

Молекулярный патогенез и механизмы канцерогенеза рака щитовидной железы

Выполнила студентка 5 курса
лечебного факультета
512 группы
Каурцева А. С.

Пермь, 2017

Актуальность

Около 90% опухолей эндокринной системы
<2% от всех опухолей человека

Выживаемость колеблется от 5-летней
>97% до 4-месячной в зависимости от
гистологического типа

Частые рецидивы

Тип опухоли	Тип клеток	Распространенность, %	Лечение и прогноз	Характеристика
Папиллярный рак ЩЖ	фолликулярные	80-85	Тиреоидэктомия, абляция радиоактивным иодом в некоторых случаях Хороший прогноз	Хорошо дифференцированный, папиллярные структуры, ядерные изменения
Фолликулярный рак ЩЖ	фолликулярные	10-15	Хороший прогноз	Хорошо дифференцированный, гиперклеточные, микрофолликулярные структуры без ядерных изменений
Низкодифференцированный рак ЩЖ	фолликулярные	5-10	Абляция радиоактивным иодом, химиотерапия, паллиативная терапия Плохой прогноз	Низкодифференцированный, промежуточная агрессивность
Апластический рак ЩЖ	Фолликулярные	2-3	Плохой прогноз	Недифференцированный, ↑ агрессивность, ↑ летальность
Медуллярный рак ЩЖ	Парафолликулярные	2-3	Лучевая, химиотерапия, хирургическое	Промежуточная агрессивность, ↑ склонность к

Мутация	Тип опухоли	Распространенность, %	Первичные сигнальные пути	Функциональные влияния
<i>BRAF</i> ^{V600E}	CPTC	45	MAPK	Активация; стимулирование опухолевого генеза, инвазии, метастазов, рецидивы и смертность
	FVPTC	15		
	TCPTC	80–100		
	ATC	25		
<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>	FTA	20–25	MAPK and PI3K–AKT	Активация; стимулирование опухолевого генеза, инвазии и метастазирования
<i>PTEN</i> (mutation)	FTC	30–45	PI3K–AKT	Активирование пути PI3K; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
	FVPTC	30–45		
	PDTC	20–40		
	ATC	20–30		
	FTA	0		
<i>PTEN</i> (deletion)	FTC	10–15	PI3K–AKT	Активирование пути PI3K; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
	ATC	10–20		
	PTC	1–2		
	FTC	30		
<i>PIK3CA</i>	FTA	0–5	PI3K–AKT	Активация; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
<i>AKT1</i>	FTC	5–15	PI3K–AKT	Не известно. Вероятно, способствует метастазированию
	ATC	15–25		
	PTC	1–2		
	Metastatic cancer	15		
<i>CTNNB1</i>	PDTC	25	WNT– β -catenin	Активация; стимулирование прогрессирования опухоли
TP53	ATC	60–65	p53-coupled pathways	Инактивация; стимулирование прогрессирования опухоли
	PDTC	25		
IDH1	ATC	70–80	IDH1-associated metabolic pathways	Инактивация; влияние на опухоли неясно
	FTC	5–25		

BRAF

Серин-треониновая киназа

Мутация BRAF V600E

Точечные мутации в BRAF →

конститутивная ↑ киназы и ↑ пути MAPK +
потеря отрицательной обратной связи

✓ агрессивность

RAS

ГТФаза, предающая сигналы от тирозинкиназных рецепторов по путям MAPK и PI3K-AKT

3 изоформы – HRAS, KRAS, NRAS

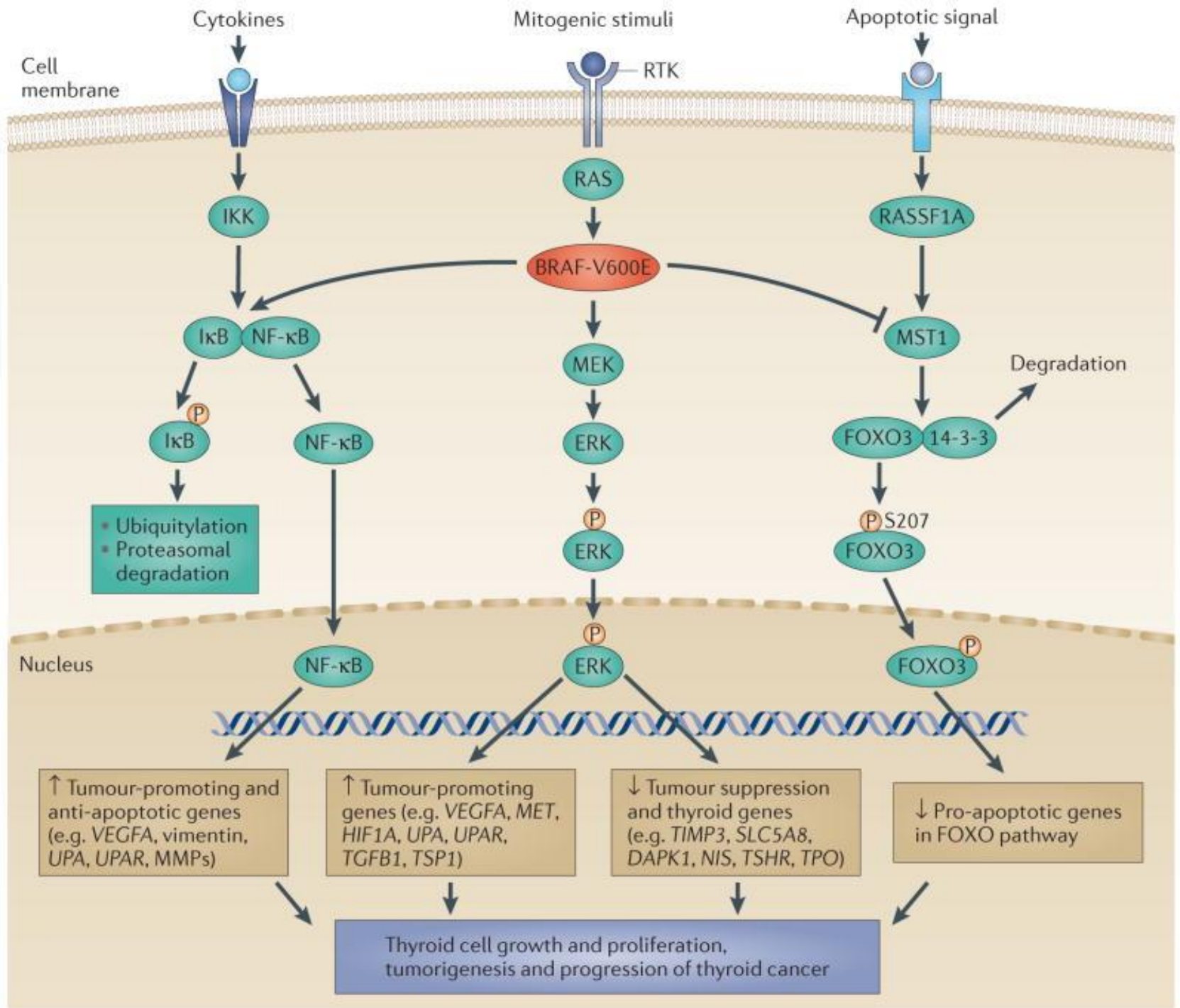
PTEN

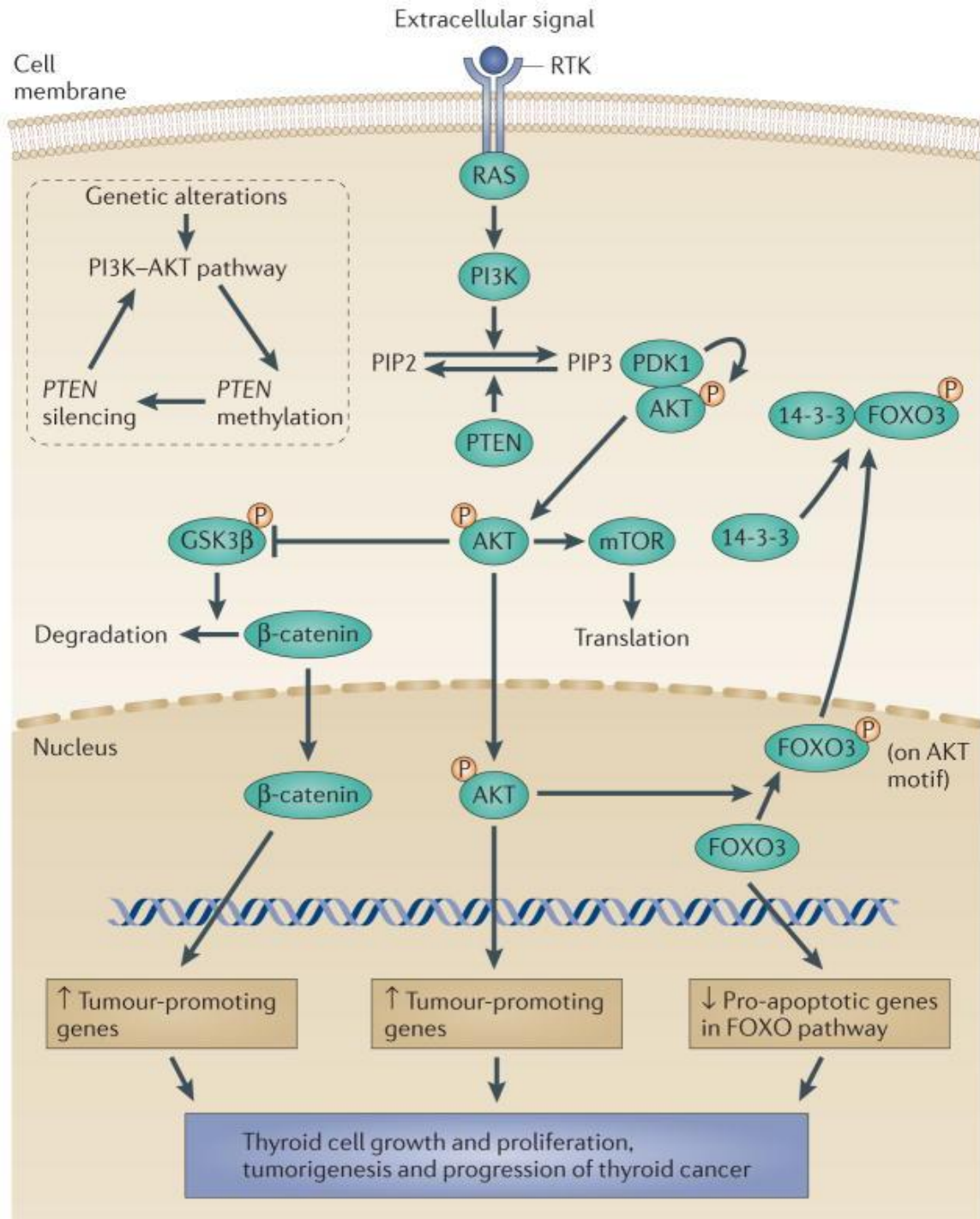
Ген-супрессор, продукт которого прекращает передачу сигналов PI3K-AKT

Сигнальные пути

Путь MAPK активируется через точечные мутации генов BRAF или RAS и RET/PTC-перегруппировки → папиллярная карцинома

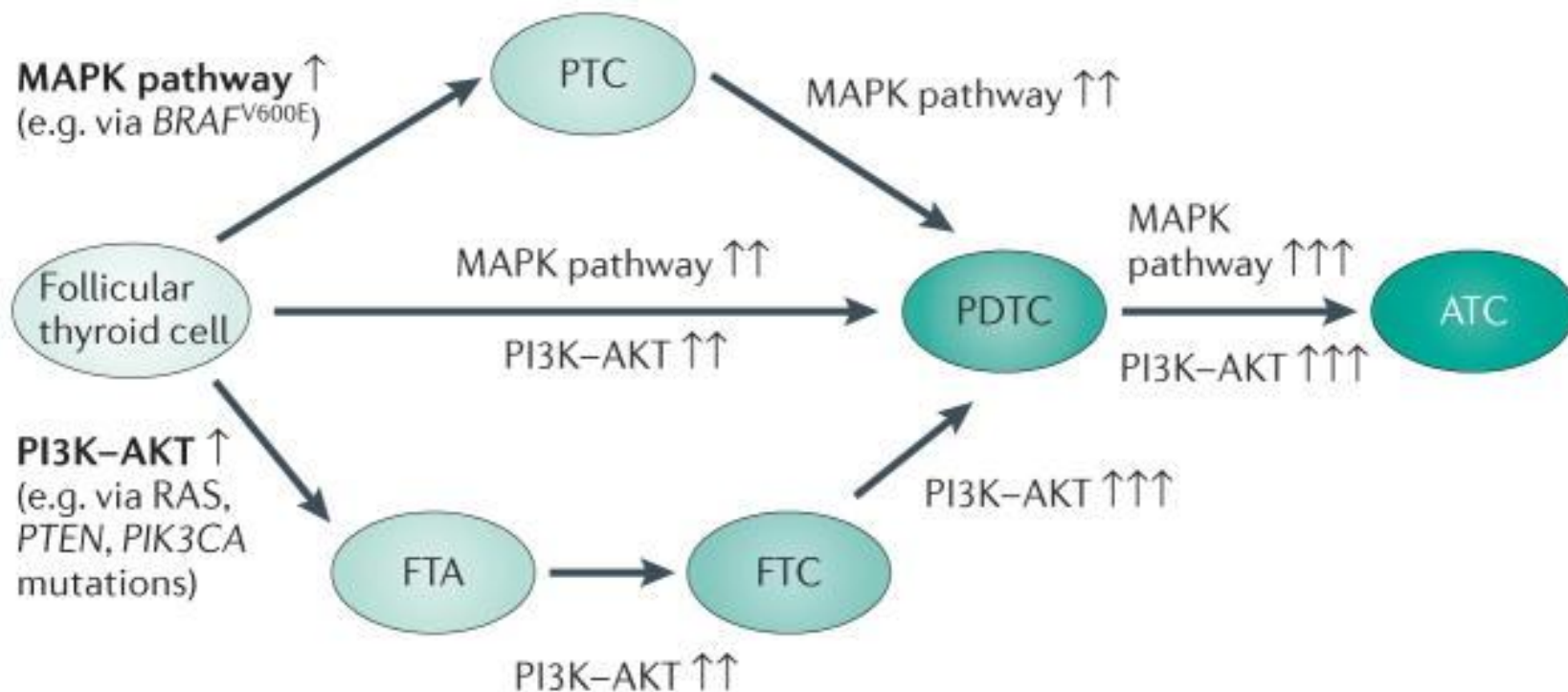
Путь PI3K-AKT: активируется через точечные мутации в RAS, PIK3CA, AKT1 и PTEN → фолликулярная карцинома





Вместе мы можем больше

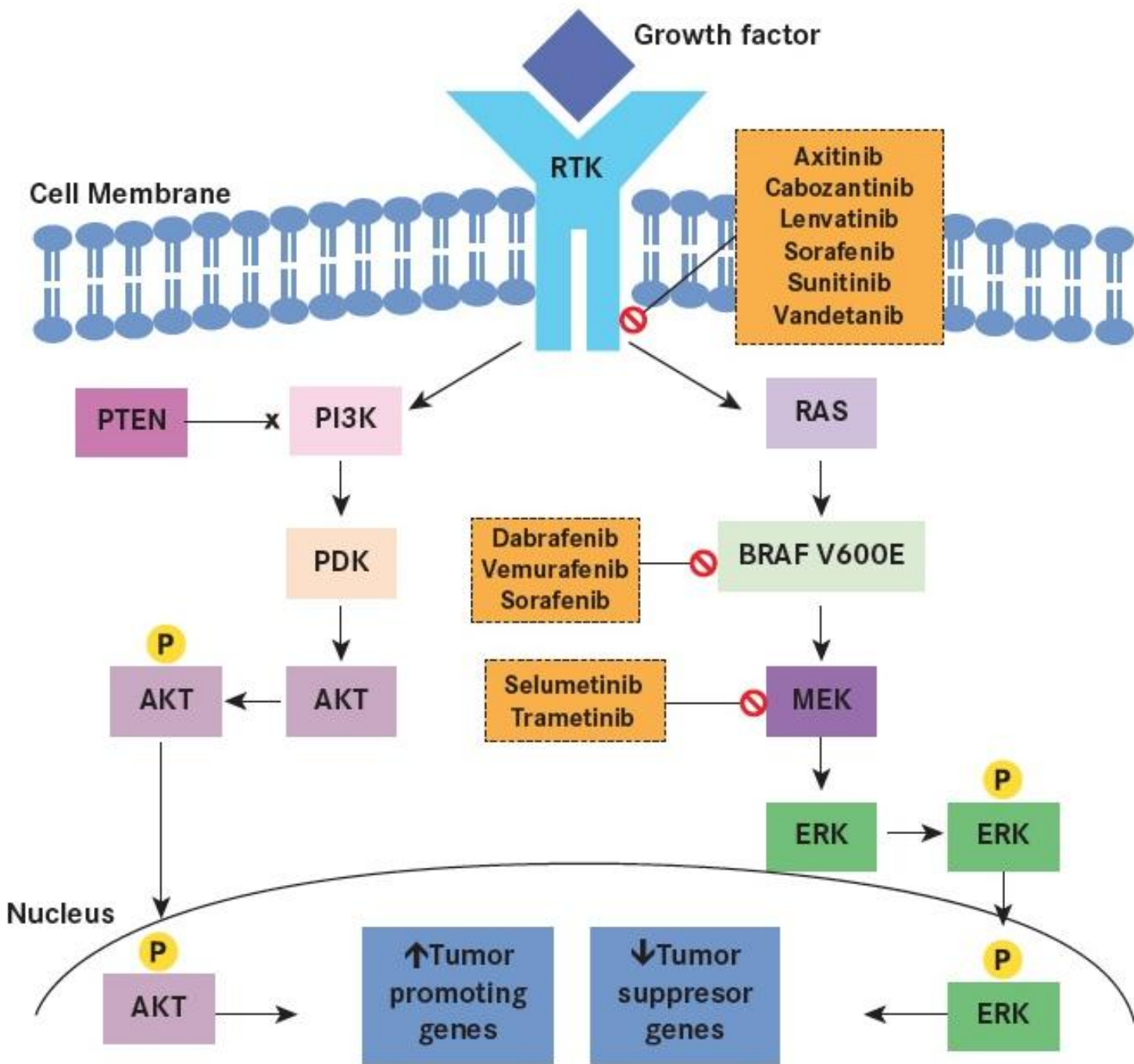
Модель прогрессирования канцерогенеза ЩЖ, обусловленного путями MAPK и PI3K-AKT



Аберрантное метилирование ГЕНОВ

Мутация *BRAF*^{V600E} → супрессия tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (*TIMP3*), death-associated protein kinase 1 (*DAPK1*), retinoic acid receptor-β (*RARB*)

Метилирование *PTEN* → невозможность прекратить передачу сигналов PI3K-AKT



Микроокружение опухоли

Клеточное

- Фибробласты (Cancer-associated fibroblasts (CAF))
- Эндотелиальные клетки
- Иммунные клетки

Неклеточное

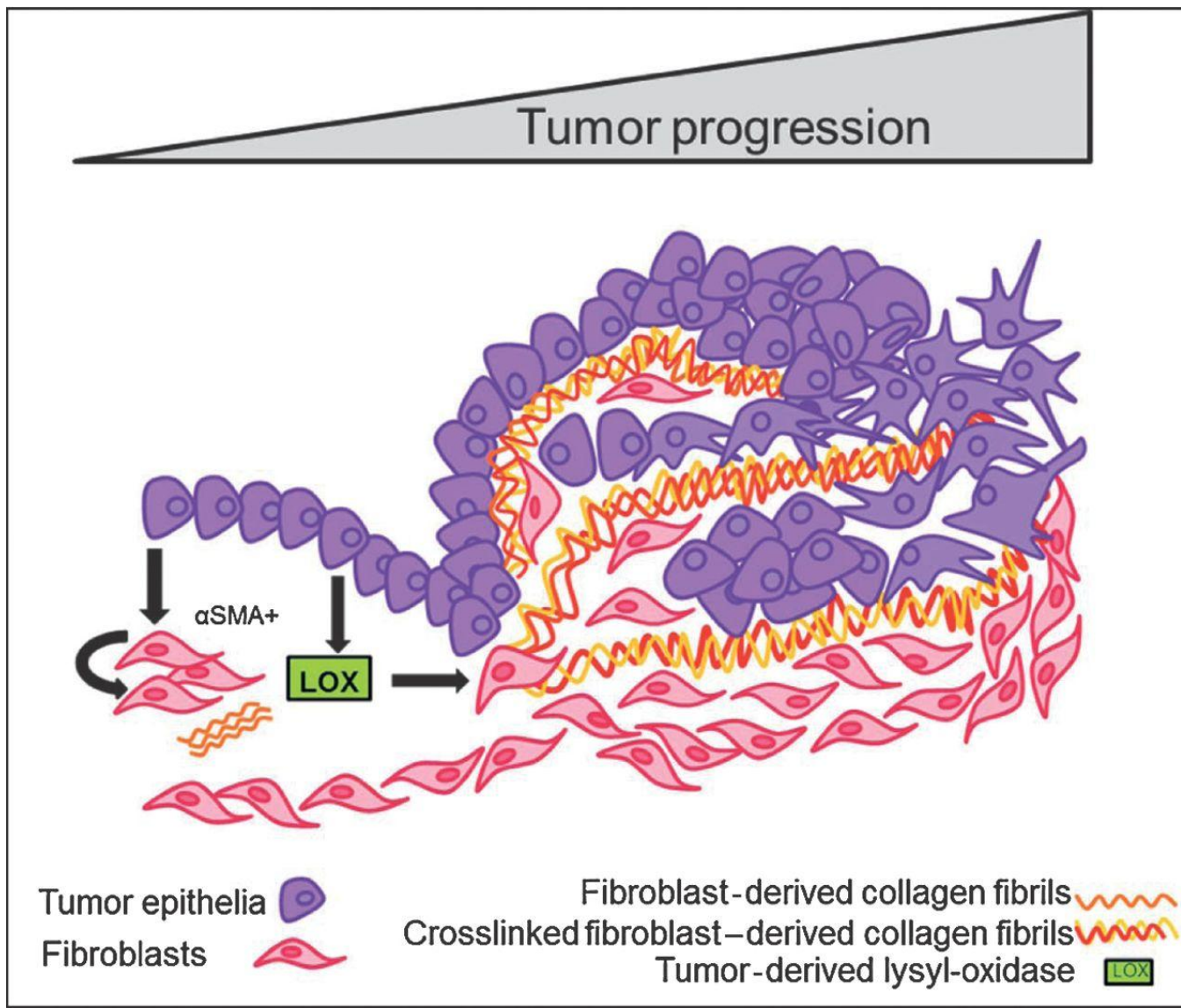
- Белки внеклеточного матрикса (коллаген типа 1 Col1, лизилоксидаза Lox)

Микроокружение опухоли

Активация RAS → ↑ инфильтрация
иммунными клетками, воспаление

BRAFV600E индуцирует активацию
фибробластов

Микроокружение опухоли



Благодарю за внимание

