

## ЛЕКЦІЇ

© \*Мужичук О. В., Вінник Ю. О., Васько А. Р., Горбенко В. М., \*Гаргін В. В.

УДК 616-006. 6-091: 616. 441-006. 6

\*Мужичук О. В., Вінник Ю. О., Васько А. Р., Горбенко В. М., \*Гаргін В. В.

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТИРЕОЇДНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

\* Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Рак щитоподібної залози вважається одною з найчастіших ендокринних малігнізацій, з характерною тенденцією до росту частоти захворювання як в індустріально розвинутих країнах, так і в країнах третього світу. Як свідчить медична статистика, Україна не складає виключення в цьому переліку. Зважаючи на об'ємність та складність проблеми, розглянемо лише деякі аспекти канцерогенезу, які активно обговорюються на даний час в науковому світі.

Онкогени – це гени, експресія яких призводить до розвитку неоплазії. Протоонкогени – це нормальні клітинні гени. Посилення або модифікація функцій протоонкогенів перетворює їх в онкогени. Супресори пухлин -(антионкогени, рецесивні пухлинні гени, рецесивні онкогени) є негативними регуляторами мітотичної активності клітини в нормі. Втрата або дефект цих генів призводить до виникнення пухлин, а відновлення їх функціонування, навпаки, може пригнітити атипичний ріст.

### 1. Фактори клітинної проліферації

#### 1. 1. Клітинний цикл ділення і його регуляція

Кожна клітина організму отримує 2 типи сигналів, що регулюють клітинне ділення. Перший тип сигналів стимулює клітинний ріст шляхом вироблення факторів росту. Інший тип сигналів дозволяє клітині пригнічувати власний ріст і ріст навколишніх клітин через регуляторні білки [4].

Ростові сигнали дозволяють спочиваючій клітині (фаза  $G_0$ ) увійти в клітинний цикл ділення. Перша фаза циклу ( $G_1$ ) вимагає впливу на клітину факторів росту протягом декількох годин, перерва у дії сигналу веде до повернення у фазу  $G_0$  (таку роль виконують епідермальний фактор росту – ЭФР – EGF і фактор росту фібробластів – ФРФ – FGF). Так називані “фактори прогресії” переводять клітину в наступну стадію розподілу – S-фазу, під час якої відбувається реплікація ДНК. Таку функцію виконують, наприклад, інсулін і інсуліноподобний фактор росту 1 (IGF 1, ІФР1).

Протоонкогени – нормальні гени клітин, що беруть участь у регуляції процесів проліферації і диференціювання, активація яких може викликати неопластичну трансформацію. Активовані протоонкогени називаються клітинними онкогенами. Відомо 4 основних механізми активації онкогенів: 1) інсерційна активація (вбудовування в геном клітини

вірусних генів); 2) транслокація ділянок хромосом, що несуть протоонкогени; 3) ампліфікація генів; 4) крапкові мутації [4].

При активації онкогенів відбувається синтез білків, які вони кодуєть, так званих онкопротеїнів. Онкогени можуть кодувати фактори росту, рецепторні протеїнкінази чи інші ензими, що виконують мітогенну функцію. Одні онкопротеїни (c-ras, c-erd B) переводять клітину у фазу  $G_1$ , інші (наприклад bcl-2) – блокують апоптоз, дозволяючи клітині ділитися далі під впливом мітогенів [4, 18]

Пухлинний ріст є наслідком необоротного порушення роботи каскадів регуляції, що може виникнути або при зростанні активності механізмів стимуляції, або при втраті активності інгібіторів клітинного росту. Вважають, що критичною стадією неопластичної трансформації є затримка нормального диференціювання з надлишковою стимуляцією до ділення [2]. Таким чином у результаті генетичних ушкоджень у злоякісних клітинах відбувається нерегульована експресія ростових факторів чи компонентів їхнього сигнального шляху [4,2], або пригнічення механізмів їх інактивації.

#### 1.2. Тиреотропний гормон (TSH) і його рецептори

Проліферація нормальних фолікулярних клітин щитоподібної залози контролюється ззовні факторами росту, що, діючи на мембранні рецептори, запускають різні каскади внутрішньоклітинної передачі сигналу. Для фолікулярної клітини основним фактором проліферації є стимулююча дія TSH

Рецептор TSH відноситься до сімейства рецепторів, що складаються з 7 трансмембранних компонентів, асоційованих з G-білками. При пухлинах щитоподібної залози виявлена негативна кореляція ступеня диференціювання пухлини та її здатності зв'язувати TSH. З утратою диференціювання пухлини знижується експресія не тільки рецептора TSH, але і тиреопероксидази, а також транскрипція гена тиреоглобуліна [4,6,2,9].

У тиреоциті функціонує 3 типи внутрішньоклітинної передачі сигналу: 1) рецептор – аденілатциклаза – протеїнкіназа A; 2) рецептор – тирозинкіназа; 3) рецептор – фосфорилаза C.

TSH індукує ріст тиреоїдних клітин за більш високої концентрації, чим це потрібно для нормального

функціонування щитоподібної залози. Стимуляція проліферації тиреоцитів при впливі TSH здійснюється через аденілатциклазний шлях. Разом з тим TSH активує як аденілатциклазу, так і фосфорилазу С. Активація фосфорилази С приводить до утворення DAG та інозитолтрифосфату. DAG активує протеїнкіназу С, а інозитолтрифосфат збільшує внутрішньоклітинну концентрацію іонізованого кальцію, стимулюючи тим самим клітинну проліферацію [6,16].

Під впливом TSH відзначається посилення транскрипції ряду онкогенів: швидкий короткочасний підйом транскрипції c-мус підвищення концентрації mRNA, c-fos [4,6].

### **1. 3. Фактори росту та інтерлейкіни**

Вплив ростових факторів на клітини, що накопили деяку кількість генетичних змін, може привести до малігнізації. Посилена ростова стимуляція може виникати при підвищеному синтезі факторів росту, постійній активації рецепторів чи ферментів, що беруть участь у внутрішньоклітинній передачі мітогенних сигналів [1,3].

Вважають, що посилення інвазивності та здатність до метастазування пухлини може бути обумовлена дією EGF, THGF (Thrombocyte like Growth Factor – тромбоцитарний фактор росту), активністю ангіогенних факторів, зокрема сімейства факторів росту ендотелію судин. Підкреслюють, що менш дозрілі пухлинні клітини більше здатні до метастазування та інвазивного росту за рахунок зменшення міжклітинних контактів [4,6,2].

Тиреоцити виробляють ряд факторів росту (IGF-1, GDNF), що діють пара- і аутокринним шляхом і впливають на нейроваскуляризацію і синтез адгезивних молекул, що сприяє проліферації, росту та схильності до метастазування за рахунок зменшення міжклітинних контактів. Вироблювані імунними клітинами цитокіни також впливають на тиреоцити: IL-1 і IL-8 у фізіологічній концентрації мають рост-стимулюючий ефект [4].

Відзначають, що індукція синтезу обов'язкового учасника іморталізації неопластичних клітин, білка p53 залежить від присутності Т-клітинного мітогена – інтерлейкіна –2 [8].

Інсулін і IGF-1 є синергістами TSH в індукованні клітинного росту, а також модулюють дію інших мітогенних факторів. EGF стимулює проліферацію тиреоїдних клітин, при цьому відбувається тимчасова втрата їхньої диференційованої функції. Вплив EGF на тиреоцити імітується при впливі на клітини фібробластів, що є активаторами протеїнкінази С і DAG. Могутнім мітогеном у відношенні тиреоцитів є також FGF (фактор росту фібробластів). Зв'язування EGF цитоплазматичними мембранами визначається в тиреоїдній тканині, що оточує вузлові утворення, гіперпластичній тиреоїдній тканині, доброякісних пухлинах, але найбільшою мірою при недиференційованих раках. І EGF, і його рецептор одночасно визначаються при імуногістохімічних дослідженнях в злоякісних пухлинах і відсутні в нормальній тиреоїдній тканині і доброякісних пухлинах [4]. Переважання експресії рецепторів EGF у папілярних раках зв'язано з транскрипцією онкогенів c-erb B1 і c-erb

B2/neu, що кодують рецептор EGF чи його аналог [2]. Експресія EGF має несприятливе прогностичне значення, тому що асоційована з високим ризиком рецидиву пухлини [6].

Встановлено, що VEGF продукується також клітинами фолікулярного тиреоїдного раку, стимулює ангіогенез в пухлині і її зростання. Цей процес може бути блокованим анти-VEGF моноклональними антитілами mAb A 4. 6. 1, тому розглядається перспектива застосування VEGFmAb в лікуванні резистентних форм папілярної та анапластичної тиреоїдної карцином [6,2]. Встановлено, що VEGF корелює зі стадією пухлинного процесу та неблагоприятними клінічними факторами прогнозу. При дослідженні VEGF у хворих на генералізовані форми тиреоїдного раку простежено його підвищення порівняно з хворими без віддалених метастазів, причому рівень VEGF не відрізнявся у пацієнтів як з віддаленими, так і регіонарними метастазами.

### **1. 4. Вплив йоду на тиреоїдний канцерогенез**

Важливу роль у регуляції росту тиреоцитів відіграє йод. Механізми, за допомогою яких йодний дефіцит індукує тиреоїдний ріст, і дотепер є предметом дискусії. Класична точка зору розглядає роль йодного дефіциту в такий спосіб: зниження споживання йоду зменшує синтез і секрецію тиреоїдних гормонів шляхом інтратиреоїдної аутокринної регуляції, тим самим підвищуючи рівень TSH у крові задовго до того, як відбувається помітне виснаження запасів йоду в тканині залози. TSH є міцним стимулятором проліферативних процесів у щитоподібній залозі, загалом сприяючи злоякісній трансформації клітин [4,9].

Зростання числа ділення клітин збільшує імовірність активації в них протоонкогенів і порушення діяльності онкосупресорних генів.

На думку [2], існують наступні фактори, у різному ступені відповідальні за посилення клітинної проліферації в умовах хронічного дефіциту надходження йоду.

Підвищення рівня TSH є наслідком

1. порушення синтезу і секреції тиреоїдних гормонів,

2. збільшення чутливості тиреоїдних клітин до TSH на тлі дефіциту йоду

3. Підсилюється проліферація тиреоїдних клітин, стимульована EGF.

4. Активація ангіогенезу (утворення нових судин) у щитоподібній залозі є характерною рисою йоддефіцитного зоба. Дотепер не встановлено фактори, що регулюють ангіогенез у щитоподібній залозі, однак цей процес в умовах йодного дефіциту, також може сприяти пухлинному росту.

Ряд епідеміологічних досліджень показав, що хронічний дефіцит йоду сприяє не тільки збільшенню частоти рака щитоподібної залози в популяції, але і зміні співвідношення його основних морфологічних форм. Співвідношення випадків папілярного/фолікулярного раку, що у нормі складає від 4 до 6 у регіонах з адекватним забезпеченням йодом, поступово знижується до 1 у регіонах і країнах зі зниженим споживанням йоду. Разом з тим проведення йодної

профілактики і збільшення споживання йоду відновлює співвідношення морфологічних форм раку.

Таким чином, численні дані показують, що дефіцит йоду приводить до зростання захворюваності раком щитоподібної залози, діючи як «канцероген» і сприяючи утворенню тиреоїдних пухлин. При цьому йодний дефіцит сприяє підвищенню відносної частоти прогностично більш важких і злоякісних форм раку (фолікулярного і анапластичного).

Разом з тим, треба враховувати, що надлишок йоду може збільшувати частоту АІТ. Механізм цього ефекту полягає у наступному: підвищена імуногенність насиченого йодом тиреоглобуліну; ушкодження клітин внаслідок підсиленого переокислення ліпідів; прямий цитотоксичний ефект великих доз йоду [16], поява антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази фолікулярного епітелію. Тривалий процес аутоагресії веде до прогресуючого гіпотиреозу і можливого запуску канцерогенезу через TSH і TSH-R – механізми, що уже розглянуті нами.

## 2. Онкогени й антионкогени

Онкогени – це сімейство висококонсервативних в процесі еволюції генів, що є присутніми в нормальних клітинах організму та потенційно здатними (після мутацій) при кооперації один з одним неопластично трансформувати клітини. Онкогени кодуєть певний білок, активність якого пов'язана з однією зі стадій канцерогенезу, тобто жоден з онкогенів не здатний самостійно здійснити весь процес канцерогенезу, а обумовлює лише певну стадію неопластичної трансформації – іморталізацію, промоцію, індукування пухлинного фенотипу, підтримка стану трансформації та ін. Основною відзнакою онкогену від антионкогену є фенотипичний ефект – онкоген обумовлює іморталізацію і неопластичну трансформацію, а антионкоген, навпаки, пригнічує ділення і викликає реверсію [4, 16].

### 2. 1. Онкогени іморталізації та промоції

Передача сигналу багатьма рецепторами з тирозинкіназою активністю відбувається за допомогою протеїнів *ras*. Це, наприклад, рецептор EGF і його альтернативного ліганда TGF [3], рецептор IGF1, рецептор NGF (Nerve Growth Factor).

Протеїн *ras*, що активується різними шляхами, стимулює ділення і пригнічує диференціацію фолікулярних клітин. Приблизно в 40% випадків добро- і злоякісних пухлин щитоподібної залози була показана активація онкогена *ras* внаслідок крапкової мутації. Це порушення найбільш часто виявляється в цих пухлинах, що припускає його провідну роль в онкогенезі [6].

Якщо в інших пухлинах людини, домінує мутація лише одного гена із сімейства *ras*: *Ki-ras* – при раках підшлункової залози і прямої кишки, *N-ras* – при злоякісних гемопатіях, чи *H-ras* – при раках сечового міхура, то у випадку пухлин щитоподібної залози мутації трьох генів RAS (*H*, *Ki* і *N-ras*) виявляються з частотою 11-15% [19, 15].

Експерименти на трансгенних мишах з використанням мутованого гена *ras* (*H-ras* або *Ki-ras*), експресія якого в тканині щитоподібної залози регулювалася промотором гена тиреоглобуліну (бика

чи щура), дозволили спостерігати розвиток або гіперплазії залози і папілярного рака, або аденоми і фолікулярного рака [16].

Ці дані підтверджують роль мутованого гена *ras*, як першопричини розвитку пухлин щитоподібної залози всіх гістологічних типів. Але можливе існування інших невідомих дотепер генетичних аномалій, що визначають гістологічний тип пухлини.

Протоонкоген *new* (синонім *Her2/new*). Визначена роль онкопротеїна *Her2/new* відносно впливу на біологічні властивості пухлин, зокрема нейроендокринної системи, що підтверджує роль гіперплазії С-клітин у розвитку медулярного раку щитоподібної залози [10]. Імуногістохімічне дослідження експресії *Her2/new* за низькодиференційованої та анапластичної тиреоїдної карциноми свідчить про кореляцію між зниженням експресії онкопротеїна *Her2/new* та зменшенням дифереціації пухлинних клітин, що відображає агресивні біологічні властивості пухлини [5]. У дослідженнях останніх років простежено зв'язок експресії *Her2/new* з розвитком віддалених метастазів диференційованих тиреоїдних раків. Встановлено пряму кореляцію між *Her2/new* та наявністю віддалених метастазів, що відкриває нові можливості в лікуванні розповсюджених високодиференційованих тиреоїдних раків, особливо при наявності йод-негативних метастазів.

В цитоплазмі клітин диференційованої тиреоїдної карциноми (у 70% пацієнтів) виявлено середній та високий ступінь експресії *hTERT* – месндже-ра RNA (mRNA). Встановлено, що експресія *hTERT* пов'язана з *ki-67*, що свідчить про асоціацію теломеразної активності з клітинною проліферацією в процесі механізму туморогенезу [17].

### 2. 2. Мутації рецептора TSH (TSH-R) і протеїну GaS (онкоген GSP)

TSH (тиреотропін) стимулює проліферацію і cAMP. До того ж, TSH може стимулювати інші метаболічні шляхи, наприклад фосфатиділ-інозитольний.

TSH зв'язується з мембранним рецептором, що належить до сімейства рецепторів, які містять 7 трансмембранних доменів і зв'язаних із протеїнами G. Протеїни G є гетеротримерами, що складаються з трьох субодиниць  $\alpha$ ,  $\beta$  і  $\gamma$ . Зв'язування TSH зі своїм рецептором стимулює за допомогою протеїну GaS фермент аденілат-циклазу і збільшує, таким чином, внутрішньоклітинний синтез циклічного AMP (cAMP). Цей вторинний посередник активує cAMP-залежну протеїнкіназу (PKA). Активний фермент фосфорилує групу білків-мішеней і, зокрема, – ядерний фактор транскрипції CREB (cAMP responsive element binding protein). Таким чином, cAMP стимулює проліферацію й експресію генів диференціації фолікулярних клітин. [4]

### 2. 3. Онкоген RET-PTC (Papillari Thyroid Cancer)

Ген *ret* локалізований у хромосомному регіоні 10q 11. 2 [15]. Він є членом підродиною генів, що кодуєть мембранний рецептор, який контролює активність тирозинкінази. Протеїн *ret* складається з надмембранного домена з дистальною частиною,

яка гомологічна кадгеринам, з проксимальною частиною, яка багата цистеїном, трансмембранного домена і внутрішньоклітинного домена з тирозинкіназною активністю. Його лігандом є GDNF (Glial cell line Derived Neurotrophic Factor) [12]. У нормі ген експресований у С-клітинах щитоподібної залози й у наднирниках, але не у фолікулярних клітинах.

Активация гена *ret* була показана в експериментах із трансфекцією і винятково в папілярних раках щитоподібної залози, що дало йому назву *ret*-PTC (Papillary Thyroid Cancer) [12].

Треба підкреслити, що при неопластичній трансформації клітин відбувається активация фосфорилювання багатьох білків з участю різноманітних протеїнкіназ, і в першу чергу – тирозинкіназ, які є продуктами онкогенів [12].

#### **2. 4. Онкоген TRK**

Ген *trk*, подібно гену *ret*, є частиною підродини генів, що кодують мембранний рецептор з тирозинкіназною активністю. Він розташований у довгому плечі хромосоми 1. Білок *trk* є рецептором NGF (Nerve Growth Factor – нервового фактору росту), і в нормі його експресія характерна тільки для нейронів периферичних гангліїв [17].

Активация гена *trk* відбувається завдяки хромосомній перебудові, у результаті якої домен тирозинкінази гена *trk* з'єднується з 5'-кінцем постійно активного гена, що, як у випадку з *ret*-PTC, служить промотором. У результаті утворюється конститутивно активований химерний ген [13, 17].

#### **2. 5. Онкоген MET**

Ген *met* також кодує трансмембранний білок з тирозинкіназною активністю – рецептор HGF (Hepatocyte Growth Factor) чи SF-HGF (Scatter Factor). HGF-SF є сильним мітогеном і обумовлює також мобільність клітин і здатність проникати в деякі клітинні системи [17].

Гіперекспресія рецепторного білка *met*-HGF виявляється в 70% випадків папілярних раків. В інших пухлинах гіперекспресія гена спостерігається з меншою частотою чи зовсім відсутня. Вважається, що в папілярних раках гіперекспресія *met*-HGF обумовлює ріст і метастазування пухлини.

#### **2. 6. Лектини**

Галектин-1 та галектин-3 (бетагалактозидзв'язуючий лектин) є посередниками взаємодії поверхні клітин з екстрацелюлярним матриксом. В декількох імуногісто- та цитохімічних дослідженнях [11] було показано, що галектин-3 відсутній в нормальній тиреоїдній тканині, гіперпластичних вузлах при вузловому зобі та фолікулярних аденомах. В той же час він експресується в папілярних карциномах, метастатично уражених лімфатичних вузлах, фолікулярних та анапластичних карциномах, а також в частині медулярних карцином. Експресія галектину-1 спостерігається у папілярних та анапластичних карциномах і відсутня або слабка у фолікулярних карциномах та аденомах [11]. Сповідують, що тканина нормальної щитоподібної залози, зобнозмінена та гіперфункціонуюча тиреоїдна тканина в більшості випадків позбавлена галектину-3 [11]. Поєднана експресія галектину-3 та CEA (карциноембріонального антигену)

в тканині медулярного тиреоїдного раку розцінюється як можливість їхньої аутокринної кооперації в прогресії пухлини. Таким чином, галектини можна було б розглядати як перспективні маркери малігнізації. Вважають, що галектин-3 можна застосовувати як диференційно-діагностичний маркер між фолікулярною карциномою та фолікулярною аденомою, оскільки чутливість цього тесту при фолікулярній карциномі дорівнювала 93,8% [11]. Але цьому заважають інші дані [3], згідно з якими експресія галектину-3 спостерігається в уражених тиреоїдитом ділянках нормальної чи доброякісно зміненої тканини ЦЗ і в третині фолікулярних аденом.

#### **2. 7. Антионкогени**

Найважливішим антионкогеном чи геном-супресором росту пухлини є ген, що кодує білок з назвою p53 (назва характеризує масу цього білка в кілодальтонах). Ген p53 кодує нуклеарний фосфопротеїн. Цей ген розташований на хромосомі 17p13 і має 11 екзонів. Ген p53 є одним з генів іморталізації (першої стадії канцерогенезу). Ген p53 бере участь у переході клітини, що перебуває у стані спокою, до проліферації, здійснює негативну регуляцію розмноження клітин під впливом негативних чинників зовнішнього середовища, викликає зупинку клітинного циклу або апоптоз, тим самим запобігає накопиченню в популяції клітин з генетичними змінами, в тому числі й онкогенними. p53 грає одну з провідних ролей у регуляторному контролі нормальної клітинної проліферації, охороняючи соматичні клітини від нагромадження геномних мутацій. Аномалії гену p53 – один з факторів незупинної пухлинної прогресії, що веде до виникнення та відбору все більш агресивних пухлинних клонів клітин [14]. При зміні нормальних функцій p53 клітина, яка повинна була загинути, починає неконтрольовано ділитися, що веде до виникнення пухлини. У тім випадку, якщо p53 нормальний, система апоптозу (запрограмованої клітинної загибелі) різко знижує частоту ракових захворювань [14].

Мутації p53 особливо часто зустрічаються при пухлинах щитоподібної залози, гострому лейкозі, раку шлунка і кишечнику.

Частота зустрічальності мутацій p53 різна в різних географічних зонах і може бути зв'язана з наявністю чи відсутністю йодного дефіциту. Так, у регіонах з йодним дефіцитом мутації p53 поширені в більшому ступені.

Мутації гена p53 були виявлені з високими частотами (від 22 до 83%) при анапластичних і малодиференційованих раках [14]. Навпроти, вони не виявляються у випадках диференційованих раків, за винятком одного випадку [4,14]. Це говорить про те, що такі мутації представляють один з головних молекулярних механізмів прогресії в напрямку анапластичних раків. Мутації гена p53 приводять до пригнічення експресії генів клітинної диференціації [14]. Навпаки, білок *bcl-2* експресує у диференційованих раках і відсутній при анапластичних [4,18].

Гомолог p53 – p63 експресується як при папілярних карциномах, так і при тиреоїдиті Хашимото і не виявляється в нормальній тиреоїдній тканині, при

вузловому зобі та онкоцитарній фолікулярній аденомі. Експресія p63 розглядається як фактор потенційного зв'язку між цими захворюваннями [4,2].

MDM2 являє собою протеїн, що комплексується з p53 і інактивує його, що швидше за все приводить до збільшення експресії гена-супресора росту пухлини з неспроможними функціями. Зазвичай при імуногістохімічному дослідженні експресія даного протеїну виявляється в тканині раків щитоподібної залози і не виявляється в тканині доброякісних новоутворів [14].

**Висновок.** Таким чином, проведені дослідження дозволяють краще зрозуміти механізм канцерогенезу в щитоподібній залозі. Разом з тим, практичні аспекти цих досліджень використовуються мало, хоча втілення їх у практичну медицину може допомогти не тільки у первинній діагностиці, наприклад, анапластичних та малодиференційованих тиреоїдних раків, а і в своєчасній діагностиці віддалених метастазів та патогенетичному лікуванні, особливо місцеворозповсюджених та генералізованих форм тиреоїдного раку.

### Література

1. Афанасьева З. А. Иммуноморфологические исследования в диагностике опухолей щитовидной железы / З. А. Афанасьева, С. В. Петров, Р. Ш. Хасанов // Российский онкологический журнал. – 2005. - № 5. – С. 50-54.
2. Генетические аспекты рака щитовидной железы / Р. Ф. Гарькавцева, Т. П. Казубская, И. Е. Лиснянский [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 4. – С. 16-20.
3. Гистологические и молекулярно-биологические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы / Т. е. Свиридова, Е. А. Коган, М. А. Пальцев [и др.] // Архив патологии. – 2002. – № 6. – С. 19-23.
4. Заридзе Д. Г. Канцерогенез / Д. Г. Заридзе. – Москва : «Медицина», 2004. – 576 с
5. Иммуногистохимическая характеристика инфильтративного роста высококодифференцированных карцином щитовидной железы / Т. А. Чипышева, М. И. Бронштейн, В. Д. Ермилова [и др.] // Архив патологии. – 2002. – № 3. – С. 20-25.
6. Молекулярно-генетические аспекты новообразований щитовидной железы / Дедов И. И., Трошина Е. А., Мазурина Н. В. [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 2. – С. 22-30.
7. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Издание 3-е, дополненное и переработанное / С. В. Петров, Н. Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 456 с.
8. Прогностическое значение экспрессии тиреоглобулина и онкомаркеров (p53, EGFR, RET-онкогена) в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы (клинико-морфологическое и иммуногистохимическое исследование) / Е. А. Коган, Е. Б. Рожкова., В. П. [Середин и др.] // Архив патологии. – 2006. – № 4. – С. 8-11.
9. Профилактика и ранняя диагностика злокачественных новообразований. Пособие для врачей / В. И. Чиссов, В. В. Старинский, А. С. Мамонтов [и др.]. – Москва, 2007. – 31 с.
10. Хмельницкий О. К. Цитологическая и гистологическая диагностика заболеваний щитовидной железы. Руководство / О. К. Хмельницкий. – СПб.: СОТИС, 2002. – 288 с
11. Galectin-3 interaction with Thomsen-Friedenreich disaccharide on cancer-associated MUC1 causes increased cancer cell endothelial adhesion / L. G. Yu, N. Andrews, Q. Zhao [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2007. – Vol. 282, № 1. – P. 773-781
12. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma / E. T. Kimura, M. N. Nikiforova, Z. Zhu [et al.] // Cancer Research. – 2003. – Vol. 63, № 7. – P. 1454-1457
13. Immunoeexpression of HBME-1, High Molecular Weight Cytokeratin, Cytokeratin 19, Thyroid Transcription Factor-1, and E-cadherin in Thyroid Carcinomas / Y. L. Choi, M. K. Kim, J. W. Suh [et al.] // Journal Korean Academy of Medical Sciences. – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 853859.
14. Overexpression of p53 protein and MDM2 in papillary carcinomas of the thyroid: Correlations with clinicopathologic features / S. Horie, H. Maeta., K. Endo [et al.] // Pathology International. – 2008. – Vol. 51, № 1. – P. 11-15.
15. Rosai J. Pitfalls in thyroid tumor pathology / J. Rosai, E. Kuhn, M. L. Carcangiu // Histopathology. – 2006. – Vol. 49, № 2. – P. 107-120
16. Said S. Oncogenes and anti-oncogenes in human epithelial thyroid tumours / S. Said, M. Schlumberger, H. G. Suarez // Journal of Endocrinology Investigation. – 1994. – Vol. 17, № 5. -P. 371-379
17. Vielh P. Immunocytochemistry and molecular pathology of follicular lesion of the thyroid / P. Vielh // 21-st European Congress of Pathology. – 2007. – P. 36.
18. Wang H. G. Mechanisms of Bcl-2 protein function / H. G. Wang, J. C. Reed // Histology & Histopathology. – 1998. – Vol. 13, № 2. – P. 521-530.
19. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer / M. Xing // Endocrine-Related Cancer. – 2005. – Vol. 12, № 2. – P. 245-262.

УДК 616-006. 6-091: 616. 441-006. 6

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ТИРЕОЇДНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗУ

**Мужичук О. В., Вінник Ю. О., Васько А. Р., Горбенко В. М., Гаргін В. В.**

**Резюме:** Сучасний рівень розвитку медицини не залишає сумнівів в тому, що провідну роль в генезі неопластичних перетворень відіграють порушення генетичної інформації, а несприятливі умови зовнішнього середовища впливають на даний процес опосередковано, сприяючи накопиченню мутацій. Відомо декілька факторів, які можуть підвищувати вірогідність виникнення онкологічних захворювань, але у більшості онкологічних хворих нема очевидних факторів ризику. Завдяки відкриттю протоонкогенів, онкогенів та пухлинних супресорів є значний прогрес в розумінні механізмів канцерогенезу, який здобутий молекулярною онкологією.

**Ключові слова:** рак щитоподібної залози, фактори клітинної проліферації, онкогени, протоонкогени, супресори пухлин.

УДК 616-006. 6-091: 616. 441-006. 6

### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТИРЕОИДНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Мужичук А. В., Винник Ю. А., Васько А. Р., Горбенко В. Н., Гаргин В. В.

**Резюме.** Современный уровень развития медицины не оставляет сомнений в том, что ведущую роль в генезе неопластических преобразований играют нарушения генетической информации, а неблагоприятные условия внешней среды влияют на данный процесс опосредованно, способствуя накоплению мутаций. Известно несколько факторов, которые могут повышать вероятность возникновения онкологических заболеваний, но в большинстве онкологических больных нет очевидных факторов риска. Благодаря открытию протоонкогенов, онкогенов и опухолевых супрессоров есть значительный прогресс в понимании механизмов канцерогенеза, который получен молекулярной онкологией.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, факторы клеточной пролиферации, онкогены, протоонкогены, супрессоры опухолей.

UDC 616-006. 6-091: 616. 441-006. 6

### Molecular Genetic Aspects of Thyroid Carcinogenesis

Mugychuk O. V., Vinnyk U. O., Vasko A. R., Gorbenko V. M., Gargin V. V.

**Abstract.** Thyroid cancer is considered one of the most common endocrine malignancy, with a characteristic tendency to increase the frequency of the disease in both industrialized countries and in the Third World. According to medical statistics, Ukraine is not an exception in this list. Given the complexity and depth to the problem, consider only some aspects of carcinogenesis that are being discussed currently in the academic world.

Oncogenes – a family of genes that are present in normal body cells and potentially (after mutation) in cooperation with each other neoplastic transformed cells. Oncogenes encode a particular protein, the activity of which is associated with one of the stages of carcinogenesis, that none of oncogenes not able to make the entire process of carcinogenesis, and causes only a stage of neoplastic transformation – immortality, promotion, induction of tumor phenotype, support the transformation of the state and others. The main distinction of oncogenes and antioncogenes is phenotypical effect – oncogene causes neoplastic transformation and immortality and antioncogen rather inhibits division and causes reversal.

Proto-oncogene – normal gene cells that are involved in the regulation of proliferation and differentiation, activation of which can cause neoplastic transformation. Activated proto-oncogene called cellular oncogenes. 4 basic mechanisms of oncogene activation are known: 1) insertional activation (embedded in the cell's genome viral genes); 2) chromosome translocation sites that are proto-oncogene; 3) amplification of genes; 4) one-point mutations.

Tumor growth is the result of an irreversible disruption of the stages of regulation that may arise or increase the activity of the mechanisms of stimulation, or with the loss of activity of inhibitors of cell growth. It is believed that the critical stage of neoplastic transformation is to delay the normal differentiation with excessive stimulation to division. So as a result of genetic damage in malignant cells is unregulated expression of growth factors or components of their signaling pathway or inhibition mechanisms of inactivation.

The present level of development of medicine leaves no doubt that the leading role in the genesis of neoplastic transformation played a violation of genetic information, and adverse environmental conditions affect the process indirectly contributing to the accumulation of mutations. There are several factors that may increase the likelihood of cancer, but most cancer patients have no obvious risk factors. Due to the discovery proto-oncogene, oncogene and tumor suppressor has made substantial progress in understanding the mechanisms of carcinogenesis, which gained molecular oncology.

Thus, conducted studies help us to understand the mechanism of carcinogenesis in the thyroid gland. However, the practical aspects of these studies used small, although implementing them in practical medicine can help not only the primary diagnosis, such as anaplastic and poorly differentiated thyroid cancers, and in the timely diagnosis of distant metastases and pathogenetic treatment, especially locally-advanced and generalized forms of thyroid cancer.

**Key words:** thyroid cancer, cell proliferation factors, oncogenes, proto-oncogene, tumor suppressor.

*Рецензент – проф. Рибаків С. Й.*

*Стаття надійшла 29. 05. 2014 р.*