



ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
МОЛЕКУЛАЛЫҚ БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ ГЕНЕТИКА
КАФЕДРАСЫ



Дәріс 9.

Онкогеномика: ісікгеномикасы, соматикалық мутациялар, биомаркерлер.

Лектор: к.б.н., Алтыбаева Н.А.

Онкогеномика: қатерлі ісіктердің генетикалық табиғаты

Онкогеномика - қатерлі ісіктердің генетикалық табиғатын зерттейтін ғылым саласы. Ол геномика мен онкологияның түйіскен жерінде пайда болды. **Онкология** - (грекше onkos – ісік) қатерлі және қатерсіз ісіктерді зерттейтін және емдеумен айналысатын медицина саласы. **Геномика** - бұл тірі ағзаның барлық гендерін біртұтас жүйе ретінде зерттейтін ғылым. **Ген** - бұл тұқым қуалайтын ақпаратты сақтап, организмнің қасиеттерін анықтайтын ДНҚ матрицасы. **Геном** - бұл ағзаның барлық гендерінің жиынтығы. Адамда **20,000-25,000 ген** бар. 1990–2000 жылдары жүргізілген Адам геномын секвенирлеу жобасы нәтижесінде адам ДНҚ-сындағы барлық гендер анықталып, ісікке әкелетін мутацияларды зерттеу мүмкін болды. Ғалымдар **BRCA1, BRCA2, TP53, RAS, MYC** сияқты гендердің қатерлі ісік дамуында маңызды рөл атқаратынын дәлелдеді. Осыдан кейін ісік геномдарын талдау, салыстыру және мутацияларды картаға түсіру әдістері дами бастады.

1. BRCA1 (Breast Cancer gene 1) бұл ісіктерді басатын (tumor suppressor) ген. Ол ДНҚ-ның зақымдануын қалпына келтіруге қатысады, яғни жасушадағы генетикалық қателерді түзетеді. BRCA1-де мутация болса, ДНҚ-ны қалпына келтіру жүйесі дұрыс жұмыс істемей, **сүт безі** мен **аналық безі рагының** пайда болу қаупі күрт артады.

2. BRCA2 (Breast Cancer gene 2) BRCA1 сияқты ісіктерді басатын ген және ДНҚ-ны қалпына келтіруге қатысады. Мутация кезінде сүт безі мен аналық безі ісіктерінің қаупі артады. Ерлерде де **сүт безі, қуықасты безі (простатит)** рагына шалдығу мүмкіндігі жоғарылайды.

3. TP53 (Tumor Protein 53) ең маңызды ісік басушы гендердің бірі. Бұл ген **p53 ақуызы** арқылы жасуша циклін бақылайды, ДНҚ зақымданғанда жасушаның бөлінуін тоқтатып, қалпына келтіруге мүмкіндік береді немесе апоптозды (жасушаның өзін-өзі жою процесі) іске қосады. TP53 мутациясы жасуша циклінің бақылаусыз өсуіне себеп болады. Бұл өкпе, ішек, бауыр рагының даму қаупін арттырады. **Li-Fraumeni синдромы** — TP53 мутациясымен байланысты тұқым қуалайтын ауру.

4. RAS (Rat Sarcoma) бұл онкогендер тобына жататын гендер (HRAS, KRAS, NRAS). Бұл гендер жасушаның бөліну сигналдарын реттейді. Мутация кезінде RAS гені үнемі **"жасуша бөлін"** деген белгі береді, яғни жасуша тоқтаусыз көбейе береді. Бұл жағдай өкпе, ішек, ұйқы безі рагының дамуымен байланысты.

5. MYC (Myelocytomatosis oncogene) бұл транскрипциялық фактор, яғни басқа гендердің белсенділігін реттейді. Ол жасуша өсуіне, көбеюіне, метаболизміне әсер етеді. MYC-тің шамадан тыс белсенуі (**overexpression**) ісік дамуын тудырады. Бұл ген көбінесе лимфомаларда, өкпе, сүт безінде белсенді болады.

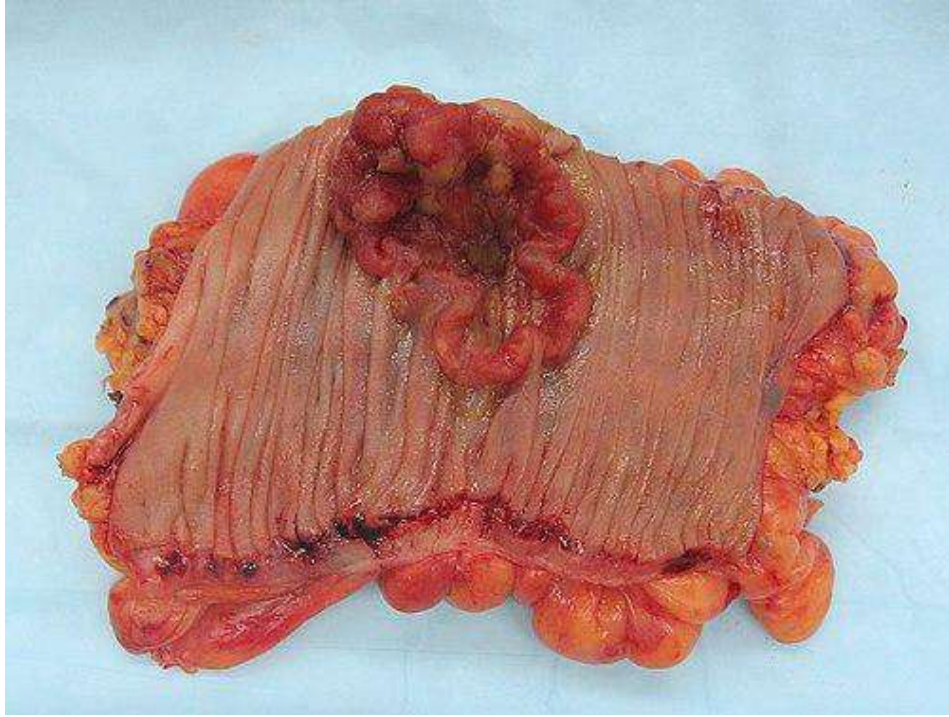
Li-Fraumeni синдромы — TP53 геніндегі мутациядан туындайтын тұқым қуалайтын қауіпті ауру. Бұл ген қалыптыда зақымданған жасушаларды жойып, ісіктің өсуіне жол бермейді, ал мутация кезінде жасушалар бақылаусыз көбейіп, қатерлі ісікке, соның ішінде ми ісігіне айналады. Ми ісігі зақымданған жасушадан басталып, өсіп мидың құрылымдарын қысады, нәтижесінде бас ауруы, құсу, көру және қозғалыс бұзылыстары пайда болады. Синдром ісіктердің ерте және жиі пайда болуымен қауіпті. Егер ата-ананың бірінде TP53 мутациясы болса, балаға оны 50% ықтималдықпен береді, сондықтан ерте генетикалық тексеру мен бақылау өте маңызды.



Қатерлі ісік- бақылаусыз көбейетін жасушалардан пайда болады. Денедегі кейбір жасушалар өз бетінше, тоқтаусыз бөлінеді, олар жылдам көбейеді. Бұл процесс қалыпты жасушалар сияқты реттелмейді. Сау жасушаларды ығыстырып, дененің басқа мүшелеріне жылдам тарап , олардың жұмысын бұзады. Бұл – **инвазия** деп аталады. Қатерлі ісік жасушалары бастапқы ошақтан бөлініп, қан немесе лимфа арқылы басқа мүшелерге таралып, жаңа ісік ошақтарын түзе алады - бұл құбылыс **метастаз** деп аталады және ол ісіктің ең қауіпті белгісі болып саналады. Метастаздық ісік құрылымы бастапқы ісікке ұқсас болады. Ісік жасушалары өте агрессивті және тез көбейеді. Метастаз көбінесе аурудың соңғы сатысында байқалады.



Тоқ ішек ісігінің метастаз арқылы таралуы



Тоқ ішек кесіндісіндегі **инвазивті қатерлі ісігі**

Тоқ ішектің шырышты қабатында (**mucosa**) басталып, базальды мембранадан өтіп, терең жатқан тіндерге (**submucosa, muscularis propria, serosa**) дейін таралған қатерлі ісік түрі. Бұл — ісіктің агрессивті түрі болып табылады. Ең жиі кездесетіні – **аденокарцинома** (безді рак), сирек – шырышты, медулярлы, сақинатәрізді (signet-ring cell) немесе басқа да сирек нұсқалар. Инвазия белгілері: Ісік тоқ ішек қабырғасының бірнеше қабатын зақымдайды, лимфа және қан тамырлары арқылы таралу мүмкіндігі жоғары.

Колоноскопия – ісікті тікелей көруге және биопсия алуға мүмкіндік береді.

Гистопатологиялық зерттеу – инвазияны нақтылап береді.

КТ, МРТ – ісіктің таралу ауқымын анықтау үшін.

Ісік маркерлері: СЕА (карциноэмбриональді антиген), СА 19-9. Емдеу хирургиялық операциямен де болады. Тоқ ішектің зақымдалған бөлігін кесіп алып тастайды, оны **резекция** деп атайды.

Метастаз



Метастаздың бұл жерде
пайда болу себебі —
лимфа жүйесі.



Адам денесіндегі
метастаздың операциядан
кейінгі көрінісі



Метастаз жатыр мойны
лимфа түйіндері

Ісік геномикасының мәні және мақсаты

Ісік геномикасы - обыр жасушаларында кездесетін ДНҚ мутацияларын, ген экспрессиясын, эпигенетикалық өзгерістерді және хромосомалық аномалияларды зерттейді. Қатерлі ісіктің молекулалық және генетикалық негіздерін ашады, **қалыпты жасуша ісікке қалай айналатынын түсіндіреді**, әр түрлі обыр түрлерінің генетикалық ерекшеліктерін салыстырады. Мақсаты - ісіктің пайда болуына себеп болатын мутацияларды анықтау, науқастың ісік геномын зерттеу арқылы оған нақты бағытталған ем (**таргеттік терапия**) қолдану, метастазды болжау, белгілі бір ген мутациясына әсер ететін жаңа препараттар жасау.

ДНҚ мутациялары - бұл жасушадағы генетикалық ақпараттың өзгеріске ұшырауы. Олар түрлі себептермен (радиация, химиялық заттар, тұқымқуалаушылық, вирустар) пайда болады. **Гендік мутациялар**

- 1. Нүктелік мутация (Point mutation)** бір нуклеотид өзгереді, ДНҚ тізбегіндегі бір ғана нуклеотид басқа нуклеотидке ауысады. Бұл, ақуыз кодтайтын генге әсер етуі мүмкін, яғни гендегі нуклеотидтер үштік кодондар арқылы аминқышқылдарды кодтайтындықтан, егер бір нуклеотид өзгерсе, аминқышқыл да өзгеріп, ақуыз дұрыс құрылмай қалады.
- 2. Делеция (Deletion)** ДНҚ тізбегінен бір немесе бірнеше нуклеотид түсіп қалады. Бұл мутация генетикалық кодты оқуды өзгертіп, ақуыздың толықтай өзгереді немесе мүлдем түзілмейді. Мысалы, BRCA1 геніндегі делециялар әйелдерде сүт безі мен аналық без обырына бейімділікті арттырады.
- 3. Инсерция (Insertion)** ДНҚ тізбегіне артық бір немесе бірнеше нуклеотидтің қосылуы. Нәтижесінде генетикалық кодтың оқылу тәртібі бұзылып, ақуыз дұрыс құрылмайды. **CFTR геніндегі инсерциялар муковисцидоз** секілді тұқым қуалайтын ауруға әкеледі.

Муковисцидоз кезіндегі өкпенің патогистологиялық көрінісі (шырышты қабыну экссудатымен толған бронхоэктаздар)



Бронхоэктаздар — бұл өкпедегі бронхтардың (ауа өткізгіш түтікшелердің) патологиялық кеңеюі мен бұзылуы. Нәтижесінде олар қалыпты жұмысын атқара алмай, шырыш (мокрота) жинай бастайды. **Экссудат** — қабыну кезінде ұлпадан шығатын сұйықтық, оның құрамында: иммундық жасушалар (лейкоциттер), ақуыздар, өлі жасушалар, бактериялар болуы мүмкін. **Шырышты экссудат** — құрамында қою, жабысқақ шырыш көп болатын түрі.



Саусақ ұштары «барабан таяқшасы» тәрізденіп, ісінеді, ал тырнақтар шығыңқы, сағат әйнегіне ұқсас пішінге енеді. Бұл белгі муковисцидоздың тән көріністерінің бірі болып саналады. Сонымен қатар, науқастың терісі, соның ішінде саусақтары да тұзды болуы мүмкін.



1. Гендік мутация

ДНҚ тізбегіндегі нуклеотидтердің өзгеруі

Орақ тәрізді анемия – гендік мутация нәтижесінде гемоглобин генінде бір нуклеотид ауысып, эритроциттер орақ тәрізді пішінге енеді, бұл оттек тасымалын қиындатады.

1. **Ген ауысу (субституция)** – бір нуклеотидтің басқа нуклеотидке ауысуы.

2. **Делеция** – нуклеотидтің түсіп қалуы.

3. **Инсерция** – қосымша нуклеотидтің енуі.

4. **Дупликация** – нуклеотидтік тізбектің қайталануы.



2. Хромосомалық мутация

Хромосоманың құрылымы өзгереді.

1. **Делеция** – хромосома бөлігінің жойылуы

2. **Дупликация** – хромосоманың бір бөлігінің екі немесе одан да көп рет қайталануы. Бұл мутация кезінде гендер саны артады.

3. **Инверсия** – хромосоманың бір бөлігінің үзіліп, 180°-қа айналып қайта орнына келуі.

4. **Транслокация** – бір хромосома бөлігінің үзіліп, басқа хромосомаға қосылуы немесе екі хромосома арасында бөліктермен алмасу.



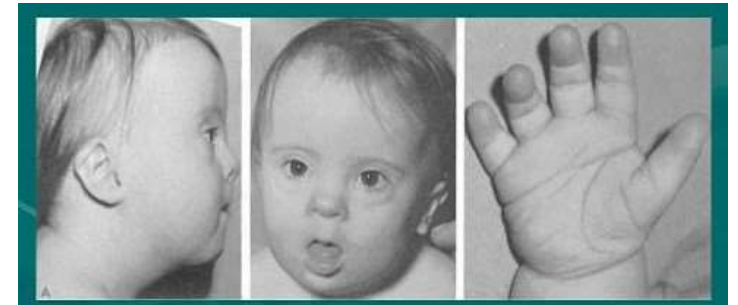
3. Геномдық мутация

Хромосома саны өзгереді.

1. **Трисомия** қалыпты диплоидты жиынтықта бір хромосома қосымша тағы біреу қосылуы. **Адамда қалыпты 46 хромосома 23 жұп.** Трисомия кезінде – 47 хромосома болады. **Даун синдромы** (21-трисомия) – 21-жұп хромосомада үш дана болады. **Патау синдромы** (13-трисомия). **Эдвардс синдромы** (18-трисомия).

2. **Моносомия** (бір хромосоманың жетіспеуі)

Тернер синдромы (X0) – әйелдерде бір X хромосомасы жоқ (қалыпты – XX, бұнда – X). Салдары: БедеулікОсуінің тежелуіЕкінші жыныстық белгілердің дамымауы.



Ісіктің генетикалық гетерогенділігі

Ісіктің генетикалық гетерогенділігі — бір ісіктің құрамындағы әртүрлі жасушалардың генетикалық құрылымы мен қасиеттерінің әркелкі болуы. Яғни, бір ісік ішінде де әр жасуша бірдей емес, олардың ДНҚ-сында әртүрлі мутациялар, гендік өзгерістер және белсенділік деңгейлері байқалады. Негізгі түрлері:

1.Ісік ішілік (интраісік) гетерогенділік бір ісіктің ішінде бірнеше түрлі клондардың (жасуша топтарының) болуы.Мысалы, бір ісікте химиотерапияға төзімді және төзімсіз жасушалар қатар кездесуі мүмкін.

2.Ісіктер арасындағы (интерісік) гетерогенділік бір ағзадағы әртүрлі ісіктердің (мысалы, өкпе және бауыр ісігі) генетикалық айырмашылығы.

3.Ісік пен метастаз арасындағы гетерогенділік негізгі ісік пен одан тараған метастаздық ошақтар арасында генетикалық айырмашылықтар болуы.Бұл айырмашылықтар ісіктің емге жауап беруіне және агрессивтілігіне әсер етеді.

Ісіктің генетикалық гетерогенділігінің **негіздері**

1.Соматикалық мутациялар Ісік дамуы кезінде ДНҚ-да мутациялар жиналады, нәтижесінде әртүрлі клондар (жасушалық топтар) пайда болады. Мысалы: TP53, KRAS, BRCA1/2 гендеріндегі өзгерістер ісік жасушаларының әртүрлі мінез-құлқына әсер етеді.

2.Хромосомалық аберрациялар Хромосомалардың қосылуы, ажырауы немесе делециялануы жасушалар арасындағы генетикалық айырмашылықтарды арттырады. Бұл өзгерістер ісіктің агрессивтілігі мен терапияға төзімділігін күшейтуі мүмкін.

3.Эпигенетикалық өзгерістер ДНҚ метилденуі мен гистон ақуыздарының модификациясы кейбір гендердің белсенділігін төмендетіп (өшіріп) немесе жоғарылатып (қосып) жібереді.

4.Клондық эволюция ісік жасушалары табиғи сұрыпталу принципі бойынша дамиды: ең төзімді, тез көбейетін клондар басым болады, ал әлсіздері жойылады. Бұл процесс ісіктің дамуын, метастаздың пайда болуын және дәріге төзімділікті түсіндіреді.

Ісіктің генетикалық гетерогенділігінің салдары

1. **Диагностика қиындығы** бір ісіктің әр бөлігіндегі генетикалық ерекшеліктер әртүрлі болуы мүмкін, сондықтан бір ғана биопсия толық ақпарат бермеуі ықтимал.
2. **Емге төзімділік** ісік жасушаларының кейбір клондары химио-немесе радиотерапияға төзімді болады, сондықтан емге қарамастан ісік толық жойылмауы мүмкін.
3. **Болжамның өзгеруі** гетерогенді ісіктер көбінесе агрессивті дамиды, метастаз береді және қайта пайда болу (рецидив) қаупі жоғары болады.
4. **Дербестендірілген медицина қажеттілігі.** Әр науқас пен оның ісігіне жеке генетикалық зерттеу жүргізіп, соған сәйкес ем тағайындау — қазіргі заманауи онкогеномиканың басты мақсаты.

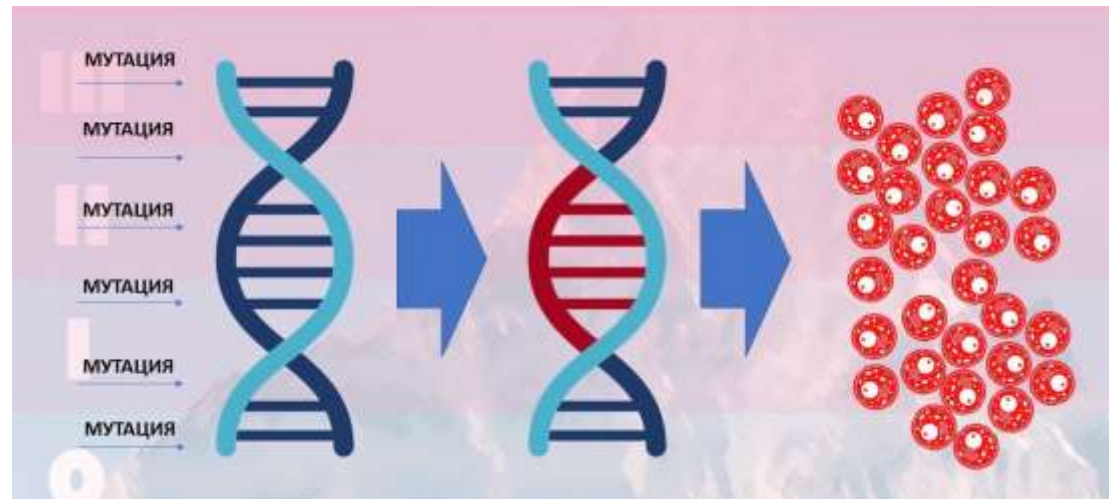
Ісіктің пайда болуындағы соматикалық мутациялардың рөлі

Соматикалық мутация – организмнің сомалық жасушаларында пайда болатын ДНҚ өзгерісі. Бұл мутациялар тұқым қуаламайды, тек сол жасушада және оның клондарында болады. Мұндай өзгерістер жасушаның қалыпты бөлінуін, өсуін және өлімін бақылайтын гендерде болатын болса, ісік дамуына себепші болады.

Соматикалық мутациялардың пайда болу себептері:

Экзогенді факторлар (сыртқы әсерлер): **Ультракүлгін сәуле (UV)** – тері жасушаларында ДНҚны зақымдайды. **Иондаушы радиация** – ДНҚ тізбектерін бұзады. **Химиялық канцерогендер** – темекі түтіні, асбест, кейбір дәрілік заттар жасушаларда мутация тудырады.

Эндогенді факторлар (ішкі себептер): ДНҚ репликациясы кезінде қателіктер – жасуша бөлінуі кезінде ДНҚ көшірмесінде өзгерістер пайда болады. **Реактивті оттегі түрлері (ROS)** – жасушалық метаболизм кезінде ДНҚ мен басқа молекулаларды зақымдайды. **ДНҚ репарациясының бұзылуы** – жасуша ДНҚ зақымын дұрыс түзете алмайды.



Соматикалық мутациялардың ісікке әсері

Соматикалық мутациялар жасушаның онтогенезін және бақылау механизмдерін бұзады, нәтижесінде ісік дамиды.

1. Онкогендердің белсенділенуі: Нормада жасушаның бөлінуін реттейтін proto-oncogen гендері мутациядан кейін онкогенге айналады. Бұл жасушаның контролдан тыс бөлінуіне әкеледі. Мысалы: **RAS, MYC, HER2**.

2. Ісік супрессор гендердің бұзылуы: Нормада жасушаның бөлінуін тежейтін, апоптозды (өз-өзін жою) іске қосатын гендер. Мутация кезінде олардың функциясы жоғалады, жасуша контролдан тыс бөлінеді, қатерлі клондар пайда болады. Мысалы: **TP53, RB1, BRCA1, BRCA2**.

3. ДНҚ репарация гендерінің зақымдануы: ДНҚ зақымын түзейтін гендер (мысалы, **MLH1, MSH2**) бұзылса, ДНҚда қателер жинақталып, геном тұрақтылығы төмендейді, бұл ісік даму қаупін арттырады.



Синдактилия — саусақтардың толық немесе ішінара бірігуі болатын туа пайда болған ақау. Ол терімен немесе сүйекпен қосылуы мүмкін және көбіне қол немесе аяқ саусақтарына әсер етеді. Емдеудің негізгі әдісі — хирургиялық операция арқылы саусақтарды бөлу.



Соматикалық және тұқым қуалайтын мутациялардың айырмашылығы

Соматикалық мутация:

Организмнің дене жасушаларында (сомалық жасушаларында) пайда болатын ДНҚ өзгерісі. Бұл мутациялар тұқым қуаламайды, тек сол жасуша мен оның клондарында болады. Көбінесе ісік сияқты аурулардың дамуына себепші болады.

Тұқым қуалайтын (гаметалық) мутация:

Жыныс жасушаларында (сперматозоид немесе жұмыртқа) пайда болатын ДНҚ өзгерісі. Бұл мутациялар ұрпаққа беріледі, яғни бала осы мутацияны барлық жасушаларында алады. Мұндай мутациялар тұқым қуалайтын аурулар немесе ауруға бейімділіктің дамуына әсер етеді.



Биомаркер ұғымы және онкогеномикадағы маңызы

Биомаркерлер (ағылш. biomarkers — biological markers) — бұл организмдегі биологиялық немесе патологиялық процестерді, сондай-ақ дәрілік әсерлерді көрсететін молекулалық, генетикалық, биохимиялық немесе жасушалық көрсеткіштер. Аурудың бар-жоғын, даму сатысын немесе емге жауап беру қабілетін анықтауға мүмкіндік беретін молекулалық «көрсеткіштер».

Онкогеномикадағы маңызы:

1. Диагностикада:

Биомаркерлер ісік ауруларын ерте кезеңде анықтауға көмектеседі. Мысалы: **PSA (простата-спецификалық антиген)** — **простата** обырының биомаркері.

2. Прогноз жасауда:

Ісіктің даму жылдамдығы мен науқастың өмір сүру болжамын бағалауға мүмкіндік береді. Мысалы: **HER2** генінің амплификациясы — **сүт безі обырының** агрессивті түрін көрсетеді.

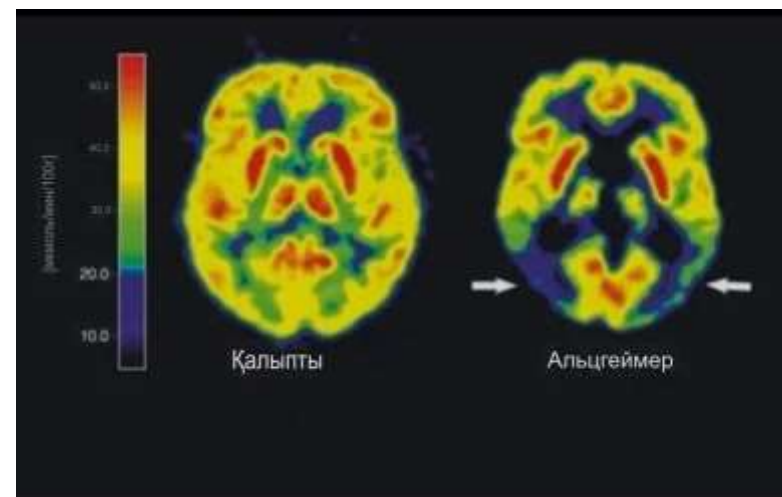
3. Таргеттік терапияны таңдауда:

Белгілі бір мутацияға бағытталған дәріні таңдауға көмектеседі. Мысалы: **EGFR, KRAS, BRAF** гендерінің мутациялары — **өкпе және тоқ ішек обырында** маңызды.

4. Ем нәтижесін бақылауда: Қандағы ісік ДНҚ (циркуляциялық ісік ДНҚ — ctDNA) мөлшерін өлшеу арқылы емнің тиімділігін бағалауға болады.



Альцгеймер ауруы (Alzheimer's disease) аты неміс психиатры және неврологы **Алоис Альцгеймердің** құрметіне берілген. 1906 жылы Альцгеймер алғашқы рет науқастың мидағы ерекше өзгерістерін сипаттап, деменция белгілерін зерттеген. Сол зерттеулер нәтижесінде ауру оның атымен аталған.



Альцгеймер ауруы (Alzheimer's disease) — мидың нейродегенеративтік ауруы, ол негізінен есте сақтау, ойлау және мінез-құлық қабілеттерінің біртіндеп бұзылуымен сипатталады. Бұл ауру деменцияның ең жиі кездесетін түрі болып саналады және көбінесе 65 жастан асқан адамдарда анықталады.

Симптомдары:

Жаңа ақпаратты есте сақтау қиындықтары;
Сөйлеу мен қабылдау қабілеттерінің төмендеуі;
Уақыт пен орынды дұрыс анықтай алмау;
Мінез-құлық пен эмоционалдық өзгерістер (мысалы, ашуланшақтық, күйзеліске бейімділік).

Биомаркерлердің түрлері



1. **Молекулалық биомаркерлер** – ДНҚ, РНҚ немесе белок деңгейіндегі өзгерістер.Мысалы: RAS, MYC, TP53, BRCA1, BRCA2, miRNA.
2. **Физиологиялық биомаркерлер** – организмнің функционалды жағдайын көрсетеді.Мысалы: қан қысымы, жүрек соғу жиілігі, өкпе функциясы.
3. **Биохимиялық биомаркерлер** – қан, несеп, сілекейдегі химиялық заттар.Мысалы: глюкоза, холестерин, ALAT, ASAT.
4. **Фенотиптік биомаркерлер** – көрінетін белгілер.Мысалы: терінің түсі, ісіктің көлемі, дәрі әсерінен бөртпе.
5. **Иммунологиялық биомаркерлер** – иммундық жауап немесе антиденелер деңгейі.Мысалы: CRP, HBsAg, HIV антиденелері.
6. **Функционалдық/жүйелік биомаркерлер** – жүйелік немесе жасушалық функцияларды бағалайды.Мысалы: ЭКГ, ЭЭГ, спирометрия.
7. **Диагностикалық және прогностикалық биомаркерлер** – ауруды анықтау немесе дамуын болжау.Мысалы: PSA (диагностика), HER2 (прогноз).

Ішектің ісік ауруы



Бұл ішектің ішкі қабырғасында қатерлі ісік жасушаларының (рак клеткаларының) бақылаусыз өсіп, ісікке айналуы арқылы пайда болатын қауіпті ауру. Ол көбінесе **тоқ ішекте (колон)** немесе **тік ішекте (ректум)** дамиды, сондықтан бұл ауру жиі **колоректалды обыр** деп аталады.

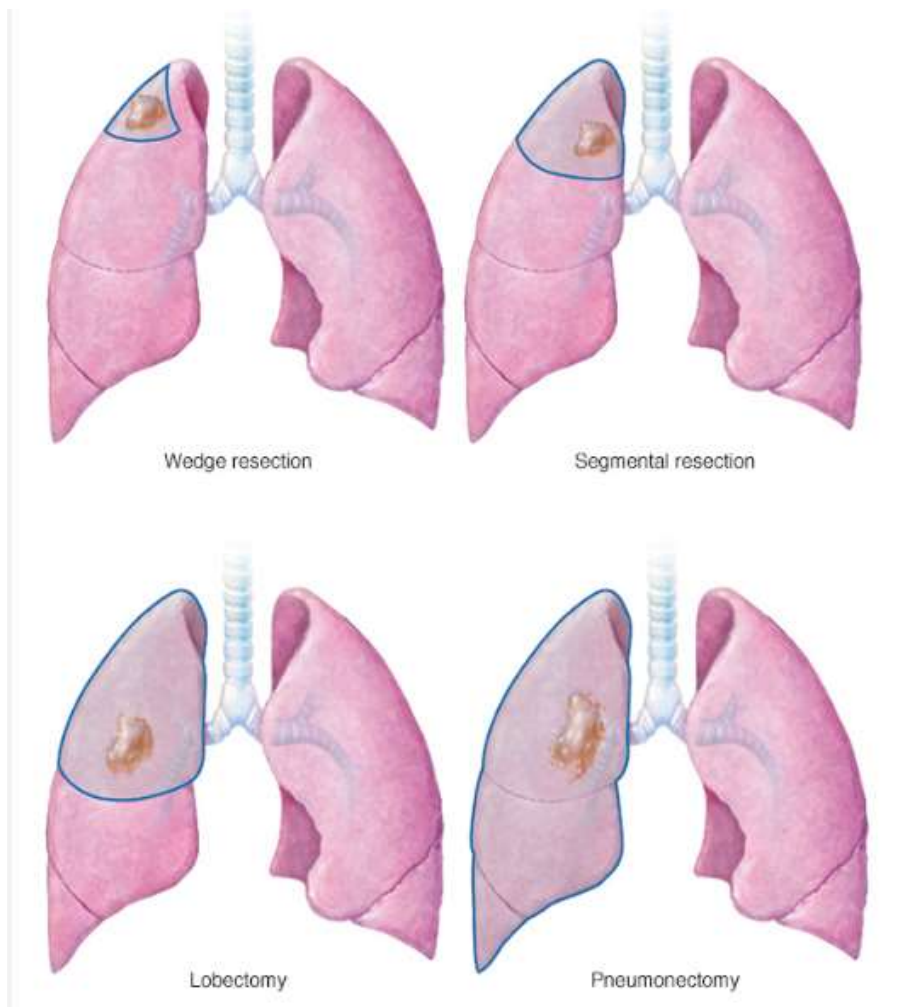
Тік ішектегі көрінісі



Тоқ ішектегі көрінісі



Өкпенің ісік ауруы



1. **Wedge resection** – сына тәрізді кесіп алып тастау (өкпенің кішкентай бөлігін, ісікпен бірге, сына пішінінде кесіп алып тастау).
2. **Segmental resection** – сегментті кесіп алып тастау (өкпенің белгілі бір сегментін ісікпен бірге алып тастау).
3. **Lobectomy** – лобэктомия (өкпенің бір бөлігін — яғни бір үлесін толық алып тастау).
4. **Pneumonectomy** – пневмонэктомия (өкпенің бір жағын түгелімен алып тастау).



Рентген арқылы өкпе ісігінің көрінісі