

Пермский государственный медицинский университет
им. Е.А. Вагнера

Кафедра патологической анатомии с секционным курсом

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ОНКОГЕНЕЗ

РАБОТУ ВЫПОЛНИЛА СТУДЕНТКА 601 ГРУППЫ
ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА ХМУРЧИК М.В.

28 ноября 2016
Пермь

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ОНКОГЕНЕЗ

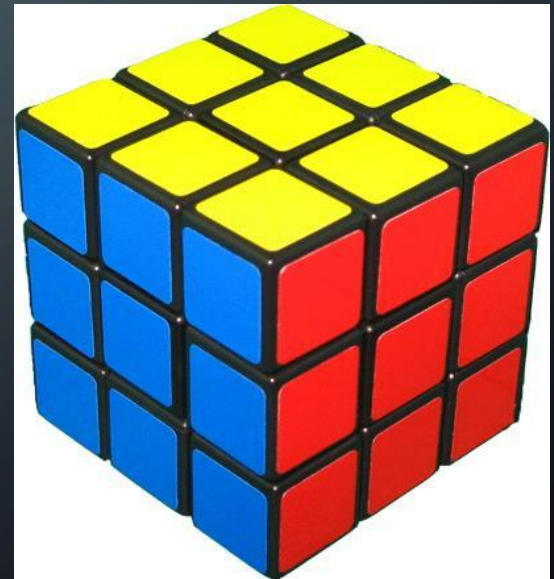
- Новые качества клетки необходимые для ее злокачественного перерождения



1. SELF-SUFFICIENCY IN GROWN SIGNALS

2. INSENSITIVITY TO ANTI-GROWTH SIGNALS

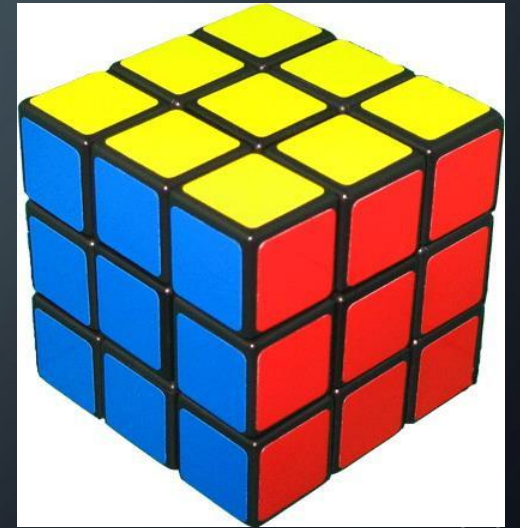
3. EVADING APOPTOSIS



4. LIMITLESS REPLICATIVE POTENTIAL

5. SUSTAINED ANGIOGENESIS

6. TISSUE INVASION AND METASTASIS



6 НОВЫХ КАЧЕСТВ КЛЕТКИ → ПЕРЕРОЖДЕНИЕ



АКТУАЛЬНОСТЬ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- К 2030 году: ежегодное количество новых случаев заболевания превысит 21 млн.
- Число смертей от рака достигнет 13 млн.
- В Африке от рака умирают 4% людей
- В Европе - 19%
- В день это заболевание уносит 780 россиян



ПЕРВИЧНЫЕ РАКОВЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ

- 90% - гепатоцеллюлярный рак (НСС)
- 5% - внутриспеченочная холангиокарцинома



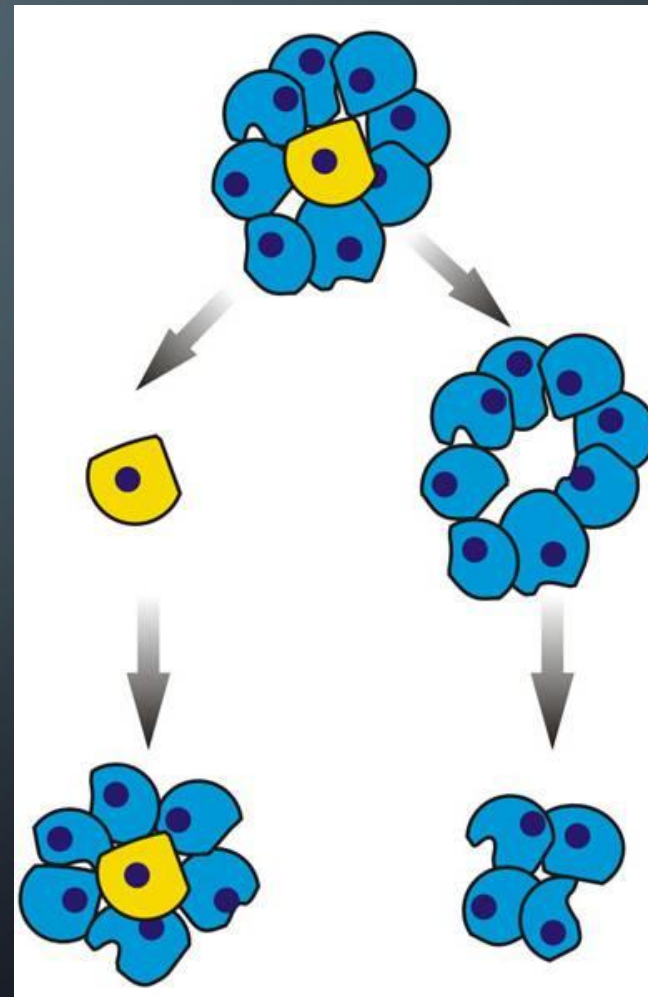
ЭТИОЛОГИЯ ЗАВИСИТ ОТ

- 
- Географических критериев
 - Наличия хронического воспаления

МОДЕЛИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПЕЧЕНИ

• Модель клональной эволюции

• Модель стволовой клетки рака



НСС

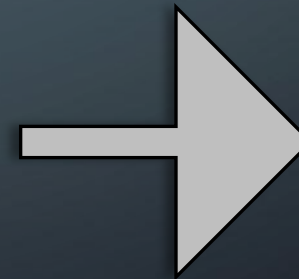
- 85 – 90% всех случаев первичных опухолей печени
- Факторы риска известны:
 - 80% случаев – хронический гепатит В или цирроз
 - Так же диабет, ожирение, курение, алкоголизм

[Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. 2006; Tardif KD, Waris G, Siddiqui A. Hepatitis C virus, ER stress, and oxidative stress. 2005]

СИГНАЛЬНЫЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ

- Хроническое воспаление

- Клетки воспаления

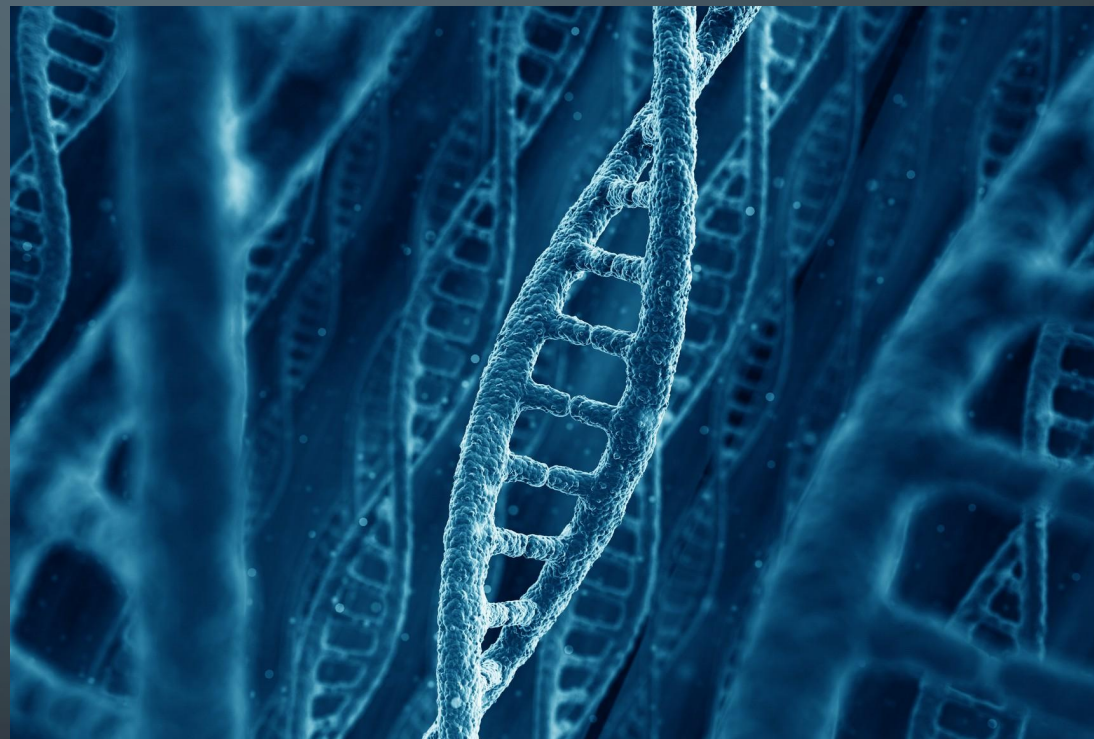


- Повреждение
печени

[Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer. 2003; Bhogal RH, Curbishley SM, Weston CJ, Adams DH, Afford SC. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation.. 2010; Chang J, Kim NG, Piao Z, Park C, Park KS, Paik YK, Lee WJ, Kim BR, Kim H. Assessment of chromosomal losses and gains in hepatocellular carcinoma. 2002; Moinzadeh P, Breuhahn K, Stutzer H, Schirmacher P. Chromosome alterations in human hepatocellular carcinomas correlate with aetiology and histological grade--results of an explorative CGH meta-analysis. 2005]

ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛИ

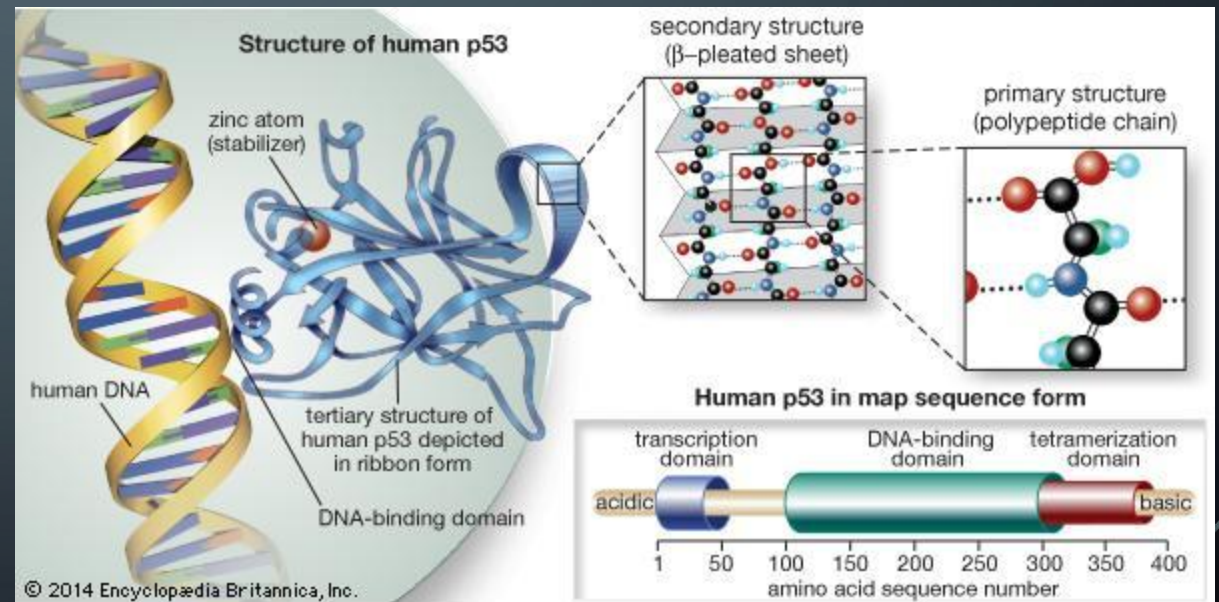
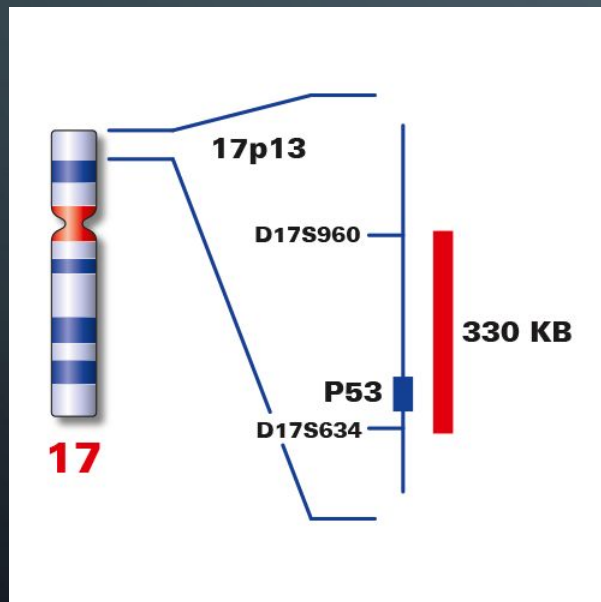
- TP53 (p53)
- RB1 (Rb)
- CDKN2A (p16INK4A)
- IGF-2R
- CTNNB1 (β -catenin)



[Murakami Y, Hayashi K, Hirohashi S, Sekiya T. Aberrations of the tumor suppressor p53 and retinoblastoma genes in human hepatocellular carcinomas. 1991; Liew CT, Li HM, Lo KW, Leow CK, Chan JY, Hin LY, Lau WY, Lai PB, Lim BK, Huang J. et al. High frequency of p16INK4A gene alterations in hepatocellular carcinoma. 1999; Oka Y, Waterland RA, Killian JK, Nolan CM, Jang HS, Tohara K, Sakaguchi S, Yao T, Iwashita A, Yata Y. et al. M6P/IGF2R tumor suppressor gene mutated in hepatocellular carcinomas in Japan. 2002; Wong CM, Fan ST, Ng IO. beta-Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinicopathologic and prognostic significance. 2001]

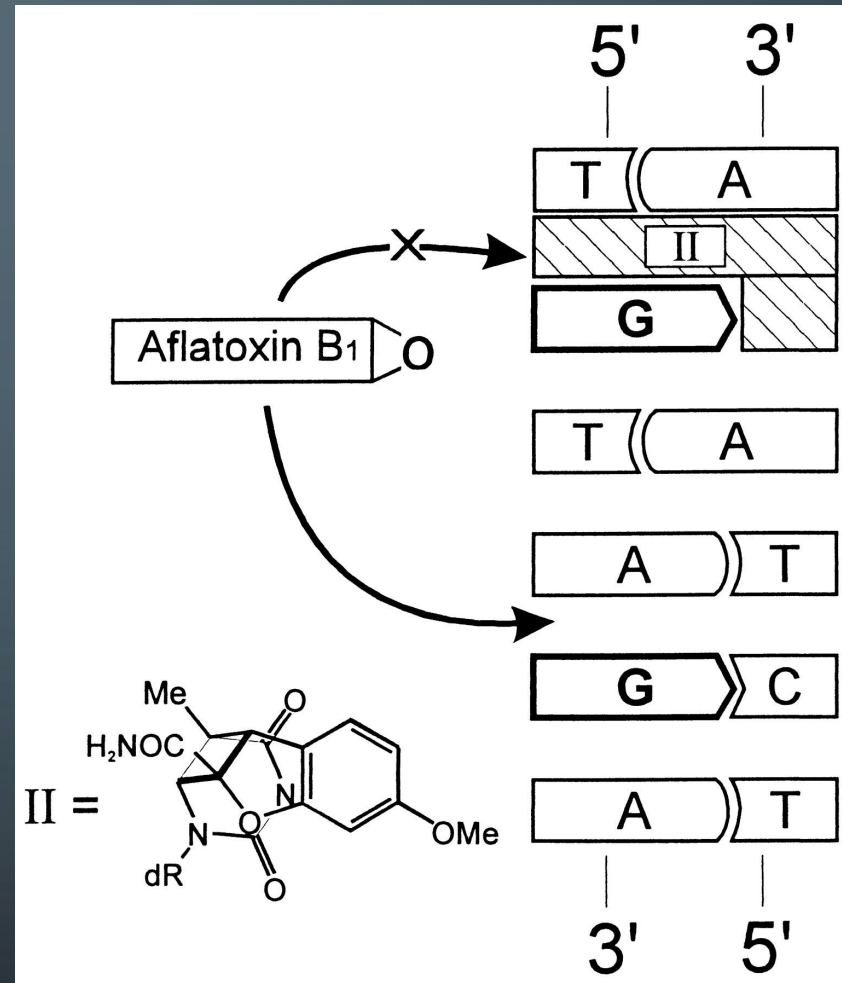
TUMOR PROTEIN 53

- Кодирован белок p53 → повреждение ДНК, клеточное старение, апоптоз



АФЛАТОКСИН В1

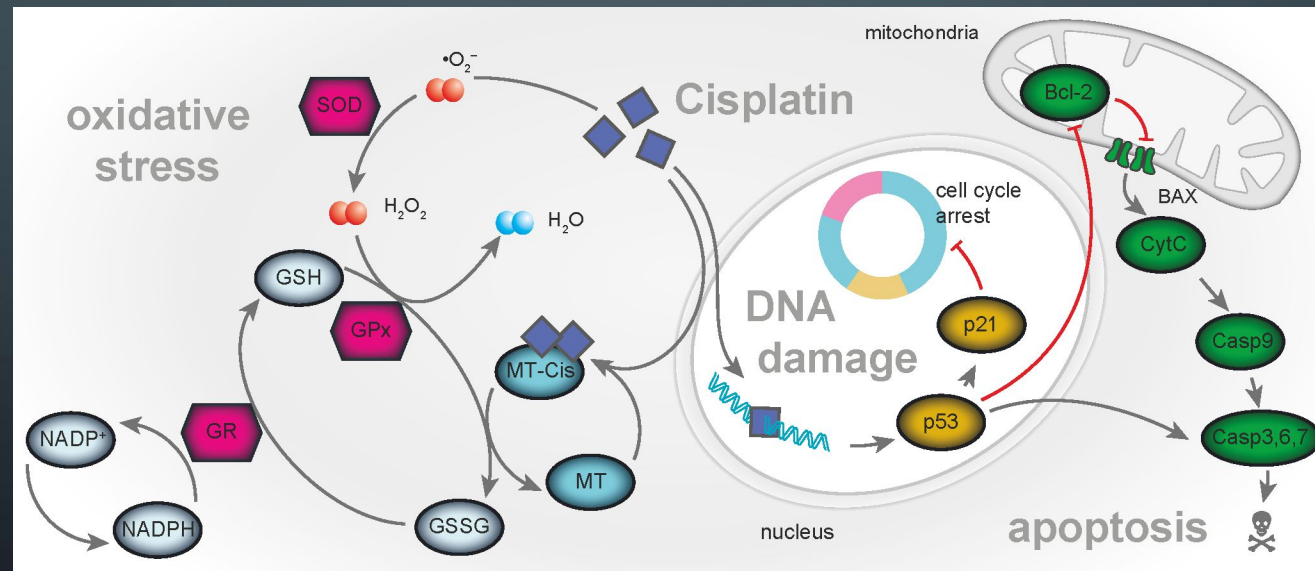
- Мутаген р53



[Hussain SP, Harris CC. p53 biological network: at the crossroads of the cellular-stress response pathway and molecular carcinogenesis. 2006; Aguilar F, Hussain SP, Cerutti P. Aflatoxin B1 induces the transversion of G-->T in codon 249 of the p53 tumor suppressor gene in human hepatocytes. 1993]

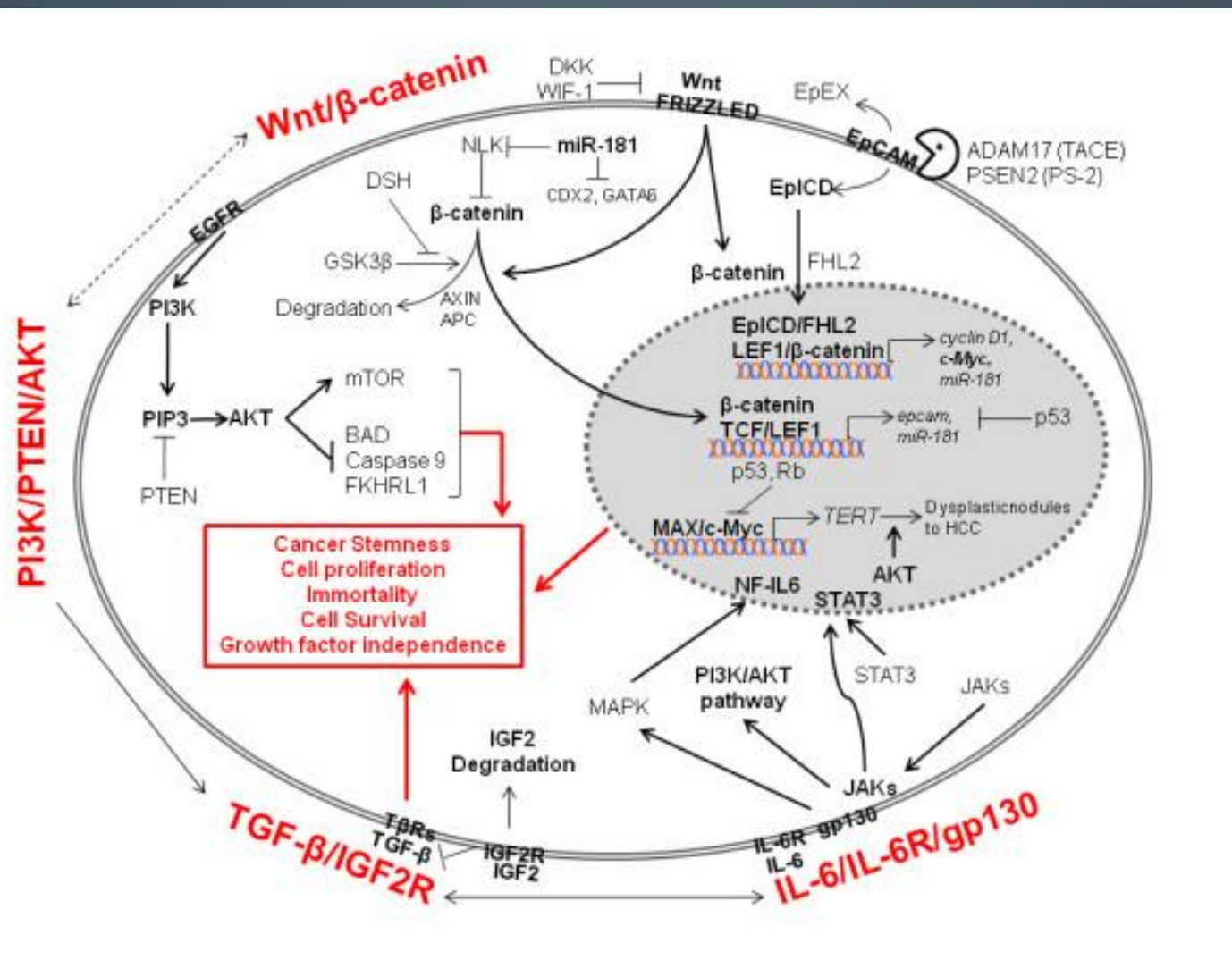
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В

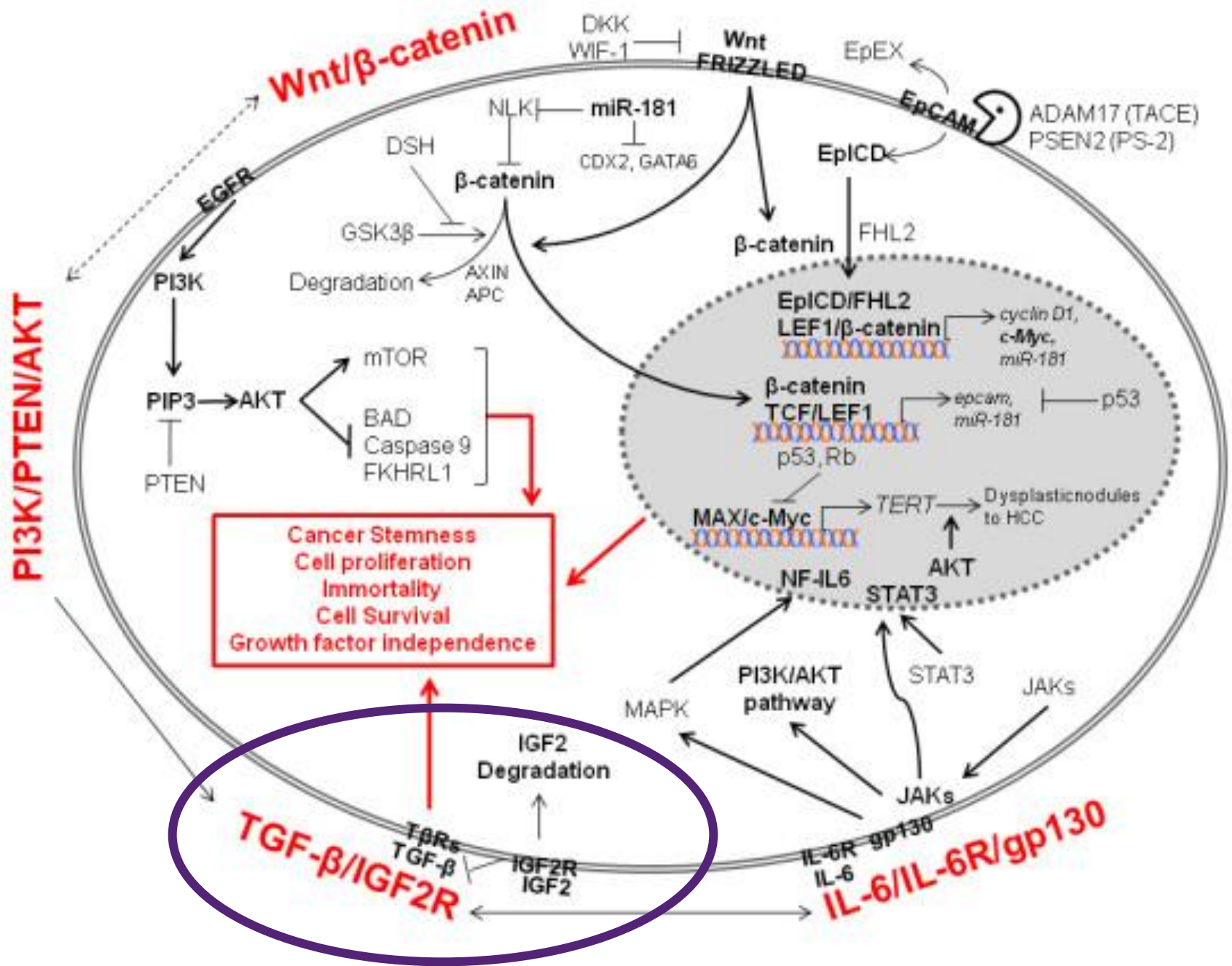
- Кодировывает вирусный белок НВх, который может связываться с p53 и подавлять апоптоз

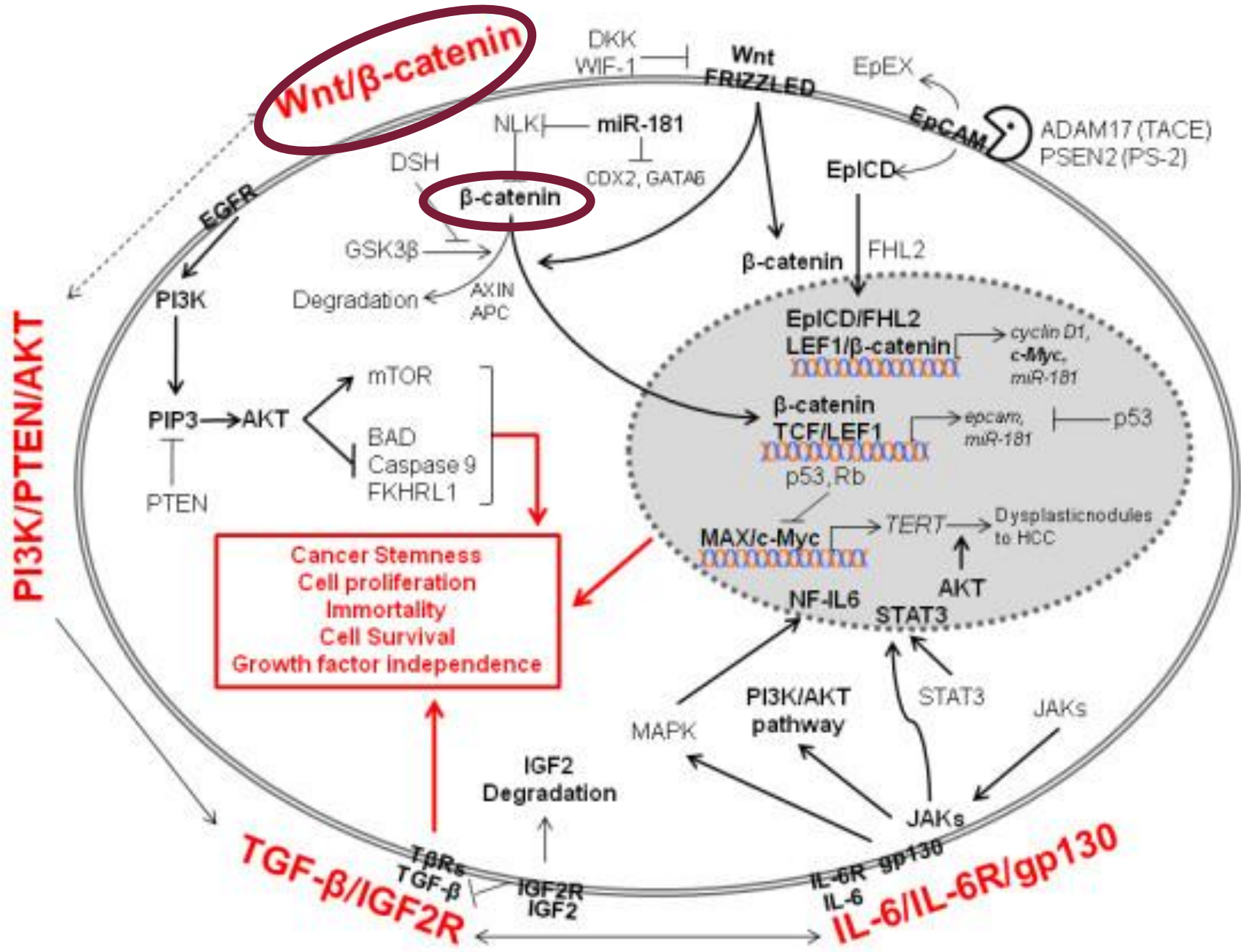


[Wang XW, Forrester K, Yeh H, Feitelson MA, Gu JR, Harris CC. Hepatitis B virus X protein inhibits p53 sequence-specific DNA binding, transcriptional activity, and association with transcription factor ERCC3. 1994]

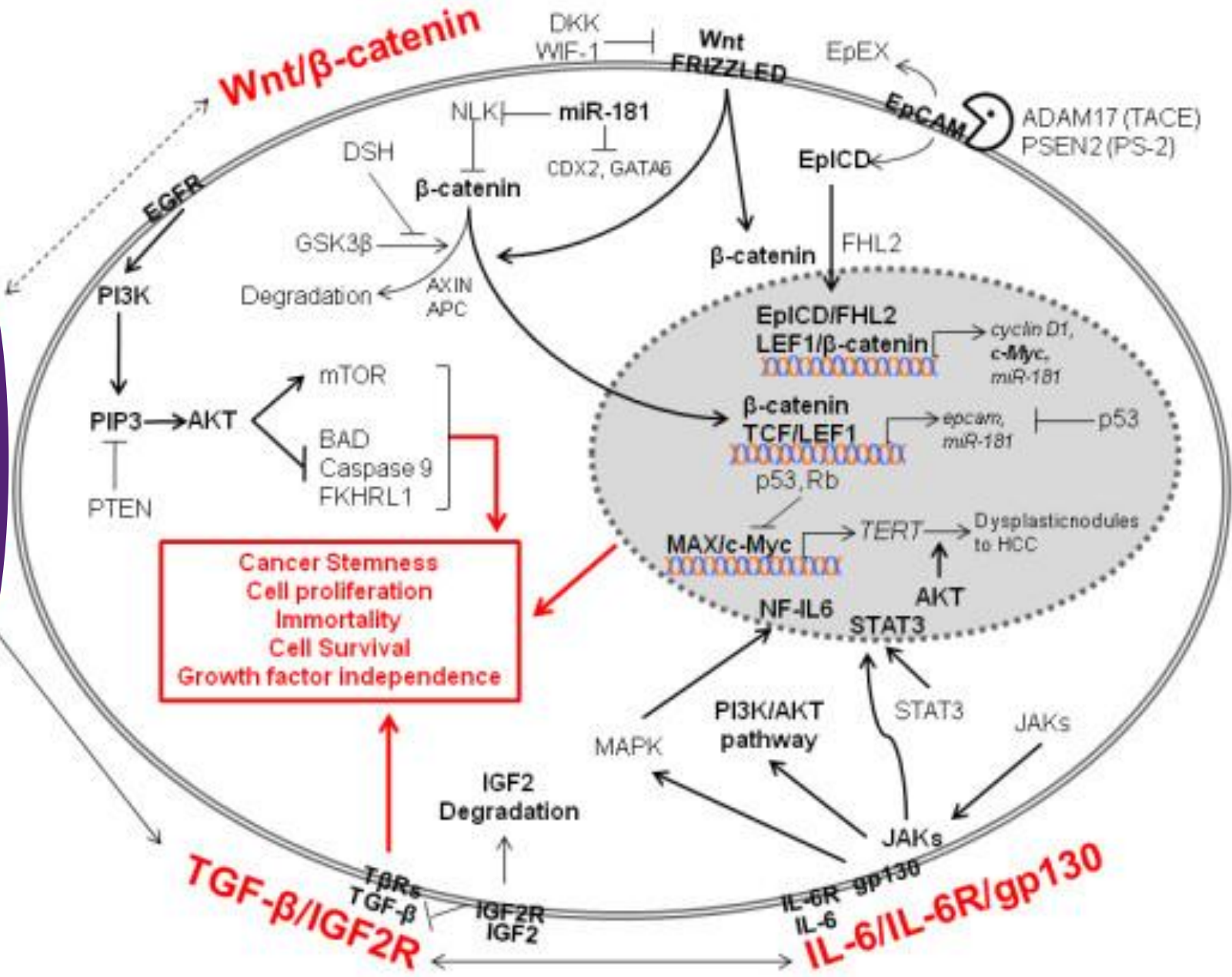
СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В НСС







PI3K/PTEN/AKT



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Две модели канцерогенеза печени дополняют друг друга
- Более ранняя модель: клональной эволюции
- Более поздняя: модель стволовой клетки



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



"КЛЕТКИ ДЕЛЯТСЯ"

©Kee Real