

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.84>

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Обзор

Комарова Е.В.^{1,*}, Федорова М.Г.², Мамедова Д.Г.³, Сорокина Е.С.⁴, Горбунова К.Э.⁵

¹ORCID : 0000-0002-1333-0151;

²ORCID : 0000-0003-4177-8460;

^{1, 2, 3, 4, 5} Пензенский государственный университет, Пенза, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (ekaterina-log[at]inbox.ru)

Аннотация

Изучены морфологические и молекулярно-генетические аспекты рака щитовидной железы, делая акцент на их этиологию, патогенез и особенности метастазирования. Особое внимание уделяется иммунологическим основам при активации противоопухолевого иммунитета.

Заболевания щитовидной железы по частоте встречаемости среди патологий органов эндокринной системы занимают второе место после сахарного диабета, а рак щитовидной железы является наиболее распространенным среди эндокринных опухолей.

В последние годы наблюдается стремительное увеличение показателей заболеваемости и смертности вследствие рака щитовидной железы, преимущественно за счет папиллярного рака. Это обусловлено ростом промышленного сектора и негативным влиянием производственных канцерогенных веществ, ухудшением экологической обстановки и повышенным контактом с ионизирующим, электромагнитным излучением.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, мутации, MAPK, иммунология.

IMMUNOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC BASIS OF THYROID CANCER

Review article

Komarova E.V.^{1,*}, Fedorova M.G.², Mamedova D.G.³, Sorokina Y.S.⁴, Gorbunova K.E.⁵

¹ORCID : 0000-0002-1333-0151;

²ORCID : 0000-0003-4177-8460;

^{1, 2, 3, 4, 5} Penza State University, Penza, Russian Federation

* Corresponding author (ekaterina-log[at]inbox.ru)

Abstract

Morphological and molecular genetic aspects of thyroid cancers are studied, with emphasis on their etiology, pathogenesis and metastasis specifics. Special attention is paid to the immunological basis in the activation of antitumour immunity.

Thyroid diseases by frequency of occurrence among pathologies of endocrine system organs occupy the second place after diabetes mellitus, and thyroid cancer is the most common among endocrine tumours.

In recent years, there has been a rapid increase in morbidity and mortality due to thyroid cancer, mainly due to papillary cancer. This is due to the growth of the industrial sector and the negative impact of industrial carcinogens, deterioration of the environmental situation and increased contact with ionizing and electromagnetic radiation.

Keywords: thyroid cancer, mutations, MAPK, immunology.

Введение

Заболевания щитовидной железы по частоте встречаемости среди патологий органов эндокринной системы занимают второе место после сахарного диабета, а рак щитовидной железы является наиболее распространенным среди эндокринных опухолей.

К дифференцированным ракам щитовидной железы относят папиллярный и фолликулярный, они встречаются наиболее часто (более 90%) и имеют медленный рост. Реже наблюдаются случаи заболевания медулярным и анапластическим раком. В целом генетическая природа РЩЖ связана с мутациями в генах, кодирующих клеточный сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK).

В последние годы наблюдается стремительное увеличение показателей заболеваемости и смертности вследствие рака щитовидной железы, преимущественно за счет папиллярного рака. Это обусловлено ростом промышленного сектора и негативным влиянием производственных канцерогенных веществ, ухудшением экологической обстановки и повышенным контактом с ионизирующим, электромагнитным излучением.

В данной статье описываются молекулярно-генетические, морфологические, иммунологические аспекты развития рака щитовидной железы.

Возрастные и половые особенности

Рак щитовидной железы может встречаться в любом возрасте, однако он обычно проявляется в двух возрастных пиках. Первый пик приходится на возраст от 7 до 19 лет, когда распространенность рака ЩЖ составляет около 15% среди всех форм гиперплазии щитовидной железы. Второй пик приходится на возраст от 40 до 60 лет, и в этой группе распространенность рака ЩЖ составляет около 17% [1].

По статистике, женщины чаще заболевают раком ЩЖ, чем мужчины. Среди трудоспособных женщин, особенно в возрасте до 55 лет, заболеваемость раком превышает заболеваемость у мужчин в 3 раза. Это связано с тем, что опухоли при раке щитовидной железы возникают в результате нарушения баланса гормонов. Главной причиной этого, по видимому, является роль эстрогенов. В результате ряда исследований было обнаружено, что у женщин с ранним менархе, поздней менопаузой и продолжительным репродуктивным периодом выявлена более высокая частота фолликулярного рака щитовидной железы [2].

Иммунологические основы

Существует связь между типом клинического течения заболевания и выраженностью иммунологических нарушений при раке. Нарушения иммунологического ответа наиболее выражены, когда иммунный надзор подрывается опухолевым процессом и развитием метастазов.

Иммунная система в ряде случаев поддерживает активное течение опухолевого роста в большей степени вследствие дисбаланса цитокинов. Значительно увеличивается содержание в крови провоспалительных цитокинов, а именно: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , обеспечивающих снижение противоопухолевого иммунитета, стимуляцию синтеза новых кровеносных сосудов, что приводит к образованию метастазов. ИЛ-34, уровень которого также увеличивается в крови у больных раком щитовидной железы, способствует разрастанию опухоли и подавлению процессов апоптоза [3], [4].

Также наблюдается ряд механизмов, которые способствуют «уходу» опухолевых клеток от иммунного надзора:

1. Повышение уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, и как следствие снижается экспрессия CD127, подавляется пролиферация и нарушается функция цитотоксических CD8+ Т-клеток.

2. Миелоидные супрессорные клетки – почти не встречаются у здоровых людей, но их количество существенно повышается у онкологических больных. Они оказывают сильное иммуноподавляющее воздействие [5], [6].

3. Синтезирование на клетках, подвергшихся опухолевому процессу, иммунорегуляторных молекул HLA-G, подавляющих цитотоксических натуральных киллеров.

4. Синтезирование на опухолевых клетках молекул B7H1 и FasL, связывание с которыми приводит к запрограммированной смерти клеток иммунитета, в частности центральных регуляторов иммунного ответа.

В совокупности, эти механизмы играют роль в подавлении иммунитета на различных уровнях, таких как антигенпрезентирующие клетки, CD4+ Т-хелперные клетки, CD8+ Т-клетки и В-клетки. В результате этого опухолевые узлы продолжают свой рост и развитие, несмотря на активный ответ со стороны иммунной системы [7].

При рассмотрении анализов крови пациентов с раком щитовидной железы не было выявлено изменений в общем количестве лейкоцитов и лимфоцитов. Однако было отмечено снижение определенных субпопуляций лимфоцитов в крови, таких как: натуральные киллеры CD16, CD3+ Т-лимфоциты и CD4+ Т-лимфоциты. Увеличение уровня периферических лимфоидных клеток, на поверхности которых экспрессирован рецептор апоптоза- CD95. Уровень IgG, IgA и IgM в сыворотке крови практически не изменяется [8].

- Плотность опухолеассоциированных макрофагов изменяется в зависимости от подтипов РЩЖ. При анапластическом раке ЩЖ их плотность достигает максимальных значений. При папиллярном раке щитовидной железы количество опухолеассоциированных макрофагов ниже, однако существует сопоставимая связь с клиническими показателями, такими как большие размеры опухолей, больше метастазов в лимфоузлах и снижение выживаемости.

- CD56 – является маркером, присутствующим на нормальном фолликулярном эпителии щитовидной железы. Экспрессия CD56 может оказывать влияние на способность опухолевых клеток мигрировать. Сниженная экспрессия CD56 способствует метастазированию регионарные лимфоузлы [9].

- CXCR4 и CXCL12 – белки, экспрессия которых также играет роль в метастазировании рака щитовидной железы в лимфатические узлы. Совместная экспрессия этих белков положительно коррелирует с наличием метастазов, а высокая экспрессия CXCR4, который стимулирует ангиогенез (образование новых кровеносных сосудов), сильно связана с более крупным размером опухоли [10].

- Галектин-3 – его экспрессия в нормальных клетках ЩЖ блокирует программу апоптоза, что способствует накоплению мутаций ДНК и молекулярных изменений, которые в свою очередь способствуют развитию рака. Его повышенная экспрессия вызывает онкогенез (неопластическую трансформацию) и ингибирует апоптоз [11].

Заключение

Таким образом, генетическую основу рака щитовидной железы составляют мутации в генах, кодирующих клеточный сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы. Различают следующие формы заболевания: папиллярный, фолликулярный, анапластический и медулярный рак.

Стоит отметить, что существует связь между типом заболевания и выраженностью иммунологических нарушений. Рак щитовидной железы встречается во всех возрастных группах, однако существует 2 типа заболевания: первый приходится на 7-19 лет, второй – на 40-60 лет.

К факторам риска относят генетическую предрасположенность, высокий уровень ТТГ, аутоиммунный тиреоидит, дефицит йода, инсулинорезистентность, распространенность лучевых методов лечения, а также экологическая обстановка. С целью профилактики рака необходимо придерживаться диеты с максимумом свежих фруктов, минимумов жиров и сладостей, внесением в рацион йодированной соли или препаратов йода.

Сегодня хирургический метод лечения рака щитовидной железы является основным. Для большей эффективности оперативного лечения прибегают к интраоперационному ультразвуковому исследованию.

Что касается реабилитационной терапии, то она включает в себя следующие этапы: помощь психологов, массаж в комбинации с лечебной гимнастикой, коррекцию результатов радиойодтерапии, лечение осложнений после хирургических манипуляций.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Плохих Д.А., Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю. А. Атаманова, Кемерово, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.84.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Plokhikh D.A., Kuzbass Regional Children Clinical Hospital named U. A. Atamanov, Kemerovo, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.140.84.1>

Список литературы / References

1. Григорян Т.Т.. Медико-социальные аспекты рака щитовидной железы / Т.Т. Григорян, М.А. Эльгакаева, А.Т. Абдрашитова // Лучшая молодежная научная статья – 2018; — Киров: МЦИТО, 2018.
2. Кухтенко Ю.В. Структура заболеваний щитовидной железы у пациентов различных возрастных групп / Ю.В. Кухтенко, А.М. Шулуто, В.И. Семиков и др. // Вестник ВолгГМУ. — 2016. — 59.
3. Иванов В.К. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы населения России: основные факторы риска / В.К. Иванов, А.И. Горский, В.В. Полькин и др. // Радиация и риск. — 2022. — 4.
4. Bartolazzi A. Galectin-3: the Impact on the Clinical Management of Patients with Thyroid Nodules and Future Perspectives / A. Bartolazzi, S. Sciacchitano, C. D'Alessandria // Int J Mol Sci. — 2018. — 2.
5. Пузин С.Н. Гендерные и возрастные особенности заболеваемости раком щитовидной железы / С.Н. Пузин, Г.Э. Погосян, М.А. Шургая и др. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2020. — 5.
6. Новосад С.В. Современные прогностические модели стратификации риска рака щитовидной железы / С.В. Новосад, М.О. Рогова, Н.С. Мартиросян и др. // Гинекология. Эндокринология. — 2016. — 9.
7. Квиткова Л.В. Факторы риска онкогенеза щитовидной железы. Вклад генетических мутаций, онкогенов, дисэлементозов и ростовых факторов в формирование фолликулярных новообразований щитовидной железы у лиц с висцеральным ожирением / Л.В. Квиткова, А.С. Халимова // Эндокринология: новости, мнение, обучение. — 2021. — 1.
8. Зима Д.В. Структурно-функциональные изменения щитовидной железы белых крыс при моделировании стресса / Д.В. Зима, Т.П. Макалиш, Е.А. Непритимова и др. // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2022. — 6.
9. Зяблов Е.В. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза / Е.В. Зяблов, Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2016. — 3.
10. Сидорова Л.Д. Клинико-иммунологические особенности бронхиальной астмы у больных с заболеваниями щитовидной железы / Л.Д. Сидорова, Н.В. Попова, Л.М. Куделя и др. // Бюллетень СО РАМН. — 2021. — 1.
11. Marvel D. Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment / D. Marvel, D.I. Gabrilovich // Expect the Unexpected. J. Clin. Investig. — 2015. — 125.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Grigorjan T.T.. Mediko-sotsial'nye aspekty raka schitovidnoj zhelezy [Medical and Social Aspects of Thyroid Cancer] / T.T. Grigorjan, M.A. El'gakaeva, A.T. Abdrashitova // Best Youth Scientific Article – 2018; — Киров: МЦИТО, 2018. [in Russian]
2. Kuhtenko Ju.V. Struktura zabolevanij schitovidnoj zhelezy u patsientov razlichnyh vozrastnyh grupp [Structure of Thyroid Diseases in Patients of Different Age Groups] / Ju.V. Kuhtenko, A.M. Shulutko, V.I. Semikov et al. // Bulletin of VolgSMU. — 2016. — 59. [in Russian]
3. Ivanov V.K. Dinamika zabolevaemosti rakom schitovidnoj zhelezy naselenija Rossii: osnovnye faktory riska [Dynamics of Thyroid Cancer Incidence in the Russian Population: Main Risk Factors] / V.K. Ivanov, A.I. Gorskiy, V.V. Pol'kin et al. // Radiation and Risk. — 2022. — 4. [in Russian]
4. Bartolazzi A. Galectin-3: the Impact on the Clinical Management of Patients with Thyroid Nodules and Future Perspectives / A. Bartolazzi, S. Sciacchitano, C. D'Alessandria // Int J Mol Sci. — 2018. — 2.
5. Puzin S.N. Gendernye i vozrastnye osobennosti zabolevaemosti rakom schitovidnoj zhelezy [Gender and Age Characteristics of Thyroid Cancer Incidence] / S.N. Puzin, G.E. Pogosjan, M.A. Shurgaja et al. // Problems of Social Hygiene, Health Care and History of Medicine. — 2020. — 5. [in Russian]
6. Novosad S.V. Sovremennye prognosticheskie modeli stratifikatsii riska raka schitovidnoj zhelezy [Modern Prognostic Models for Thyroid Cancer Risk Stratification] / S.V. Novosad, M.O. Rogova, N.S. Martirosjan et al. // Gynecology. Endocrinology. — 2016. — 9. [in Russian]
7. Kvitkova L.V. Faktory riska onkogeneza schitovidnoj zhelezy. Vklad geneticheskikh mutatsij, onkogenov, diselementozov i rostovyh faktorov v formirovanie follikuljarnyh novoobrazovanij schitovidnoj zhelezy u lits s vistseral'nym ozhireniem [Risk Factors for Thyroid Tumorigenesis. The Contribution of Genetic Mutations, Oncogenes, Diselementoses and Growth Factors to the Formation of Follicular Neoplasms of the Thyroid Gland in Individuals with Visceral Obesity] / L.V. Kvitkova, A.S. Halimova // Endocrinology: News, Opinion, Training. — 2021. — 1. [in Russian]
8. Zima D.V. Strukturno-funktsional'nye izmenenija schitovidnoj zhelezy belyh kryс pri modelirovanii stressa [Structural and Functional Changes in the Thyroid Gland of White Rats during Stress Modeling] / D.V. Zima, T.P. Makalish, E.A. Nepritimova et al. // Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. — 2022. — 6. [in Russian]

9. Zjablov E.V. Rak schitovidnoj zhelezy: sovremennye kontseptsii etiologii i patogeneza [Thyroid Cancer: Modern Concepts of Etiology and Pathogenesis] / E.V. Zjablov, N.P. Chesnokova, V.Ju. Barsukov // Scientific Review. Medical Sciences. — 2016. — 3. [in Russian]
10. Sidorova L.D. Kliniko-immunologicheskie osobennosti bronhial'noj astmy u bol'nyh s zabolevanijami schitovidnoj zhelezy [Clinical and Immunological Features of Bronchial Asthma in Patients with Thyroid Diseases] / L.D. Sidorova, N.V. Popova, L.M. Kudelja et al. // Bulletin of the SB RAMS. — 2021. — 1. [in Russian]
11. Marvel D. Myeloid-Derived Suppressor Cells in the Tumor Microenvironment / D. Marvel, D.I. Gabrilovich // Expect the Unexpected. J. Clin. Investig. — 2015. — 125.