

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

по дисциплине

Онкогенетика

для подготовки обучающихся по основной профессиональной
образовательной программе высшего образования - программе подготовки
кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности
31.08.30 Генетика

Красноярск
2022

Практическое занятие №1

Тема: Онкогенетика как наука.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Злокачественные новообразования приобрели характер глобальной проблемы современности. Ежегодно в мире регистрируется более 12 млн. новых случаев онкологических заболеваний и около 6.2 млн вызванных ими летальных исходов. Это сказывается на снижении средней продолжительности жизни, росте невосполнимых потерь населения и колоссального экономического ущерба. В связи с широкой распространенностью онкологических заболеваний особенно актуальным становится изучение причин, видов, лечения и прежде всего, профилактики злокачественных новообразований. Во всем мире активно проводятся исследования генетических событий, приводящих к развитию различных видов рака, с целью разработки методов их ранней диагностики. В последние годы большое внимание уделяется изучению эпигенетических механизмов предрасположенности к комплексным патологиям человека, в том числе и онкологическим заболеваниям.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий)	270.00	Выполнение практического задания

	контроль)		
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Онкогенетика — раздел онкологии, изучающий роль генетических факторов в этиологии и патогенезе опухолей, а также разрабатывающий методы диагностики, профилактики и лечения злокачественных новообразований на основании молекулярно-генетических данных.

Известно, что число клеток в каждой ткани, также как и объем ткани, занимаемый ею в теле, более или менее постоянны. Если баланс убыль-пополнение нарушается в пользу пополнения, возникает избыточная масса клеток – образуется гиперплазия (гиперпластическое разрастание) ткани, что приводит к возникновению опухоли.

Частота встречаемости всех злокачественных новообразований в среднем по миру составляет не менее 10% среди взрослого населения. ЗНО занимают II место среди причин смертности (I место — заболевания сердечно-сосудистой системы) в странах с высоким уровнем дохода и III место (после заболеваний сердечно-сосудистой системы и инфекционных болезней) в странах со средним и низким уровнем дохода. Большинство случаев ЗНО диагностируется у людей в возрасте старше 50 лет. Независимо от пола, на I месте среди всех ЗНО по частоте встречаемости стоит рак легкого (13%), на II месте — рак молочной железы (12%), на III месте — колоректальный рак (9,7%), на IV месте — рак простаты (7,8%), далее рак желудка (6,8%), печени (5,6%), шейки матки (3,8%). Распространенность различных типов ЗНО у мужчин и женщин отличается. У женщин структуру заболеваемости от наиболее распространенных ЗН к наименее распространенным можно представить: рак молочной железы (25,1%) > колоректальный рак (9,2%) > рак легкого (8,8%) > рак шейки матки (7,9%) > рак тела матки (4,8%) > рак желудка (4,8%) > рак яичника (3,6%). У мужчин: рак легкого (16,8%) > рак простаты (14,8%) > колоректальный рак (10,1%) > рак желудка (8,5%) > рак печени (7,5%) > рак мочевого пузыря (4,5%) > рак пищевода (4,4%).

Около 10% всех ЗНО являются моногенными наследственными болезнями с аутосомно-доминантным типом наследования. Большинство спорадических неоплазм — многофакторные болезни. На их развитие влияют канцерогены, которые могут быть физическими (ионизирующее и ультрафиолетовое облучение), химическими (металлы (свинец, мышьяк, никель),

нитрозосоединения (диметилнитрозамин), углеводороды (бензпирен)), биологическими (вирусы папилломы человека (HPV), гепатита С, Эпштейн-Барр, онковирусы).

В 1932 году антрополог Луис Лики обнаружил в Кении челюсть предка современного человека, предположительно поражённую каким-то видом злокачественной опухоли. Кроме того, анализ останков древних людей также показывает присутствие патологических изменений, характерных для опухолей костей, носоглотки, молочной железы и меланомы.

К наиболее древним описаниям опухолей и способов их лечения относятся древнеегипетские папирусы примерно 1600 года до н. э. В папирусе описано несколько форм рака молочной железы, в качестве лечения предписывалось прижигание раковой ткани. Кроме того, известно, что египтяне применяли прижигающие мази, содержащие мышьяк, для лечения поверхностных опухолей. Сходные описания есть и в Рамаiane: лечение включало хирургическое удаление опухолей и использование мышьяковых мазей.

Название «рак» произошло от введённого Гиппократом (460—370 годы до н. э.) термина «карцинома» (греч. *καρκίνος* — краб, рак; *ωμα*, сокр. от *ὄγκωμα* — опухоль), обозначавшего злокачественную опухоль с перифокальным воспалением. Гиппократ назвал опухоль карциномой, потому что она внешне напоминает краба из наличия выростов, направленных в разные стороны. Он также предложил термин онкос (*ὄγκος*).

Гиппократ дал описание рака молочной железы, желудка, кожи, шейки матки, прямой кишки и носоглотки. В качестве лечения он предлагал хирургическое удаление доступных опухолей с последующей обработкой послеоперационных ран мазями, содержащими растительные яды или мышьяк, которые предположительно должны были убивать оставшиеся клетки опухоли. Для внутренних опухолей Гиппократ предлагал отказываться от какого бы то ни было лечения, так как полагал, что последствия такой сложной операции убьют пациента быстрее, чем сама опухоль.

Римский врач Авл Корнелий Цельс в I веке до н. э. предложил на ранней стадии лечить рак удалением опухоли, а на поздних — не лечить никак. Он перевел греческое слово *καρκίνος* на латынь (*cancer* — краб). Гален использовал слово «*oncos*» для описания всех опухолей, что и дало современный корень слову онкология.

Несмотря на наличие многочисленных описаний злокачественных опухолей практически ничего не было известно о механизмах их возникновения и распространения по телу вплоть до середины XIX века. Большое значение для понимания этих процессов имели работы немецкого врача Рудольфа Вирхова, который показал, что опухоли, как и здоровые ткани, состоят из клеток и что распространение опухолей по телу связано с миграцией этих клеток.

Этапы понимания молекулярных механизмов канцерогенеза Год
Событие

Открытие вируса саркомы Рауса (RSV)

1910

RSV содержит трансформирующий ген, <i>SRC</i>	1970
Гомолог <i>SRC</i> содержится в геноме клетки	1976
<i>SRC</i> кодирует протеинкиназу	1978
Химически трансформированные клетки содержат активированный онкоген <i>ras</i>	1979
<i>RAS</i> белок связывает гуаниновые нуклеотиды	1979
<i>src</i> -киназа фосфорилирует тирозин	1980
Внедрение вируса активирует <i>тус</i> онкоген	1981
Точечная мутация активирует <i>ras</i> в человеческих опухолях мочевого пузыря	1982
Хромосомная транслокация активирует <i>тус</i>	1982
<i>sis</i> Онкоген кодирует фактор роста	1983
Онкогены кооперируют при опухолевой трансформации клеток	1983
Онкоген <i>erbB</i> кодирует укороченный рецептор фактора роста	1984
Клонирование <i>RB</i> , первого супрессора опухолей	1986
Онкогены связаны с контролем развития	1987
ДНК опухолеродные вирусы функционируют, действуя на <i>RB</i> белок	1988
Онкоген <i>bcl-2</i> кодирует ингибитор апоптоза	1988
<i>p53</i> является супрессором опухолей	1989
<i>RB</i> является участником контроля клеточного цикла	1991
Наследственный рак толстой кишки вызывается мутацией в гене репарации ДНК	1993
Клонирован ген предрасположенности к раку молочной желез	1994

Примерная тематика НИРС по теме

1. История изучения канцерогеназа.
2. Канцерогенез и современная молекулярная генетика
3. Нарушения клеточных систем, ведущих к опухолеобразованию.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №2

Тема: Теории канцерогенеза.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): На сегодняшний день, хорошо известны несколько типов воздействий, с помощью которых можно индуцировать опухоли. Однако, следует помнить, что значительная, если не основная часть опухолей возникает спонтанно, т. е. без видимой связи с индуцирующими агентами. Есть несколько теорий образования опухолей.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

1. КАНЦЕРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА весьма разнообразны — от таких простых, как четыреххлористый углерод (CCl₄), до весьма сложных, таких как метилхолантрен или бензантрацен. Чаще всего они дают сходные биологические эффекты — вызывают мутации, стимулирующие размножение клеток-предшественниц опухоли.

К канцерогенным веществам примыкают вещества, способствующие росту и делению возникших одиночных опухолевых клеток — это так называемые промоторы канцерогенеза (кртоновое масло, карбоновые эфиры и др.) Эти вещества являются чрезвычайно важным компонентом химического канцерогенеза, так как одиночные опухолевые клетки, находясь в окружении нормальной ткани, как правило, не могут преодолеть ее сдерживающего влияния и годами способны сохраняться в латентном состоянии, не проявляясь в виде опухоли. Промоторы снимают это влияние, что внешне выглядит как сильный канцерогенный эффект.

Мишенями для действия всех канцерогенных агентов или онкогенных факторов являются следующие варианты генов:

1). Гены, усиливающие рост. Это так называемые протоонкогены - нормальные гены, необходимые для обеспечения обновления и роста клеточной массы организма в те периоды, когда он в этом нуждается.

Под влиянием различных мутаций протоонкогены могут превращаться в онкогены. Протоонкогены - доминантные гены, поэтому для клональной опухолевой пролиферации достаточно возникновение одного мутировавшего протоонкогена.

2). Гены, тормозящие рост, или гены-супрессоры опухолей, являющиеся рецессивными. Злокачественная опухоль возникает только в случае инактивации или утраты обоих аллелей таких генов. К генам-супрессорам опухолей относят Rb-ген. Потеря обоих аллелей этого гена приводит к злокачественному заболеванию глаза - ретинобластоме (опухоли из ретинобластов - незрелых клеток, предшественников ретиноцитов). Это наследственная опухоль, как правило, встречается у детей.

Наследственный дефект обоих аллелей Rb-гена - явление чрезвычайно редкое, если же дефектным является один аллель, то приобретенная мутация второго аллеля с высокой вероятностью может привести к возникновению ретинобластомы, поскольку в этом случае уже утеряно «генное прикрытие» здоровым аллелем.

3). Гены, регулирующие апоптоз. Могут быть как доминантными, так и рецессивными. К таким генам относят:

- мутированный протоонкоген bcl-2, в норме ослабляющий апоптоз и способствующий увеличению клеточной популяции,
- мутированный протоонкоген bax, в норме способствующий апоптозу,
- нормальный ген p-53, который участвует в синтезе продукта онкогена bax, и через него тоже усиливает апоптоз.

Нарушение баланса активности этих трех генов: bcl-2, bax и p-53, влияющих на ход апоптоза, является важнейшим фактом, сдвигающим апоптоз в

сторону его ослабления и обеспечивающим опухолевым клеткам их «бессмертность».

4). Гены репарации ДНК. Нарушения в системе этих генов вызывают нестабильность генома, что предрасполагает клетки к генным мутациям, которые дают начало опухолевому процессу.

Канцерогенные вещества (включая промоторы) являются причиной многих опухолей человека, например, каменноугольный деготь и содержащийся в нем форболовый эфир (промотор канцерогенеза) вызывает так называемый «рак трубочистов», анилин 16 вызывает у работников красильного производства рак мочевого пузыря, курение — рак легких.

2. ОПУХОЛЕРОДНЫЕ ВИРУСЫ. Это могут быть ДНК-содержащие вирусы или РНК-содержащие ретровирусы. Все они обладают уникальной способностью к интеграции с геномом клетки-хозяина. Эта удивительная особенность опухолевых вирусов была предсказана российским вирусологом Л. А. Зильбером.

Первый опухолеродный вирус был открыт в 1910 г. П. Раусом у кур. Инъекции бесклеточного фильтрата из саркомы вызывали новые опухоли. Инфицирующим агентом является РНК-содержащий ретровирус (вирус саркомы Рауса), т. е. вирус, на наследственной молекуле РНК которого с помощью обратной транскриптазы синтезируется ДНК, которая встраивается в геном клетки-хозяина.

3. ЛУЧЕВОЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ. Это одна из форм канцерогенеза, сопровождавшего первых радиологов, работавших с радием и лучами Рентгена без какой-либо защиты от облучения. Обычно это были раки кожи. Наиболее частыми при общем облучении организма являются лейкозы, т. е. различные формы злокачественных новообразований в кроветворной системе.

4. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ. Роль наследственности не абсолютна, и даже в том случае, когда оба родителя умерли от рака, нельзя однозначно прогнозировать возникновение рака у детей.

Существуют три формы рака, связанного с наследственностью:

- наследственно-аутосомные доминантные формы,
- семейные раки,
- аутосомно-рецессивные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК

1). Наследственные аутосомно-доминантные формы. На наследственное предрасположение указывают четкий семейный анамнез малораспространенной формы новообразования и/или его фенотипические признаки. К таким опухолям относятся: семейная ретинобластома, семейный аденоматозный полипоз толстого кишечника, синдромы множественных эндокринных опухолей, нейрофиброматоз 1 и 2 типов.

При аутосомно-доминантном типе наследование одного единственного мутантного гена в высокой степени повышает риск заболеваемости злокачественной опухолью.

Общие черты, характеризующие наследственные формы опухолей:

- Опухоли характеризуются четкой локализацией;
- Опухоли каждой из этих групп почти всегда имеют специфические фенотипические маркеры, например, многочисленные доброкачественные новообразования в поражаемой ткани;
- Как и при других аутосомно-доминантных заболеваниях имеется неполная пенетрантность генов и вариабельность их экспрессии.

2). Семейный характер заболевания. Имеется очевидность связи с семейным анамнезом при невозможности точно проследить роль наследственности в каждом отдельном случае заболевания.

К такого рода ракам следует отнести: рак молочной железы, рак яичников, рак толстого кишечника, не связанный с аденоматозным полипозом.

Пути передачи семейных раков не выяснены. Их характерными чертами являются:

- раннее начало,
- опухоли, как правило, встречаются у двух и более ближайших родственников,
- чаще поражаются парные органы (например, молочная железа, яичники),
- для них не характерны предраковые состояния.

3) Аутосомно-рецессивные синдромы, связанные с нарушением репарации ДНК. Опухолевые процессы выступают и в роли осложнения основной патологии. Например, множественные пороки развития тканей, в том числе и аплазия костного мозга при анемии Фанкони являются главным звеном патогенеза этого синдрома. Больные с относительно доброкачественным течением этого синдрома чаще всего погибают от злокачественных опухолей. Опухоли, как правило, резко сокращают продолжительность жизни больного. Примерами таких синдромов, в основе которых лежит нестабильность хромосом, помимо анемии Фанкони, служат: пигментная ксеродерма, атаксия-телеангиэктазия, синдром Блума.

Это аутосомно-рецессивные заболевания, которым свойственны дефекты репарации ДНК. У больных с пигментной ксеродермой отмечается повышенный риск заболеваемости кожными раками в связи с нарушением темновой репарации ДНК в клетках кожи, поврежденной воздействием ультрафиолетовых лучей солнечного света. Больные с атаксией-телеангиэктазией имеют дефекты восстановления ДНК, поврежденной ионизирующей радиацией, и в связи с этим повышенный риск возникновения лимфоидных опухолей. У больных наследственной апластической анемией Фанкони имеется генетический дефект стволовых клеток костного мозга, выражающийся в спонтанном образовании перекрестных сшивок ДНК без их должной репарации.

5. СОМАТИЧЕСКИЕ МУТАЦИИ. Мутации различного ранга (генные, хромосомные или геномные), возникающие в соматических клетках организма, наследуются потомками этих клеток и делают организм мозаиком, т.е. особью со смешанными популяциями клеток. Нередко у человека встречается мозаицизм по геномным мутациям, связанный с нарушением расхождения хромосом при митозе. Иногда возникающие

соматические мутации являются причиной появления злокачественных новообразований. Как правило, в основе лежит повреждение ДНК, вызываемое внутренними факторами (нарушением процессов репликации, репарации или рекомбинации) или внешними воздействиями (ионизирующей радиацией, химическими мутагенами или вирусами). Одним из результатов такого повреждения ДНК может оказаться появление клона клеток, обладающего дефектами регуляции клеточного размножения, что приводит к опухолевому росту.

Причиной злокачественного разрастания ткани могут быть также нарушение митоза и неравноценное распределение хромосом между дочерними клетками с возникновением анеуплоидий или хромосомных aberrаций. Это вызывает либо гибель клеток, либо приводит к появлению клонов, способных к неконтролируемому росту. В злокачественных образованиях обычно встречаются субклоны, имеющие разные кариотипы, что свидетельствует о множественных аномалиях митоза в клетках опухолей.

Так как в основе злокачественного перерождения тканей может лежать изменение наследственного материала клеток, становится очевидной важная роль мутагенных факторов в процессе возникновения опухолей. Одним из таких мутагенных факторов являются вирусы, которые могут индуцировать в хромосомах то или иное мутационное изменение. Среди опухолей человека вирусное происхождение имеет лимфома Беркитта.

ОНКОГЕНЫ. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВИРУСНОГО ОНКОГЕНЕЗА

Классификация онковирусов

Все онковирусы делятся на ДНК и РНК-содержащие вирусы.

ДНК-содержащие вирусы животных, такие как аденовирусы, могут вызывать опухоли только в лабораторных условиях. Другие вирусы, например, бычий вирус папилломы, вызывают как злокачественные, так и доброкачественные опухоли у их природных хозяев.

ДНК-содержащие вирусы человека, участвующие в формировании рака человека, можно расклассифицировать на 4 группы:

1. вирусы, вызывающие папилломы (папилломавирусы),
2. вирус Эпштейн-Барра (EBV),
3. вирус гепатита В (HBV),
4. вирус герпеса, вызывающий саркому Капоши (KSHV).

РНК-содержащие онкогенные вирусы (онкорнавирусы). Известен только один РНК-содержащий вирус (ретровирус) HTLV-1 (Т-лимфотропный вирус человека), вызывающий злокачественную опухоль у людей, а именно: острый Т-клеточный лейкоз у взрослых. В Японии и на Карибских островах заболевание носит эндемический характер, спорадические случаи этого заболевания обнаружены во всех районах мира. Этот вид лейкоза развивается приблизительно в 1% случаев у инфицированных лиц после длительного латентного периода (от 20 до 30 лет).

В этиологию и патогенез рака вовлечены как ДНК-, так и РНК-содержащие вирусы. В пользу генетической природы злокачественности свидетельствуют два факта:

1. Корреляции между существованием наследуемых опухолей и наличием специфических хромосомных перестроек в клетках опухоли.
2. Стабильность злокачественных свойств в трансформированных клетках и их передача из одного клеточного поколения в другое.

Наиболее прямые доказательства генетического контроля образования злокачественных опухолей были получены при изучении температурочувствительных мутаций у вирусов.

В начале 1970-х гг. были получены температурочувствительные мутанты вируса саркомы, которые трансформировали нормальные клетки в раковые только при определенной, перmissive температуре. Т.е., при этой температуре экспрессируется мутантная форма только одного гена, и этого достаточно для того, чтобы вызвать опухолевую трансформацию и поддерживать ее. Инактивация этой мутации при другой, nonpermissive температуре возвращала клетку в нормальное состояние.

Таким образом, сделали вывод, что в вирусе саркомы содержится один ген, вызывающий и поддерживающий злокачественность. Он был назван **ОНКОГЕНОМ**.

В 1981 г. был выделен первый онкоген из вируса саркомы курицы — *src*.

Частицы трансформирующего вируса могут формироваться только в клетке, которая одновременно инфицирована нормальным (недефектным) нетрансформирующим вирусом-помощником, который компенсирует отсутствующие функции. LTR вирусов содержат многие из регуляторных сигналов транскрипции: сайты инициации транскрипции, полиаденилирования и др.

Вскоре было показано, что искусственное введение гена *src* в генетический аппарат клетки трансформирует ее и без вируса. После этого были открыты и другие вирусные онкогены: *myc*, *ras*, *abl* и многие другие. Стало ясно, что опухолевые вирусы вызывают опухоли не сами по себе, а потому, что вносят онкоген в генетический аппарат клетки и закрепляют его там. Если удалить онкоген из генетического аппарата вируса, то последний, не лишаясь способности размножаться и интегрироваться в геном клетки, утратит возможность вызывать формирование злокачественных опухолей.

Геномы нормальных клеток позвоночных содержат фрагменты ДНК, которые похожи на ген *src*, входящий в состав вируса саркомы Рауса, но не идентичны ему. Поэтому геномные и вирусные последовательности называют несколько по-разному: *v-src* — вирусные (онкогены), *c-src* — клеточные (протоонкогены). Интроны, которые присутствовали в *c-src*, сплайсированы в *v-src*.

Протоонкоген (p-onc) - ген, кодирующий нормальные белки, необходимые для роста и дифференцировки клеток.

Клеточный онкоген (c-onc) - продукт активации протоонкогена, кодирующий онкобелки, обеспечивающие высокую митотическую активность опухолевых клеток.

V-onc - онкоген, присутствующий внутри вируса, аналог p-onc.

Клеточные протоонкогены впервые были открыты Нобелевскими лауреатами Вармусом и Бишопом, которые доказали, что протоонкогены - это очень давно захваченные ретровирусами клеточные нуклеотидные последовательности (кодоны-мотивы, состоящие из триплетов). Существует два основных механизма превращения под влиянием вируса протоонкогена в клеточный онкоген:

1. механизм связан с интеграцией вирусного генома с протоонкогенной последовательностью с последующим структурным изменением клеточного генома и изменением генетического кода клетки хозяина. Этот вариант соответствует механизмам малигнизации под влиянием быстро трансформирующих ретровирусов. Молекулярный анализ клеток крови, малигнизированных вирусами лейкозов указывает на то, что провирусная ДНК всегда «вставлена» в клеточный протоонкоген.

2. механизм связан со вставкой вирусного промотора рядом с протоонкогеном, ведущей к увеличению экспрессии этого протоонкогена. Так действуют медленно-трансформирующие вирусы (ретровирусы), которые не содержат вирусный онкоген, но зато содержат несколько типов генов, предназначенных для своих разных жизненных целей. Так, ген gag кодирует сердцевину вирусного белка, ген pol кодирует обратную транскриптазу, а env кодирует оболочку белка.

Действие различных канцерогенных факторов приводит к постоянной активности протоонкогена. Хромосомные транслокации могут перенести протоонкоген в новое положение — под контроль постоянно активного промотора. В результате этого переноса протоонкоген начинает работать непрерывно, не давая клетке выйти из цикла делений (muc), или посылая непрерывные сигналы с мембраны в ядро (ras), или приводя к синтезу ростовых факторов. Некоторые опухолевые вирусы сами по себе не содержат онкогена, но, встраиваясь в хромосому рядом с протоонкогеном, активируют его, вызывая непрерывную экспрессию, — это «вставочный» канцерогенез.

Канцерогенные вещества и облучение обладают высокой мутагенной активностью, вызывая мутации в различных генах, в том числе и в протоонкогенах. Эти мутации могут вести либо к нарушению регуляции протоонкогена, и тогда он выходит из-под контроля, либо к изменению свойств белка, кодируемого этим онкогеном.

Классы наиболее известных белков онкогенов представлены в таблице 1.

Таблица 1

<i>Классы наиболее известных белков онкогенов</i>	Функция продукта экспрессии гена	Продукты онкогенов
Класс		

I	Факторы роста	EGF, FGFA, FGFB, GDNF, HST1, INT2, WNT1/WNT3, PDGFB, TGFA, TGFB, VEGF
II	Тирозинкиназы рецепторные	EGFR/ERBB, ELK, EPH, FMS, HER/NEU, KIT, MET, RET, ROS, SEA, TRK
	Тирозинкиназы нерецепторные	ABL, CSK/CYL, FGR, FPS/FES, FYN, HCK, LCK, LYN/SYN, SRC
III	Некиназные рецепторы	MAS, MPL
IV	G-белки, ассоциированные с мембраной	GSP, HARAS, KRAS, NRAS
V	Белки, связывающие комплексы Rho/Rac	BCR, DBL
VI	Цитоплазматические сериновые киназы	BCR, MOS, PIM1, RAF/MIL
VII	Цитоплазматические регуляторы	BCL1, CRK
VIII	Транскрипционные факторы	BCL3, ETS, EVI1, FOS, JUN, MYB, MYC, REL, TAL1, SK1
IX	Регуляторы апоптоза	BCL2A, BCL2B, BAX

АНТИОНКОГЕНЫ (ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ ОПУХОЛЕЙ)

Вскоре после открытия первых онкогенов появились сообщения о существовании генов, утрата или подавление активности которых также приводит к развитию опухолей. Белковые продукты этих генов необходимы для того, чтобы не дать клетке превратиться в раковую. Эти гены были названы **АНТИОНКОГЕНАМИ** или **генами-супрессорами опухолей (ГСО)**.

Число известных ГСО тоже быстро растет, хотя и уступает числу открытых онкогенов. Примером гена-супрессора может служить ген, ответственный за развитие ретинобластомы - ген Rb1 клеток тела, и его продукт действует как один из главных «тормозов» в клеточных делениях. Функционирование гена Rb непосредственно связано с контролем продвижения клетки в митотическом цикле.

Переход из одной фазы клеточного цикла в другую — это строго регулируемый процесс. На определенных этапах клеточного цикла существуют так называемые «точки проверки» (checkpoints), в которых специальные белки определяют, все ли в клетке в порядке и готова ли она к переходу в следующую фазу цикла. Например, если в клетке повреждена

ДНК, сигнал об этом блокирует переход в следующую фазу. Такая система проверок требует большого числа специальных белков.

Ключевая роль в разрешении на продвижение по циклу принадлежит белкам из семейства циклинов. Они связываются со специальными ферментами, фосфорилирующими белки, — циклинзависимыми киназами (ЦЗК, или Cdk). Только находясь в комплексе с циклинами, ЦЗК начинают фосфорилировать свои белки-мишени, а это в свою очередь активирует гены, продукты которых нужны на следующей фазе цикла. В каждом клеточном цикле образуется комплекс факторов транскрипции DP1/E2F с продуктом гена Rb (pRB), находящимся в нефосфорилированном состоянии.

Данный комплекс не участвует в процессе подготовки к репликации ДНК, и клетка не переходит от стадии G1 к S. До тех пор, пока этот статус сохраняется, клетки пребывают в стадии G1. Если белок pRb фосфорилируется под воздействием комплекса циклин/циклин-зависимая киназа, он больше не связывается с факторами транскрипции DP1/E2F. Освобожденная молекула DP1/E2F взаимодействует с регуляторными участками генов, чья активность требуется для перехода в S-фазу, и включает их. Если оба гомологичных гена в клетке находятся в мутантном состоянии, белок pRb нефункционален. Он не связывается с комплексом DP1/E2F, который постоянно активирует гены, ответственные за переход в S-фазу. В результате деление клеток идет значительно чаще, чем это запланировано. Некоторые онкогенные вирусы (например, аденовирусы, вирус SV40) осуществляют опухолеродное действие тем, что их онкогены кодируют белки, образующие комплексы с белком pRb, а это также предотвращает его связывание с комплексом факторов транскрипции DP1/E2F.

Один из главных представителей антионкогенов — ген p53 — ген-супрессор опухолеобразования (p — protein, 53 — молекулярная масса в кДа). С мутантными аллелями этого гена, а их к настоящему времени выделено свыше 3400, связывают развитие примерно 50 % всех типов опухолей у человека. Действие гена p53 определяется его участием в контроле событий запрограммированной гибели клеток — апоптоза.

Белковый продукт гена p53 способен связываться с ДНК регуляторных районов различных генов и действует как фактор транскрипции. Одним из генов, воспринимающих сигнал от p53, является WAF1. Если синтезируется продукт гена WAF1 — белок p21, он связывается с комплексом сус/Cdk, что блокирует киназную активность, необходимую для перехода из G1 в S-фазу. Однако белок p53 в нормальной клетке нестабилен, в результате чего белок p21 синтезируется в небольших количествах.

В нормальной клетке самым простым способом вызвать каскад генной активности, ведущий к остановке в G1, является индукция повреждений в молекуле ДНК, например, облучением клетки. В результате этого по непонятным причинам повреждения ДНК приводят к стабилизации белка p53. Задержка в G1 дает клетке время индуцировать систему репарации ДНК. Если повреждения ДНК слишком велики и не могут быть восстановлены, клеточный цикл далее не продолжается, а клетка переходит на режим

апоптоза. Индукция апоптоза является важнейшей функцией гена p53. У клеток-гомозигот по мутации гена p53, не активируется ген WAF1, клетка не задерживается в фазе G1 и апоптоз не происходит. Клетка ускоренно вступает в S-фазу, да к тому же и отягощенная повреждениями ДНК. Все это увеличивает вероятность возникновения рака. 31

В таблицах 2 и 3 описаны функции основных известных белков-онкосупрессоров и ассоциированные с ними наследственные синдромы.

Таблица 2 Функции белков-онкосупрессоров

Название и расшифровка гена	Название белка	Функция белка
<i>APAF-1</i> (<i>Apoptotic protease activating factor 1</i>)	белок APAF1	регуляция апоптоза, активация прокаспазы-9 в цитохром-АТФ-зависимых путях
<i>APC</i> (<i>Adenomatous Polyposis Coli</i>)	белок APC	регуляция beta-катенина (Wnt-сигнальный путь)
<i>ATM</i> (<i>Ataxia-Telangiectasia Mutated</i>)	серин/треониновая протеинкиназа	член семейства белков фосфатидилинозитол-3-киназы, фосфорилирующих ключевые субстраты репарации ДНК и контроля клеточного цикла при повреждении ДНК
<i>AXIN1</i>	белок AXIN	взаимодействие с Wnt путями, индукция апоптоза
<i>BRCA1</i> (<i>Breast Cancer1</i>)	белок BRCA1	репарация повреждений ДНК
<i>BRCA2</i> (<i>Breast Cancer2</i>)	белок BRCA2	репарация повреждений ДНК
<i>CDH1</i> (<i>Cadherin 1</i>)	кальций-зависимый белок адгезии	клеточная адгезия, регуляция активности beta-катенина (Wnt-сигнальный путь)
<i>CDKN2A</i> (<i>cyclin-dependent kinase inhibitor 2A</i>)	белки p16 и p14arf	ингибирование CDK4 и CDK6, активация Rb и p53, регуляция клеточного цикла
<i>CHEK2</i> (<i>Checkpoint Kinase 2</i>)	чекпойнт-киназа	поддержание стабильности генома, контроль репарации и клеточного деления (блокирует в фазе G1)
<i>DCC</i> (<i>Deleted in Colorectal Carcinoma</i>)	функциональный рецептор для белка Netrin в аксонах нейронов	рецептор поверхности клеток, клеточные взаимодействия и сигнальная трансдукция
<i>HIC1</i>	белок цинковых	регуляция транскрипции

(*hypermethylated in cancer 1*) пальцев

MEN1 (menin) менин компонент комплекса гистоновой метилтрансферазы

MGMT (Methylguanine-DNA Methyltransferase) метилгуанин ДНК метилтрансфераза репарация повреждений ДНК, вызванных алкилирующими агентами

MLH1 (MutL homolog 1) белок Mlh белок MutS beta система репарации неспаренных оснований ДНК

MSH2 (MutS homolog 2) гетеродимера

MUTN (MutY Homolog) mutY ДНК эксцизионная репарация ДНК

Таблица 3

Гены онкосупрессоров, вызванные мутациями в них злокачественные новообразования

и наследственные опухолевые синдромы Ген	Локализация гена	Спорадический тип рака	Синдром, частота встречаемости
<i>APAF-1</i>	12q23.1	Метастазирующие меланомы	не описан
<i>APC</i>	5q22.2	Рак толстой кишки	Синдром Гарднера
<i>ATM</i>	11q22.3	Лимфолейкоз	Синдром Луи-Бара (атаксия-телеангиоэктазия) 1:40 000 – 100 000
<i>AXIN1</i>	16p13.3	Рак толстой кишки, печени	не описан
<i>BRCA1</i>	17q21	Рак молочной железы, яичника, простаты, толстого кишечника	Наследственный рак молочной железы 1:1000
<i>BRCA2</i>		13q13.1	
<i>CDH1</i>	16q22.1	Рак молочной железы, желудка, печени, мочевого пузыря	Наследственный рак желудка
<i>CDKN2A</i>	9p21	Меланомы, рак поджелудочной железы, головы и шеи	Наследственная меланома кожи
<i>CHEK2</i>	22q12.1	Рак молочной железы	Синдром Ли-Фраумени 2
<i>DCC</i>	18q21.2	Колоректальный рак	не описан

<i>HIC1</i>	17p13.3	Рак молочной железы, легких, почек, толстой кишки	не описан
<i>MEN1</i>	11q13.1	Рак легкого, ангиофибромы, аденомы надпочечников и парацитовидных желез	Множественная эндокринная неоплазия I типа
<i>MGMT</i>	10q26.3	Злокачественная глиома, меланома, колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи	не описан
<i>MLH1</i> <i>MSH2</i>	3p21 2p21- p16	Рак толстой кишки	Синдром Линча
<i>МУН</i> (<i>MUTYH</i>)	1p34.1	Рак толстой кишки	FAP2 или МУН-ассоциированный полипоз
<i>NBN</i>	8q21.3	Рак молочной железы, лейкоз, нейробластома	Синдром Ниймеген
<i>NF1</i>	17q11.2	Рабдомиосаркома, феохромацитома, глиобластома, рак яичников, меланома	Нейрофиброматоз I типа 1:3 500
<i>NF2</i>	22q12.2	Шванномы, менингиомы	Нейрофиброматоз II типа 1:40 000
<i>PTCH1</i>	9p22.32	Рак щитовидной железы	Синдром Горлина-Гольца 1:100 000
<i>PTEN</i>	10q23.3	Рак простаты, мочевого пузыря, головного мозга	Синдром Коудена 1:100 000
<i>RB1</i>	13q14.2	Ретинобластома	Наследственная ретинобластома 1:10 000
<i>SMAD2</i>	18q21	Рак легкого, поджелудочной железы, толстой кишки	не описан
<i>SMAD3</i>	15q21- 22		не описан
<i>SMAD4</i>	18q21.1	Рак поджелудочной железы, головы и шеи, колоректальный рак	Семейный ювенильный полипозный синдром
<i>STK11</i> <i>LKB1</i>	19q13.4 19p3.3	Рак поджелудочной железы, легких, щитовидной железы, молочной железы	Синдром Пейтца-Егерса 1:100 000
<i>TP53</i>	17p13.1	50% всех типов рака, рак яичников, толстой кишки,	Синдром Ли-Фраумени

		головы и шеи, пищевода	(описано 500 случаев)
<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34.13 16p13.3	Нейроэндокринные опухоли	Туберозный склероз 1:6000
<i>VHL</i>	3p25.3	Рак почки	Синдром Гиппеля-Линдау 1:36 000
<i>WT1</i>	11p13	Нефробластома	Наследственная опухоль Вильмса 1:100 000

Примерная тематика НИРС по теме

1. Онкогены и онкобелки.
2. Факторы роста и рецепторы: роль в опухолеобразовании.
3. Антионкогены: роль в метастазировании.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №3

Тема: Дифференциальная диагностика новообразований.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Новообразования могут быть доброкачественными и злокачественными. Наибольшее внимание в онкологии и онкогенетике уделяется изучению злокачественных опухолей, которые характеризуются быстрым ростом, инвазией в окружающие ткани и метастазированием вследствие неконтролируемого деления составляющих их клеток. Характерными признаками злокачественных неоплазм является также неограниченное количество делений клеток (не действует предел Хейфлика вследствие активации теломеразы, восстанавливающей укороченные теломеры) и автономность («перевиваемость» в другие органы и другим организмам).

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Признаки доброкачественных новообразований:

- клетки в процессе опухолевой (неопластической) трансформации утрачивают способность контроля клеточного деления, но сохраняют способность (частично или почти полностью) к дифференцировке;
- по своей структуре напоминают ткань, из которой они происходят (эпителий, мышцы, соединительная ткань);
- характерно частичное сохранение специфической функции ткани;
- клинически проявляются как медленно растущие новообразования различной локализации;
- растут медленно, постепенно сдавливая прилежащие структуры и ткани, но никогда не проникают в них;
- как правило, хорошо поддаются хирургическому лечению и редко рецидивируют.

Злокачественное новообразование

— заболевание, характеризующееся появлением бесконтрольно делящихся клеток, способных к инвазии в прилежащие ткани и метастазированию в отдаленные органы. Болезнь связана с нарушением пролиферации и дифференцировки клеток вследствие генетических нарушений.

Злокачественные опухоли различаются по типу клеток, из которых они возникают:

Карцинома, или собственно рак — из эпителиальных клеток (например, рак предстательной железы, лёгких, молочной железы, прямой кишки);

Меланома — из меланоцитов;

Саркома — из соединительной ткани, костей и мышц (мезенхима);

Лейкоз — из стволовых клеток костного мозга;

Лимфома — из лимфатической ткани;

Тератома — из зародышевых клеток;

Глиома — из глиальных клеток;

Хориокарцинома — из ткани плаценты.

Признаки злокачественных новообразований

1. Инвазия — первый признак злокачественности. Опухоль выходит за пределы территории, предназначенной для этой ткани. В опухоль начинают вращать сосуды - получая обильное питание, опухоль растет - если она врастает в подлежащую ткань, происходит инвазия (внедрение) опухолевых клеток.

2. Метастазирование - распространение опухолевого процесса по всему организму: опухолевые клетки отрываются от основного очага, разносятся лимфой или кровью по организму, оседают в других, отдаленных органах

(чаще всего в лимфатических узлах, печени, легких) и образуют там вторичные очаги опухолевого роста.

Особенно опасны микрометастазы — мельчайшие очажки опухолевого роста, которые зачастую нельзя ни увидеть, ни удалить хирургически. Когда опухоль можно обнаружить, она уже достаточно велика и содержит сотни миллионов клеток: при числе клеток в опухоли 10⁸ она становится видимой в ходе рентгеновского обследования, при числе 10⁹ она пальпируется. Смерть пациента наступает, когда опухоль состоит примерно из 10¹² клеток и она нарушает жизненно важные функции органов.

3. Автономность. Клетки практически любой опухоли можно пересадить другому генетически сходному (сингенному) животному и получить перевиваемую опухоль, которая будет неограниченно расти — столько, сколько ее будут перевивать. Опухоль развивается автономно, причина ее роста в ней самой, так как перенос в нормальный организм здорового животного не останавливает ее роста.

Автономность опухоли проявляется также в независимости от окружающих тканей. Злокачественные опухоли инвазируют на чужие территории и способны расти в чуждом окружении. Способность к метастазированию — это способность не столько к отрыву и распространению, сколько именно к росту на чужих территориях и в чуждом микроокружении.

4. Бессмертие клеток опухоли. Склонность к быстрому неконтролируемому росту, носящему разрушительный характер и приводящему к сдавлению и повреждению окружающих нормальных тканей.

Нормальные клетки смертны, их жизненный цикл включает запрограммированную смерть — апоптоз. Будучи высаженными в культуру, они погибают, пройдя определенное число циклов деления.

Клетки опухоли не знают предела для размножения ни в организме, ни вне его.

5. Моноклональность - Злокачественная опухоль развивается из одной генетически измененной клетки. В этом смысле она представляет собой клон, т. е. потомство генетически однородных клеток, возникших из одной клетки.

Доказательство: почти у всех пациентов, страдающих от хронической миелогенной лейкемии, лейкоэмические белые кровяные клетки отличаются от нормальных клеток специфической хромосомной перестройкой, так называемой филадельфийской хромосомой — транслокацией между длинными плечами хромосом 9 и 22. Когда была клонирована и секвенирована ДНК в районе транслокации, обнаружилось, что участок разрыва и объединения транслоцированных фрагментов идентичен во всех лейкоэмических клетках каждого больного, но больные между собой несколько различаются в том смысле, что точки разрыва-воссоединения ДНК хромосом могут отстоять на несколько сот или тысяч пар нуклеотидов. В дальнейшем, в череде генераций в опухоли возникают мутации, которые порождают новые, вторичные клоны, создающие генетическую разнородность внутри опухоли, но это уже вторичная разнородность.

Признаки ткани, из которой развилась опухоль, никогда не утрачиваются полностью. Это важная особенность опухоли, позволяющая точно определить, в каком органе и из каких клеток она возникла и к какому лечению вероятнее всего будет чувствительна.

6. Наличие выраженного общего влияния на организм вследствие выработки опухолью токсинов, подавляющих противоопухолевый и общий иммунитет, способствующих развитию у больных общего отравления («интоксикации»), физического истощения («астении»), депрессии, исхудания вплоть до так называемой кахексии.

7. Способность к ускользанию от иммунологического контроля организма при помощи специальных механизмов обмана Т-киллерных клеток.

8. Наличие в опухолевых клетках значительного числа мутаций, число которых увеличивается вместе с возрастом и массой опухоли.

9. Незрелость («недифференцированность») или низкая по сравнению с доброкачественными опухолями степень зрелости составляющих опухоль клеток.

10. Наличие выраженной тканевой и/или клеточной ненормальности («атипизма»). Преобладание клеточного атипизма над тканевым.

11. Интенсивная стимуляция роста кровеносной системы («ангиогенез») в опухоли, приводящая к её наполнению кровеносными сосудами («васкуляризации») и часто к кровоизлияниям в ткань опухоли.

В таблице 1 приведена сравнительная характеристика злокачественных и доброкачественных опухолей.

Таблица 1. Сравнительная характеристика злокачественных и доброкачественных опухолей

Признак	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Темпы роста	Медленный рост	Быстрый рост
Характер роста по отношению к прилежащим тканям	Экспансивный рост	Инфильтрирующий (инвазивный) рост
Вид атипизма	Тканевый атипизм	Клеточный и тканевый атипизм
Степень зрелости (дифференцировки) клеток	Зрелые, хорошо-дифференцированные клетки	Незрелые клетки, имеющие различную степень анаплазии
Некрозы опухолевой ткани	Встречаются редко (в крупных и длительно-существующих опухолях)	Характерный признак, более выраженный в продвинутых стадиях
Метастазы	Как правило, не метастазируют	Лимфогенные, гематогенные, периневральные, имплантационные метастазы
Рецидивы после удаления	После полного хирургического удаления, как правило, не рецидивируют	После полного хирургического удаления нередко рецидивируют
Прогноз	Обычно благоприятный прогноз	Часто неблагоприятный прогноз

Примерная тематика НИРС по теме

1. Гормональный и вирусный канцерогенез. Генотоксическая теория.
2. Влияние популяционных и генетических факторов на гормональный канцерогенез.
3. Множественная лекарственная устойчивость опухолей.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №4

Тема: Молекулярно-генетические механизмы метастазирования. Онкомаркеры.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Различные типы опухолей обладают неодинаковой скоростью метастазирования, что очень важно для предоперационного и постоперационного прогноза у больных злокачественными опухолями.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Различные типы опухолей обладают неодинаковой скоростью метастазирования, что очень важно для предоперационного и постоперационного прогноза у больных злокачественными опухолями. Сформировавшаяся опухоль состоит из неоднородных по многим параметрам клонов. Эту неоднородность связывают с наличием на мембране опухолевых клеток, принадлежащих к разным клонам, различных молекул МНС-1. В эксперименте такая неоднородность была установлена на клетках меланомы у мышей. Были обнаружены два вида белков МНС, кодируемых различными генами (Н-2D и Н-2К), экспрессируемыми на клеточную мембрану. Н-2D обеспечивают малую доступность опухолевых клеток к иммунному распознаванию, в то время как Н-2К обладают сильной иммуногенностью. Характерные для мышинной меланомы метастазы в легкие состоят преимущественно из клеток, на мембране которых были экспрессированы продукты генов Н-2D, обладающих меньшей антигенностью по сравнению с продуктами генов Н-2К.

Факторами, облегчающими метастазирование, являются:

- экспрессия опухолевыми клетками на их мембране адгезивных молекул, способствующих метастазированию;
- секреция протеаз;
- торможение антипротеазных активностей молекул ЭЦМ, окружающего опухоль.

В 1984 г. был клонирован ген *mts-1*. В результате сравнения двух линий опухолевых клеток у мышей CSML-100 и CSML-0 оказалось, что во второй линии не формировались метастазы. В линии CSML-100 была обнаружена мРНК размером 0,55 тпн, которая отсутствовала в линии CSML-0. Эта мРНК была обнаружена во многих опухолях, способных образовывать метастазы. Доказательства участия гена *mts-1* получены в опытах на трансгенных животных. Если ввести в ядро яйцеклетки мыши конструкцию, содержащую высокоэкспрессирующийся ген *mts-1*, и затем этих трансгенных мышей скрестить с мышами из линии с высокой способностью к формированию рака молочной железы, у значительной доли потомства развиваются опухоли как молочной железы, так и легких, возникшие вследствие метастазов

Онкомаркеры

К онкомаркерам относятся вещества, содержание которых в плазме крови коррелирует с наличием и прогрессированием специфических опухолей. В настоящее время известно более 200 онкомаркеров, но оптимальных, соответствующих всем необходимым критериям (Рис. 1), пока не выявлено.



Рис. 1. Критерии оптимальных онкомаркеров.

По химической структуре онкомаркеры могут быть гликолипидами, полипептидами, гликопротеинами, липопротеинами и другими. По биологической функции онкомаркеры классифицируют на: гормоны (АКТГ, ХГЧ), ферменты (енолазы, фосфатазы, лактатдегидрогеназа), продукты обмена (гидроксипролин, полиамины, креатин), ассоциированные с неоплазмами антигены или антитела к ним, специфические продукты распада опухолей.

Показания для исследования онкомаркеров:

- 1) дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных неоплазм.
- 2) *Выделяют так называемую «серую зону», когда значения уровня специфического онкомаркера могут свидетельствовать как о доброкачественном, так и о злокачественном процессе;*
- 2) скрининг злокачественных новообразований. *Например, для скрининга рака простаты проводят определение уровня ПСА в крови у мужчин;*
- 3) мониторинг больных — определяют уровни онкомаркеров в динамике. *При повторном повышении уровня онкомаркера необходимо исключить возможный рецидив или метастазирование опухоли;*
- 4) прогнозирование. *По концентрации онкомаркера и его изменению можно определить степень распространения опухолевого процесса и прогноз.*
- 5) оценка радикальности лечения. *При уменьшении уровней онкомаркера можно говорить об успешности проводимой противоопухолевой терапии.*

Рассмотрим некоторые наиболее известные онкомаркеры:

Простат-специфический антиген (ПСА или PSA), повышение уровня которого характерно для *карциномы простаты*, представляет собой сериновую протеазу химотрипсинового типа. Кодирована геном *KLK3* (kallikrein-3), который локализован на хромосоме 19 в области 19q13.33. Для

мужчин до 50 лет уровень ПСА не должен превышать 4 нг/мл. Повышение уровня возможно после 50 лет, при аденоме предстательной железы и простатите, после диагностических процедур (пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, биопсия). В плазме крови ПСА находится в связанном с альфа-2-макроглобулином и с альфа-1-антихимотрипсином и в свободном виде.

Простат-специфическая кислая фосфатаза — это фермент, вырабатываемый предстательной железой. Кодирован геном *ACP* (acid phosphatase, prostate), локализованным на 3q22.1. В норме концентрация PAF в крови у мужчин не должна превышать 2,6 МЕ/л. Значительное повышение уровня PAF специфично для *карциномы простаты*. Возможно умеренное повышение концентрации PAF в плазме крови при аденоме предстательной железы и простатите, после диагностических процедур (пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопия, биопсия), а также при болезни Педжета, гиперпаратиреозе, серповидно-клеточной _____ анемии, множественной миеломе, лизосомальных болезнях накопления.

Хорионический гонадотропин человека — это гликопротеин, относящийся к гонадотропным гормонам. В норме вырабатывается синцитиотрофобластом плаценты и участвует в поддержании активности желтого тела яичника с 8-го дня овуляции при беременности. ХГЧ кодируется геном *CGA* (glycoprotein hormones, alpha polypeptide), который расположен на 6q14.3.

В норме содержание ХГЧ в крови составляет до 5 МЕ/мл независимо от пола. Физиологическое повышение до 10 МЕ/мл может наблюдаться у женщин в постменопаузе. ХГЧ повышается при *хориокарциноме* (злокачественный трофобластический рак матки, яичников у женщин или яичек у мужчин).

Альфа-фетопротеин — это гликопротеин, который в норме образуется желточным мешком эмбриона. Кодирован геном *AFP*, локализация которого 4q13.3. Нормальный уровень в крови АФП у взрослых составляет до 6,67 Ед/мл. Повышение уровня АФП характерно для *гепатоцеллюлярной карциномы (первичный рак печени)*, метастазов злокачественных неоплазм в печень, опухолей желудочно-кишечного тракта. Для карциномы яичка диагностическим критерием является одновременное повышение уровней ХГЧ и альфа-фетопротеина.

Бета-2-микроглобулин — это низкомолекулярный белок, являющийся компонентом главного комплекса гистосовместимости 1-го класса. Кодирован геном *B2M*, локализованным на 15q21.1. В норме концентрация бета-2-микроглобулина в крови составляет 0,8–2,4 мг/л; в моче — 0,02–0,3 мг/л.

Уровень данного онкомаркера повышается при *гемобластозах, множественной миеломе, лимфоме*. Неспецифическое увеличение уровня может быть связано с реакцией на трансплантат, СПИДом, аутоиммунной патологией, воспалительными заболеваниями почек, ОРВИ. Главный комплекс гистосовместимости (МНС — major histocompatibility complex) — это комплекс белков, расположенных на мембранах клеток и презентующих фрагменты чужеродных антигенов Т-лимфоцитам. МНС

кодируется группой генов, которая называется (*HLA* — human leucocyte antigen) и локализована на хромосоме 6.

Раково-эмбриональный антиген — гликопротеины, участвующие в реакциях клеточной адгезии и в норме экспрессируемые в желудочно-кишечном тракте плода. Белки семейства РЭА кодируются 29 различными генами. В норме концентрация РЭА в крови взрослого человека составляет до 3,8 нг/мл (у курящих до 5,5 нг/мл). Повышение уровня РЭА в крови специфично для колоректального рака (главный маркер), а также при *злокачественных новообразованиях желудка, поджелудочной железы, молочной железы, легкого* (вторичный маркер). Неспецифическое повышение РЭА возможно при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях.

Нейрон-специфическая енолаза (NSE) — фермент, участвующий в гликолизе (катализирует превращение 2-фосфо-D-глицериновой кислоты в фосфоенолпируват) и экспрессируемый в нейронах и клетках нейроэндокринного происхождения. Ген, кодирующий NSE, обозначается *ENO2* и локализован на хромосоме 12 в области 12p13.31. Нормальный уровень NSE в крови составляет до 17 нг/мл. Повышение NSE характерно для мелкоклеточного рака легкого, нейроblastомы и опухолей нейроэндокринного происхождения.

Фрагмент цитокератина 19 (CYFRA 21-1) — растворимый фрагмент каркасного белка цитоскелета эпителиальных клеток, образующийся при их некрозе. В норме уровень CYFRA 21-1 в крови составляет до 3,3 нг/мл. Повышение характерно для немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточного рака внутренних органов, аденокарциномы толстой кишки.

СА 15-3 (carbohydrate antigen 15-3) — высокомолекулярный гликопротеин муцинового типа, который экспрессируется клетками молочной железы, матки и легких, а также Т-лимфоцитами. Уровень СА 15-3 в крови здоровых женщин не более 30 Ед/мл. Физиологическое увеличение наблюдается в 3 триместре беременности. Характерно специфическое повышение при раке молочной железы. Повышенная концентрация также возможна при циррозе печени.

СА 19-9 (carbohydrate antigen 19-9) — гликопротеин, экспрессируемый в норме в желудочно-кишечном тракте плода. В постнатальном периоде выявляется в следовых количествах. Выводится из организма через печень с желчью, поэтому холестаза может быть причиной повышения уровня СА 19-9 в крови. У здоровых взрослых людей концентрация СА 19-9 в крови составляет 0–34 ЕД/мл. Повышение уровня СА 19-9 специфично для рака поджелудочной железы, а также для гепатоцеллюлярной карциномы, рака пищевода и толстой кишки. По концентрации СА 19-9 в крови можно судить об операбельности опухоли — при уровне выше 1000 ЕД/мл в 95% случаев опухоль неоперабельна. Неспецифическое повышение уровня СА 19-9 возможно при панкреатите, холестазе, циррозе печени, муковисцидозе.

СА 72-4 (carbohydrate antigen 72-4) — это муциноподобный гликопротеин, который в норме экспрессируется эпителиоцитами плода и почти не выявляется у взрослых. Повышение уровня СА 72-4 характерно для метастатического рака железистого генеза — рака легкого, толстой кишки, желудка, яичников. СА 72-4 является главным онкомаркером рака желудка, вторичным маркером для слизеобразующей карциномы яичника и бронхогенного немелкоклеточного рака легкого. Концентрация СА 72-4 в крови здорового человека должна быть в пределах 4 Ед/мл. Чувствительность данного онкомаркера высока, однако возможно повышение уровня СА 72-4 при циррозе печени, аутоиммунных заболеваниях, доброкачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, при панкреатите.

S 100 — семейство низкомолекулярных белков, содержащих в своей структуре два кальций-связывающих домена. Вовлечены в фосфорилирование белков, гомеостаз ионов кальция, дифференцирование и рост клеток, воспалительные реакции. Повышение концентрации S 100 в крови выше 0,11 мкг/л специфично для меланомы, рака молочной железы, простаты, яичника, желудка.

В таблице 1 представлены наиболее часто анализируемые онкомаркеры.

Название онкомаркера	Границы нормы	Специфическая опухоль, ассоциированная с повышением уровня онкомаркера
ПСА	до 4 нг/мл	карцинома простаты
РАР	до 2,6 МЕ/л	
ХГЧ	до 5 МЕ/мл	
АФП	до 6,67 Ед/мл	первичный рак печени метастатические опухоли печени рак желудка, пищевода рак поджелудочной железы
Бета-2-микроглобулин	до 2,4 мг/л	гемобластозы множественная миелома лимфома
РЭА	до 3,8 нг/мл	колоректальный рак рак желудка, поджелудочной железы рак легкого рак молочной железы
NSE	до 17 нг/мл	мелкоклеточный рак легкого нейробластома нейроэндокринные опухоли
СУFРА 21-1	до 3,3 нг/мл	рак легкого плоскоклеточный рак аденокарцинома толстой кишки
СА 15-3	до 30 Ед/мл	рак молочной железы
СА 19-9	до 34 Ед/мл	рак поджелудочной железы
СА 72-4	до 4 Ед/мл	рак желудка метастазирующий рак
S 100	до 0,11 мкг/л	меланома рак молочной железы

Примерная тематика НИРС по теме

1. Гормональный и вирусный канцерогенез. Генотоксическая теория.
2. Влияние популяционных и генетических факторов на гормональный канцерогенез.
3. Множественная лекарственная устойчивость опухолей.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №5

Тема: Методы молекулярно-генетической и цитогенетической диагностики онкологических заболеваний.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Ключевую роль в канцерогенезе играют генетические нарушения как при наследственных опухолевых синдромах, так и при спорадических ЗНО. Это обусловлено тем, что средовые факторы (канцерогены) оказывают свой эффект на развитие злокачественной трансформации опосредованно — путем индукции мутагенеза в геноме. При этом для возникновения трансформированного клеточного клона необходимо как минимум 5–9 мутаций в разных протоонкогенах и генах онкосупрессоров. Молекулярно-генетическое тестирование является неотъемлемой частью обследования и лечения онкологических больных во всем мире.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Применение молекулярно-биологических технологий диагностики в практической онкологии подчинено решению следующих вопросов:

- диагностика наследственных форм рака;
- определение молекулярных маркеров ранних (доклинических) стадий развития опухоли;
- диагностика молекулярных маркеров неблагоприятной динамики заболевания;
- поиск опухолевых маркеров рецидива опухоли, а также выявление микрометастазов;
- определение полиморфных молекулярных маркеров, ассоциирующихся с повышенным риском развития того или иного типа опухоли.

Фундаментальные исследования молекулярных основ канцерогенеза выявили ключевую роль в нем повреждения ДНК. Определены и наиболее значимые в данном случае эффекты:

- хромосомные перестройки и мутации генов;
- онкогенное влияние ряда вирусов, способных взаимодействовать с геномом клеток и встраиваться в молекулу ДНК.

Цитогенетический анализ – анализ, позволяющий установить изменения в хромосомном аппарате клеток, прежде всего аномалии числа хромосом и наличие структурных перестроек. Такой цитогенетический анализ используется в диагностике многих врожденных и приобретенных заболеваний. В онкологии и онкогематологии нередко бывает важно установить наличие и тип хромосомных транслокаций в опухолевых клетках: их обнаружение играет важнейшую роль в диагностике, определении тактики лечения и прогнозировании исхода многих болезней. Например, цитогенетическая диагностика хронического миелоидного лейкоза основана на обнаружении так называемой филадельфийской хромосомы – результата транслокации 9-й и 22-й хромосом (t(9;22)). Существуют разные методы цитогенетического анализа – например, широко известен метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (Fluorescent *in situ* Hybridization, FISH). Соответствующие исследования производятся в цитогенетических лабораториях.

Можно считать доказанным, что делеции определенных участков хромосом обуславливают заболевания различными типами рака. Не менее ясно, что мутации таких генов, как BRCA1, BRCA2, TP53, CHEK2, ATM, PIK3CA, ING4 вовлечены в процесс канцерогенеза при раке молочной железы; HRAS1, CDKN2A, p14ARF/p15 – при раке мочевого пузыря; RNASEL, ELAC2, MSR1, RTEN, KLF6, FEZ1 – при раке предстательной железы; VHL,

TP53, CDKN2A – при раке почки. К настоящему времени изучено большое количество онкогенов или доминантных раковых генов, активация которых вызывает злокачественную трансформацию клетки. Таким образом, в организме инициируется процесс формирования ее опухолевого клона. Пристальное внимание уделяют классу антионкогенов или генам-супрессорам, продукты которых угнетают митотическую активность клеток. Для ДНК-диагностики сейчас используют разнообразные методы скрининга мутаций. Протяженные делеции могут быть выявлены с помощью анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) или с использованием дозового блотгибридизационного анализа. С целью поиска точковых мутаций, небольших делеций и инсерций в исследуемых генах используют множество различных подходов, основанных на методах полимеразной цепной реакции (ПЦР, ПЦР в режиме реального времени), секвенирования. Применение секвенирования нового поколения (next generation sequencing) для детекции редких мутаций открывает новые возможности для разработки методов неинвазивной диагностики рака. Для определения метилирования уже известных последовательностей ДНК применяют метод метилчувствительной ПЦР. Метилспецифическая полимеразная цепная реакция – метод, позволяющий оценивать состояние метилирования индивидуальных CpG-островков независимо от расположения сайтов узнавания метилчувствительных рестриктаз и особенностей метилирования аллель различного родительского происхождения. Необходимым условием проведения исследований в области функциональной геномики и протеомики является наличие технологий и специализированного оборудования для высокопроизводительного анализа многокомпонентных биологических микрочипов (биочипов). Можно выделить три основных типа ДНК-биочипов, используемых в качестве диагностического инструмента: биочипы для сравнительного гибридизационного генетического анализа; биочипы для исследования уровней экспрессии генов; биочип для выявления мутаций и участков (сайтов) полиморфизма. В настоящее время накоплен огромный объем информации, характеризующей профили экспрессии генов в клетках нормальных тканей, опухолевых клеточных линиях и трансформированных клетках из опухолевых тканей. Полученные данные включают в специализированные базы данных, которые содержат программные средства, помогающие правильно интерпретировать результаты сравнительных анализов профилей экспрессии в контексте известных биохимических схем. На сегодняшний день основным методом диагностики рака является анализ пробы ткани – биопсия. Как известно, даже несмотря на современные усовершенствованные способы забора биоптата, биопсия все же относится к инвазивным методам диагностики. Кроме того, данный способ может давать ложноотрицательные результаты в случае неаккуратно проведенной процедуры, то есть взятия образца ткани не из самой опухоли, а из участка, расположенного рядом с ней. По мнению многих онкологов, сама по себе процедура биопсии увеличивает риск развития опухоли в месте

вмешательства. Ввиду перечисленных недостатков ученые работают над развитием альтернативного метода диагностики рака – так называемой «жидкой биопсии». Жидкая биопсия представляет собой исследование циркулирующих в крови опухолевых биомаркеров. Одним из вариантов «жидкой биопсии» является анализ свободной внеклеточной ДНК. Принцип метода основан на том, что в крови больных раком уровень свободной ДНК выше, и определенный процент этой ДНК составляет ДНК, присущая клеткам опухоли данного пациента (циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)).

Ранее ученым удавалось, сочетая высокопроизводительное секвенирование и современные биоинформатические подходы, генотипировать некоторые виды рака по свободной ДНК крови. Однако генотипирование опухолей проводили у пациентов на очень поздней стадии заболевания. В настоящее время этот метод усовершенствован, что сделало его пригодным для обнаружения опухолей на ранней стадии. Можно предполагать, что определение опухолевой циркулирующей ДНК является наиболее точным методом диагностики по сравнению с другими методами, основанными на анализе опухоль-ассоциированных биомаркеров, циркулирующих в крови. Мутация, обнаруженная в свободной ДНК, непосредственно указывает на определенную популяцию клеток, несущих идентичную мутацию, тогда как концентрация биомаркеров, ассоциированных с раком (например, опухолеспецифичных антигенов), в сыворотке в некоторых случаях может быть повышена и у здоровых пациентов. Этот метод также пригоден для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии, проводимой после хирургического удаления новообразования: повышение уровня свободной ДНК в крови после операции ассоциировано с последующими рецидивами и плохой восприимчивостью больных к химиотерапии.

Можно выделить шесть научно-прикладных направлений молекулярной диагностики в онкологии: идентификация маркеров, которые характерны для пусковых стадий опухолевого роста; обнаружение генетических нарушений, сигнализирующих о реальности неблагоприятного прогноза развития заболевания и высокой инвазивности опухоли; диагностика наличия микрометастазов; тестирование наследственных форм опухоли; поиск полиморфных ДНК-маркеров, определяющих эффективность химиотерапии, и назначения таргетных препаратов; анализ ДНК-полиморфизмов, повышающих риск развития конкретного типа опухоли в группах риска.

Программа TCGA (The Cancer Genome Atlas)

Изначально (в 2006 г.) Программа TCGA предусматривала изучение 3-х, а затем 20-ти 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. Проводится полногеномное секвенирование, исследование транскриптома, протеома, биоинформатическая обработка. Планируется изучение

эпигенетики и метаболомики каждой опухоли Первые выводы TCGA: большинство опухолей вызываются 2-8 последовательными абберациями в генах-двигателях онкогенеза, возникающими в течение 20-30 лет, хотя общее количество генетических нарушений может быть существенно большим (мутации – пассажиры); каждое из нарушений прямо или косвенно приводит к преимуществу выживания раковой клетки перед нормальной (однако в среднем, не более, чем на 0,4%). Причины различий в количестве генетических нарушений: время развития болезни (взрослые и дети), воздействие экзогенных мутагенов, генетическая нестабильность, возникновение хромотрипсиса.

Необходимым итогом молекулярно-генетических исследований в онкологии должно стать создание комплексной диагностической системы, которая будет эффективно интегрировать новейшие достижения молекулярной генетики, фундаментальной и прикладной биохимии, а также клинической онкологии.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Вирусно-генетическая теория возникновения опухолей.
2. Ретровирусы как носители и активаторы онкогенов
3. ДНК- и РНК-содержащие онковирусы

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>

2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №6

Тема: Наследственные опухолевые синдромы.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Наследственные опухолевые синдромы — это аутосомно-доминантные моногенные наследственные болезни, обусловленные мутациями в генах онкосупрессоров или протоонкогенов. Частота встречаемости всех наследственных опухолевых синдромов в среднем по миру составляет около 1%. При этом они составляют до 10% всех ЗНО человека.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме

	ВСЕГО	360	
--	-------	-----	--

Аннотация (краткое содержание темы):

Наследственные опухолевые синдромы — это аутосомно-доминантные моногенные наследственные болезни, обусловленные мутациями в генах онкосупрессоров или протоонкогенов. Частота встречаемости всех наследственных опухолевых синдромов в среднем по миру составляет около 1%. При этом они составляют до 10% всех ЗНО человека.

К характерным признакам наследственных опухолевых синдромов относятся:

- 1) ранний возраст возникновения злокачественных новообразований, в среднем на 20–25 лет раньше, чем спорадический рак того же типа;
- 2) поражение после пика репродуктивной активностью, то есть сохраняется вероятность оставить потомство и передать мутантные аллели, вызывающие рак, следующим поколениям;
- 3) фатальный риск возникновения новых злокачественных неоплазм (например, у женщин с наличием мутантного аллеля *BRCA1* после мастэктомии вероятность контралатеральной карциномы в ближайшие 10 лет = 50%);
- 4) возникновение множества опухолей;
- 5) меньшая гетерогенность фенотипа клеток в сравнении со спорадическими новообразованиями;
- 6) специфические морфологические и иммуногистохимические особенности (например, для рака яичника — серозный гистологический тип, для *BRCA1*-ассоциированного рака молочной железы — «трижды негативный» рецепторный статус);
- 7) доминантный тип наследования;
- 8) высокая частота встречаемости злокачественных неоплазм у кровных родственников.

Риск развития специфических новообразований при наследственных опухолевых синдромах составляет от 80 до 100%.

Самым распространенным наследственным опухолевым синдромом является **наследственный рак молочной железы**, встречающимся с частотой 1:400 женщин. Причина патологии — герминативные мутации в генах *BRCA1* (локализация 17q21) или *BRCA2* (13q13.1), продукты которых участвуют в репарации двойных разрывов ДНК.

Одной из причин развития рака в гормон-зависимых тканях молочной железы и яичника при мутации гена *BRCA1* является утрата контроля активации эстрогеновых рецепторов продуктом гена.

Кроме того, белок *BRCA1* необходим для дифференцировки стволовых клеток в эпителиальные, чувствительные эстроген-чувствительные клетки.

При утрате функции белка, происходит нарушение созревания — дедифференцированные эпителиоциты способны трансформироваться в раковые.

Другим наиболее часто встречающимся наследственным опухолевым синдромом является **нейрофиброматоз I типа**, частота встречаемости которого в мире не менее 1:3000. Практически у 100% больных выявляются множественные пигментные пятна на теле цвета «кофе с молоком», у 96% — гамартомы радужной оболочки глаза (узелки Лиша), у 95% — кожные и подкожные нейрофибромы, у 30% — плексиформные нейрофибромы, у 20% — глиомы зрительных нервов, у 10% — злокачественные опухоли из оболочек периферических нервов. Патогенез болезни связан с нарушением функции онкосупрессорного белка нейрофибромина (продукт гена *NF1*, локализованного на 17q11.2), который негативно регулирует активацию протоонкогена *p21-ras*. Биаллельная инактивация гена *NF1* в клетках вызывает в них повышенную активность *p21-ras* и усиленной пролиферацию. Белки Ras играют ключевую роль в росте и дифференцировке клеток, и их патологическая активация вовлечена в развитие многих ЗНО. Известны три изоформы Ras-белков: H-, K- и N-Ras, и нейрофибромин регулирует активность всех трех изоформ. Около 50 % случаев НФ1 — спорадические, то есть вызваны вновь возникшими мутациями в гене *NF1*.

Туберозный склероз встречается с частотой 1:6000 и обусловлен мутациями в генах *TSC1* (локализация 9q34) или *TSC2*(16p13.3). Болезнь характеризуется неполной пенетрантностью, большинство случаев спорадические (возникают в результате спонтанной мутации). Ген *TSC1* кодирует синтез белка гамартина, а ген *TSC2* — туберина. Данные белки имеют сходную функцию, связанную с регулированием синтеза ДНК и пролиферации клеток. Основным проявлением туберозного склероза являются гамартомы головного мозга, глаз и других органов. Для туберозного склероза характерны кожными изменениями, включая участки кожи неправильной формы с неровной поверхностью (шагреновые бляшки), пятна гипопигментации, лицевые ангиофибромы и подногтевые фибромы. Опухолоподобные поражения (гамартомы) представляют собой корковые бугорки, субэпендимальные узелки вещества головного мозга, рабдомиомы в сердце и почечные ангиомиолипомы. Пятна гипопигментации на теле и конечностях обычно присутствуют с рождения. К пятилетнему возрасту у большинства детей развиваются ангиофибромы лица в виде множественных телесного цвета или красноватых папул. Шагреновые бляшки — приподнятые коричневого или телесного цвета соединительнотканые некусы, часто появляются в поясничной области в период детства.

Наследственная ретинобластома — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся развитием злокачественной опухоли сетчатки глаза и развивающееся преимущественно в первые 2 года жизни. В отличие от других наследственных опухолевых синдромов, большая часть которых являются причинами развития не более 10 % специфических ЗНО, наследственная ретинобластома составляет около 40 % всех случаев ретинобластомы. Причина заболевания — герминативные гетерозиготные мутации в гене *RBI*, локализованном на 13q14.2. Частота встречаемости в среднем 1:10000. Наследственная ретинобластома впервые была описана

Кнудсоном, на основании изучения которой он разработал свою двухударную модель канцерогенеза. Спорадические случаи данного ЗНО как правило односторонние, тогда как для наследственной ретинобластомы характерны ранний возраст возникновения и двустороннее поражение. Продукт гена *RBI* регулирует активность ТФ семейства E2F, которые ответственны за вход и продвижение по S-фазе клеточного цикла.

Синдром Гиппеля-Линдау встречается с частотой в среднем 1 на 36000 человек и обусловлен герминативной мутацией в гене *VHL* (Von Hippel-Lindau disease), который локализован на 3p25.3. Основные клинические проявления синдрома Гиппеля-Линдау являются ангиомы спинного мозга в сочетании с гемангиобластомами мозжечка (ЗНО I степени злокачественности) с соответствующими клиническими проявлениями поражения мозжечка. Для болезни характерны также множественные врожденные кисты почек и поджелудочной железы, гемангиомы сетчатки.

Нейрофиброматоз II типа встречается с частотой 1:40000 населения, обусловлена мутациями гена *NF2*, локализованного на 22q11.2. Клинически характеризуется развитием двусторонних вестибулярных неврином (опухоли VIII пары черепно-мозговых нервов). Продукт гена *NF2* – мерлин, который по структуре сходен с белками эзрином, радиксином и моэзином (название получено от аббревиатуры Moezin Ezrin Radixin Like protein). Функция белка заключается в построении цитоскелета и регуляции пролиферации клеток.

Для нейрофиброматоза II типа характерны также шванномы других структур ЦНС и периферических нервов. Пятна цвета кофе-с-молоком при данном заболевании более скудные, чем при нейрофиброматозе I типа. Развиваются опухоли периферических нервов трех типов:

- 1) НФ2-бляшки, четко отграниченные, немного приподнятые над кожей, неровные, пигментированные или покрытые волосами кожные образования обычно менее 2 см в диаметре;
- 2) узловатые шванномы, сходные с таковыми при нейрофиброматозе I типа, развивающиеся из крупных периферических нервов;
- 3) НФ1-подобные кожные нейрофибромы, сходные с таковыми при НФ1, но скудные в количественном отношении.

Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия) встречается с частотой от 1:40000 до 1:100000 и обусловлен герминативными гетерозиготными мутациями в гене *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated), который локализован на 11q22.3. Продукт гена — белок ATM, являющийся протеинкиназой, которая служит главным сенсором двунитевых разрывов ДНК, под действием которых активируется и участвует в фосфорилировании белков, необходимых для апоптоза или репарации ДНК.

Характерными клиническими проявлениями синдрома Луи-Бар являются атаксия (нарушенная координация, вызванная поражением мозжечка) и телеангиэктазия (расширение кровеносных сосудов). Кроме того, больные подвержены частым инфекциям вследствие иммунодефицита и развитию ЗНО (наиболее характерны лейкоз и лимфомы). Риск развития ЗНО в течение жизни при синдроме Луи-Бар = 25%.

Синдром Горлина-Гольца или синдром первично-множественного базальноклеточного рака обусловлен герминативными мутациями в гене *PTCH1* (от слова «Patch» — исправлять), который локализован на 9q22.3. Частота встречаемости 1:100000 населения.

Диагноз ставится при наличии 2 больших или 1 большого и 2 малых критериев. К большим диагностическим критериям относятся:

- 1) базальноклеточный рак, возникший в возрасте до 20 лет;
- 2) наличие синдрома Горлина-Гольца у родственников I степени родства;
- 3) одонтогенные кератинизирующие кисты челюстей;
- 4) кальцификация серпа головного мозга;
- 5) аномалии ребер (сращение или расщепление).

Малые критерии синдрома Горлина-Гольца:

- 1) фиброма яичника у женщин;
- 2) синдактилия, деформация грудной клетки или высокое стояние лопатки;
- 3) расщелина верхней губы и неба, гипертелоризм глаз;
- 4) аномалии турецкого седла на рентгенограммах;
- 5) медуллобластома;
- 6) долихоцефалия.

Синдром Пейтца-Егерса (гамартомный полипоз желудочно-кишечного тракта) может быть вызван мутациями в гене *STK11*, который локализован на 19q13.4 или в гене *LKB1*, локализованном на 19p13.3. Частота встречаемости в мире составляет от 1:50000 до 1:200000 новорожденных.

Клинически болезнь проявляется множественными гамартомами (полипами) в различных областях ЖКТ в сочетании с множественными мелкими (1–5 мм в диаметре) пигментными пятнами темно-коричневого цвета на лице и слизистой оболочке полости рта.

Наследственная опухоль Вильмса — это эмбриональная злокачественная опухоль (нефробластома), характеризующаяся высокой степенью злокачественности в сочетании с врожденными пороками развития и проявляющаяся в возрасте до 5 лет. Составляет около 38% всех опухолей Вильмса у детей. Часто наблюдается двустороннее поражение. Болезнь обусловлена герминативными гетерозиготными мутациями гена *WT1* (Wilms tumor), локализованного на 11p13 и кодирующего ТФ, участвующего в регуляции развития мочеполовой системы. Частота встречаемости 1:100000.

Синдром Коудена (синдром множественных гамартом) встречается с частотой 1:200000 и обусловлен гетерозиготными герминативными мутациями в гене *PTEN*, локализованном на 10q23.3. Белок PTEN участвует в регуляции клеточного цикла, являясь негативным регулятором Akt/ПКВ сигнальных путей (пути протеинкиназы В, которые способствуют пролиферации клеток в ответ на внеклеточные стимулы). Болезнь характеризуется мультисистемным поражением организма с образованием множества доброкачественных опухолей (гамартом) и повышенным риском развития РМЖ, рака матки и щитовидной железы. У 95% больных развиваются полипы желудочно-кишечного тракта, у 84% — макроцефалия, у 75% — фиброаденомы и внутрипроточные фиброаденомы молочных желез.

У трети пациентов обнаруживаются фолликулярный аденоматоза или многоузловой зоб, у 10% — фолликулярный рак щитовидной железы.

Синдром Ли-Фраумени обусловлен герминативными мутациями в гене *TP53*, локализованном на 17p13.1. Несмотря на то, что в спорадических ЗНО мутации в гене *TP53* являются самыми часто встречающимися, распространенность синдрома Ли-Фраумени очень низкая. В литературе описано всего около 500 случаев данной болезни. Синдром Ли-Фраумени известен также как синдром SBLA (Sarcoma, Breast, Leukaemia and Adrenal gland). Как видно из названия, для заболевания характерно развитие саркомы, РМЖ, лейкоза и ЗНО надпочечников. Риск развития ЗНО в течение жизни при синдроме Ли-Фраумени составляет 100%.

В таблице представлены данные о наследственных опухолевых синдромах и генах, герминативные гетерозиготные мутации в которых вызывают эти заболевания. Для наиболее распространенных болезней представлены данные о частоте встречаемости.

Ген	Локализация	Синдром	ЧВ
<i>BRCA1</i>	17q21	Наследственный рак молочной железы	1:400
<i>BRCA2</i>	13q13.1		женщин
<i>NF1</i>	17q11.2	Нейрофиброматоз I типа	1:3000
<i>TSC1</i>	9q34.13	Туберозный склероз	1:6000
<i>TSC2</i>	16p13.3		
<i>RBI</i>	13q14.2	Наследственная ретинобластома	1:10000
<i>VHL</i>	3p25.3	Синдром Гиппеля-Линдау	1:36000
<i>NF2</i>	22q12.2	Нейрофиброматоз II типа	1:40000
<i>ATM</i>	11q22.3	Синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия)	1:40000 – 1:100000
<i>PTCH1</i>	9q22.32	Синдром Горлина-Гольца	1:100000
<i>STK11</i>	19q13.4	Синдром Пейтца-Егерса	1:100000
<i>LKB1</i>	19p13.3		
<i>WT1</i>	11p13	Наследственная опухоль Вильмса	1:100000
<i>PTEN</i>	10q23.3	Синдром Коудена	1:200000
<i>TP53</i>	17p13.1	Синдром Ли-Фраумени	
<i>CDH1</i>	16q22.1	Наследственный рак желудка	
<i>CDKN2A</i>	9p21	Наследственная меланома кожи	
<i>CHEK2</i>	22q12.1	Синдром Ли-Фраумени 2	
<i>MEN1</i>	11q13.1	Множественная эндокринная неоплазия I типа	
<i>MLH1</i>	3p21	Синдром Линча	
<i>MSH2</i>	2p21-p16		
<i>MUTYH</i> (<i>MUTYH</i>)	1p34.1	FAP2 или MUTYH-ассоциированный полипоз	
<i>NBN</i>	8q21.3	Синдром Ниймеген	
<i>SMAD4</i>	18q21.1	Семейный ювенильный полипоз- ный синдром	
<i>APC</i>	5q22.2	Синдром Гарднера	

Примерная тематика НИРС по теме

1. Гормональный и вирусный канцерогенез. Генотоксическая теория.
2. Влияние популяционных и генетических факторов на гормональный канцерогенез.
3. Множественная лекарственная устойчивость опухолей.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №7

Тема: Злокачественные новообразования как многофакторные заболевания.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Большинство злокачественных новообразований относятся к многофакторным болезням, то есть патологии, обусловленной суммарным (аддитивным) эффектом генетических и средовых факторов.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Большинство злокачественных новообразований относятся к многофакторным болезням, то есть патологии, обусловленной суммарным (аддитивным) эффектом генетических и средовых факторов.

Для исследования спорадических случаев ЗНО применяются различные методы медицинской генетики (подробнее в пособии «Методы исследования в медицинской генетике» (Р.Н. Мустафин и др., 2020г.), в том числе популяционно-статистический, близнецовый, клинико-генеалогический (для исключения наследственных опухолевых синдромов), цитогенетический (выявление хромосомных мутаций в тканях опухолей), молекулярно-цитогенетический (определение микроделеций и хромосомных перестроек), молекулярно-генетический и биохимический методы.

При помощи молекулярно-генетических методов спорадических ЗНО проводится:

- 1) определение полиморфных генетических маркеров, ассоциированных с повышенным риском развития того или иного типа опухоли;
- 2) выявление молекулярных маркеров доклинических стадий развития ЗНО;
- 3) диагностика молекулярных маркеров неблагоприятной динамики заболевания;
- 4) поиск опухолевых маркеров рецидива опухоли и микрометастазов.

Спорадические случаи ЗНО могут быть вызваны разнообразными молекулярно-генетическими механизмами. Однако часто их причинами могут быть соматические мутации (биаллельная инактивация) в генах известных онкосупрессоров, связанных с развитием наследственных опухолевых синдромов.

Ген	Локализация гена	Спорадический тип рака
<i>APAF-1</i>	12q23.1	Метастазирующие меланомы
<i>APC</i>	5q22.2	Рак толстой кишки
<i>ATM</i>	11q22.3	Лимфолейкоз
<i>AXIN1</i>	16p13.3	Рак толстой кишки, печени
<i>BRCA1</i>	17q21	Рак молочной железы, яичника, простаты, толстого кишечника
<i>BRCA2</i>	13q13.1	
<i>CDH1</i>	16q22.1	Рак молочной железы, желудка, печени, мочевого пузыря
<i>CDKN2A</i>	9p21	Меланомы, рак поджелудочной железы, головы и шеи
<i>CHEK2</i>	22q12.1	Рак молочной железы
<i>DCC</i>	18q21.2	Колоректальный рак
<i>HIC1</i>	17p13.3	Рак молочной железы, легких, почек, толстой кишки
<i>MEN1</i>	11q13.1	Рак легкого, ангиофибромы, аденомы надпочечников и парашитовидных желез
<i>MGMT</i>	10q26.3	Злокачественная глиома, меланома, колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи
<i>MLH1</i> <i>MSH2</i>	3p21 2p21-p16	Рак толстой кишки
<i>MYH (MUTYH)</i>	1p34.1	Рак толстой кишки
<i>NBN</i>	8q21.3	Рак молочной железы, лейкоз, нейробластома
<i>NF1</i>	17q11.2	Рабдомиосаркома, феохромоцитомы, глиобластома, рак яичников, меланома
<i>NF2</i>	22q12.2	Шванномы, менингиомы
<i>PTCH1</i>	9q22.32	Рак щитовидной железы
<i>PTEN</i>	10q23.3	Рак простаты, мочевого пузыря, головного мозга
<i>RBI</i>	13q14.2	Ретинобластома

Ген	Локализация гена	Спорадический тип рака
<i>SMAD2</i>	18q21	Рак легкого, поджелудочной железы, толстой кишки
<i>SMAD3</i>	15q21-22	
<i>SMAD4</i>	18q21.1	Рак поджелудочной железы, головы и шеи, колоректальный рак
<i>STK11</i> <i>LKB1</i>	19q13.4 19p13.3	Рак поджелудочной железы, легких, щитовидной железы, молочной железы
<i>TP53</i>	17p13.1	50% всех типов рака, рак яичников, толстой кишки, головы и шеи, пищевода
<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34.13 16p13.3	Нейроэндокринные опухоли
<i>VHL</i>	3p25.3	Рак почки
<i>WT1</i>	11p13	Нефробластома

Ген	Спорадический тип рака	Синдром
<i>APAF-1</i>	Метастазирующие меланомы	не описан
<i>APC</i>	Рак толстой кишки	Гарднера
<i>ATM</i>	Лимфолейкоз	Луи-Бара
<i>AXIN1</i>	Рак толстой кишки, печени	не описан
<i>BRCA1, BRCA2</i>	Рак молочной железы, яичника, простаты, толстого кишечника	Наследственный РМЖ
<i>CDH1</i>	Рак молочной железы, желудка, печени, мочевого пузыря	Наследственный рак желудка
<i>CDKN2A</i>	Меланомы, рак поджелудочной железы, головы и шеи	Наследственная меланома кожи
<i>NBN</i>	Рак молочной железы, лейкоз, нейробластома	Синдром Ниймеген
<i>NF1</i>	Рабдомиосаркома, феохромоцитома, глиобластома, рак яичников, меланома	Нейрофиброматоз I типа
<i>NF2</i>	Шванномы, менингиомы	Нейрофиброматоз II типа
<i>PTCH1</i>	Рак щитовидной железы	Горлина-Гольца
<i>PTEN</i>	Рак простаты, мочевого пузыря, головного мозга	Коудена
<i>RBI</i>	Ретинобластома	Наследственная ретинобластома
<i>SMAD2</i>	Рак легкого, поджелудочной железы,	не описан
<i>SMAD3</i>	толстой кишки	не описан
<i>SMAD4</i>	Рак поджелудочной железы, головы и шеи, колоректальный рак	Семейный ювенильный полипозный синдром
<i>STK11 LKB1</i>	Рак поджелудочной железы, легких, щитовидной железы, молочной железы	Синдром Пейтца-Егерса
<i>TP53</i>	50% всех типов рака	Ли-Фраумени
<i>TSC1 TSC2</i>	Нейроэндокринные опухоли	Туберозный склероз
<i>VHL</i>	Рак почки	Гиппеля-Линдау
<i>WT1</i>	Нефробластома	Наследственная опухоль Вильмса

Мутации в генах, вызывающие наследственные опухолевые синдромы, могут вызвать спорадические ЗНО, не характерные для данных синдромов. Для сравнения в таблице представлены данные о генах, ассоциированных с развитием спорадических неоплазм и наследственных опухолевых синдромов.

Следует отметить, что к важнейшим свойствам клеток ЗНО, которые они приобретают при опухолевой прогрессии относятся:

- 1) ослабление индукции апоптоза;
- 2) нечувствительность к рост супрессирующим сигналам;
- 3) блокирование клеточной дифференцировки;
- 4) отсутствие репликативного старения;
- 5) самодостаточность в пролиферативных сигналах;
- 6) генетическая нестабильность;
- 7) изменение морфологии с инвазией и метастазированием;
- 8) стимуляция неоангиогенеза.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Поиск мутаций как основа генетической диагностики рака.
2. Генетические маркеры раковых состояний
3. Применений знаний о генетике рака в клинической практике

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №8

Тема: Таргетная терапия.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Таргетная терапия (от английского слова the target – мишень) – системная терапия, направленная против опухоли, отдаленных микрометастазов или метастазов. Некоторые авторы называют ее иммунотерапией или биологической терапией рака.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Таргетная терапия или «терапия цели» — последняя технология лечения раковых опухолей, основанная на принципах целевого воздействия на фундаментальные молекулярные механизмы, лежащие в основе того или иного заболевания. Она принципиально отличается от классических методик лечения рака - хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, поскольку вызывает только гибель опухолевых клеток, практически не оказывая неблагоприятного воздействия на здоровые ткани организма, и, следовательно, не вызывая таких побочных эффектов.

Классические противоопухолевые химиопрепараты не относятся к таргетным, хотя механизм многих лекарств расшифрован. Например, известны антитрубочковое действие таксанов и анитопоизомеразная активность иринотекана, алкилирующий эффект цисплатина, митомицина и других препаратов. Эти мишени классических лекарств имеют физиологическое значение, они связаны с синтезом ДНК и митотической активностью.

Таргетная терапия в онкологии основана на изучении и понимании молекулярных механизмов развития той или иной опухоли и разработке препаратов, непосредственно влияющих на специфическую молекулу, которая связана с ростом опухолевых клеток и прогрессированием злокачественного роста. Поэтому как синоним используется второе распространенное название этого вида лечения — молекулярная таргетная терапия.

Таргетные препараты могут использоваться как самостоятельно, так и в сочетании с традиционными методами лечения опухолей: химиотерапией и радиотерапией. Таргетная терапия используется как с профилактическими целями для предупреждения развития рецидивов, так и в ходе лечения пациентов с распространенными, метастатическими формами болезни. Таргетная терапия основана на действии моноклональных антител, которые специфически связываются с особыми рецепторами на поверхности раковой клетки. Эти антитела аналогичны обычным человеческим антителам, которые продуцируют В-лимфоциты. Однако В-лимфоциты не продуцируют антитела против молекулярных рецепторов, расположенных на раковой клетке. Препараты моноклональных антител (monoclonal antibody – МАВ) являются сверх-высокотехнологичными современными лекарствами.

Таргетная терапия при раке молочной железы

Таргетная терапия может применяться как в комплексном радикальном лечении рака груди (адьювантный режим), так и при лечении метастатической болезни (лечебный режим).

Принцип действия

Опухоль – заболевание генетического аппарата клетки. Как правило, для проявления злокачественных свойств, в геноме клетки должно случиться минимум 4 структурных поломки. Существуют как общие изменения в генах, провоцирующие появление опухоли, так и индивидуальные, характерные только для определенных видов опухолей. Для рака груди характерна следующая "поломка": установлено, что у женщин, страдающих раком

молочной железы, может произойти активация гена HER2, из-за чего на поверхности опухолевых клеток увеличивается количество рецепторов HER2. Подобное явление было замечено разными исследователями у 15–30% больных раком молочной железы.

В норме рецепторов HER2/neu на поверхности эпителиальной клетки около 20 тыс. На клетках рака молочной железы их количество может увеличиваться в 100 и более раз (это явление называется гиперэкспрессией). В случае гиперэкспрессии рецепторы HER2 на мембране нарушают нормальный клеточный цикл и вынуждают клетки бесконтрольно делиться. Все специалисты, занимающиеся проблемой рака молочной железы, отмечают необходимость определения уровня рецепторов HER2/neu в опухоли для прогноза течения заболевания и эффективности химиотерапии. Важность этого теста обусловлена и тем, что при всех других благоприятных условиях, таких как небольшой размер опухоли, отсутствие метастазов в лимфатические узлы, чувствительность опухоли к гормональному лечению, гиперэкспрессия HER2/neu делает прогноз менее благоприятным. И это является сигналом к еще более внимательному подходу в выборе терапии. В настоящее время широко применяется в клинической практике препарат, обладающий способностью блокировать отрицательное влияние гиперэкспрессии HER2/neu – герцептин (трастузумаб). Он представляет собой моноклональное антитело, которое специфически связывается с рецептором HER2/neu на поверхности раковой клетки и блокирует его. Ведутся активные исследования целой группы таких лекарств. Многие ученые полагают, что за этими средствами будущее онкологии.

Методы определения чувствительности к таргетной терапии против гиперэкспрессии HER2/neu

Существует множество методик определения как активности гена, несущего информацию о рецепторе HER2/neu, так и количества самих рецепторов на поверхности клетки.

Основной – иммуногистохимический метод, техника которого заключается в специфическом окрашивании клеточной стенки с гиперэкспрессией HER2/neu. Преимущества этого метода – простота выполнения и невысокая стоимость, а также возможность проведения исследования даже через несколько лет после операции. Операционный материал фиксируется в формалине и может длительное время сохраняться в парафиновых блоках для последующих исследований. Обратная сторона этого метода – возможные ошибки, так как метод субъективный и требует наличия опытного персонала, выполняющего не менее 300 подобных исследований в год.

Второй метод, также признанный стандартным, - это так называемый метод FISH-гибридизации, показывающий количество генов в ядре опухолевой клетки, участвующих в производстве рецептора HER2/neu. Если происходит увеличение этих генов (явление, называемое амплификацией), то вероятность гиперэкспрессии очень высока. Преимущества метода – очень высокая чувствительность и меньшая зависимость от квалификации персонала.

Отрицательная сторона – дороговизна и необходимость наличия сложного оборудования.

По вышеназванным причинам первый метод является основным, а второй используется для принятия решения в спорных случаях. Сегодня необходимость определения статуса HER2/neu не подлежит сомнению.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Гормональный и вирусный канцерогенез. Генотоксическая теория.
2. Влияние популяционных и генетических факторов на гормональный канцерогенез.
3. Множественная лекарственная устойчивость опухолей.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №9

Тема: Эпигенетика канцерогенеза.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Все больше фактов указывает на важное значение дерегуляции микроРНК в инициации и прогрессировании опухолей, где они могут вести себя в роли онкогенов или онкосупрессоров в зависимости от клеточной функции их мишеней. Более того, активация или супрессия специфических семейств микроРНК является механизмом, посредством которых онкогены, такие как Мус, или гены онкосупрессоры, такие как р53, индуцируют или ингибируют туморогенез.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме

	ВСЕГО	360	
--	-------	-----	--

Аннотация (краткое содержание темы):

Все больше фактов указывает на важное значение дерегуляции микроРНК в инициации и прогрессировании опухолей, где они могут вести себя в роли онкогенов или онкосупрессоров в зависимости от клеточной функции их мишеней. Более того, активация или супрессия специфических семейств микроРНК является механизмом, посредством которых онкогены, такие как Мус, или гены онкосупрессоры, такие как р53, индуцируют или ингибируют туморогенез.

При некоторых наследственных опухолевых синдромах герминативные мутации были обнаружены в генах микроРНК, на основании чего высказано предположение, что они могут участвовать в наследственной предрасположенности к раку, особенно в тех случаях, когда не выявлен причинный ген болезни. В ряде случаев синдрома Линча не обнаружено мутаций в генах системы репарации, но отмечена микросателлитная нестабильность, что обусловлено эпигенетической инактивацией метилированием промоторов. Подобные герминальные эпимутации выявлены в генах *MLH1* и *MSH2*, что дает основание для поиска эпигенетических маркеров других наследственных синдромов. Описаны также эпигенетические изменения микроРНК локусов, изменяющие их транскрипцию и вызывающие метастатическую способность опухолевых клеток. МикроРНК могут влиять на чувствительность к химиотерапии и лекарственную устойчивость.

Аномальному метилированию генов как причине канцерогенеза в последнее время отводится все большее внимание. Дисбаланс метилирования наблюдается во всех опухолевых клетках, проявляясь глобальным гипометилированием генома и локальным гиперметилированием промоторов генов онкосупрессоров. Ряд веществ, вызывающих метилирование ДНК, являются доказанными канцерогенами для лабораторных животных. Наиболее широко распространена инактивация путем гиперметилирования промоторного района гена *INK4A*, что является общей чертой многих типов опухолей. Для некоторых типов неоплазм гиперметилирование является главным механизмом инактивации гена *INK4A* (60 - 90% случаев рака простаты, мочевого пузыря, толстой кишки). Для ряда опухолей было показано, что нарушение метилирования не ограничивается одним геном, а может затрагивать одновременно несколько генов, повреждение функций которых существенно для развития опухолей. Из 45000 CpG-островков, имеющих в геноме человека, одновременно гиперметилированными могут оказаться в среднем 600 с разбросом от 0 до 4500 в отдельных неоплазмах. При этом гиперметилирование CpG-островков приводит к возрастанию частоты мутаций вследствие нестабильности 5-метилцитозина с заменой пар G-C на A-T - подобные мутации гена *TP53* в неоплазмах составляют до 30%. Аберрантное метилирование CpG-островков – раннее событие в процессе возникновения опухоли, обнаруживаемое на более ранних стадиях

опухолевого прогрессии, чем потеря гетерозиготности. Более того, оказалось, что в нормальных клетках имеет место локальное гиперметилическое метилирование некоторых генов – феномен, связанный со старением.

Вовлеченные в канцерогенез микроРНК характеризуются взаимодействием со множеством молекул, влияющих на опухолевую прогрессию. Так, мишенями для онкогенной микроРНК miR-21, которая усиливает свою активность во многих типах рака, являются *SKI*, *RAB6A*, *RAB6C*, *RHOB*, *TGFB1*, *TRFBR2*, *RASA1*, *BCL2*, *PDCD4*, *TP53*, *PTEN*, *ANP32A*, *SMARCA4*, *TPM1*. Мишенями для онкосупрессорной микроРНК Let-7 являются гены *RAS*, *HMGA2*, *LIN28*, *PEBP1*. В то же время, для каждого типа неоплазм характерно изменение экспрессии нескольких характерных микроРНК. МикроРНК также вовлечены в регуляцию метастазирования рака – данные молекулы обозначаются как —metastamir| и проявляют как про-, так и антиметастатическую активность. Таким образом, обнаружение специфических микроРНК, изменение которых обнаруживается на ранних стадиях канцерогенеза, может дать основание как для создания диагностических маркеров, так и таргетной терапии рака.

Арил-гидрокарбонные рецепторы (AHR) вызывают дифференцировку клеток карциномы человека через транскрипционную регуляцию *Alu*, чьи РНК-транскрипты могут подавлять гены плюрипотентности. Транскрипты, продуцируемые регулируемыеми AHR *Alu*-транспозонами, могут контролировать экспрессию стволовых генов *OCT4* и *NANOG* (необходимые для стволовых клеток и плюрипотентности) при дифференцировке раковых клеток. Контроль дискретных *Alu*-элементов специфическими транскрипционными факторами может обеспечить регуляцию работы генома при неоплазмах и помочь в борьбе с раком. Например, выявлен SINE-транспозон *B1-X35S*, который функционирует в качестве геномного инсультатора, блокирующего экспрессию генов-мишеней. С раком желудка ассоциированы lncРНК, такие как *CCAT1*, *GACAT1*, *H19* и *SUMO1P3*. В канцерогенез желудка вовлечены рiРНК – рiR-651/823 – эффективный диагностический биомаркер рака желудка в крови и желудочном соке. Согласно недавним исследованиям, рiРНК экспрессируются в неоплазмах человека и изменение их экспрессии играет роль в развитии рака. Выявлена дифференциальная экспрессия L1-специфических siРНК в широком спектре клеток рака молочной железы в сравнении с нормальной тканью. Гиперэкспрессия данных siРНК заметно подавляет эндогенную экспрессию L1 путем усиления метилирования ДНК в области промотора L1. Для сайленсинга экспрессии L1 в клетках рака молочной железы в эксперименте используется L1-специфичная эндо453 последовательность.

Выявлено, что микроРНК играют важную роль в туморогенезе, апоптозе, метастазах и химиорезистентности рака. Среди большого количества микроРНК, *miR-1* преимущественно подавляется почти во всех обследованных раковых опухолях человека и представляет собой перспективную мишень для противораковой терапии. Реэкспрессия *miR-1*

может подавлять пролиферацию раковых клеток, стимулируя апоптоз и возвращать чувствительность к лекарствам как *in vitro*, так и *in vivo*.

В недавних исследованиях был выявлен новый тип биоматериала, способный расщеплять специфические последовательности микроРНК – miR-специфические искусственные рибонуклеазы (miRNAзы). В частности, представлен каталитический пептид Ацетил-[(LeuArg)₂Gly]₂, ковалентно присоединенный к miR-нацеленному олигонуклеотиду, который может быть линейным или в виде шпильки. Одна из наиболее эффективных miRNAз показала специфическое ингибирование miR-21 в клетках лимфосаркомы, приводя к снижению пролиферативной активности. МикроРНК могут быть использованы в качестве биомаркеров рака, так как они присутствуют в крови и очень стабильны. В последнее время стало ясно, что в классификации и стратификации опухолей могут быть использованы данные оценки модуляции микроРНК – профили экспрессии микроРНК способны классифицировать опухоли на разных стадиях и провести различие между подгруппами больных с различной молекулярной патологией. Онкоассоциированные микроРНК могут представлять новую группу жизнеспособных мишеней для терапевтического воздействия – работы по их клиническому применению уже ведутся. В частности, достигнут успех в снижении уровня холестерина в плазме крови у приматов путем системного введения микроРНК-ингибитора¹⁰, что дает надежды на возможное применение подобного подхода в клинической онкологии. Выявлено, что *miR-137* может использоваться в качестве прогностического маркера у больных с гепатоцеллюлярной карциномой и служить потенциальной мишенью для элиминации стволовых раковых клетках. У больных с раком яичников высокие концентрации *miR-135a-3p* в сыворотке были в значительной степени связаны с благоприятным клиническим прогнозом. При раке яичников количество *miR-135a-3p* значительно ниже в сравнении с кистами яичников и нормой.

Кроме того, микроРНК перспективны для планирования лекарственной терапии злокачественных новообразований. В экспериментальных работах на клетках рака яичников показано, что повышенная экспрессия *miR-135a-3p* индуцировала лекарственную чувствительность к цисплатину и паклитакселу и подавляла пролиферацию клеток и рост опухоли ксенотрансплантата. Ресвератол, натуральный съедобный полифенольный фитоалексин, оказывает противоопухолевое действие при лимфолейкозе, за счет ингибирования *miR-196b/miR-1290*, при этом вызывая антипролиферативный эффект, остановку клеточного цикла, апоптоз и ингибирование миграции. При этом *miR-196b/miR-1290* непосредственно связаны с 3'-UTR областью мРНК гена *IGFBP3* (белка связывания инсулиноподобного фактора роста). Новый класс противоопухолевых агентов представлен онколитическими аденовирусами. В восприимчивости клеток к репликации вирусов важную роль играют микроРНК, тогда как аденовирусная инфекция обычно снижает экспрессию микроРНК. Показано, что *miR-26b* может усиливать опосредованную аденовирусом гибель клеток, способствуя распространению онколитических

вирусов в клеточных линиях рака простаты. В связи с этим *miR-26b* может быть использована в комбинации с онколитическим аденовирусом.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Термин «эпигенетика»: история возникновения. Современные представления.
2. Эпигенетическая регуляция онтогенеза. Основная характеристика..
3. Эпигенетические феномены. Эффект положения, парамутация, трансекция, прионизация.

Основная литература

1. Медицинская генетика: национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>
2. Давыдов, М. И. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 920 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>