

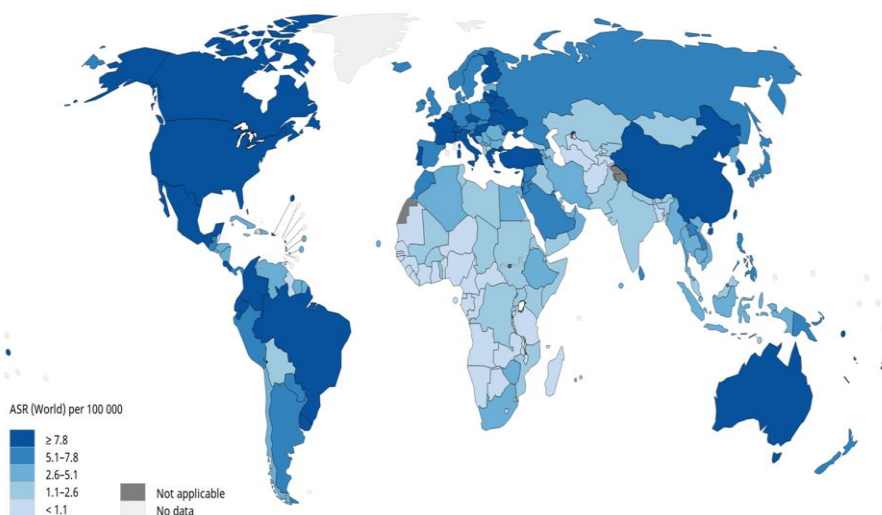
# Молекулярно-генетические маркеры рака щитовидной железы

к.м.н. Бяхова Мария Михайловна

2 ноября 2019

1

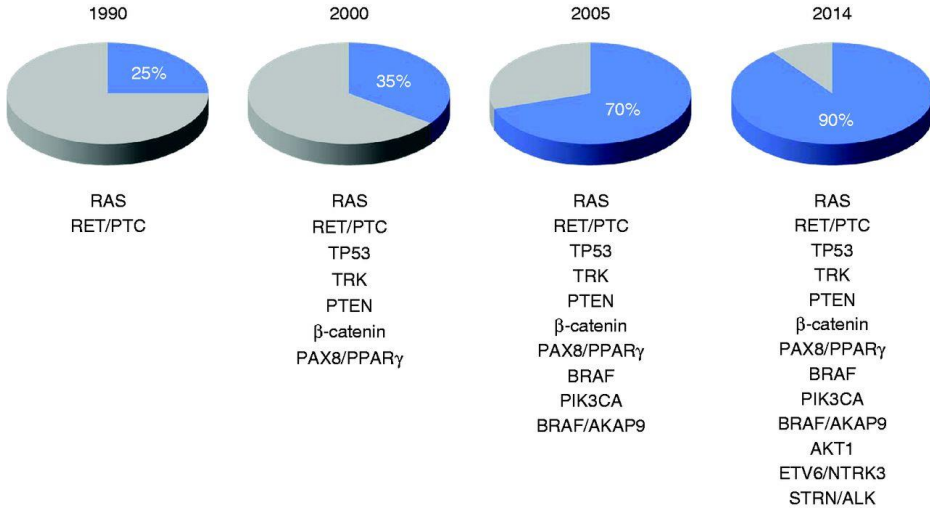
## Заболееваемость раком щитовидной железы в мире (2018)



All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

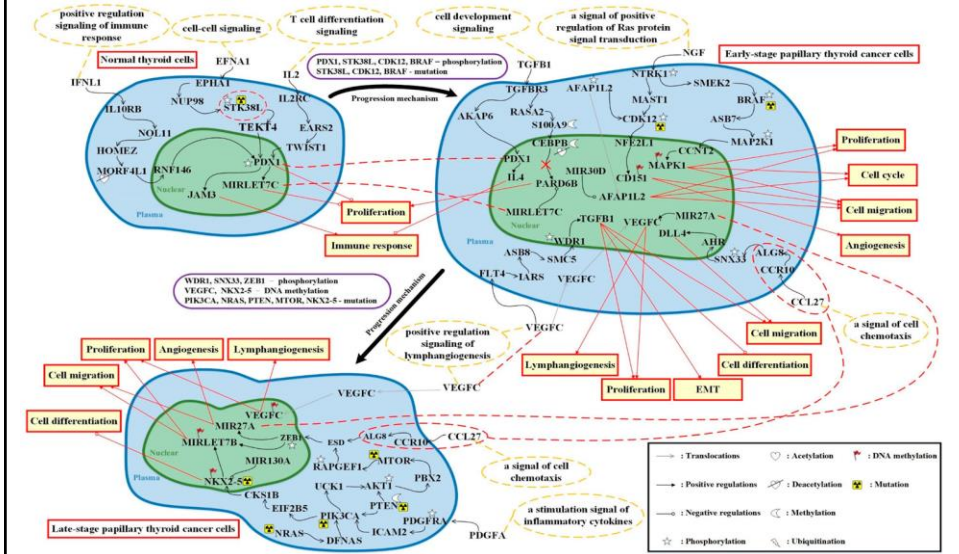
Data source: GLOBOCAN 2018  
Graph production: IARC  
(<http://gco.iarc.fr/today>)  
World Health Organization

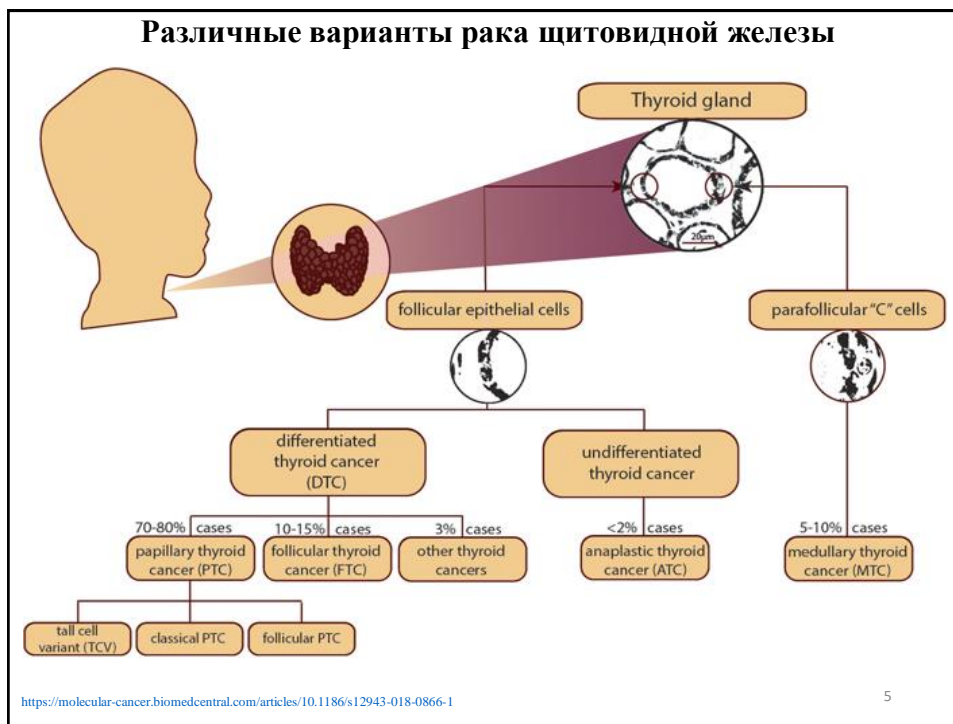
### Выявление мутационных маркеров при раке щитовидной железы.



Susan J.Hsiao et al. Molecular approaches to thyroid cancer diagnosis // *Endocrine-Related Cancer*. - Volume 21: Issue 5:DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0166>

### Генетика рака щитовидной железы





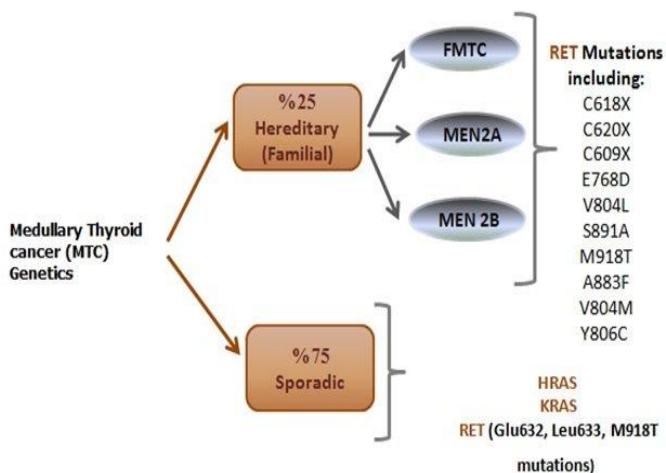
### Медуллярный рак щитовидной железы

Заболевание	Фенотип	Мутации	Клиника
спорадический МРЩЖ		<i>RET</i> (около 50%), <i>HRAS</i> , <i>NRAS</i> или <i>KRAS</i> (до 43%); редко мутации в <i>KIT</i> , <i>MET</i> , транслокации <i>RET</i> или <i>ALK</i>	Мутация в гене <i>RET M918T</i> ассоциируется с более агрессивным течем
MEN2A	Феохромоцитомы (от 20 до 50%) и гиперпаратиреоз (от 12 до 30%)	95% мутаций <i>RET</i> происходят в экзоне 10 (кодон 609, 611, 618 или 620) или экзоне 11 (кодон 634)	Феохромоцитомы встречаются у 30-50% пациентов с мутациями <i>RET</i> в экзоне 11 и у 15% пациентов с мутациями <i>RET</i> в экзоне 10; гиперпаратиреоз встречается у 30% пациентов с мутациями <i>RET</i> в экзоне 11 и у 12% пациентов с мутациями <i>RET</i> в других экзонах
семейный МРЩЖ		Широкий спектр мутаций в гене <i>RET</i>	Менее агрессивным, чем МРЩЖ, связанный с классическим MEN2A
MEN2B	морфанный фенотип	Мутации в гене <i>RET M918T</i> более чем на 95%, в редких случаях мутации <i>RET A833F</i>	Мутация <i>RET M918T</i> ассоциируется с более агрессивным течением, чем при мутации <i>RET A833F</i>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5512163/>

6

## Медуллярный рак щитовидной железы



Khatami F, et al. Iran. Biomed. J. 22 (3): 142-150 DOI: 10.22034/ibj.22.3.142

7

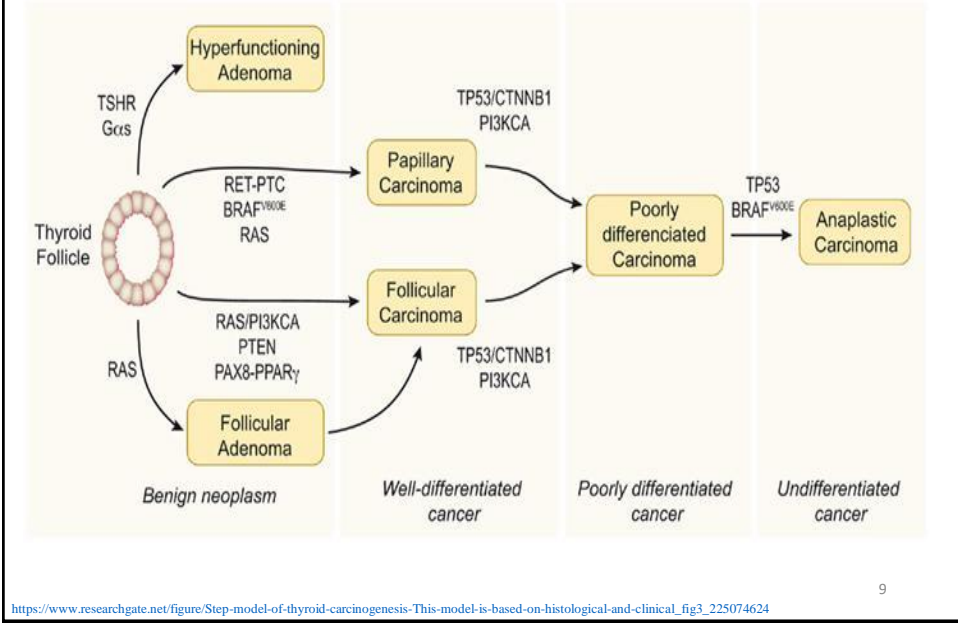
## Папиллярный рак щитовидной железы

Гены	Функция	Мутации	Нарушение
Мутации			
<i>BRAF</i>	МАРК сигнальный путь	B-type Raf Kinase (chr 7) 2 Missense mutation V600E (T < A 1799), rs113488022	нарушение активации сигнального пути
<i>PIK3CA</i>	PI3K/АКТ/mTOR сигнальный путь	E545A	нарушение активации сигнального пути
<i>PTEN</i>	PI3K/АКТ/mTOR сигнальный путь	N/A	нарушение активации сигнального пути
<i>RAS</i>	передача сигналов в клетке	H-Ras (chr11), N-Ras (chr1), K-Ras (chr12)	нарушение активации PI3K-АКТ сигнального пути
Хромосомные перестройки			
<i>RET</i>	тирозинкиназный трансмембранный рецептор	Rearrangements: RET/PTC1, RET/PTC2, RET/PTC3, RET/PTC4, RET/PTC5, RET/PTC6, RET/PTC7, RET/PTC8, RET/PTC9, PCM1-RET, EKLS-RET, FKBP-RET, RET-ANK3, TBL1XR1-RET, AKAP13-RET, ERC1-RET, HOOK3-RET, SPECC1L-RET, ACBD5-RET, ΔRFP-RET	нарушения МАРК и PI3K сигнальных путей, уход от апоптоза

<https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-018-0866-1/tables/2>

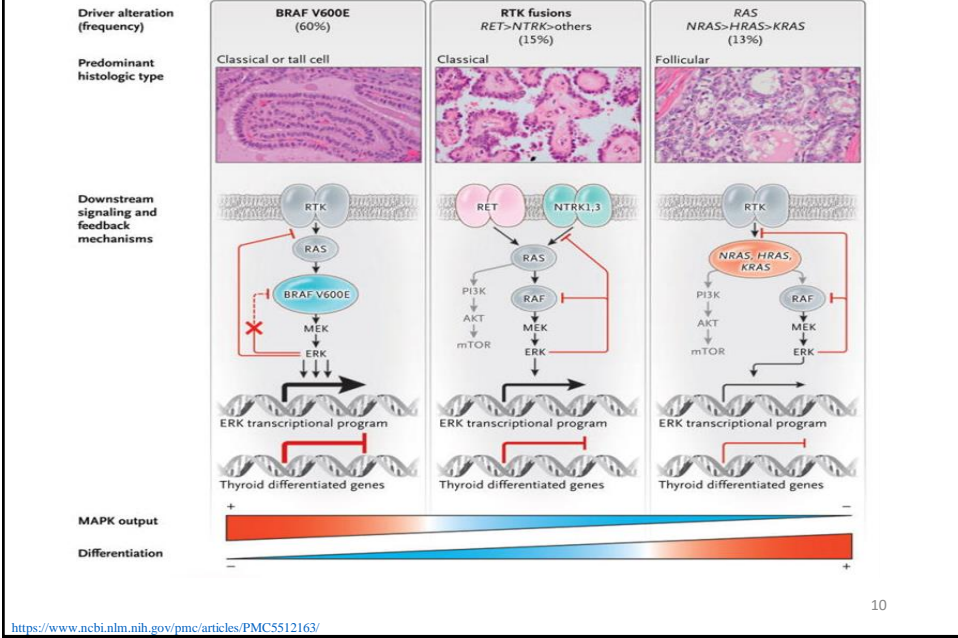
8

### Папиллярный рак щитовидной железы



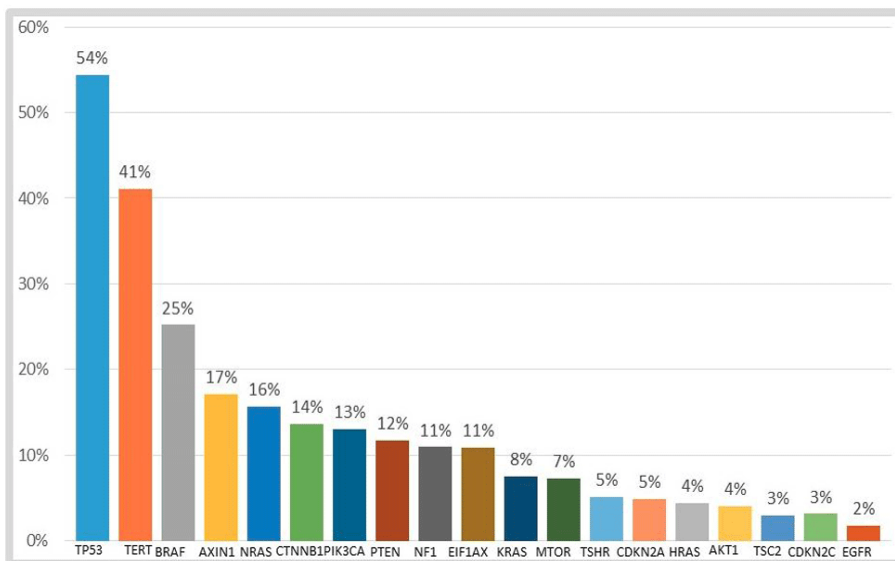
9

### Основные сигнальные пути при папиллярном раке щитовидной железы



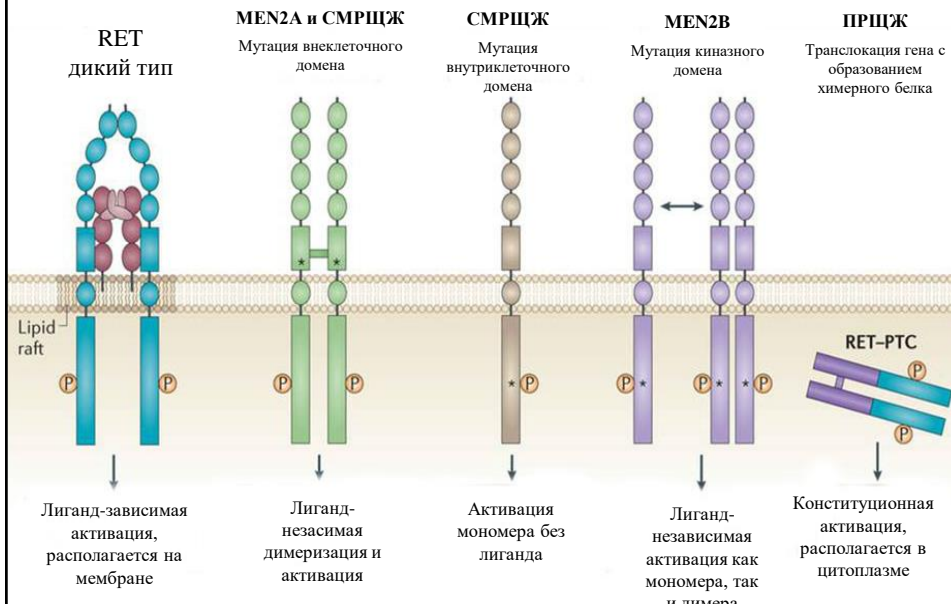
10

### Анапластический рак щитовидной железы



11  
 Cabanillas ME, Zafereo M, Williams MD et al. Recent advances and emerging therapies in anaplastic thyroid carcinoma [version 1; peer review: 3 approved]. F1000Research 2018, 7:1000. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12121.1>

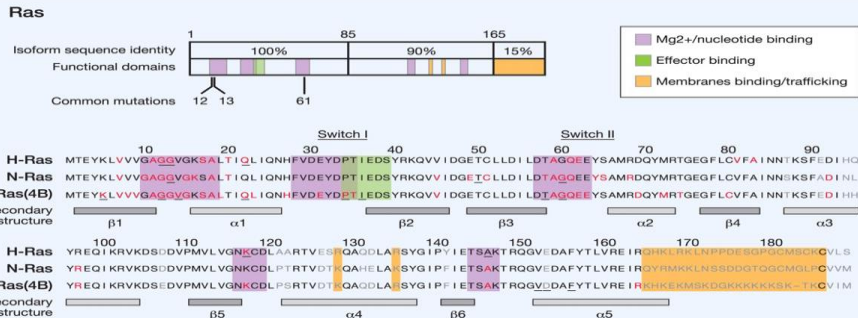
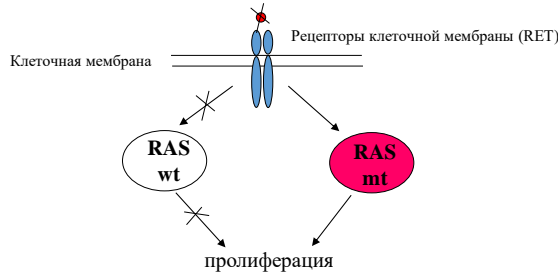
### Варианты мутаций гена RET



Nature Reviews | Cancer

<http://www.nature.com/nrc/journal/v14/n3/pdf/nrc3680.pdf>

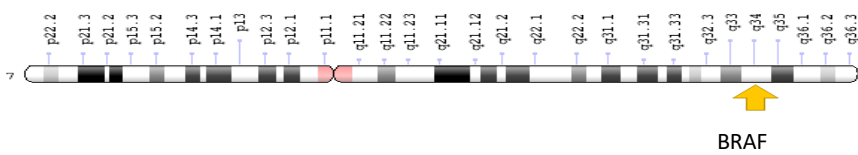
### Мутации в семействе генов RAS



Cancer Research Reviews

AKR

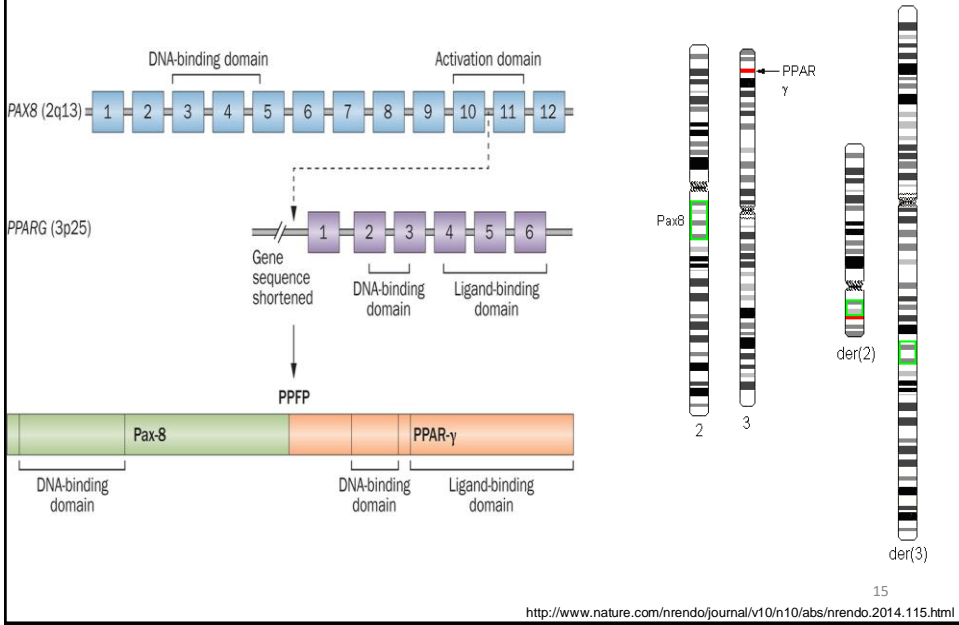
### Ген BRAF



	598	599	600			601	602	AK в 600
			1798	1799	1800			
<b>WT</b>	GCT	ACA	G	T	G	AAA	TCT	V-Валин
<b>V600E</b>			G	A	G			E- глут. к-та
<b>V600K</b>			A	A	G			K- лизин
<b>V600R</b>			A	G	G			R- аргинин
<b>V600E2</b>			G	A	A			E- глут. к-та

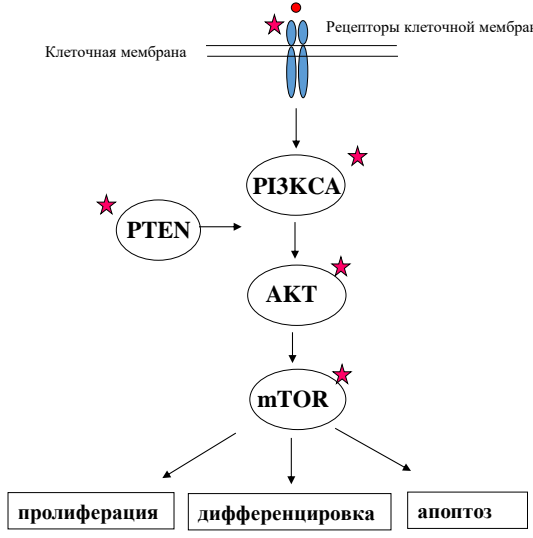
<http://cancergenome.ru/page98> <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/BRAF#location>

### Хромосомная перестройка PAX8



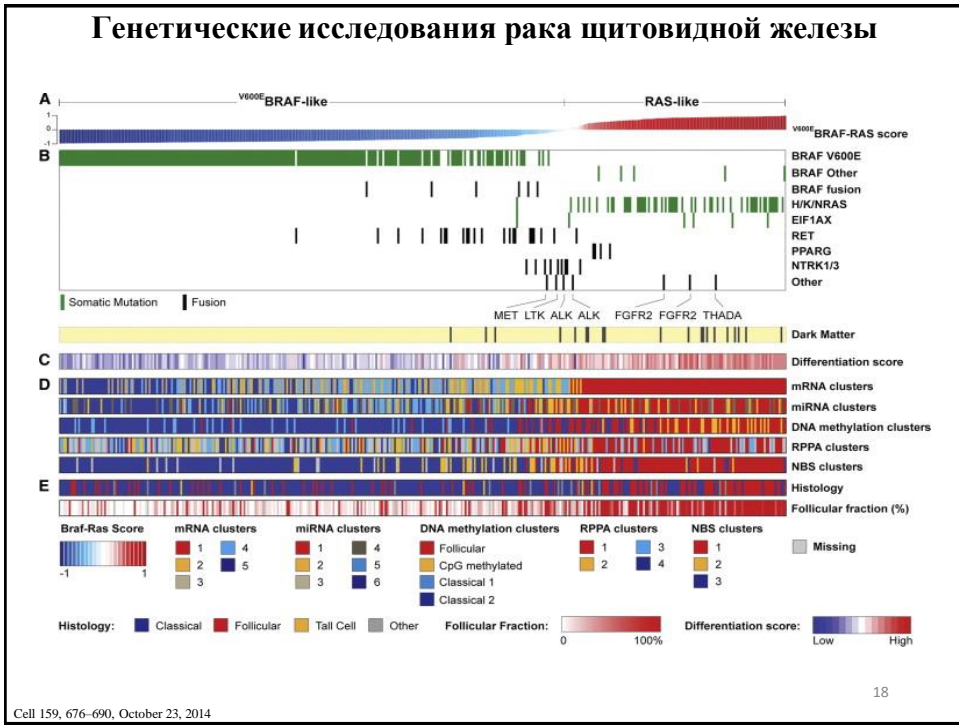
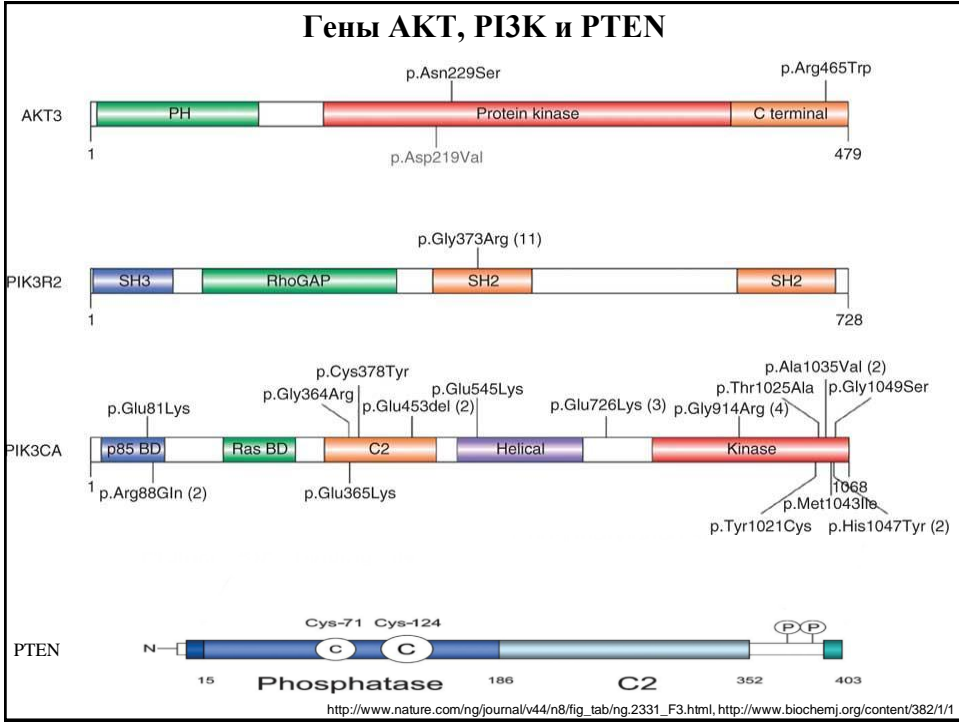
<http://www.nature.com/nrendo/journal/v10/n10/abs/nrendo.2014.115.html>

### PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь

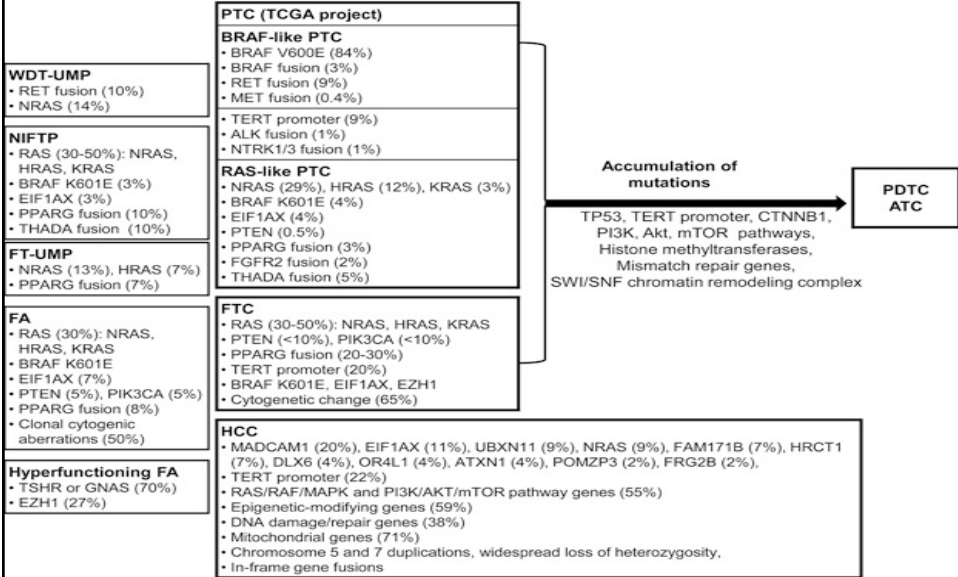


16



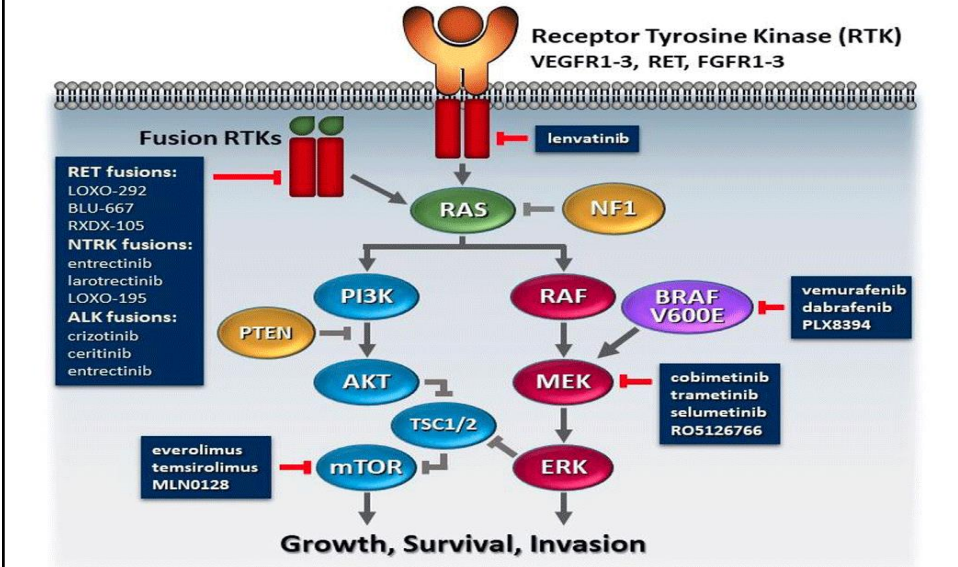


# Молекулярная классификация рака щитовидной железы



<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pin.12737>; 2018 The Authors. Pathology International published by Japanese Society of Pathology and John Wiley & Sons Australia, Ltd

# Таргетная терапия при раке щитовидной железы



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

