

Задачи по теме: Фенотип злокачественной клетки

№1. Представьте решение задачи с пояснениями.

Верно ли приведены механизмы и последовательность процессов при развитии устойчивости злокачественной клетки к апоптозу:

ишемия → мутация гена p53 → утрата функции белка p53 → активация проапоптотических белков семейства Bcl-2 (Bax, Bak) → повышение проницаемости митохондриальных мембран → выход цитохрома c → активация каспаз → гибель клетки?

Представьте свою версию правильной последовательности событий, объясняющую, почему злокачественные клетки избегают апоптоза.

№2. Представьте решение задачи с пояснениями.

Верно ли приведены свойства злокачественной клетки в соответствии с концепцией "Hallmarks of Cancer" (признаки рака):

автономные сигналы роста → ингибирование онкогенов → активация генов-супрессоров опухолей → укорочение теломер → ограниченное количество делений → подавление ангиогенеза → утрата способности к метастазированию → активация иммунного ответа против опухоли?

Представьте правильную последовательность и механизмы приобретения признаков злокачественной клетки.

№3. Ознакомьтесь со статьями по теме "Hallmarks of Cancer"

Рекомендуемая литература: Hanahan D., Weinberg R.A. "Hallmarks of cancer: the next generation" // Cell. 2011. Vol. 144. P. 646–674.

Доступна по адресу: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013> или [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(11\)00127-9](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(11)00127-9)

Также можно использовать: https://www.epfl.ch/labs/hanahan-lab/wp-content/uploads/2019/02/HanahanWeinberg-CH_2-Oncology-DeVita2014.pdf

Ответьте на следующие вопросы:

- **Какие основные признаки (hallmarks) характеризуют фенотип злокачественной клетки согласно современным представлениям?** Перечислите как минимум 8 ключевых признаков и кратко опишите каждый из них.
- **Что такое "поддержание пролиферативной сигнализации" (sustaining proliferative signaling) и какие молекулярные механизмы лежат в основе этого признака?** Приведите примеры онкогенов (например, RAS, EGFR, MYC), участвующих в этом процессе.
- **Как злокачественные клетки избегают действия супрессоров роста?** Объясните роль генов-супрессоров опухолей (RB, p53) в регуляции клеточного цикла и механизмы их инактивации при онкогенезе.
- **Каким образом злокачественные клетки приобретают устойчивость к апоптозу?** Опишите роль белков семейства Bcl-2 (Bcl-2, Bcl-xL, Bax, Bak), каспаз и белка p53 в регуляции программируемой клеточной гибели.
- **Что такое репликативное бессмертие (replicative immortality) и какова роль теломер и теломеразы в его достижении злокачественными клетками?** Объясните феномен кризиса теломер и механизмы его преодоления.
- **Каким образом злокачественные опухоли индуцируют ангиогенез?** Опишите роль факторов роста (VEGF, FGF) и сигнальных путей в формировании опухолевого неоваскулярогенеза. Почему опухолевые сосуды отличаются от нормальных?
- **Как злокачественные клетки активируют программы инвазии и метастазирования?** Объясните роль эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) в этом процессе.
- **Какое клиническое значение имеет понимание фенотипа злокачественной клетки для разработки таргетной терапии?** Приведите примеры препаратов, направленных на различные hallmarks рака (например, ингибиторы тирозинкиназ, антиангиогенные препараты, ингибиторы контрольных точек иммунитета).

№4. Ознакомьтесь со статьей об апоптозе и раковых клетках

Рекомендуемая литература:

- <https://cyberleninka.ru/article/n/apoptoz-geny-i-belki/viewer>
- Статьи по теме "механизмы устойчивости раковых клеток к апоптозу"
- <https://www.rscf.ru/news/medicine/uchenye-utochnili-mekhanizm-gibeli-rakovykh-kletok/>
- <https://rscf.ru/news/biology/bolshe-vozdukha/>

Ответьте на следующие вопросы:

- **Какие внешние и внутренние пути индукции апоптоза существуют в клетке?** Опишите рецептор-зависимый (extrinsic) и митохондриальный (intrinsic) пути апоптоза, включая ключевые молекулы каждого пути.

• **Какова роль белка p53 как "стража генома" в регуляции апоптоза при повреждении ДНК?**

Объясните, как мутации p53 способствуют развитию злокачественных опухолей и почему p53 называют наиболее часто мутирующим геном при раке.

• **Как взаимодействуют проапоптотические (Bax, Bak, Bid, Puma, Noxa) и антиапоптотические (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) белки семейства Bcl-2 в регуляции проницаемости митохондриальных мембран?** Опишите механизм образования пор в митохондриальной мембране и выхода цитохрома c.

• **Какую роль играют каспазы в реализации программы апоптоза?** Объясните различия между инициаторными (каспазы-8, -9, -2) и эффекторными (каспазы-3, -7) каспазами. Как происходит активация каспазного каскада?

• **Какие механизмы используют злокачественные клетки для избегания апоптоза?**

Приведите примеры молекулярных изменений:

- Мутации генов апоптоза (p53, Bax)
- Сверхэкспрессия антиапоптотических белков (Bcl-2, Bcl-xL)
- Нарушение путей передачи сигналов рецепторов смерти
- Активация ингибиторов апоптоза (IAP-белки)

• **Как недостаток кислорода (гипоксия) в опухоли влияет на устойчивость раковых клеток к апоптозу?** Объясните роль фактора HIF-1 α и других адаптивных механизмов. Почему в условиях гипоксии снижается синтез проапоптотических белков?

• **Какое практическое значение имеет понимание механизмов устойчивости к апоптозу для разработки противоопухолевой терапии?** Приведите примеры препаратов, направленных на восстановление апоптоза в раковых клетках:

- BH3-миметики (венетоклакс, навитоклакс) — ингибиторы Bcl-2
- Ингибиторы IAP
- Активаторы p53 или препараты, обходящие мутантный p53
- Препараты, индуцирующие повреждение ДНК (цисплатин, доксорубицин)

Примечание: При подготовке ответов используйте научную литературу, учебники по молекулярной онкологии и современные обзоры. Рекомендуется проанализировать взаимосвязь между различными признаками злокачественной клетки и понять, как они способствуют прогрессии опухоли.