

MOLECULAR BASIS OF CANCER

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАКА

Assoc.Prof. Işık G. Yuluğ

Bilkent University

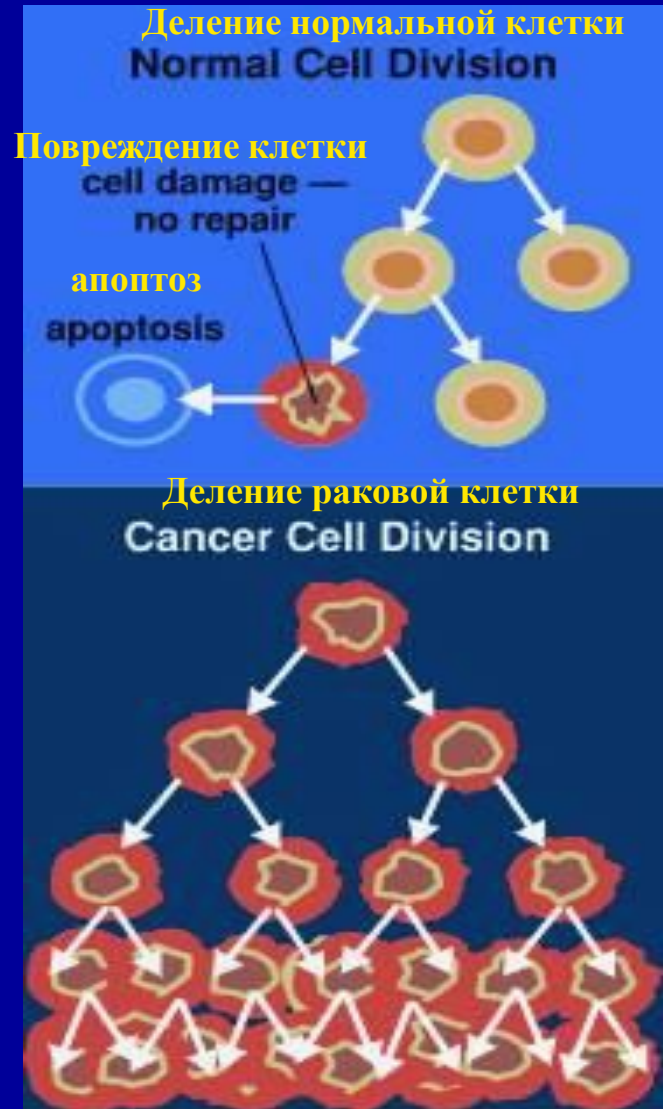
Department of Molecular Biology and Genetics

yulug@fen.bilkent.edu.tr

Cellular Basis of Cancer

Клеточные основы рака

- Cancer is a collection of diseases characterized by abnormal and uncontrolled growth
- Cancer arises from a loss of normal growth control
- In normal tissues, the rates of new cell growth and old cell death are kept in balance
- In cancer, this balance is disrupted
- This disruption can result from
 - 1) uncontrolled cell growth or
 - 2) loss of a cell's ability to undergo apoptosis



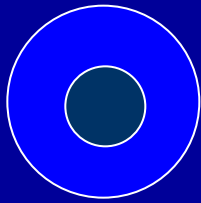
- Рак это группа заболеваний, характеризующая ненормальным и неконтролируемым ростом клеток
- Рак возникает в результате потери контроля над нормальным ростом клетки
- В нормальных тканях уровень размножения клеток и уровень клеточной смерти находится в равновесии
- При раке это равновесие нарушается
- Это нарушение произойти при
 - 1) неконтролируемом делении клеток
 - 2) потере клетками способности к апоптозу

Cancer Cell Do Not Grow Faster Than Normal Cells

*Rather, Their Growth is Just
Uncontrolled*

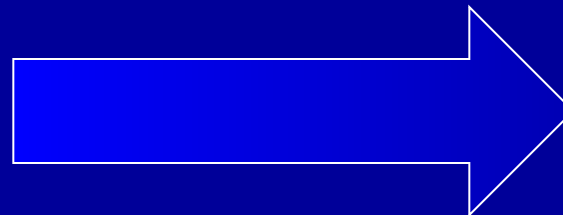
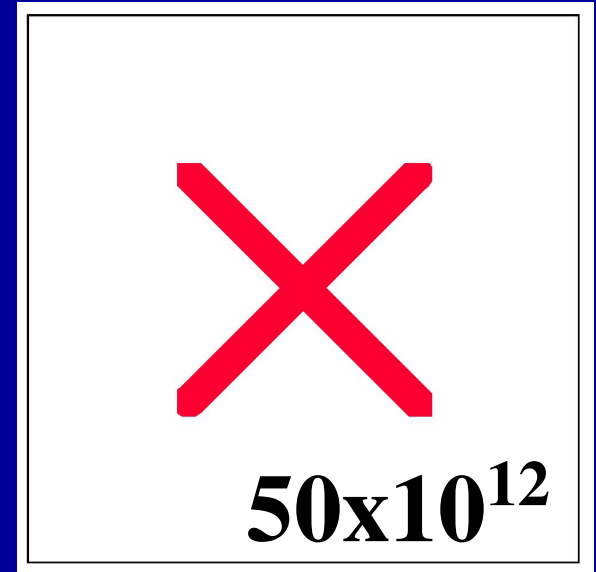
Раковые клетки не растут быстрее, чем
нормальные клетки

Просто их рост неконтролируемый



1 fertilized egg

1 оплодотворенная яйцеклетка



10^{16} cell divisions/lifetime

10^{16} Делений клеток за

жизнь



Proliferation

Пролиферация

Differentiation

Дифференцировка⁴

Death

Смерть

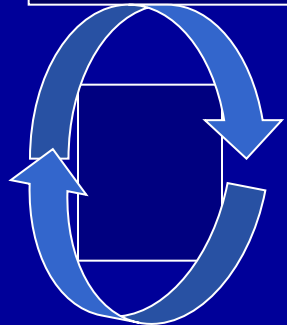
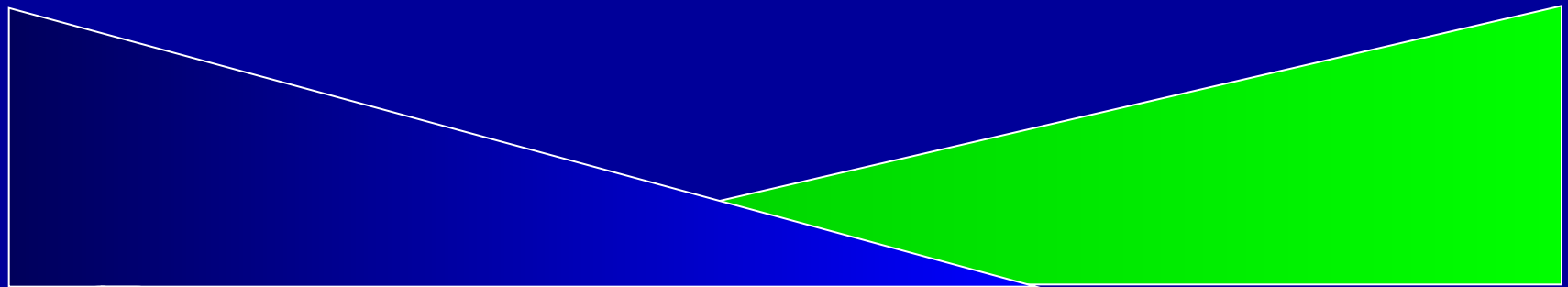
Cellular equilibrium

Гармония клеток

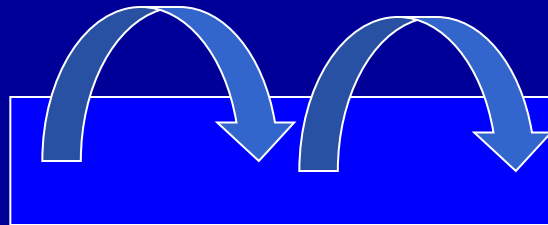
Proliferation
Пролиферация

Differentiation
Дифференцировка

Death
Смерть



Renewing
Обновление

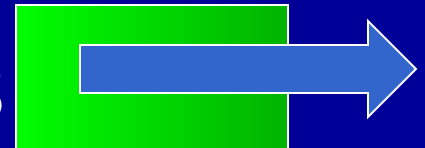


Proliferating
Пролиферация



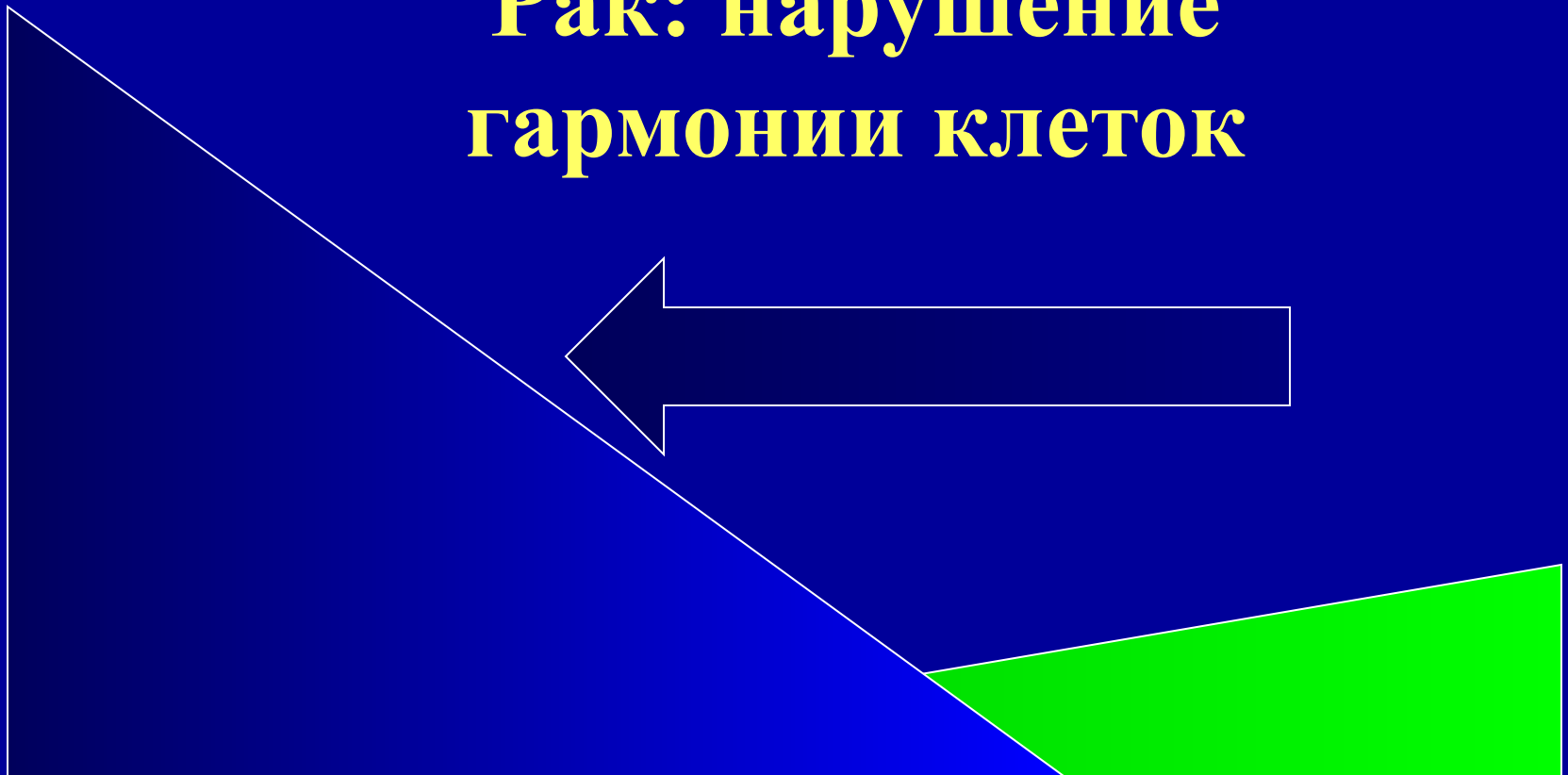
Transit
Переход

Exiting
Выход



Cancer: disruption of cellular equilibrium

Рак: нарушение гармонии клеток



Proliferation
Пролиферация

Differentiation
Дифференцировка 6

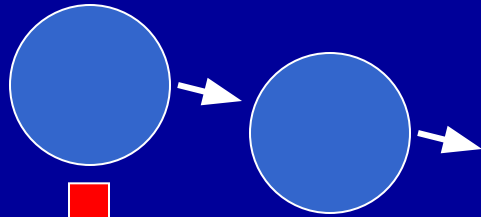
Death
Смерть

Stem cells as the target of carcinogens

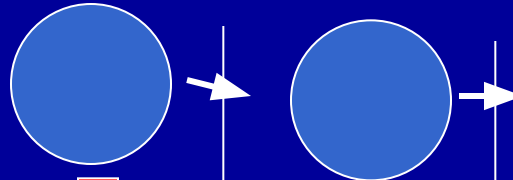
СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КАК МИШЕНЬ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

СТВОЛОВАЯ КЛЕТКА

Stem cell

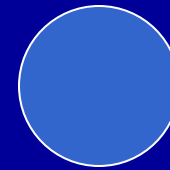


Дифференцированная
Differentiated



После митоза

Post mitotic



Normal senescent differentiated cell

Нормально стареющая дифференцированная клетка

Benign tumor

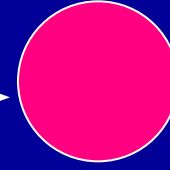
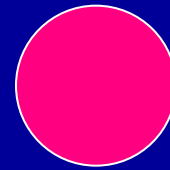
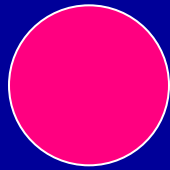
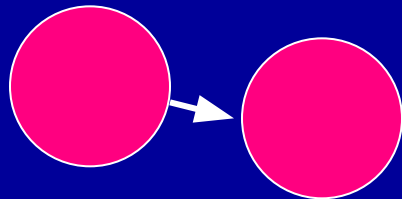
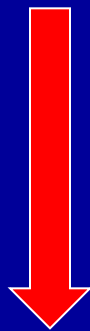
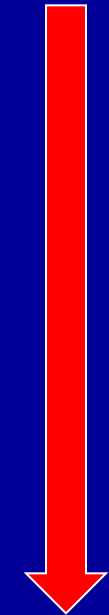
Доброкачественная опухоль

Grade 2 malignancy

Стадия 2 малигнизации

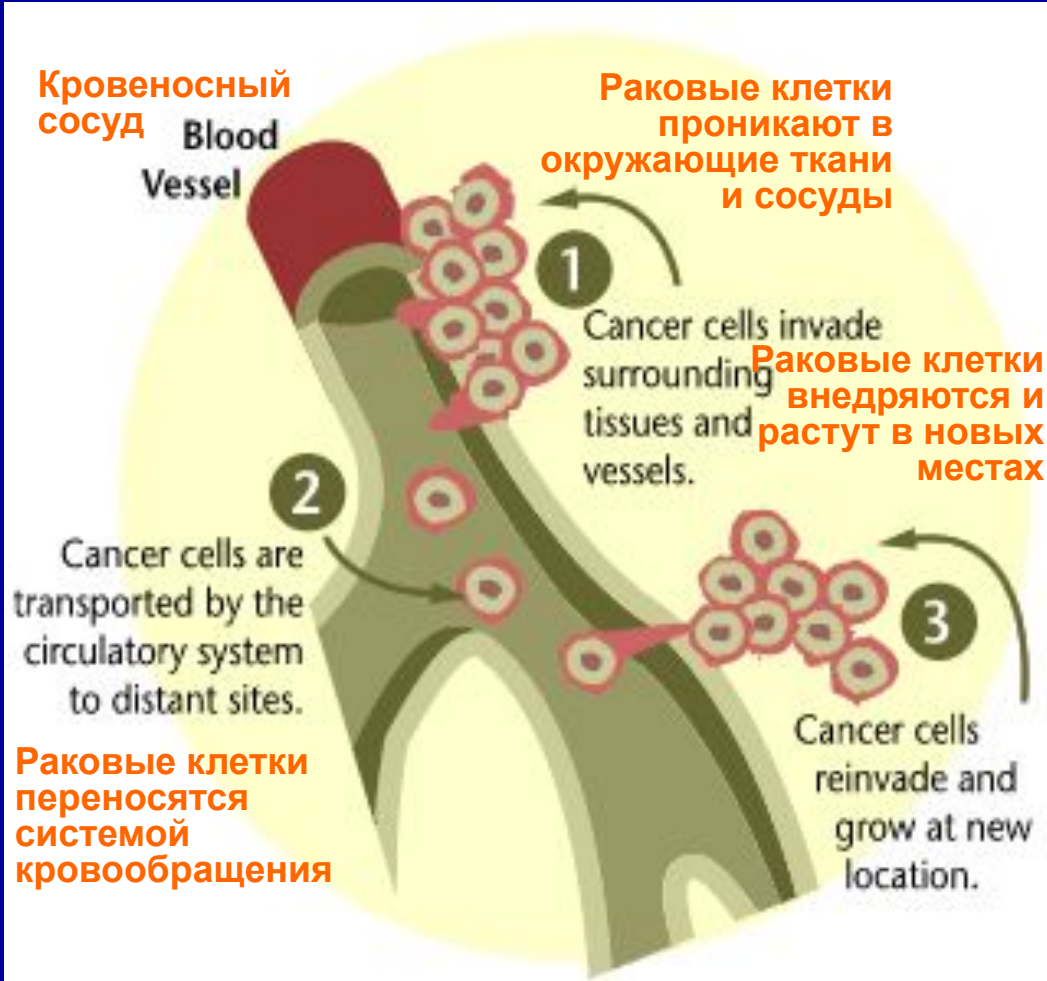
Grade 3 or 4 malignancy

Стадия 3 или 4: рак



Invasion and Metastasis

Инвазия и метастазы

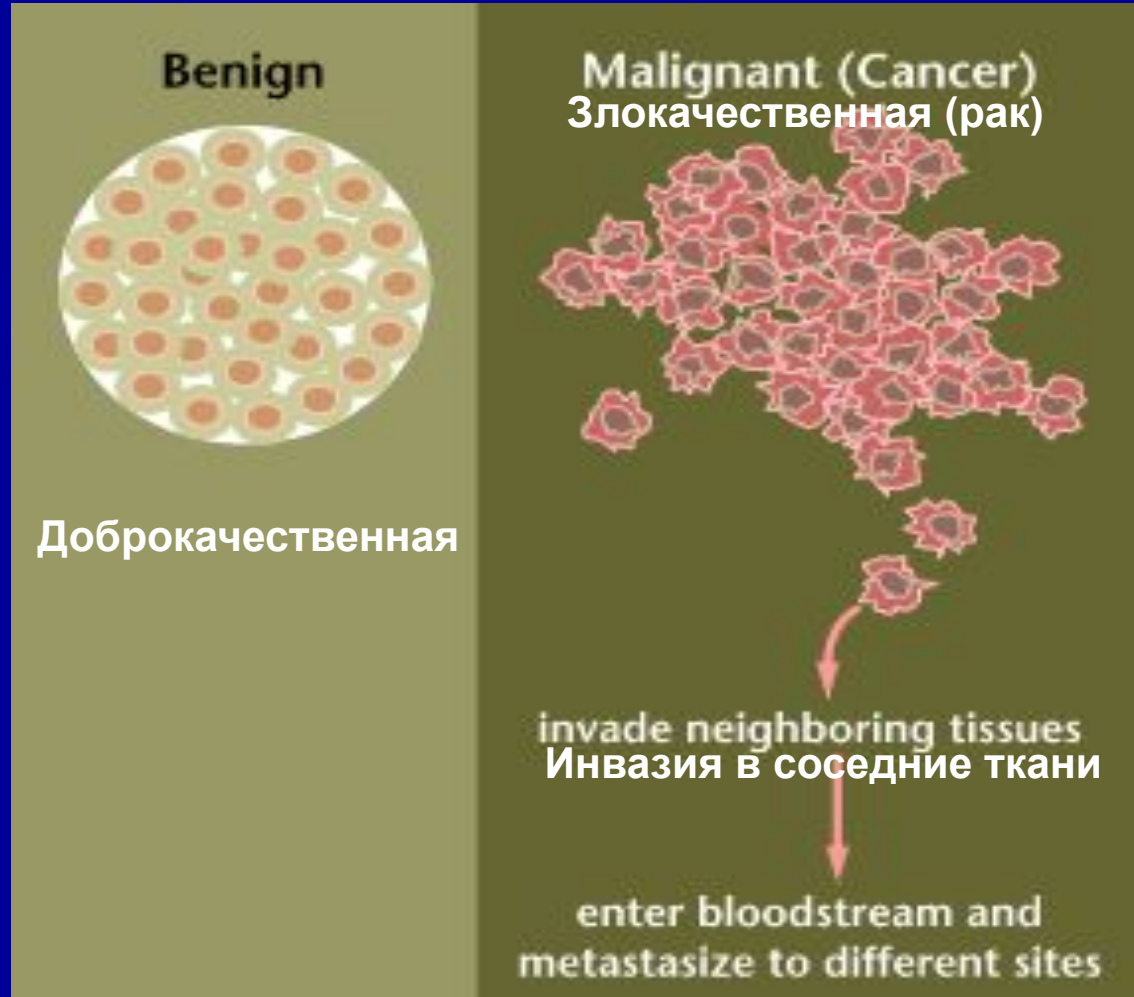


- Abnormal cells proliferate and spread (metastasize) to other parts of the body
- Invasion - direct migration and penetration into neighboring tissues
- Metastasis - cancer cells penetrate into lymphatic system and blood vessels
- Аномальные клетки пролиферируют и распространяются (метастазируют) в другие части тела
- Инвазия – прямое перемещение в соседние ткани
- Метастазы – раковые клетки проникают в лимфатическую и кровеносную системы

Malignant versus Benign Tumors

Злокачественные и доброкачественные опухоли

- Benign tumors generally do not spread by invasion or metastasis
- Доброкачественные опухоли как правило не распространяются с инвазией и метастазами
- Malignant tumors are capable of spreading by invasion and metastasis
- Злокачественные опухоли способны к инвазии и метастазам



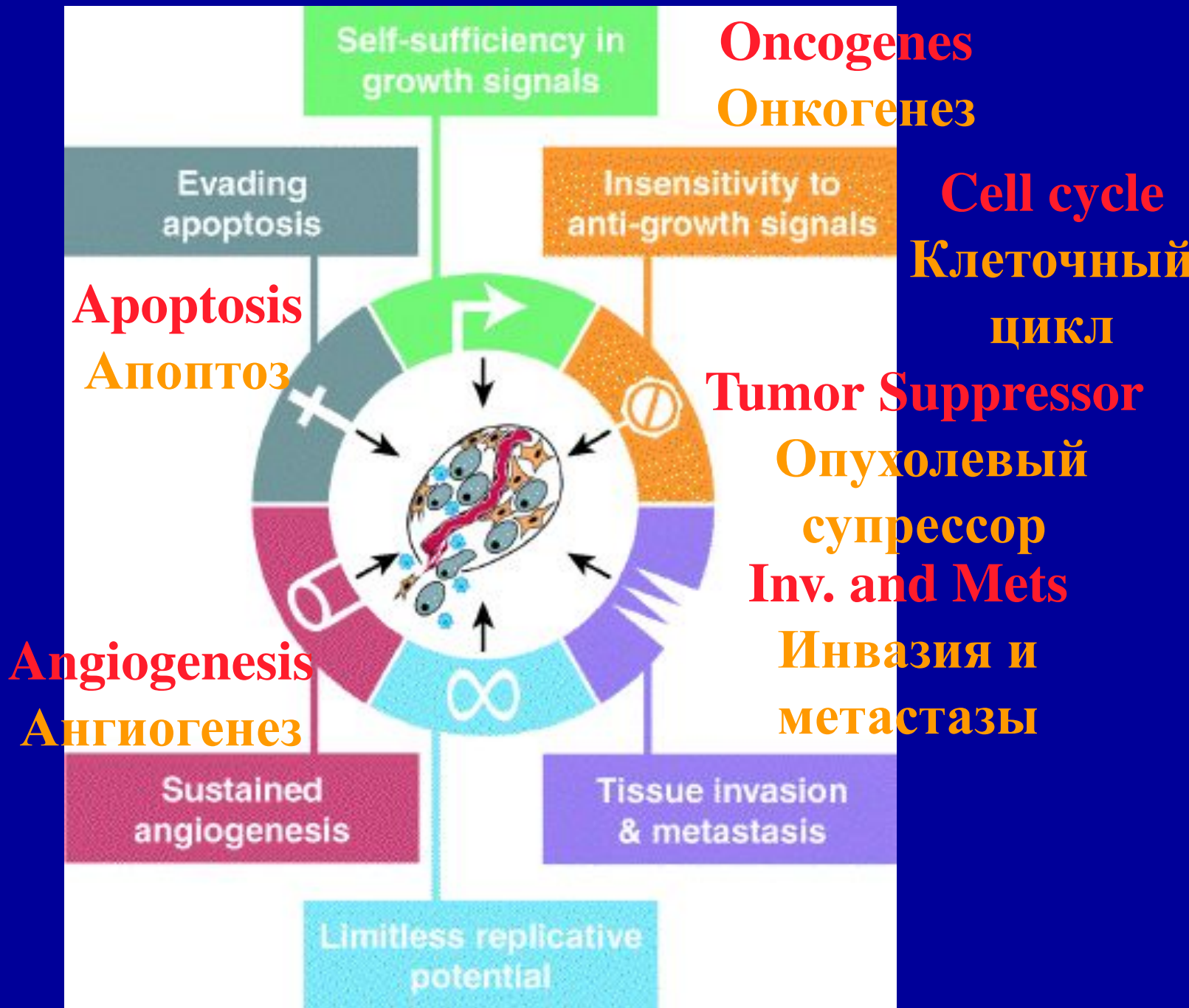
Вхождение в кровотока и метастазирование в различные участки тела

What causes Cancer?

Причины рака

- Cancer is caused by alterations or mutations in the genetic code
- Can be induced in somatic cells by:
 - Carcinogenic chemicals
 - Radiation
 - Some viruses
- Heredity - 5%
- Рак вызывается изменениями или мутациями генов
- Может быть вызван в соматических клетках :
 - Канцерогенами
 - Радиацией
 - Некоторыми вирусами
- Наследственность - 5%





- **What is the molecular basis of cancer?**
- **Каковы молекулярные механизмы рака?**
- Cancer is a genetic disease.
- Рак это генетическое заболевание.
 - Mutations in genes result in altered proteins
 - Мутации в генах приводят к изменению в белках
 - During cell division
 - Во время деления клетки
 - External agents
 - Внешние факторы
 - Random event
 - Случайный события
 - Most cancers result from mutations in somatic cells
 - Большинство раковых опухолей возникают из-за мутаций в соматических клетках
 - Some cancers are caused by mutations in germline cells
 - Иногда рак вызывают мутации в половых клетках

- ***Theories of cancer genesis***

- Standard Dogma

- Proto-oncogenes (Ras – melanoma)
- Tumor suppressor genes (p53 – various cancers)

- Modified Dogma

- Mutation in a DNA repair gene leads to the accumulation of unrepaired mutations (xeroderma pigmentosum)

- Early-Instability Theory

- Master genes required for adequate cell reproduction are disabled, resulting in aneuploidy (Philadelphia chromosome)

- **Теории возникновения рака**

Стандартная догма

- Прото-онкогены (Ras – меланома)
- Гены супрессоры опухоли (p53 – различные формы рака)

Измененная догма

- Мутации в генах репарации ДНК приводят к накоплению неисправленных мутаций (пигментная ксеродерма)

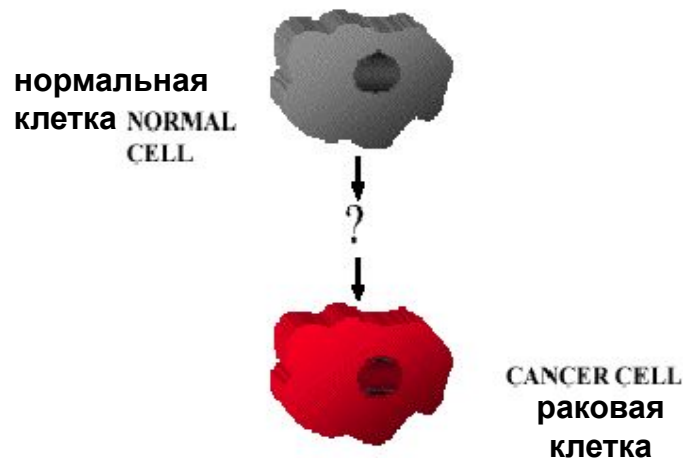
Теория Ранней Нестабильности

- Главные гены, необходимый для нормального размножения клетки выключаются в результате анеуплоидии (хромосома «Philadelphia»)

CANCER AND GENETICS


РАК И ГЕНЕТИКА

- Cancer: genome disease
- Рак: геномное заболевание
- Causes of genomic changes
- Вызывает изменения генома
- Effects of genomic changes
- Является следствием изменений генома
- Revolution in cancer treatment: 'Smart Bullets Period'
- Революция в лечении рака: «Smart Bullets Period»



CANCER: GENOME DISEASE

РАК: ГЕНОМНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

- 
- Loss of DNA
 - Потеря ДНК
 - Gain of DNA
 - Добавление ДНК
 - Changes in nucleotides
 - Изменения в нуклеотидах
 - Epigenetic effects
 - Эпигенетические эффекты

Signs for Genomic Changes in Cancer

Признаки изменения генома при раке

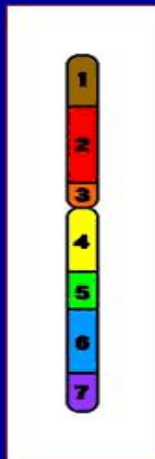
- Changes in chromosome numbers
- Изменения количества хромосом
 - Aneuploidy Анэуплоидия
- Chromosomal changes
- Изменения в хромосомах
 - Increase in DNA copy number – 15 different region
 - Увеличение количества ДНК – 15 различных локусов
 - Loss in chromosomal – 200.000 regions
 - Хромосомные делеции – 200.000 локусов
- Micro changes Микро изменения
 - Microsatellite changes Mikrosatellite – 100.000
 - Изменения в микросателлитных повторах – 100.000
 - Nucleotide changes Изменения нуклеотидов



Chromosomal changes in the genome of cancer cells: tip of the iceberg

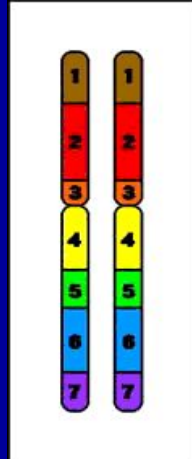
Хромосомные изменения генома в раковых клетках: верхушка айсберга

Deletion
Делеция

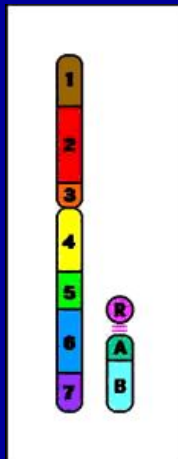


Terminal
Deletion
Концевая
делеция

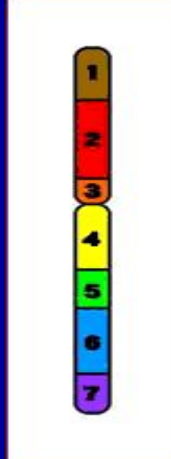
Duplication
Дупликация



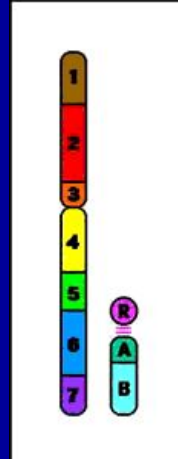
Insertion
Инсерция



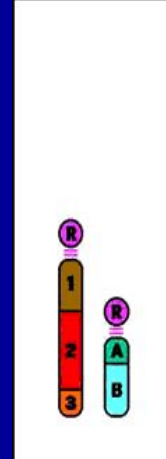
Inversion
Инверсия



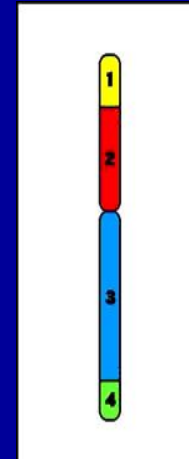
Robertsonian
Translocation
Робертсоновская
транслокация



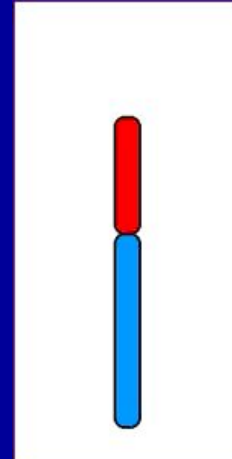
Reciprocal
Translocation
Реципрокная
Транслокация



Ring
Chromosome
Кольцевая хромосома



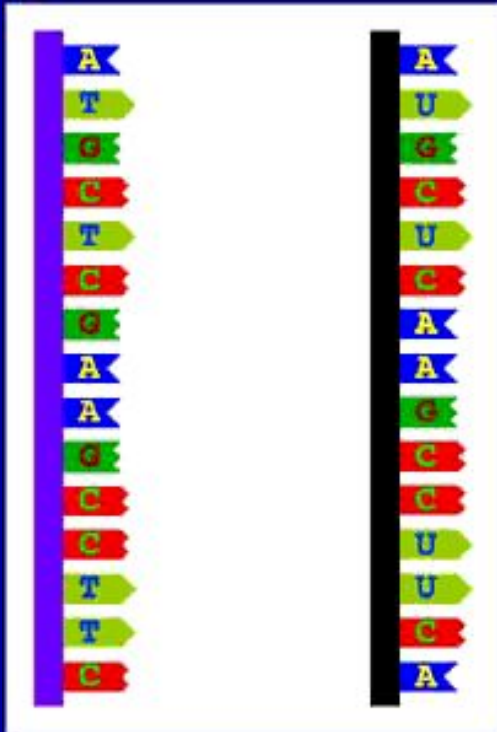
Isochromosomes
Изохромосомы



Nucleotide changes in the genome of cancer cells: unseen site of the iceberg

Нуклеотидные изменения в геноме раковой клетки: невидимая часть айсберга

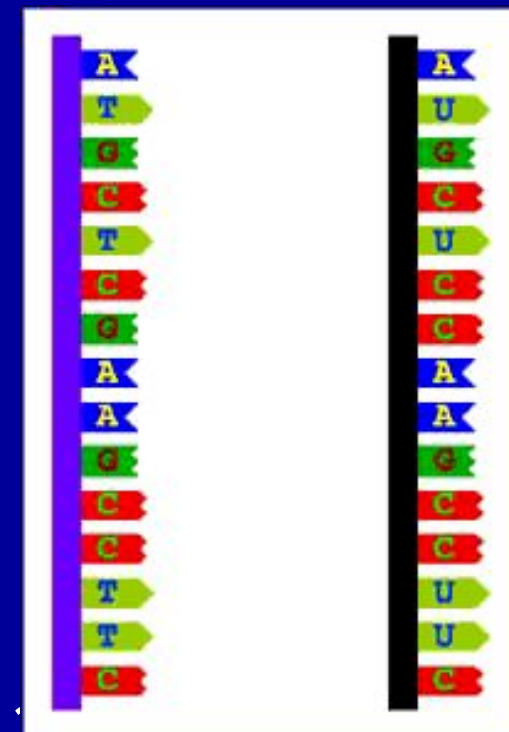
Nucleotide
Deletions
Делеция
Нуклеотида



Nucleotide
Insertions
Инсерция
Нуклеотида



Nucleotide
Substitutions
Замена
Нуклеотидов



DNA Loss in cancer cells

Потеря ДНК в раковых клетках

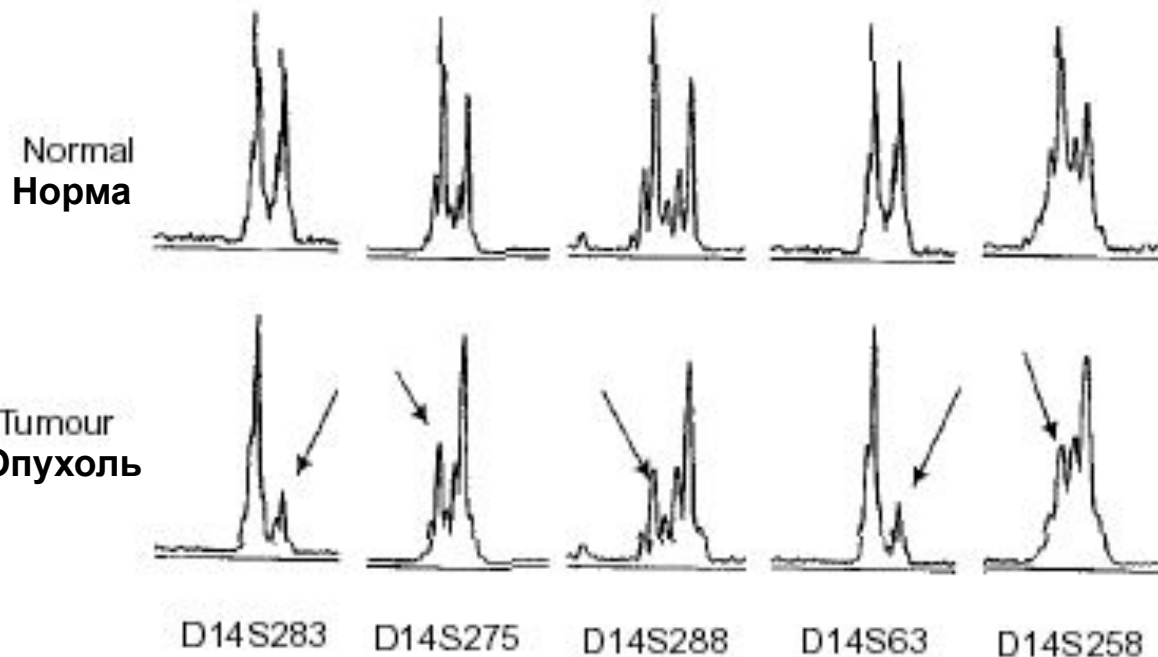


Figure 1 Representative results of allelotyping analysis. Allelic patterns of five polymorphic loci on chromosomal arm 14q examined in a fibrillary astrocytoma (case 21) are shown. Allelic loss is indicated by arrow.

Анализ 5 локусов на 14 хромосоме, стрелкой обозначена потеря аллеля.

British Journal of Cancer (2002) **87**(2), 218–224

Cancer: Genome Disease

Рак: Геномное Заболевание

Epigenetic effects

Эпигенетические эффекты

Genetic and Epigenetic Silencing of Tumor Suppressor Genes

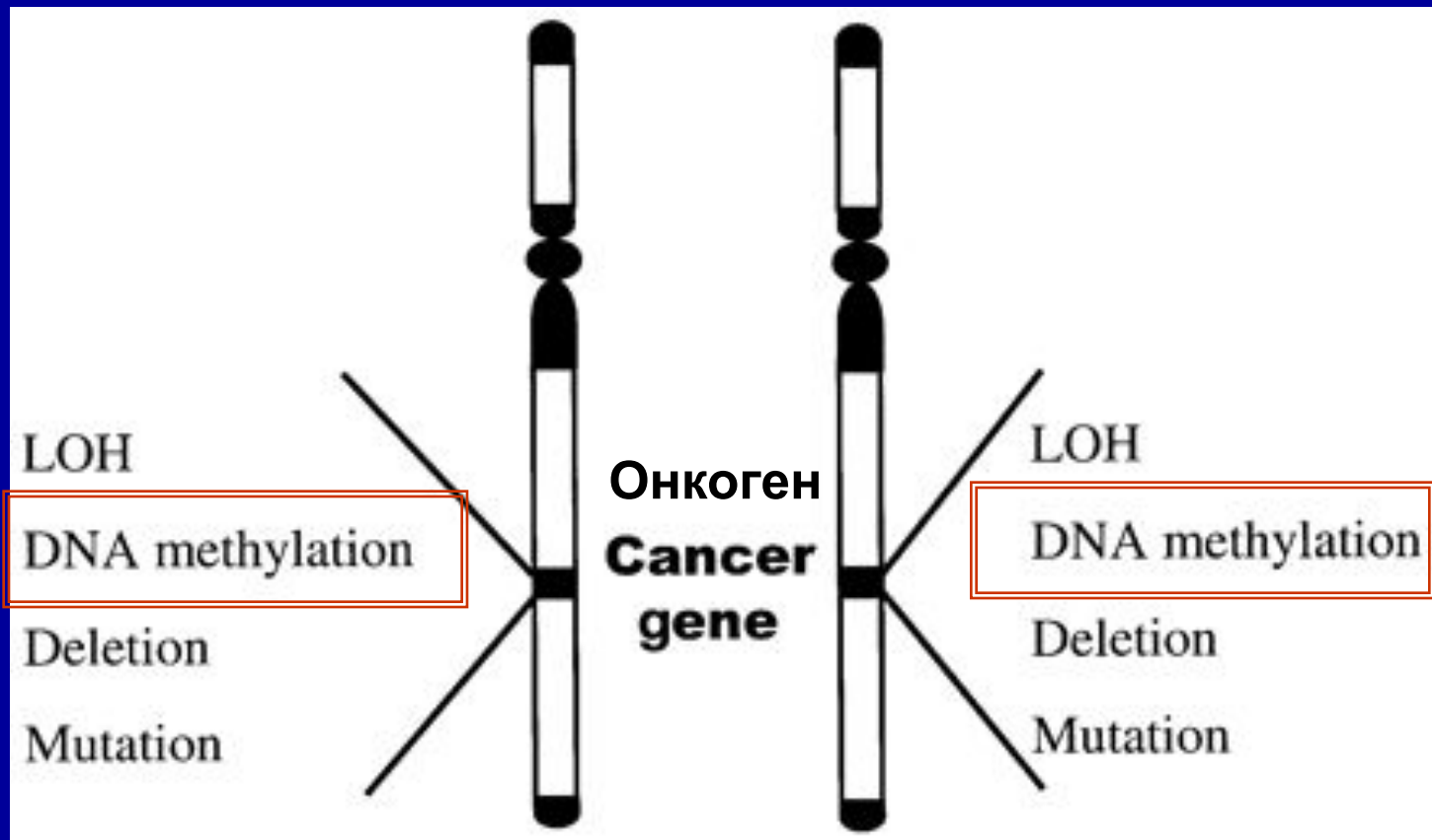
Генетическое и Эпигенетическое затухание работы генов супрессоров опухоли

потеря
гетерозиготности

метелирование ДНК

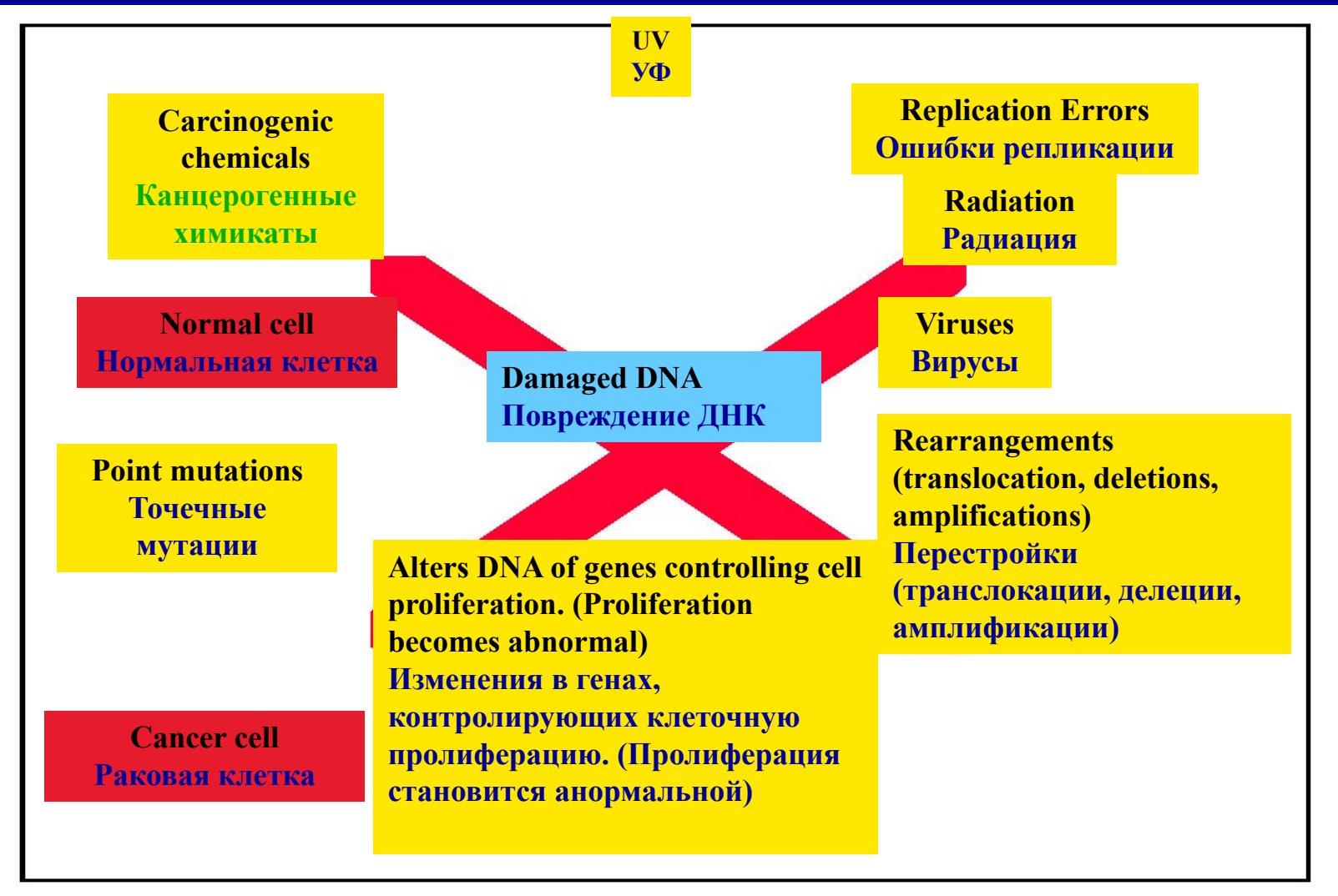
Делеция

Мутация



THE CAUSES OF GENOMIC CHANGES IN CANCER

ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНОМА ПРИ РАКЕ



**THE CAUSES OF GENOMIC CHANGES IN CANCER:
Somatic Changes
ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНОМА ПРИ РАКЕ:
Соматические изменения**

Hasar Etken Türü	Hasar Etkeni	Kanser Riski	İşareti
Fiziksel	Morötesi Işımlar	Deri Ka., Melanoma	P53 (CC-TT)
	Radyasyon	Tiroid Ka., Lösemi	Translokasyon
Kimyasal	Benzopren	Akciğer Ka.	p53 (G-T)
	Aflatoksin	Karaciğer Ka.	p53 (249 G-T)
	Oksidatif Stres	Yaşlılık Kanserleri	P53 (C-T)
Biyolojik	HBV	Karaciğer Ka.	Virus DNA İntegrasyonu

THE CAUSES OF GENOMIC CHANGES IN CANCER:

Hereditary Predisposition

Genes	Disease	Function	Inheretance	Cancer Risk
FA Genes	F-A	DNA Damage respore ?	OR	Lösemi
XP Genes	X-P	NER Type DNA Repair	OR	Skin Ca.
BLM	Bloom	DNA Helicase ?	OR	Various cancers
WRN	Werner	DNA Helicase ?	OR	Sarcoma
RECQ4	Rothmund-Thomson	DNA Helicase	OR	Sarcoma
MLH1, MSH2, PMS1, PMS2		MMR DNA Repair	OD	Colon, Endometrium Ca.
			OR	Lösemi, NF1
BRCA1, BRCA2		DNA Repair	OD	Breast, Ovary, Prostate, Pancreas Ca
ATM	A-T	DNA Damage sense ?	OR	Lymphoma, Leukemia
			OD	Breast Ca. ?
p53	Li-Fraumeni	DNA Damage sense	OD	Various cancers

ПРИЧИНЫ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕНОМА ПРИ РАКЕ:

Наследственная предрасположенность

Гены	Заболевание	Функция	Наследование	Риск Рака
АФ Гены	Анемия Фалконе	Повреждение ДНК ?	Р	Лейкемия
ПК Гены	Пигментная Ксеродерма	Репарация неспаренных оснований	Р	Рак кожи
BLM	Блум	ДНК хеликаза ?	Р	Различные формы рака
WRN	Вернер	ДНК хеликаза?	Р	Саркома
RECQ4	Ротмунд-Томпсон	ДНК хеликаза	Р	Саркома
MLH1, MSH2, PMS1, PMS2		Мисметч репарация ДНК	Д	Рак толстого кишечника, эндометрия
			Р	Лейкемия, нейрофиброматоз
BRCA1, BRCA2		Репарация ДНК	Д	Рак груди, яичника, простаты, поджелудочной
ATM	Астроцитомы	Повреждение ДНК ?	Р	Лимфома, Лейкемия
			Д	Рак груди ?
p53	Li-Fraumeni	Повреждение ДНК	Д	Различные форма рака



CANCER AND GENETICS

РАК И ГЕНЕТИКА

- Approximately 90-95% of all cancers are sporadic.
- Примерно 90-95% всех случаев рака спорадические.
- 5-10% are inherited.
- 5-10% наследственные.

***GENES PLAYING ROLE IN CANCER
DEVELOPMENT***

***ГЕНЫ УЧАСТВУЮТ В РАЗВИТИИ
РАКА***

- Oncogenes **Онкогены**
- Tumor suppressor genes

Гены супрессоры опухоли

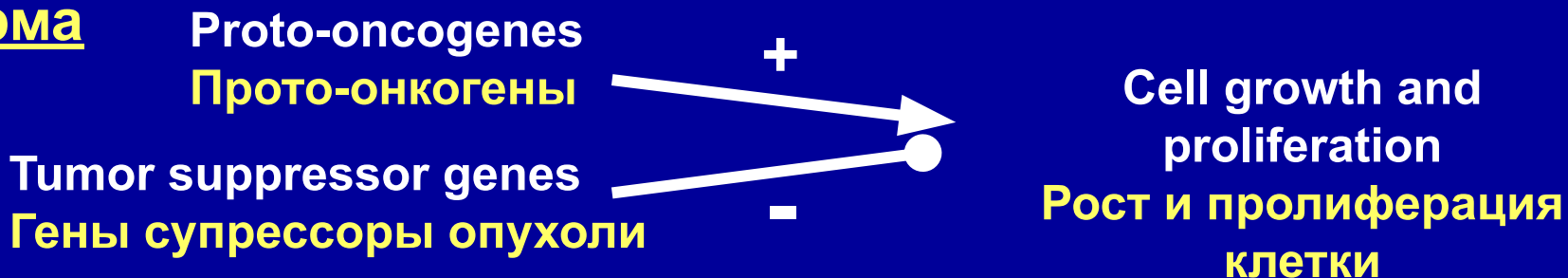
- DNA repair genes

Гены репарации ДНК

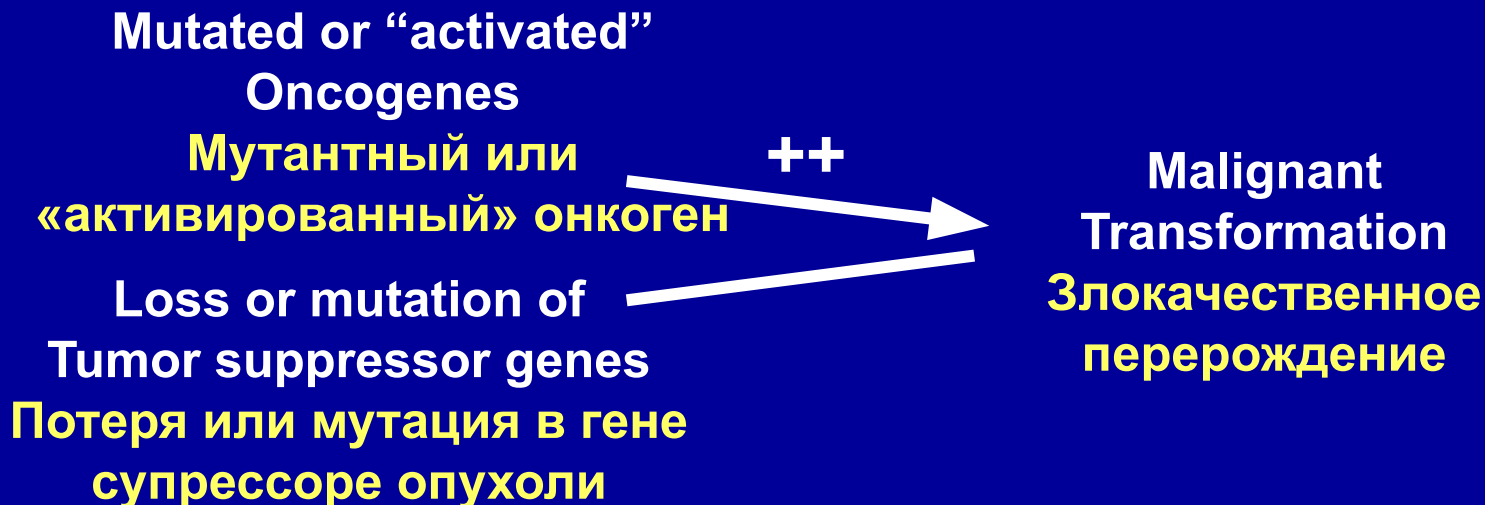
What are the genes responsible for tumorigenic cell growth?

Какие гены ответственны за злокачественный рост клеток?

Normal
Норма



Cancer
Рак



ONCOGENES

ОНКОГЕНЫ

- Oncogenes are mutated forms of cellular proto-oncogenes.
- Онкогены это мутантные формы клеточных прото-онкогенов.
- Proto-oncogenes code for cellular proteins which regulate normal cell growth and differentiation.
- Прото-онкогены кодируют белки, регулирующие нормальный клеточный рост и дифференцировку.

Five types of proteins encoded by proto-oncogenes participate in control of cell growth:

Пять типов белков, кодируемых прото-онкогенами, участвующих в контроле клеточного роста:

Class I: Growth Factors

Класс I: Факторы роста

Class II: Receptors for Growth Factors and Hormones

Класс II: Рецепторы Факторов роста и Гормонов

Class III: Intracellular Signal Transducers

Класс III: Внутриклеточные Приемники Сигналов

Class IV: Nuclear Transcription Factors

Класс IV: Ядерные Транскрипционные Факторы

Class V: Cell-Cycle Control Proteins

Класс V: Белки, контролирующие клеточный цикл

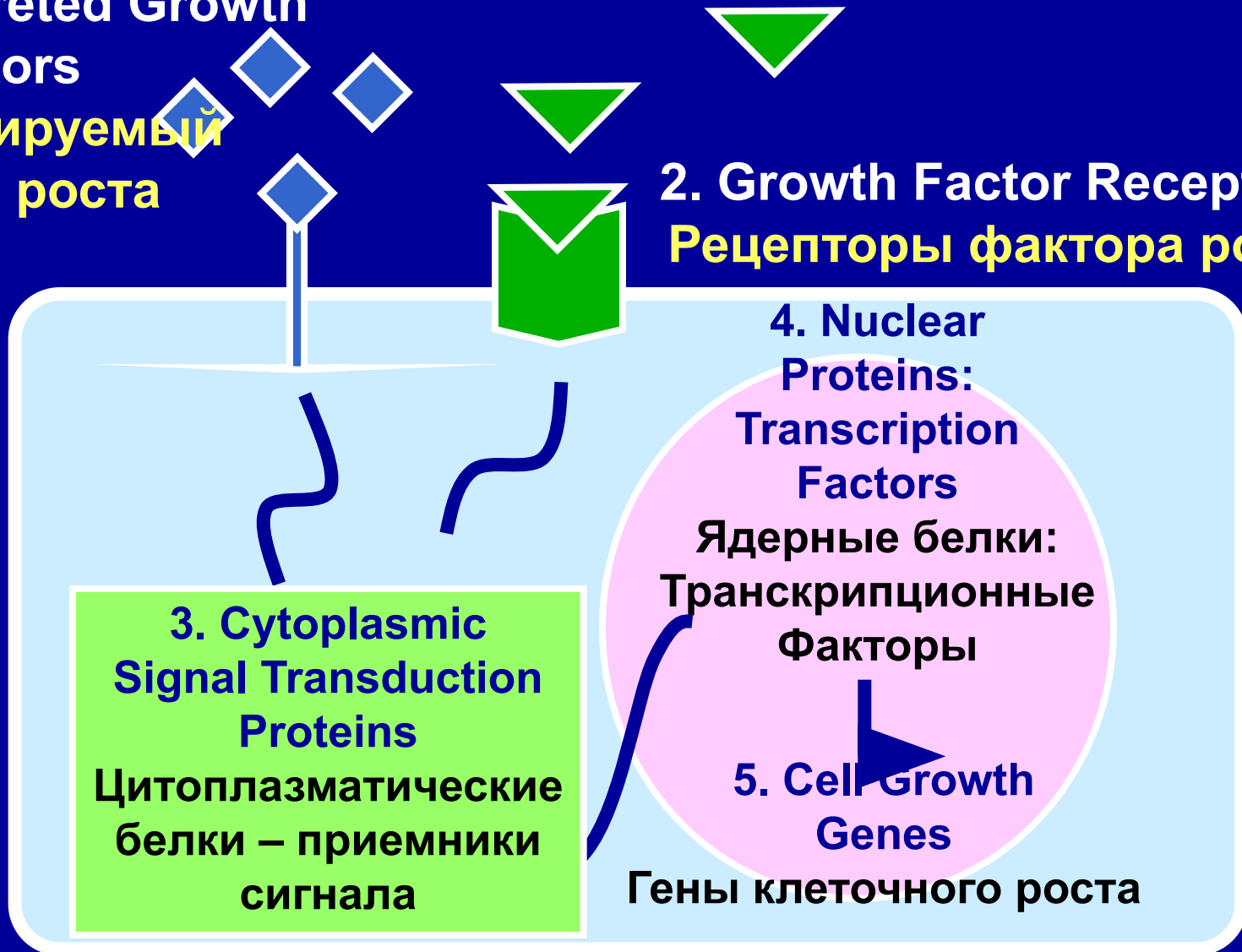
Functions of Cellular Proto-Oncogenes

Функции клеточных прото-онкогенов

1. Secreted Growth Factors

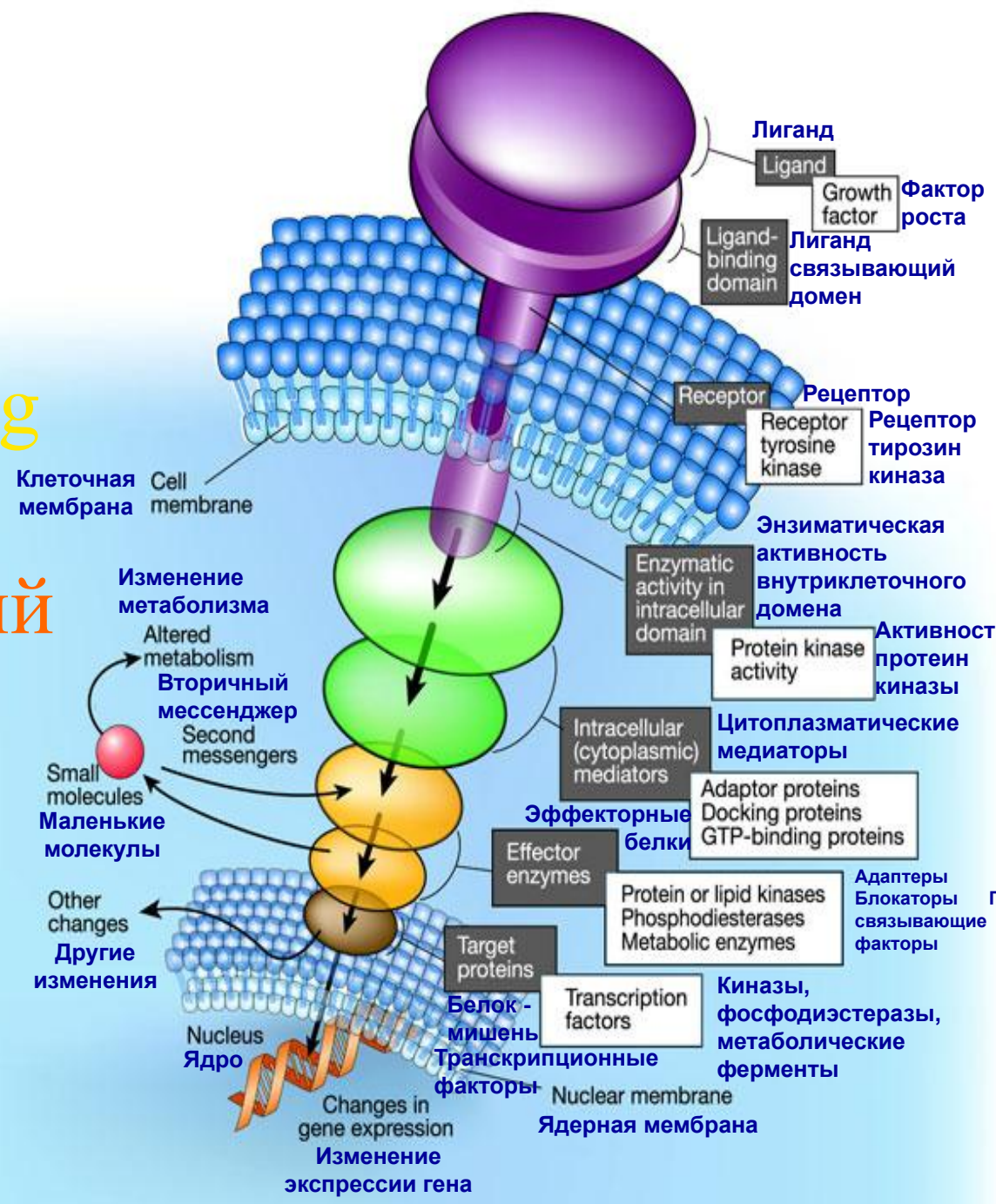
Секретируемый
фактор роста

2. Growth Factor Receptors
Рецепторы фактора роста



A generic signalling pathway

Общий сигнальный путь



Oncogenes Онкогены

proto-oncogene = *ras*

Прото-онкоген = *ras*

Oncogene = mutated *ras*

Онкоген = мутантный *ras*

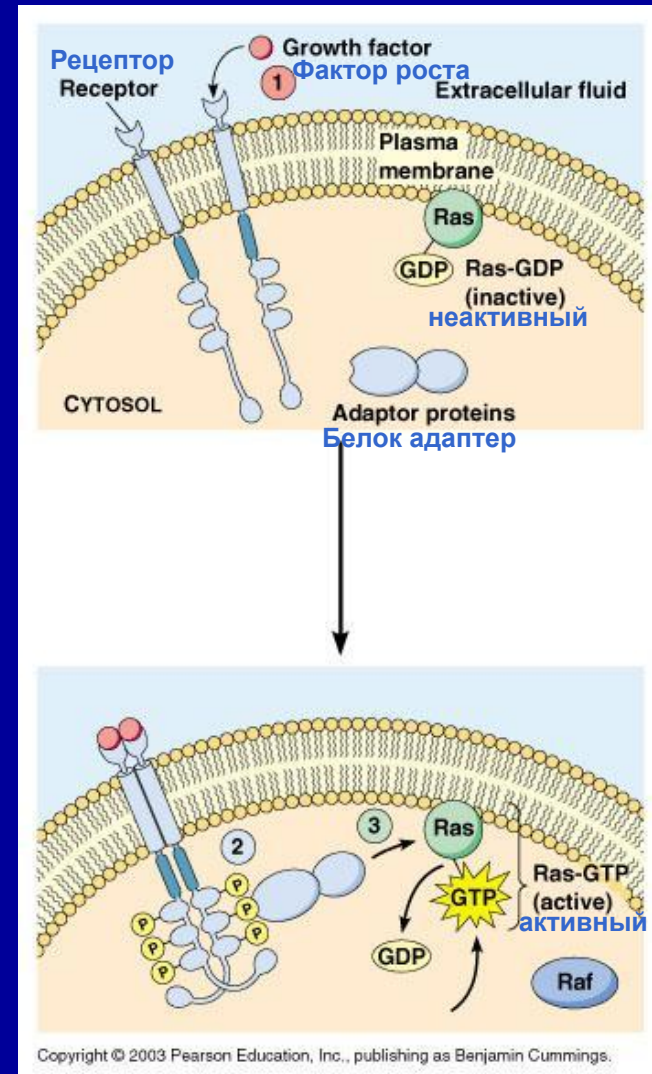
Always activated

Все время активный

Always stimulating

Proliferation

Все время стимулирует
пролиферацию



Amino acid substitutions in Ras family proteins (inactivates GTPase)

Аминокислотные замены в белках семейства Ras (инактивация ГТФазы)

amino acid position положение аминокислоты

<u>Ras gene ген</u>	<u>12</u>	<u>59</u>	<u>61</u>	<u>Tumor Опухоль</u>
c-ras (H, K, N)	Gly	Ala	Gln	normal cells норма
H-ras	Gly	Ala	Leu	lung carcinoma рак легких
	Val	Ala	Gln	bladder carcinoma рак мочевого пузыря
K-ras	Cys	Ala	Gln	lung carcinoma рак легких
	Arg	Ala	Gln	lung carcinoma рак легких
	Val	Ala	Gln	colon carcinoma рак кишечника
N-ras	Gly	Ala	Lys	neuroblastoma нейробластома
	Gly	Ala	Arg	lung carcinoma рак легких

Murine sarcoma virus

Вирус саркомы мышей

H-ras	Arg	Thr	Gln	Harvey strain штамм	38
K-ras	Ser	Thr	Gln	Kirsten strain штамм	

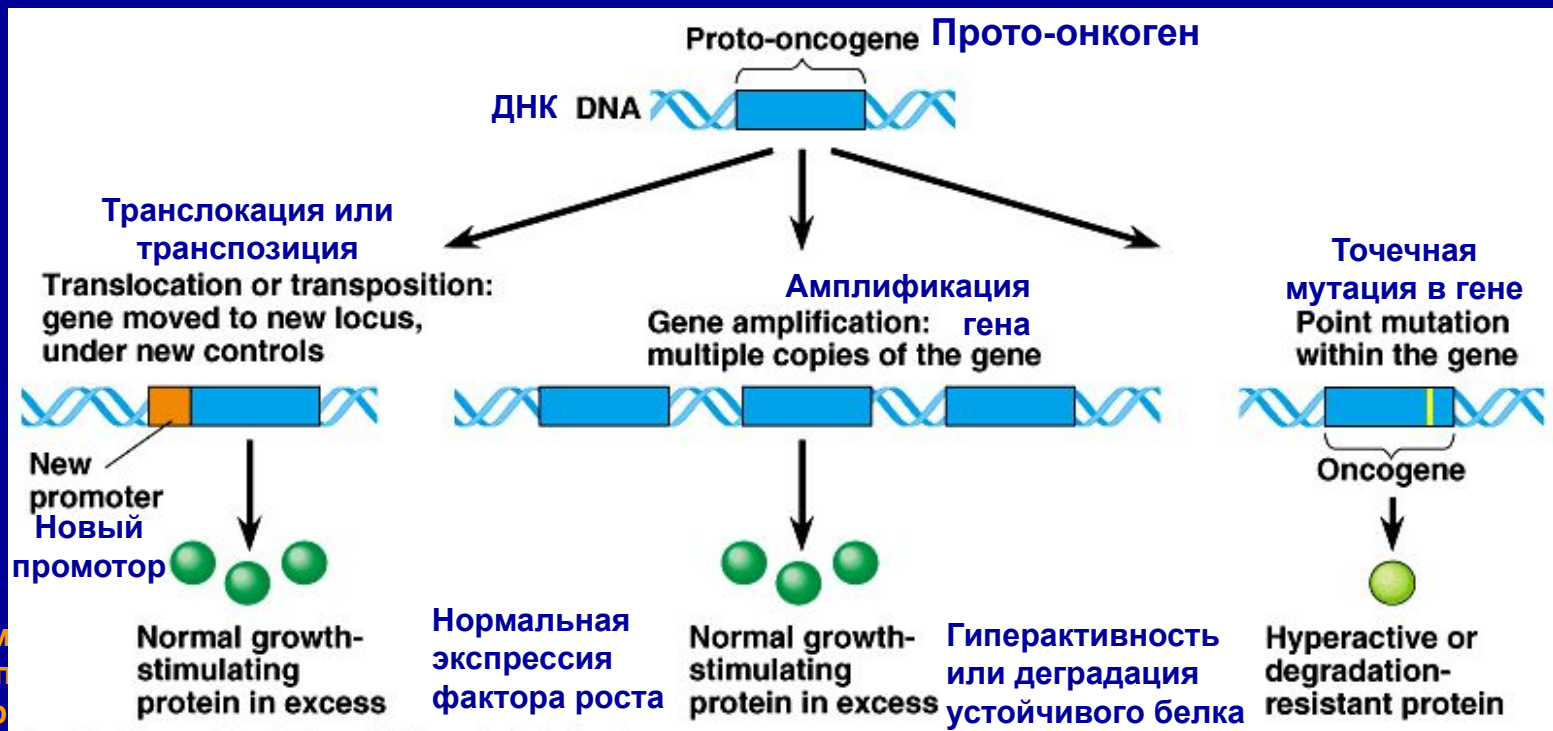
Activation mechanisms of proto-oncogenes

Механизм активации прото-онкогена

proto-oncogene --> oncogene

прото-онкоген --> онкоген

Норм
эксп
фактор



CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS OR TRANSLOCATIONS

ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ИЛИ ТРАНСЛОКАЦИИ

<u>Neoplasm</u>	<u>Translocation</u>	<u>Proto-oncogen</u>
Опухоль	Транслокация	Прото-онкоген
Burkitt lymphoma	t(8;14) 80% of cases	c-myc ¹
Лимфома Беркита	t(8;22) 15% of cases	
	t(2;8) 5% of cases	
Chronic myelogenous leukemia	t(9;22) 90-95% of cases	bcr-abl ²
Хроническая миелогенная лейкемия		
Acute lymphocytic Leukemia	t(9;22) 10-15% of cases	bcr-abl ²
Острая лимфоцитарная лейкемия		

¹c-myc is translocated to the IgG locus, which results in its activated expression

Транслокация с локусом IgG, которая активирует экспрессию

²bcr-abl fusion protein is produced, which results in a constitutively active abl kinase

синтезируется слитый белок, что приводит к конститутивной экспрессии киназы

GENE AMPLIFICATION

АМПЛИФИКАЦИЯ ГЕНОВ

Онкоген <u>Oncogene</u>	Амплификация <u>Amplification</u>	Источник опухоли <u>Source of tumor</u>
c-myc	~20-fold	leukemia and lung carcinoma лейкемия и рак легких
N-myc	5-1,000-fold	neuroblastoma нейробластома retinoblastoma ретинобластома
L-myc	10-20-fold	small-cell lung cancer рак легких
c-abl	~5-fold	chronic myeloid leukemia хроническая миелоидная лейкемия
c-myb	5-10-fold	acute myeloid leukemia острая миелоидная лейкемия colon carcinoma рак толстого кишечника
c-erbB	~30-fold	epidermoid carcinoma эпидермоидная опухоль
K-ras	4-20-fold	colon carcinoma рак толстого кишечника
	30-60-fold	adrenocortical carcinoma рак коры надпочечников

Oncogenes are usually dominant (gain of function)

Онкогены обычно доминантные (усиление функции)

- cellular proto-oncogenes that have been mutated (and “activated”)
- клеточные прото-онкогены в которых произошла мутация (активированные)
- cellular proto-oncogenes that have been captured by retroviruses and have been mutated in the process (and “activated”)
- клеточные прото-онкогены захваченные ретровирусом и мутировавшие (активированные)
- virus-specific genes that behave like cellular proto-oncogenes that have been mutated to oncogenes (i.e., “activated”)
- Вирус-специфичные гены, которые ведут себя как клеточные мутантные поро-онкогены (активированные)

The result: Результаты:

- Overproduction of growth factors
- Суперпродукция фактора роста
- Flooding of the cell with replication signals
- Заполнение клетки сигналами репликации
- Uncontrolled stimulation in the intermediary pathways
- Неконтролируемая стимуляция промежуточных путей
- Cell growth by elevated levels of transcription factors
- Клеточный рост при повышенном уровне транскрипционных факторов

Tumor suppressor genes

Гены супрессоры опухоли

- Normal function – inhibit cell proliferation
- Нормальная функция – подавление клеточной пролиферации
- Absence/inactivation of inhibitor --> cancer
- Отсутствие/инактивация ингибитора --> рак
- Both gene copies must be defective
- Обе копии гена должны быть дефектными

KNUDSON TWO HIT HYPOTHESIS IN FAMILIAL CASES

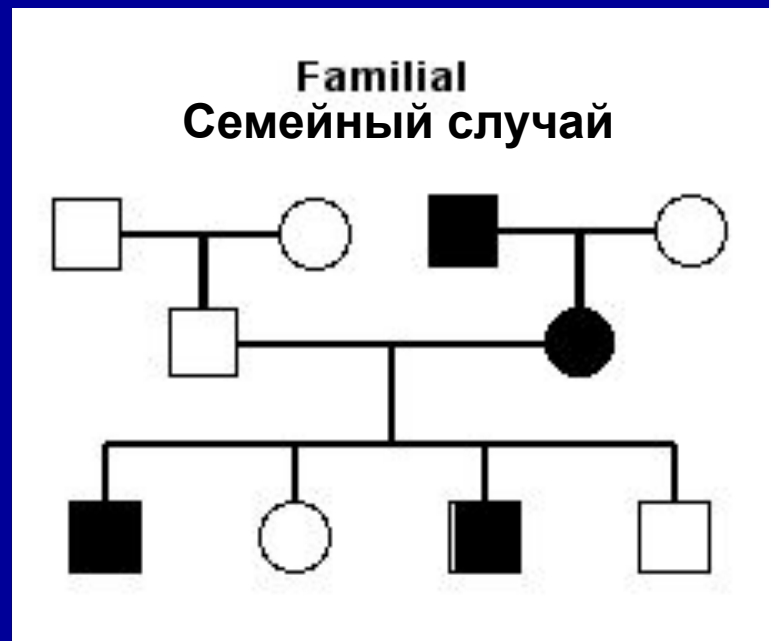
Двухударная гипотеза Кнудсона в семейных случаях рака

Familial RB (%30)

Семейный случай РБ (30%)



Потеря гетерозиготности RB LOH



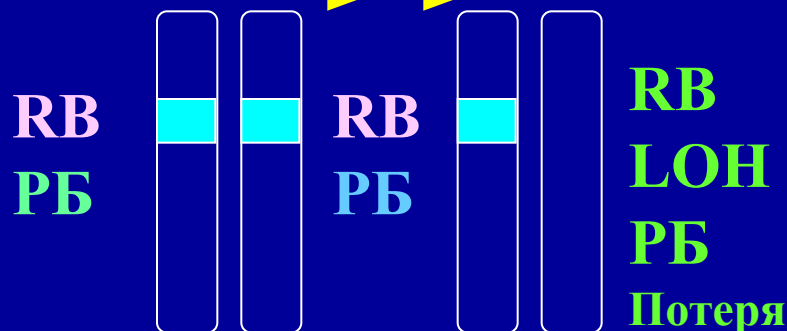
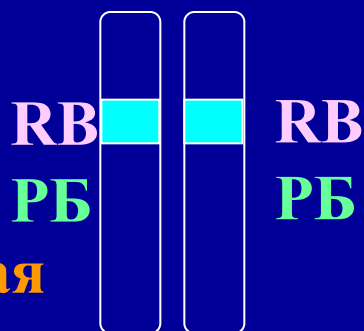
Inactivation of a tumor suppressor gene requires two mutations, inherited mutation and somatic mutation.

Для инактивации гена супрессора опухоли необходимо две мутации, в половой и соматической клетках.

KNUDSON TWO HIT HYPOTHESIS IN SPORADIC CASES

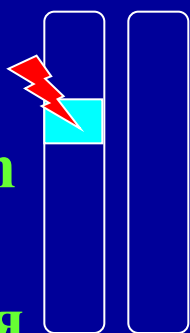
Двухударная гипотеза Кнудсона в семейных случаях рака

Normal
Cells
Нормальная
клетка

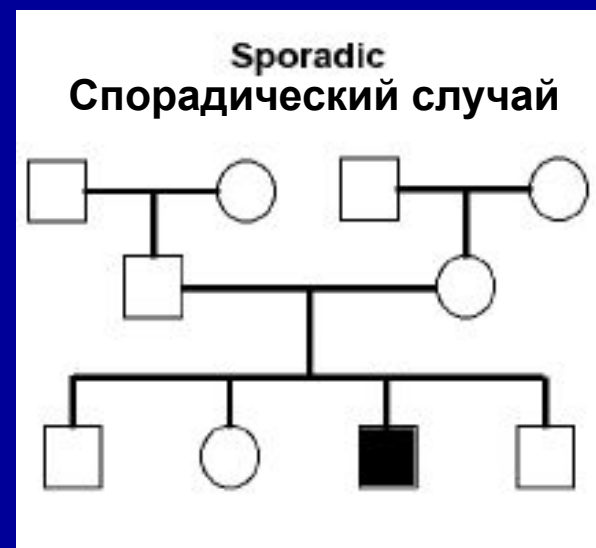


RB
LOH
РБ
Потеря
гетерозиготности

RB
Mutation
РБ
Мутация



Tumor cells
Опухолевые клетки



Inactivation of a tumor suppressor gene requires two somatic mutations.
Инактивация гена супрессора опухоли требует двух соматических мутаций.

TUMOR SUPPRESSOR GENES

ГЕНЫ СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛИ

Disorders in which gene is affected

Заболевания при которых поврежден ген

<u>Gene (locus)</u>	<u>Function</u>	<u>Familial</u>	<u>Sporadic</u>
Ген (локус)	Функция	Наследуемость	Спорадичность
DCC (18q)	cell surface interactions	unknown	colorectal cancer
	поверхностные взаимодействия	неизвестно	рак кишечника
WT1 (11p)	transcription	Wilm's tumor	lung cancer
	транскрипция	опухоль Вильмса	рак легких
Rb1 (13q)	transcription	retinoblastoma	small-cell lung carcinoma
	транскрипция	ретинобластома	карцинома легких
p53 (17p)	transcription	Li-Fraumeni syndrome	breast, colon, & lung cancer
	транскрипция	синдром Ли-Фраумени	Рак легких, кишечника, груди
BRCA1(17q)	transcriptional	breast cancer	breast/ovarian tumors
	транскрипция	рак груди	
BRCA2 (13q)	regulator/DNA repair		рак груди, яичников
	регуляция репарации ДНК		

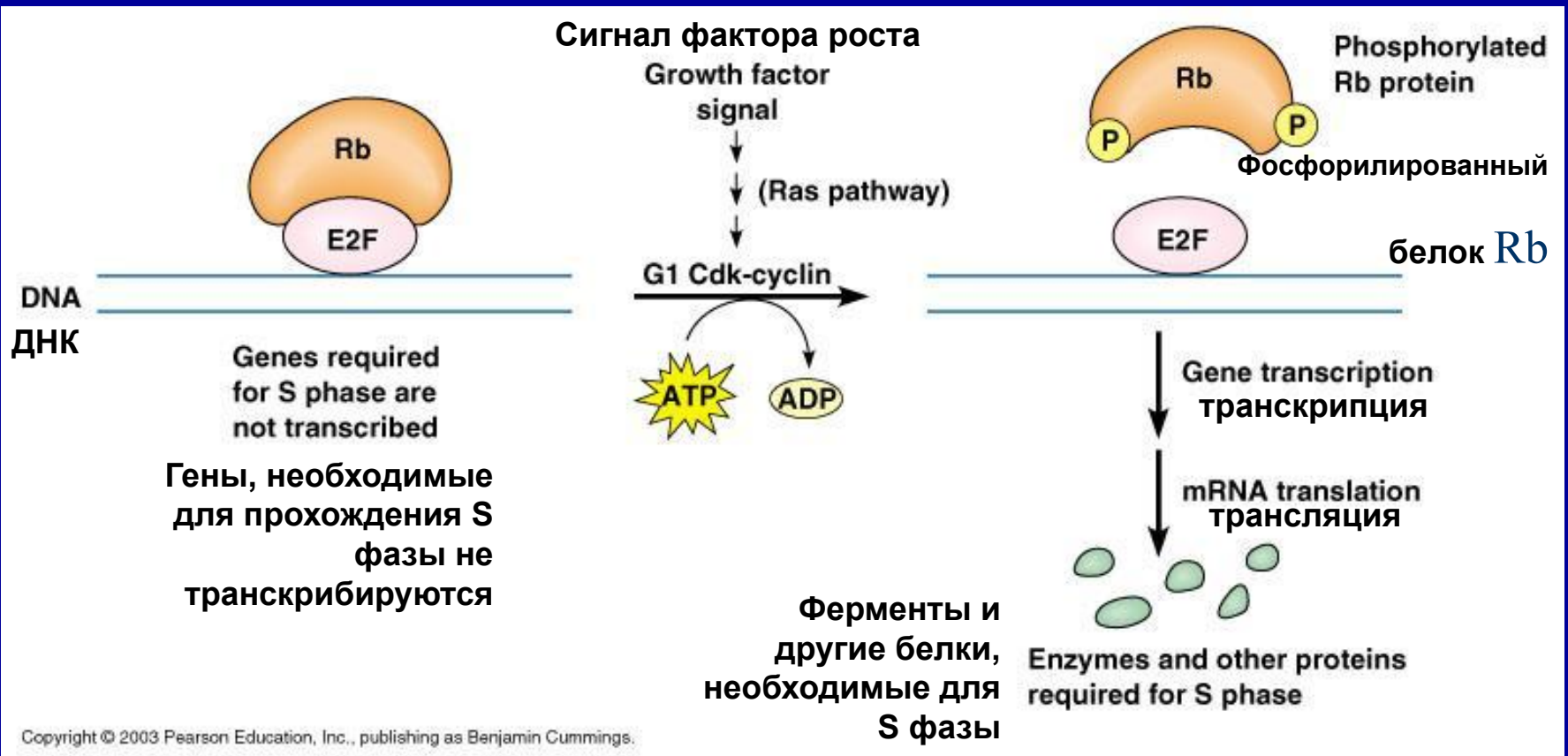
CELL CYCLE КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ



Rb gene ген Рb

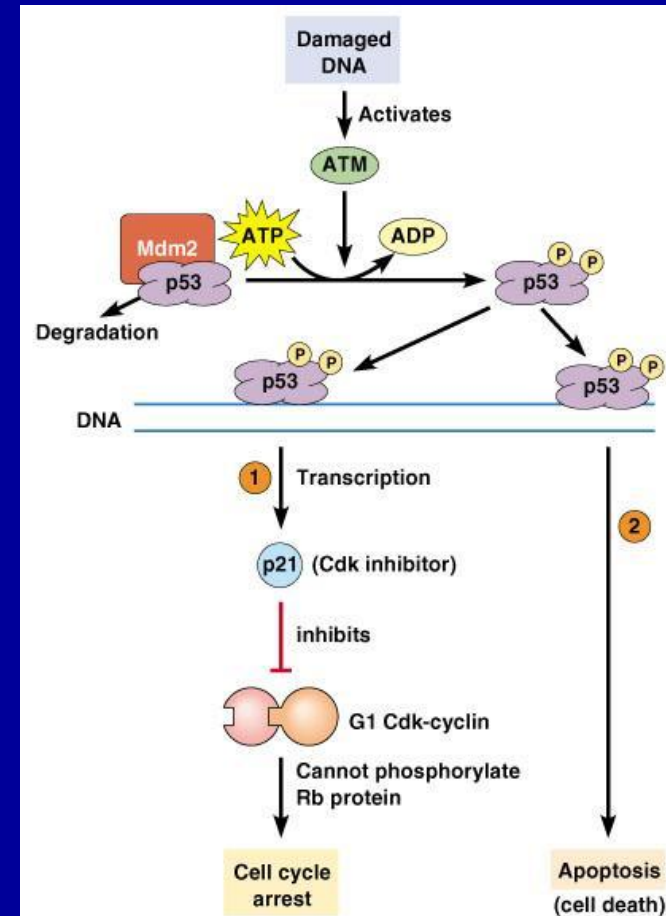
- Rb protein controls cell cycle moving past G1 checkpoint
- Rb белок контролирует клеточный цикл при прохождении G1 контрольной точки
- Rb protein binds regulatory transcription factor E2F
- Rb белок связывается с регуляторным фактором транскрипции E2F
- E2F required for synthesis of replication enzymes
- E2F необходим для синтеза ферментов репликации
- E2F – Rb bound = no transcription/replication
- Если E2F и Rb связаны, не происходит транскрипция/репликация
- Growth factor --> Ras pathway
--> G1Cdk-cyclin synthesized
- Фактор роста □ Ras путь □ синтезируется G1Cdk циклин
- Active G1 Cdk-cyclin kinase phosphorylates Rb
- Активная G1 Cdk-циклин киназа фосфорилирует Rb
- Phosphorylated Rb cannot bind E2F --> S phase
 - Disruption/deletion of Rb gene
 - Inactivation of Rb protein
 - > uncontrolled cell proliferation --> cancer
- Фосфорилированный Rb не может связывать E2F □ S фаза
 - Разрушение/делеция Rb гена
 - Инактивация белка Rb
 - □ неконтролируемая пролиферация клеток □ рак

Rb gene ген Рb



p53

- Phosphorylated p53 activates transcription of *p21* gene
- Фосфорилированный p53 активирует транскрипцию гена *p21*
- *p21* Cdk inhibitor (binds Cdk-cyclin complex --> inhibits kinase activity)
- *p21* Cdk ингибитор (связанный Cdk комплекс □ ингибирует активность киназы)
- Cell cycle arrested to allow DNA to be repaired
- Клеточный цикл останавливается для того чтобы произошла репарация ДНК
- **If damage cannot be repaired --> cell death (apoptosis)**
- Если повреждение не может быть репарировано, происходит смерть клетки (апоптоз)
- Disruption/deletion of *p53* gene
- Разрушение/делеция гена *p53*
- Inactivation of *p53* protein
- > uncorrected DNA damage
- > uncontrolled cell proliferation --> cancer
- Инактивация белка *p53*
 - неисправляемое повреждение ДНК
 - > неконтролируемая пролиферация клетки □ рак



DNA REPAIR GENES

These are genes that ensure each strand of genetic information is accurately copied during cell division of the cell cycle.

Mutations in DNA repair genes lead to an increase in the frequency of mutations in other genes, such as proto-oncogenes and tumor suppressor genes.

**i.e. Breast cancer susceptibility genes (BRCA1 and BRCA2)
Hereditary non-polyposis colon cancer susceptibility genes (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2) have DNA repair functions.
Their mutation will cause tumorigenesis.**

Гены репарации ДНК

Эти гены обеспечивают аккуратное копирование каждой цепи ДНК во время деления клетки.

Мутации в генах репарации ДНК приводят к увеличению частоты мутаций в других генах, таких как протоонкогены и гены супрессоры опухоли.

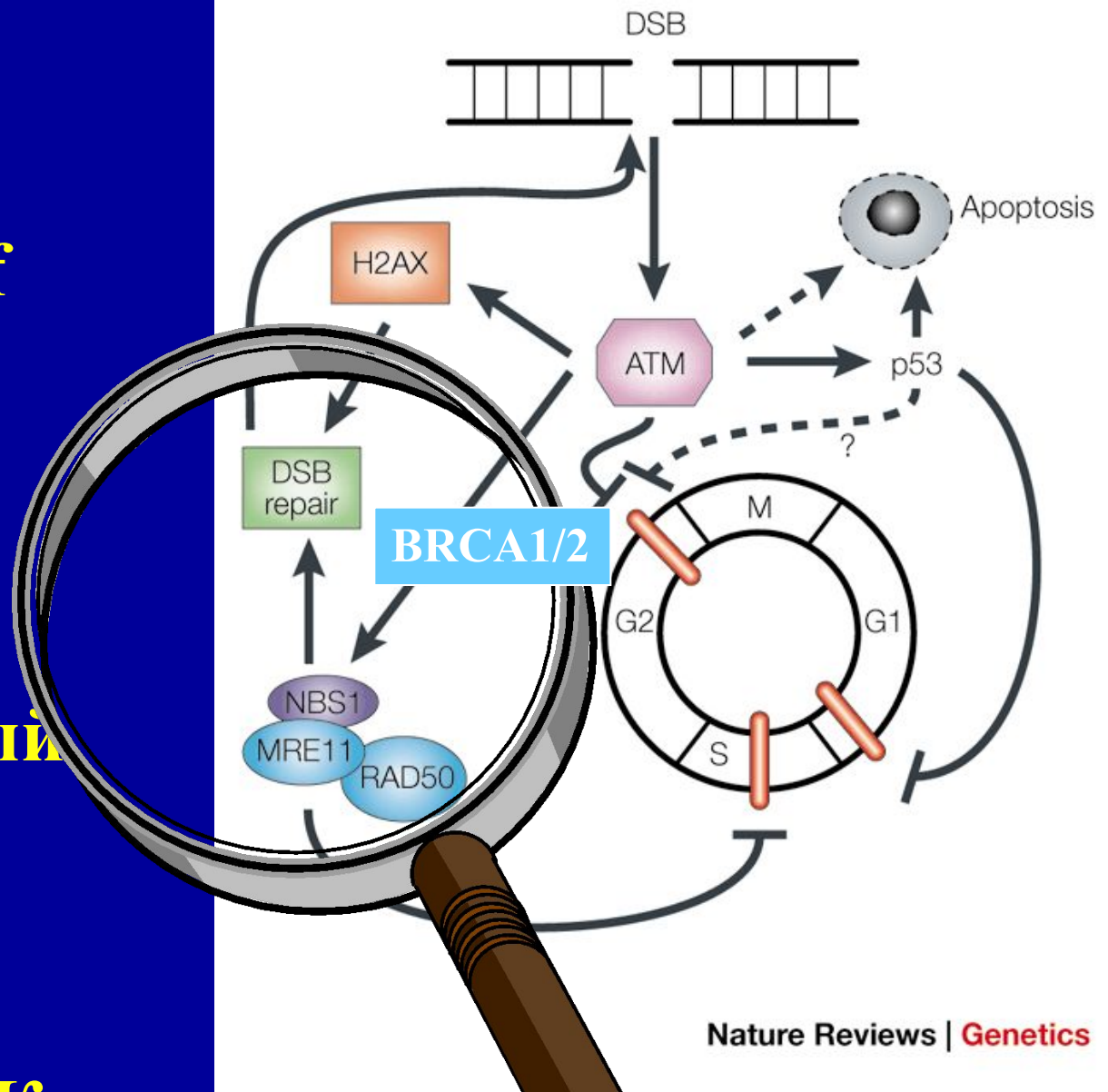
Гены участвующие в развитии рака груди (BRCA1 и BRCA2)

Гены участвующие в развитии наследуемого неполипозного рака кишечника (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2) вовлечены в репарацию ДНК.

Мутации в этих генах вызывают опухолеобразование.

Molecular mechanisms of DNA double strand break repair

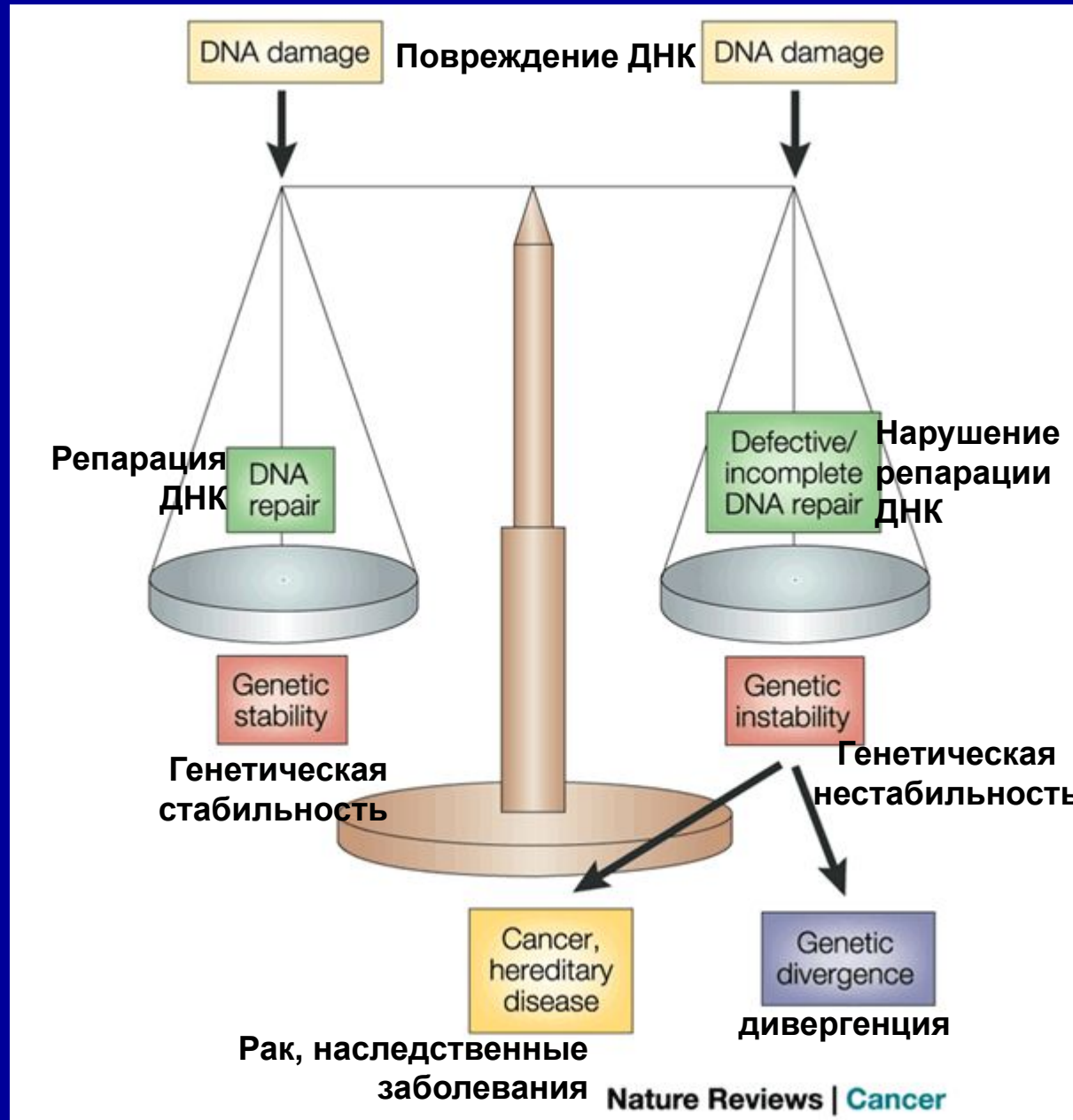
Молекулярный механизм репарации двуниевых разрывов ДНК



Nature Reviews | Genetics

Van Gent et al, 2001

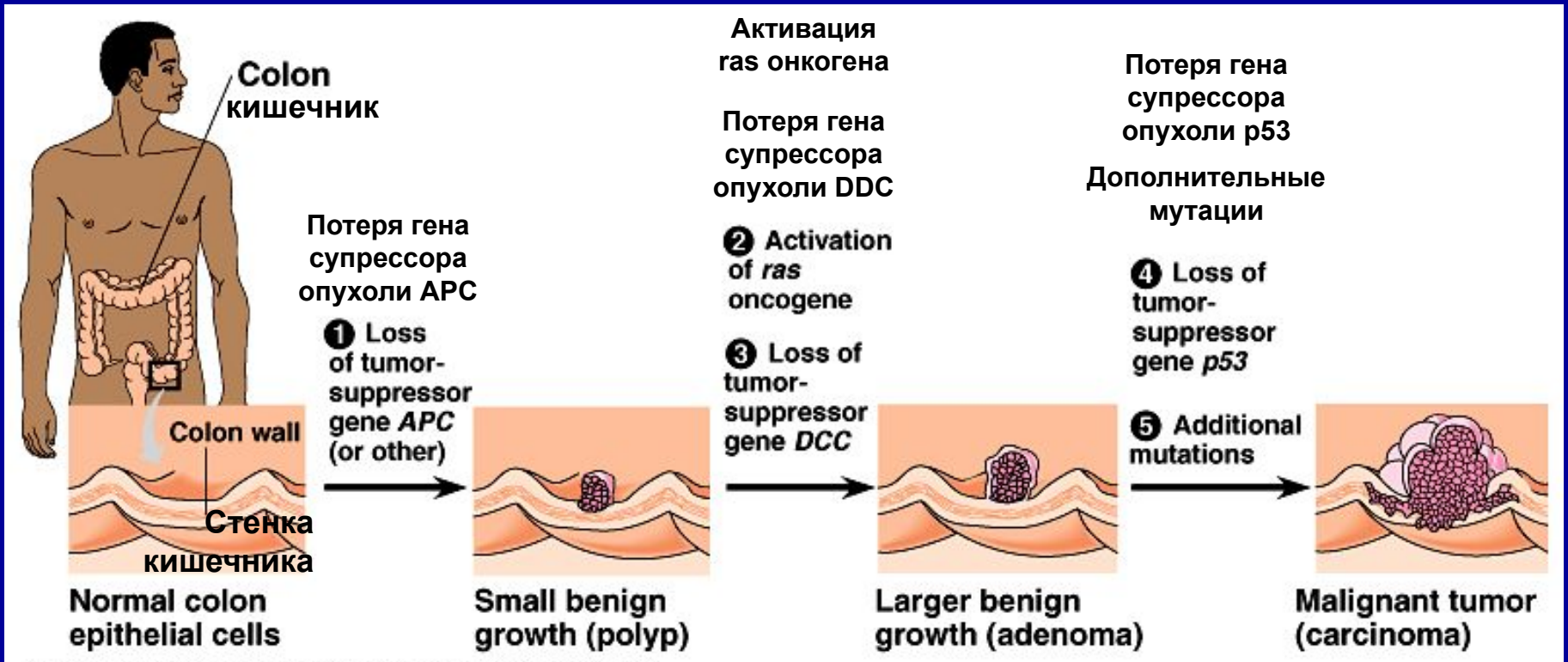
IMPORTANCE OF DNA REPAIR ВАЖНОСТЬ РЕПАРАЦИИ ДНК



Tumor Progression Развитие опухоли

Multiple mutations lead to colon cancer
Genetic changes --> tumor changes

Множественные мутации приводят к раку кишечника
Генетические изменения □ изменения опухоли



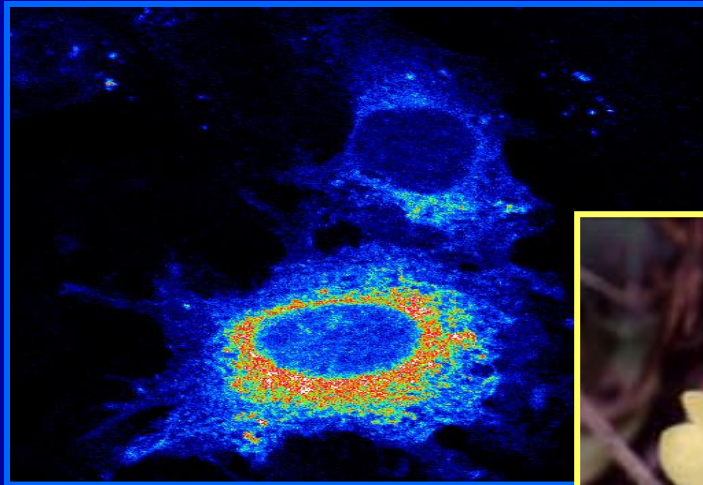
Нормальные клетки эпителия кишечника

Небольшой доброкачественный рост (полип)

Большая доброкачественная опухоль (аденома)

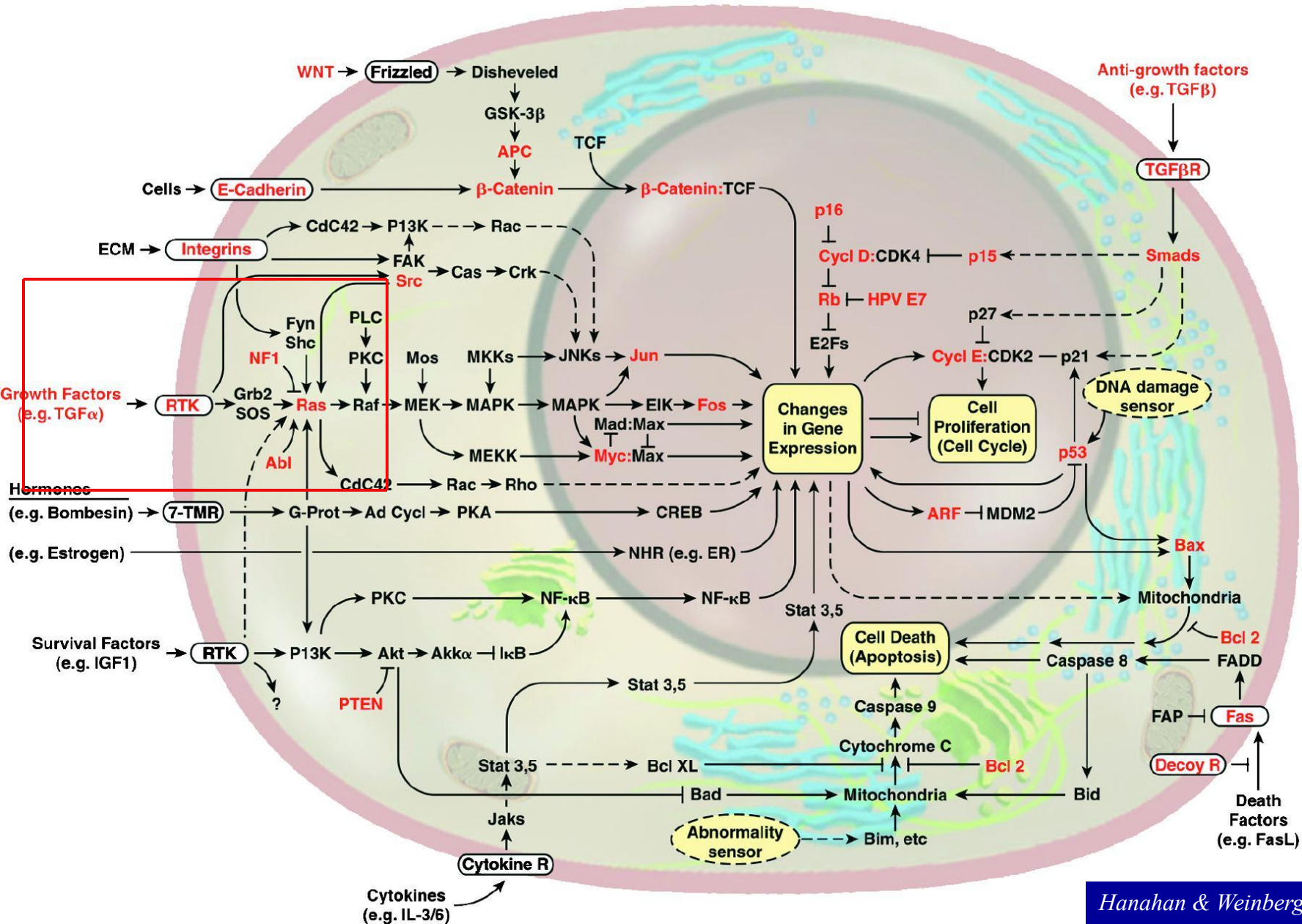
Злокачественная опухоль (карцинома)

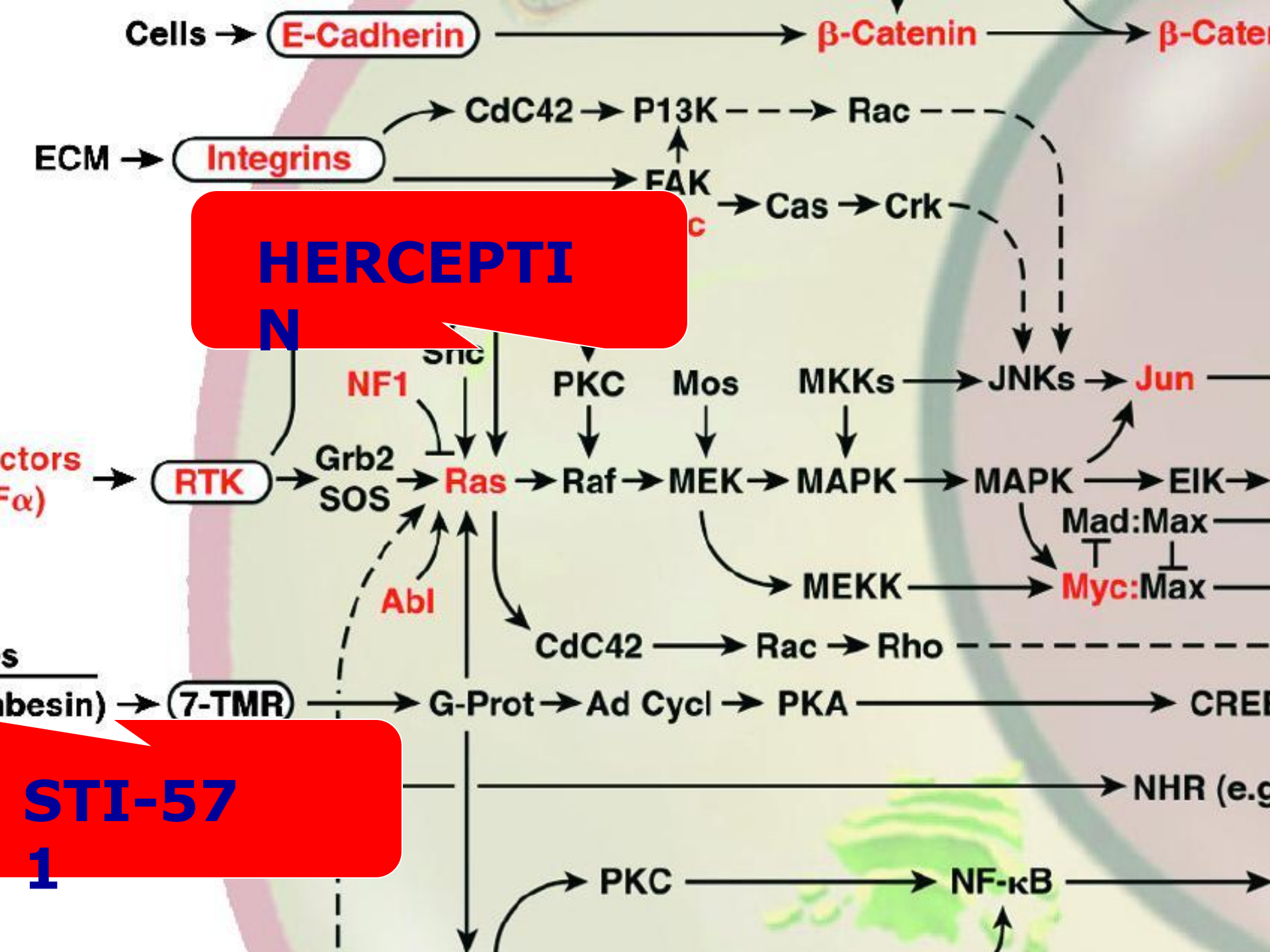
Revolution in cancer treatment: Революция в лечении рака: ‘Smart Bullets Period’



Summary of 30 years of research (1971-2001)

Результаты 30 летних исследований





Translocation and Bcr-Abl fusion in CML

Транслокация и Bcr-Abl слияние при лейкемии

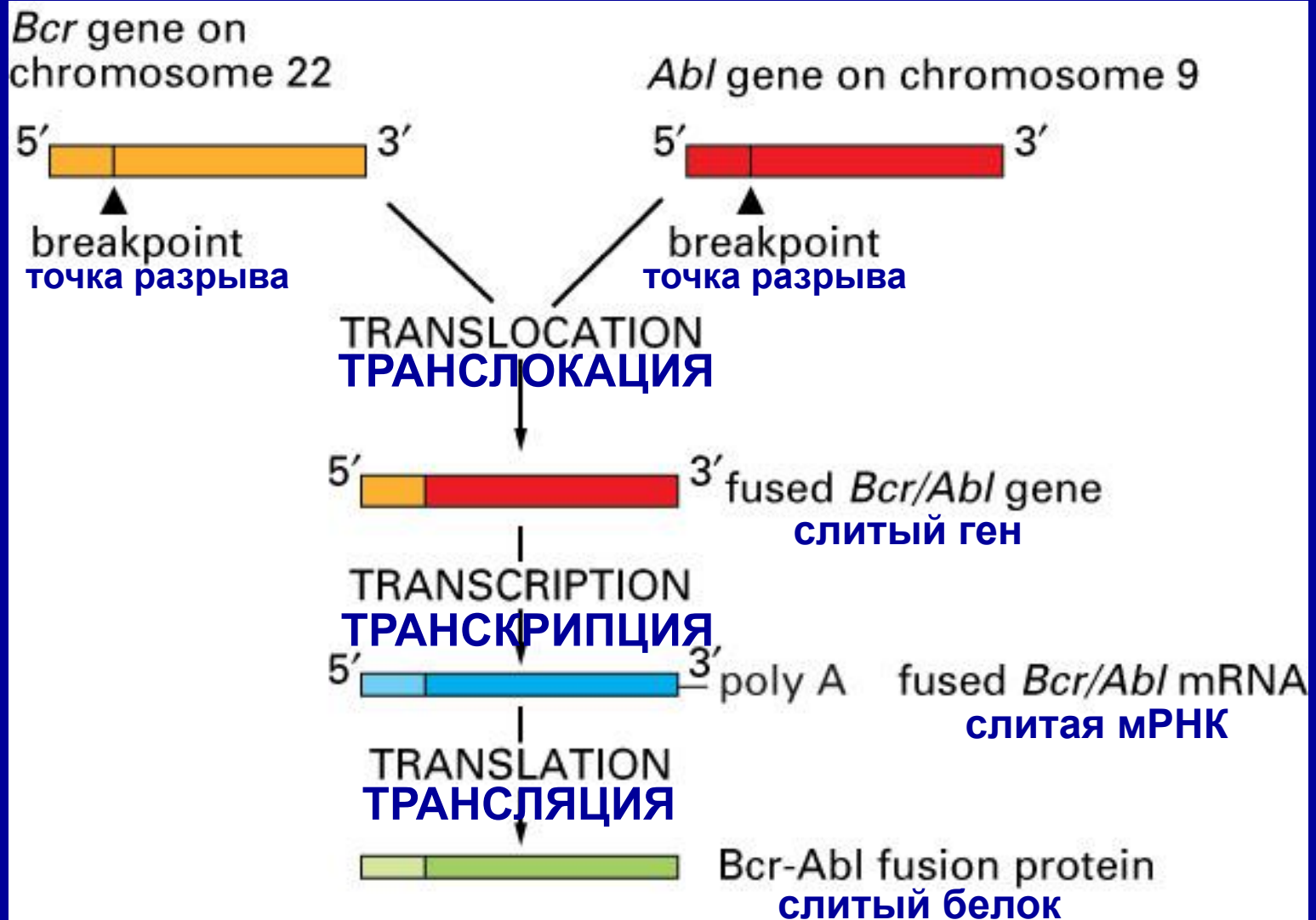
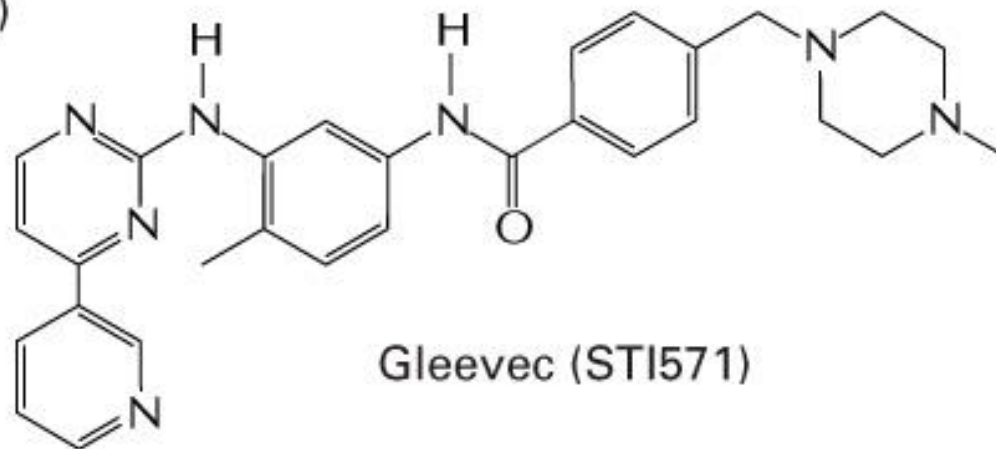


Figure 23-44. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

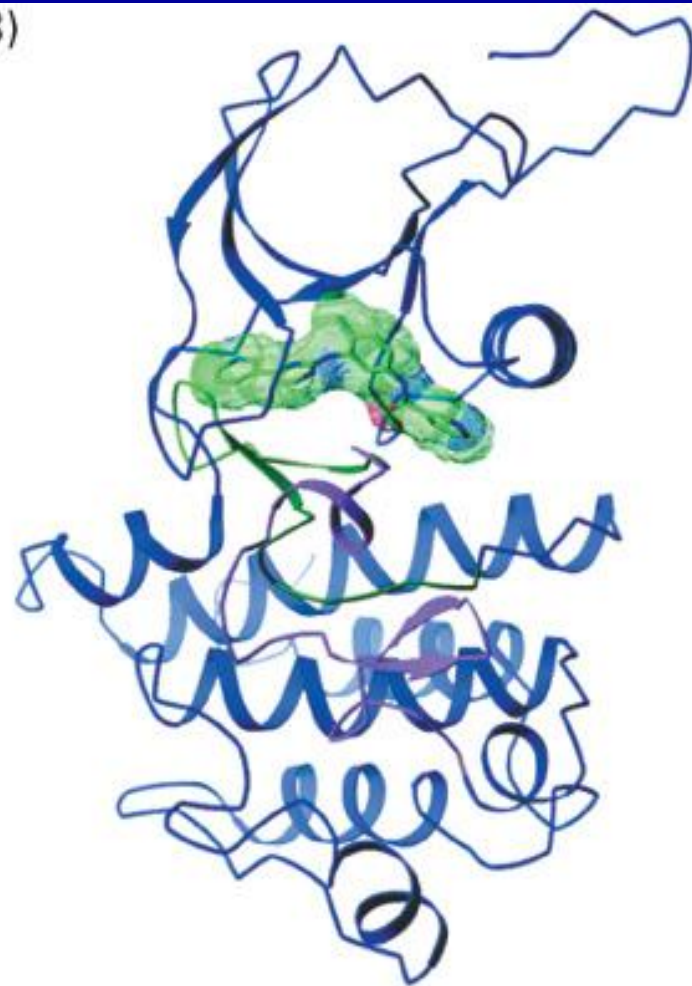
STI-571 against Bcr-Abl
STI-571 против Bcr-Abl

(A)

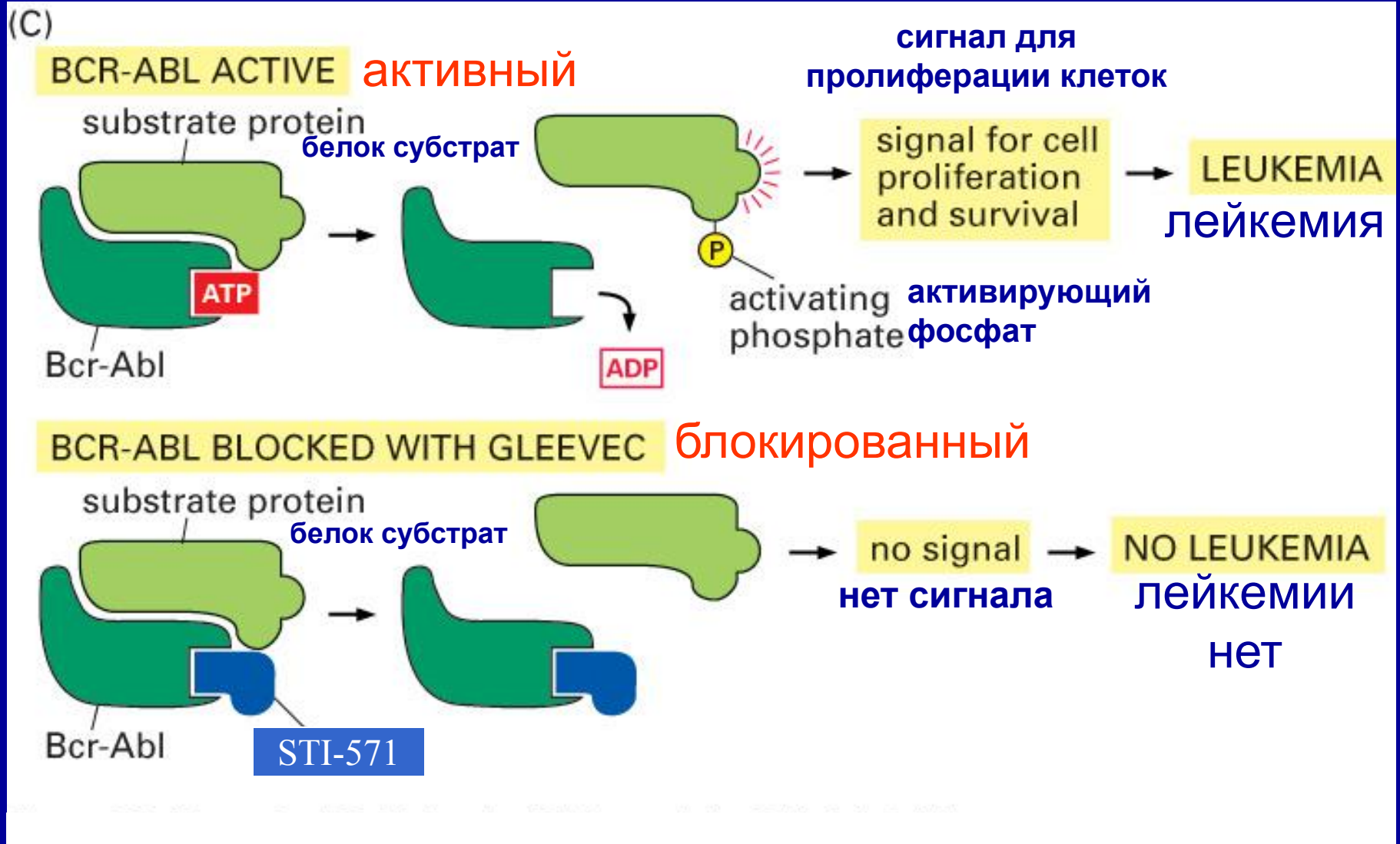


Gleevec (STI571)

(B)

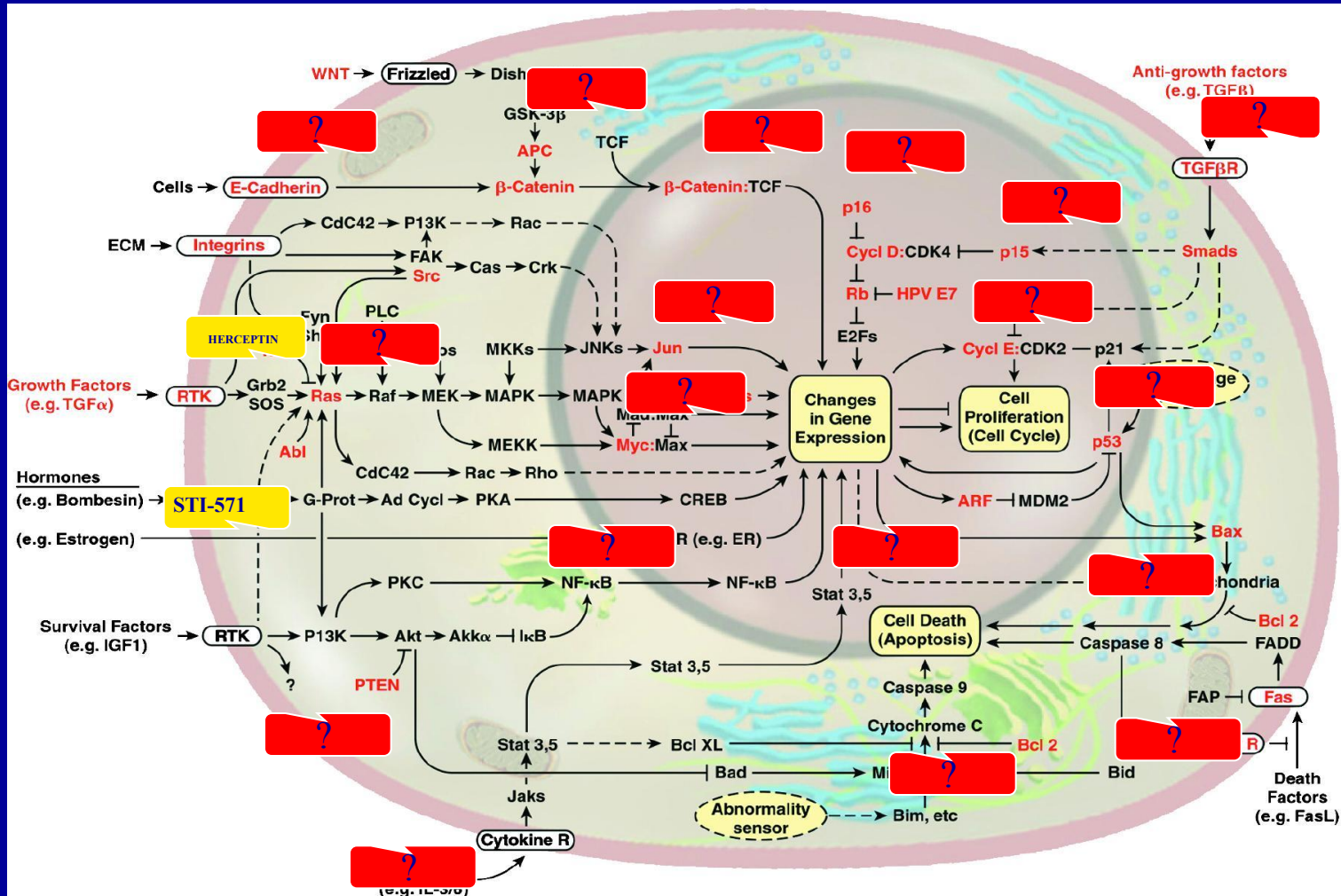


Smart bullet STI-571 lockes itself to the target molecule
Умная пуля STI-571 поражает только молекулу-мишень



Thousands of Targets

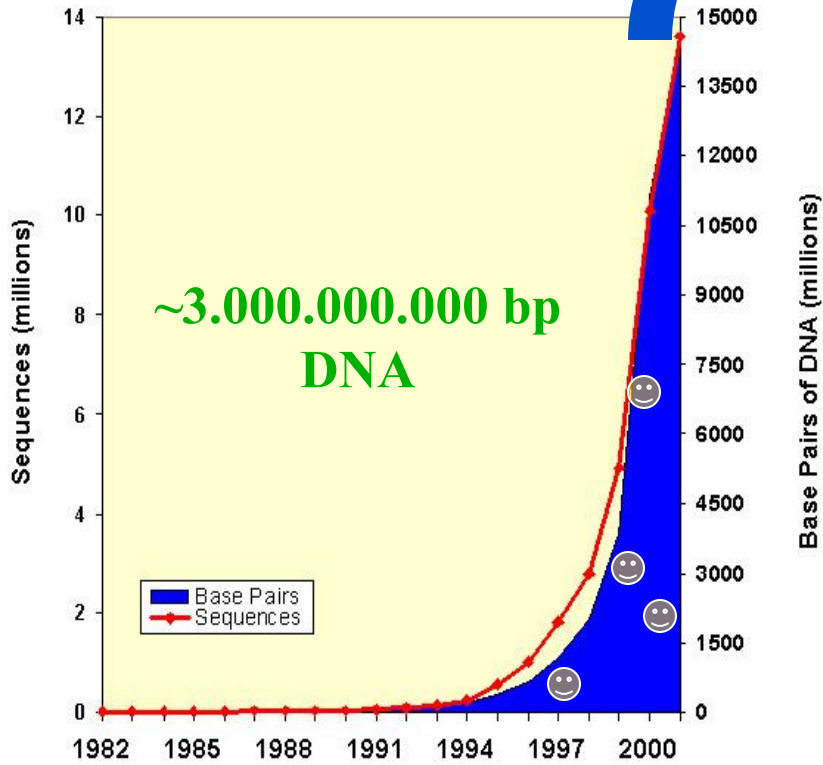
Тысячи мишеней



MOLECULAR BIOLOGY & INFORMATICS

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ИНФОРМАТИКА

Growth of GenBank



Биоинформатик
Биоинформатика

~30.000 genes генов
 ~300.000 protein белков
 ~3.000.000 interaction взаимодействий
 1 human cell 1 человеческая клетка

