



Гиперпластические процессы и рак молочной железы – где начинается канцерогенез и варианты развития

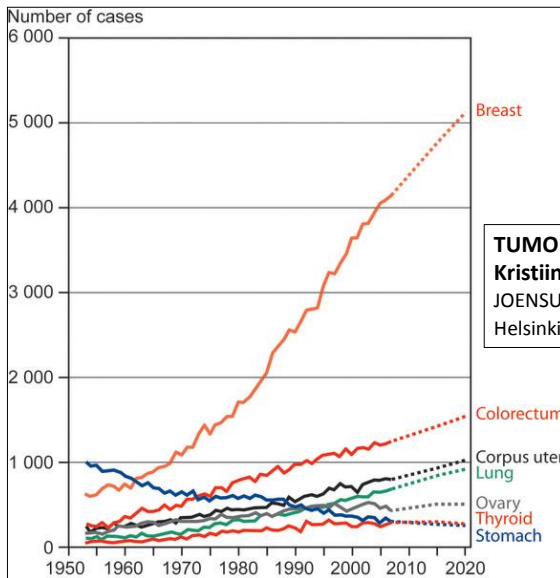
Член-корреспондент РАН
профессор **КИСЕЛЕВ Всеволод Иванович**

Москва, 2017г

Проблема пролиферативных заболеваний молочной железы
актуальна для большинства стран мирового сообщества



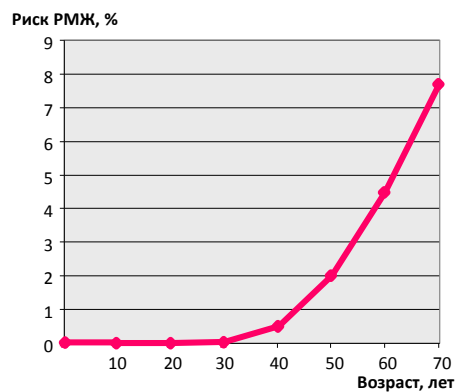
Annual numbers of cases of selected cancers in Finland in 1953–2007, and prediction until 2020, females, Finnish Cancer Registry 2010



TUMOR DORMANCY IN BREAST CANCER
 Kristiina Joensuu
 JOENSUU – Tumor Dormancy In Breast Cancer
 Helsinki 2012

Риск развития РМЖ у женщин в зависимости от возраста

	Risk (women)
29	1 in 2000
39	1 in 215
49	1 in 50
59	1 in 22
69	1 in 13
Lifetime risk	1 in 8



К 2030 г. число случаев рака молочной железы в США увеличится на 50% по сравнению с 2011 г. (по данным Национального Института рака США)

Oaklander M. (2015) Breast cancer may increase 50% By 2030. Time Health, <http://time.com/3828256/breast-cancer-rates/>

Предклиническая фаза роста опухоли протекает на фоне доброкачественных изменений в молочной железе



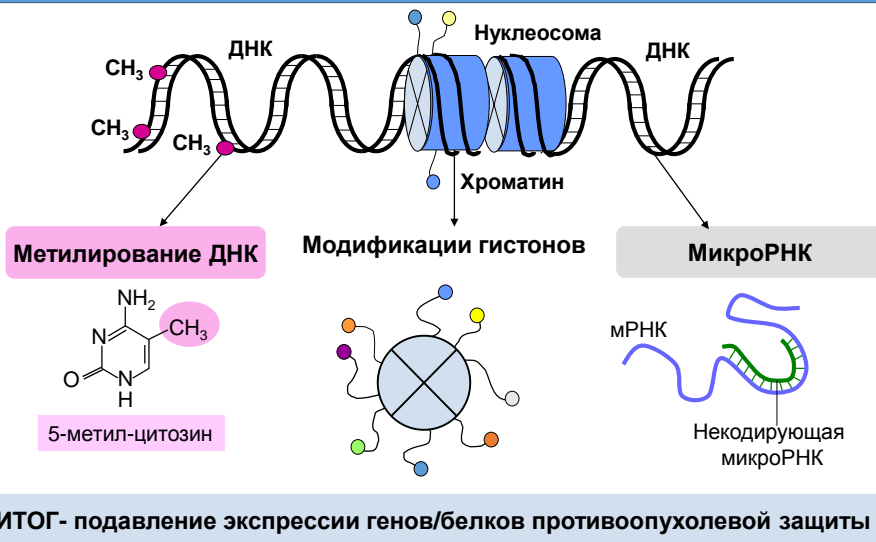
Средовые факторы, влияющие на эпигеном



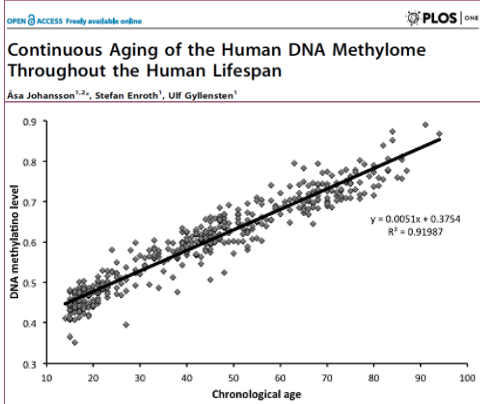
Эпигенетическая сигнатура динамична. В отличие от неизменной генетической последовательности она может изменяться в ответ на различные средовые стимулы: воздействие токсинов, курение, болезни, прием лекарств, питание, старение, внутриутробное питание, семейный анамнез. Эти эпигенетические модификации могут быть переданы следующим поколениям и иметь потенциально пагубные последствия

Wilson AG (2008) Epigenetic regulation of gene expression in the inflammatory response and relevance to common diseases. J Periodontol, 79(8), 1514-1519

Три механизма эпигенетической регуляции



ДНК-метилирование и физиологическое старение



Увеличение уровня ДНК-метилирования при старении в CpG-сайте промоторной зоны гена *ELOVL2*

Популяционное когортное исследование
N = 421 чел., возраст 14-94 лет

Задачи

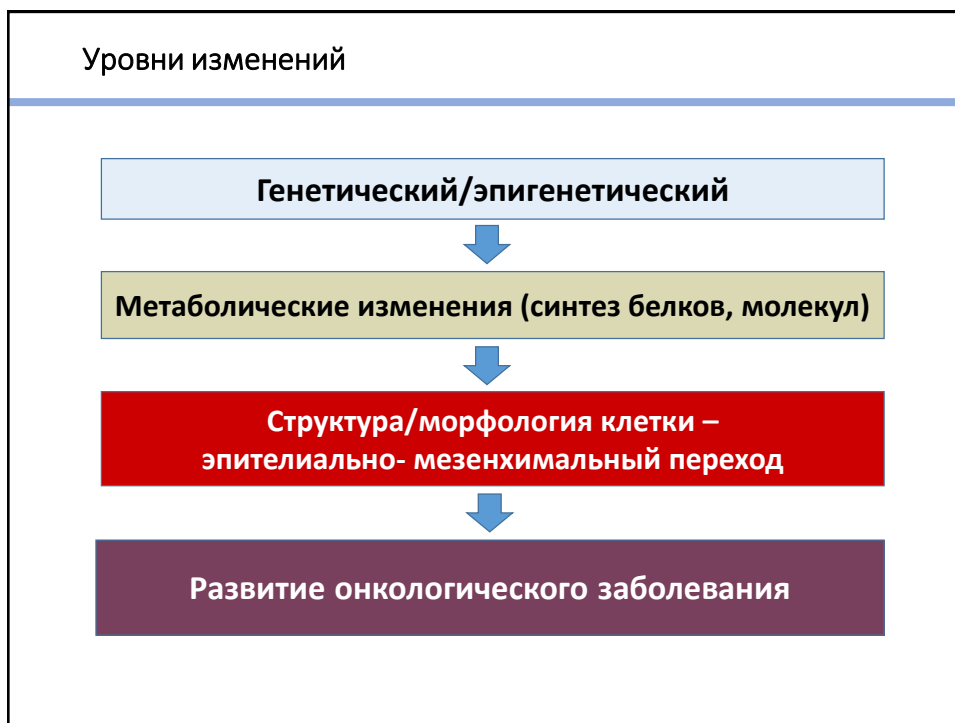
Анализ ДНК-метилирования ~500 000 сайтов в геноме лейкоцитов при физиологическом старении

Выводы

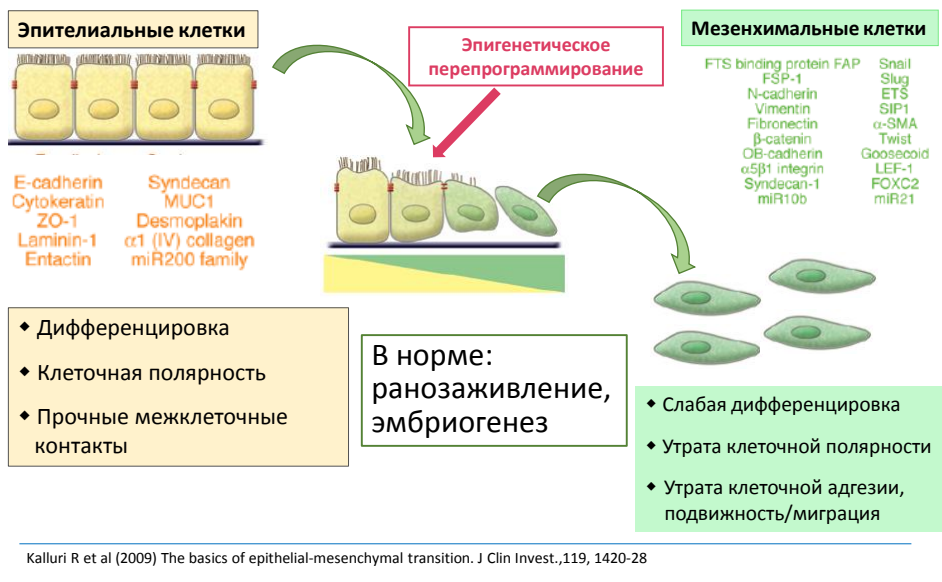
Хронологический возраст играет важную роль в процессах ДНК-метилирования в лейкоцитах

Почти в 1/3 всех сайтов уровень ДНК-метилирования меняется под влиянием физиологического старения

Johansson et al. (2013) PLoS One, 8(6), e67378



Эпителиально-мезенхимальный переход (EMT) – обратимый процесс эпигенетического перепрограммирования



Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: Parallels Between Normal Development and Tumor Progression

Douglas S. Micalizzi • Susan M. Farabaugh •
Heide L. Ford

Эпителиально-мезенхимальный переход при раке: параллели между нормальным развитием и опухолевой прогрессией

Douglas S. Micalizzi et al. , Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: Parallels Between Normal Development and Tumor Progression J Mammary Gland Biol Neoplasia (2010) 15:117-134

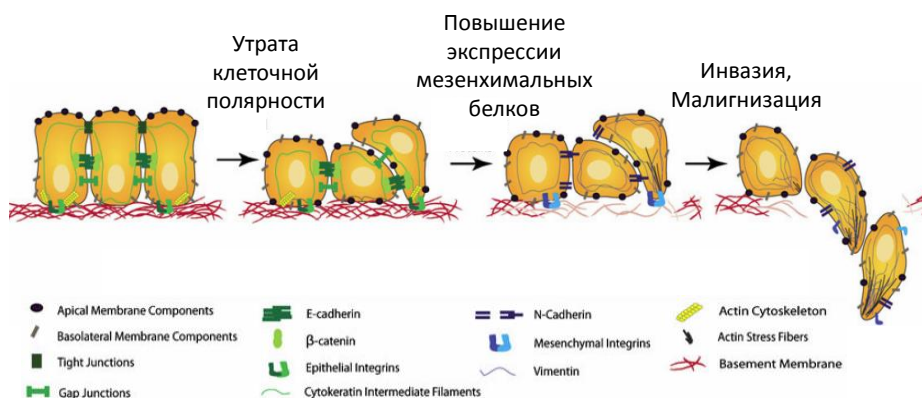
Role of epithelial to mesenchymal transition associated genes in mammary gland regeneration and breast tumorigenesis

Shaheen S. Sikandar¹, Angera H. Kuo¹, Tomer Kalisky^{2,5}, Shang Cai¹, Maider Zabala¹, Robert W. Hsieh¹, Neethan A. Lobo¹, Ferenc A. Scheeren^{1,6}, Sopheak Sim¹, Dalong Qian¹, Frederick M. Dirbas³, George Somlo⁴, Stephen R. Quake² & Michael F. Clarke¹

Роль генов, ассоциированных с эпителиально-мезенхимальным переходом, в регенеративных процессах и канцерогенезе молочной железы

Shaheen S. Sikandar et al (2017) Nature Communications, 8:1669

EMT and Epithelial Plasticity_Эпителиально-мезенхимальный переход и эпителиальная пластичность



Douglas S. Micalizzi et al. , Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: Parallels Between Normal Development and Tumor Progression J Mammary Gland Biol Neoplasia (2010) 15:117-134

The Functional Consequences of EMT_ Функциональные последствия
эпителиально-мезенхимального перехода



Douglas S. Micalizzi et. al. , Epithelial-Mesenchymal Transition in Cancer: Parallels Between Normal Development and Tumor Progression
J Mammary Gland Biol Neoplasia (2010) 15:117-134

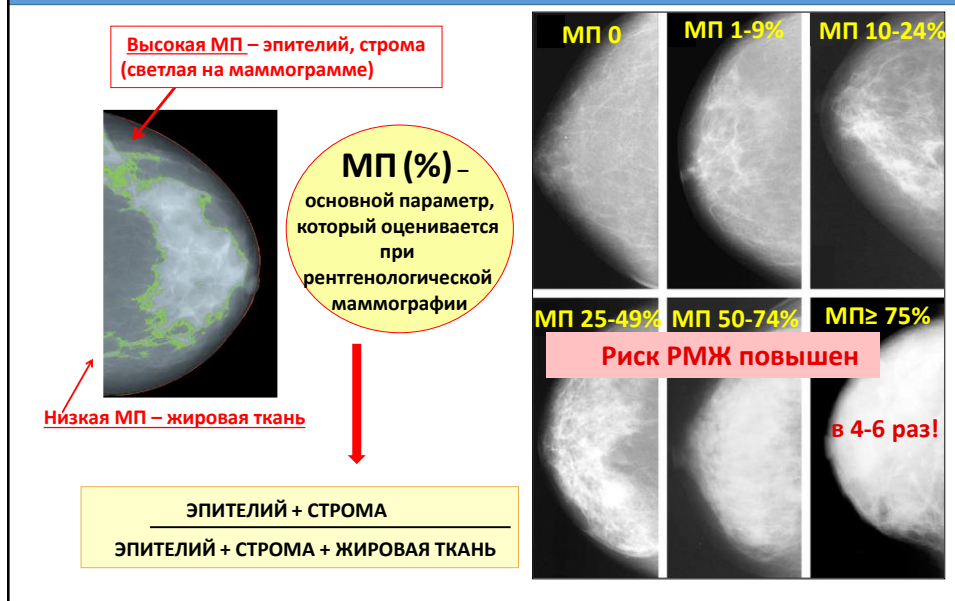
Эпителиально-мезенхимальный переход
в клинической практике

Мастопатия –

Дисгормональный гиперпластический процесс, характеризующийся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы **с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.**

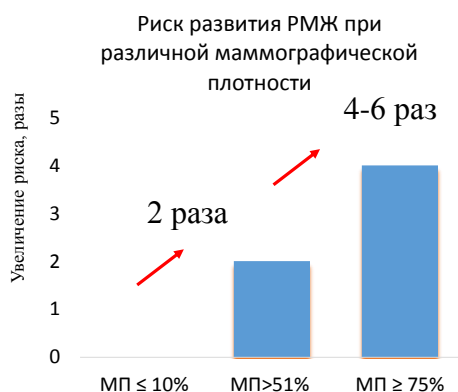
(Определение ВОЗ, Женева, 1984).

Маммографическая плотность (МП) – независимый фактор риска рака молочной железы



Маммографическая плотность повышает риск развития рака молочной железы^{1,2}

Масштабное скрининговое исследование:
5 лет; 10 131 бессимптомных женщин 35-74 лет.



- 1/3 всех случаев РМЖ у женщин в возрасте до 56 лет объясняется МП ≥ 50%.
- На третьем месте по значимости после возраста и мутации BRCA

1. Boyd N, Martin L, Chavez S et al (2009) Breast-tissue composition and other risk factors for breast cancer in young women: a cross-sectional study. *Lancet Oncol*, 10(6), 569–580

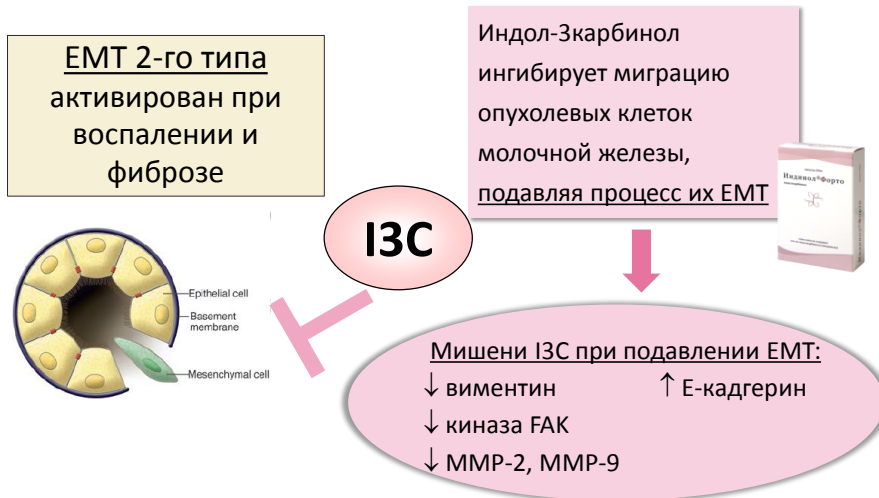
2. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:1159-69; PMID:16775176; <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0034>

I3C and ICZ inhibit migration by suppressing the EMT process and FAK expression in breast cancer cells

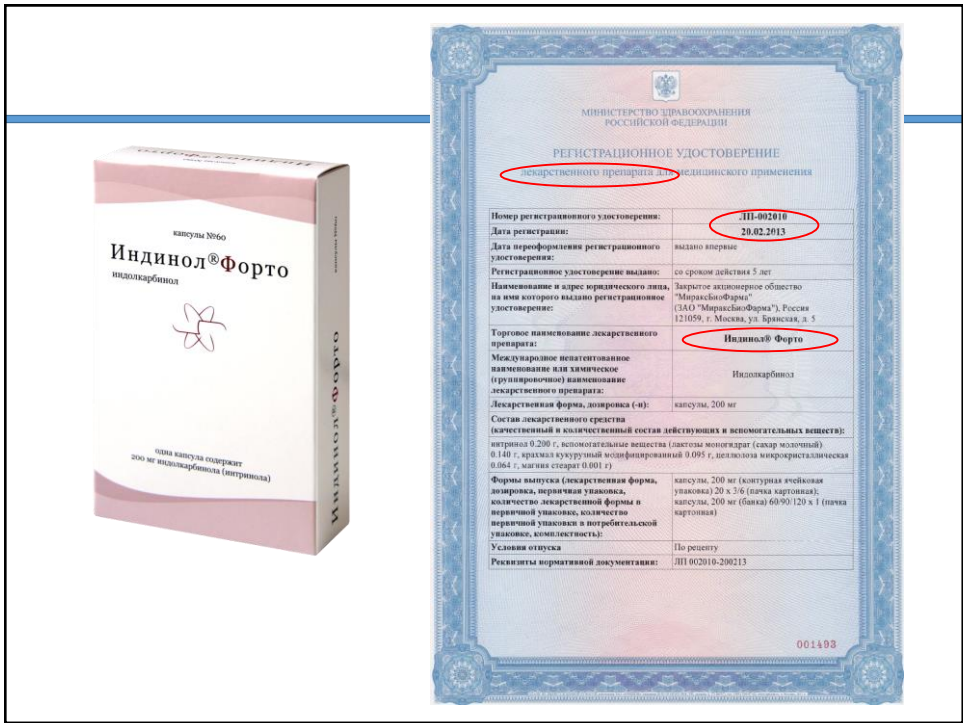
JIN-NYOUNG HO¹, WOJIN JUN², RYOWON CHOUE^{1,3} and JEONGMIN LEE^{1,3}

Индол-3-карбинол и индол-3,2-карбазол ингибируют миграцию, подавляя процесс EMT и экспрессию FAK в клетках рака молочной железы

Индол-3-карбинол подавляет EMT в опухолевых клетках молочной железы



HO JN et al (2013) I3C and ICZ inhibit migration by suppressing the EMT process and FAK expression in breast cancer cells. Molecular Medicine Reports, 7, 384-88



Эпигенетическая активность Индинола® Форто

I3C

Ингибирует фермент ДНК-метилтрансферазу + обращает сам процесс метилирования опухолевых супрессорных генов

Физиологический метаболит - DIM селективно ингибирует фермент гистон-деацетилазу I типа, чего не делает ни один известный ингибитор HDAC. Экспрессия HDAC II типа ассоциируется с хорошим прогнозом!

Регулирует экспрессию микроРНК

ANTICANCER RESEARCH 05: 4907-4914 (2010)

Gender Differences in Gemcitabine (Gemzar) Efficacy in Cancer Cells: Effect of Indole-3-Carbinol

BEVERLY D. LYN-COOK¹, SULMA I. MOG, BEVERLY WORD¹, AARON HAEFFLE¹, HONGG *Haeffele A et al, 2007; Lyn-Cook BD et al, 2010*

NIH Public Access
Author Manuscript *Bhatnagar N et al, 2009*

NIH Public Access
Author Manuscript *Li Y et al, 2010*

NIH Public Access
Author Manuscript *Beaver L.M et al, 2012*

3,3'-diindolylmethane, but not indole-3-carbinol, inhibits histone deacetylase activity in prostate cancer cells
Laura M. Beaver^{1,2}, Tian-Nan Yu¹, Elizabeth L. Sokolowski², David E. Williams^{1,2}, Roderick H. Dashwood^{1,2}, and Emily Ing^{1,2}

Cancer Prevention Research *ACR*

Chemoprevention of Cigarette Smoke-Induced Alterations of MicroRNA Expression in Rat Lungs

Ilsebeth Izzotti, Giuseppe C. Cole, Vittorio G. Tesei, et al.
Cancer Prev Res 2010;3:102-12

Izzotti A et al, 2010

При повышенной маммоплотности и EMT активированы одинаковые проканцерогенные гены, которые являются мишенями I3C

При ДЗМЖ и повышенной маммоплотности активированы гены:



- стволовости (Wnt)
- воспаления (NF-κB)
- гипоксии
- фиброза (EGF, FGF, PDGF, TGFβ)

Эти же гены иницируют процесс EMT!

Молекулярные мишени индол-3-карбинола!

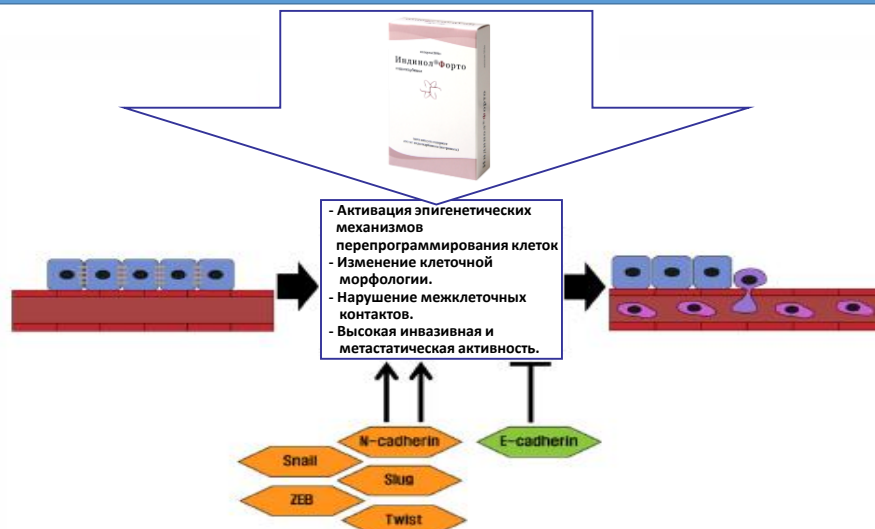
I3C



Wnt NF-κB
EGF FGF PDGF TGFβ

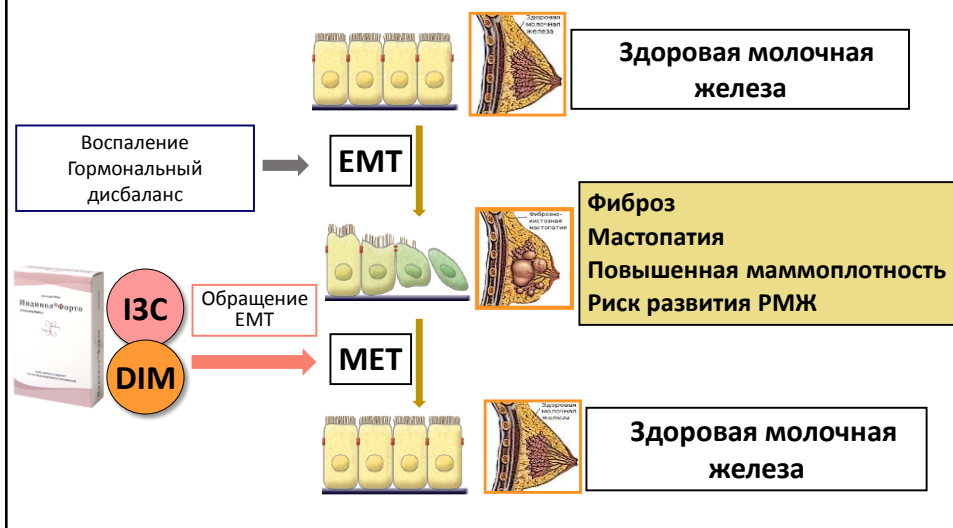
Lisanti MP et al (2014) JNK1 stress signaling is hyper-activated in high breast density and the tumor stroma: connecting fibrosis, inflammation, and stemness for cancer prevention. Cell Cycle, 13(4), 580-99

Эпителиально-мезенхимальный переход, как начало канцерогенеза



Geum-A Lee et al, Roles of Dietary Phytoestrogens on the Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition in Diverse Cancer Metastasis; Toxins (2016) 8, 162; doi: 10.3390/toxins8060162

Индинол®Форто обращает EMT, нормализует состояние молочных желез при мастопатии/повышенной маммоплотности и препятствует развитию рака молочной железы



**Патогенетическая терапия
патологий молочных желез
лекарственными средствами
онкопрофилактического действия –
огромный резерв в борьбе с раком груди!**



По 1 капсуле 2 раза в день в течение 6 месяцев