

**Современные представления
об онкогенезе – от генетики к
основным путям метаболизма
опухоли**

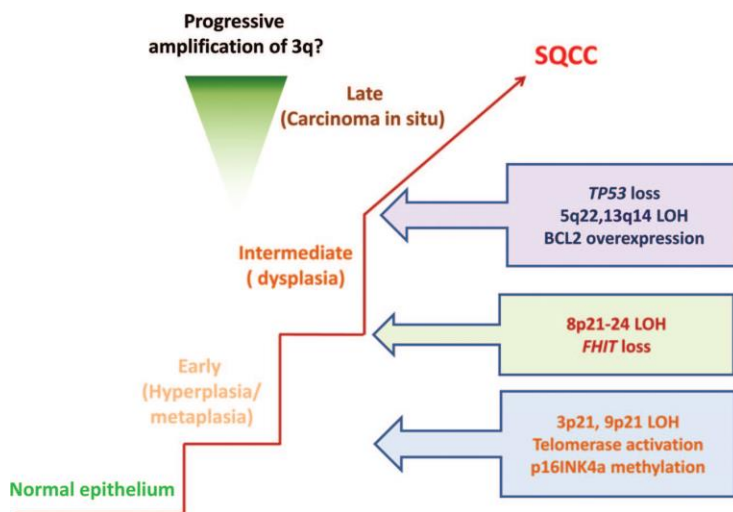
Демидова И.А., лаборатория молекулярной
биологии ГАУЗ МГОб 62 ДЗМ

**РАК – БОЛЕЗНЬ, ВЫЗВАННАЯ
ГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПРИЧИНАМИ**

Как менялись представления о канцерогенезе в течение 30 лет (1970-2001гг)

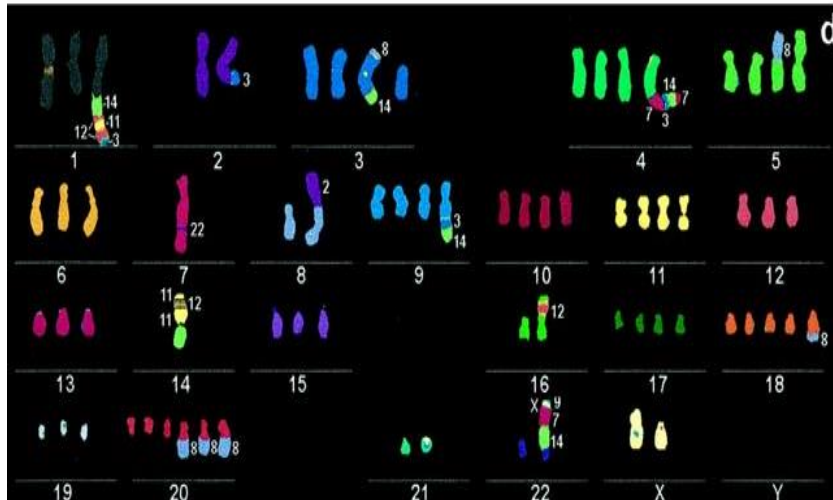
- Доказательство существования (прото) онкогенов, (Steve Martin 1970)
 - Открытие гена src
- Теория «двух событий»(открытие опухолевых супрессоров, Alfred Knudson Hypothesis -1971):
 - Повреждение гена RB1 и развитие ретинобластомы
- Теория генетической (хромосомной) нестабильности (до сих пор является причиной дебатов – Robert Weinberg versus Bert Vogelstein)
 - Нарушения в генах, ответственных за правильное воспроизведение генетического материала, ведущее к анеуплоидии и хромосомным aberrациям и развитию злокачественных опухолей

Причины генетической нестабильности. Влияние экзогенных факторов (развитие плоскоклеточного рака, ассоциированного с курением)



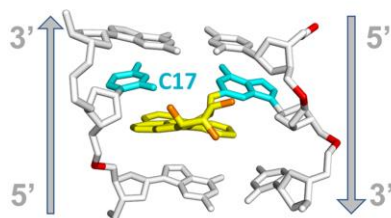
Witsuba et al Lanet Oncol 2012

Кариотип больного с плоскоклеточным раком легкого (mFISH)



R Speicher et al Lab Invest 2000

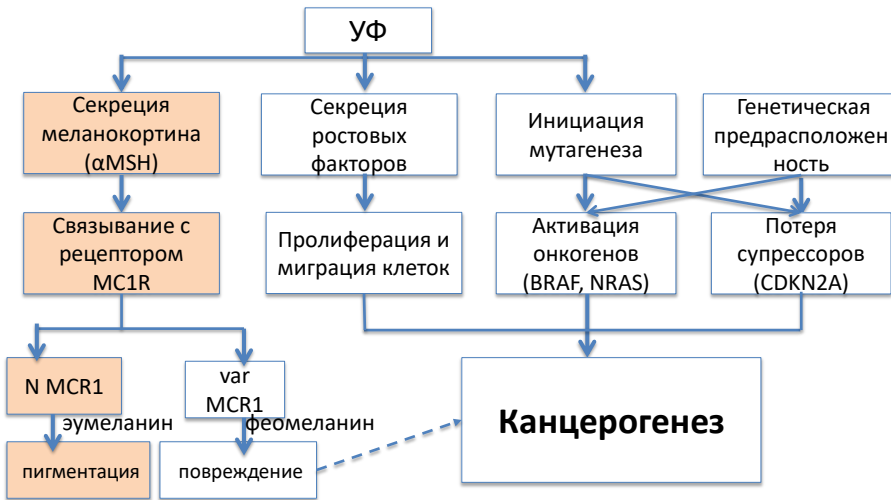
Причины генетической нестабильности. Влияние экзогенных факторов (развитие аденокарциномы, ассоциированной с курением)



14R-DB[α, I]P-dG

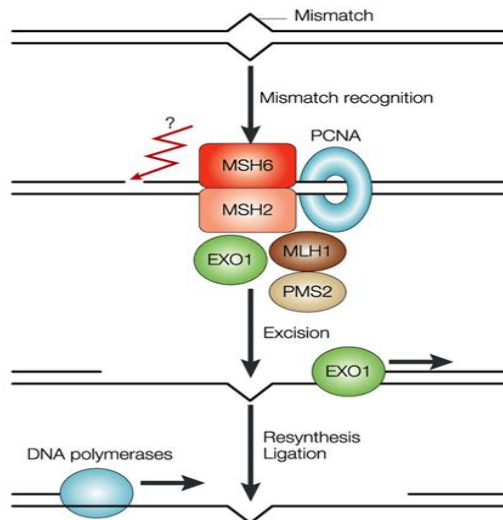
- Один из механизмов - прочная связь дибензопирена с гуанином ведет к ошибкам в системе восстановления ДНК и возникают мутации, как правило, с заменой G/T/C
- Так возникают мутации в генах *TP53*, *CDKN2A*, *PTEN*, *PIK3CA*, семейства *RAS*

Причины генетической нестабильности. Влияние экзогенных факторов. Развитие меланомы, ассоциированной с УФО



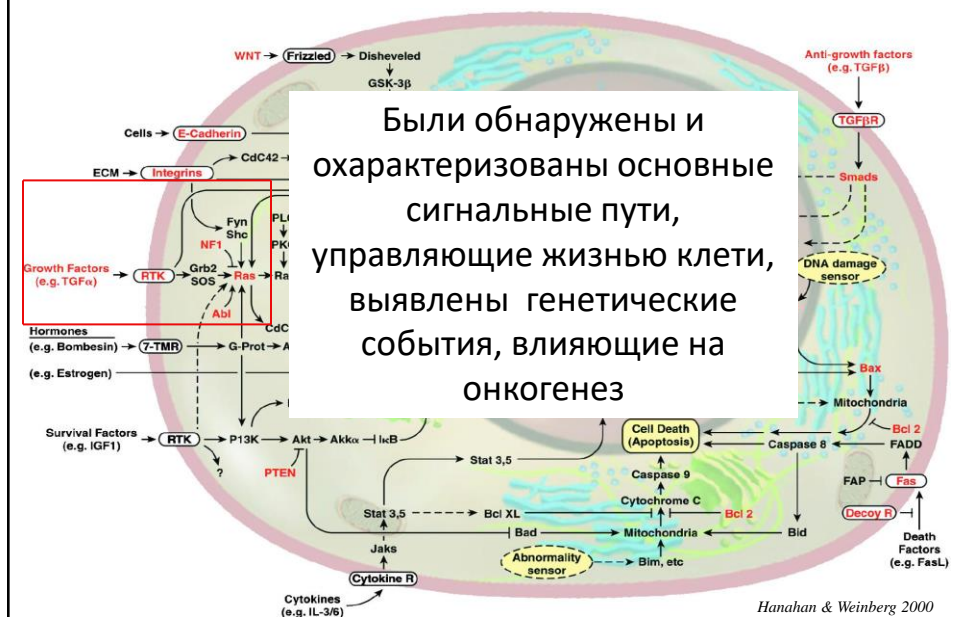
Wong 2013 Melanoma Pathogenesis <http://www.pathophys.org/melanoma/melanoma-pathogenesis/>

Причины генетической нестабильности – нарушения в генах, регулирующих репарацию ошибочно спаренных оснований



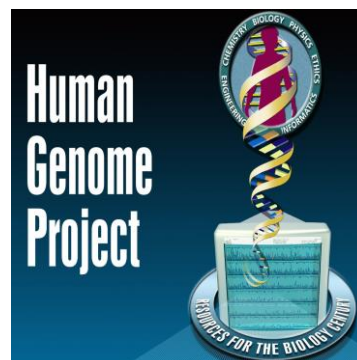
Martin A et al. Nature Rev Immunol 2002

Результаты 30 лет исследований (1971-2001)



Но в 21 веке случилось одно из главных событий– переход от генетики к геномике

- Ведет начало от проекта «Геном человека»
- Длительность проекта – 10 (15) лет
- Стоимость – 3 миллиарда долларов
- Участвовали многие страны



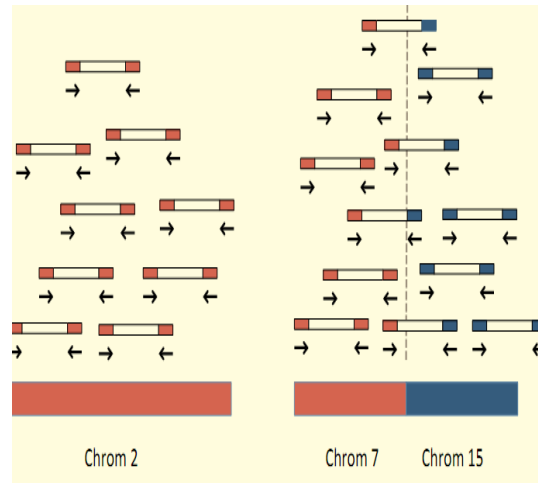
Участники проекта «Геном человека»



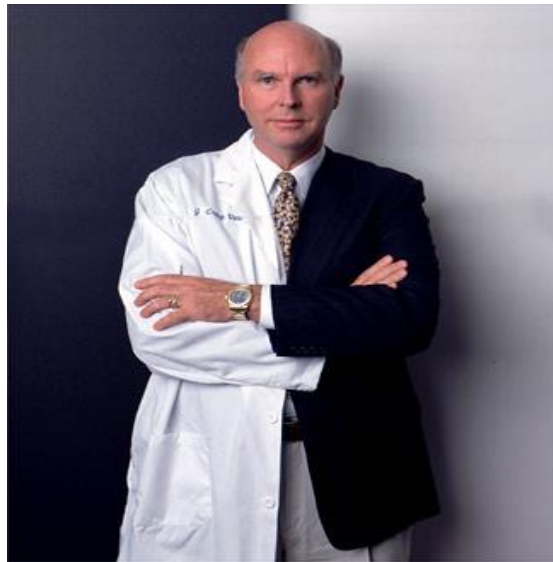
Итог – «осознание того, что мы получили алфавит, сам по себе крайне необходимый для жизни, но мало что дающий в понимании процессов, происходящих в каждом отдельно взятом организме, а тем более – в опухоли»

Alan Guttmacher, NHGRI NIH, August 16 2000

Новые технологии – секвенирование следующего поколения



Courtesy JC Soria



Крейг Вентер (р.1946). Ученый и бизнесмен, талант и авантюрист.

Появилась программа TCGA (The Cancer Genome Atlas)

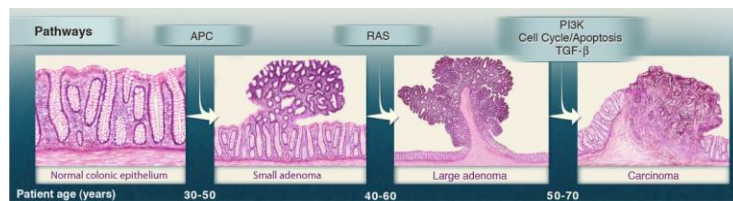
- Изначально (в 2006) Программа предусматривала изучение 3, а затем 20 наиболее распространенных типов опухолей с наихудшим прогнозом
- Первоначально планировалось исследовать по 200 замороженных образцов опухоли (с обязательным здоровым контролем того же пациента), сейчас идет речь об увеличении числа опухолей до 50 и образцов до 2 000 (до 5000!)
- Предварительные данные получены уже для большинства опухолей
- Программа финансируется государственными учреждениями (NIH и NHGRI)
- Проводится: полногеномное секвенирование, исследование транскриптома, протеомики, биоинформатическая обработка
- Планируется: изучение эпигенетики и метаболомики каждой опухоли

Cancergenome.nih.gov/abouttcga/overview

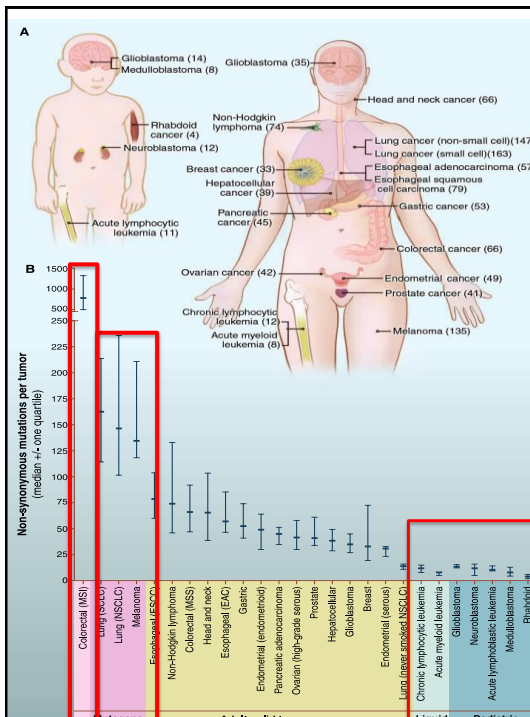
ЧТО НОВОГО МЫ УЗНАЛИ О РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАБОТЫ ПРОГРАММЫ

Первые выводы TCGA (1)

- Большинство опухолей вызываются 2-8 последовательными aberrациями в генах-двигателях онкогенеза, возникающими в течение 20-30 лет, хотя общее количество генетических нарушений может быть существенно большим (мутации – пассажиры)
- Каждое из нарушений в двигателях онкогенеза прямо или косвенно приводит к преимуществу выживания раковой клетки перед нормальной (однако в среднем, не более, чем на 0,4%)



Bert Vogelstein et al, Science 339 2013

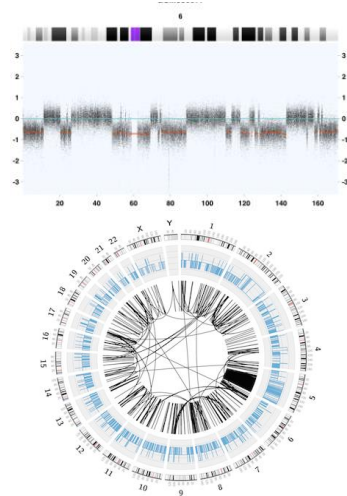
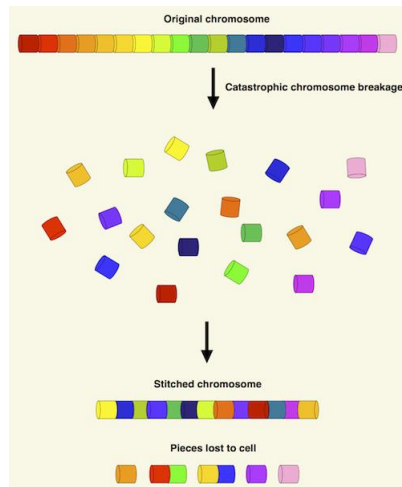


Причины различий в количестве генетических нарушений:

- время развития болезни (взрослые и дети)
- Воздействие экзогенных мутагенов
- Генетическая нестабильность
- Возникновение хромотрипсиса

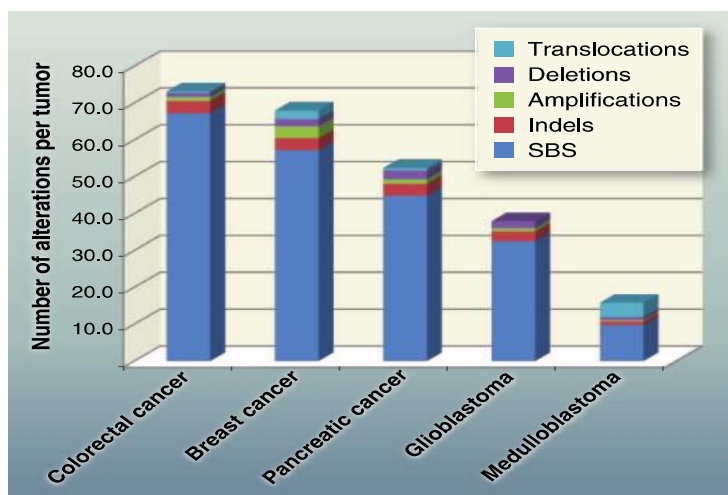
E.Cook, 2013

Хромотрипсис



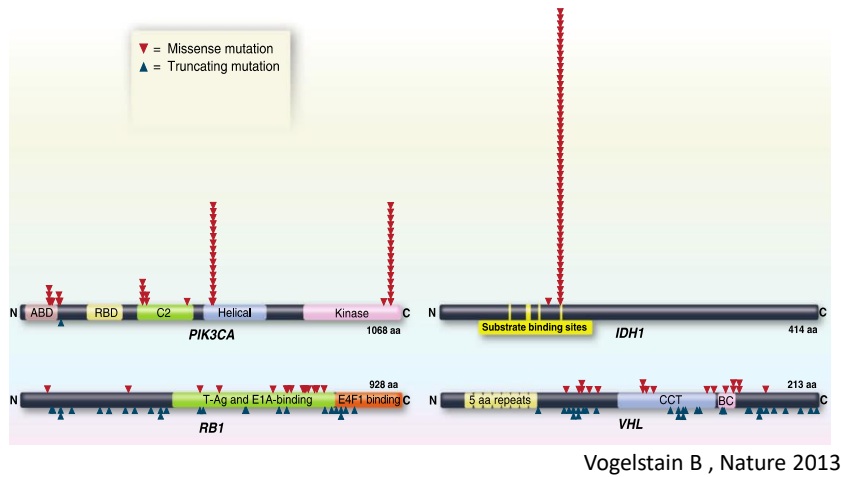
Stephens PJ, Cell 2011

Различные генетические нарушения и их роль в формировании злокачественного фенотипа

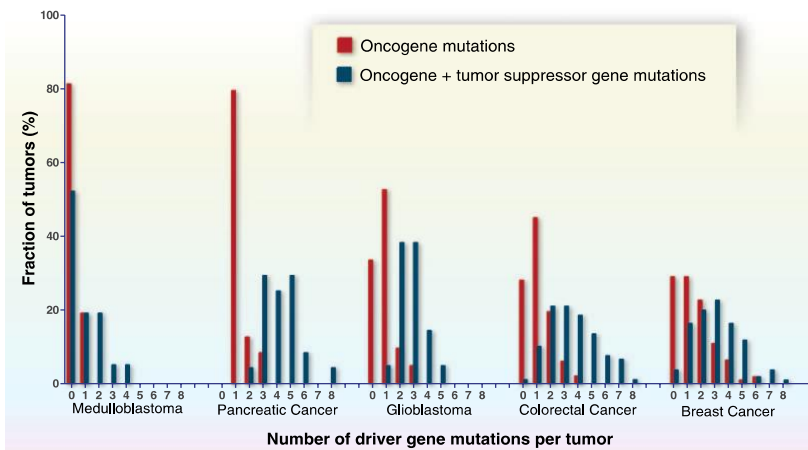


Vogelstein B, Nature 2013

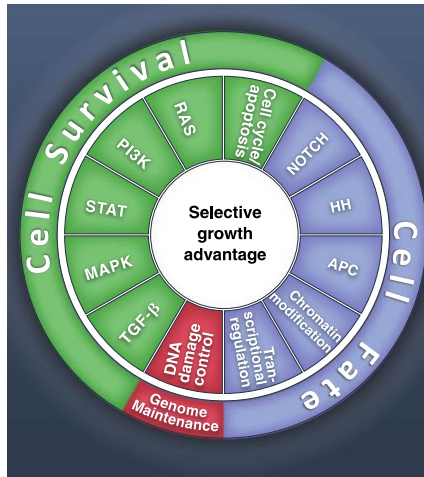
Идентификация мутаций-двигателей онкогенеза



Идентификация мутаций-двигателей онкогенеза



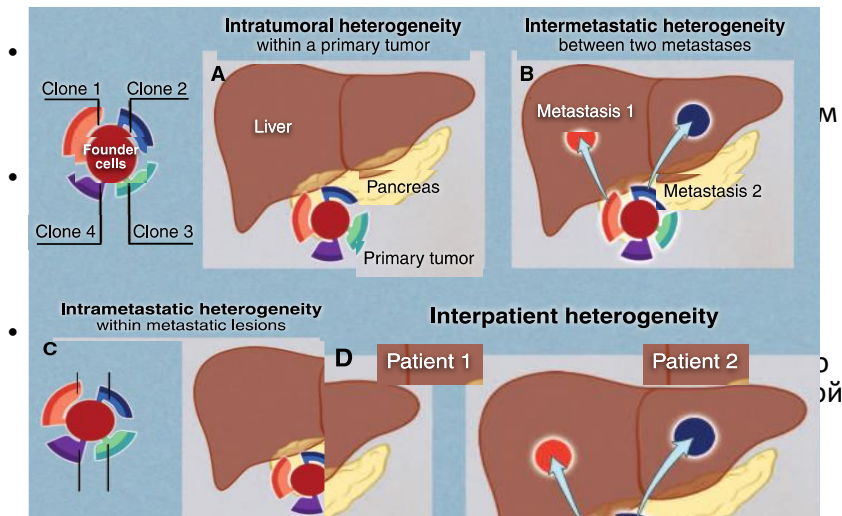
Первые выводы TCGA (2)



- Определено 138 генов-двигателей онкогенеза тем или иным способом активирующих преимущество злокачественной клетки через 12 регуляторных путей, определяющих 3 основных события: деление или дифференцировку клетки, ее выживание и поддержание стабильности генома
- Часть из них может быть целью таргетного воздействия

Bert Vogelstein et al, Science 339 2013

Первые выводы TCGA (3)



Bert Vogelstein et al, Science 339 2013

Краткие выводы

- Оказалось, что количество генов-двигателей онкогенеза довольно ограничено (НО нам мало известно о значении нарушений в некодирующих регионах и эпигенетических механизмах онкогенеза)
- Далеко не все мутации, определяемые в этих генах являются основными двигателями онкогенеза именно для данной опухоли
- Большинство мутаций-пассажира приобретается на доопухолевых стадиях развития, их может быть огромное количество, они очень разнообразны и пока не очень нам интересны
- Гетерогенность опухоли есть и останется основной проблемой в онкологии
- Одним из подходов будущего, видимо, будет универсализация: попытка воздействия на ключевые точки задействованных сигнальных путей и нарушенные метаболические процессы клетки

Bert Vogelstein et al, Science 339 2013

Спасибо за внимание!

CTAGGCTAGCTAGTCG
 GCTLIFECISGATAG
 C4-LETTERWORDT
 GCTATATCGTAGCTG