ГЕННЫЕ МАРКЕРЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАДИАЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ. РОЛЬ ГЕННЫХ ПЕРЕСТРОЕК RET/PTC

Осипова Дарья
3.4.11

Рак щитовидной железы

- Рак щитовидной железы — это злокачественное моноклональное новообразование, которое характеризуется инвазивным автономным ростом и метастазированием и берет начало либо из фолликулярного эпителия, либо из парафолликулярных С-клеток.
- Рак щитовидной железы подразделяют на папиллярный, фолликулярный, медуллярный (С-клеточный), недифференцированный (анапластический).
- Помимо морфологической классификации, опухоли дифференцируют по их этиологическим факторам (радиационные – нерадиационные)

Эпидемиология, актуальность вопроса

- В результате аварии на Чернобыльской АЭС радиационному воздействию подверглись две основные группы – ликвидаторы последствий и жители загрязненных радионуклидами территорий. Учащение случаев рака щитовидной железы (РЩЖ) у детей длительное время считалось единственным официально подтвержденным международными организациями стохастическим последствием аварии на ЧАЭС.
- Подавляющее большинство (80–90%) спонтанных опухолей представлено папиллярными карциномами щитовидной железы (ЩЖ), т.е. формой, которая только и считается радиационнообусловленной
- **Как отличить радиогенный РЩЖ от нерадиогенного?**

Радиочувствительность клеток ЩЖ

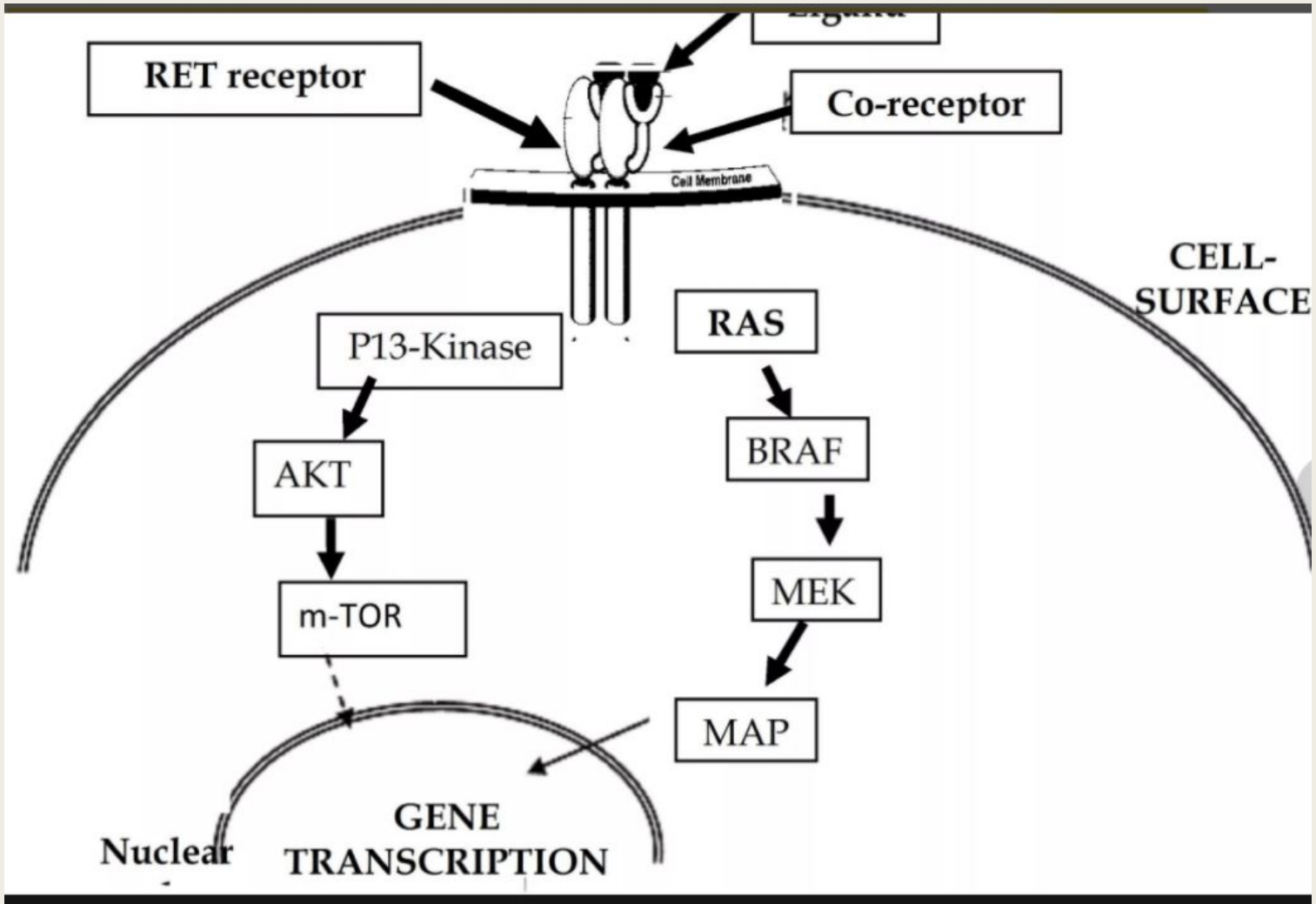
- Эндокринные железы состоят из функциональных, высокодифференцированных клеток, как правило, с низким уровнем физиологической регенерации, что приводит к высокой радиорезистентности
- Для фолликулярных клеток ЩЖ крыс D0 = 3.5 ± 0.95 Гр
- Однако для детского возраста, вследствие усиленной пролиферации тканей ЩЖ, характерна высокая радиочувствительность этого органа
- РЩЖ у детей – первый и долгое время единственный тип злокачественных новообразований, официально признанный в качестве канцерогенного последствия аварии на ЧАЭС

Поиск генетических маркеров радиогенных форм РЩЖ

- Генные мутации и модификации – кандидаты на роль маркеров радиогенных форм РЩЖ:
- точковые мутации RAS генов
- точковые мутации в гене TP53
- точковые мутации гена BRAF
- **перестройки RET/PTC**
- перестройка AKAP9/BRAF
- Изменения копийности участков генома (copy number alterations –CNAs)

Ген RET

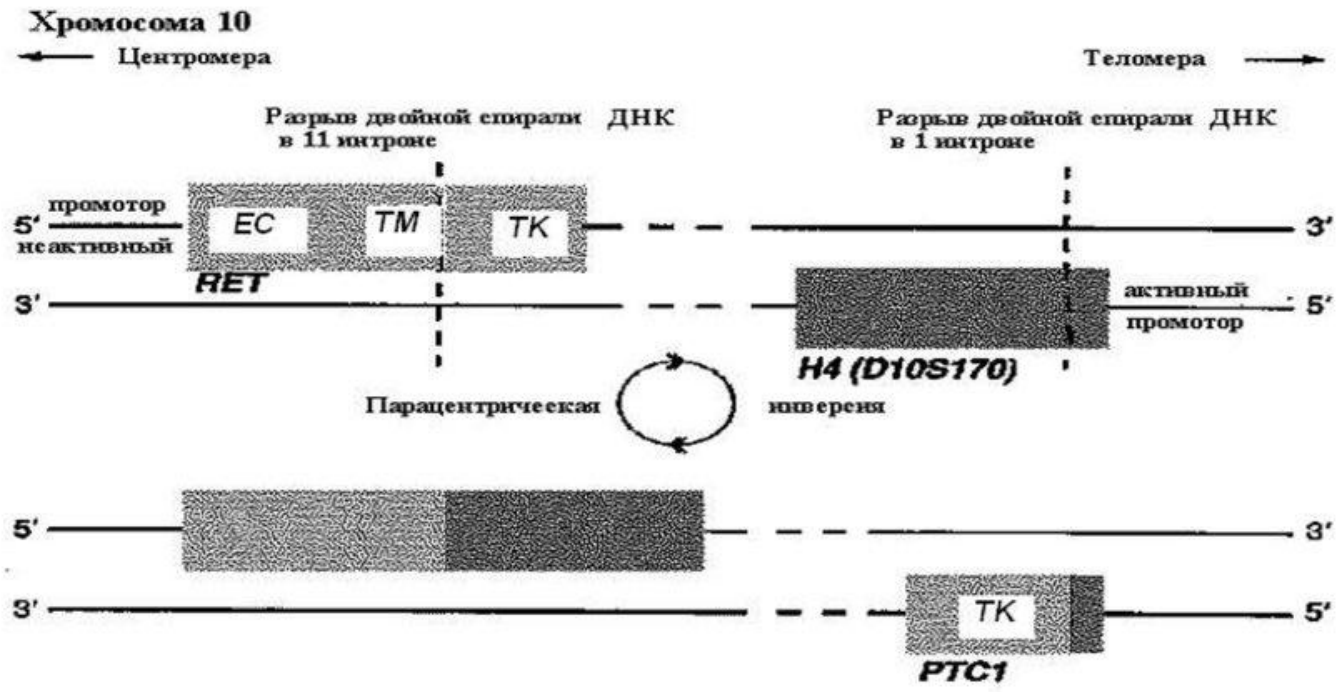
- **RE**arranged during **T**ransfection protooncogene



Перестройки RET/PTC

PTC – Papillary Thyroid Carcinoma

RET/PTC1



В результате парацентрической инверсии длинного плеча хромосомы 10, происходит слияние тирозинкиназного домена RET с 5'-последовательностью гена H4. Продуктом слияния является химерный трансформированный ген RET/PTC1. Экстрацеллюлярный домен (EC); трансмембранный домен (TM); тирозинкиназный домен (TK).

Список источников

- [1] А. Н. Котеров*, Л. Н. Ушенкова, А. П. Бирюков Генные маркеры рака щитовидной железы радиационной этиологии: актуальность поиска и современное состояние проблемы. 2015 г
- [2] Л. Н. Ушенкова, А. Н. Котеров*, А. П. Бирюков Генные перестройки ret/ptc в спонтанных и радиогенных опухолях щитовидной железы: молекулярная генетика, радиобиология и молекулярная эпидемиология 2015 г
- [3]Иванов В.К., Чекин С.Ю., Кащеев В.В. и др. Заболеваемость раком щитовидной железы среди ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС: Период наблюдения 1986 2003 гг. // Радиац. биология. Радиоэкология. 2007
- [4] Васильев Е.В., Румянцев П.О., Немцова М.В., Залетаев Д.В. Системы ДНК-маркеров в диагностике папиллярного и медуллярного рака щитовидной железы
- [5] Рожко А.В. Зависимость роста заболеваемости раком щитовидной железы от пола, возраста и дозы облучения у населения, пострадавшего в результате аварии на ЧАЭС // Радиац. гигиена. 2011
- [6] Santoro M., Sabino N., Ishizaka Y. et al. Involvement of RET oncogene in human tumours: specificity of RET activation to thyroid tumours
- [7] Ameziane8El8Hassani R., Boufraqech M., Lagente8 Chevallier O. et al. Role of H2O2 in RET/PTC1 chromosomal rearrangement produced by ionizing radiation in human thyroid cells
- [8] Caudill C.M., Zhu Z., Ciampi R. et al. Dose-dependent generation of RET/PTC in human thyroid cells after in vitro exposure to gamma-radiation: a model of carcinogenic chromosomal rearrangement induced by ionizing radiation. 2005