

Наследственность и канцерогенеза

Т Е Р А Т О Г Е Н

Агент, който причинява трайна промяна в структурата или функцията на организма при **експозиция** по време на **ембрионалното** или **фетално развитие**

- ▶ раним период - между 2 и 10 седмица след концепция
- ▶ 10% от причините за малформации
- ▶ има неясен или малко известен механизъм на увреда
- ▶ не довежда до наследствена промяна

МУТАГЕН

Агент, който може да индуцира **промени в генетичния материал** (ДНК / хромозома) на **една** клетка и да доведе до наследствено заболяване (засягане на гамети) или рак (засягане на соматични клетки)

- ▶ по всяко време на живота на индивида
- ▶ може да има тератогенен ефект
- ▶ рядко се идентифицира като причина за малформации

КАРЦИНОГЕН

Физичен или химичен агент, който индуцира **развитие на рак**

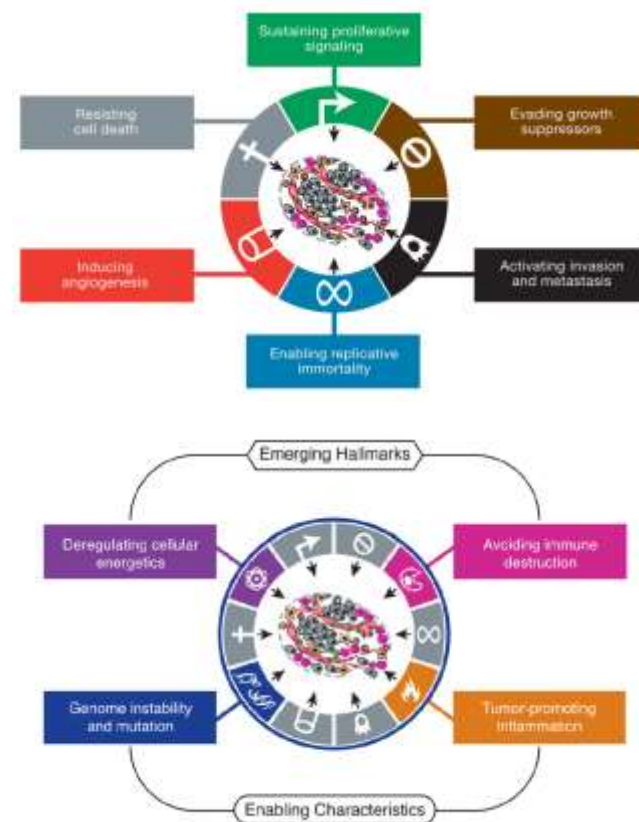
Множество идентифицирани **мутагени** представляват мощни **карциногени** (ракът се смята за резултат от мутационни събития)

Ракът като микроеволюционен процес

- ▶ Еволюционните процеси оперират не само на организмово равнище **НО** също и на клетъчно равнище!
- ▶ За еволюционен процес са необходими само репродукция (копиране), вариация (мутации) и (естествен) отбор!
- ▶ Естествен отбор: $\max \text{ **FITNESS = REPRODUCTION} \times \text{ **SURVIVAL** }**$
- ▶ В многоклетъчните организми фитнесът на клетъчно ниво е субмаксимален и е подчинен на организмовата програма
- ▶ Еволюцията на клетъчно равнище неизбежно води до рак!

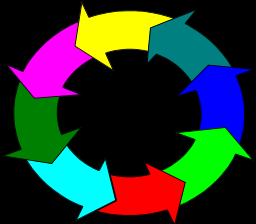
Основни характеристики на рака

- ▶ Продължителен пролиферативен сигнал
- ▶ Избягване на растежното потискане
- ▶ Избягване на програмирана клетъчна смърт
- ▶ Придобиване на репликативна безсмъртност
- ▶ Индуциране на ангиогенеза
- ▶ Придобиване на инвазивност и метастазирание
- ▶ Репрограмиране на енергийния метаболизъм
- ▶ Избягване на имунно унищожение



Наследственост и канцерогенеза

Неоплазия - процес на възникване на абнормна тъкан, развиваща се извън нормалните механизми за клетъчен контрол: **растеж, делене, диференциация, клетъчна смърт**

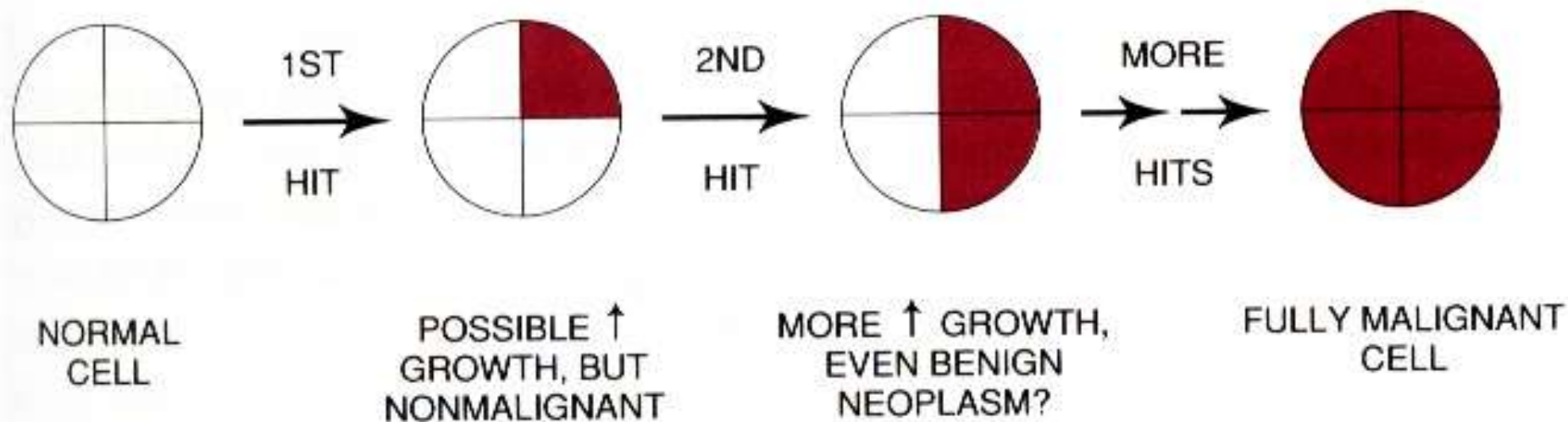


1. Клонална природа - всички неопластични клетки произлизат от **един** абнормен прародител

2. Многостъпален процес - **множество** независими събития в една клетъчна линия

3. Мултифакторна етиология - най-често са включени както наследствени така и ненаследствени фактори водещи до **соматични** мутации

Диаграма на многостъпалния произход на рака



Поне **две** генетични събития са необходими за да придобие клетката неопластичен фенотип.

За **наследствена предиспозиция** към рак се мисли при изместване в диаграмата с една позиция надясно

Ракът като фенотип

Генетично предразположение към рак при унаследяване по Менделов тип - в 5%:

- *ракови синдроми* (рак - предиспозиращи синдроми)
- *често срещан рак* фамилен , най-често АД унаследяема податливост на често срещан рак

При **моногенна** наследствена предиспозиция към малигнена неоплазия:

- по - ранна възраст на изява
- тенденция към двустранност и/или мултифокалност
- двама членове (I, II) на **семейството** с един и същ рак
- един или няколко вида специфични неоплазии за всяко менделиращо състояние
- туморите не се отличават по вид или хистология
- наличие на други фенотипни отклонения (симптоми)



Ракът като **ГЕНОТИП**

Генетично заболяване - ракът е крайният продукт на ≥ 1 **соматични** мутации - ключова компонента на неопластичния процес

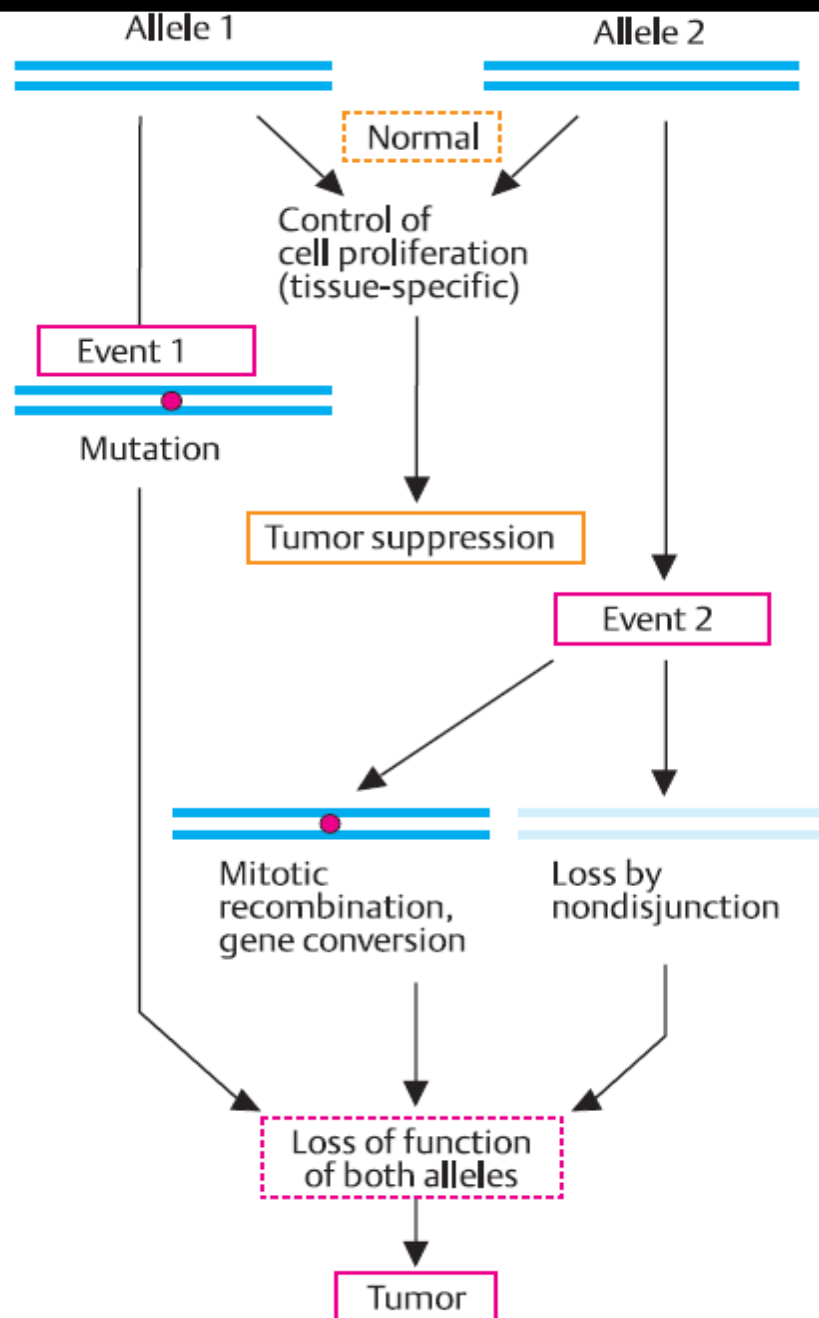
Мутациите (унаследени и придобити) засягат **3** типа гени участващи в нормалните механизми за клетъчен контрол

- **Тумор супресорни гени**
- **Онкогени**
- **ДНК репаративни гени**



Тумор супресорни гени

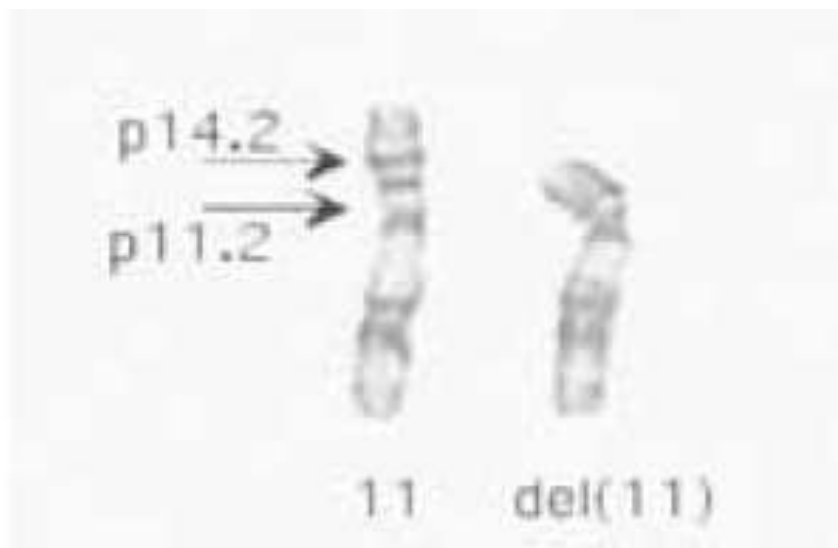
- Над **20 генни локуса** са идентифицирани
- Действат по механизма **“loss-of- function”** ефект т.е. мутация в гена води до загуба на нормалната функция на белтъчния продукт
- Разкриват се чрез **ефект на отсъствие**
- На ниво организъм те се унаследяват по доминантен начин, но на клетъчно ниво имат **рецесивен ефект** – необходими са 2 мутирани алела на гена за да се отключи неопластичен процес



A. Tumor suppressor gene

Примери на Тумор - Супресорни Гени и синдроми с тях

Ген	Хромозом локал.	Функция на генния продукт	Заболяване причинено от герминативна мутация
RB1	13q14	Cell cycle brake; binds to E2F	Retinoblastoma; osteosarcoma
AP	5q21	Interacts with β -catenin in Wnt signaling pathway	Familial adenomatous polyposis
NF1	17q11	Downregulates <i>ras</i> protein	Neurofibromatosis type 1
NF	22q12	Link between cell membrane proteins and cytoskeleton ?	Neurofibromatosis type 2
p53	17p13	Transcription factor; induces cell cycle arrest or apoptosis	Li-Fraumeni syndrome
VHL	3p25	Regulates transcriptional elongation	Von - Hippel Lindau disease (renal cancer)
WT1	11p13	Transcription factor	Wilms tumor
p16	9p21	CDK inhibitor	Familial melanoma
BRCA1	17q21	Interacts with RAD51 DNA repair protein	Familial breast/ovarian cancer
BRCA2	13q12	Interacts with RAD51 DNA repair protein	Familial breast cancer
AT	11q22	Cell cycle regulator; responds to DNA damage	Ataxia teleangiectasia



Deletion of chromosome 11 including band 11p13 is associated with Wilms tumour.

Identification of an interstitial deletion of chromosome 11 in such cases localised a susceptibility gene to chromosome 11p13. The Wilms tumour gene, *WT1*, at this locus has now been cloned and acts as a tumour suppressor gene, with loss of alleles on both chromosomes being detected in tumour tissue. A second locus at 11p15 has also been implicated in Wilms tumour. The insulin-like growth factor-2 gene (*IGF2*), is located at 11p15 and causes Beckwith–Wiedemann syndrome, an overgrowth syndrome predisposing to Wilms tumour. Children with hemihypertrophy are at increased risk of developing Wilms tumours and a recommendation has been made that they should be screened using ultrasound scans and abdominal palpation during childhood. A third gene predisposing to



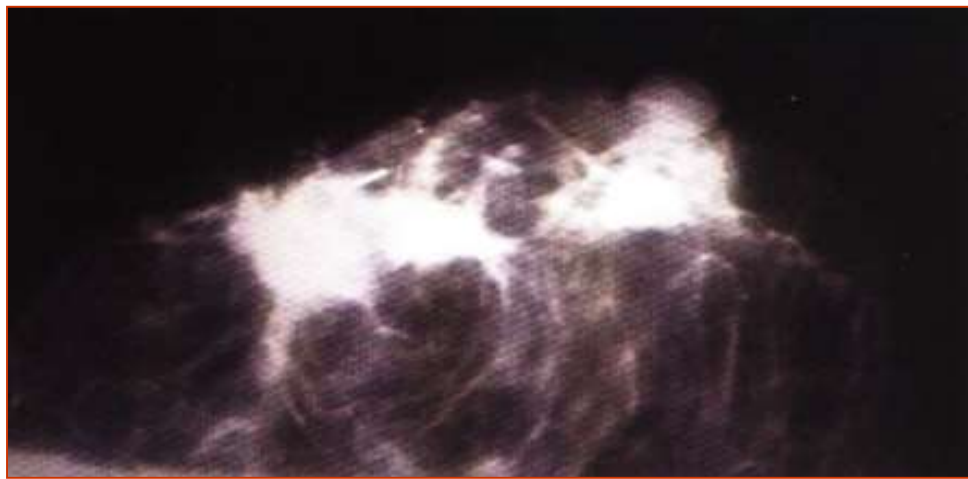
Figure 11.7 Pigmentation of lips in Peutz-Jehger syndrome



Figure 11.9 Renal carcinoma in horseshoe kidney on abdominal CT scan in von Hippel-Lindau disease



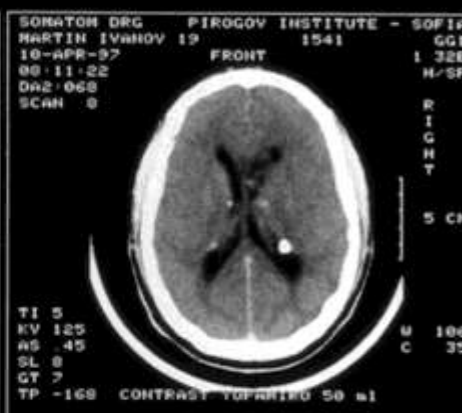
Figure 11.10 Multiple basal cell carcinomas in Gorlin syndrome (courtesy of professor Gareth Evans, Regional Genetic Service, St Mary's Hospital, Manchester)



Мамография на млечна жлеза при диагноза на рак на млечната жлеза: плътна неправилна маса с разклонения по посока на мамилата. Няколко калциеви отлагания като пясъчни зрънца (туморната маса и в заобикалящата тъкан)

Пациент с туберозна склероза





MRT е по-чувствителен метод за разкриване на тубери, кортикални и субкортикални лезии, но КАТ е по-добра за оценка на калций съдържащи субependимални гигантоклетъчни астроцитомии (нодули).

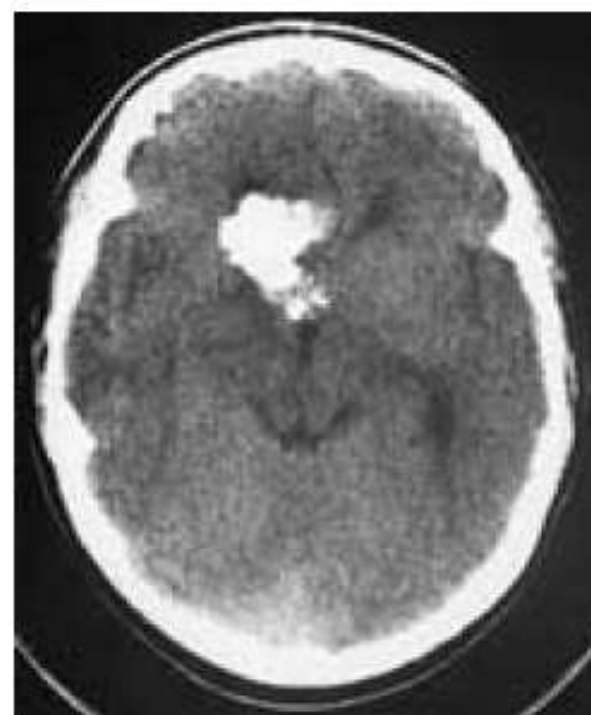
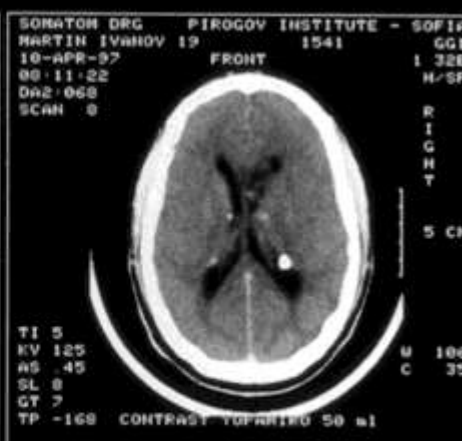
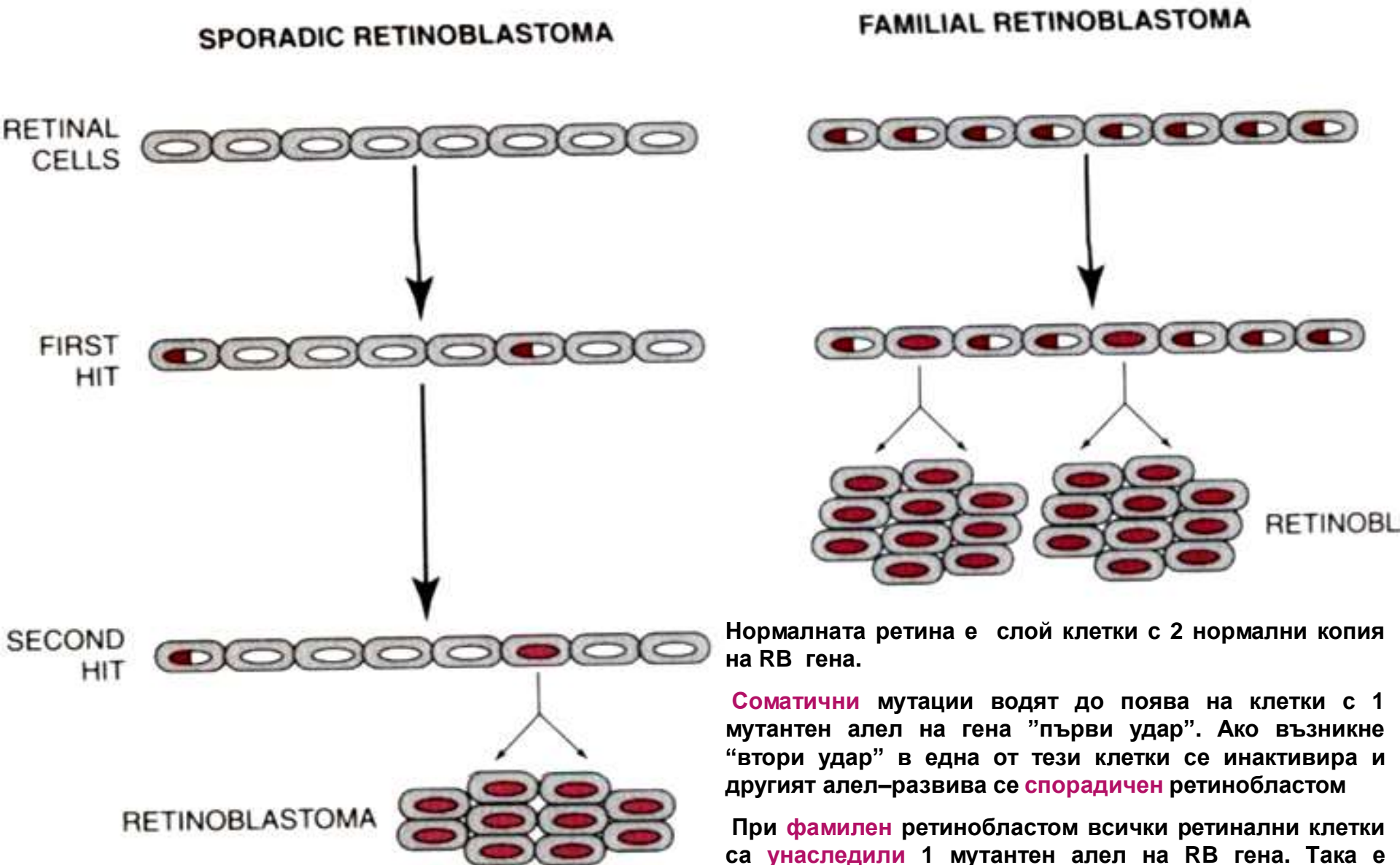


Figure 11.12 Heavily calcified intracranial hamartoma in tuberous sclerosis

Модел на Knudson за “2 удара” при туморогенеза на ретинобластома



Нормалната ретина е слой клетки с 2 нормални копия на RB гена.

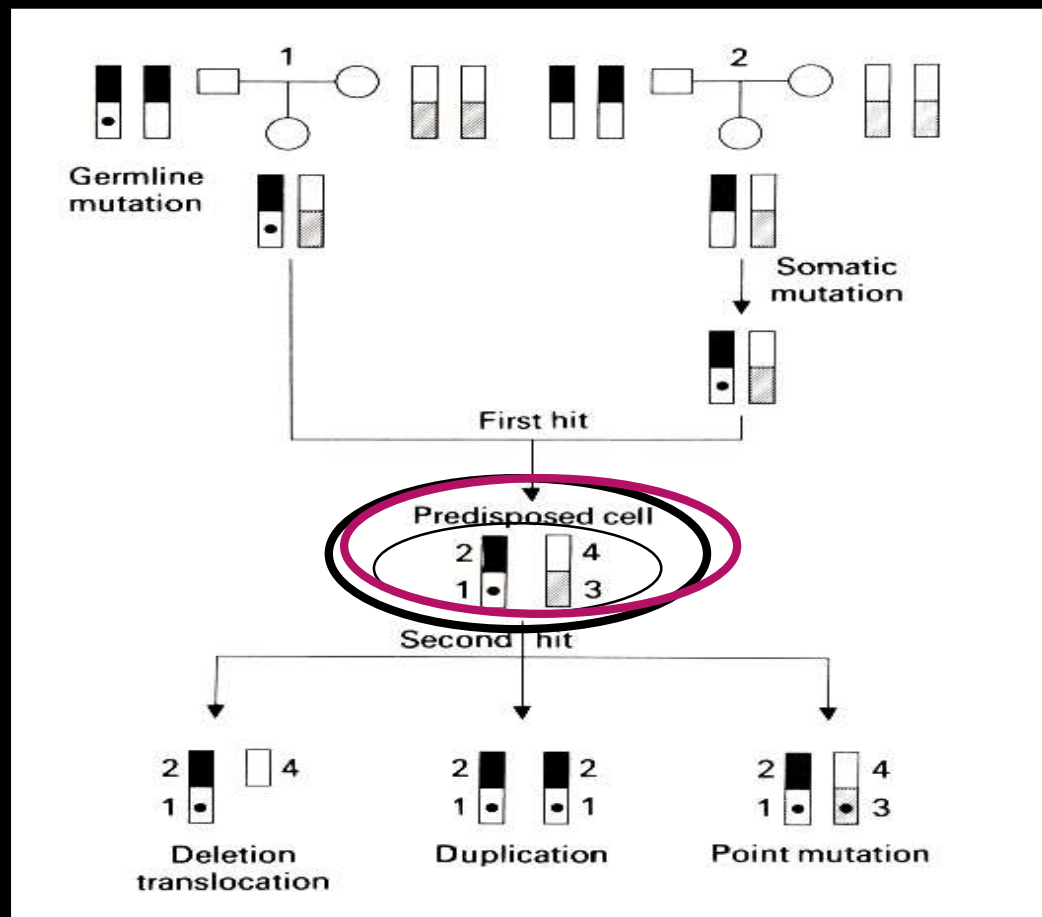
Соматични мутации водят до поява на клетки с 1 мутантен алел на гена "първи удар". Ако възникне "втори удар" в една от тези клетки се инактивира и другият алел – развива се **спорадичен** ретинобластом

При **фамилен** ретинобластом всички ретинални клетки са **унаследили** 1 мутантен алел на RB гена. Така е необходим само още 1 удар - вторият.

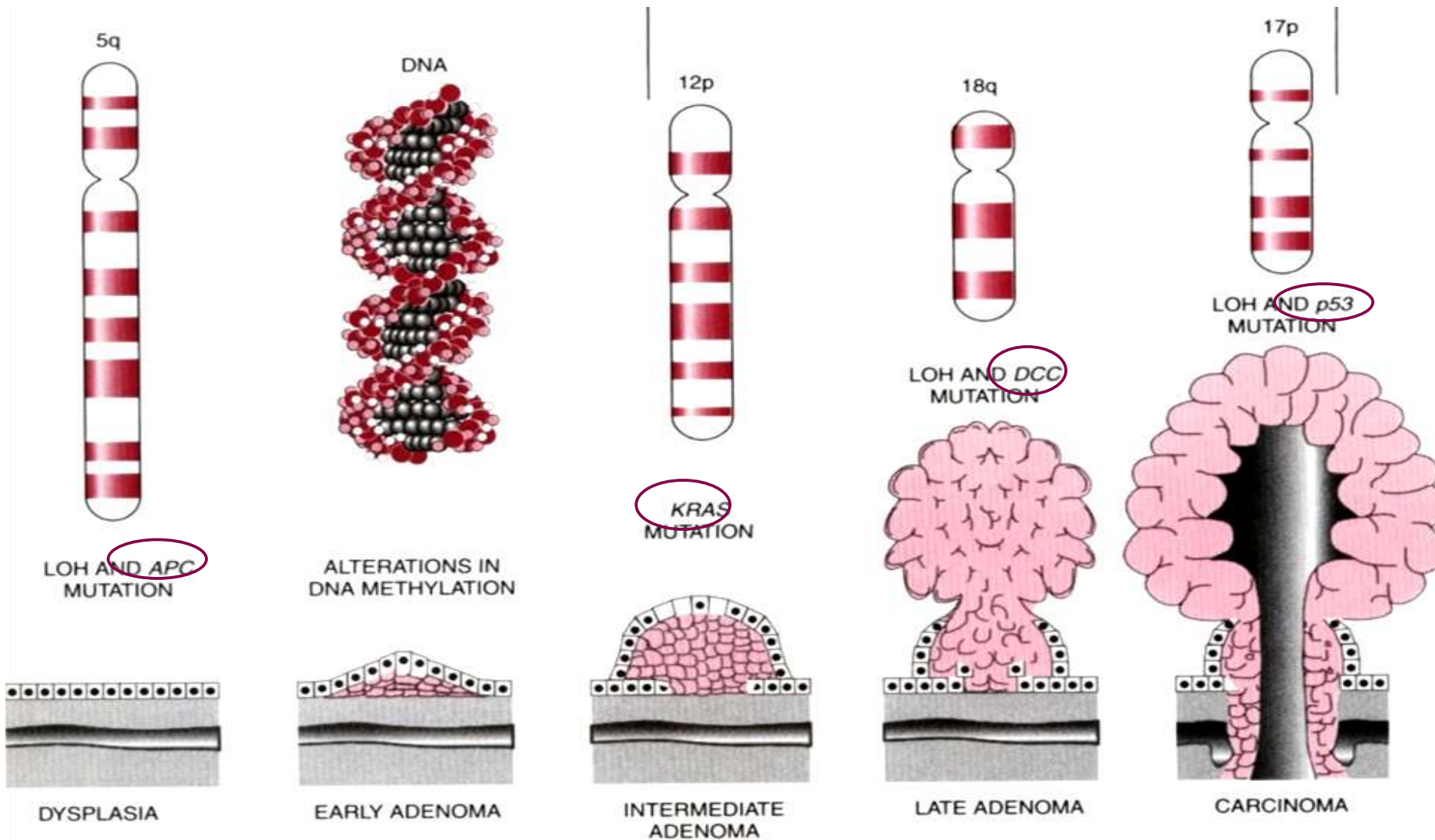
Молекулни дефекти които водят до втора (соматична) загуба в локус на тумор супресоран ген



Срез на око на индивид с фамилен ретинобластом: мултифокалност с два независими тумора

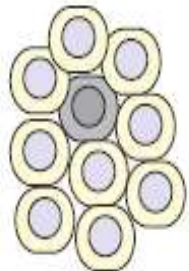


Предиспозорирана клетка има 1) при унаследена герминативна мутация и 2) при нормални герминативни клетки с възникнала соматична мутация. Чрез втори удар се загубва и другия (нормален) алел на тумор супресорния ген по различен механизъм - **LOH (загуба на хетерозиготност)** (делеция, транслокация, кросинговър, точкова мутация)



APC генните мутации се смятат за ранно събитие отключващо неопластичния процес. Пациенти с фамилна аденоматозна полипоза с унаследена герминативна мутация в APC гена показват акцелерация

First mutation
in APC gene

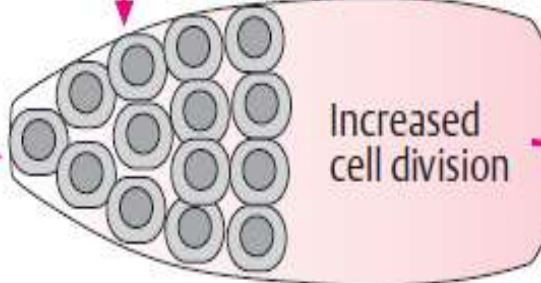


Cells in the
intestinal mucosa

Second
event
(LOH)



Mutations in other genes
p53 *Ras* *MCC* *DCC*

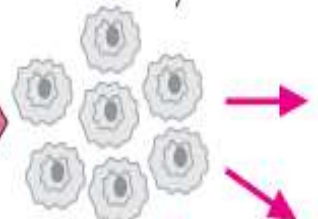
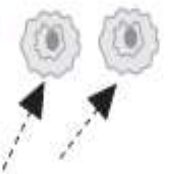


Adenoma, polyps

Increased
cell division

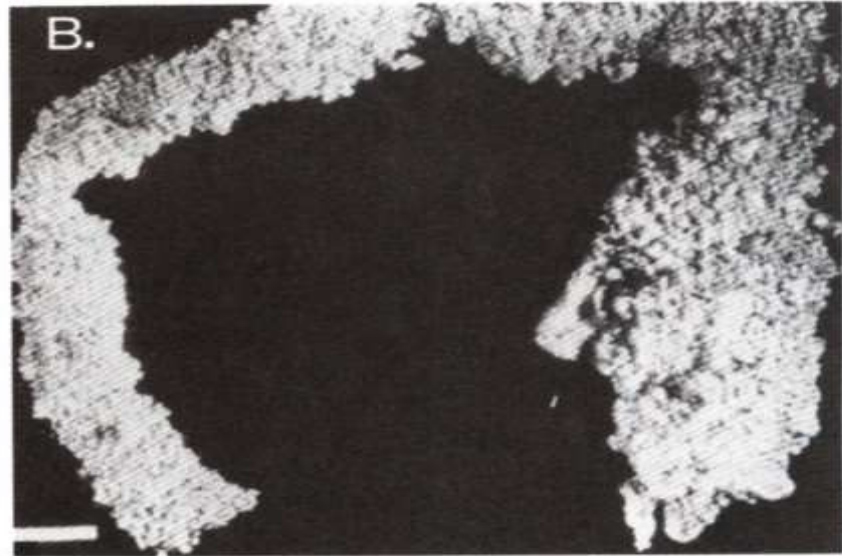
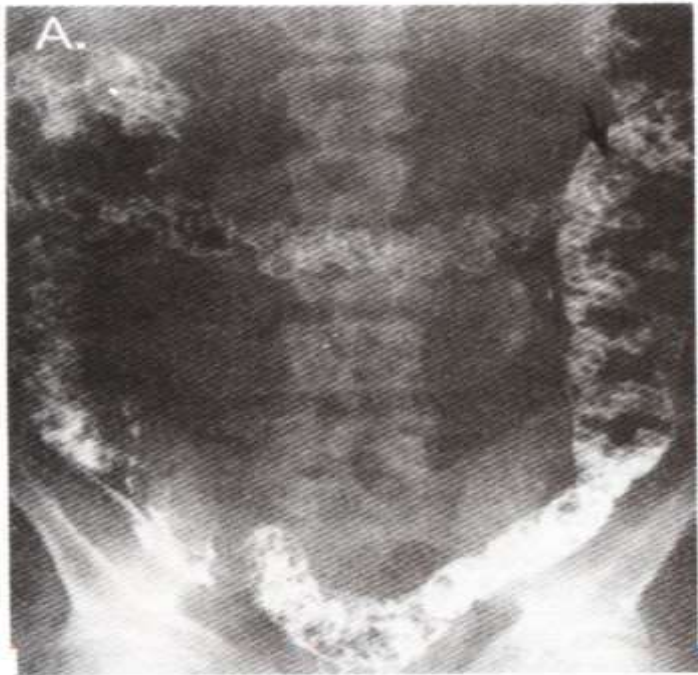
Invasion of the
basal membrane

Metastases



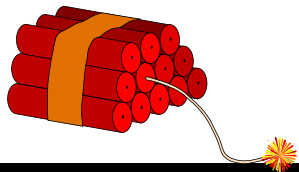
Carcinoma

E. Several mutations in the origin of colon carcinoma



Familial polyposis of the colon.

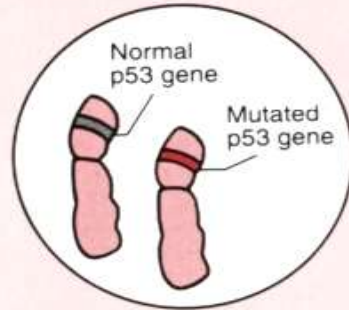
A. Barium enema of an affected patient. The colon has been filled with radio-dense barium, and the innumerable polyps in the large bowel appear as filling defects in the lumen. **B.** Excised colon from an affected patient, demonstrating the multiple polyps carpeting the entire length of the large intestine. **C.** Close-up of an excised specimen. Because each polyp has a risk of developing into a carcinoma, it is apparent why a total colectomy is the only successful approach to management.



A "protective" gene that causes cancer

Researchers reported in November 1990 that a gene called *p53* is involved in many cases of cancer. Ordinarily, *p53* is a type of gene that prevents uncontrolled cell growth. But if *p53* becomes *mutated* (changed), cancer can develop.

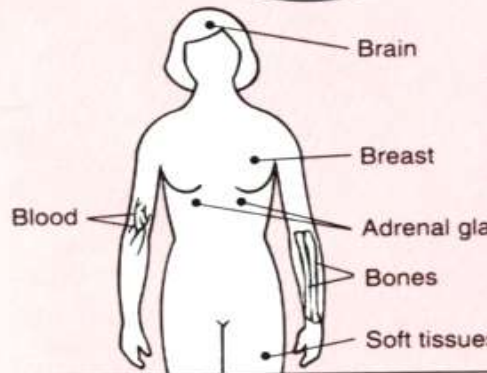
Most human cells have two copies of *p53* in their *chromosomes*, the structures that carry the genes. Some people inherit a mutated *p53* on one chromosome, but it causes no harm as long as the other copy of *p53* is normal.



If the normal copy of *p53* mutates, perhaps from a cancer-causing substance circulating in the body, the gene ceases to carry out its protective function and instead allows cell growth to run wild—the start of cancer.

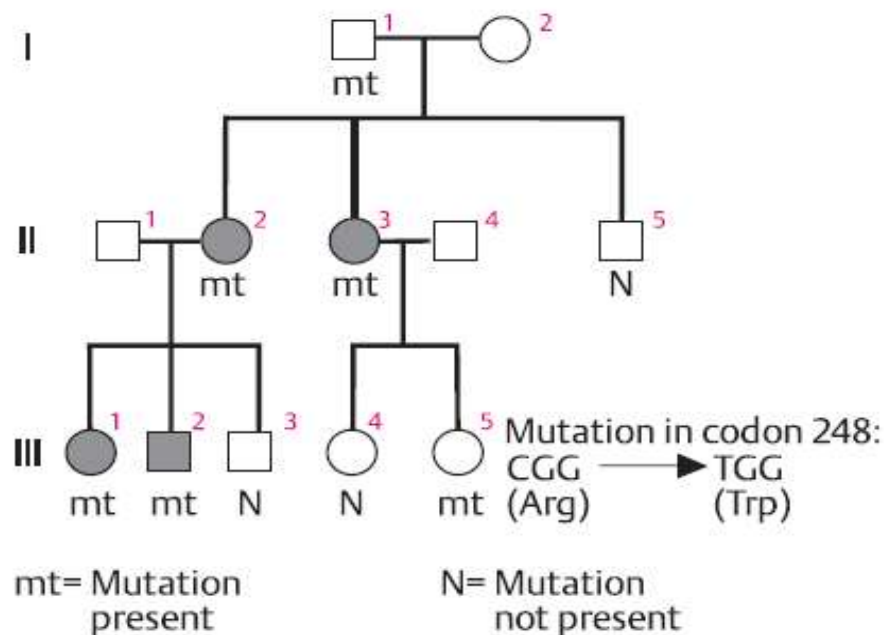


Scientists have linked *p53* with a number of cancers, including cancer of the brain, breast, soft tissues, blood, adrenal glands, and bones. A screening test for the *p53* defect would identify people at high risk of developing those cancers.



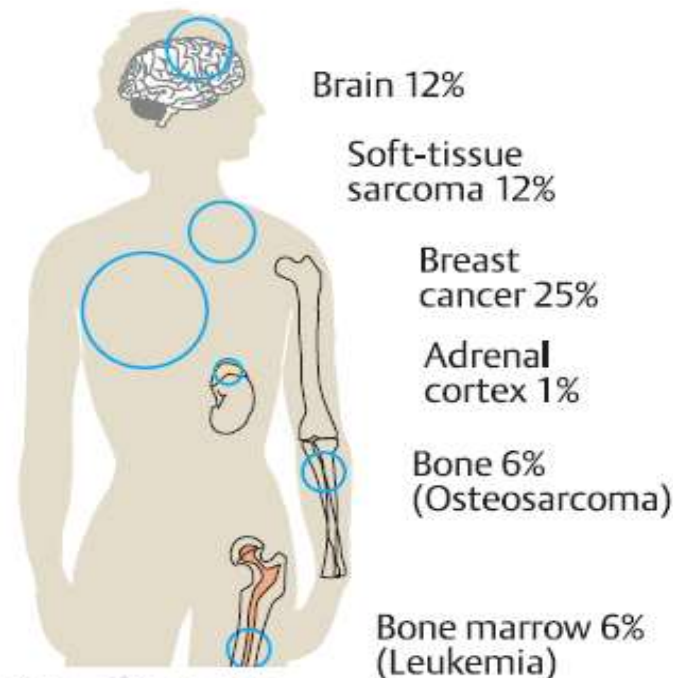
Мутацията на *p53* гена е **най-честата** генетична промяна при **рак**. Тази мутация може да доведе до ракова трансформация като **доминантен** ген в **единична** доза (изключение от правилото за рецесивния ефект на действие на тумор супресорните гени).

Нейното **унаследяване** води до развитие на рядък **множествен първичен раков синдром** - синдром на Li-Fraumeni



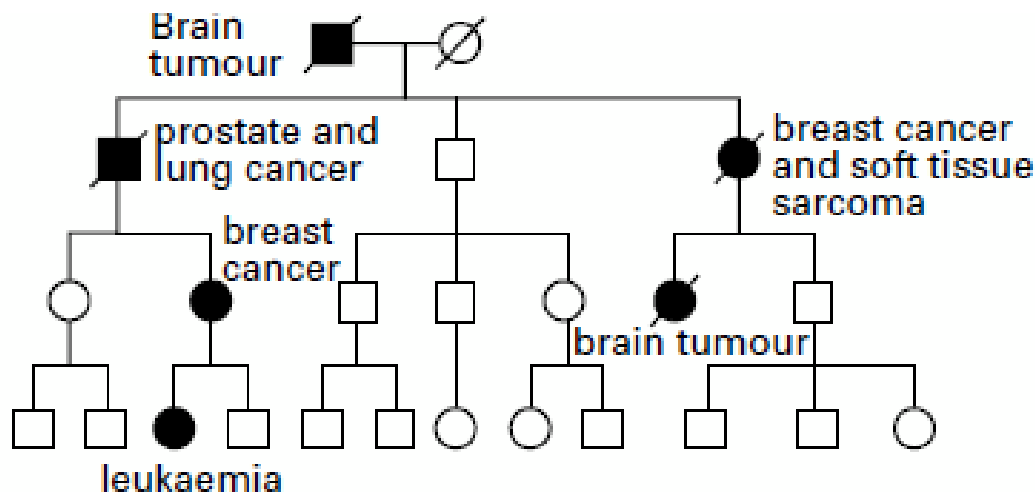
1. Autosomal dominant inheritance

Other tumors possible:
lung,
prostate,
pancreas,
colon,
lymphoma,
melanoma

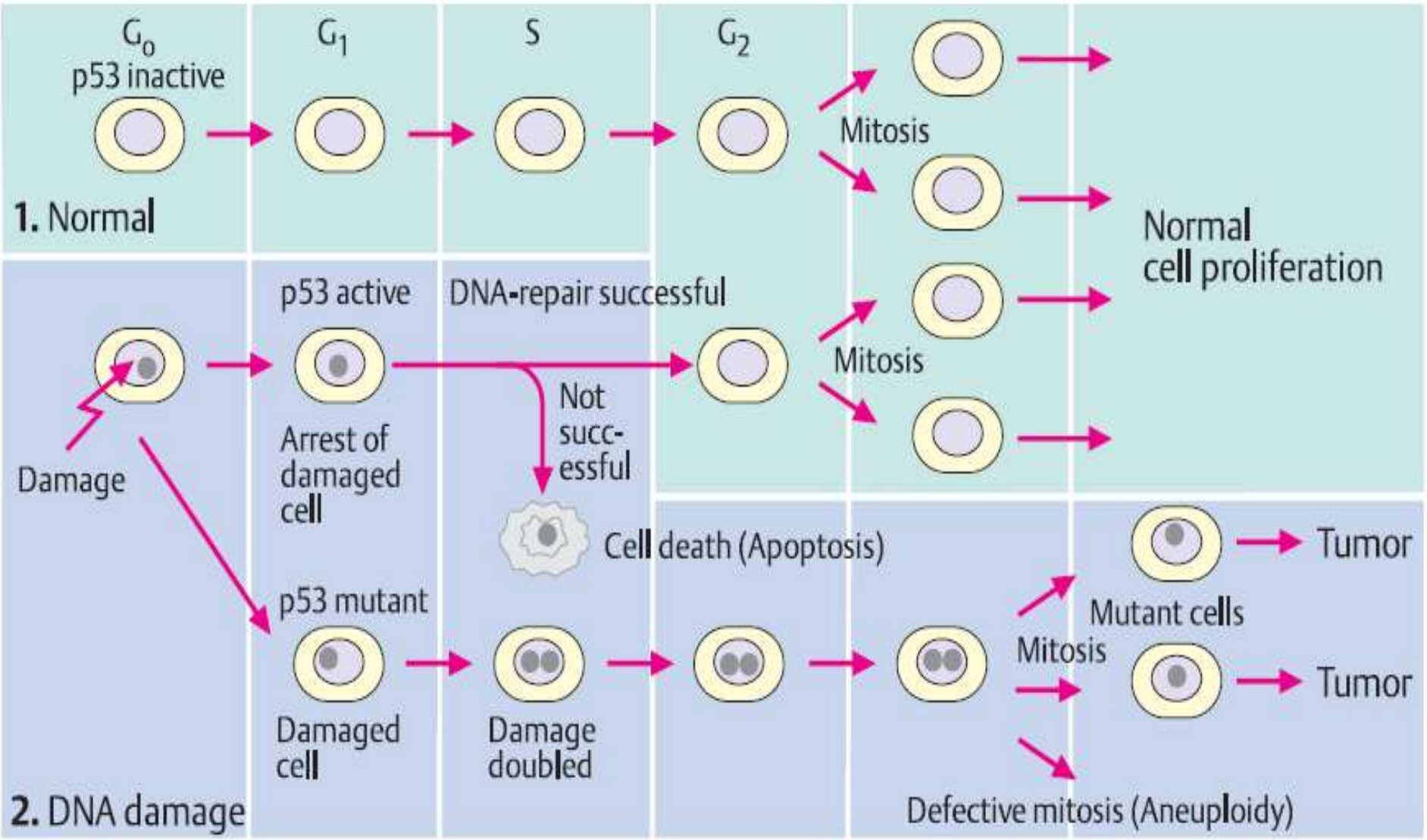


2. Distribution of tumors

B. Mutations of the p53 gene in familial multiple tumors (Li Fraumeni syndrome)



Множествени малигнизации в ранна възраст в семейство със синдром на Li-Fraumeni предизвикани от мутация в TP53 гена

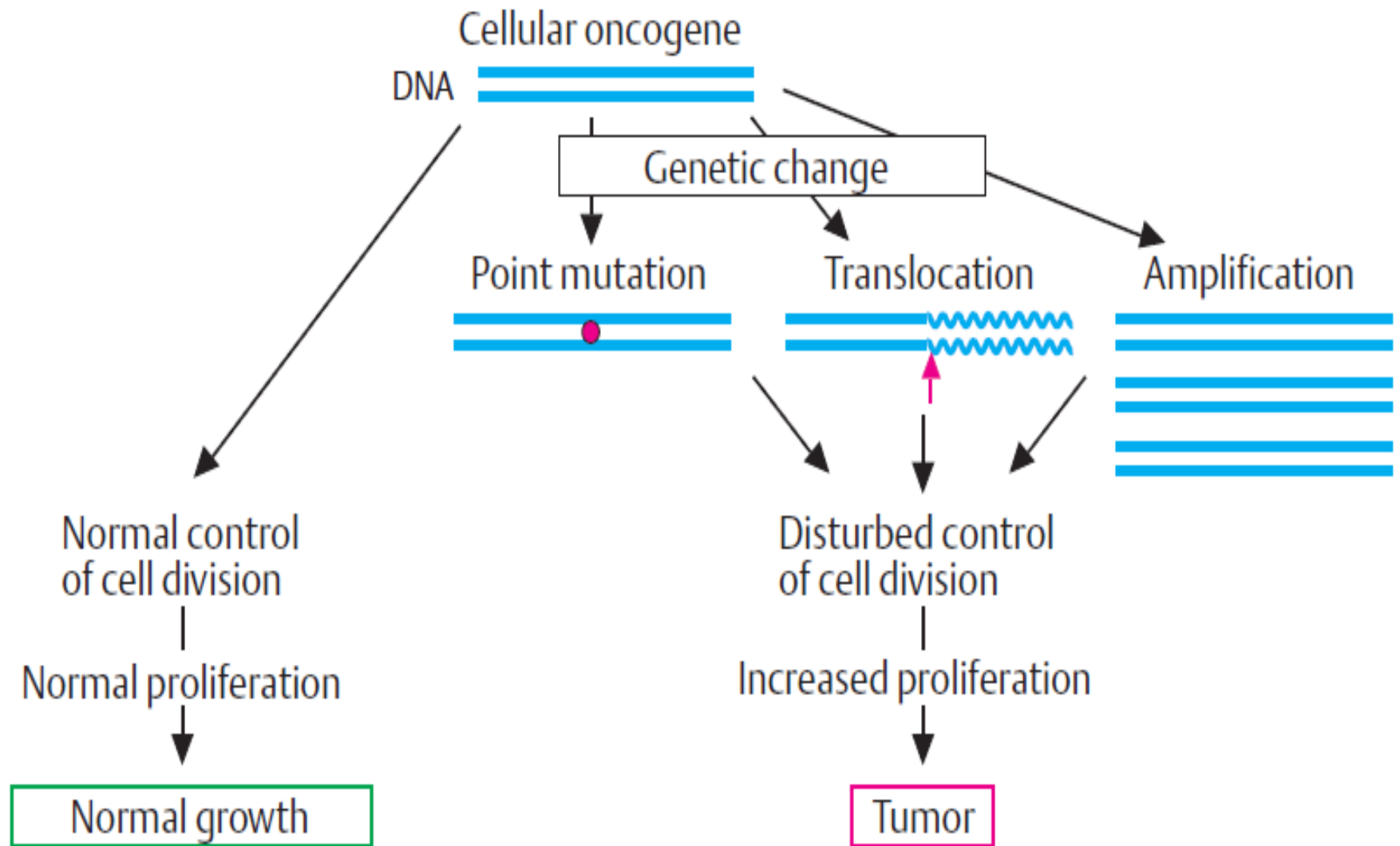


C. Model of the function of the p53 gene



(Прото) онкогени

- Над **100** **генни локуса** са идентифицирани
- Действат по механизма “**gain-of-function**” ефект активиране на прото - онкогена в онкоген чрез мутация с дерегулация на клетъчния цикъл
- Разкриват чрез ефекта на **активирана функция**
- Имат **доминантен** ефект - един мутантен алел е достатъчен за да отключи нео процес
- Предимно соматични мутации (придобити) в **спорадични** случаи на рак, може **фамилни-MEN2A**



B. Mechanisms of oncogene activation

Някои примери за **онкогени** и тяхната роля при рак

Oncogene	Chr. location	Proposed function	Associated tumor
Growth Factors			
<i>hst</i>	11q13	Fibroblast growth factor	Stomach carcinoma
<i>sis</i>	22q12	B subunit of platelet-derived growth factor	Glioma (brain tumor)
Growth Factor Receptors			
RET	10q	Receptor tyrosine kinase	Multiple endocrine neoplasia Glioblastoma (brain tumor),
<i>erb-B</i>		Epidermal growth factor receptor	
<i>erb-A</i>	17q11	Breast cancer Thyroid hormone receptor	Promyelocytic leukemia
NEU		Receptor protein kinase	Neuroblastoma
Signal Transduction Proteins			
<i>Ha-ras</i>	11p15	GTPase	Carcinoma of colon, lung, pancreas
<i>Ki-ras</i>	12p12	GTPase	Melanoma, thyroid carcinoma, Acute myeloid leukemia
<i>Abl</i>	9q34	Protein kinase	Chronic myelogenous leukemia Acute lymphocytic leukemia
Transcription Factors			
<i>N-myc</i>	2p24	DNA-binding protein	Neuroblastoma; lung carcinoma
<i>myb</i>	6q22	DNA-binding protein	Malignant melanoma; lymphoma leukemia
<i>Fos</i>	14q24	Interacts with <i>jun</i> oncogene to regulate transcription	Osteosarcoma

Table 11.4 Main types of multiple endocrine neoplasia

MEN type I

Parathyroid 95%

Pancreatic islet 40%

Anterior pituitary 30%

Associated tumours:

carcinoid, adrenocortical
carcinoma, lipomas,
angiofibromas, collagenomas

MEN type II


Medullary thyroid MEN 99%

Phaeochromocytoma 50%

Parathyroid 20%

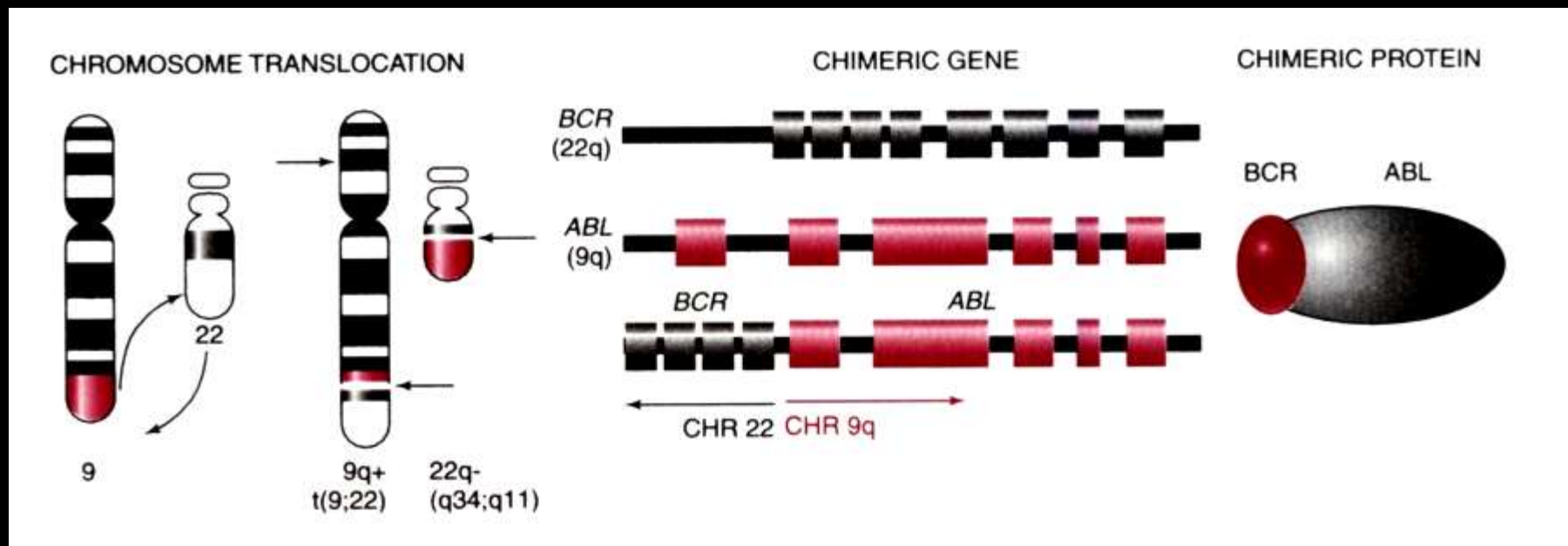
mucosal neuromas

Модели за активиране на прото-онкогените в онкогени

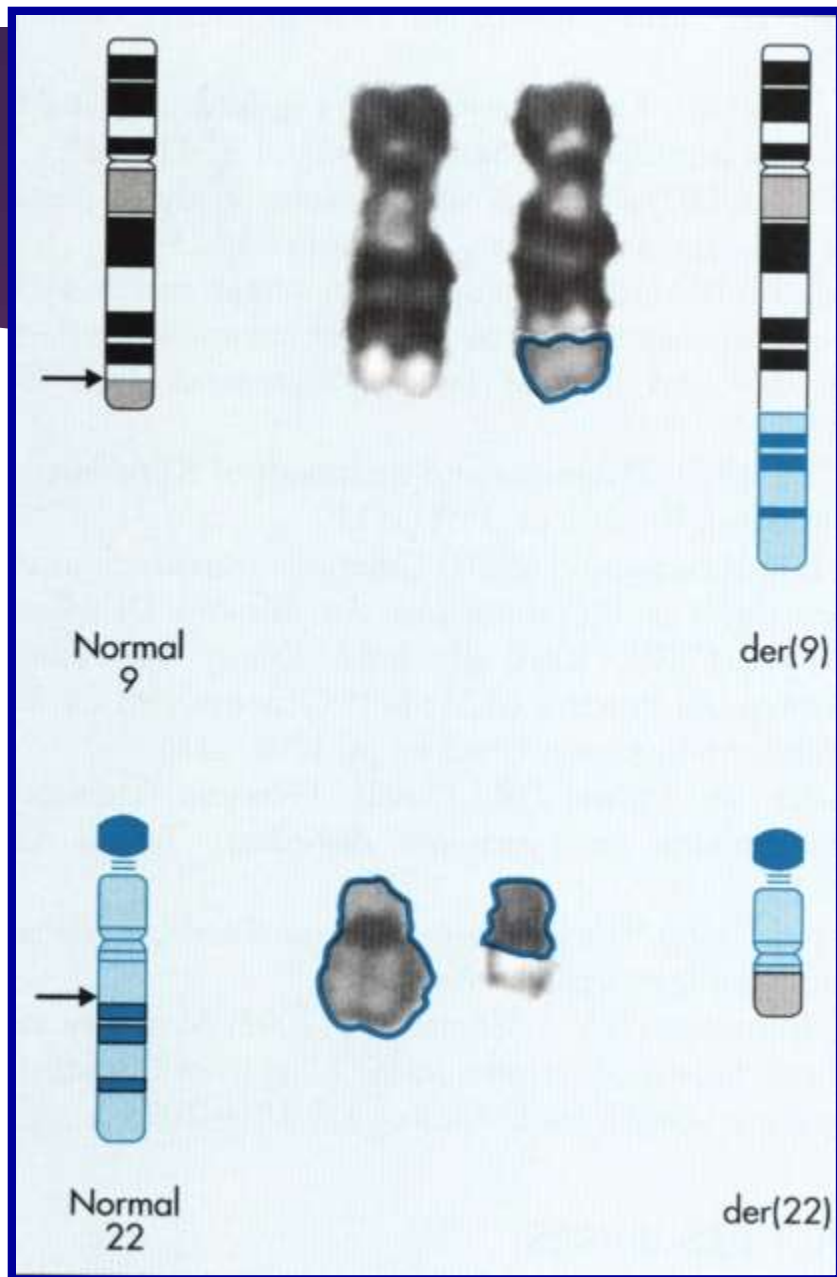
Количествен - увеличаване на абсолютното количество прото-онкогенен продукт или произвеждане в неподходящи клетки  (вирусна инсерция или генно намножаване при клетъчен стрес)

Качествен - промяна на нуклеотидната последователност чрез точкова мутация или чрез нова позиция на гена вследствие на хромозомна транслокация

Прото - онкоген участващ в транслокация (Филадельфийска хромозома) при ХМЛ

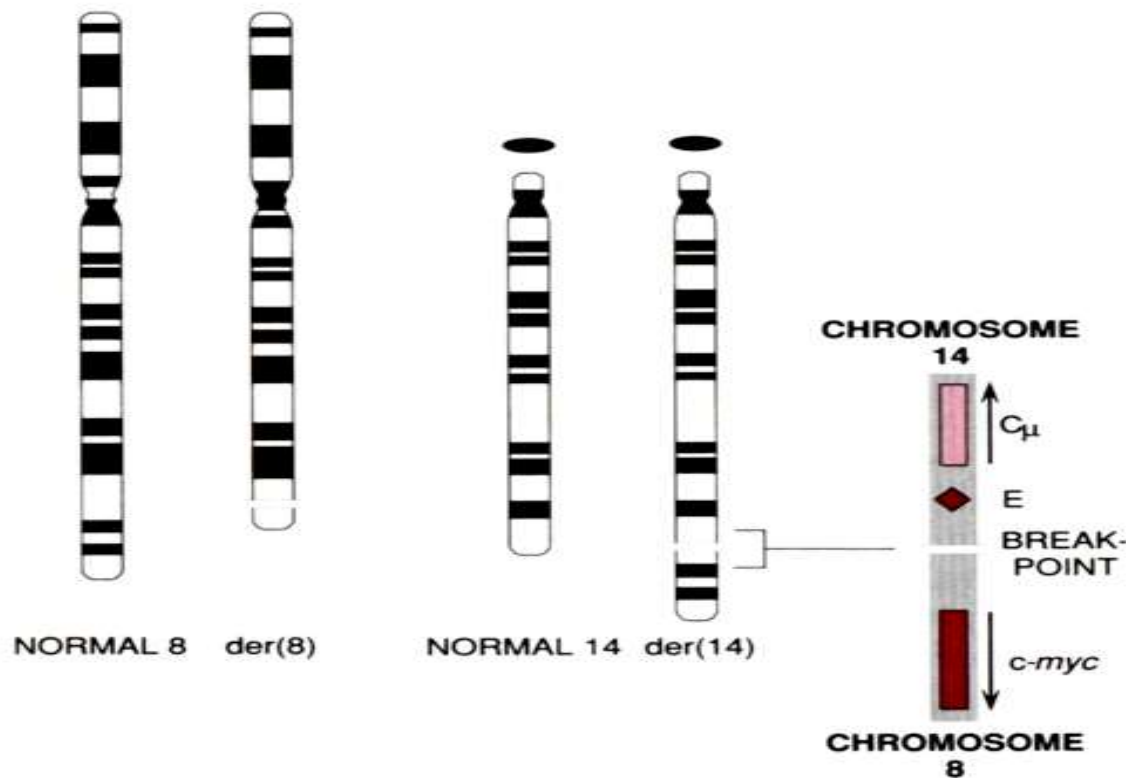


Транслокацията $t(9;22)(q34;q11)$ слива **abl** прото-онкогена локализиран на 9q с гена BCR от хромозома 22q. Създава се уникален химерен фузионен онкоген **BCR-abl** с химерен протеин M(m, μ) BCR-abl, което е причина за развитието на ХМЛ. Този цитогенетичен маркер се среща в 95 % - 98% от случаите на хронична миеломна левкемия.



**Появата на тази
реципрочна
транслокация в
хемопоеетични
клетки води до
хронична
миелогенна
левкемия**

Прото - онкоген участващ в специфична транслокация при лимфом на Burkitt



Транслокация $t(8;14)(q24;q32)$. Точката на счупване на хр 8 е прилепнала до или е във **мус** протоонкогена, а точката на счупване на хр 14 е в локуса за Ig тежки вериги. Енхансерът (E) на гена за тежки вериги C μ играе роля за свръхекспресията на **мус** гена. По-рядко има транслокации с гени на леки вериги κ в 2p11 и λ в 22 q11 които да активират **мус** гена.

Специфични цитогенетични промени наблюдавани в някои левкемии и солидни тумори

Leukemias

Chronic myelogenous leukemia	t(9;22)(q34;q11)
Acute myeloblastic leukemia	t(8;21)(q22;q22)
Acute promyelocytic leukemia	t(15;17)(q22;q11-12)
Acute myeloid leukemia	+8,-7,-5,del(5q),del(20q)
Acute lymphocytic leukemia	t(12;21)(p13;q22)

Solid Tumors

Burkitt lymphoma	t(8;14)(9q24;q32)
Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12)
Meningioma	Monosomy 22
Retinoblastoma	del(13)(q14)
Wilms tumor	del(11)(p13)
Neuroblastoma	<i>N-myc</i> amplification
Breast cancer	<i>Her2/Neu</i> amplification



ДНК репаративни гени

- **Mismatch repair genes**, които разкриват и корегират грешки в ДНК, възникнали по време на репликация или вследствие на мутация
- Мутация в такъв ген води до възникване на **геномна нестабилност** с изява на хромозомни счупвания и анеуплоидии
- Наследствени болести засягащи тези гени водят до повишена честота на соматични мутации (най-често **рецесивен** ефект) и различни видове рак

Болести свързани с нарушения в ДНК репаративните гени:

Автозомно рецесивни:

- Пигментна ксеродерма
- Панцитопеничен синдром на Фанкони
- Синдром на Блум
- Атаксия-телеангиектазия

Автозомно-доминантни:

- Наследствен неполипозен **колоректален рак** (HNPCC) с гени *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* и *hPMS2*

Аавтозомно рецесивни нарушения със повишен риск от малигнизация

Атаксия-телеангиектазия: ранна детска атаксия, очно-кожна телангиектазия, радиационна чувствителност, предиспозиция към синусна и белодробна инфекция.

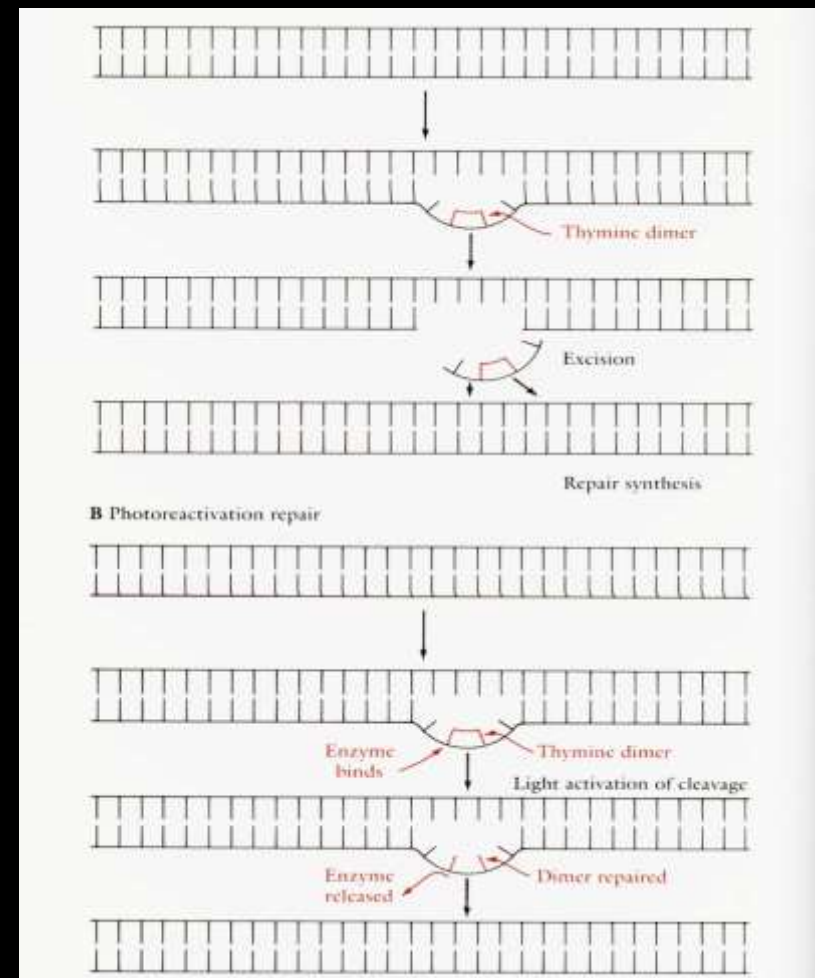
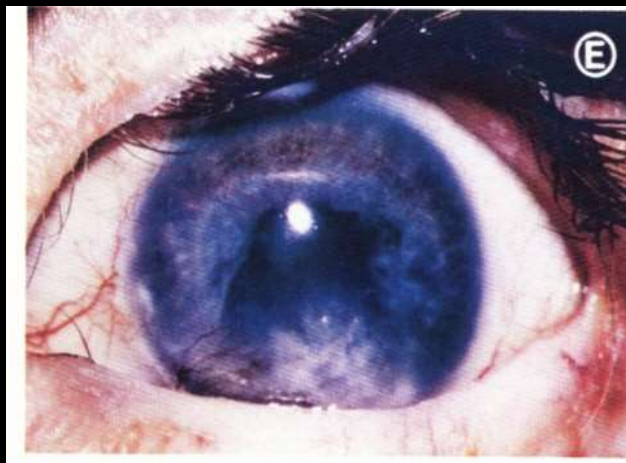
Синдром на Блум - децата са дребни със светочувствителен лицев обрив и намалени нива на IgA и IgM. Имат висока честота на соматични СХО.

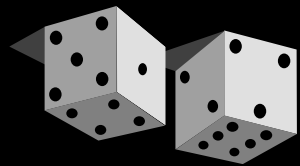
Анемия на Фанкони - аномалии на горните крайници, увеличена пигментация и дефицит на всички видове кръвни клетки (pancytopenia).

Ксеродерма пигментозум - светочувствителен пигментен обрив и обикновено умират от кожен рак на слънце-изложените области преди 20 години.

Кожни и очни отклонения
наблюдавани при **пигментна**
ксеродерма

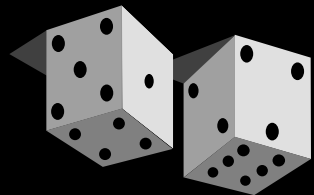
Механизми за репарация на
тиминови димери в ДНК нарушени
при **пигментна ксеродерма**





Пожизнен риск за развитие на **колоректален рак**

Популационен риск	1 на 50
Един засегнат роднина от 1 ва степен	1 на 17
Един засегнат роднина от 1 степен и един от 2 степен	1 на 12
Един засегнат роднина на възраст под 45 години	1 на 10
Двама засегнати роднини от 2 ра степен	1 на 6
Три и повече засегнати роднини от 1 степен	1 на 2



Пожизнен риск за развитие на **рак на гърдата** (жени)

Популационен риск	1 на 12
Една засегната родственица от 1 степен (65-70 г.)	1 на 8
Една засегната родственица от 1 степен под 40 г.	1 на 4
Две засегнати родственици от 1 степен под 40 г.	1 на 3

Пречки за широко приложение на ДНК тест за разкриване на фамилни ракови синдроми

Технически	<i>Размер и сложност на множество Ти супресорни гени</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Множество различни мутации в популацията</i>• <i>Разграничаване на неутрални missense замени от болест-причиняващи мутации</i>• <i>Висока цена на теста</i>
Медицински	<i>Образование на пациента за вземане на информирано решение</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Сложност на ГК при разчитане на резултатите от теста</i>• <i>Несигурност в оптималното медицинско обгрижване на носителите на мутацията</i>
Етични / социални	<i>Възможно влияние на ДНК теста върху вида и цената на здравното застраховане</i> <ul style="list-style-type: none">• <i>Възможност за загуба на трудова заетост</i>• <i>Невъзможност да се обезпечи конфиденциалност на резултатите от теста</i>• <i>Ефект на теста върху др. членове от семейството</i>



Голямото болшинство ракови
заболявания се индуцирани от
средови фактори

Различните хора притежават
различна податливост на средовите
агенти, причиняващи рак и тази
податливост е **генетично** обоснована !