

# Молекулярный патогенез и механизмы канцерогенеза рака щитовидной железы

Выполнила студентка 5 курса  
лечебного факультета  
512 группы  
Каурцева А. С.

Пермь, 2017

# Актуальность

Около 90% опухолей эндокринной системы  
<2% от всех опухолей человека

Выживаемость колеблется от 5-летней  
>97% до 4-месячной в зависимости от  
гистологического типа

Частые рецидивы

Тип опухоли	Тип клеток	Распространенность, %	Лечение и прогноз	Характеристика
Папиллярный рак ЩЖ	фолликулярные	80-85	Тиреоидэктомия, абляция радиоактивным иодом в некоторых случаях Хороший прогноз	Хорошо дифференцированный, папиллярные структуры, ядерные изменения
Фолликулярный рак ЩЖ	фолликулярные	10-15		Хорошо дифференцированный, гиперклеточные, микрофолликулярные структуры без ядерных изменений
Низкодифференцированный рак ЩЖ	фолликулярные	5-10	Абляция радиоактивным иодом, химиотерапия, паллиативная терапия Плохой прогноз	Низкодифференцированный, промежуточная агрессивность
Апластический рак ЩЖ	Фолликулярные	2-3		Недифференцированный, ↑ агрессивность, ↑ летальность
Медуллярный рак ЩЖ	Парафолликулярные	2-3	Лучевая, химиотерапия, хирургическое	Промежуточная агрессивность, ↑ склонность к

Мутация	Тип опухоли	Распространенность, %	Первичные сигнальные пути	Функциональные влияния
<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	CPTC	45	MAPK	Активация; стимулирование опухолевого генеза, инвазии, метастазов, рецидивы и смертность
	FVPTC	15		
	TCPTC	80–100		
	ATC	25		
<i>HRAS, KRAS, NRAS</i>	FTA	20–25	MAPK and PI3K–AKT	Активация; стимулирование опухолевого генеза, инвазии и метастазирования
<i>PTEN</i> (mutation)	FTC	30–45	PI3K–AKT	Активирование пути PI3K; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
	FVPTC	30–45		
	PDTC	20–40		
	ATC	20–30		
	FTA	0		
<i>PTEN</i> (deletion)	FTC	10–15	PI3K–AKT	Активирование пути PI3K; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
	ATC	10–20		
	PTC	1–2		
	FTC	30		
<i>PIK3CA</i>	FTA	0–5	PI3K–AKT	Активация; стимулирование опухолевого генеза и инвазивности
<i>AKT1</i>	FTC	5–15	PI3K–AKT	Не известно. Вероятно, способствует метастазированию
	ATC	15–25		
	PTC	1–2		
	Metastatic cancer	15		
<i>CTNNB1</i>	PDTC	25	WNT– $\beta$ -catenin	Активация; стимулирование прогрессирования опухоли
TP53	ATC	60–65	p53-coupled pathways	Инактивация; стимулирование прогрессирования опухоли
	PDTC	25		
IDH1	ATC	70–80	IDH1-associated metabolic pathways	Инактивация; влияние на опухоли неясно
	FTC	5–25		

# BRAF

Серин-треониновая киназа

Мутация BRAF V600E

Точечные мутации в BRAF →

конститутивная ↑ киназы и ↑ пути MAPK +  
потеря отрицательной обратной связи

✓ агрессивность

# RAS

ГТФаза, предающая сигналы от тирозинкиназных рецепторов по путям MAPK и PI3K-AKT

3 изоформы – HRAS, KRAS, NRAS

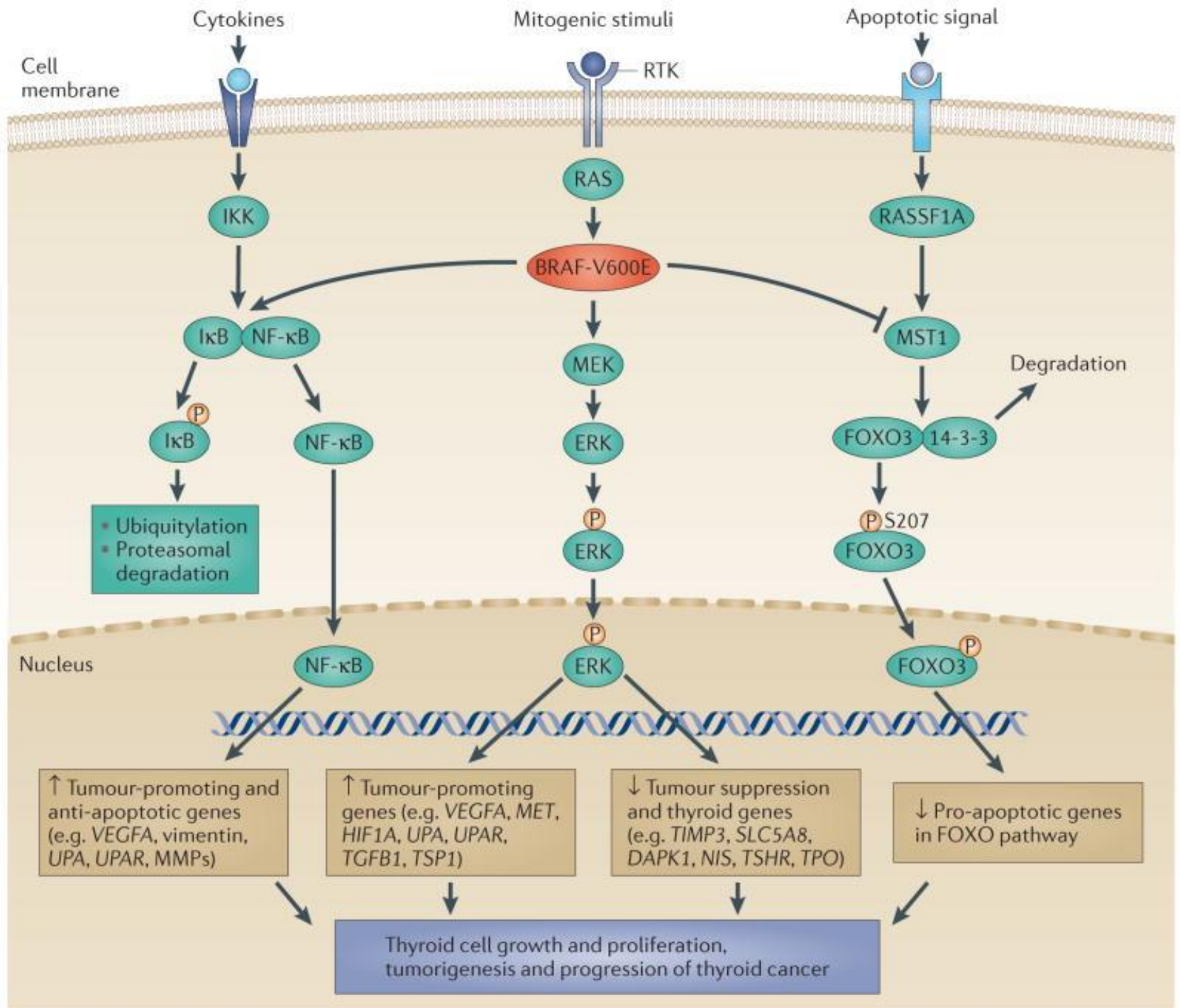
# PTEN

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

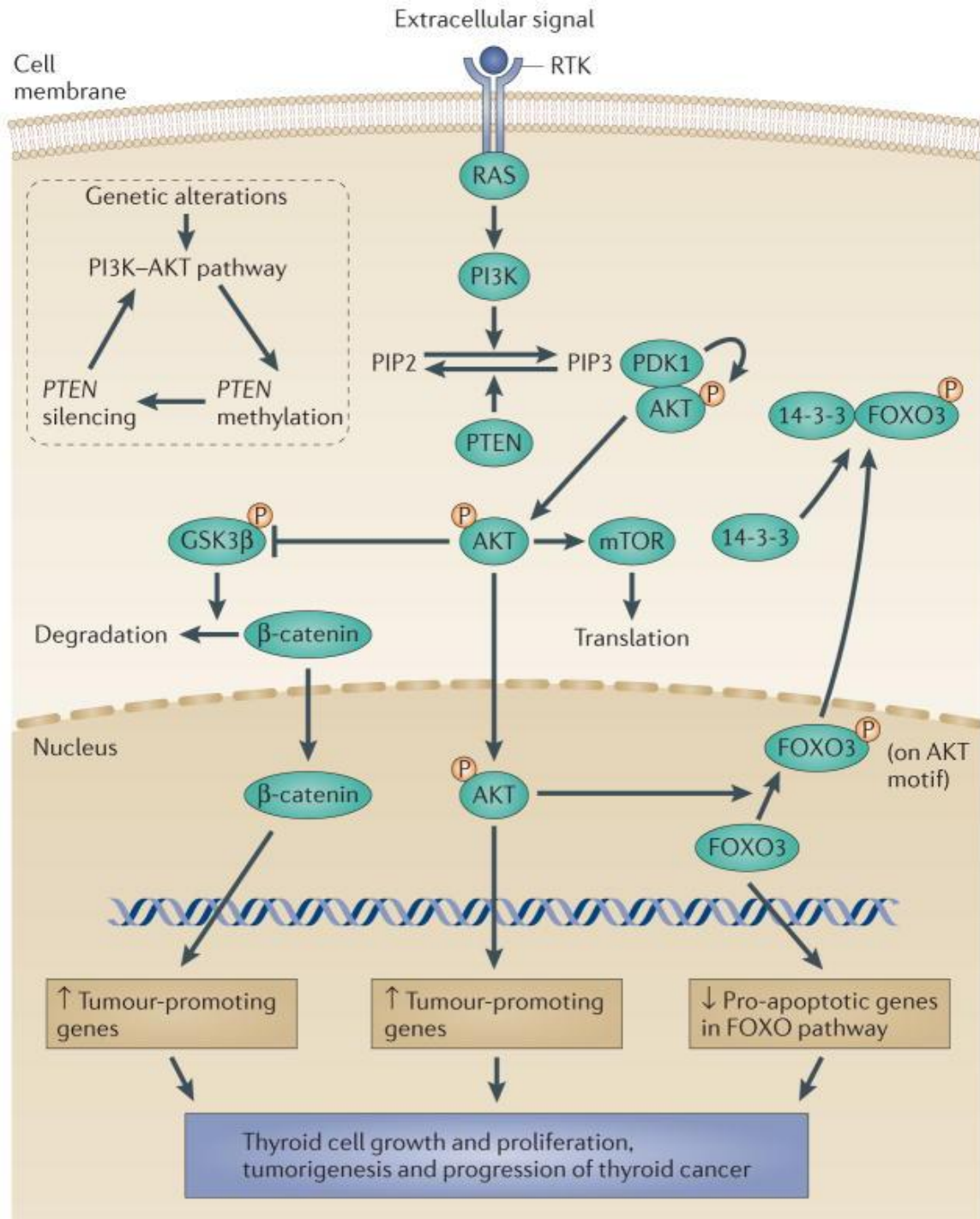
# Сигнальные пути

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

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

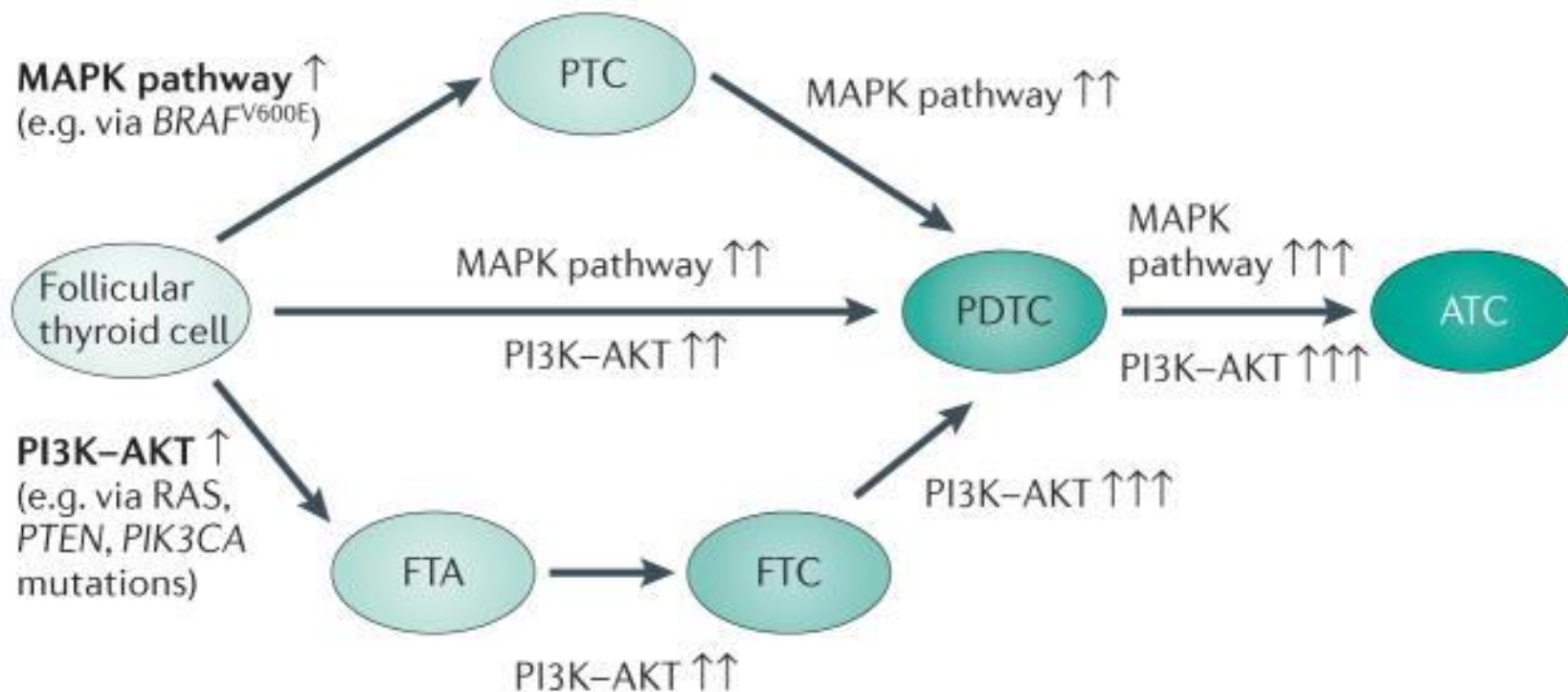






# Вместе мы можем больше

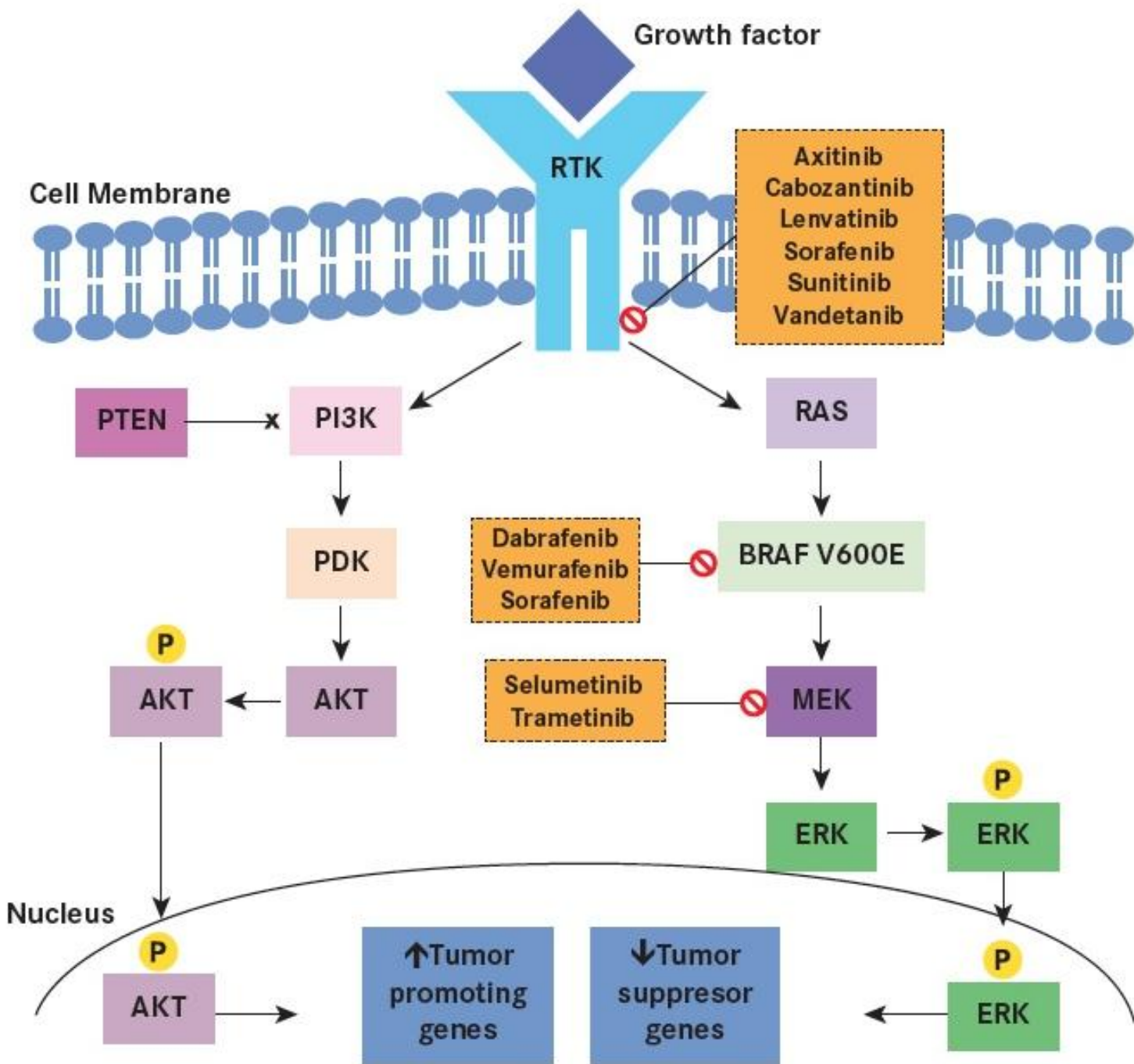
Модель прогрессирования канцерогенеза ЩЖ, обусловленного путями MAPK и PI3K-AKT



# Аберрантное метилирование ГЕНОВ

Мутация *BRAF*<sup>V600E</sup> → супрессия tissue inhibitor of metalloproteinases 3 (*TIMP3*), death-associated protein kinase 1 (*DAPK1*), retinoic acid receptor-β (*RARB*)

Метилирование *PTEN* → невозможность прекратить передачу сигналов PI3K-AKT



# Микроокружение опухоли

## Клеточное

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

## Неклеточное

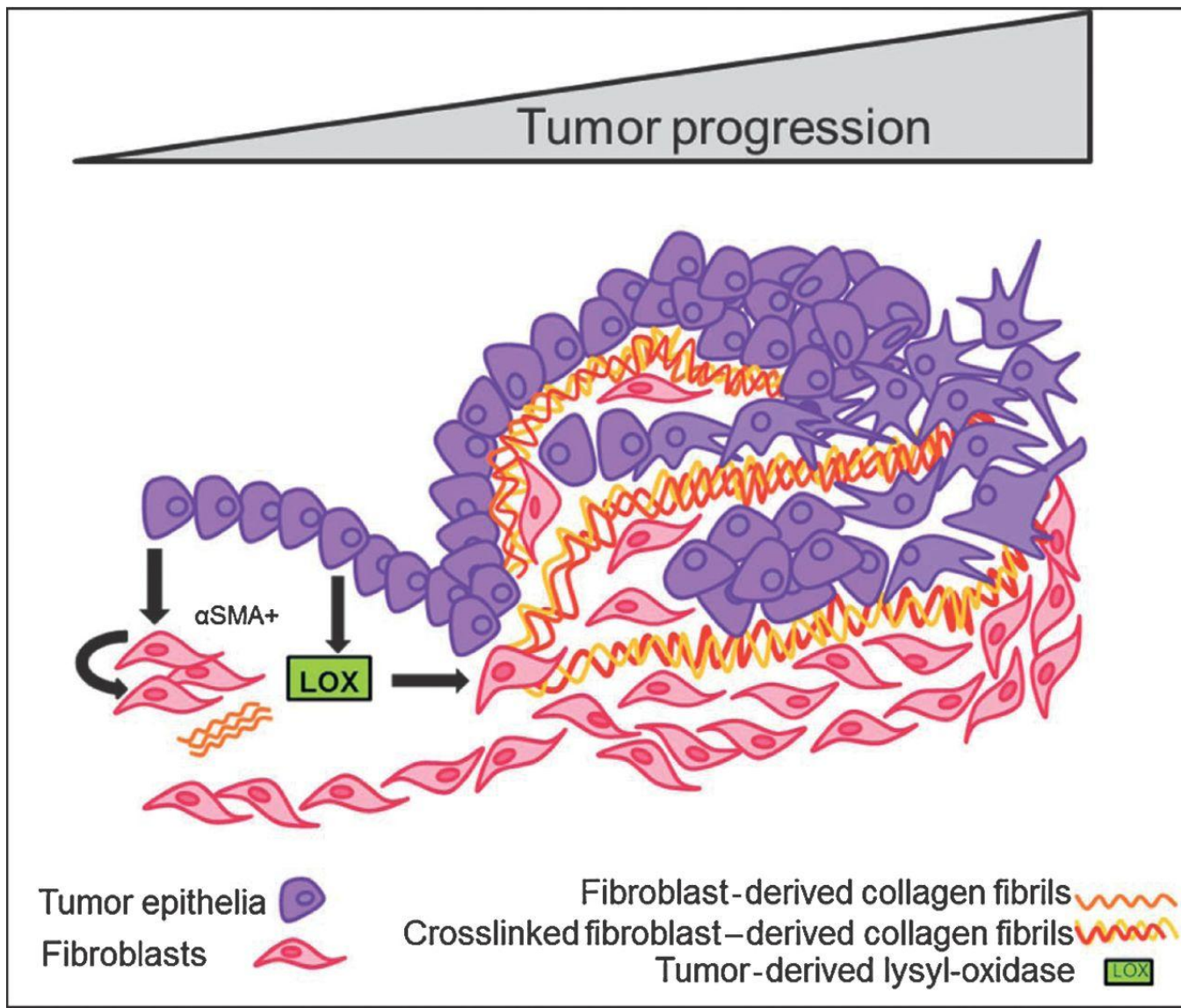
- Белки внеклеточного матрикса (коллаген типа 1 Col1, лизилоксидаза Lox)

# Микроокружение опухоли

Активация RAS → ↑ инфильтрация  
иммунными клетками, воспаление

BRAFV600E индуцирует активацию  
фибробластов

# Микроокружение опухоли





Благодарю за внимание

