



Классификация и типы молекулярно- генетических маркеров в онкологии

Введение

Молекулярно-генетические маркеры играют ключевую роль в диагностике, лечении и мониторинге онкологических заболеваний. Они представляют собой специфичные изменения ДНК, РНК или белков, характерные для опухолевых клеток. Эти маркеры позволяют выявлять опухоли на ранних стадиях, определять чувствительность к терапии и оценивать риск рецидива заболевания.

Актуальность

Исследование молекулярно-генетических маркеров является важнейшим направлением современной онкологии. Это обусловлено несколькими ключевыми факторами:

Повышение точности диагностики:

- использование специфичных маркеров позволяет обнаруживать раковые клетки даже на начальных этапах развития болезни, значительно улучшая шансы пациентов на полное выздоровление.

Выбор персонализированной терапии:

- понимание особенностей конкретных генетических изменений помогает врачам подбирать индивидуальные схемы лечения, основанные на особенностях конкретного пациента.

Прогнозирование лечения заболевания:

- молекулярные маркеры помогают оценить вероятность рецидивов и прогрессирования болезни, позволяя своевременно принять профилактические меры.

Разработка новых лекарственных препаратов:

- выявление уникальных характеристик опухолей способствует созданию таргетных лекарств, воздействующих непосредственно на поражённые клетки.

Мутации генов BRCA1/BRCA2

- Мутации генов BRCA1 и BRCA2 являются одними из наиболее изученных факторов риска развития наследственных форм рака молочной железы и яичников. Эти гены кодируют белки, участвующие в репарации повреждений ДНК, поддержании стабильности генома и предотвращении накопления опасных мутаций.

Тип наследования:

- аутосомно-доминантный, что означает высокую вероятность передачи мутации детям от родителей.

Частота встречаемости:

- около 5–10% всех случаев рака груди связаны именно с этими мутациями.

Ассоциация с другими видами рака:

- помимо рака молочной железы и яичников, носители мутаций имеют повышенный риск развития рака поджелудочной железы, простаты и желудка.

Диагностика:

- выявление мутаций осуществляется методом секвенирования ДНК, что обеспечивает раннюю диагностику и возможность превентивных мер

Наличие мутации означает стопроцентную вероятность развития ассоциированного рака?

Нет, наличие мутации генов BRCA1 или BRCA2 не гарантирует 100%-ную вероятность развития рака. Однако оно существенно повышает этот риск по сравнению с общей популяцией.

У носителей мутации BRCA1 риск заболеть раком молочной железы составляет порядка 70%, а раком яичников — около 40%.

Для носителей мутации BRCA2 эти показатели составляют соответственно около 60% и 18%.

Мутации генов EGFR

EGFR (epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста, играющий важную роль в регуляции клеточного деления, выживания и миграции клеток. Мутации в гене EGFR часто встречаются в различных видах злокачественных новообразований, особенно в немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ).

• Типы мутаций EGFR:

Точечные мутации:

- чаще всего затрагивают экзоны 18–21, приводя к активации сигнального пути EGFR и усилению пролиферации клеток.

Делеции:

- потеря участка гена, что также ведет к постоянной активации рецептора.

Амплификация:

- увеличение числа копий гена, приводящее к повышенной продукции белка-рецептора.

Клиническая значимость мутаций EGFR

Обнаружение мутаций EGFR позволяет выбрать эффективную терапию, основанную на применении ингибиторов тирозинкиназ (например, эрлотиниб, осимертиниб), направленных на блокировку активности мутированного рецептора. Таким образом, пациенты с положительным статусом мутации EGFR получают больше шансов на успешное лечение и улучшение качества жизни.

Кроме того, знание статуса мутации EGFR влияет на выбор клинических испытаний и участие в программах целевой терапии, что расширяет доступ пациентов к новым методикам лечения.

Таким образом, исследование мутаций EGFR является важным этапом индивидуального подхода к лечению НМКРЛ и улучшает исходы для многих пациентов.

Современные методы диагностики мутации генов:

1. ПЦР-диагностика (полимеразная цепная реакция)

Метод заключается в многократном копировании определенного фрагмента ДНК с последующим детектированием мутаций путем сравнения полученных последовательностей с нормальным вариантом. Используется для обнаружения известных мутаций, характерных для определенных видов рака.

2. Sequencing (секвенирование)

Определение первичной структуры ДНК путем считывания последовательности нуклеотидов. **Наиболее распространенными методами являются:**

Sanger sequencing: традиционный метод, используемый для определения небольших областей ДНК.

NGS (next-generation sequencing): высокопроизводительное секвенирование, позволяющее одновременно анализировать тысячи генов и выявить редкие мутации.

3. FISH (fluorescence in situ hybridization)

Флуоресцентная гибридизация in situ применяется для визуализации хромосомных аномалий, таких как амплификации, делеции и транслокации.

4. Масс-спектрометрия

Используется для точного измерения массы молекул, что позволяет обнаруживать мутации, влияющие на структуру белков.

Изменение экспрессии генов:

Онкогены — гены, активирующие пролиферацию клеток
Около трети человеческих опухолей связано с изменениями в функционировании онкогенов, приводящими к бесконтрольному делению клеток. Рассмотрим три основных механизма, приводящих к активации онкогенов:

Основные механизмы активации онкогенов:

Амплификация генов:

- Увеличение количества копий гена приводит к избыточной выработке соответствующего белка, стимулирующего пролиферацию клеток. Примером служит ген HER2, чрезмерная экспрессия которого наблюдается в некоторых формах рака молочной железы.

Хромосомные перестройки:

- Перестановки сегментов хромосом приводят к появлению химерных генов, обладающих новыми функциями. Например, в лимфоме Беркитта происходят слияния между генами с-MYC и иммуноглобулинами, провоцируя быстрое размножение В-клеток.

Мутации промоторных областей:

- Замены нуклеотидов в регуляторных областях генов повышают активность транскрипции, увеличивая продукцию соответствующих белков. Так, мутации в промоторе гена KRAS усиливают передачу сигналов, ведущих к росту и выживанию клеток.

Гены-супрессоры опухолей

- Гены-супрессоры опухолей выполняют критически важные функции в организме, контролируя процессы клеточной пролиферации, апоптоза и поддержания целостности генома. Их повреждение или потеря функций способствуют развитию и прогрессии онкологических заболеваний.

- Примеры важнейших генов-супрессоров опухолей:

P53: ключевой белок, известный как "страж генома", регулирует цикл клеток и запускает апоптоз при повреждении ДНК.

RB1: контролирует переход клеток из G1-фазы в фазу синтеза ДНК, предотвращает несанкционированное деление.

PTEN: участвует в регуляции путей PI3K/Akt/mTOR, обеспечивающих нормальное функционирование клеток.

Функции генов-супрессоров опухолей:

Контроль клеточного цикла:

- супрессорные гены регулируют переход клеток из одной фазы клеточного цикла в другую, препятствуя неограниченному делению.

Апоптоз:

- индуцируют программируемую гибель поврежденных или атипичных клеток, защищая организм от формирования опухолей.

Устойчивость к стрессовым воздействиям:

- защищают клетки от повреждения ДНК и окислительного стресса, обеспечивая стабильность генома.

Поддержание нормальной архитектуры тканей:

- участвуют в формировании межклеточных контактов и адгезионных взаимодействий, предупреждая распространение опухолевых клеток.

Эпигенетика в онкологии:

Эпигенетика изучает обратимые химические модификации ДНК и гистонов, которые влияют на экспрессию генов без изменения самой последовательности ДНК. Эти модификации включают метилирование ДНК, ацетилирование и деацетилирование гистонов, а также модификацию микроРНК.

Значимость эпигенетики в развитии рака:

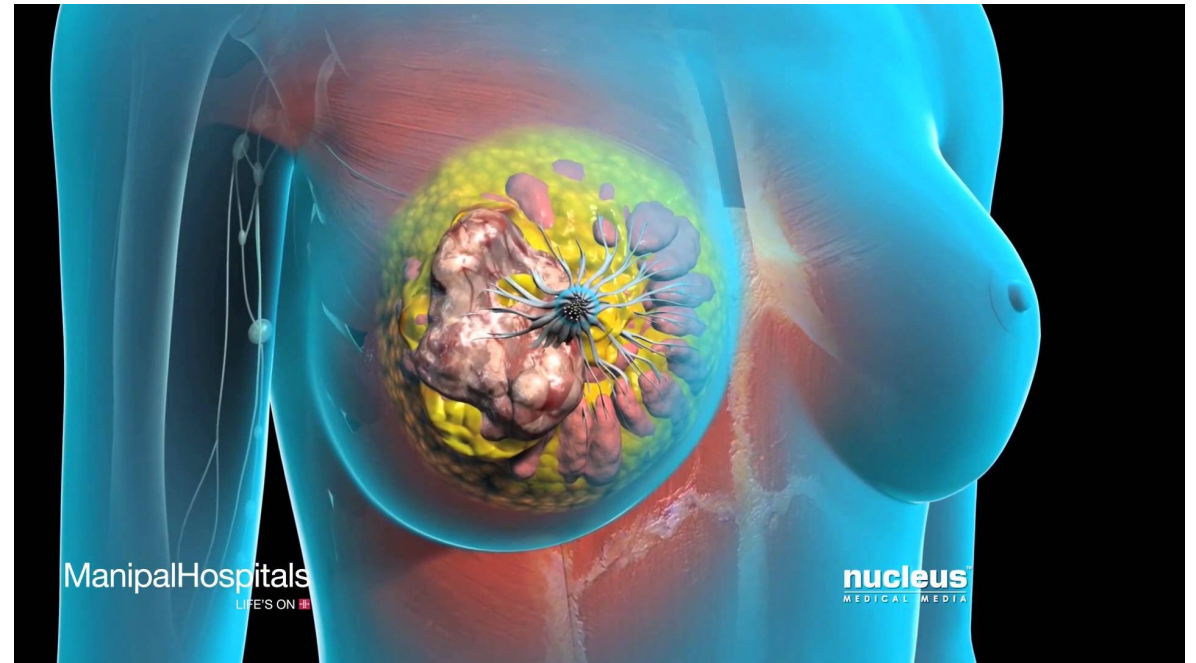
Метилирование ДНК: гиперметилирование промоторных регионов генов-супрессоров опухолей приводит к их выключению, что способствует развитию рака.

Модификация гистонов: нарушение баланса между ацетилированием и деацетилированием гистонов может приводить к изменению экспрессии ключевых генов, участвующих в контроле клеточного цикла и апоптозе.

Роль микроРНК: некоторые микроРНК способны подавлять экспрессию онкогенов или наоборот активировать гены-супрессоры опухолей, влияя на поведение раковых клеток.

Диагностика различных видов рака: рак молочной железы

- Рак молочной железы (РМЖ) — одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин. По статистике, каждая восьмая женщина сталкивается с диагнозом РМЖ в течение своей жизни. Несмотря на серьёзность проблемы, современные достижения медицины позволяют успешно лечить многие формы заболевания, особенно при раннем обнаружении.



Основные онкомаркеры, используемые в диагностике рака молочной железы:

CA15-3:



☐ один из наиболее распространенных онкомаркеров, применяемый для оценки распространения метастазов и контроля за течением заболевания;

☐ Нормальное значение: менее 30 Ед/мл.

☐ Увеличение показателя свыше нормы свидетельствует о возможном наличии злокачественной опухоли.

HER2:



☐ белок, связанный с высокой агрессивностью и плохим прогнозом заболевания;

☐ Определение проводится путём иммуноферментного анализа (ИФА) или полимеразной цепной реакции (ПЦР);

☐ Положительный статус HER2 требует назначения специальных препаратов (например, герцептина);

Основные онкомаркеры, используемые в диагностике рака молочной железы:

Tumor M2-PK (TuM2-PK):



☐ маркер гипоксии и ангиогенеза, характеризующий скорость роста опухоли;

☐ Превышение референсных значений (более 11 мкг/л) может свидетельствовать о неблагоприятном течении заболевания.

Cancer Antigen 125 (CA 125):



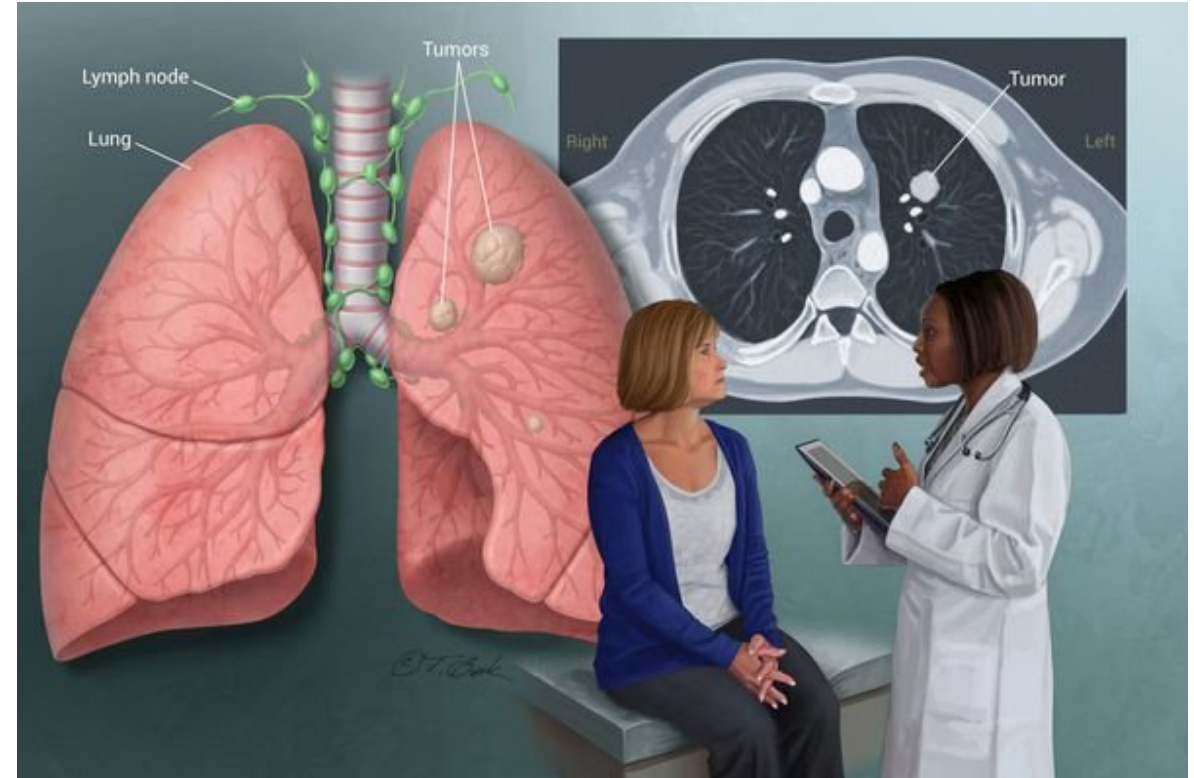
☐ хотя чаще ассоциируется с раком яичников, иногда повышен при метастатическом раке молочной железы;

☐ Норма: ниже 35 Ед/мл;

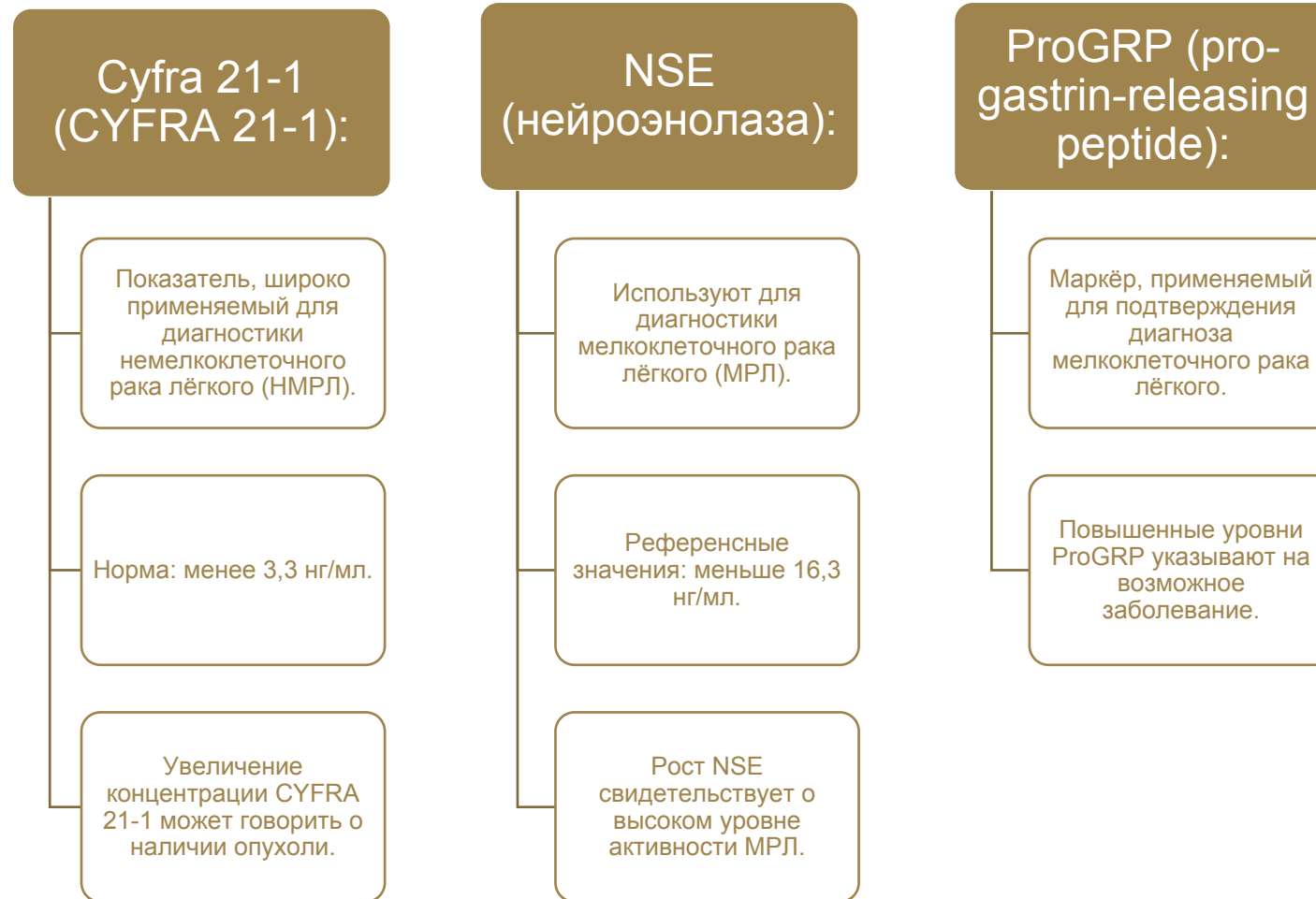
☐ Повышенный показатель может указывать на активное течение заболевания.

Диагностика различных видов рака: рак легких

- Рак лёгкого (Lung cancer) — это злокачественное новообразование органов дыхания, возникающее из бронхиального эпителия, который выстилает воздухоносные пути нижних отделов респираторной системы.



Основные онкомаркеры, используемые в диагностике рака легкого:



Диагностика различных видов рака: колоректальный рак

- Колоректальный рак – группа злокачественных новообразований эпителиального происхождения, расположенных в области толстой кишки и анального канала. Является одной из самых часто встречающихся форм рака. Составляет почти 10% от общего количества диагностированных случаев злокачественных эпителиальных опухолей во всем мире. Распространенность колоректального рака в различных географических зонах сильно различается. Самая высокая заболеваемость выявляется в США, Австралии и странах Западной Европы.



Основные онкомаркеры, используемые в диагностике колоректального рака:

Carcinoembryonic antigen (CEA):

- Один из наиболее значимых онкомаркеров, использующихся для диагностики и наблюдения за лечением колоректального рака.
- Норма: менее 5 нг/мл.
- Значительное превышение нормы (особенно > 10 нг/мл) может указывать на наличие активного процесса или рецидива.

CA 19-9:

- Еще один маркер, применяемый в комплексе с CEA для мониторинга динамики заболевания.
- Уровень CA 19-9 может повыситься при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, но значительное повышение вместе с повышенным уровнем CEA увеличивает подозрения на колоректальный рак.

Chromogranin A (CgA):

- Этот маркер используют реже, но он может оказаться полезным при карциноидах толстой кишки, особенно при диффузных опухолях.
- Его концентрация повышается при активации эндокринных клеток кишечника.

Oncofetal antigens (FAP):

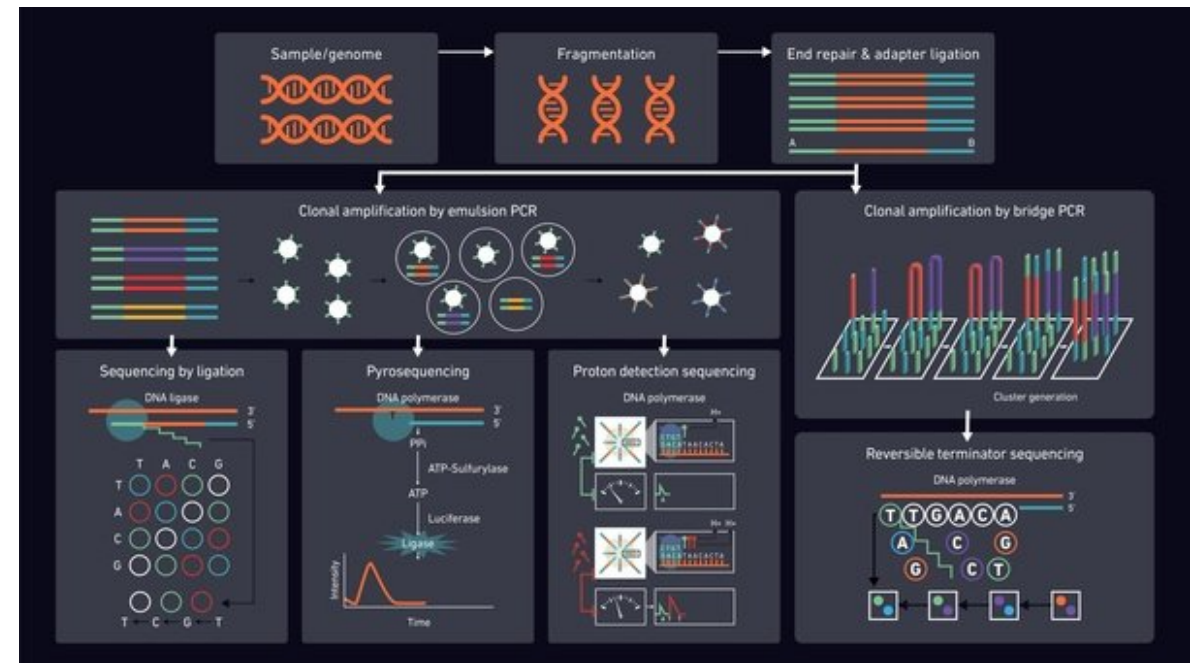
- Некоторые исследования показывают связь с наличием фетальных антител, которые появляются при росте эмбриона и вновь начинают секретироваться при образовании опухолей.

Важно!

Повышение концентрации указанных в предыдущих слайдах онкомаркеров не всегда означает, что у пациента обнаружен рак. Только комплексный подход, включающий клинический осмотр, инструментальную диагностику (УЗИ, МРТ, КТ, колоноскопия при подозрении на рак кишечника) и гистологический анализ, позволяет поставить точный диагноз и начать адекватное лечение.

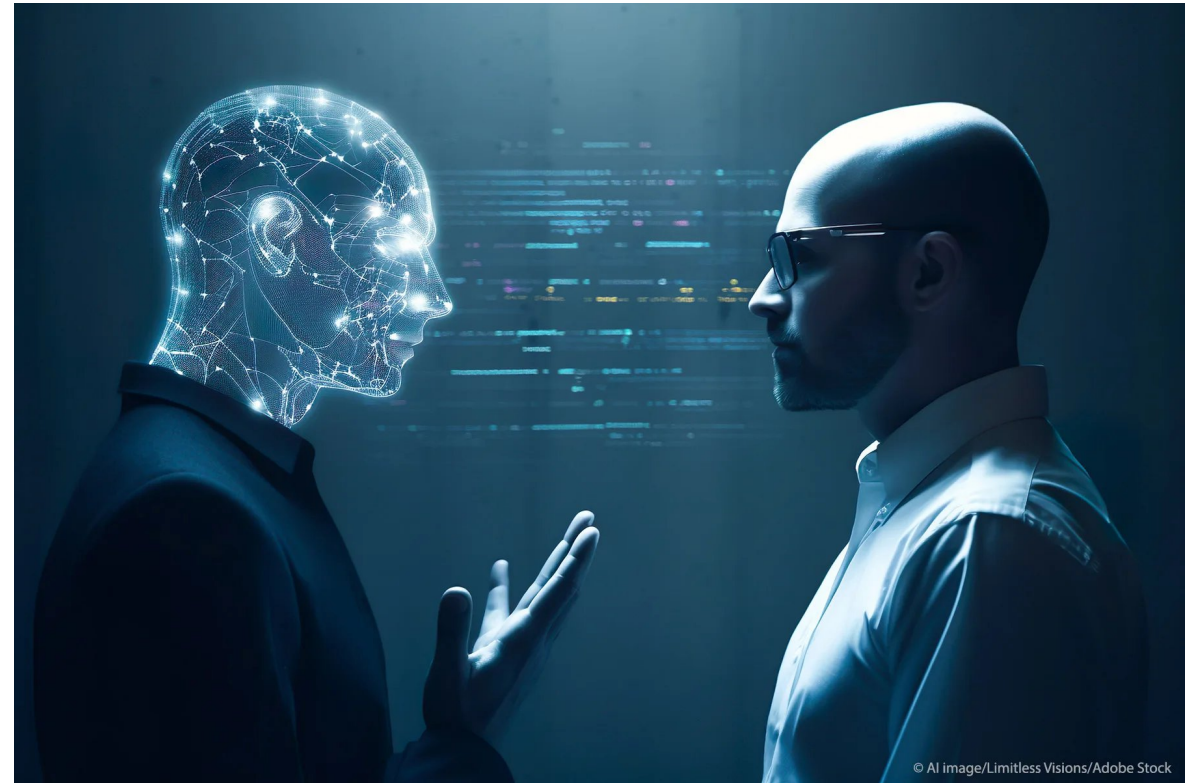
Направления развития молекулярно-генетической диагностики рака: интеграция данных

- Современная наука генерирует огромные объемы данных благодаря использованию технологий next-generation sequencing (NGS), протеомики и метаболомики. Основная задача ближайшего будущего — интеграция этих разнородных источников информации для построения целостной картины биологии каждой отдельной опухоли. Объединяя геномные, транскриптомные, протеомные и метаболомные профили, ученые смогут создать модели, позволяющие предсказывать реакцию каждого пациента на определенную терапию.



Направления развития молекулярно-генетической диагностики рака: искусственный интеллект

- Применение алгоритмов машинного обучения и глубокого обучения обещает революционизировать диагностику и лечение рака. AI-технологии позволят автоматически интерпретировать сложные данные и помогать клиницистам принимать решения относительно оптимальной стратегии лечения. Возможности ИИ включают распознавание образов (анализ изображений тканей), обработку медицинских записей и подбор наилучших комбинаций химиотерапии, хирургии и таргетной терапии индивидуально для каждого случая.



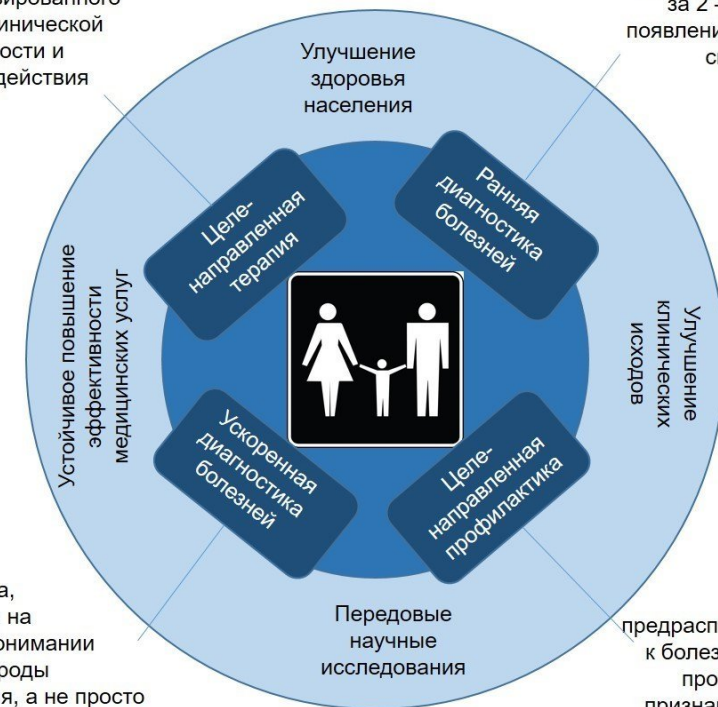
Направления развития молекулярно-генетической диагностики рака: персонализированная медицина

- Развитие персонализированных подходов становится главным трендом в онкологии. Вместо универсальной терапии врачи будут ориентироваться на уникальные характеристики опухоли каждого пациента, используя новейшие биотехнологические инструменты, такие как CRISPR/Cas9 и CAR-T-клетки. Уже сейчас проводятся клинические испытания, демонстрирующие значительные успехи в создании индивидуальных вакцин и клеточных терапий, нацеленных на уничтожение уникально маркированных опухолевых клеток.

ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Рациональное лечение болезней на основе персонализированного анализа клинической эффективности и побочного действия лекарств

Болезни диагностируются за 2 – 8 лет до появления первых симптомов



Диагностика, основанная на глубоком понимании причин природы заболевания, а не просто комплекса симптомов

Маркеры предрасположенности к болезням и других прогностических признаков будущего течения болезни

Спасибо за внимание!