



Южно-Уральский государственный медицинский университет



Институт молекулярной и
клеточной биологии СО РАН

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН

Эпигенетические аспекты медуллярного рака щитовидной железы

Сергийко С.В., Титов С.Н., Лукьянов С.А.

Геленджик, 2018

Прогностические критерии и факторы риска развития МРЦЖ

Клинические критерии:

- размер опухоли
- Регионарное метастазирование
- **отдаленное метастазирование**
- распространение за пределы опухоли

Гистологическая структура МРЦЖ

- СOLIDный вариант
- Фолликулярный
- Папиллярный
- Мелкоклеточный**
- Гигантоклеточный**

Иммуногистохимия МРЦЖ

МРЦЖ экспрессирует

- кальцитонин**
- синаптофизин
- хромогранин А
- раковый эмбриональный антиген
- катакальцин
- секретогранин-1
- α - и β -кальцитонин-ген-регулирующий пептид (КГРП/СGRP)

Клинические рекомендации и стандарты лечения

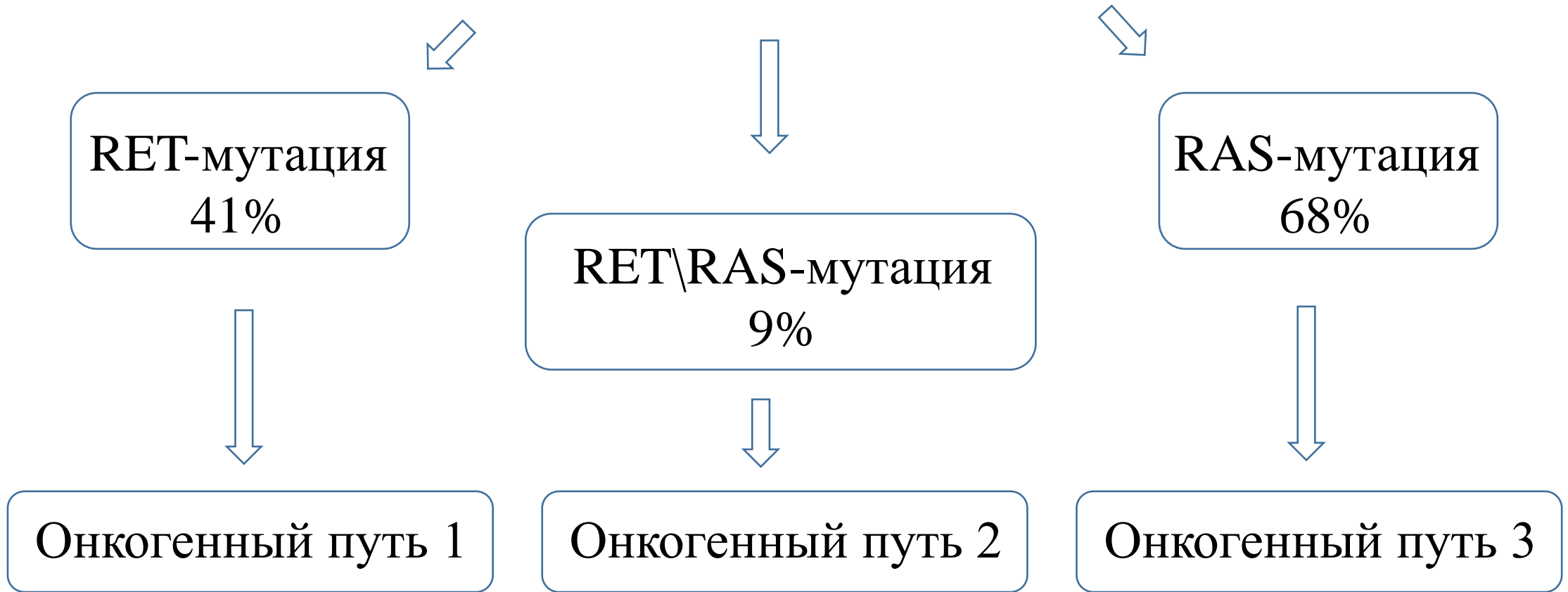
Корреляция генотипа и фенотипа в агрессивности семейных форм МРЦЖ

Мутация	Экзон	Риск АТА ¹⁾	Риск МРЦЖ ²⁾	Мутация	Экзон	Риск АТА ¹⁾	Риск МРЦЖ ²⁾
R321G ⁵⁾	1	A		V804M + V778I ⁶⁾	13/14	B	
531/9 дупликация пар оснований	8	A		V804M + E805K	14	D	
532 дупликация ⁵⁾	8	A		V804M + Y806C	14	D	
C515S ⁵⁾	8	A		V804M + S904C ⁷⁾	14/15	D	
G533C	8	A		G819K ⁵⁾	14	A	
R600Q ⁵⁾	10	A		R833C ⁵⁾	14	A	
K603E ⁵⁾	10	A		R844Q ⁵⁾	14	A	
Y606C ⁵⁾	10	A		R866W ⁵⁾	15	A	
C609F/R/G/S/Y	10	B	1	A883F	15	D	3
C611R/G/F/S/W\Y	10	B	2	S891A	15	A	1
C618R/G/F/S/Y	10	B	2	R912P	16	A	
C620R/G\F/S/W\Y	10	B	2	M918T	16	D	3
C630R/F/S/Y	11	B		635/инсерция ELCR; T636P	11	A	
D631Y ⁵⁾	11	B		S649L	11	A	
633/9 дупликация пар оснований	11	B		K666E ⁵⁾	11	A	
C634R	11	C	2	E768D	13	A	1
C634G/F/S/W\Y	11	C	2	N777S ⁵⁾	13	A	
634/12 дупликация пар оснований	11	B		L790F	13	A	1
635/инсерция ELCR; T636P	11	A		Y791F	13	A	1
				V804L	14	A	1
				V804M	14	A	1

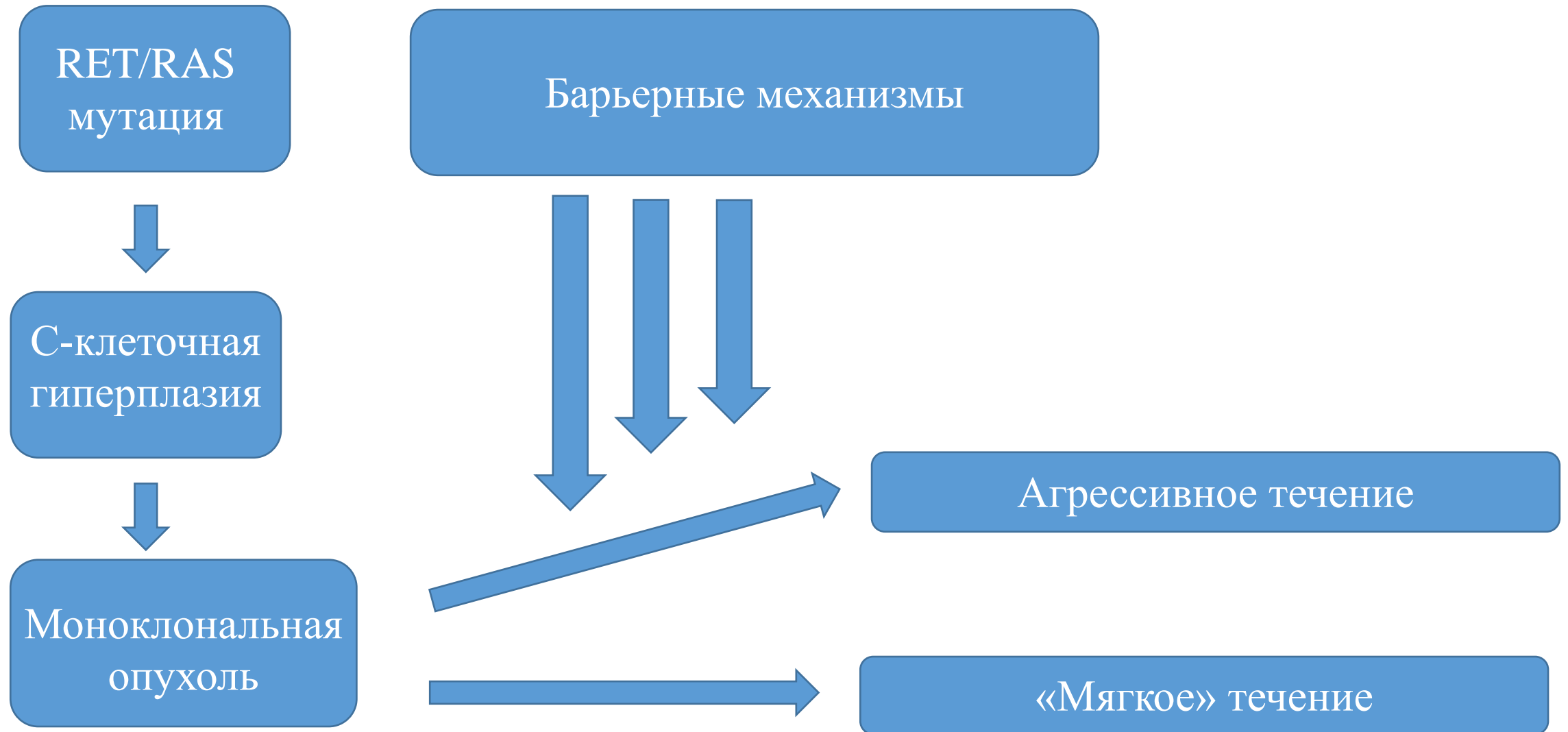
¹⁾Градация агрессивности МРЦЖ по АТА: уровень D наивысший риск (A < B < C < D). ²⁾Риск агрессивности МРЦЖ по градации VII Международного семинара по МЭН:

уровень 1 – высокий риск; уровень 2 – более высокий; уровень 3 – наивысший

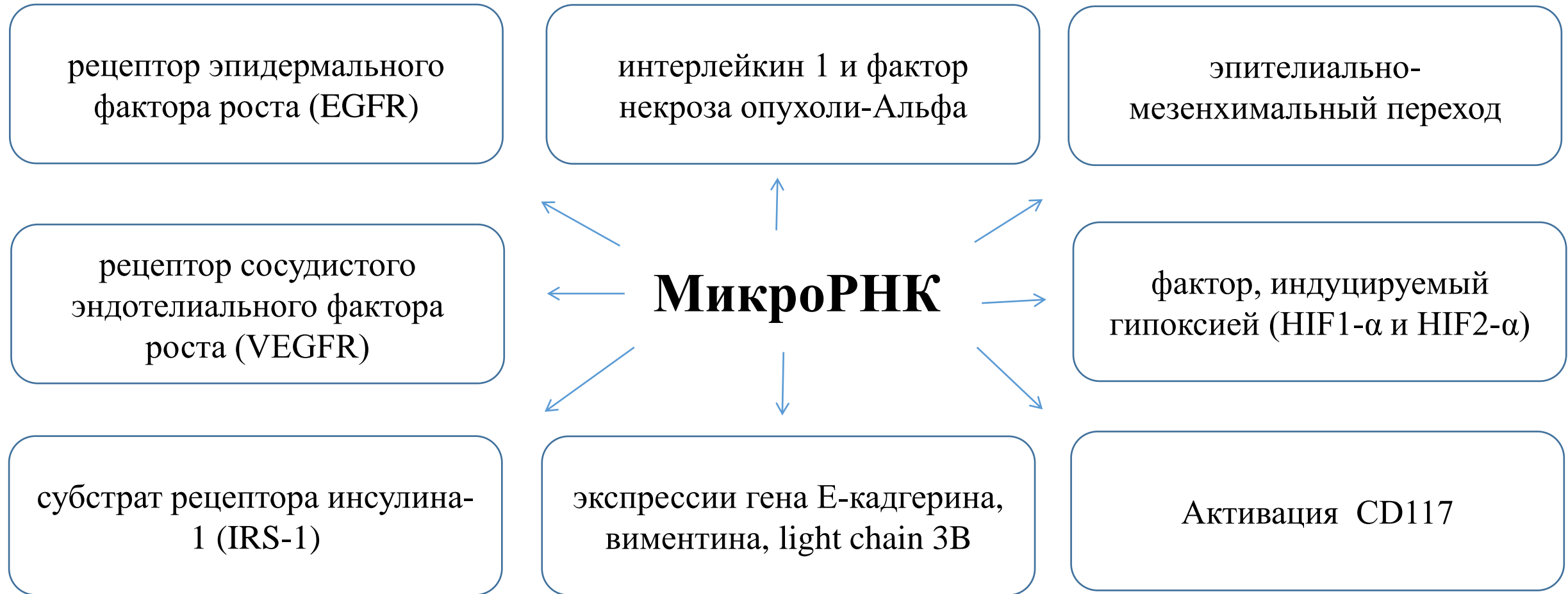
Спорадический МРЩЖ



Онкогенез развития МРЩЖ



Посттранскрипционные механизмы развития МРЩЖ (барьерные механизмы)



Роль микро-РНК в онкогенезе МРЦЖ

Микро-РНК	Клинический эффект
miR 7, miR 9 miR10a, miR 21	Высокий уровень кальцитонина, лимфогенное метастазирование, устойчивость к химиотерапии
miR 29c, miR 127 miR 130a, miR 138 miR 154, miR 183	Метастазирование в боковые лимфоузлы, рецидивирование, отдаленное метастазирование, высокая смертность
miR 193, miR 200b miR 200c, miR 224	Отсутствие метастазирования, длительная ремиссия
miR 323, miR 370 miR 373, miR 375 miR 455, miR 498	Лимфогенное и отдаленное метастазирование, высокая смертность

Дизайн исследования

произведен анализ экспрессии 13 miR, которые используются для типирования опухолей ЩЖ (панель ТИРОИД)

Три miR – онкогены МРЩЖ
(183, 375 и 7)

Abraham D, Jackson N, Gundara JS, Zhao, Santarpia L et al

Днять miR – онкогены и супрессоры ПР и ФР (144, 146b, 145, 155, 199b, 221, 223, 31, 451a, 551b)

Колесников Н.Н., Титов Е.С.

He H, Jazdzewski K, Pallante P, Visone R, Cirombella R. et al

МРЩЖ n=27

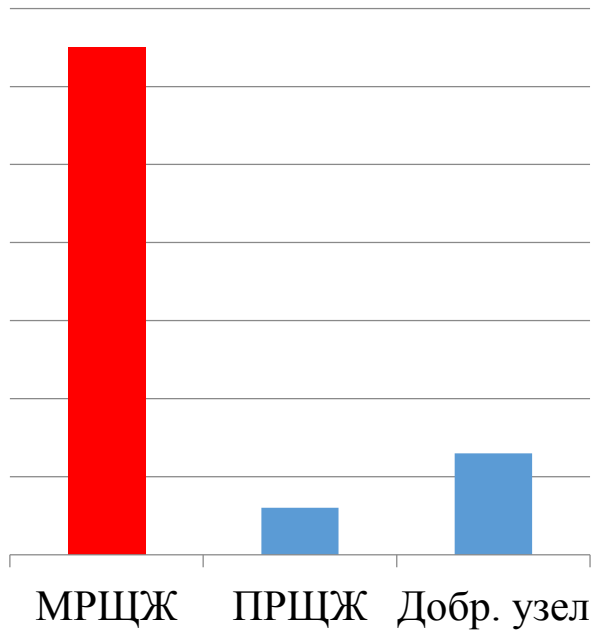
ПР n=40

ДУ n=27

Результаты исследования

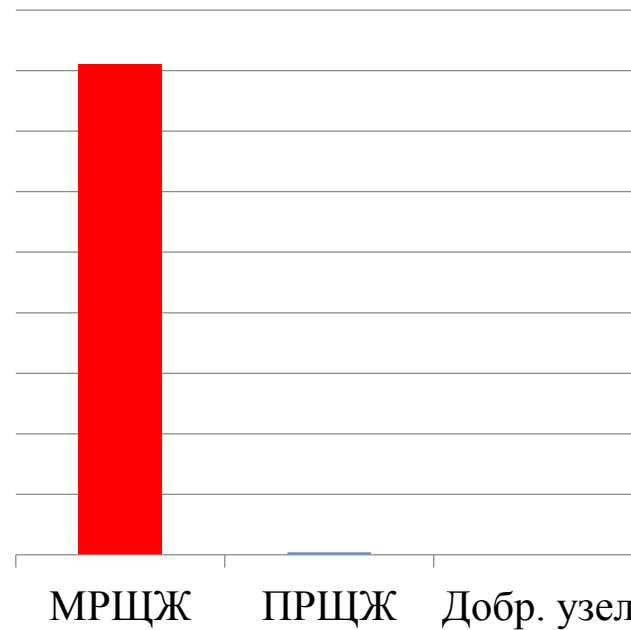
Уровни экспрессии микроРНК – характерных для МРЦЖ

miR 183



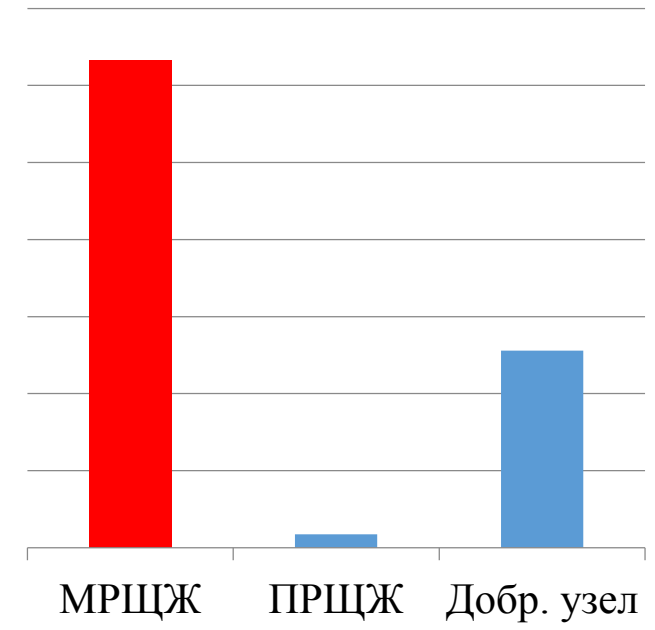
Цель miR 183 - рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)

miR 375



Цель miR 375 – транскрипционные факторы HNF6, INSM1, ген ngn3, NEUROD1

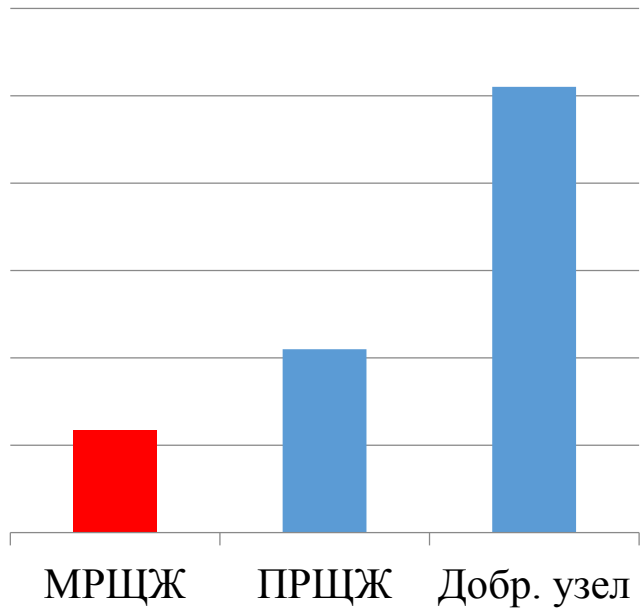
miR 7



Цель miR 7 – фактор транскрипции HoxD10

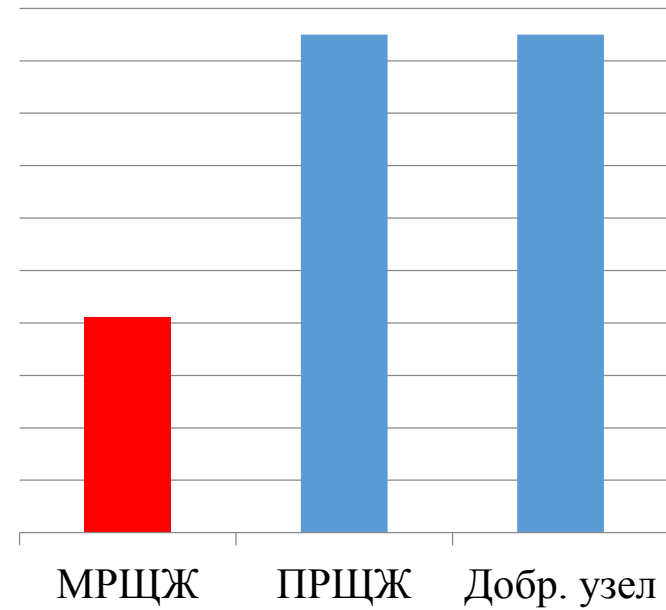
Уровни экспрессии микроРНК – характерных для ПР, ФР и АР

miR 144



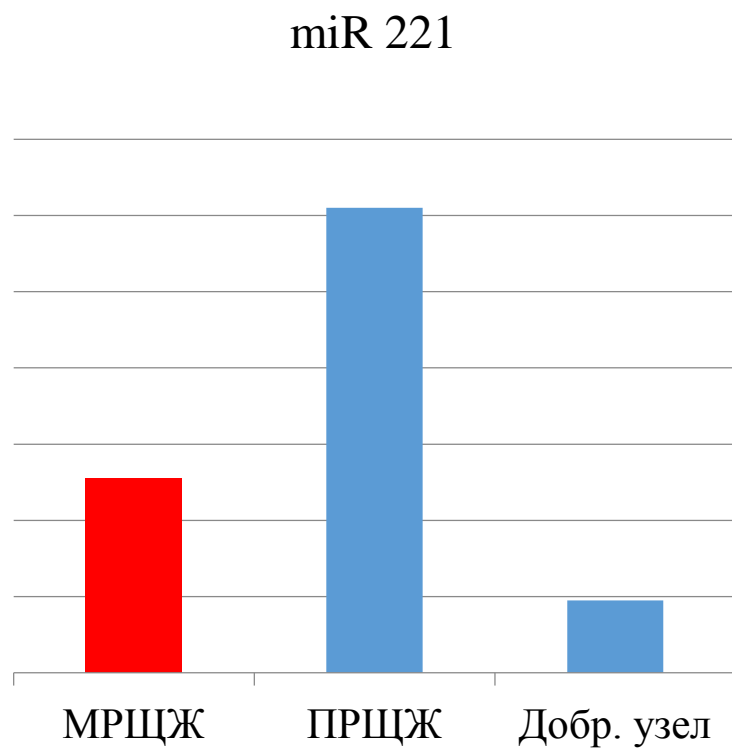
Цель miR 144 - субстрат рецептора инсулина-1 (IRS-1)

miR 199b

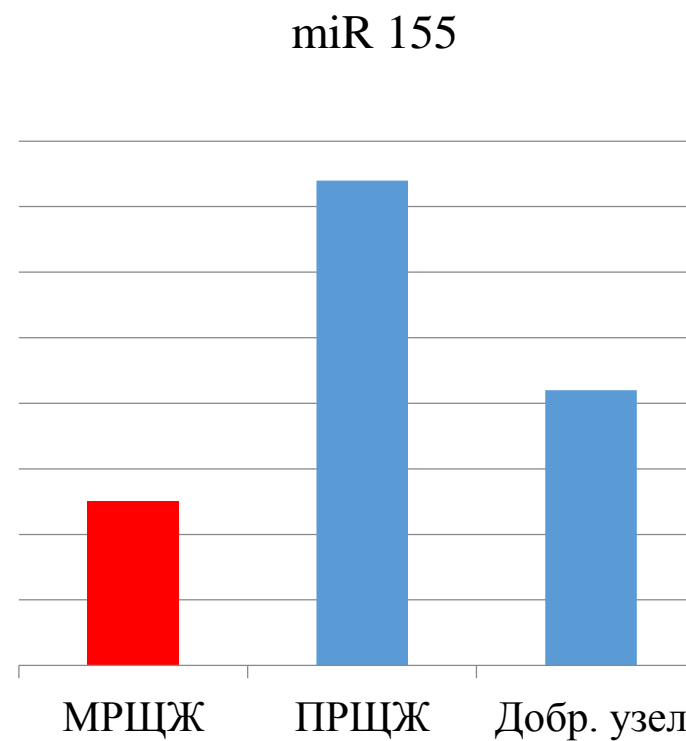


Цель miR 199b - фактор, индуцируемый гипоксией (HIF1- α и HIF2- α)

Уровни экспрессии микроРНК – характерных для ПР, ФР и АР

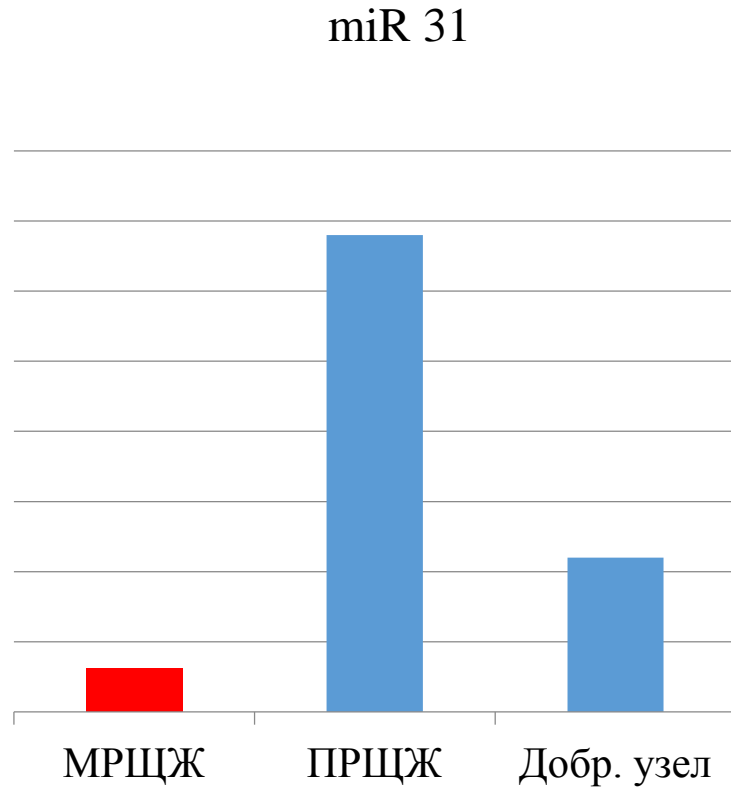


Цель miR 221 - активирует CD117

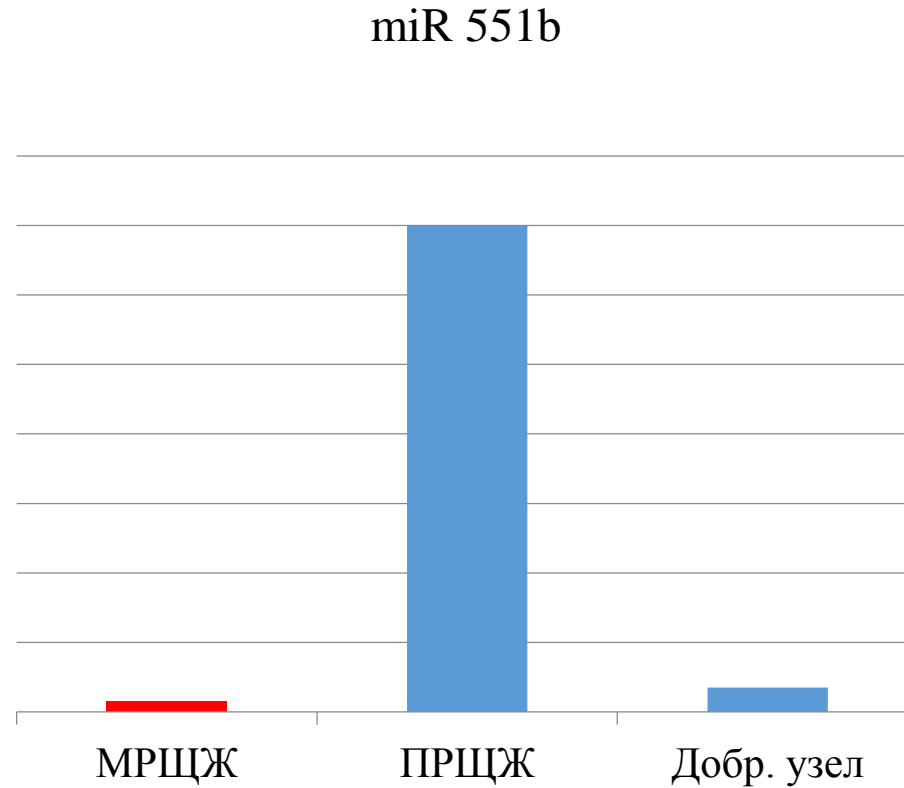


Цель miR 155 – 140 различных генов, участвующих в миелопоэзе и лейкозогенезе

Уровни экспрессии микроРНК – характерных для ПР, ФР и АР



Цель miR 31 - протеин
супрессор опухоли p53



Цель miR 551b - эпителиально-
мезенхимальный переход

Результаты исследования

Микро-РНК	Биологический эффект
miR 375, miR 183, miR 7 miR 221	ОНКОГЕН
miR 144, miR 155 miR 199b, miR 31 miR 551	ОНКОСУПРЕССОР

Заключение

Наряду с клиническими, морфологическими, ИГХ и генетическими критериями агрессивности опухоли, должны учитываться эпигенетические маркеры МРЦЖ, обладающие онкогенными или онкосупрессорными свойствами, что позволит персонализировать лечебную тактику

Благодарю за внимание!