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		Хорошо дифференцированный, гиперклеточные, микрофолликурярные стр-ры без ядерных изменений
Низкодифференцированный рак ЩЖ	фолликулярные	5-10	Абляция радиоактивным иодом , химеотерапия, паллиативная терапия Плохой прогноз	Низкодифференцированный, промежуточная агрессивность
Апластический рак ЩЖ	Фолликулярные	2-3		Недифференцированный, ↑ агрессивность, ↑ летальность
Медуллярный рак ЩЖ	Парафолликулярные С	2-3	Лучевая, химеотерапия, хирургическое	Промежуточная агрессивность, ↑ склонность к

Мутация	Тип опухли	Распростр-ть, %	Первичные сигнальные пути	Функциональные влияния
BRAF^{V600E}	CPTC	45	MAPK	Активация; стимулирование опухолевого генеза, инвазии, метастазов, рецидивы и смертность
	FVPTC	15		
	TCPTC	80–100		
	ATC	25		
HRAS, KRAS, NRAS	FTA	20–25	MAPK and PI3K–AKT	Активация; стимулирование опухолевого генеза, инвазии и метастазирования
PTEN (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		
PTEN (deletion)	FTC	10–15	PI3K–AKT	Активирование пути PI3K; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
	ATC	10–20		
	PTC	1–2		
	FTC	30		
PIK3CA	FTA	0–5	PI3K–AKT	Активация; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
AKT1	FTC	5–15	PI3K–AKT	Не известно. Вероятно, способствует метастазированию
	ATC	15–25		
	PTC	1–2		
	Metastatic cancer	15		
CTNNB1	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 МАРК и PI3K-AKT

3 изоформы – HRAS, KRAS, NRAS

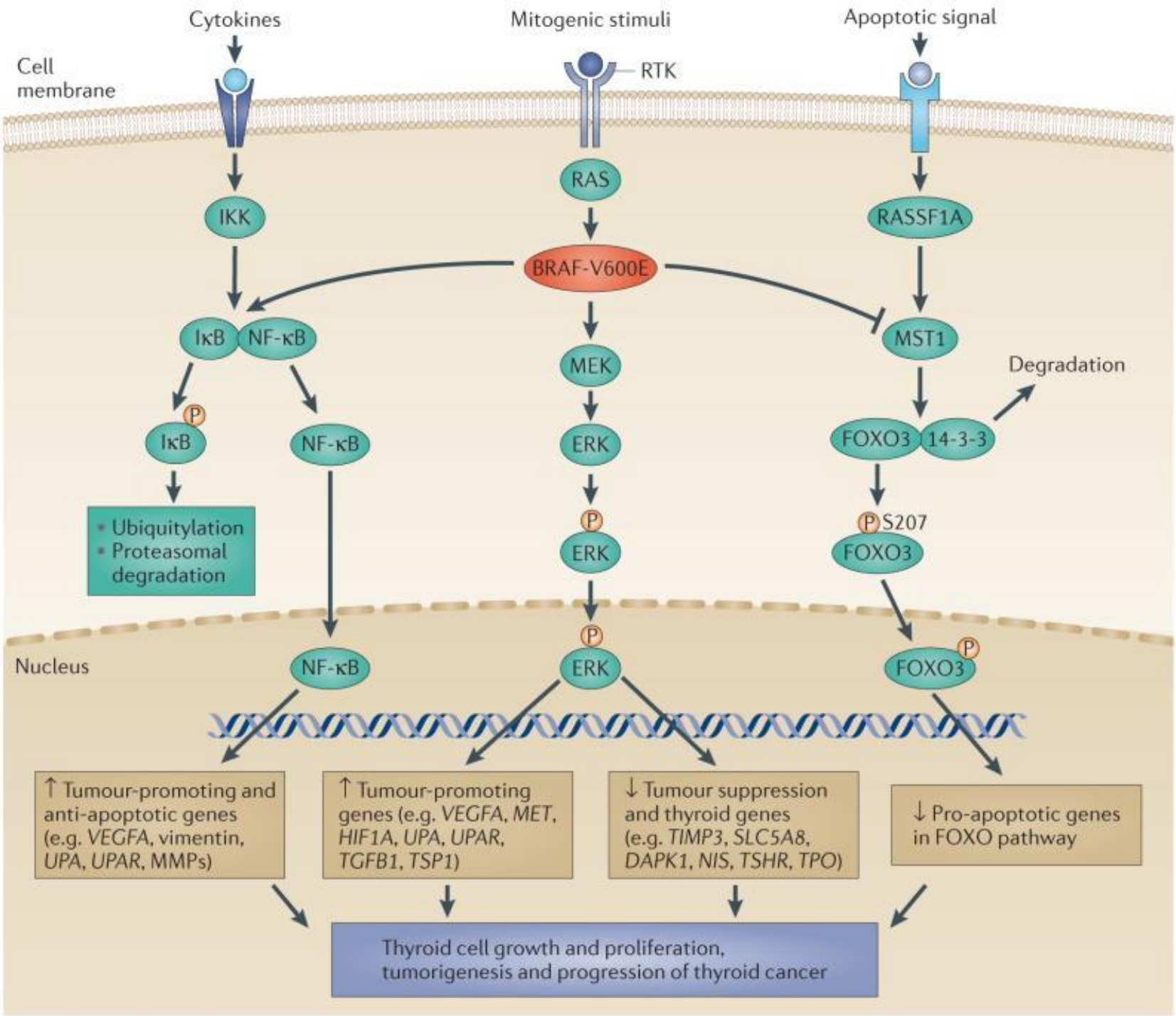
PTEN

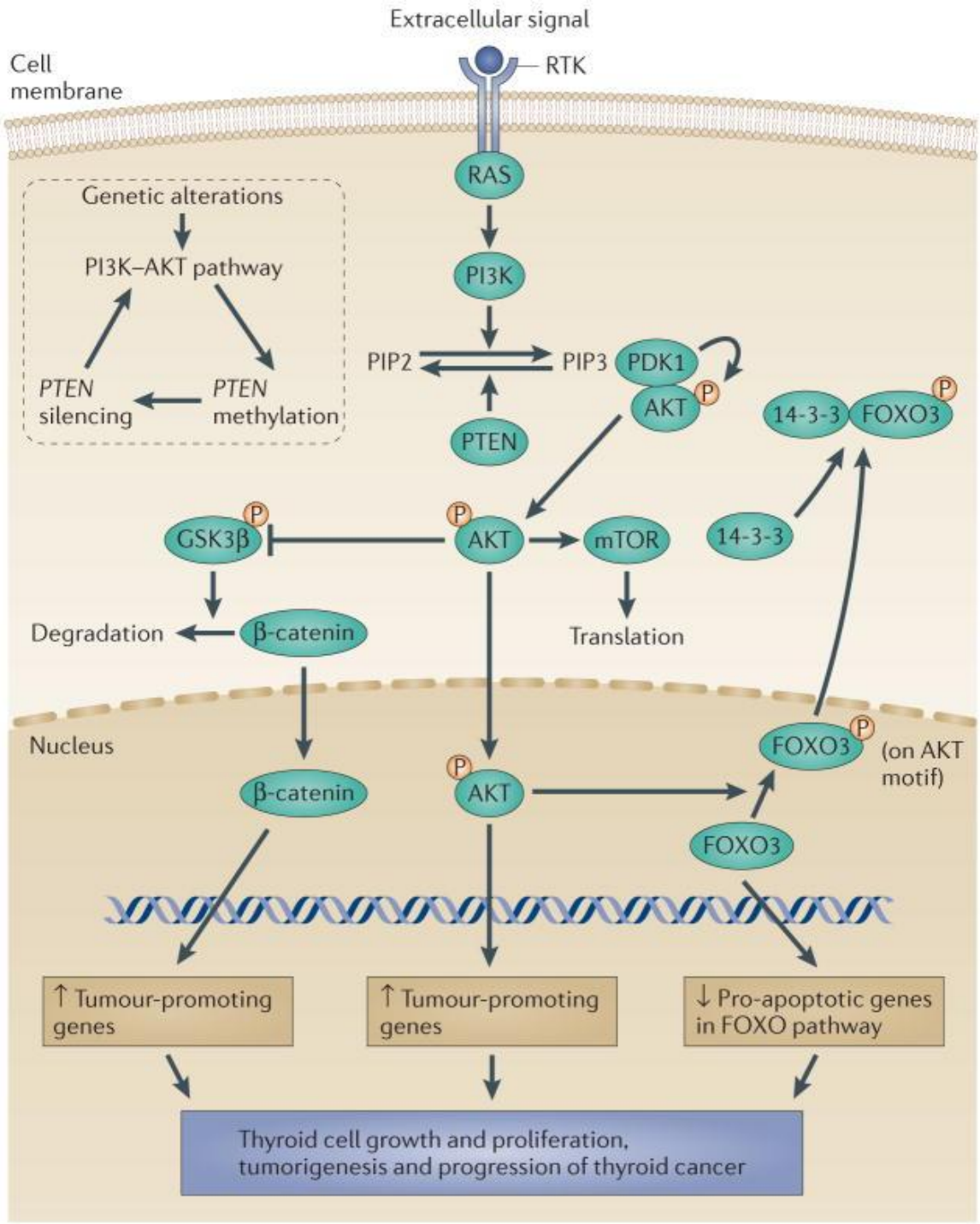
Ген-супрессор, продукт которого прекращает передачу сигналов PI3K-AKT

Сигнальные пути

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

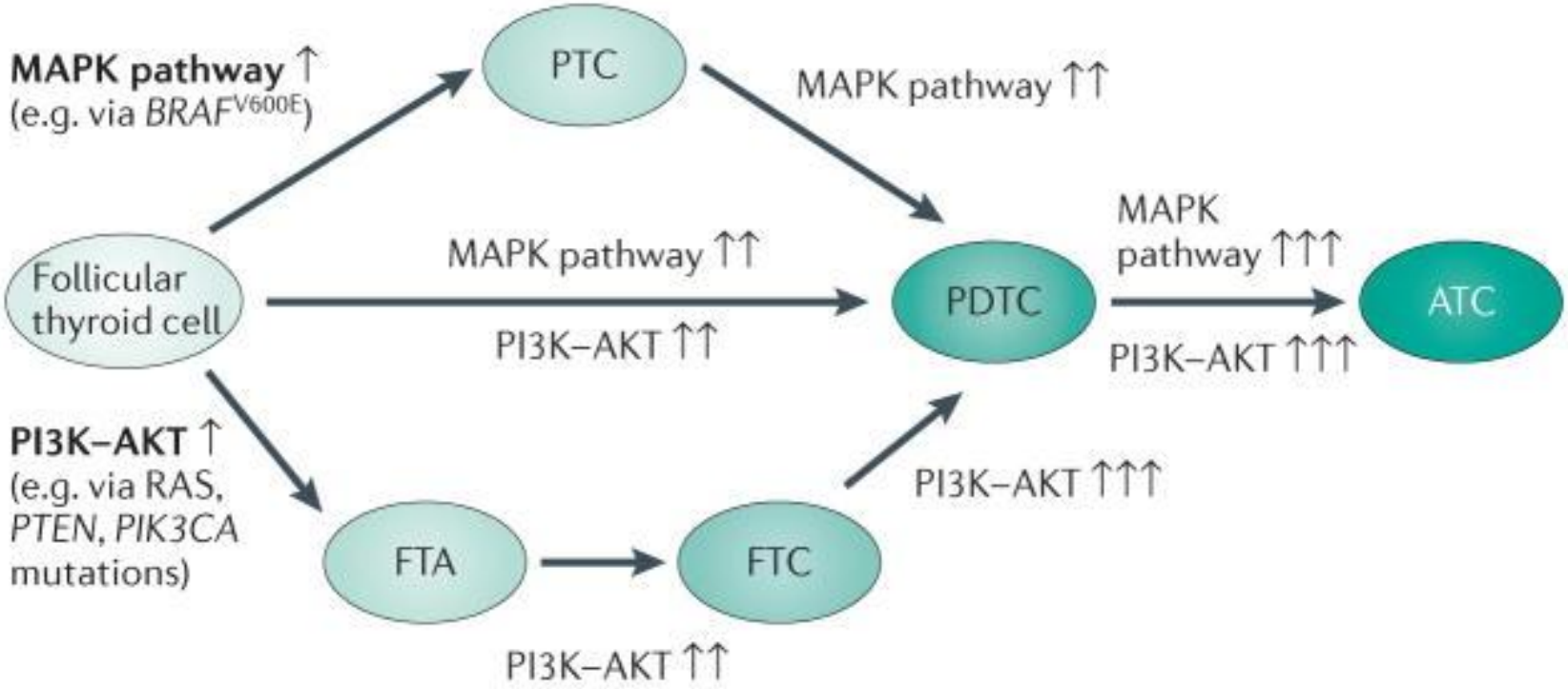
Путь PI3K-AKT: активируется через точечные мутации в RAS, PIK3CA, AKT1 и PTEN → фолликулярная карцинома


Cytokines
Mitogenic stimuli
Apoptotic signal
Cell membrane
RTK
RAS
IKK
RASSF1A
BRAF-V600E
IκB
NF-κB
MST1
MEK
Degradation
P
IκB
NF-κB
ERK
FOXO3
14-3-3
• Ubiquitylation
• Proteasomal degradation
P
ERK
P S207
FOXO3
Nucleus
NF-κB
P
ERK
P
FOXO3
↑ Tumour-promoting and anti-apoptotic genes (e.g. VEGFA, vimentin, UPA, UPAR, MMPs)
↑ Tumour-promoting genes (e.g. VEGFA, MET, HIF1A, UPA, UPAR, TGFB1, TSP1)
↓ Tumour suppression and thyroid genes (e.g. TIMP3, SLC5A8, DAPK1, NIS, TSHR, TPO)
↓ Pro-apoptotic genes in FOXO pathway
Thyroid cell growth and proliferation, tumorigenesis and progression of thyroid cancer


Extracellular signal
Cell membrane
RTK
RAS
PI3K
Genetic alterations
PI3K–AKT pathway
PTEN silencing
PTEN methylation
PIP2
PIP3
PDK1
AKT
P
PTEN
14-3-3
FOXO3
GSK3β
AKT
mTOR
14-3-3
Degradation
β-catenin
Translation
Nucleus
β-catenin
AKT
FOXO3
(on AKT motif)
FOXO3
↑ Tumour-promoting genes
↑ Tumour-promoting genes
↓ Pro-apoptotic genes in FOXO pathway
Thyroid cell growth and proliferation, tumorigenesis and progression of thyroid cancer

Вместе мы можем больше

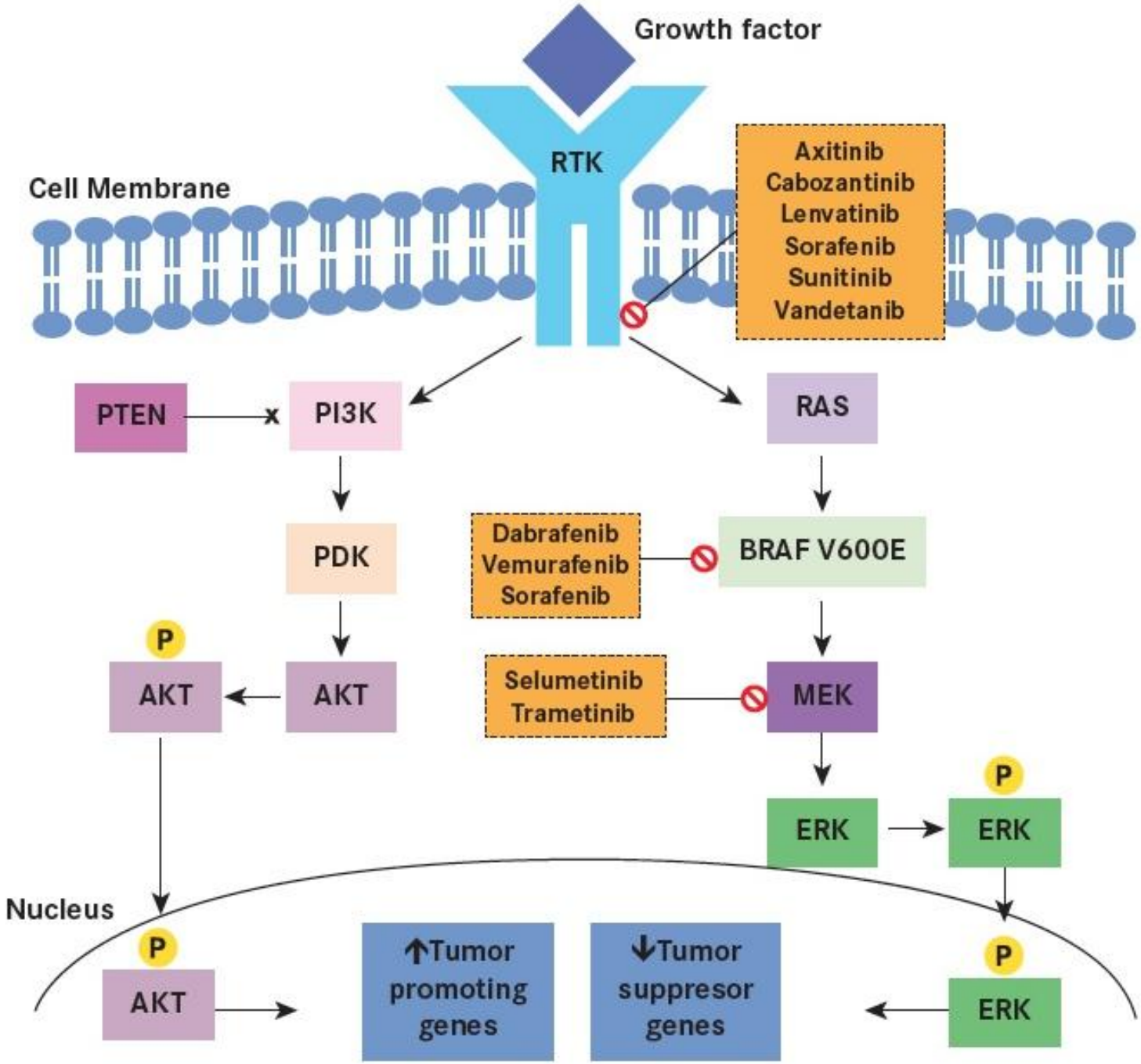
Модель прогрессирования канцерогенеза ЩЖ, обусловленного путями MAPK и PI3K-AKT



Аберрантное метилирование генов

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

Метилирование PTEN $\longrightarrow$ невозможность прекратить передачу сигналов PI3K-AKT


Growth factor
RTK
Cell Membrane
Axitinib
Cabozantinib
Lenvatinib
Sorafenib
Sunitinib
Vandetanib
PTEN
PI3K
RAS
PDK
Dabrafenib
Vemurafenib
Sorafenib
BRAF V600E
P
AKT
AKT
Selumetinib
Trametinib
MEK
ERK
P
ERK
Nucleus
P
AKT
↑Tumor promoting genes
↓Tumor suppresor genes
P
ERK

Микроокружение опухоли

Клеточное

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

Неклеточное

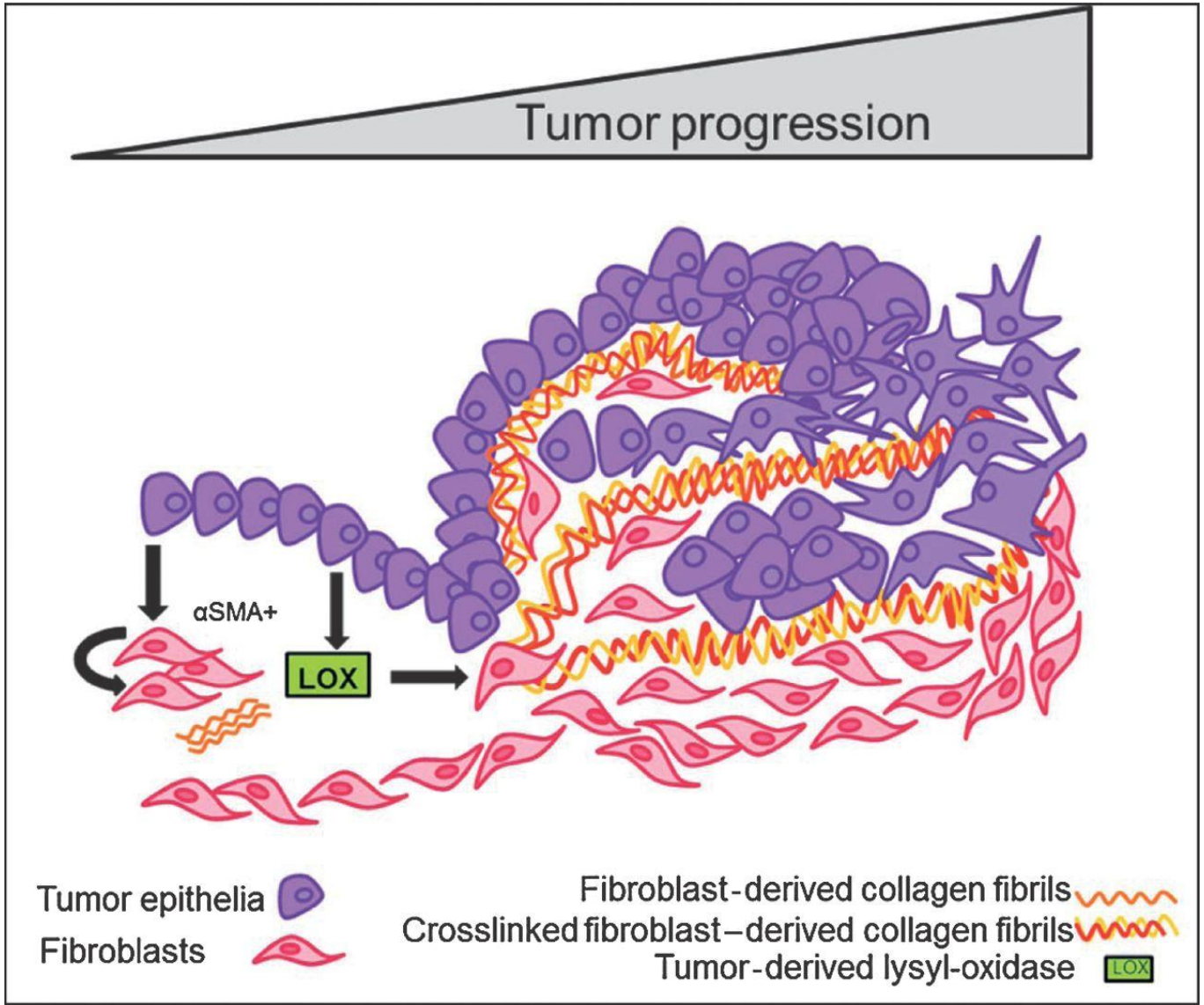
- Белки внеклеточного матрикса (коллаген типа 1 Col1, лизилоксидаза Lox)

Микроокружение опухоли

Активация RAS → ↑ инфильтрация иммунными клетками, воспаление

BRAFV600E индуцирует активацию фибробластов

Микроокружение опухоли



Благодарю за внимание