MOLECULAR BASIS OF CANCER

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ РАКА

Assoc.Prof. Işık G. Yuluğ

Bilkent University

Department of Molecular Biology and Genetics

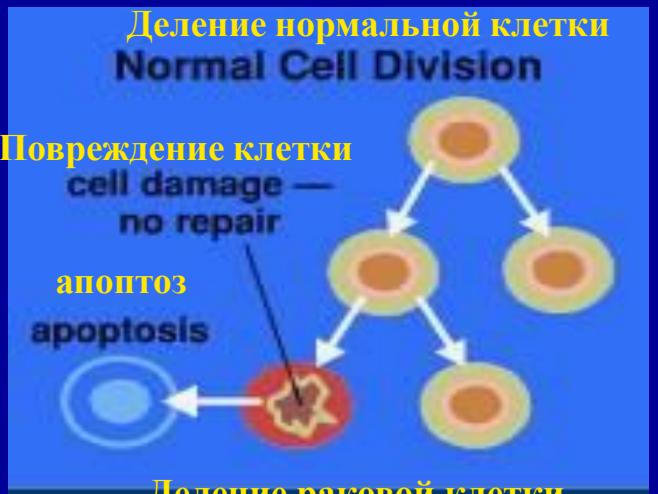
yulug@fen.bilkent.edu.tr

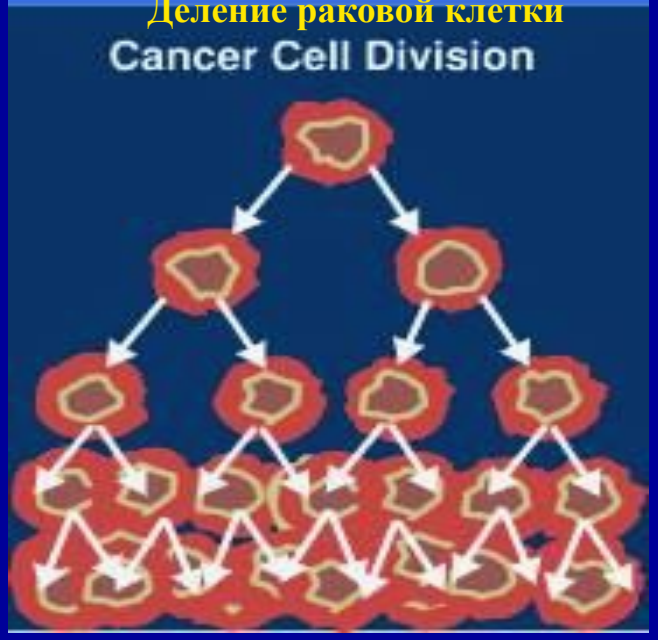
The bilingual version of the presentation was supported by “The Dynasty" Foundation (Russia), 2006

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





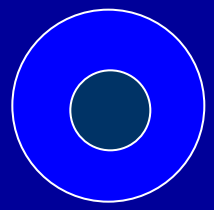
- Рак это группа заболеваний, характеризующая ненормальным и неконтролируемым ростом клеток
- Рак возникает в результате потери контроля над нормальным ростом клетки
- В нормальных тканях уровень размножения клеток и уровень клеточной смерти находится в равновесии
- При раке это равновесие нарушается
- 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

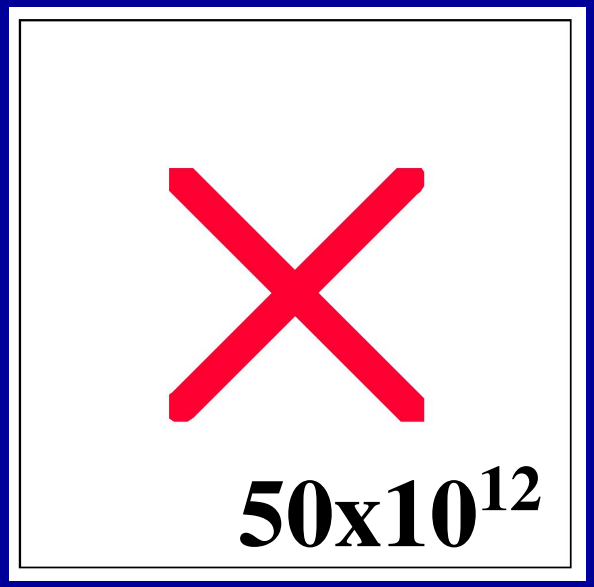
Раковые клетки не растут быстрее, чем нормальные клетки

Просто их рост неконтролируемый



1 fertilized egg

1 оплодотворенная яйцеклетка



10^{16} cell divisions/lifetime

10^{16} Делений клеток за жизнь

Proliferation
Пролиферация

Differentiation
Дифференцировка

Death
Смерть

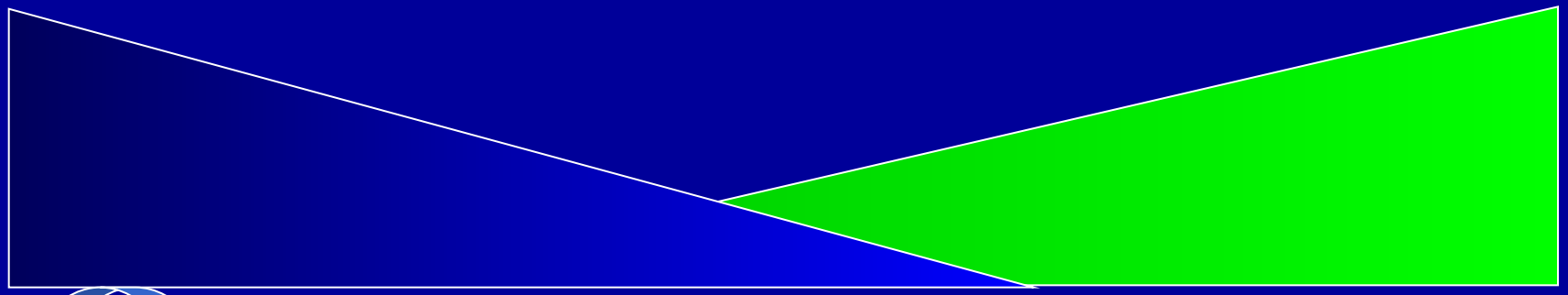
Cellular equilibrium

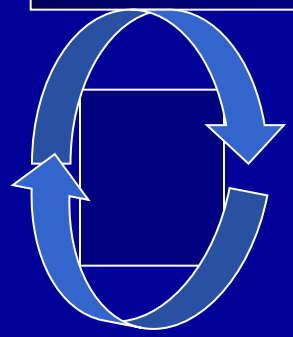
Гармония клеток

Proliferation
Пролиферация

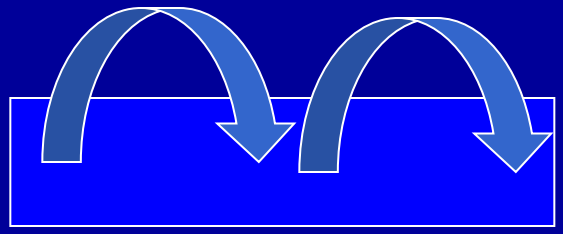
Differentiation
Дифференцировка

Death
Смерть





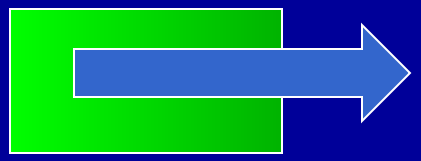
Renewing
Обновление



Proliferating
Пролиферация

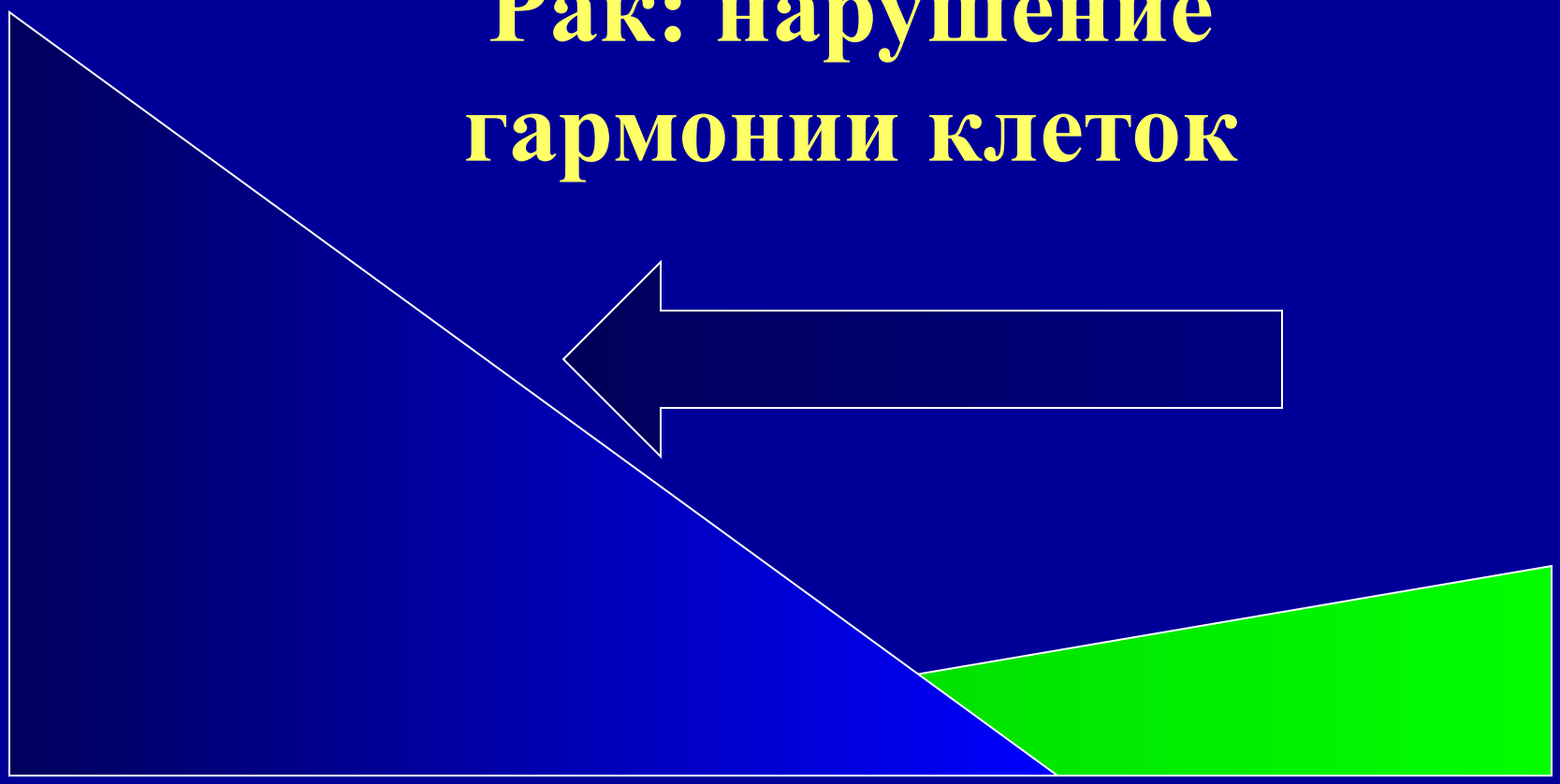
Transit
Переход

Exiting
Выход



Cancer: disruption of cellular equilibrium

Рак: нарушение гармонии клеток



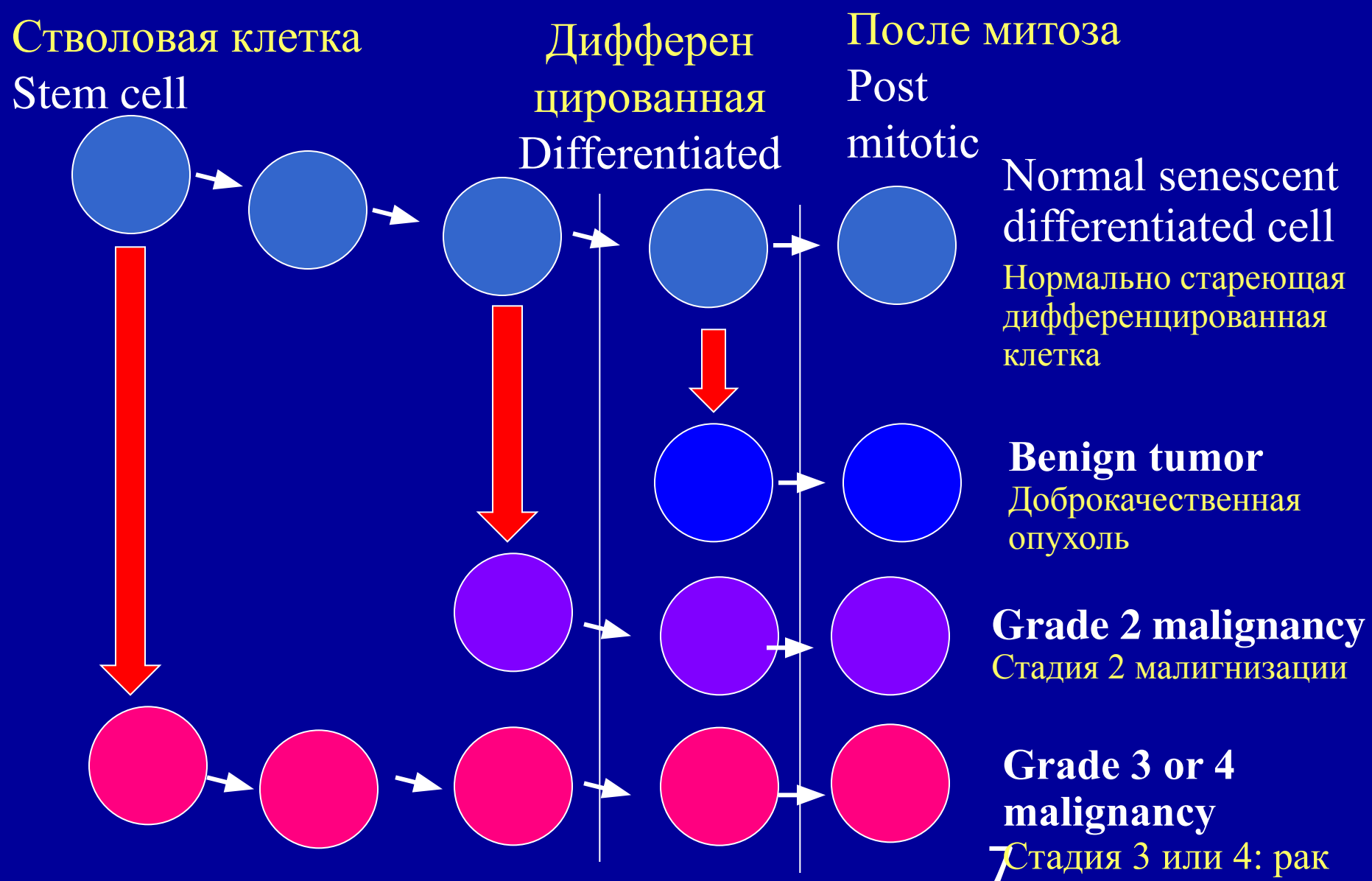
Proliferation
Пролиферация

Differentiation
Дифференцировка

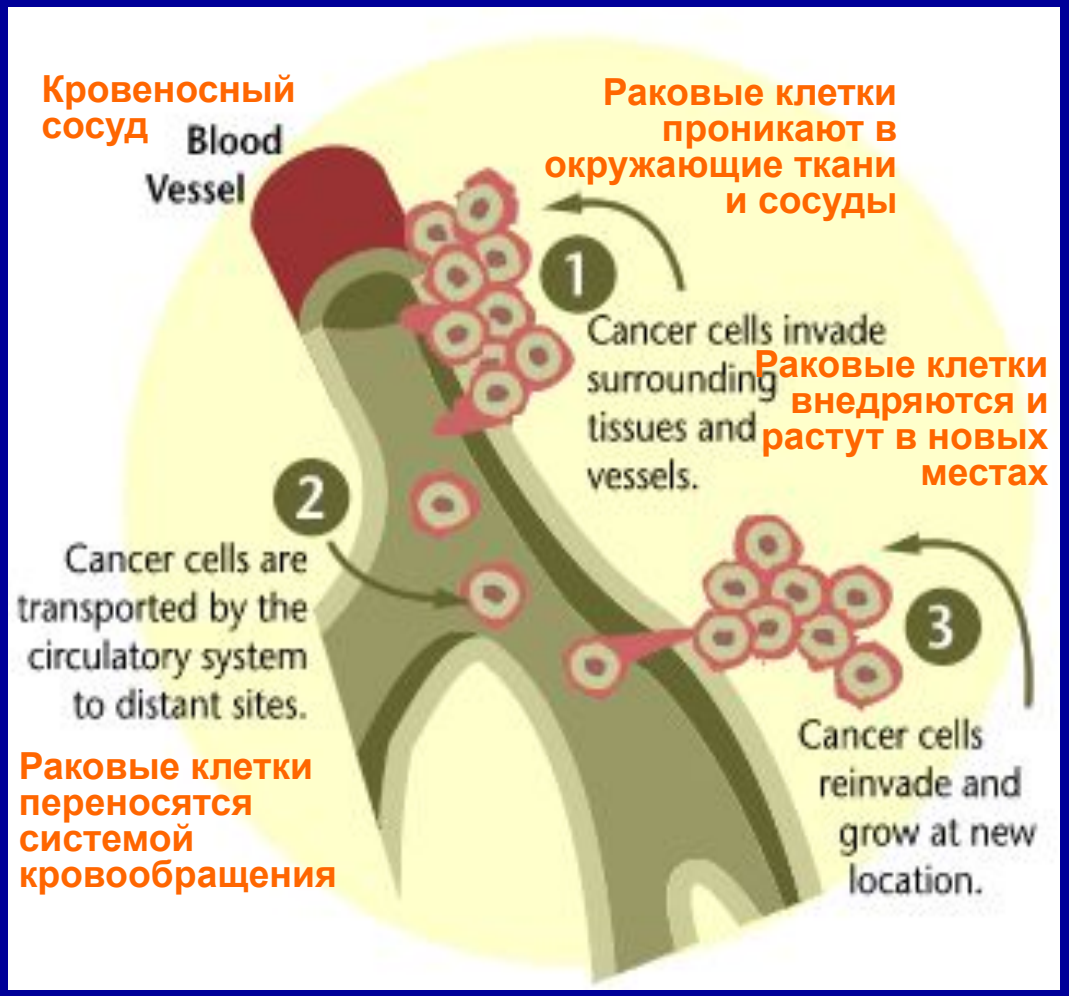
Death
Смерть

Stem cells as the target of carcinogens

Стволовые клетки как мишень канцерогенеза



Invasion and Metastasis
Инвазия и метастазы

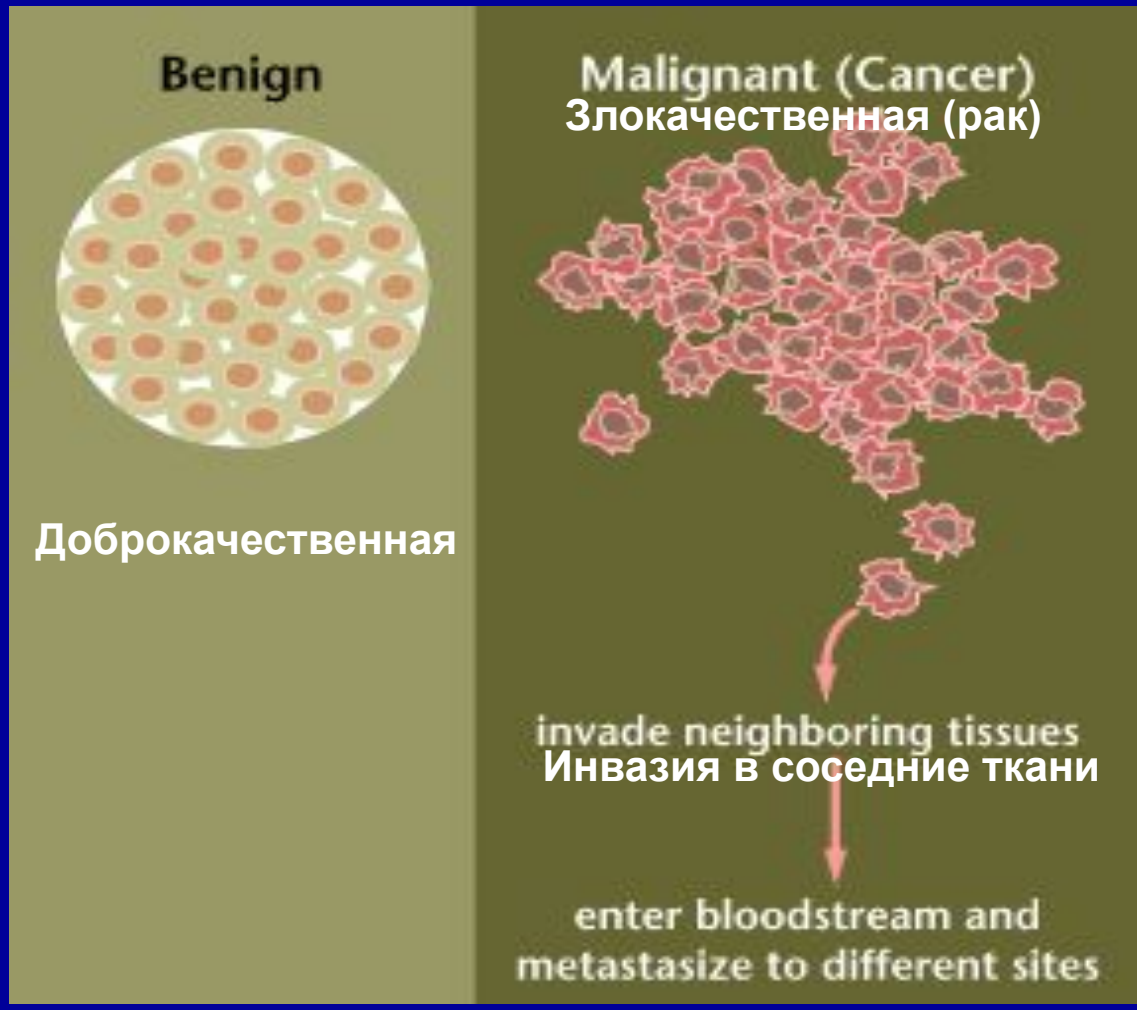


- **Abnormal cells proliferate and spread (metastasize) to other parts of the body**
- **Invasion - direct migration and penetration into neighboring tissues**
- **Metastasis - cancer cells penetrate into lymphatic system and blood vessels**
- Аномальные клетки пролиферируют и распространяются (метастазируют) 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

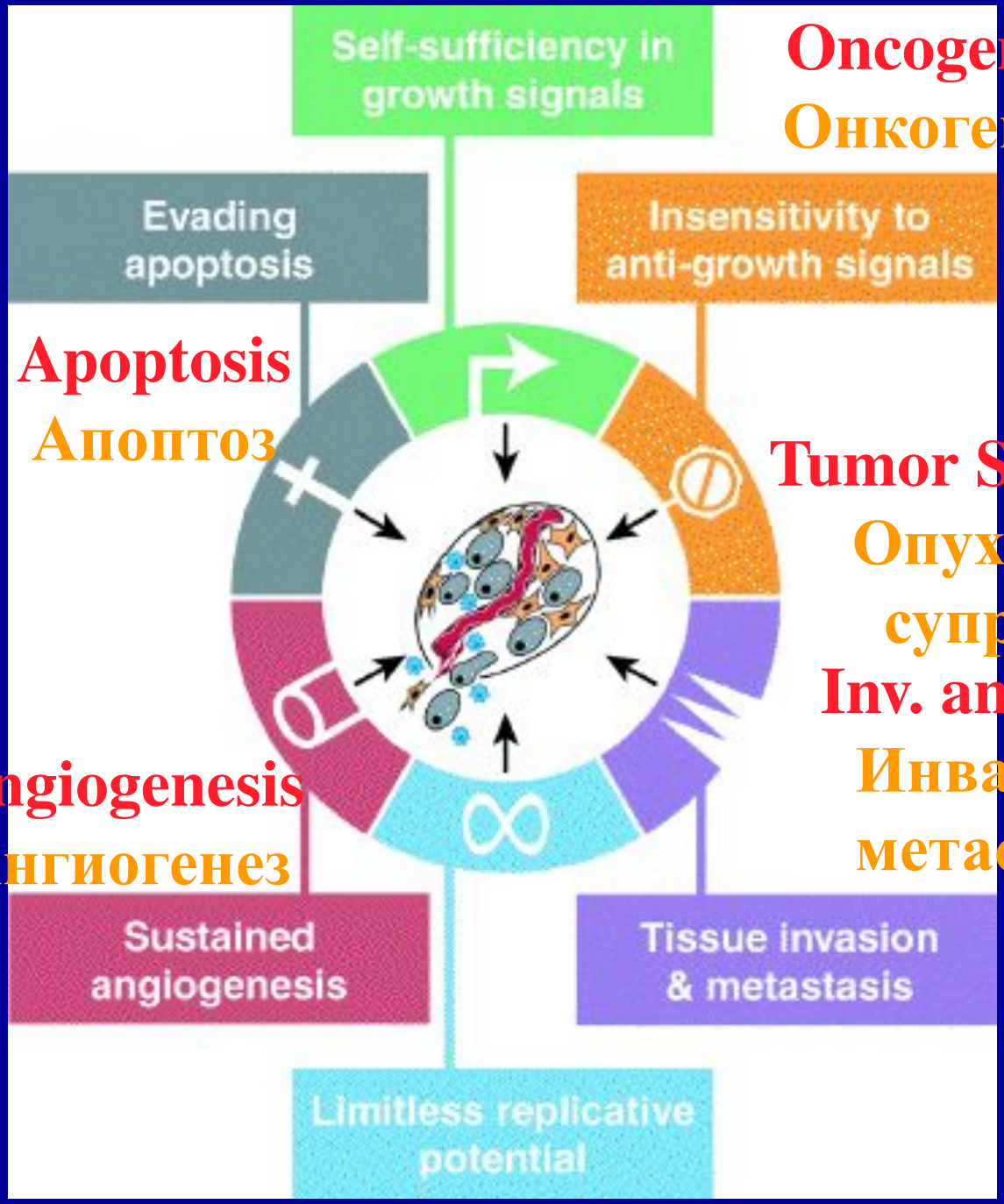


Вхождение в кровоток и метастазировани в различные участки тела

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%



Oncogenes
Онкогенез

Cell cycle
Клеточный цикл

Apoptosis
Апоптоз

Tumor Suppressor
Опухолевый супрессор

Inv. and Mets
Инвазия и метастазы

Angiogenesis
Ангиогенез

Hanahan and Weinberg, Cell 100: 57, 2000

- ***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

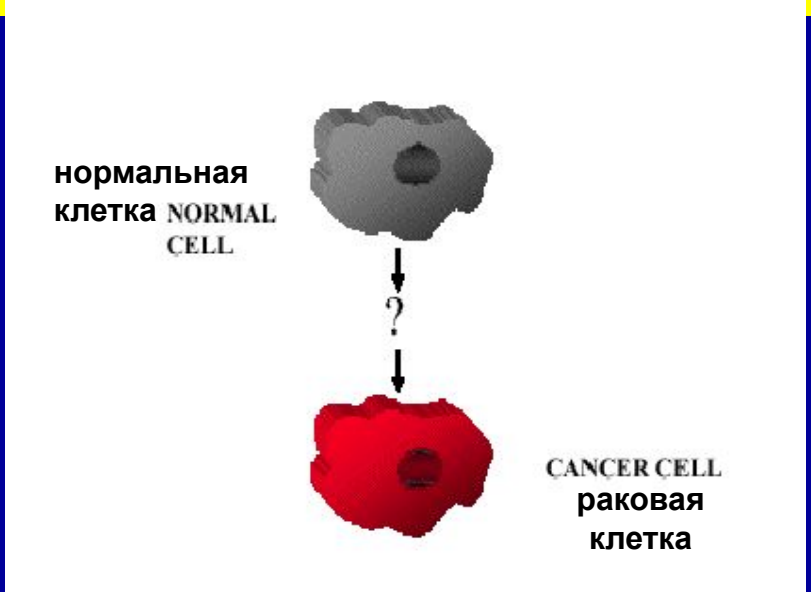
- Мутации в генах репарации ДНК приводят к накоплению неисправленных мутаций (пигментная ксеродерма)

Теория Ранней Нестабильности

- Главные гены, необходимый для нормального размножения клетки выключаются в результате анэуплоидии(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 эфекты

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

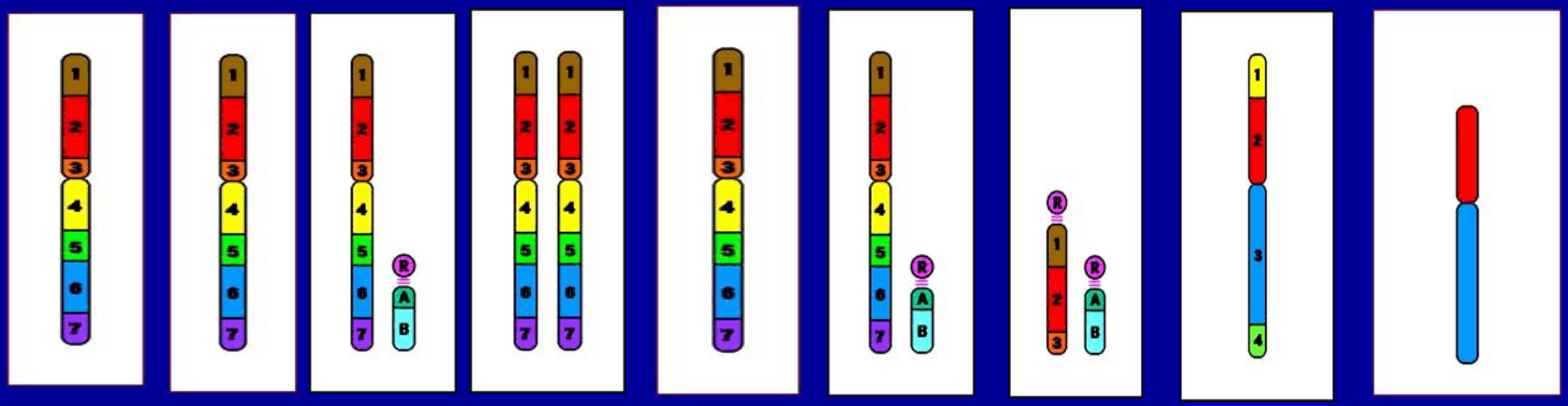
Хромосомные изменения генома в раковых клетках: верхушка айсберга

Deletion
Делеция

Duplication
Дупликация

Reciprocal Translocation
Реципрокная Транслокация

Ring Chromosome
Кольцевая хромосома



Terminal Deletion
Концевая делеция

Insertion
Инсерция

Inversion
Инверсия

Robertsonian Translocation
Робертсоновская транслокация

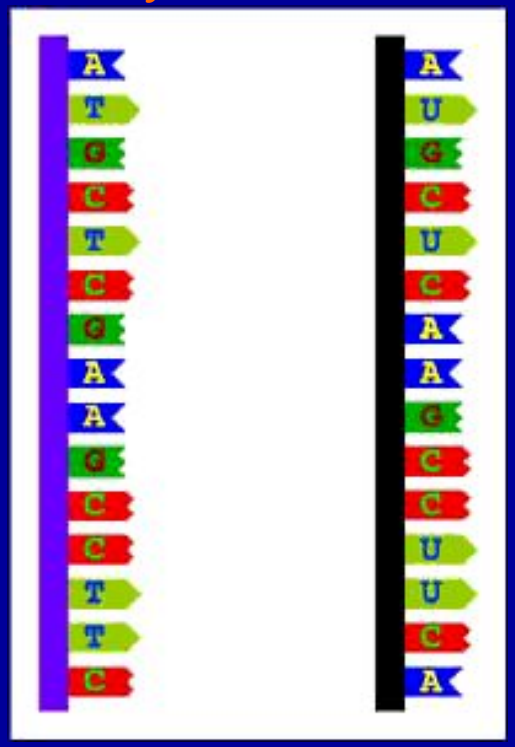
Isochromosomes
Изохромосомы

http://www.tokyo-med.ac.jp/genet/cai-e.htm

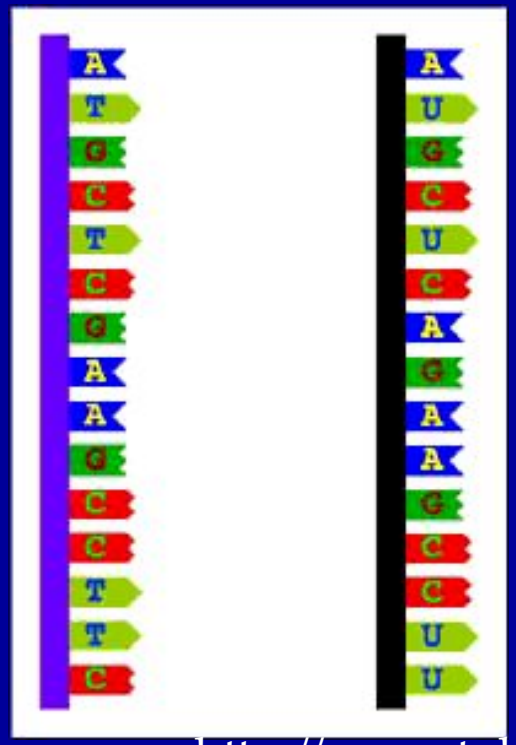
Nucleotide changes in the genome of cancer cells: unseen site of the iceberg

Нуклеотидные изменения в геноме раковой клетки: невидимая часть айсберга

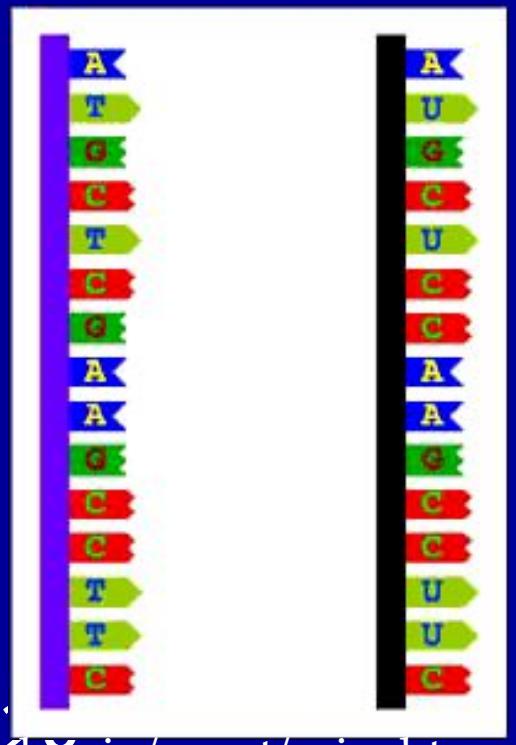
Nucleotide Deletions
Делеция Нулеотида



Nucleotide Insertions
Инсерция Нуклеотида



Nucleotide Substitutions
Замена Нуклеотидов



http://www.tokyo-med.ac.jp/genet/cai-e.htm

DNA Loss in cancer cells
Потеря ДНК в раковых клетках

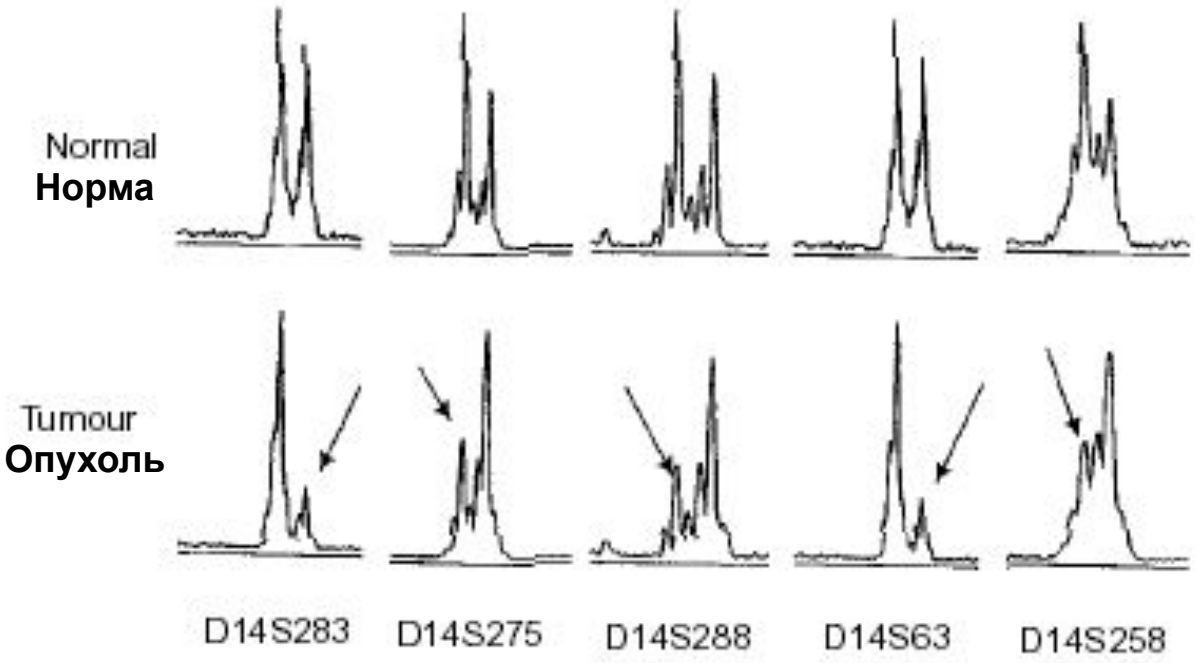


Figure 1 Representative results of allelotype analysis. Allelic patterns of five polymorphic loci on chromosomal arm 14q examined in a fibrillary astrocytoma (case 21) are shown. Allelic loss is indicated by arrow.

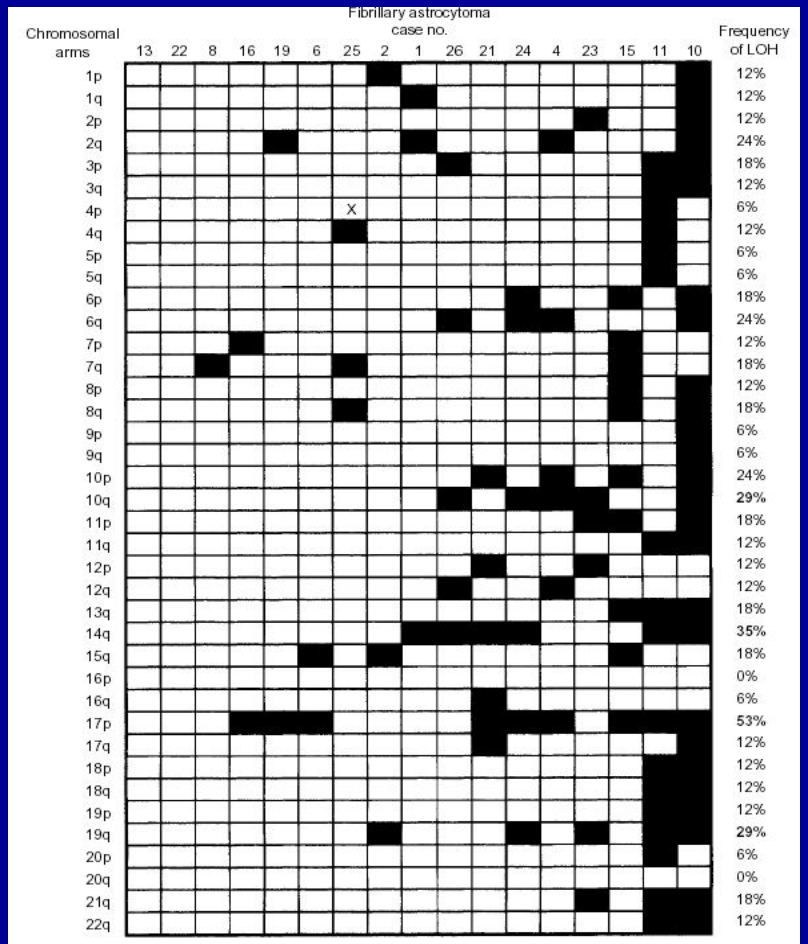
Анализ 5 локусов на 14 хромосоме, стрелкой обозначена потеря аллеля.

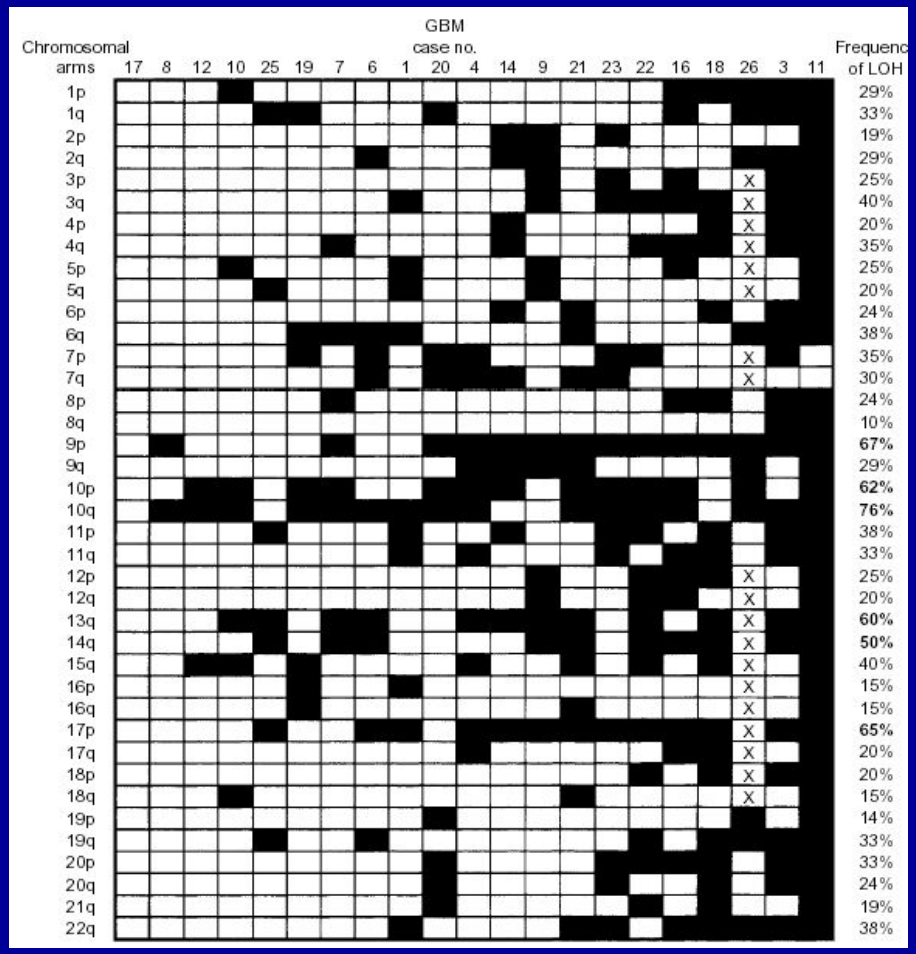
British Journal of Cancer (2002) **87**(2), 218–224

DNA Loss in cancer cells: beyond coincidence ...
Потеря ДНК в раковых клетках далека от совпадения…

Early Brain Tumor
(Astrocytoma Stage II)
Ранняя опухоль мозга
(Астроцитома Стадия II)

Advance Brain Tumor
Glioblastoma Multiform (Stage IV)
Прогрессивная опухоль мозга
Глиобластома многообразная (Стадия IV)





Chromosomal loss:
Хромосомные делеции:

Mostly, it is a sign for the loss of a tumor suppressor gene

Чаще всего это признак потери гена супрессора опухоли

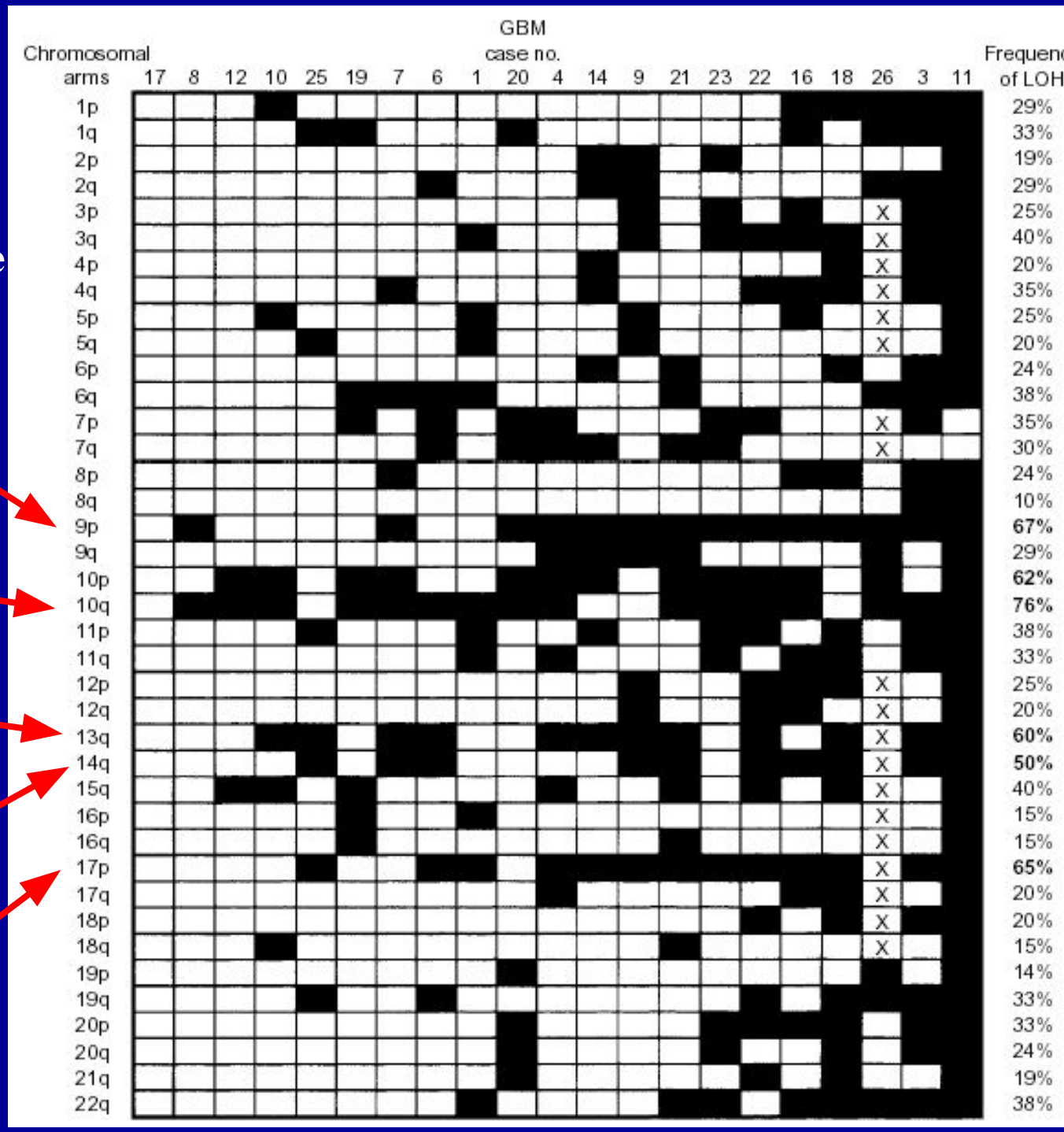
CDKN2 locus

PTEN locus

RB1 locus

??? locus

p53 locus



Cancer: Genome Disease

Рак: Геномное Заболевание

Epigenetic effects

Эпигенетические эффекты

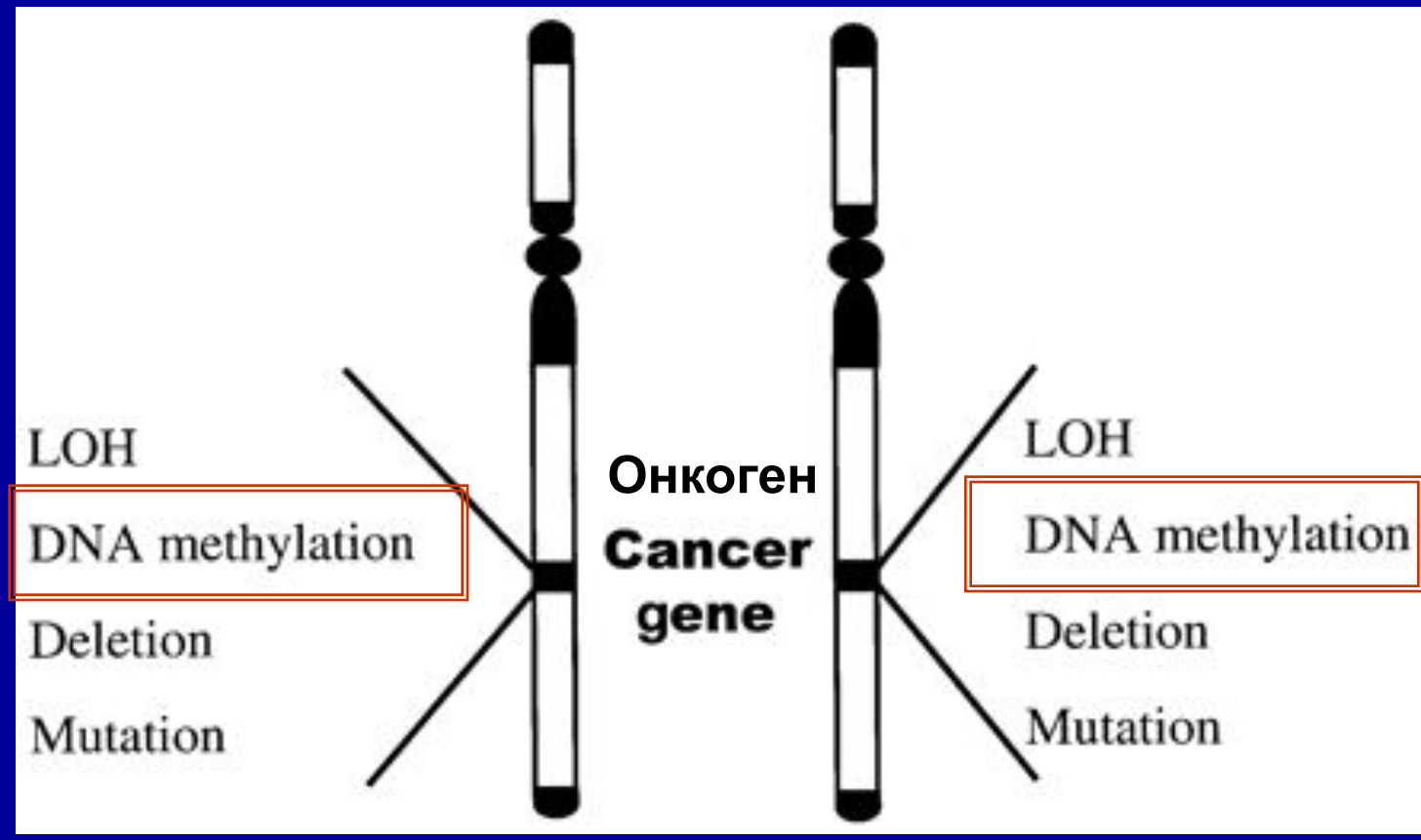
Genetic and Epigenetic Silencing of Tumor Suppressor Genes
Генетическое и Эпигенетическое затухание работы генов супрессоров опухоли

потеря гетерозиготности

метелирование ДНК

Делеция

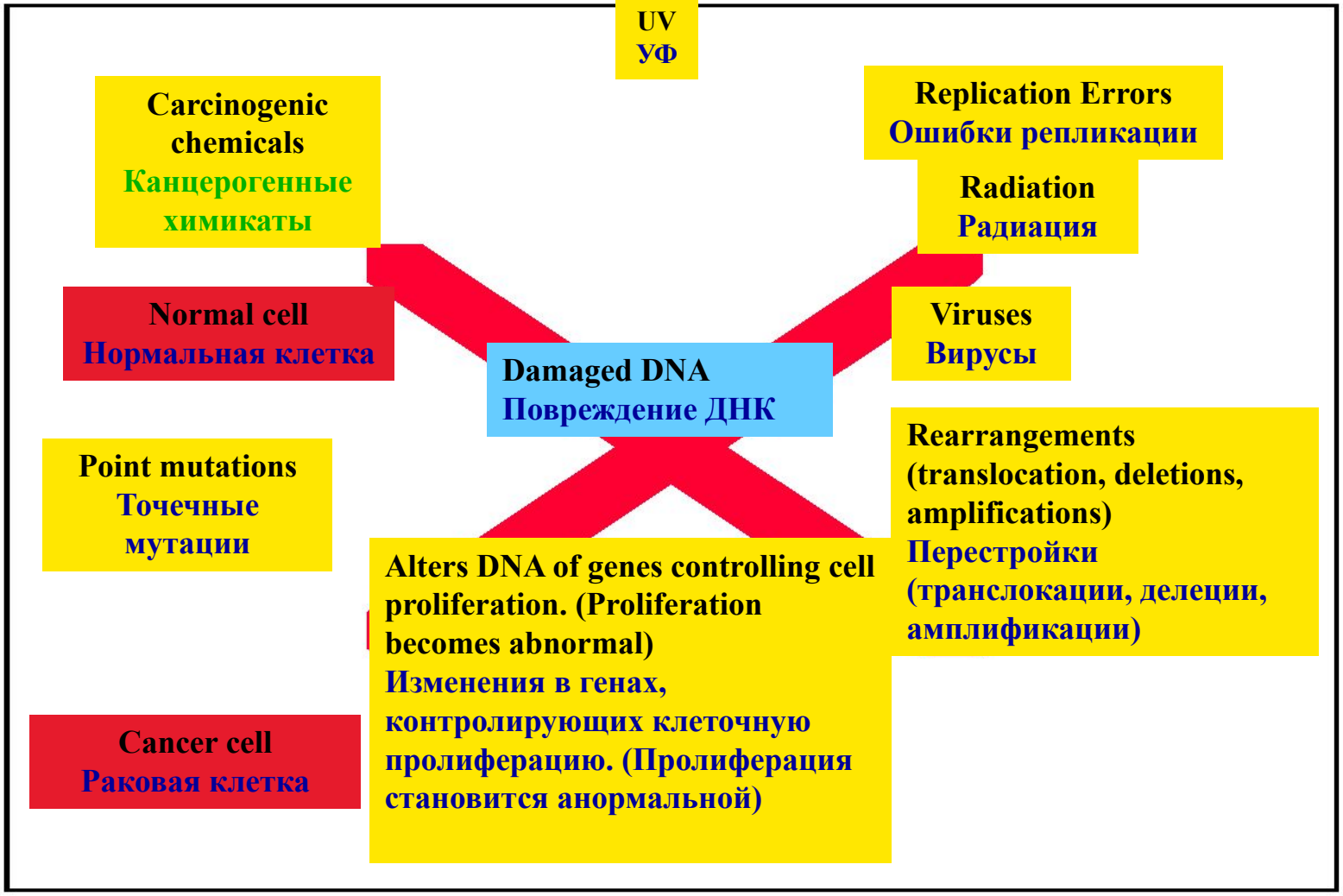
Мутация



PTuss - 2002

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 Işınlar	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 respose ?	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	Астроцитома	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

Proto-oncogenes
Прото-онкогены

+

Tumor suppressor genes
Гены супрессоры опухоли

-

Cell growth and proliferation
Рост и пролиферация клетки

Cancer
Рак

Mutated or “activated” Oncogenes
Мутантный или «активированный» онкоген

++

Loss or mutation of Tumor suppressor genes
Потеря или мутация в гене супрессоре опухоли

Malignant Transformation
Злокачественное перерождение

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

КлассIII: Внутриклеточные Приемники Сигналов

Class IV: Nuclear Transcription Factors

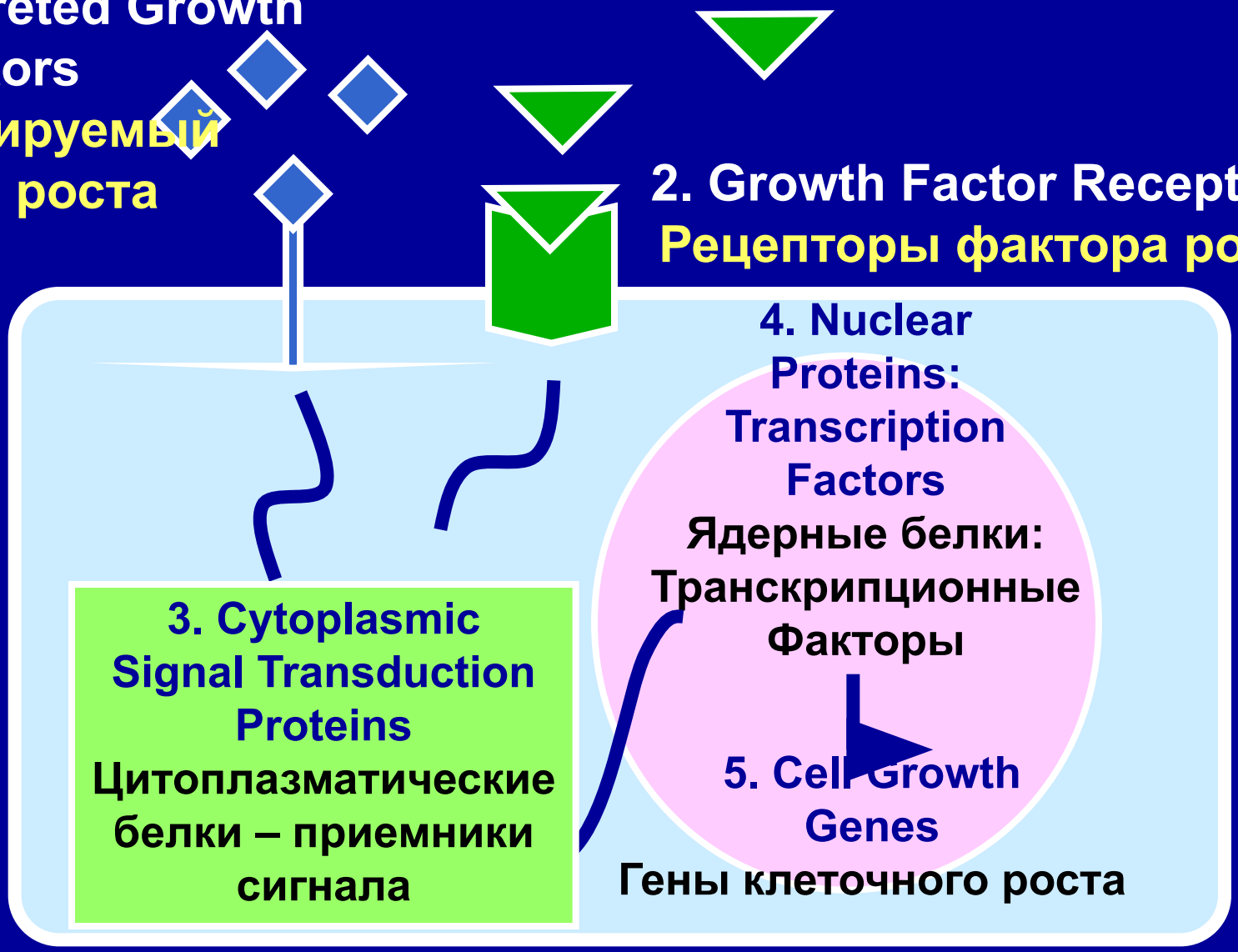
Класс IV: Ядерные Транскрипционные Факторы

Class V: Cell-Cycle Control Proteins

Класс V: Белки, контролирующие клеточный цикл

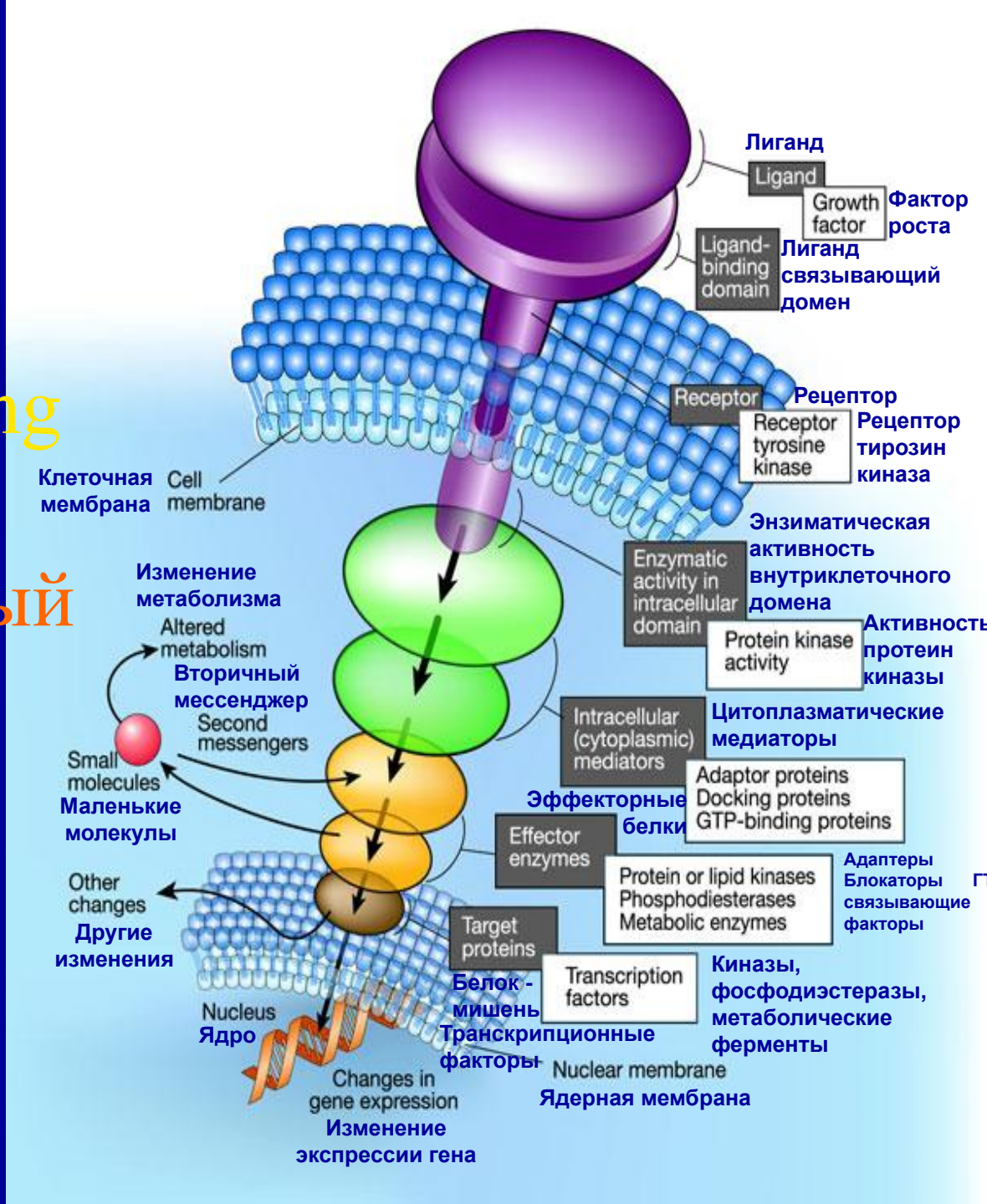
Functions of Cellular Proto-Oncogenes
Функции клеточных прото-онкогенов

1. Secreted Growth Factors
Секретируемый фактор роста



A generic signalling pathway

Общий сигнальный путь



Oncogenes Онкогены

proto-oncogene = *ras*

Прото-онкоген = ras

Oncogene = mutated *ras*

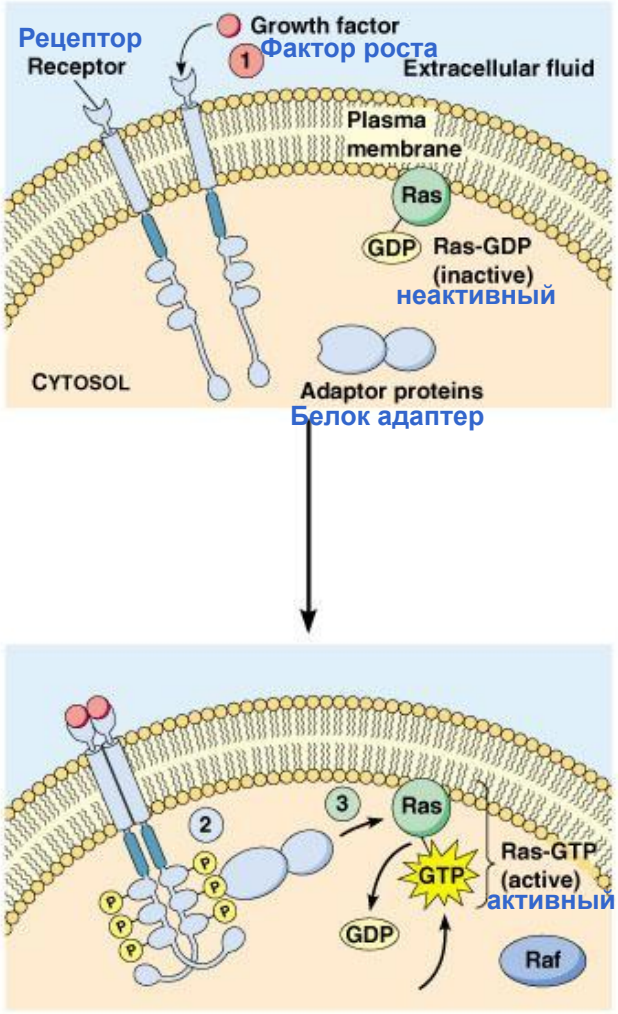
Онкоген = мутантный ras

Always activated

Все время активный

Always stimulating Proliferation

Все время стимулирует пролиферацию



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Amino acid substitutions in Ras family proteins (inactivates GTPase)

Аминокислотные замены в белках семейства Ras (инактивация ГТФазы)

amino acid position положение аминокислоты

Ras gene ген	12	59	61	Tumor Опухоль
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

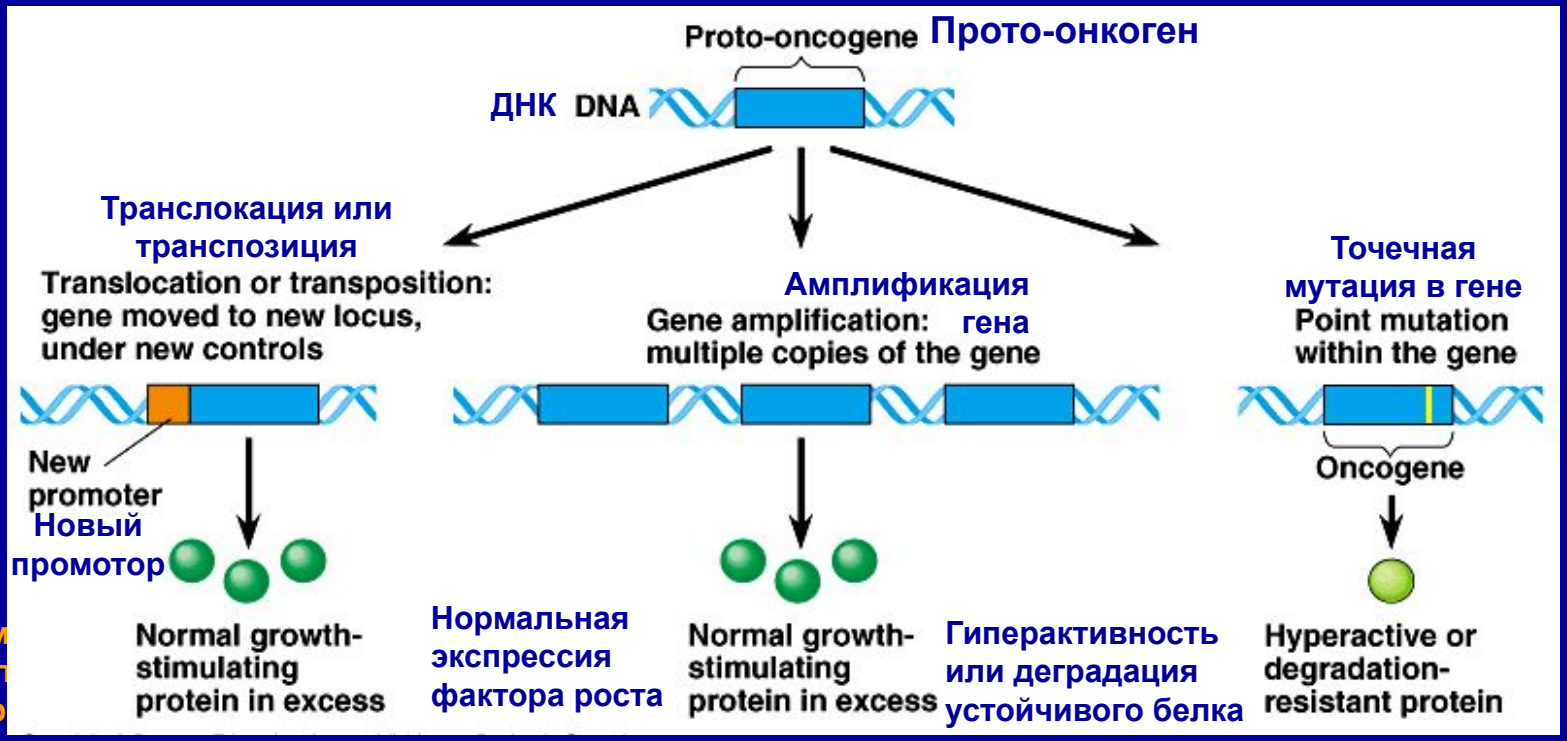
Вирус саркомы мышей

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

Activation mechanisms of proto-oncogenes
Механизм активации прото-онкогена

proto-oncogene --> oncogene

прото-онкоген --> онкоген



CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS OR TRANSLOCATIONS
ХРОМОСОМНЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ИЛИ ТРАНСЛОКАЦИИ

Neoplasm	Translocation		Proto-oncogen
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			

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

Транслокация с локусом IgG, которая активирует экспрессию

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

синтезируется слитый белок, что приводи к конститутивной экспрессии киназы

GENE AMPLIFICATION
АМПЛИФИКАЦИЯ ГЕНОВ

Онкоген Oncogene	Амплификация Amplification	Источник опухоли Source of tumor
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 myoloid 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 <u>behave</u> like cellular proto-oncogenes that have been mutated to oncogenes (i.e., "activated")
- Вирус-спецефичные 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

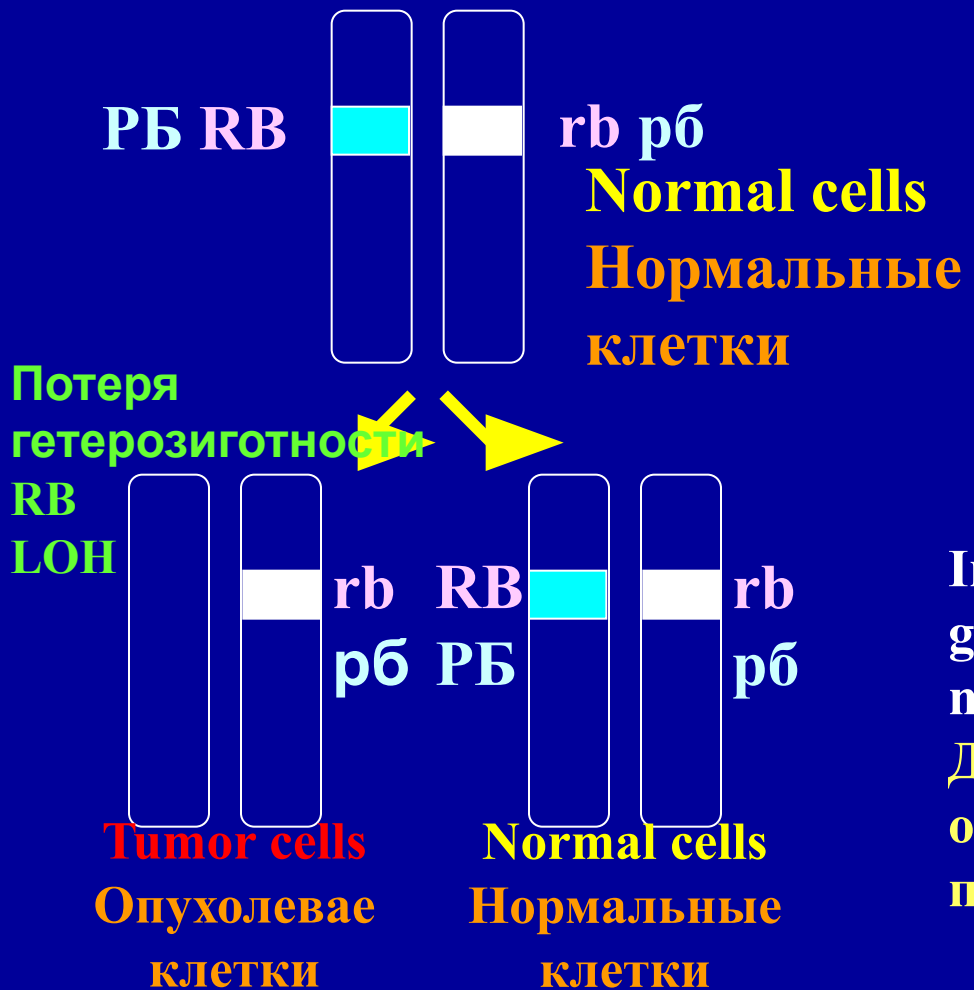
- Normal function – inhibit cell proliferation
- Нормальная функция – подавление клеточной пролиферации
- Absence/inactivation of inhibitor --> cancer
- Отсутствие/инактивация ингибитора --> рак
- Both gene copies must be defective
- Обе копии гена должны быть дефектными

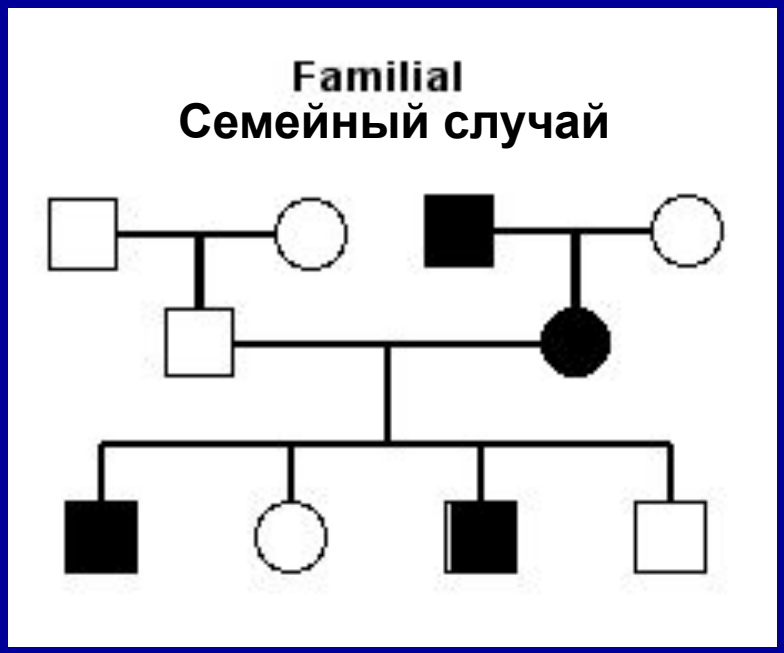
KNUDSON TWO HIT HYPOTHESIS IN FAMILIAL CASES

Двухударная гипотеза Кнудсона в семейных случаях рака

Familial RB (%30)

Семейный случай РБ (30%)



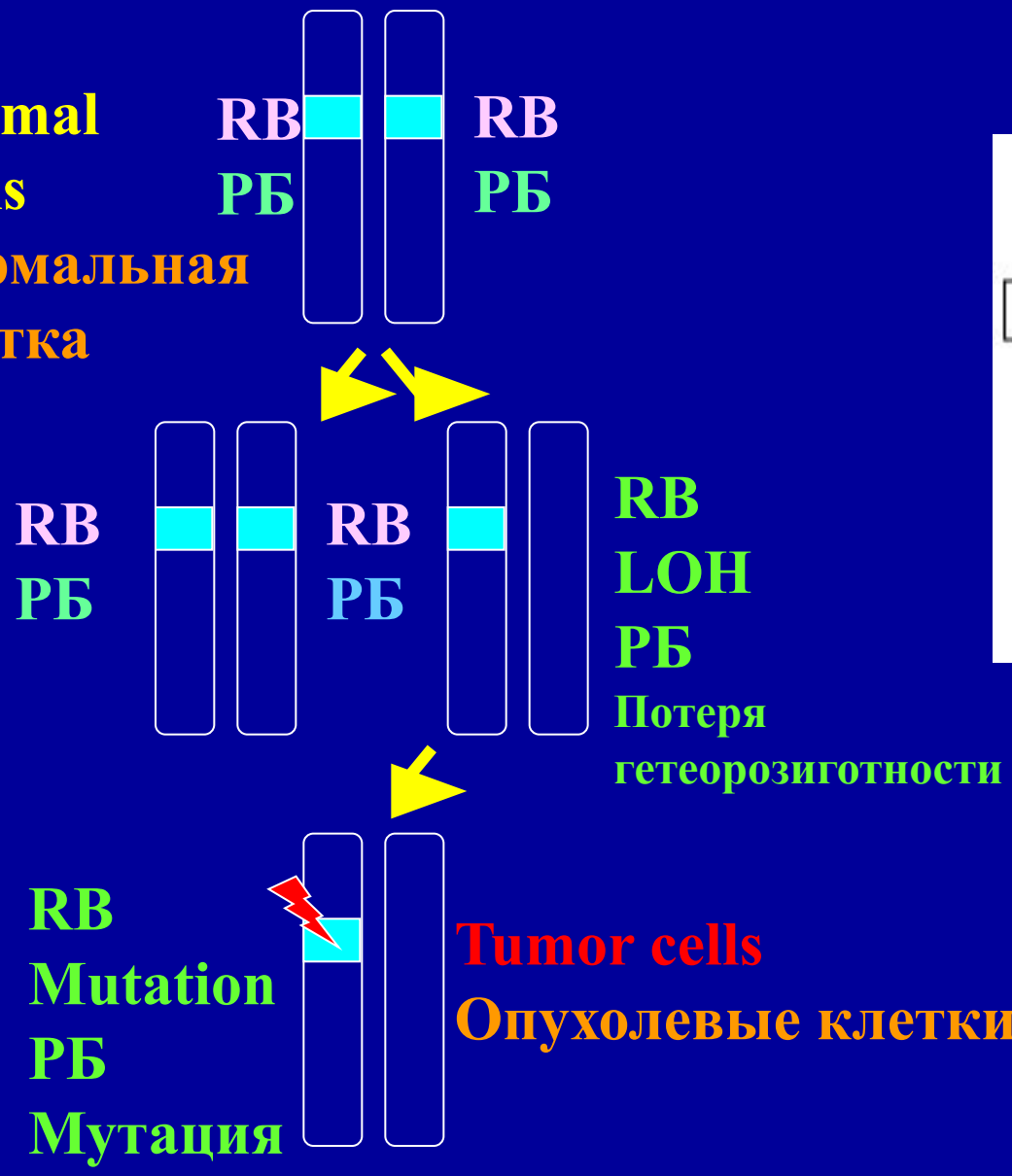


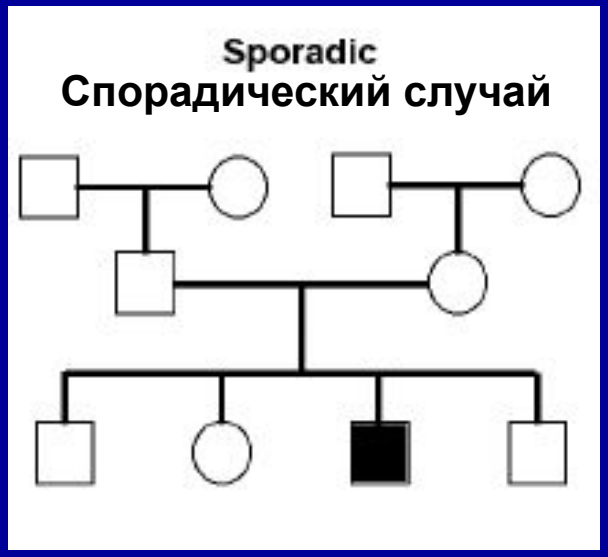
Inactivation of a tumor suppressor gene requires two mutations, inherited mutation and somatic mutation.

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

KNUDSON TWO HIT HYPOTHESIS IN SPORADIC CASES

Двухударная гипотеза Кнудсона в семейных случаях рака





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

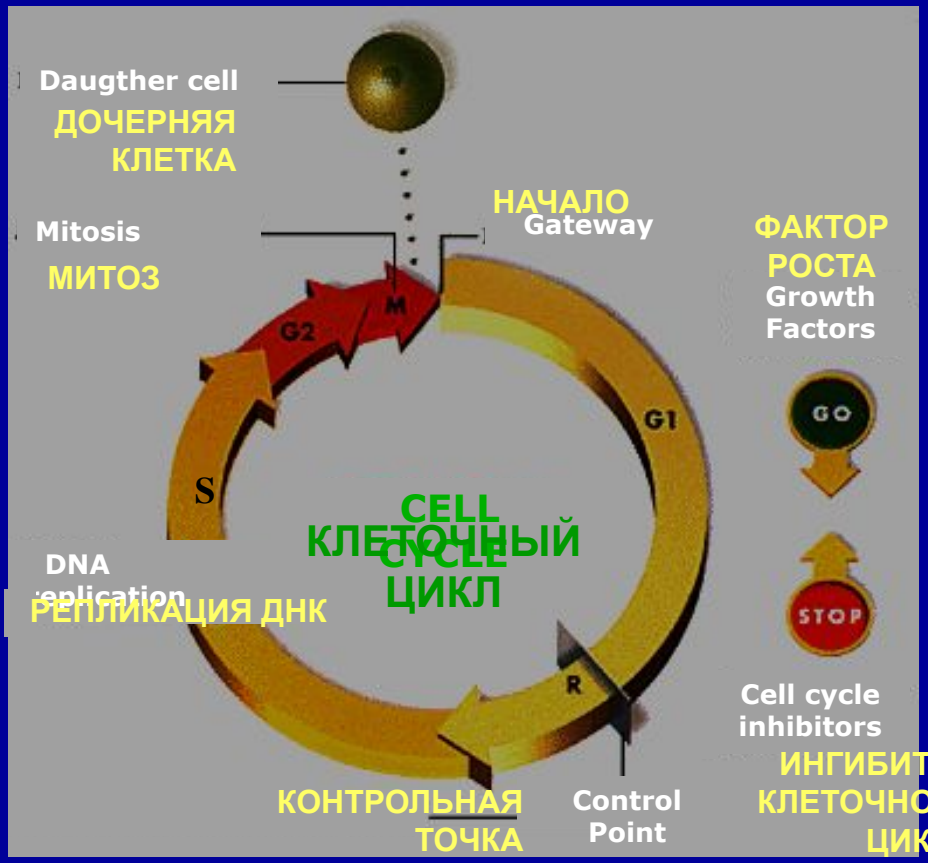
TUMOR SUPPRESSOR GENES
ГЕНЫ СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛИ

Disorders in which gene is affected

Заболевания при которых поврежден ген

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

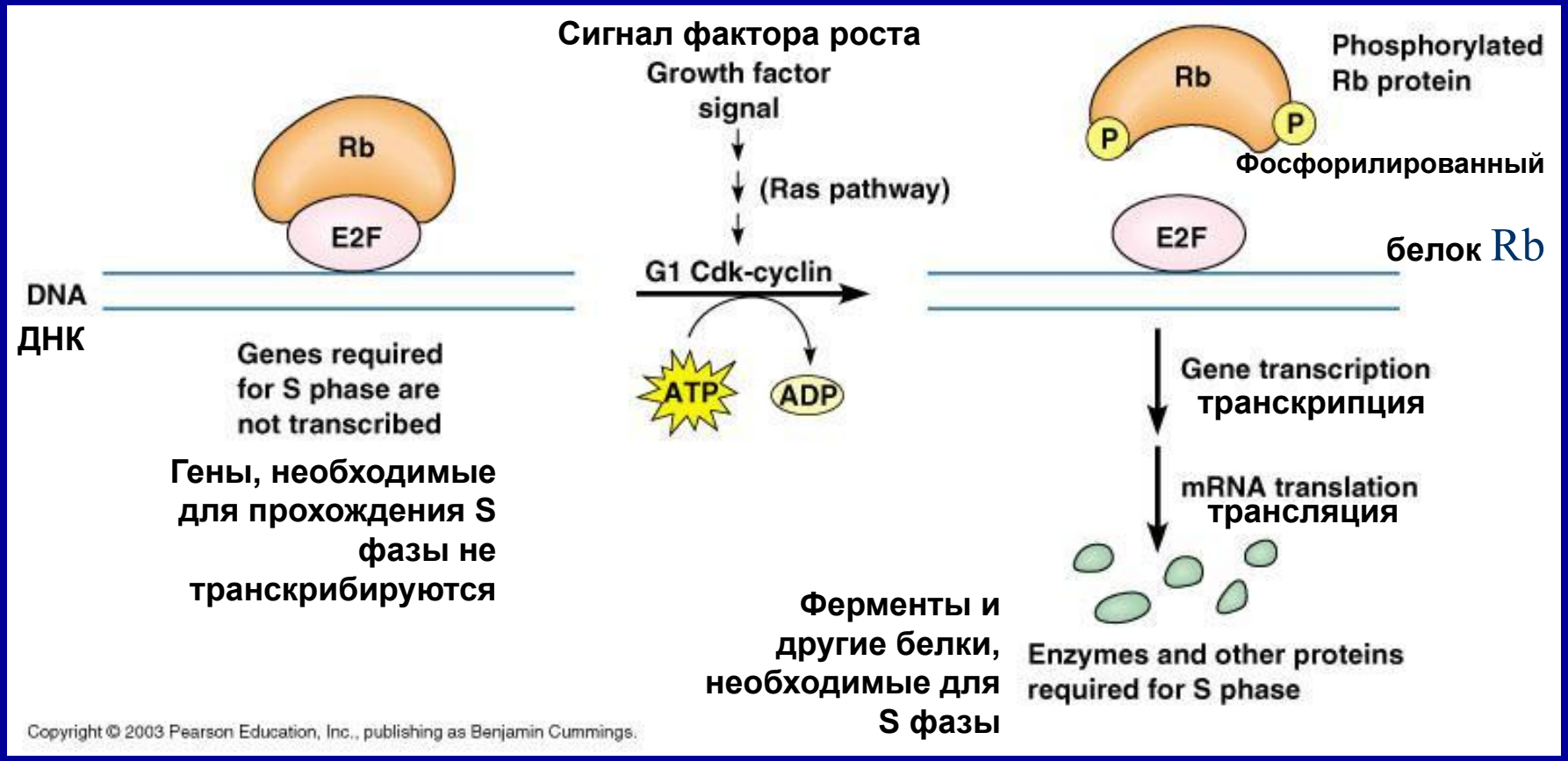
CELL CYCLE
КЛЕТОЧНЫЙ ЦИКЛ



Rb gene ген Рб

- 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
  -□ некотролируемая пролиферация клеток □ рак

Rb gene ген Рб

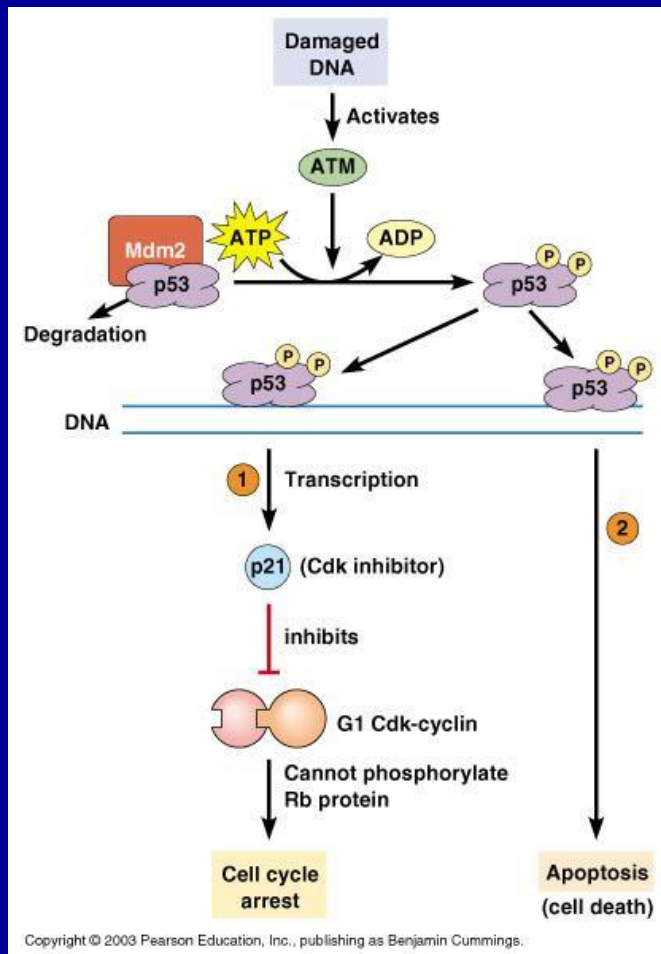


p53

- Phosphyorylated 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 сметрь 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



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

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.

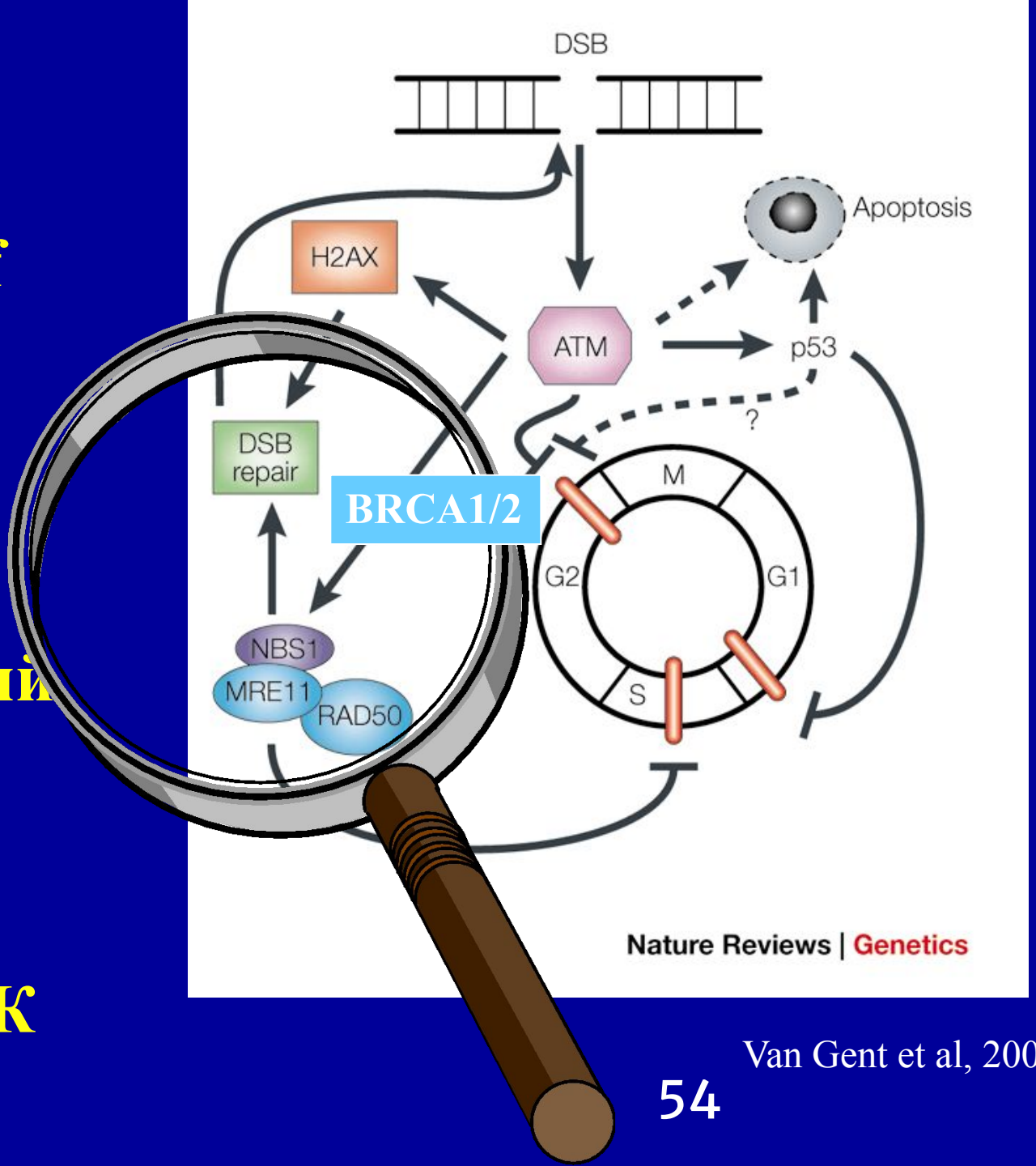
Мутации в генах репарации ДНК приводят к увеличению частоты мутаций в других генах, таких как прото-онкогены и гены супрессоры опухоли.

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.

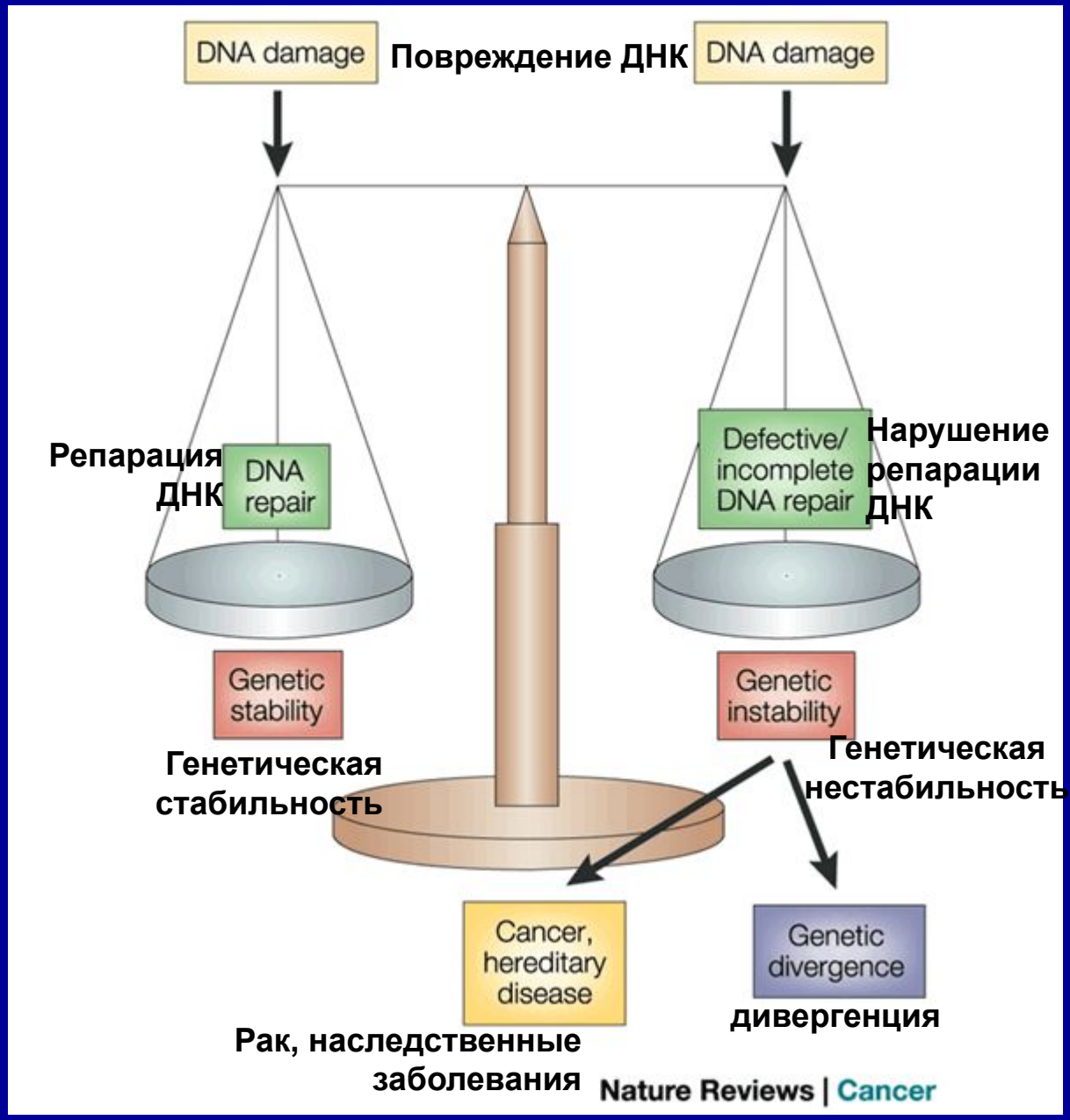
Molecular mechanisms of DNA double strand break repair

Молекулярный механизм репарации двунитевых разрывов ДНК



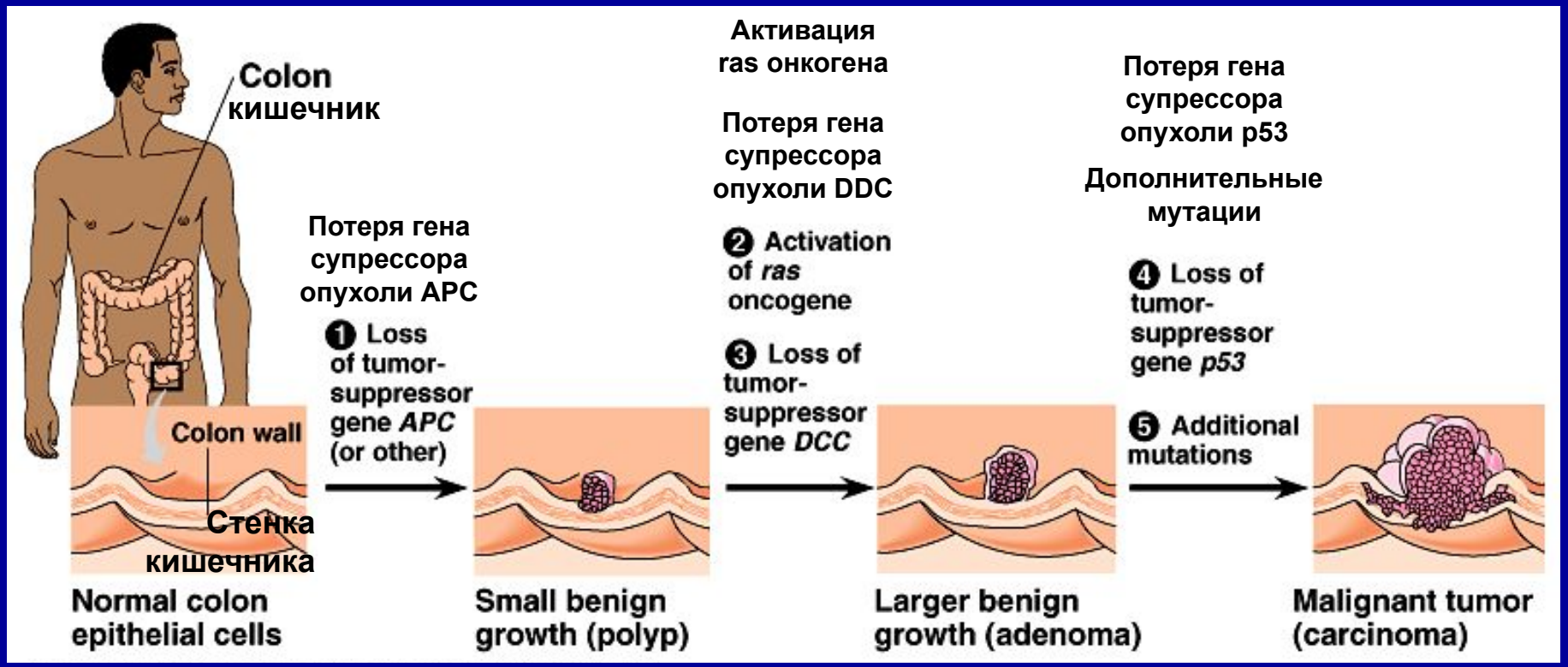
Van Gent et al, 2001

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



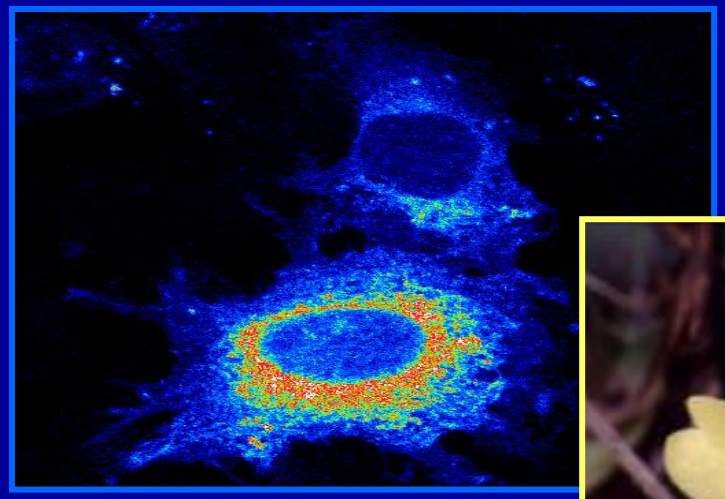
Нормальные клетки эпителия кишечника

Небольшой доброкачественный рост (полип)

Большая доброкачественная опухоль (аденома)

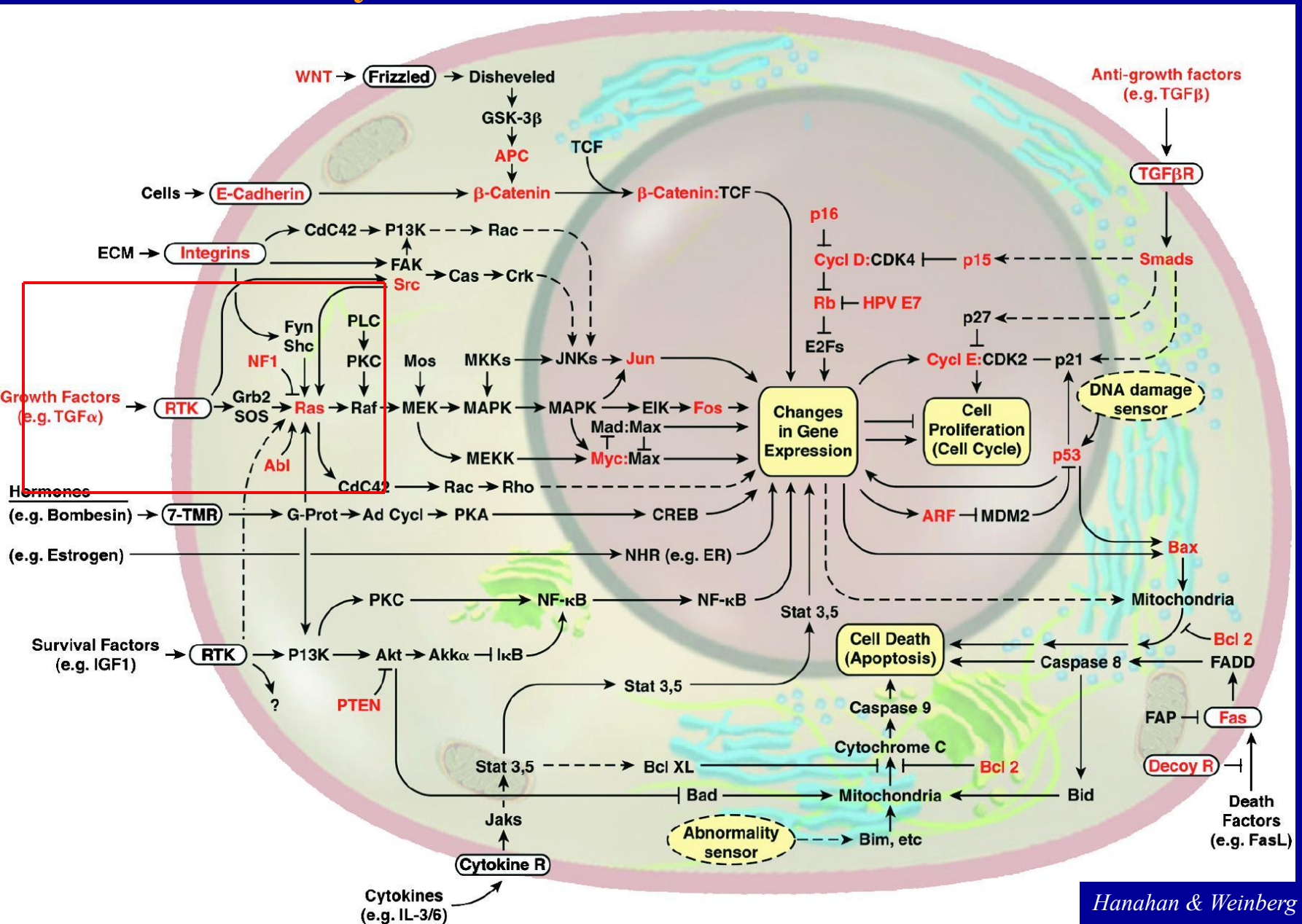
Злокачественная опухоль (карцинома)

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

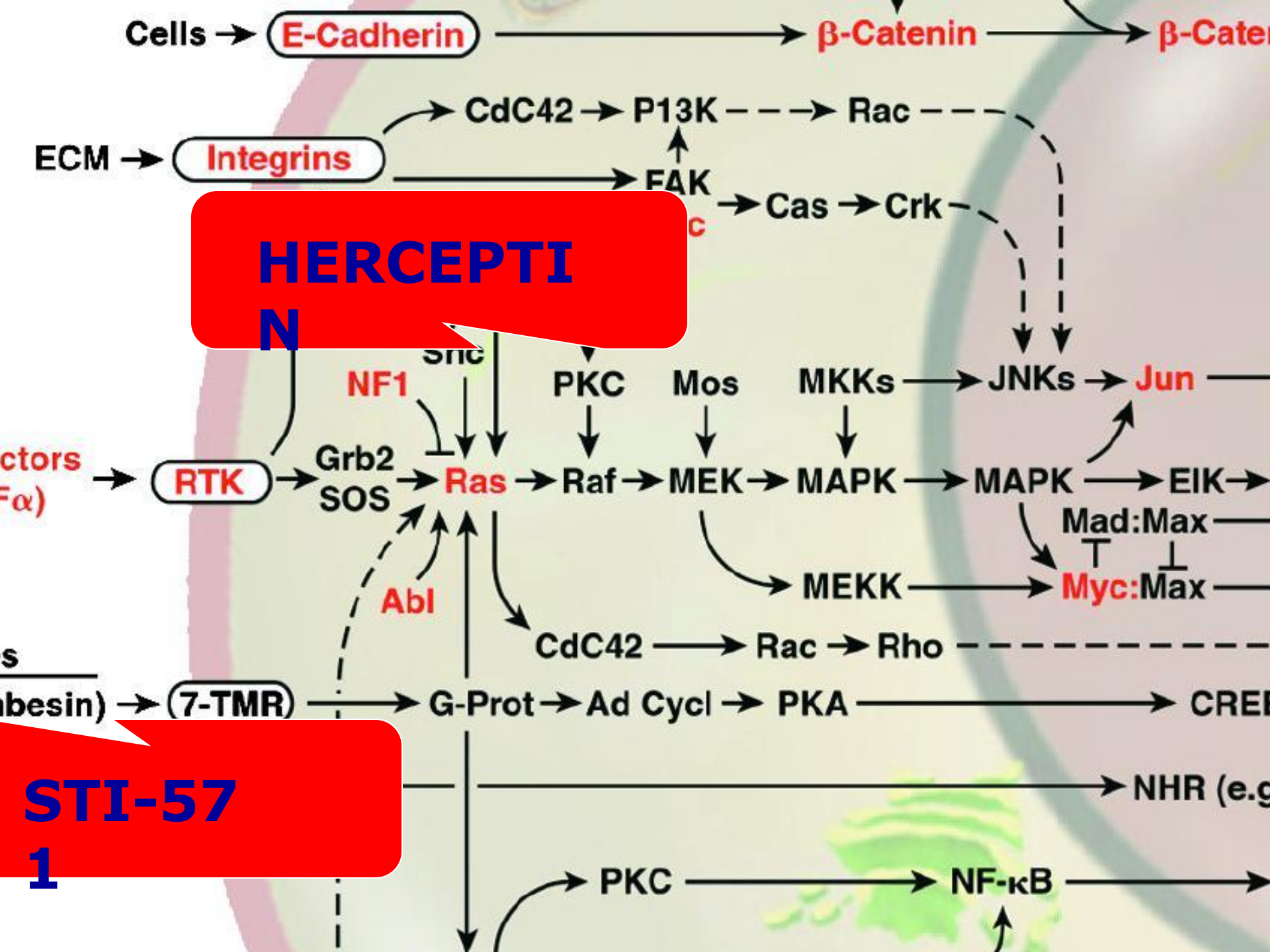


Summary of 30 years of research (1971-2001)

Результаты 30 летних исследований



Hanahan & Weinberg 2000


Cells
E-Cadherin
β-Catenin
β-Cater
CdC42
P13K
Rac
ECM
Integrins
FAK
Cas
Crk
HERCEPTIN
NF1
PKC
Mos
MKKs
JNKs
Jun
ctors
Fα)
RTK
Grb2
SOS
Ras
Raf
MEK
MAPK
MAPK
EIK
Mad:Max
Abl
MEKK
Myc:Max
CdC42
Rac
Rho
s
besin)
7-TMR
G-Prot
Ad Cycl
PKA
CREI
STI-571
NHR (e.g
PKC
NF-κB

Translocation and Bcr-Abl fusion in CML
Транслокация и Bcr-Abl слияние при лейкемии

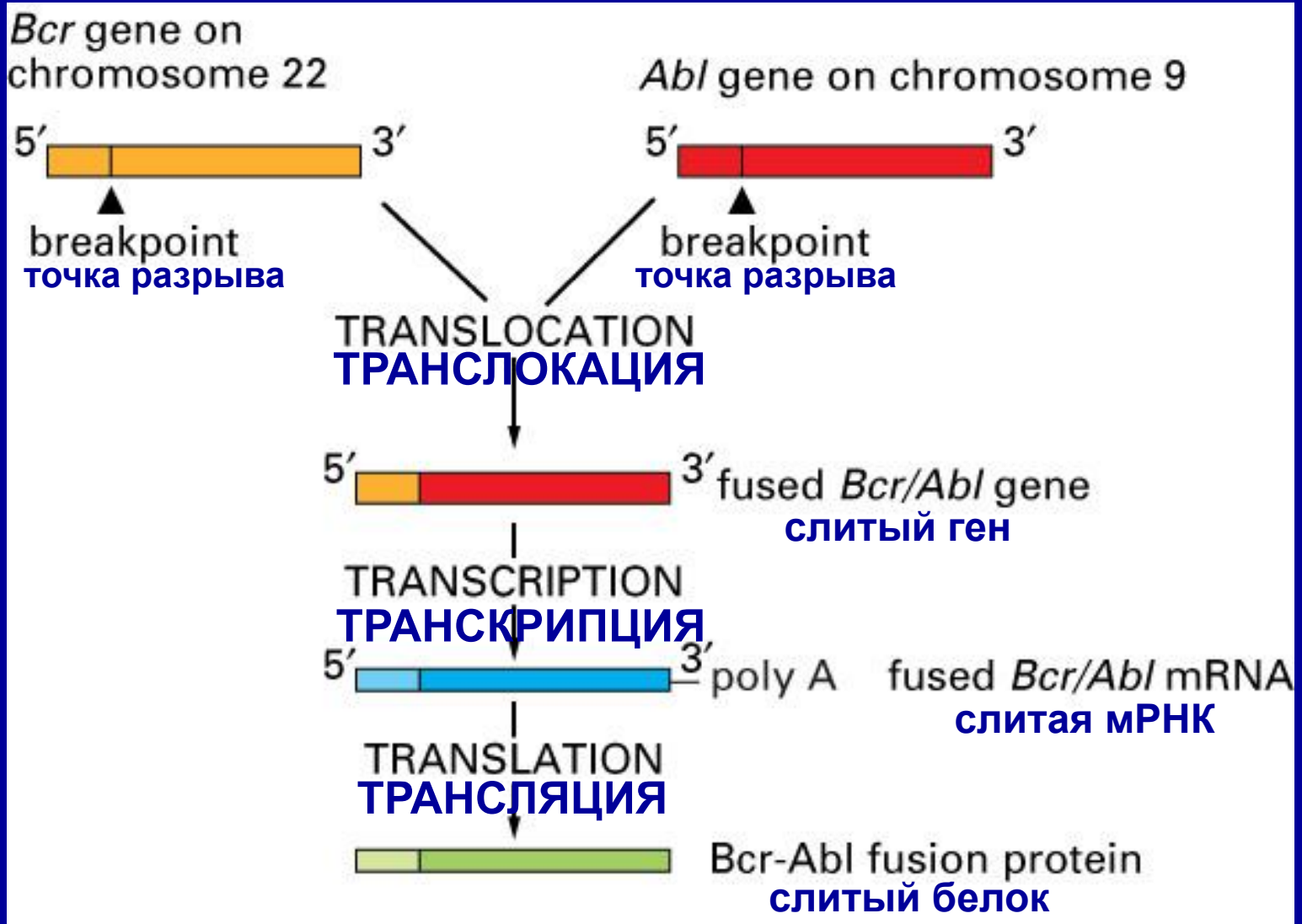
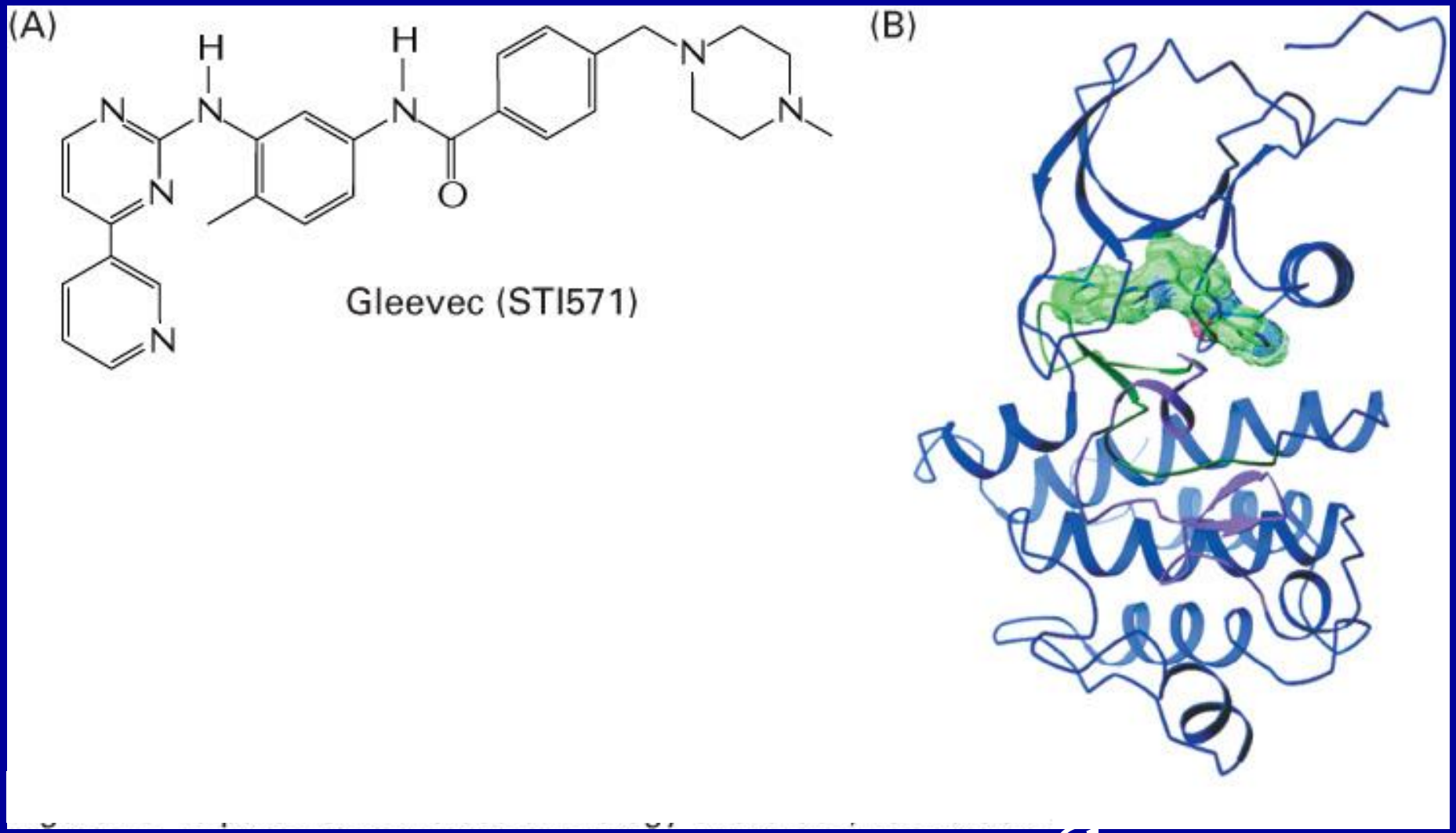


Figure 23–44. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

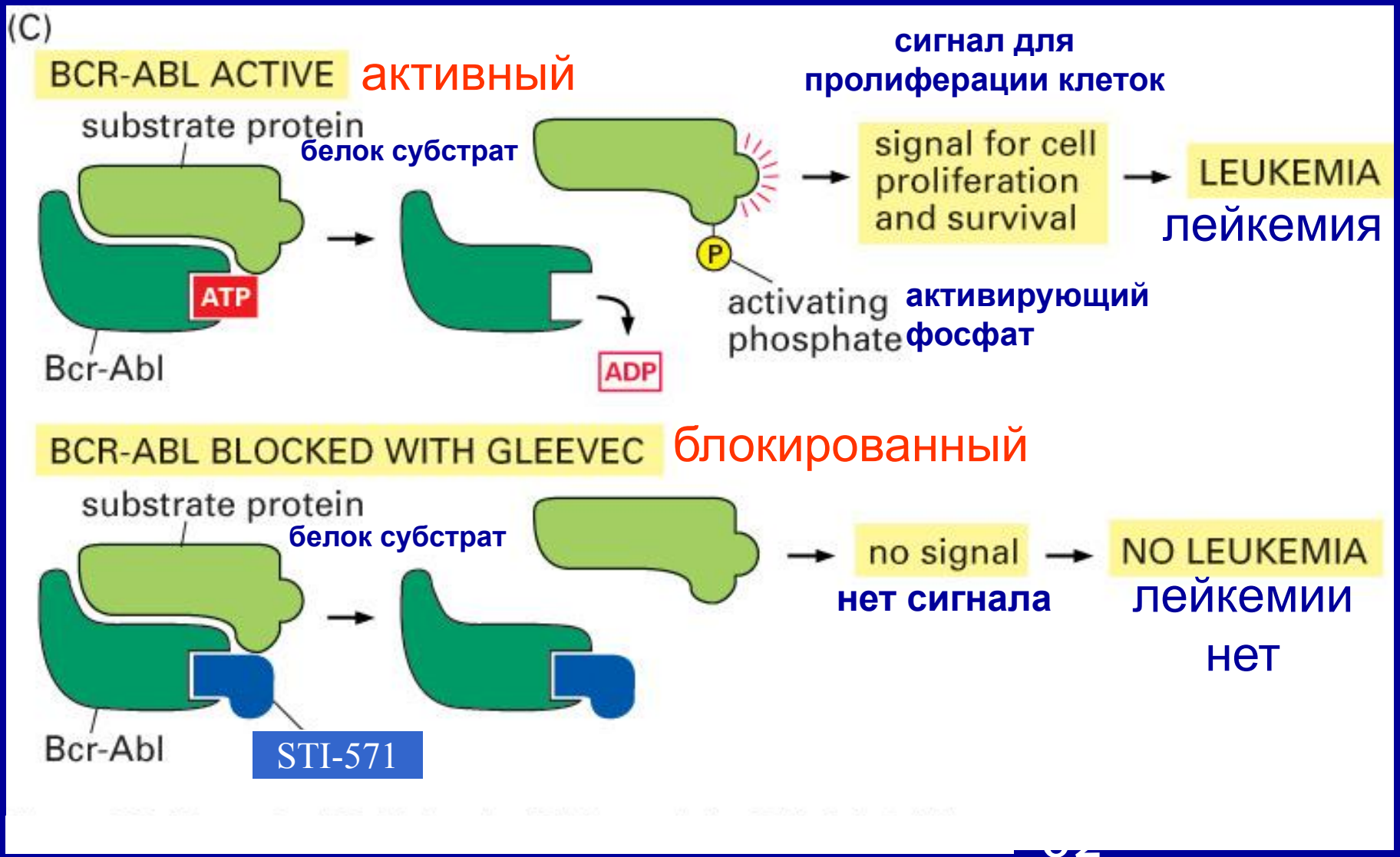
STI-571 against Bcr-Abl

STI-571 против Bcr-Abl



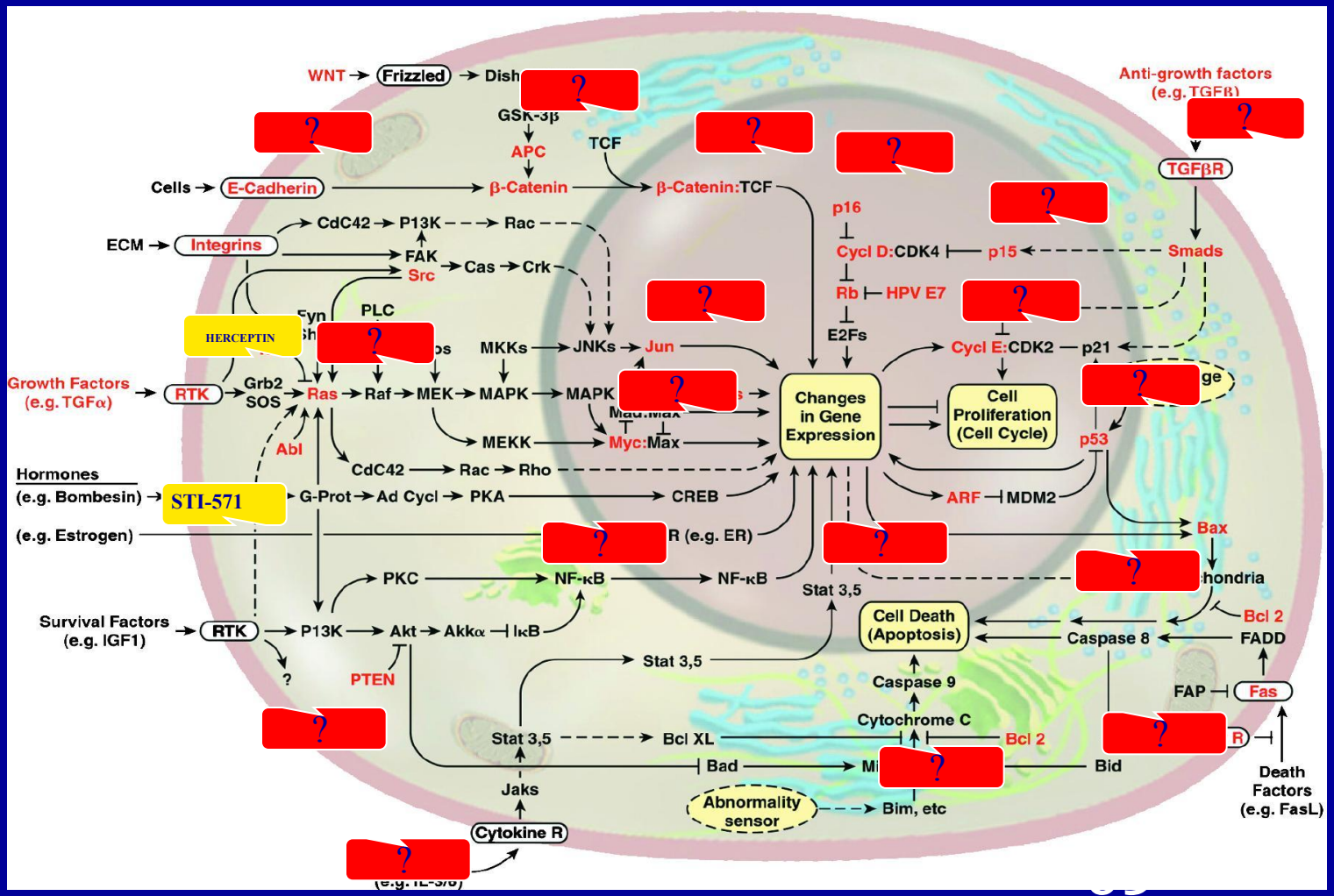
Smart bullet STI-571 lockes itself to the target molecule

Умная пуля STI-571 поражает только молекулу-мишень

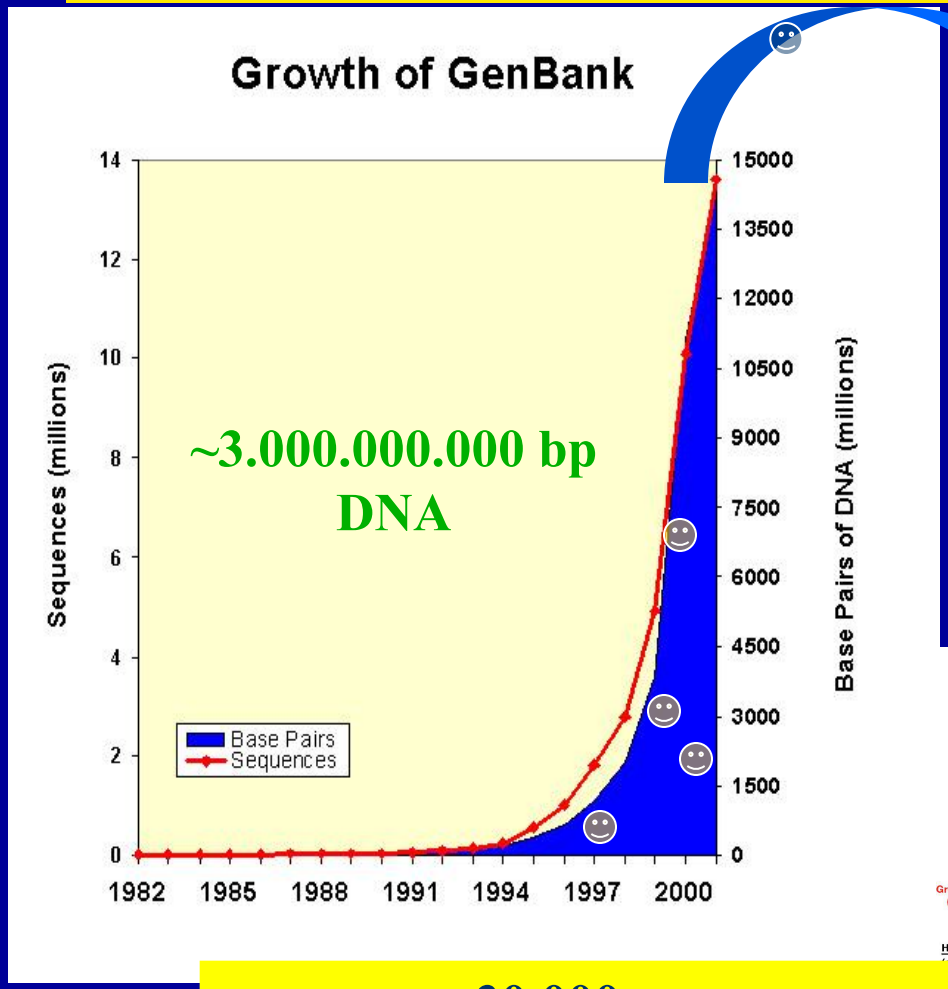


Thousands of Targets

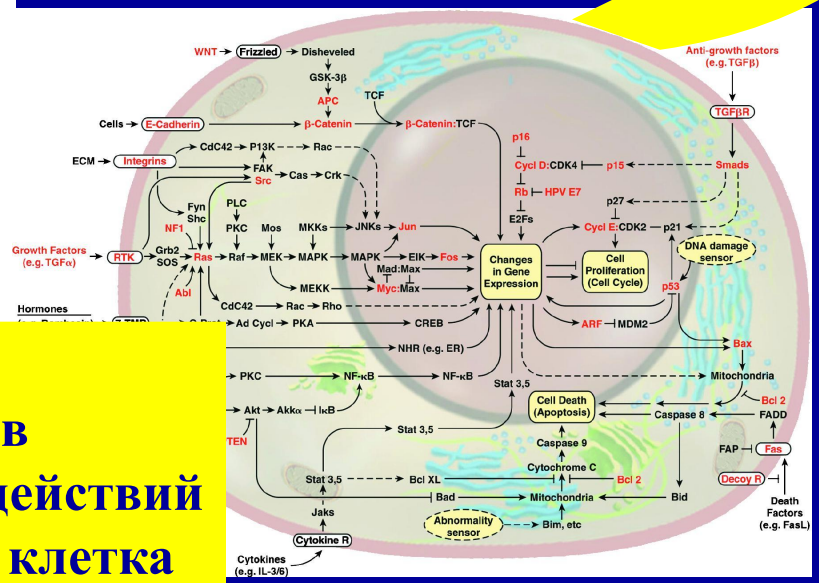
Тысячи мишеней



MOLECULAR BIOLOGY & INFORMATICS
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ИНФОРМАТИКА



Biyoinformatik
Биоинформатика



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