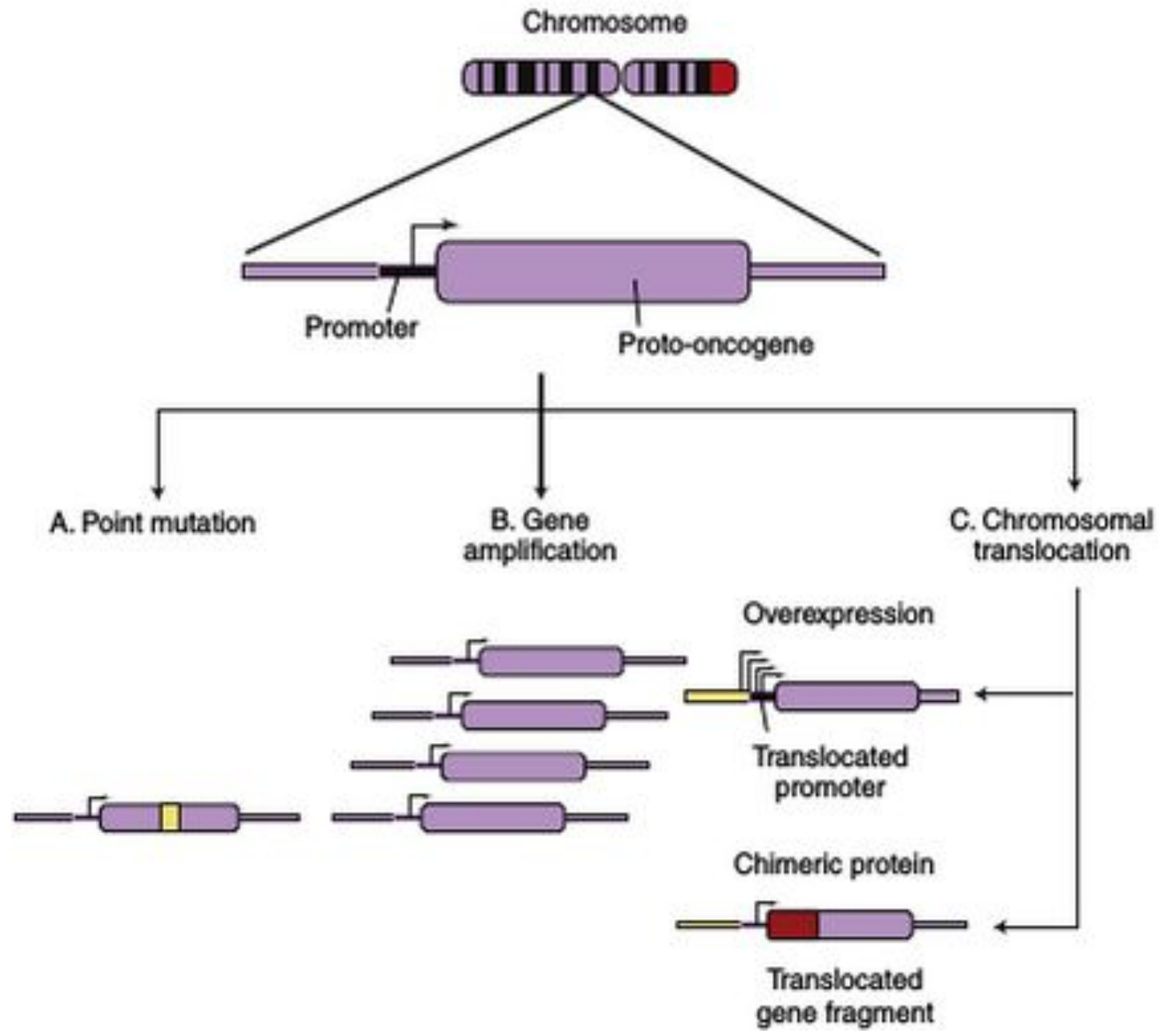
Механизм опухолевой трансформации клетки

АКТИВАЦИЯ ОНКОГЕНА: ПРОТООНКОГЕНЫ, ИХ АКТИВАЦИЯ, ОНКОБЕЛКИ.
ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ.

Опухолевая трансформация клетки







Механизм активации онкогена

Таблица 1. Некоторые изменения протоонкогенов, характерные для новообразований человека.

Протоонкоген	Функция белка	Изменения	Новообразования*
RET (GDNF-R)	рецепторная тирозинкиназа	а) точечные активирующие мутации; б) рекомбинации, образующие химерные гены Ret/ptc, кодирующие постоянно активированный рецептор	синдромы множественных эндокринных неоплазий (MEN2a, MEN2b), медуллярный* и папиллярный раки щитовидной железы
ERBB1 (EGF-R)	рецепторная тирозинкиназа	амплификация и гиперэкспрессия гена	глиобластомы и другие нейрогенные опухоли
ERBB2 (HER2)	рецепторная тирозинкиназа	амплификация и/или гиперэкспрессия гена	рак молочной железы
PDGF-Rb	рецепторная тирозинкиназа	хромосомные транслокации, образующие химерные гены TEL/ PDGF-Rb, CVE6/PDGF-Rb, кодирующие постоянно активированные рецепторы	хронический миеломоноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз
SRC	нерецепторная тирозинкиназа	мутации в кодоне 531, отменяющие негативную регуляцию киназной активности	часть опухолей толстого кишечника на поздних стадиях
K-RAS, N-RAS, H-RAS	участвует в передаче митогенных сигналов и регуляции морфогенетических реакций	мутации в кодонах 12,13,61, вызывающие образование постоянно активированной GTP-связанной формы Ras	60-80% случаев рака поджелудочной железы; 25-30% различных солидных опухолей и лейкозов
PRAD1/циклинD1	регулирует клеточный цикл	амплификация и/или гиперэкспрессия гена	рак молочной и слюнных желез
C-MYC	фактор транскрипции, регулирует клеточный цикл и активность теломеразы	а) хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль регуляторных элементов генов иммуноглобулинов; б) амплификация и/или гиперэкспрессия гена; мутации, стабилизирующие белок	а) лимфома Бэркита б) многие формы новообразований
CTNNB1 (б-катенин)	а) транскрипционный фактор, регулирует c-MYC и циклин D1; б) связываясь с кадхерином, участвует в образовании адгезионных контактов	мутации, увеличивающие количество несвязанного с E-кадхерином б-катенина, который функционирует как транскрипционный фактор	наследственный аденоматозный полипоз толстой кишки; различные формы спорадических опухолей
BCL2	подавляет апоптоз, регулируя проницаемость митохондриальных и ядерных мембран	хромосомные транслокации, перемещающие ген под контроль регуляторных элементов генов иммуноглобулинов	фолликулярная лимфома
ABL	регулирует клеточный цикл и апоптоз	хромосомные транслокации, ведущие к образованию химерных генов BCR/ABL, продукты которых стимулируют пролиферацию клеток и подавляют апоптоз	все хронические миелоидные лейкозы, часть острых лимфобластных лейкозов
MDM2	инактивирует p53 и pRb	амплификация и/или гиперэкспрессия гена	часть остеосарком и сарком мягких тканей

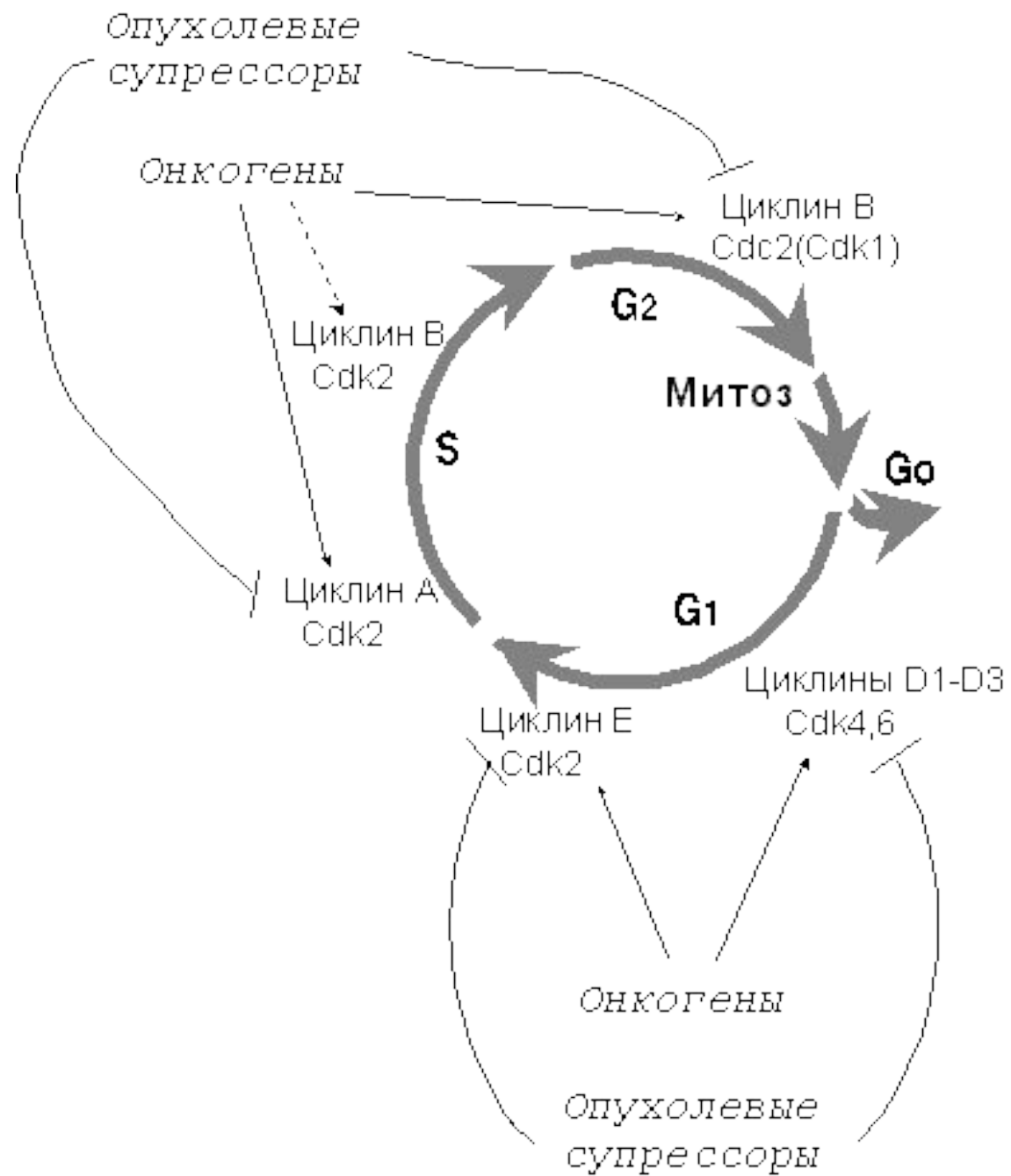


Таблица 2. Формы опухолей человека, возникающие при инактивации некоторых опухолевых супрессоров и мутаторных генов.

Ген	Функция белка	Новообразования*
p53	транскрипционный фактор; регулирует клеточный цикл и апоптоз, контролирует целостность генома	синдром Ли-Фраумени и большинство форм sporadических опухолей
INK4a-ARF	ингибирование Cdk4**, активация p53**	наследственные меланомы и многие sporadические опухоли
Rb	контролирует вход в S-фазу, регулируя активность фактора транскрипции E2F	наследственные ретинобластомы и многие формы sporadических опухолей
TbR-II	рецептор второго типа для цитокина TGF-b	наследственные и sporadические раки толстой кишки
SMAD2, SMAD 3	передают сигнал от активированных рецепторов TGF-b к Smad4	рак толстой кишки, легкого, поджелудочной железы
SMAD4/DPC4	транскрипционный фактор; опосредует действие цитокина TGF-b, приводящее к активации ингибиторов Cdk - p21WAF1, p27KIP1, p15INK4b	ювенильный гамартоматозный полипоз желудка и кишечника; различные формы sporadических опухолей
E-кадгерин	участвует в межклеточных взаимодействиях; инициирует передачу сигналов, активирующих p53, p27KIP1	наследственные раки желудка и многие формы sporadических опухолей
APC	связывает и разрушает цитоплазматический b-катенин, препятствует образованию транскрипционных комплексов b-катенин/Tcf	наследственный аденома-тозный полипоз и sporadические опухоли толстой кишки
VHL	подавляет экспрессию гена VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) и других генов, активируемых при гипоксии	синдром фон Хиппеля-Линдау (множественные гемангиомы); светлоклеточные карциномы почки
WT1	транскрипционный фактор; связываясь с p53, модулирует экспрессию p53-респонсивных генов	наследственные нефробластомы (опухоль Вилмса)
PTEN/MMAC1	фосфатаза; стимулирует апоптоз, подавляя активность PI3K-PKB/Akt сигнального пути	болезнь Коудена, (множественные гамартомы); многие sporadические опухоли
NF1 (нейрофибромин)	белок семейства GAP; переводит онкоген gas из активной в неактивную форму	нейрофиброматоз первого типа
NF2(мерлин)	участвует во взаимодействиях мембраны с цитоскелетом	нейрофиброматоз второго типа; sporadические менингиомы, мезотелиомы и др. опухоли
BRCA1	повышает активность p53 и других факторов транскрипции, связываясь с RAD51 участвует в узнавании и/или репарации повреждений ДНК	наследственные опухоли молочной железы и яичников; различные формы sporadических опухолей
BRCA2	транскрипционный фактор с активностями гистоновой ацетилаз; связываясь с RAD51 участвует в репарации ДНК	наследственные опухоли молочной железы и яичников; различные формы sporadических опухолей
MSH2, MLH1, PMS1, PMS2	репарация неспаренных участков ДНК (mismatch repair)	неполипозный рак толстой кишки и яичников; многие sporadические опухоли