

Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
Кафедра общей, биоорганической и биологической химии

# ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСРЕДСТВОМ ИНГИБИРОВАНИЯ СИГНАЛИНГА

## FGFR3

Докладчик:  
студент 3 курса  
Р.М. Беридзе

Научные руководители:  
д.м.н., профессор А.И. Грицук  
к.б.н., доцент А.Н. Коваль

Оренбург, 2018



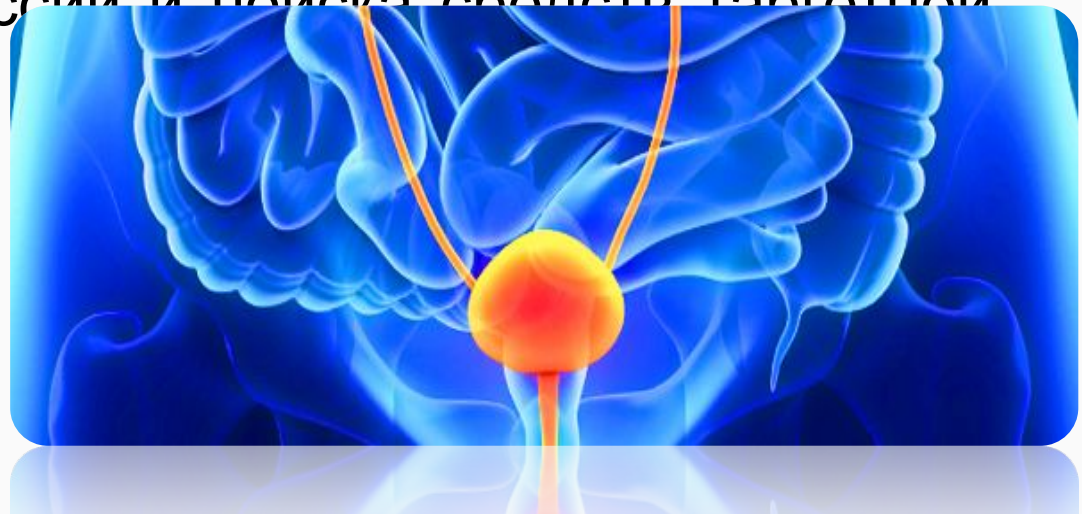
# Актуальность

Рак мочевого пузыря (РМП):

- в структуре онкологических заболеваний РМП занимает **8-е место**. На 100 тыс. человек приходится 12 тыс. мужчин и 2 тыс. женщин, заболевших РМП. Пик заболеваемости приходится на 7-ое десятилетие жизни.

**- За последние 10 лет прирост составил 20%;**

- в связи с этим имеется насущная необходимость исследования молекулярных механизмов опухолевой прогрессии и поиска средств таргетной терапии.



# A.M. Romanenko, Anna Kakehashi, Keiichirou Morimura, Hideki Wanibuchi, Min Wei, Alexander Vozianov and Shoji Fukushima.

*Carcinogenesis* vol.30 no.11 pp.1821–1831, 2009  
doi:10.1093/carcin/bgp193  
Advance Access publication July 30, 2009

## REVIEW

### Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident

Alina Romanenko, Anna Kakehashi<sup>1</sup>, Keiichirou Morimura<sup>1</sup>, Hideki Wanibuchi<sup>1,\*</sup>, Min Wei<sup>1</sup>, Alexander Vozianov<sup>2</sup> and Shoji Fukushima<sup>1,3</sup>

Department of Pathology, Institute of Urology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 9a, Yu. Kotzubinsky Street, 04053 Kiev, Ukraine, <sup>1</sup>Department of Pathology, Osaka City University Medical School, 1-4-3 Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545-8585, Japan and <sup>2</sup>Department of Urology, Institute of Urology, Academy of Medical Sciences of Ukraine, 9a, Yu. Kotzubinsky Street, 04053 Kiev, Ukraine

<sup>3</sup>Present address: Japan Bioassay Research Center, 2445 Hirasawa, Hadano, Kanagawa 257-0015, Japan

\*To whom correspondence should be addressed. Tel: +81 6 6645 3737;  
Fax: +81 6 6646 3093;  
Email: wani@med.osaka-cu.ac.jp

**Urinary bladder urothelium as well as cells in the microenvironment of lamina propria (endothelial elements, fibroblasts and lymphocytes) demonstrate a number of responses to chronic persistent long-term, low-dose ionizing radiation (IR). Thus, oxidative stress occurs, accompanied by up-regulation of at least two**

people continuously living in Cesium 137 (<sup>137</sup>Cs)-contaminated areas of Ukraine, where ecological problems still remain after some 20 years. A series of histological, immunohistochemical and molecular biological investigations were performed for this purpose.

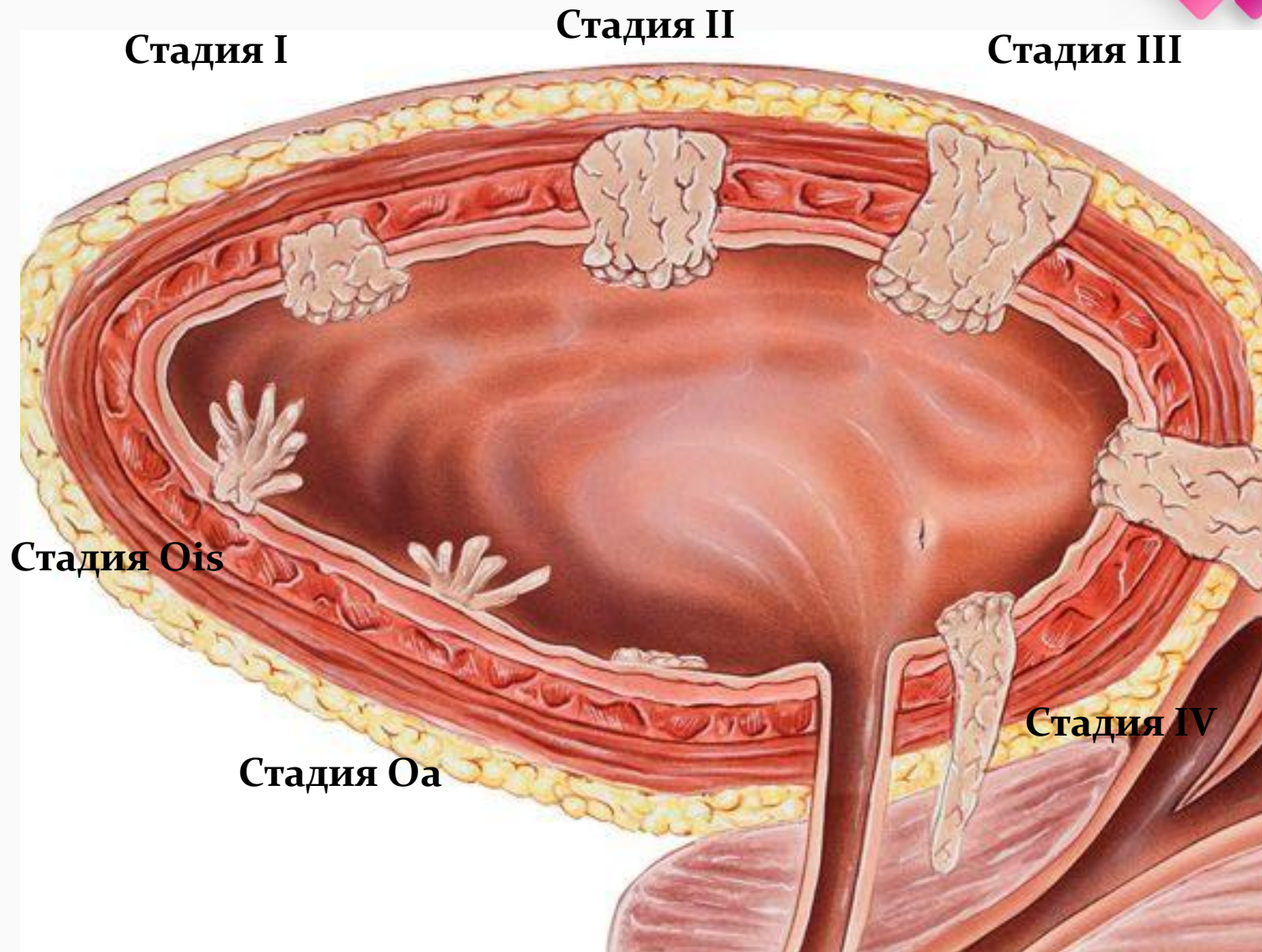
#### *Chernobyl cystitis*

We have documented for the first time that chronic long-term, low-dose IR in parts of the Ukraine leads to development of a previously unknown urinary bladder disease, radiation-induced chronic proliferative atypical cystitis or so-called Chernobyl cystitis (1). This is characterized by multiple areas of dysplasia and carcinoma *in situ* (CIS) of the urinary bladder urothelium in strong association with sclerosis of connective tissue and strongly increased angiogenesis without a marked inflammatory reaction in the propria mucosa.

The incidences of urinary bladder dysplasias and carcinomas in 164 patients living in 5–30 Ci/km<sup>2</sup> (group 1), 0.5–5 Ci/km<sup>2</sup> (group 2) soil contamination areas or non-contaminated areas (group 3) are summarized in Table I. Urinary bladder epithelium biopsied from 131 male patients with BPH from groups 1 and 2 demonstrated multiple areas of dysplasia with strong epithelial abnormalities such as extensive cel-

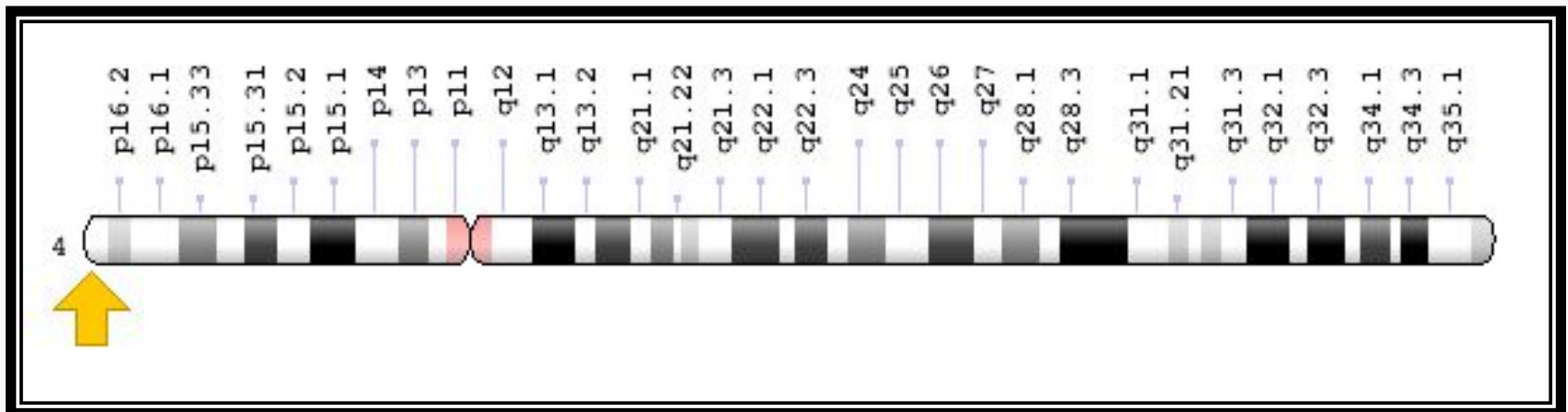


# Стадии рака мочевого пузыря:



# Предмет исследования:

- Наиболее исследуемым онкомаркером при РМП является система сигналинга фактора роста фибробластов (FGF) – его рецепторы (FGFR) и лиганды FGF.
- Молекулярные изменения в генах семейства FGF и/или FGFR становятся причиной мутаций, а ингибирование сигналинга могло бы эффективно блокировать развитие и рост опухоли.





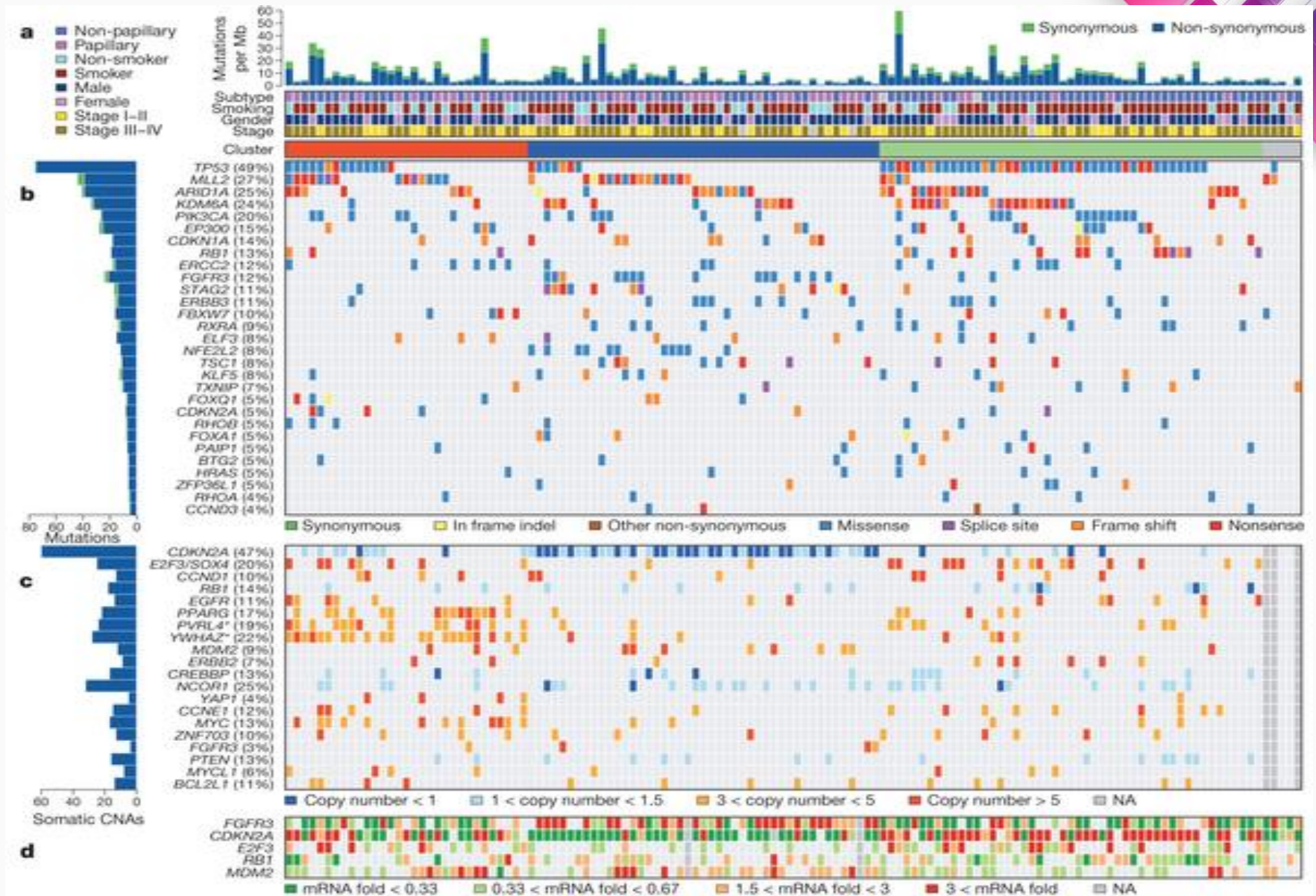
# Материалы и методы исследования:

Материалом для исследования явились публикации, содержащие информацию о рецепторах к фактору роста фибробластов и их роли в возникновении онкологических заболеваний, размещенные в англоязычных ресурсах «**U.S. National Library of Medicine**» и в ряде русскоязычных изданий за период 2009 - 2017 гг.





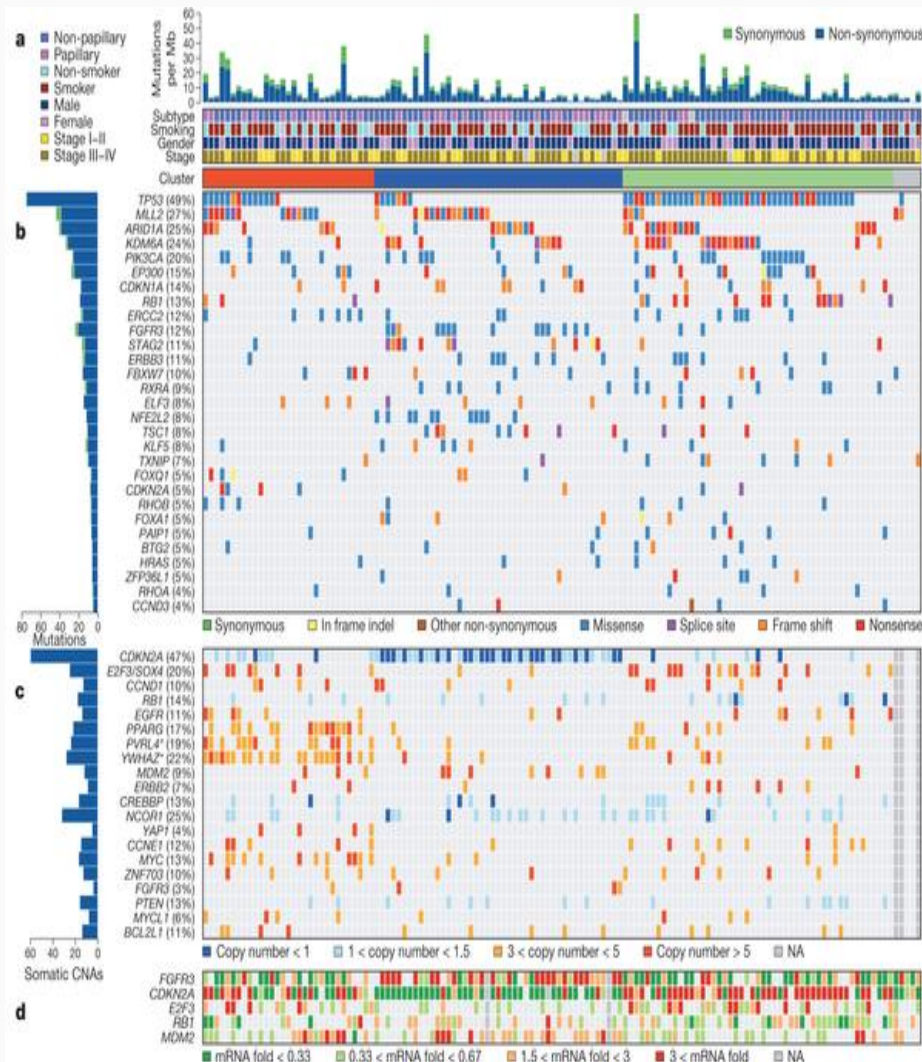
# Геномный «пейзаж» РМП





# Геномный «пейзаж» РМП

J. N. Weinstein, S. P. Lerner (2014)



Было исследовано 272 образца РМП.

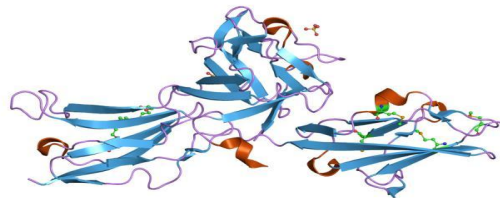
На 1 образец насчитывалось:

- 302 экзонные мутации;
- 204 сегментированные изменения в геномном количестве копий;
- 22 геномные перестройки.

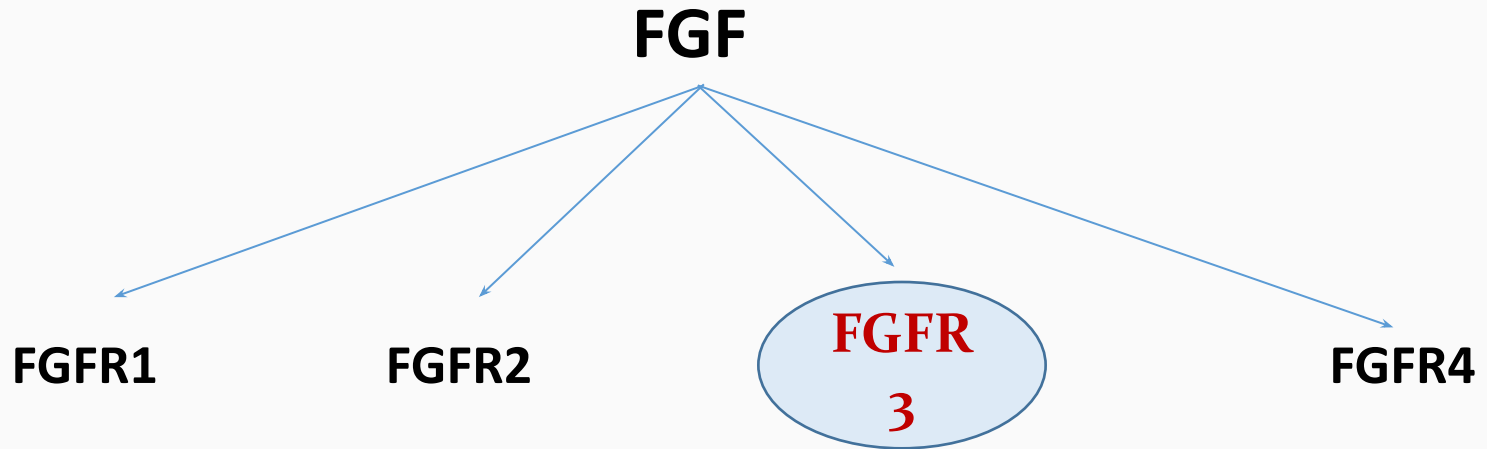
## Семейство FGF:

Включает 22 белковых молекулы, которые по принципу действия делятся на следующие группы:

- лиганды к FGFR: FGF1-10, 16-23;
- лиганды, обладающие ауто- и/или паракринным действием: FGF1-10, 16-18, 20, 22;
- лиганды, функционирующие как гормоны: FGF19, 21, 23;
- факторы, не способные связываться с рецепторами, также известные как FGF-гомологичные факторы: FGF11-14. Они действуют внутри клеток, а также участвуют в регуляции мембранных  $\text{Na}^+$  каналов.



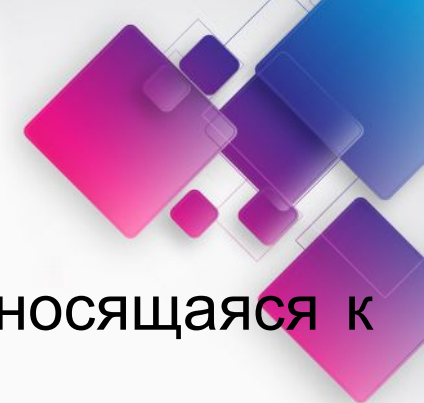
# Семейство FGF



*Нарушение сигналинга **FGF-FGFR** может вести к развитию опухолей.*



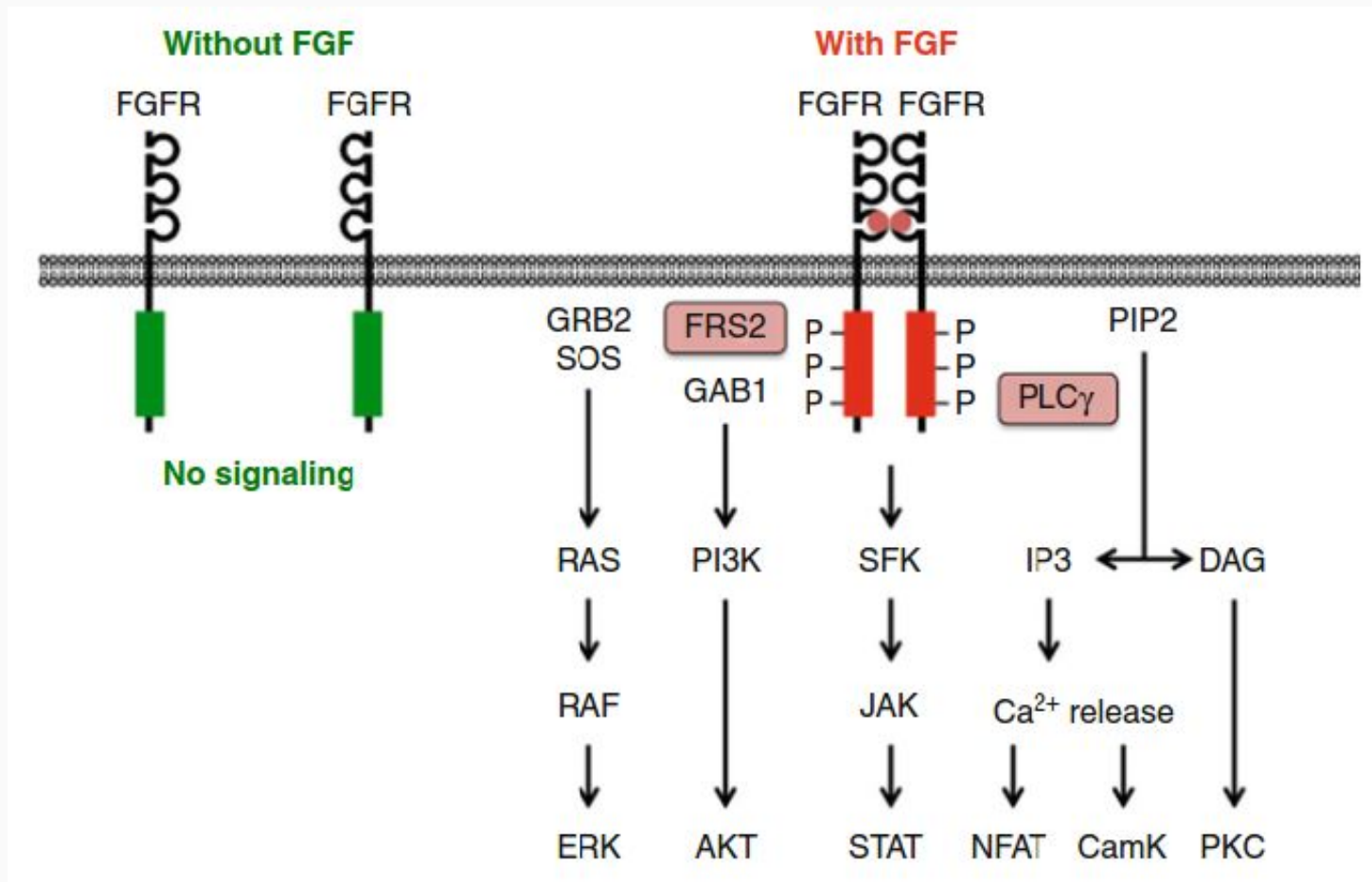
# FGFR3



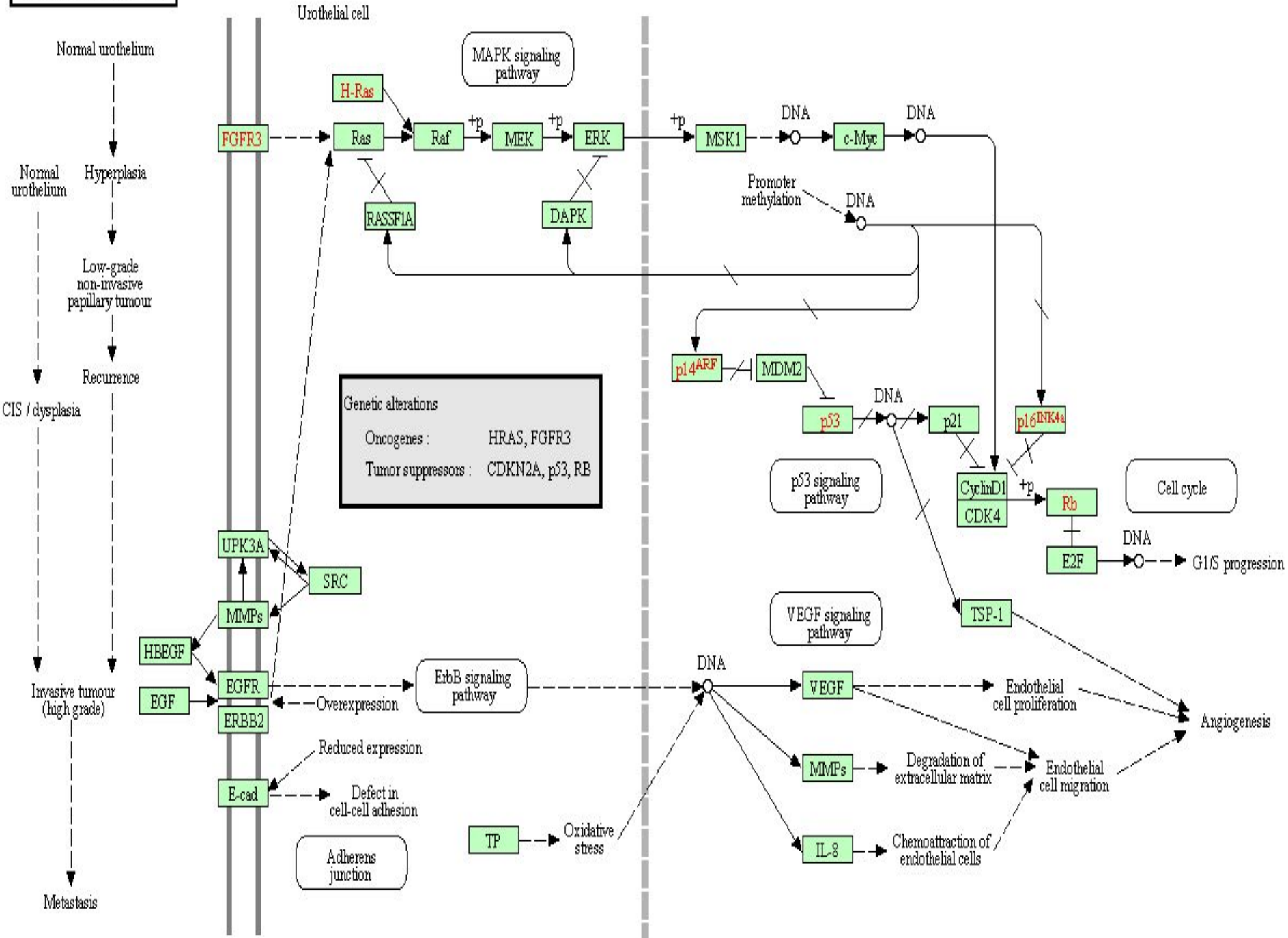
- особенность – двойственность его свойств, относящаяся к обеим его изоформам;
- экспрессия поверхностного FGFR3 в эпителии и его активация соответствующими лигандами, в основном FGF2 и FGF9, ассоциирована с активацией сигналинга STAT1, подавлением деления и инициацией апоптоза, блокирующих рост опухолей;
- обратный эффект FGFR3 наблюдается в клетках, которые подверглись эпителиально-мезенхимальному переходу или в клетках с мутациями в генах, связанных с канцерогенезом. Это приводит к переключению сигнала FGFR3 с классического ингибиторного пути STAT1 на другой внутриклеточный фактор, потенцирующий опухолевую прогрессию.

# FGFR3

Более половины мутаций в FGFR3 приходится на долю полиморфизма **Ser248-249Cys** внеклеточного домена белка и **Tyr373Cys** трансмембранного домена.

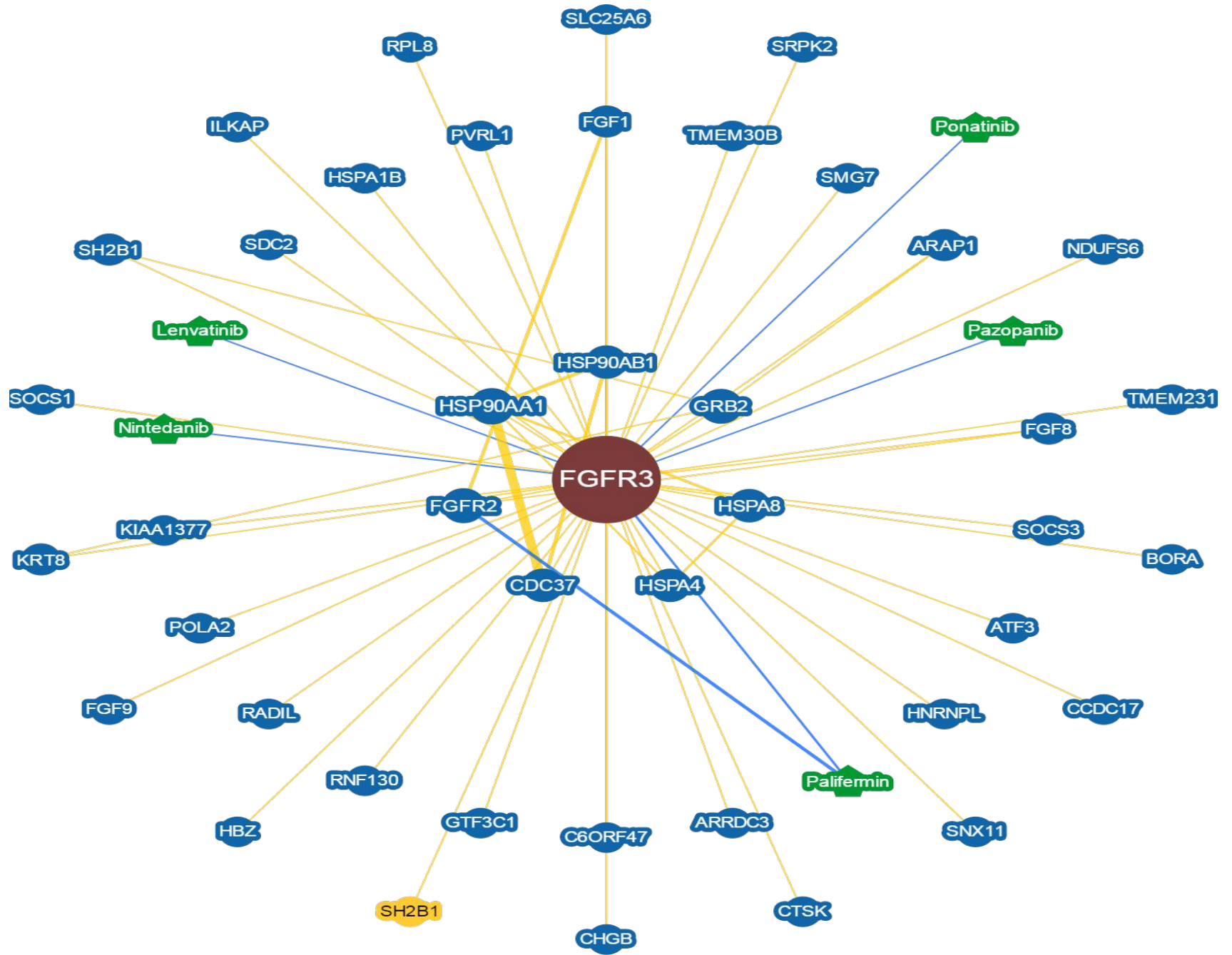


# BLADDER CANCER

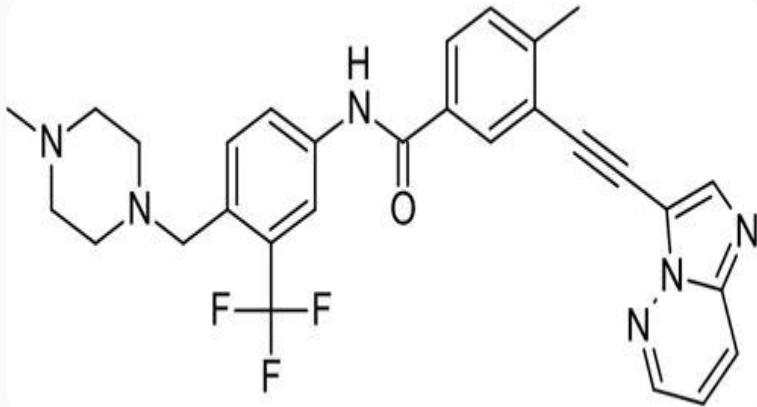




# FGFR3 – мишень лекарственного воздействия



# Ponatinib/Iclusig (Понатиниб/Иclusиг)

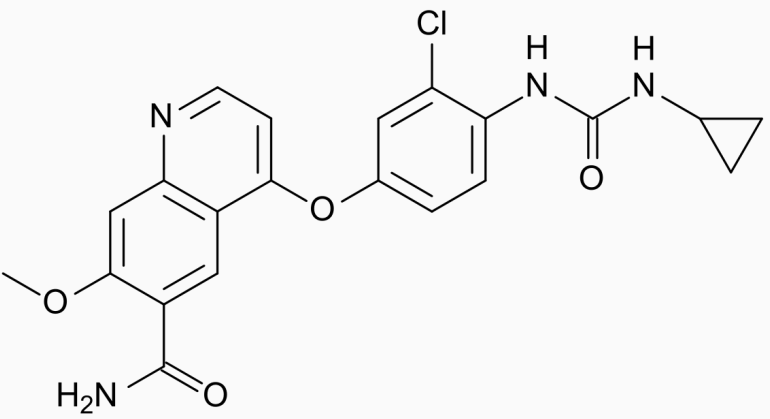


Главной мишенью для активного вещества препарата является VCR-ABL – аномальная тирозинкиназа, являющаяся отличительным признаком ХМЛ и Ph + ОЛЛ.

Механизм действия: угнетает активность протеинкиназы – белка, участвующего в росте и развитии опухолевых клеток.

Данный белок обнаруживается у 95% больных.

# Lenvatinib (Ленватиниб)



Ингибитор тирозинкиназ, подавляющих активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4).

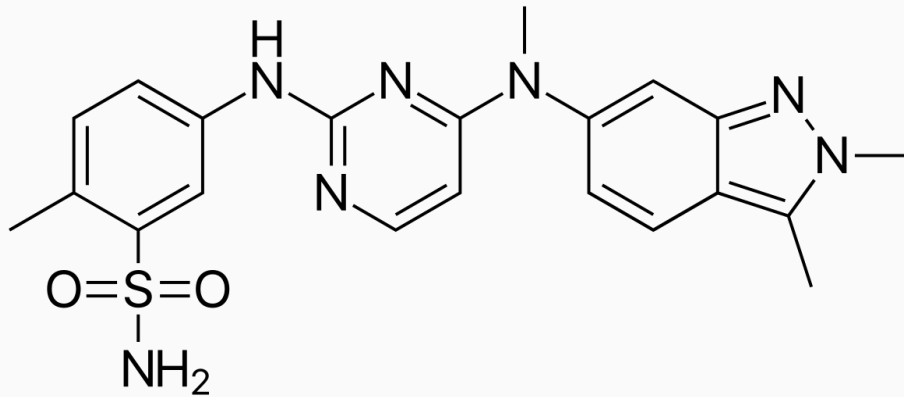
рецепторов избирательно киназную рецепторов



Ленватиниб также ингибирует другие рецепторы тирозинкиназ, участвующих в проангиогенных и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1-4 типов (FGFR 1-4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора



# Разораниб (Пазопаниб)

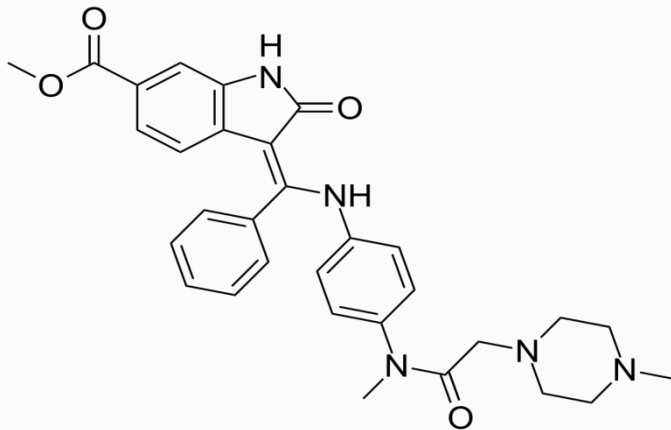


Противоопухолевое средство, связывается с рецепторами эндотелиаль-ного фактора роста сосудов (VEGF) и рецептором фактора роста стволовых клеток.



Пазопаниб ингибирует те же тирозинкиназы, что и Ленватиниб.

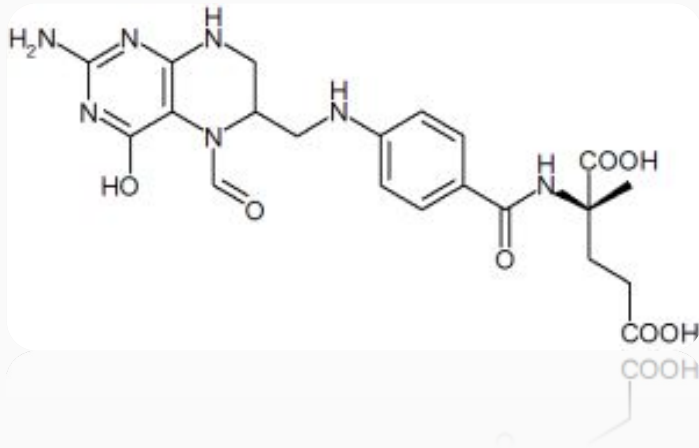
# Nintedanib (Нинтеданиб)



Ингибитор ангиокиназы, блокирует рецепторы фактора роста эндотелия сосудов 1-3 (VEGFR 1-3), рецепторы тромбоцитарного фактора роста альфа и бета и рецепторы фактора роста фибробластов 1-3 (FGFR 1-3).

Нинтеданиб конкурентно взаимодействует с АТФ-связывающим участком этих рецепторов и блокирует

# Palifermin (Палифермин)

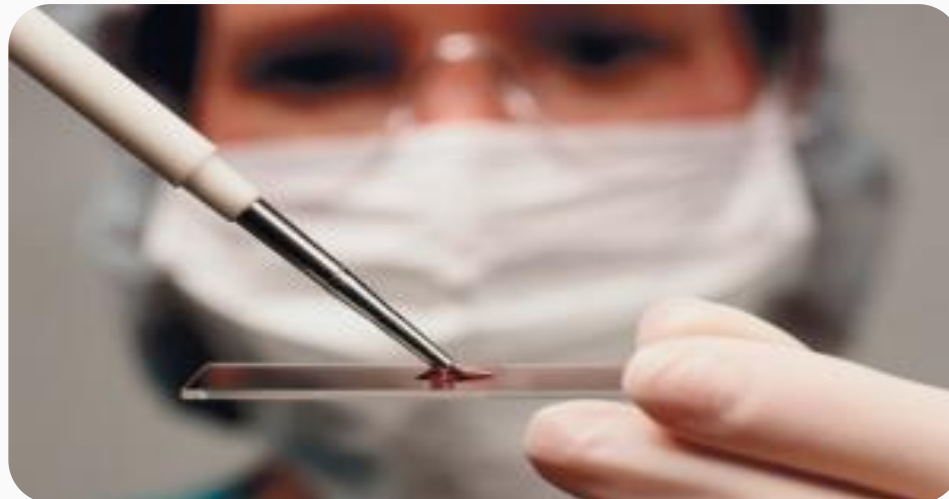


- Палифермин – негликированный 16,3 kD белок, получен из модифицированного штамма E.coli. Штамм E.coli содержит усеченную нуклеотидную последовательность факторов роста кератиноцитов KGF.
- Эндогенный KGF – это паракринный фактор роста, секретируемый мезенхимальными клетками и фибробластами.
- Связывание KGF с рецептором в соседних клетках эпителиальных тканей вызывает пролиферацию и дифференцировку.
- Эндогенный KGF защищает клетки эпителия от повреждения и/или ускорить процесс их восстановления.



# Заключение:

Факторы FGF и их рецепторы потенциально являются клинически значимыми и эффективными маркерами и мишенями, которые можно использовать для терапии или ингибирования прогрессии онкологических заболеваний. Блокирование рецепторов FGFR снижает скорость пролиферации раковых клеток, их выживаемость и устойчивость к химио- и таргетной терапии, замедляет формирование сосудов.





**Спасибо за  
внимание!!!**