

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>1. Въведение</b> .....	11
<b>2. Природа на туморите и обща характеристика на туморните клетки</b> .....	13
<b>3. Фактори „отключващи“ туморогенезата</b> .....	15
3. Физични мутагени. Радиацията като канцероген .....	16
3.1.1. Рак на кожата .....	20
3.2 Химични канцерогени .....	23
3.3 Биологични канцерогени .....	27
3.3.1. Туморните вируси като канцерогенни агенти .....	28
<b>4. Контрол над клетъчния цикъл и ролята му в инициацията на туморогенезата</b> .....	36
4.1. Контролни пунктове за проверка на клетъчния цикъл .....	36
4.2. Циклини и циклин-зависими кинази .....	37
4.3. Инхибитори на комплексите циклини/циклин-зависими кинази .....	42
4.4. Активатори на клетъчния цикъл .....	45
4.5. Контрол над митозата .....	47
4.6. Анеуплоидия и канцерогенеза .....	50
<b>5. Протоонкогени и онкогени</b> .....	53
5.1. Обща характеристика .....	53
5.2. Класификация на протеините, кодирани от протоонкогени .....	56
5.3. Растежни фактори (митогени) .....	56
5.4. Рецептори за растежни фактори .....	60
5.5. Сигнални трансдуктори .....	62
5.6. Транскрипционни фактори и транскрипционна активация .....	67

5.7. Механизми на активация на протоонкогените водещи до превръщането им в същински онкогени.....	77
<b>6. Туморсупресорни гени .....</b>	<b>79</b>
6.1. Обща характеристика .....	79
6.2. Генът <i>p53</i> и кодираните от него протеини – структура и функционални особености.....	81
6.3. Генът <i>rb</i> и кодираният от него протеин – структура и функция.....	88
6.4. Инхибитор на ангиогенезата – <i>Maspin</i> . Структура и функции .....	91
6.5. Туморсупресорните протеини BRCA1 BRCA2 и гените, които ги кодират.....	91
6.6. PML (loss of promyelocytic leukaemia).....	95
6.7. Генна фамилия MAD (mitotic arrest deficient).....	96
6.8. ХРА- протеини .....	97
6.9. Генът <i>bml</i> .....	97
6.10. Многостъпалност на процеса канцерогенеза.....	97
<b>7. Роля на ензима теломераза при индуциране на процеса туморогенеза .....</b>	<b>100</b>
<b>8. Роля на микро-РНК-ите в туморогенезата.....</b>	<b>105</b>
8.1. Биогенеза на микро-РНК-ите.....	109
8.2. Роля на микро-РНК-ите в процеса канцерогенеза.....	112
8.3. Микро-РНКи с туморсупресорни функции.....	113
8.4. Микро-РНКи с онкогенни функции .....	117
8.5. Микро-РНКите като потенциални агенти, използвани за диагностика и лечение на ракови заболявания.....	118
8.6. Епигенетичен контрол над експресията на микро-РНКите.....	119
<b>9. Епигенетична регулация и канцерогенеза.....</b>	<b>121</b>
9.1. Структура на хроматина.....	121
9.2. Епигенетични модификации на хроматина .....	123
9.2.1. ДНК – метилиране. Роля в туморогенезата.....	123

9.3. Пост-транслационни хистонови модификации – същност .....	131
9.3.1. Модификации в аминок-рая на хистоновите опашки.....	132
9.3.2. Метилиране и деметилиране на хистони.....	132
9.3.3. Метилиране и деметилиране на аргининови остатъци .....	134
9.3.4. Ацетиране и деацетиране на хистони.....	134
9.3.5. Фосфорилиране на хистони .....	139
9.3.6. Убиквитиране на хистони .....	140
9.3.7. Сумойлиране на хистони.....	140
9.3.8. АДФ-рибозилиране на хистони.....	141
9.3.9. Цитрулиране (дезаминиране) на хистони .....	141
9.3.10. Хистоново биотиниране.....	142
9.3.11. Хистон-пролинова изомеризация .....	142
<b>10. Молекулни механизми на апоптозата.</b>	
<b>Апоптоза и канцерогенеза .....</b>	<b>143</b>
10.1. Молекулни механизми на апоптозата .....	144
10.1.1. Апоптотичен, неприсъщ (extrinsic) път, опосредстван от мембранни рецептори на смъртта .....	145
10.1.2. Апоптотичен, присъщ (intrinsic) път, опосредстван от митохондриите.....	148
10.2. Връзка между двата апоптотични пътя (extrinsic and intrinsic pathways).....	150
10.3. Апоптоза и канцерогенеза.....	152
10.3.1. TRAIL (TNF- Related Apoptosis Inducing Ligand) – рецептори.....	153
10.3.2. Мутации засягащи extrinsic- пътя .....	154
10.3.3. Мутации, оказващи влияние върху регулаторите на intrinsic-пътя .....	154
10.4. Алтернативни пътища на смъртта.....	156
10.5. Апоптоза и химиотерапия.....	157
<b>11. Метастазиране.....</b>	<b>163</b>
11.1. Клетъчни адхезионни молекули .....	163
11.2. Генът <i>paladin</i> и ролята му в метастазирането .....	166
11.3. Интравазация и транспорт .....	166

11.4. Екстравазация.....	167
11.5. Метастатична колонизация.....	168
11.6. Неоангиогенеза.....	169
11.7. Терапевтични стратегии.....	173
<b>12. Стволови клетки и канцерогенеза.....</b>	<b>175</b>
12.1. Обща характеристика на ембрионалните стволови клетки.....	175
12.2. Самообновлението на клетките – „широко отворен прозорец“ за възникването и акумулирането на мутации.....	178
12.3. Молекулни механизми на самообновлението на клетките – Wnt и Hedgehog сигнални пътища.....	179
12.3.1. Wnt – сигнален път.....	179
12.3.2 Сигнален път Hedgehog.....	182
12.4. Роля на Polycomb-протеините за „замлъкването“ на генната експресия в стволови и ракови клетки.....	186
12.5. Роля на някои специфични транскрипционни фактори за блокиране на диференциацията.....	189
12.6. Инхибитори на пътя Wnt.....	192
12.7. Инхибитори на пътя Hedgehog.....	192
<b>13. Някои доказателства за ролята на микроконституентите на храната в превенцията на повредите в молекулата на ДНК и канцерогенезата.....</b>	<b>194</b>
<b>Използвана литература.....</b>	<b>201</b>