

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



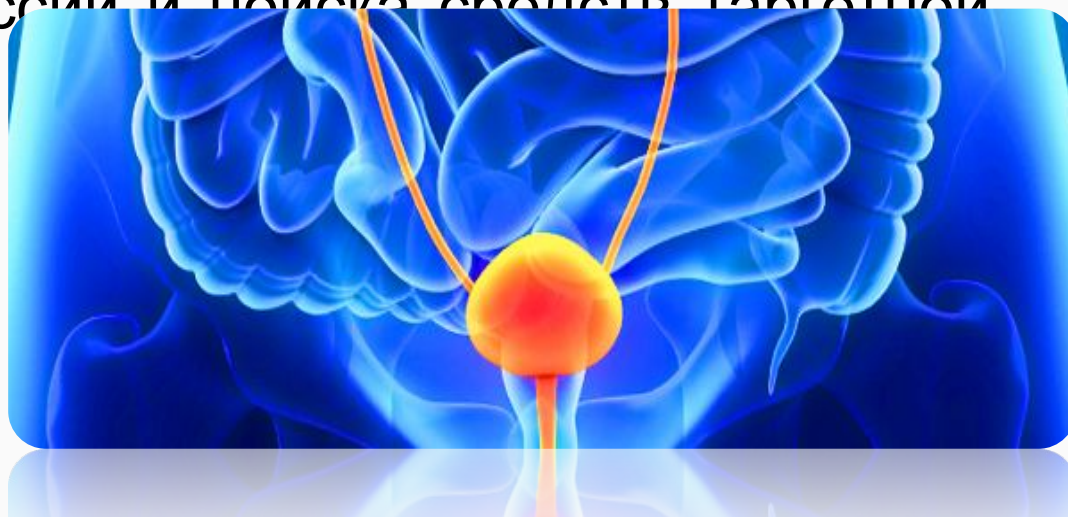
Актуальность

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 Kakehashi¹, Keiichirou Morimura¹, Hideki Wanibuchi^{1,*}, Min Wei¹, Alexander Vozianov² and Shoji Fukushima^{1,3}

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

³Present 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

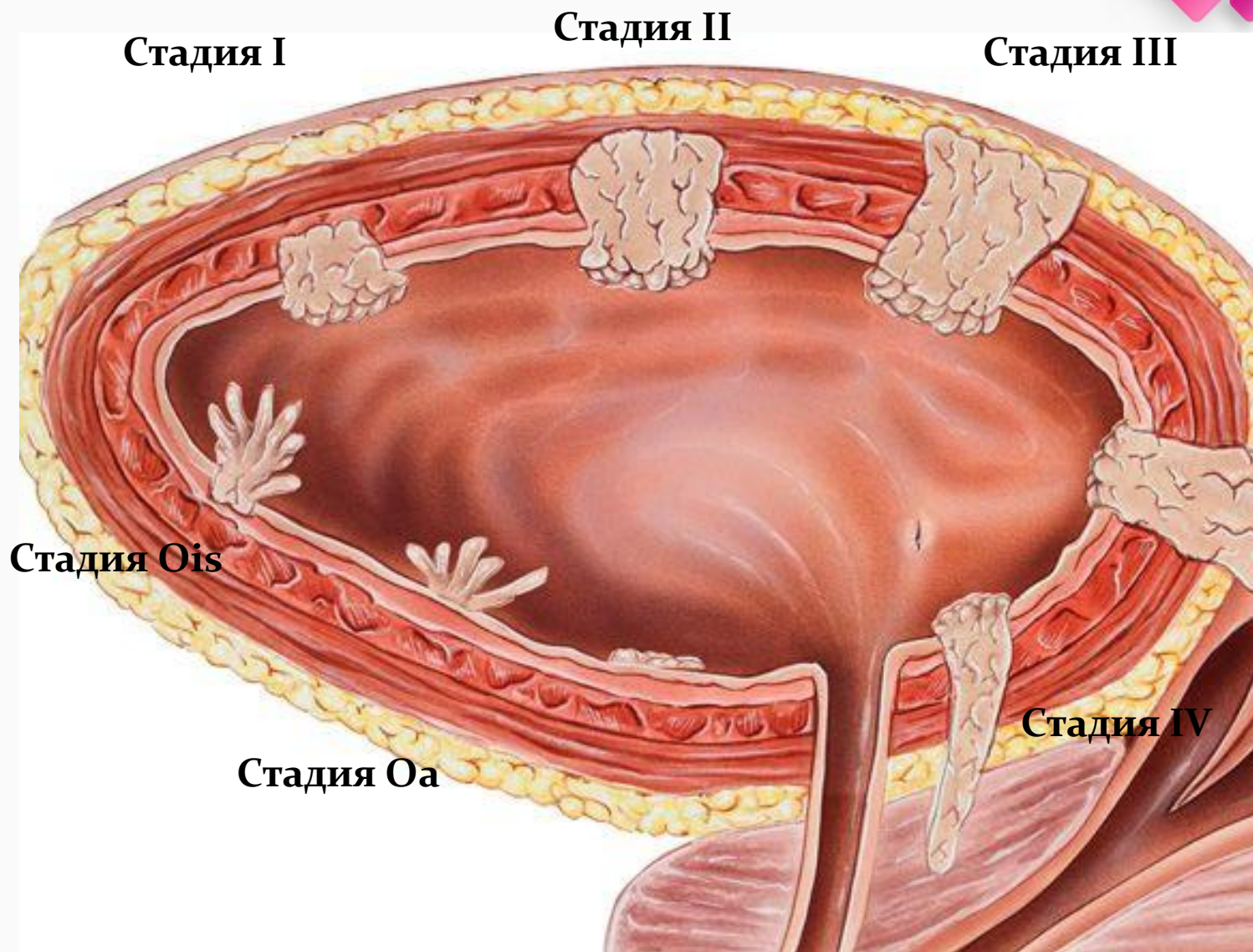
people continuously living in Cesium 137 (¹³⁷Cs)-contaminated areas of Ukraine, where ecological problems still remain after some 20 years. A series of histological, immunohistochemical and molecular biological investigations were performed for this purpose.

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.

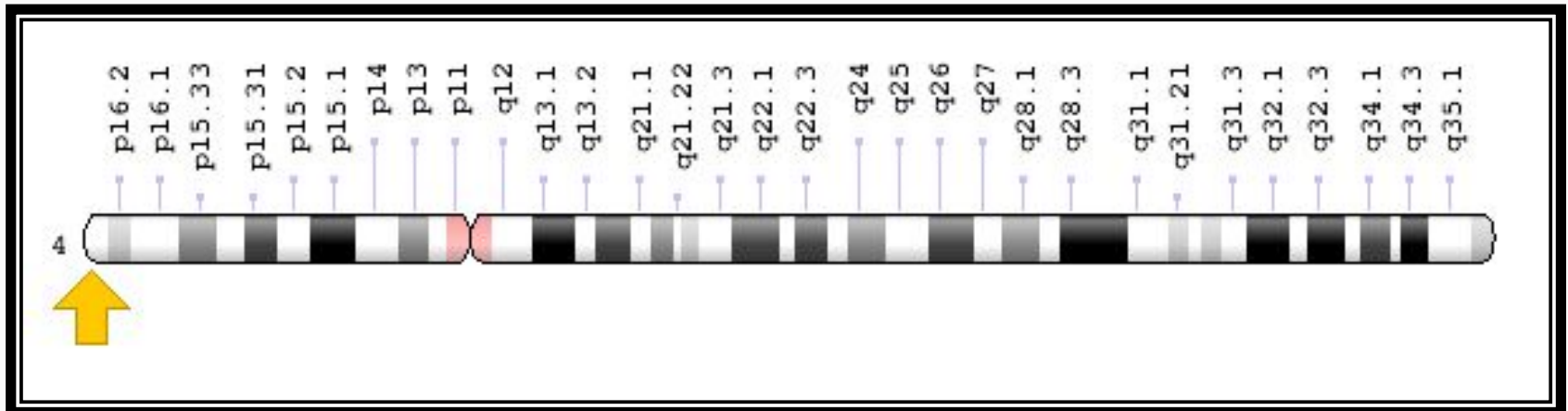
The incidences of urinary bladder dysplasias and carcinomas in 164 patients living in 5–30 Ci/km² (group 1), 0.5–5 Ci/km² (group 2) soil contamination areas or non-contaminated areas (group 3) are summarized in Table I. Urinary bladder epithelium biopsied from 131 male patients with BPH from groups 1 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.

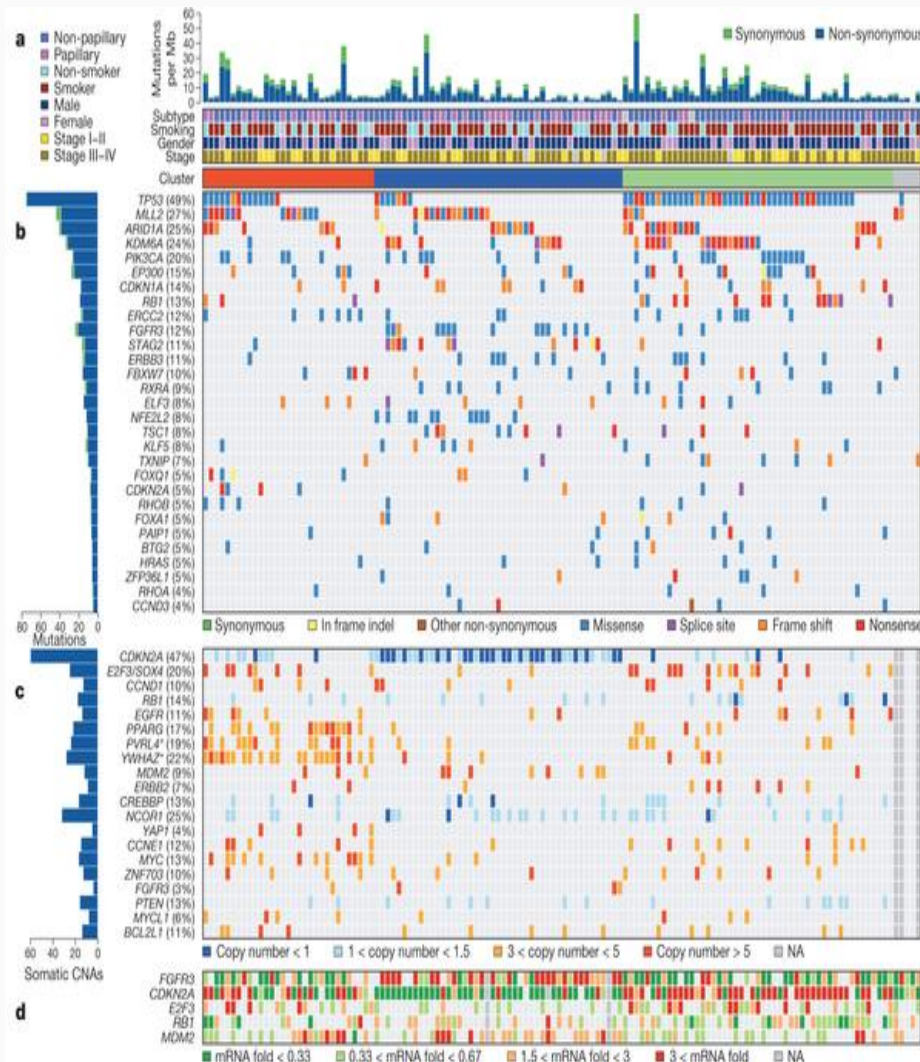


Геномный «пейзаж» РМП



Геномный «пейзаж» РМП

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



Было исследовано 272 образца РМП.

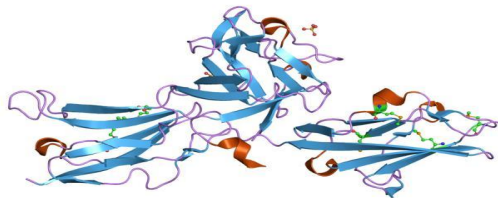
На 1 образец насчитывалось:

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

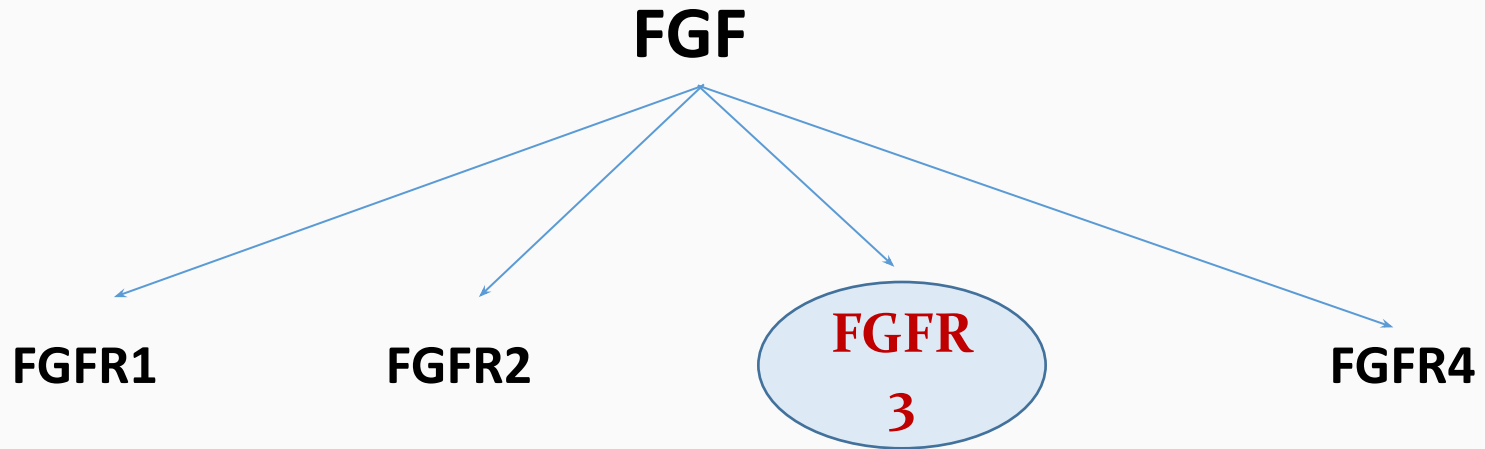
Семейство FGF:

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 Na^+ каналов.

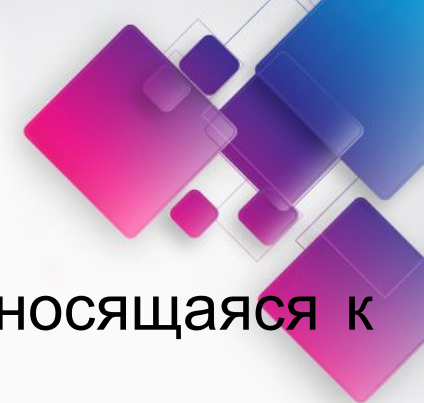


Семейство FGF



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

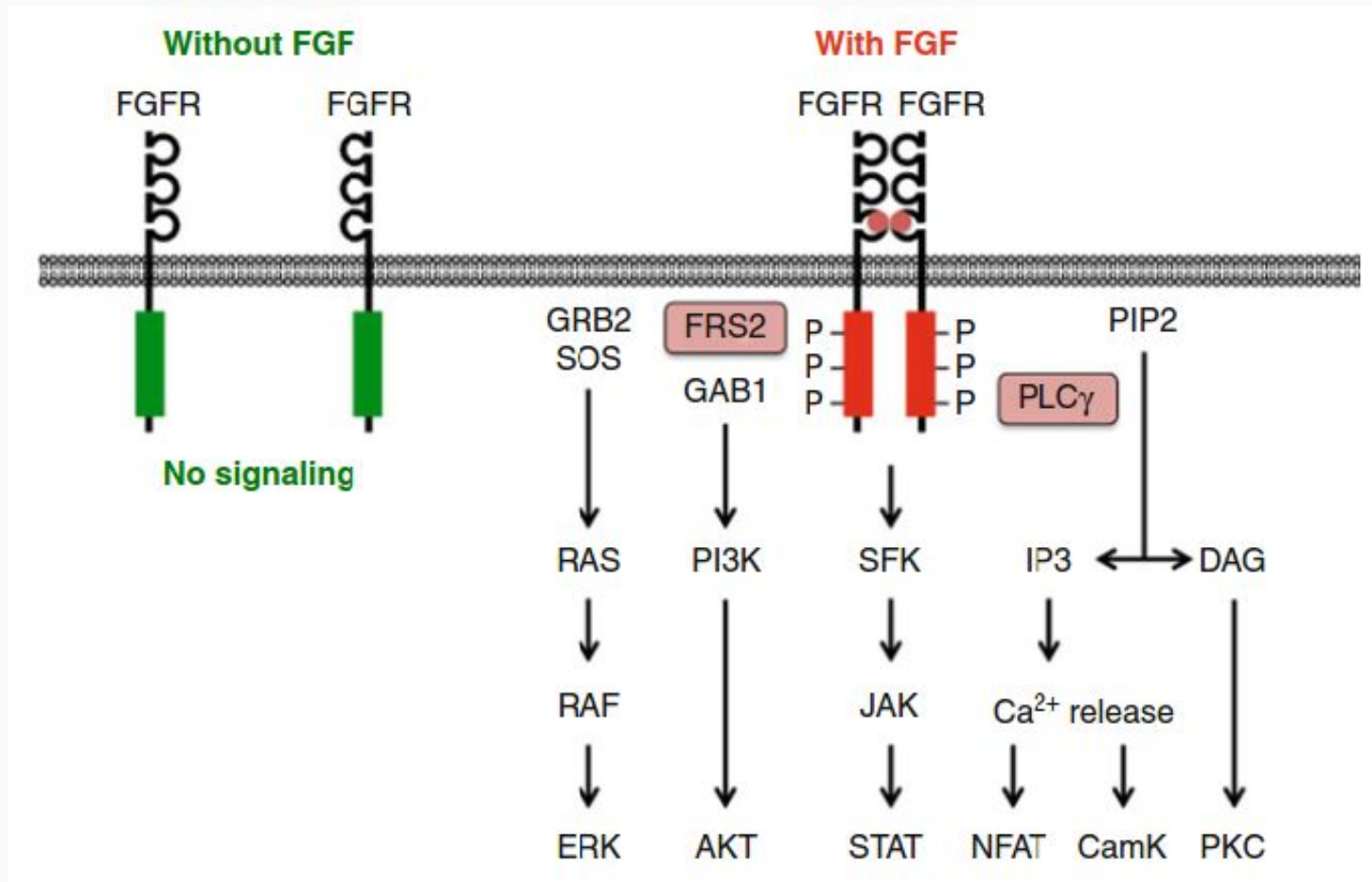
FGFR3



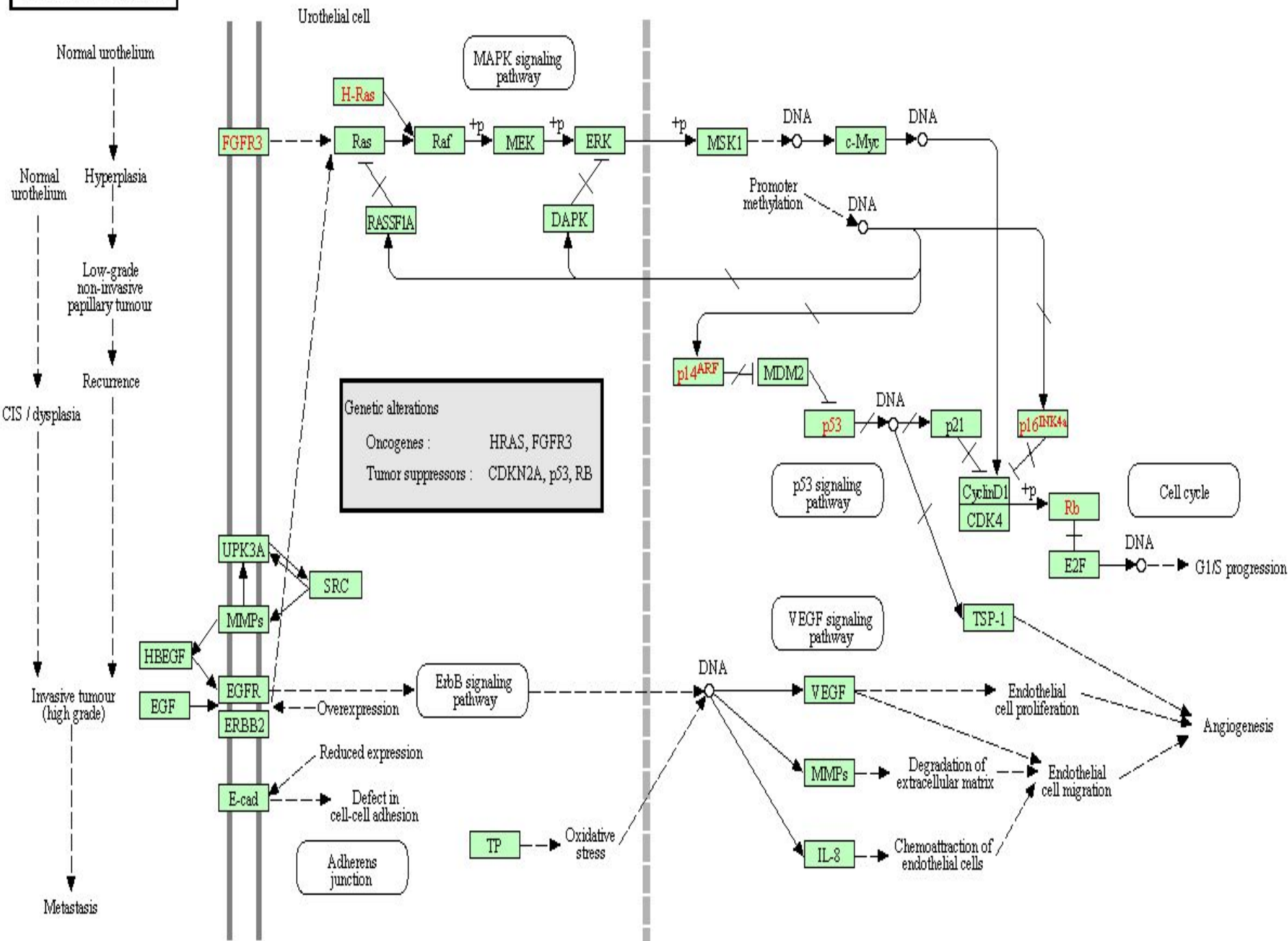
- особенность – двойственность его свойств, относящаяся к обеим его изоформам;
- экспрессия поверхностного FGFR3 в эпителии и его активация соответствующими лигандами, в основном FGF2 и FGF9, ассоциирована с активацией сигналинга STAT1, подавлением деления и инициацией апоптоза, блокирующих рост опухолей;
- 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

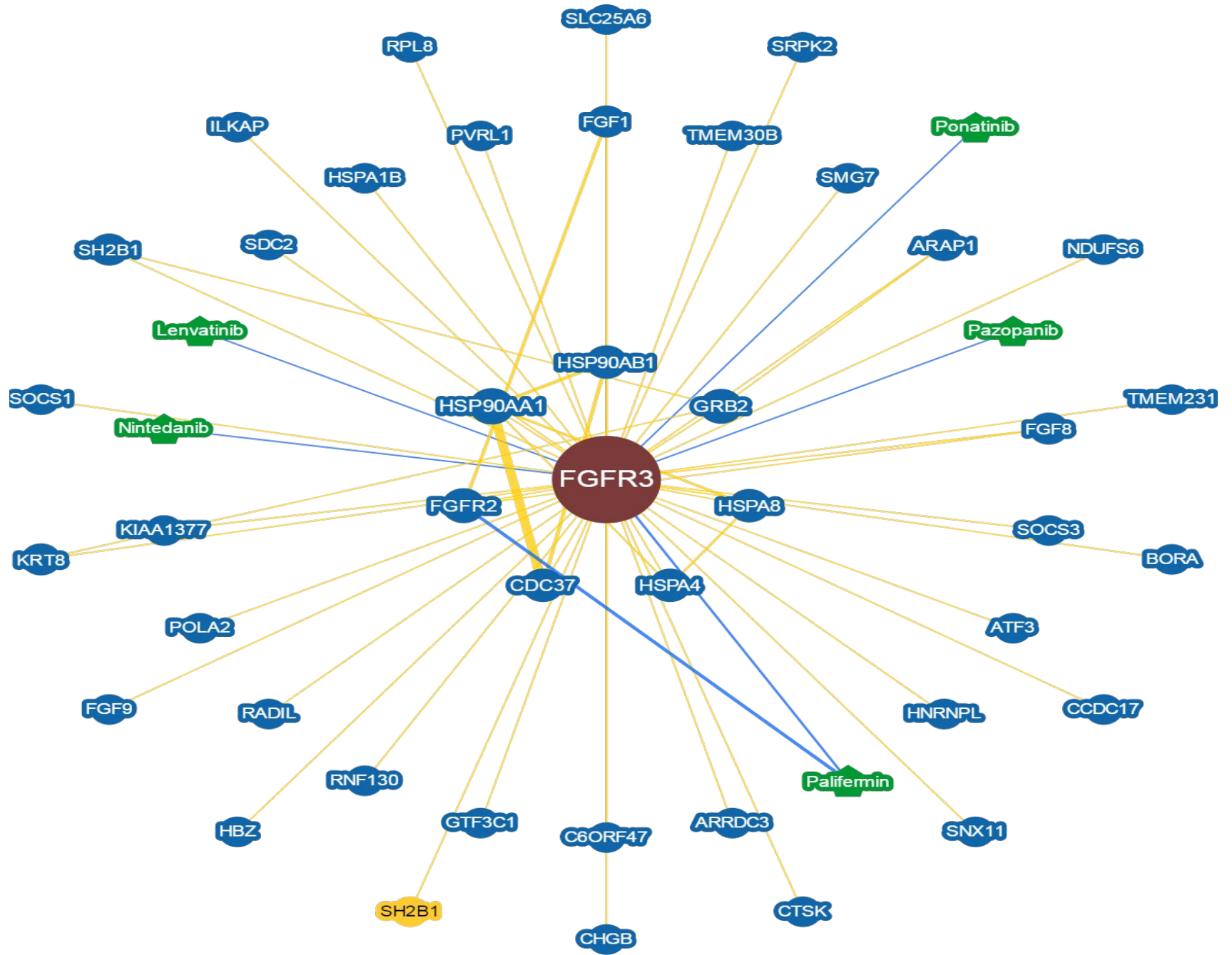
Более половины мутаций в FGFR3 приходится на долю полиморфизма **Ser248-249Cys** внеклеточного домена белка и **Tyr373Cys** трансмембранного домена.



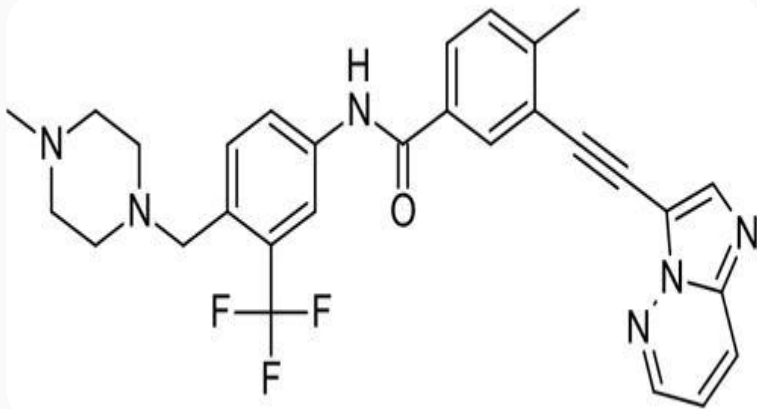
BLADDER CANCER



FGFR3 – мишень лекарственного воздействия



Ponatinib/Iclusig (Понатиниб/Иclusиг)



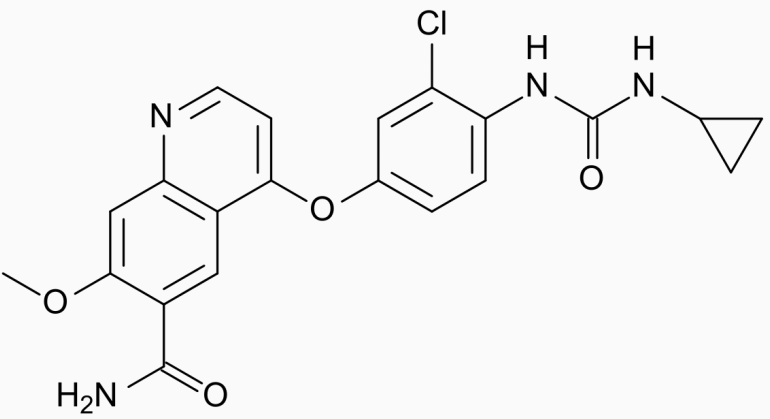
Главной мишенью для активного вещества препарата является VCR-ABL – аномальная тирозинкиназа, являющаяся отличительным признаком ХМЛ и Ph + ОЛЛ.

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

Данный белок обнаруживается у 95% больных.



Lenvatinib (Ленватиниб)



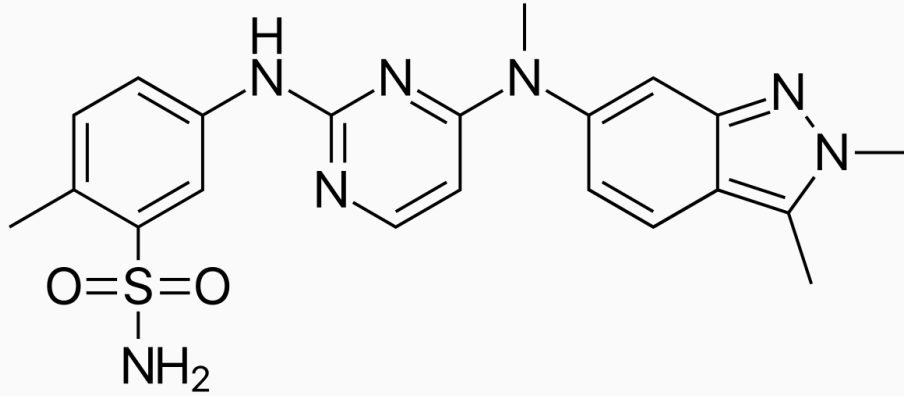
Ингибитор тирозинкиназ, подавляющих активность фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) – VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4).

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)

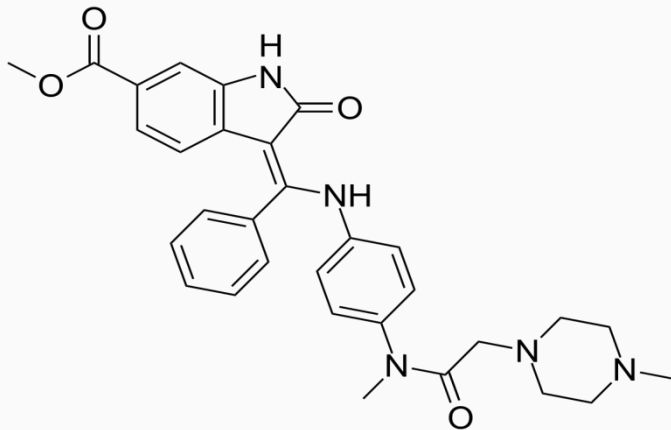


Противоопухолевое средство, связывается с рецепторами эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) и рецептором фактора роста стволовых клеток.



Пазопаниб ингибирует те же тирозинкиназы, что и Ленватиниб.

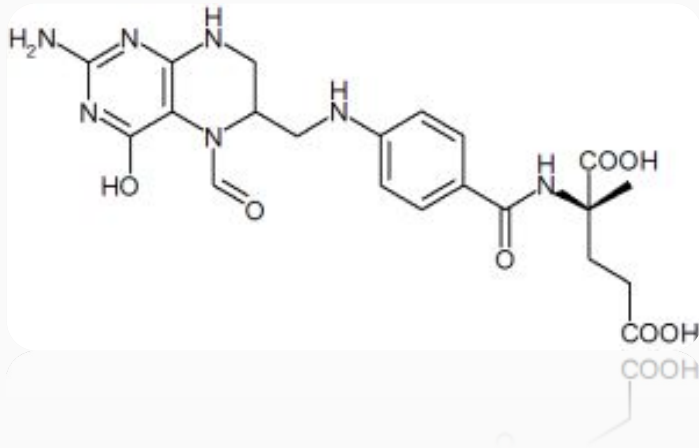
Nintedanib (Нинтеданиб)



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

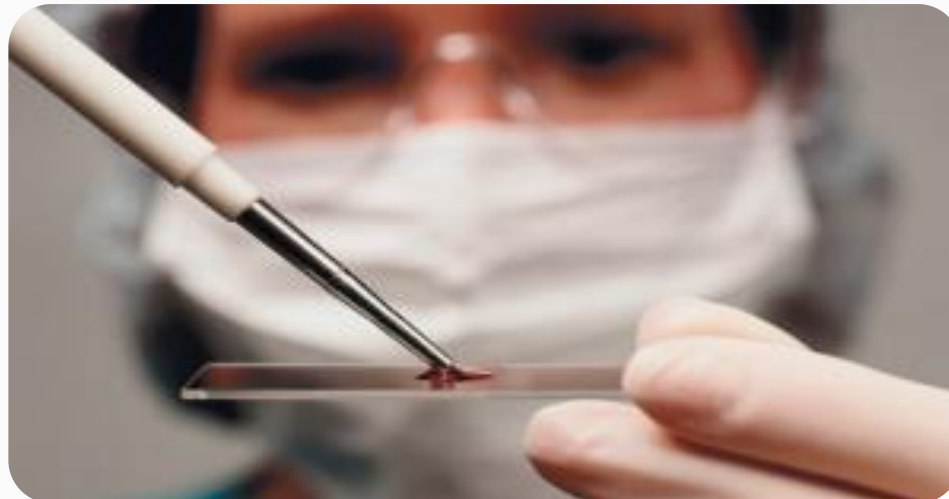
Palifermin (Палифермин)



- 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.



The image shows a close-up of two test tubes, one with a red cap and one with a blue cap, resting on a laboratory form. A silver pen tip is visible in the lower right corner, pointing towards the form. The form has the word 'BIOCHEMISTRY' printed in large, bold letters, with 'SPECIAL REQUEST' written above it. Below 'BIOCHEMISTRY', there are smaller text labels including 'LUNGS, KIDNEYS & SPLEEN', 'U & E - Creatinine', and 'Electrolytes'. The background is a blurred view of the laboratory form, showing various columns and rows of text.

**Спасибо за
внимание!!!**