

канцероген



Патофизиология злокачественных опухолей I-II

Опухоль (**tumor** – лат, новообразование, **neoplasma** – греч., бластома – **blastoma** – лат.) – есть избыточное

(продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин)

некоординированное с организмом, патологическое разрастание тканей,

состоящее из клеток,

ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста, и

передающие эти свойства своим производным – (Л. М. Шабад).

ТЕРМИНОЛОГИЯ

- **Blastoma** - (гр. blastos - зародыш, oma - опухоль).
- **Oncos** - (гр. опухоль).
- **Cancer** - (лат. краб, омар, рак).
- **Tumor** - (лат. припухлость, опухоль).
- **Carcinoma** - (гр. cancer - краб, рак) - злокачественная опухоль из клеток эпителия.
- **Sarcoma** - (гр. sarkos мясо рыбы, oma - опухоль) злокачественная опухоль из производных мезенхимы.

Условия, способствующие росту злокачественных заболеваний (медико-социальные условия)

1. Улучшение диагностики.
2. Более тщательный учет онкологических больных – **диспансеризация**, причем, и больных с повышенными факторами риска (предраковые заболевания).
3. Увеличение средней продолжительности жизни:
М (70 лет) вероятность неоплазий в 100 раз >;
Ж (70 лет) вероятность неоплазий в 70 раз >, **чем в 30 лет.**

«Неоπλαстические ростки на разных стадиях формирования присутствуют в любом организме:

в **МОЛОДОМ** – в меньшем числе и менее «подвинутые»,

в **ПОЖИЛОМ** – в большем числе и более «подвинутые» (Sporn S.)

4. Ухудшение экологической обстановки (загрязнение окружающей среды химическими и физическими канцерогенами), то есть увеличение канцерогенной нагрузки.

5. Особенности **социально-экономического** и **психоэмоционального** состояния населения (усиление промоторного эффекта – бедность, стресс).

Неопластические процессы
распространены **убиквитарно**
(ubique – лат. везде, повсюду)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА

1. Метод индукции (лат. *inductio* – наведение, побуждение):

- индукция опухоли химическими веществами. 1916 г. Ишикава и Ямагива вызвали рак кожи у кроликов каменноугольной смолой**
- индукция опухоли вирусами. 1908 г. Элерман и Банг вызвали лейкоз у кур бесклеточным фильтратом из лейкозных лейкоцитов**
- индукция опухоли физическими факторами. Ионизирующая радиация (рентгеновские лучи, радиоактивные изотопы, ультрафиолетовые лучи и др.)**

- 2. Метод эксплантации (лат. ex вне + plantare – сажать) – выращивать злокачественных клеток вне организма, т.е. культурой тканей.**
- 3. Метод трансплантации (лат. transplantare – пересаживать) – пересадки злокачественной опухоли от одного животного другому.**

1876 г. Новицкий М.А. трансплантировал опухоль взрослой собаки щенкам. Фактически это послужило началом экспериментальной онкологии.
- 4. Выведение раковых линий**

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

1. Относительная автономность и нерегулируемость роста опухоли организмом.
 2. Снижение уровня дифференцировки опухолевых клеток – атипизм, анаплазия (греч. *anaplasia* преобразование в смысле обратного развития).
- Данные преобразования (упрощения) сближают их с эмбриональной тканью.

Различают:

- биохимическую анаплазию;
- тканевую и клеточную анаплазию;
- физико-химическую анаплазию;
- функциональную анаплазию;
- иммунологическую анаплазию.

3. Наследуемость изменений.

4. Инвазивный и деструктивный рост.

5. Метастазирование.

6. Прогрессия.

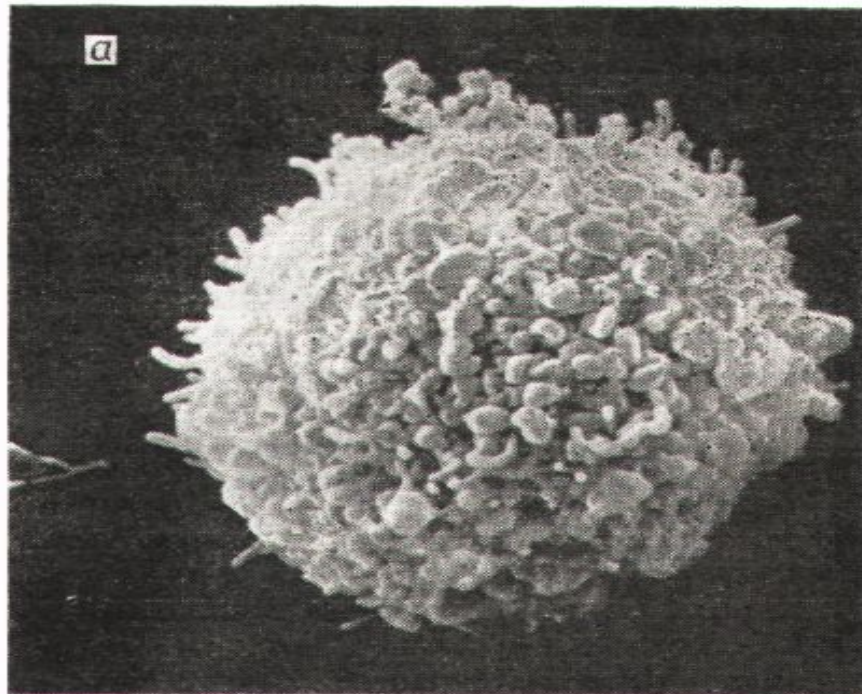
Относительная автономность и нерегулируемость роста опухоли организмом

Это строго обязательный, универсальный признак, любой злокачественной опухоли.

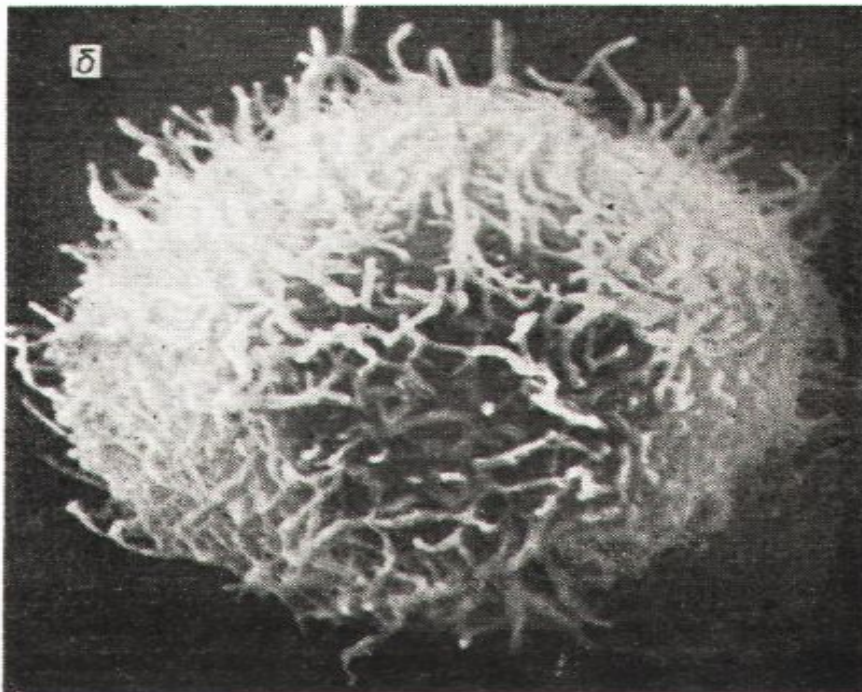
Означает независимость скорости роста опухоли от координирующего влияния целостного организма,

не подчиняемость ему – «функциональная глухота» (А.С. Салямон).

Опухоль приобретает способность к самоуправлению



а) нормальный
эмбриональный
фибробласт мышцы;



б – трансформирован-
ный фибробласт мышцы
(Растровая электронная
микроскопия)

Варианты биохимической (метаболической анаплазии)

- Монотонизация или
изоферментное упрощение
- Биохимическое усложнение
- Изоэнзимная перестройка

Характеристика обмена веществ в злокачественной клетке

1. Белковый обмен:

- интенсивно извлекаются из притекающей крови аминокислоты («ловушка для азота»);
- преобладают процессы *анаболизма* над процессами *катаболизма*;
- резко повышен синтез ДНК, РНК;
- нарушены процессы *переаминирования* и *дезаминирования* аминокислот;
- синтезируются белки, свойственные *эмбриональному* периоду развития или тканям других органов.

Характеристика обмена веществ в злокачественной клетке

2. Углеводный обмен:

- интенсивно извлекается глюкоза из притекающей крови («*ловушка для глюкозы*»);
- увеличивается активность анаэробного гликолиза на фоне нормального содержания O_2 (*отрицательный эффект Пастера*);
- снижается окислительное фосфорилирование и тканевое дыхание;
- часто отмечается развитие метаболического ацидоза (*pH 6,4*).

Характеристика обмена веществ в злокачественной клетке

3. Жировой обмен:

- активно извлекаются из притекающей крови жирные кислоты, различные липопротеиды, холестерин («*ловушка для липидов*»);
- активируется синтез липидных структур клеток;
- активируются процессы липопероксидации

«Каждая отдельная опухолевая клетка, в отношении к прочим частям тела живет, как бы, **жизнью паразита**»
Р. Вирхов, 1867

Майер-Абих (1965) ввел термин «**ХОЛЯБИОНТЫ**» - т.е. клетки вышедшие из-под системного влияния организма и перешедшие к вторичному паразитизму

**Метаболический атипизм
злокачественных клеток в целом
создает условия для
существенного (значительного)
повышения их
«конкурентноспособности» и
выживаемости в организме**

Функциональная анаплазия

– утрата, извращение или чаще
несоответствие,
неподчинение функции
опухолевых клеток
регуляторным влияниям
организма

ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

- **Антигенное упрощение** – характеризуется уменьшением АГ в злокачественных клетках в сравнении с клетками, из которых они трансформировались.
- **Антигенное усложнение** – появление новых АГ, *например, связанных с наличием в клетке онкогенного вируса.*

- **Антигенная дивергенция** (лат. *divergere* – обнаруживать расхождение) –

характеризуется синтезом опухолевыми клетками таких АГ,

которые не производились тканями, из которых они произошли.

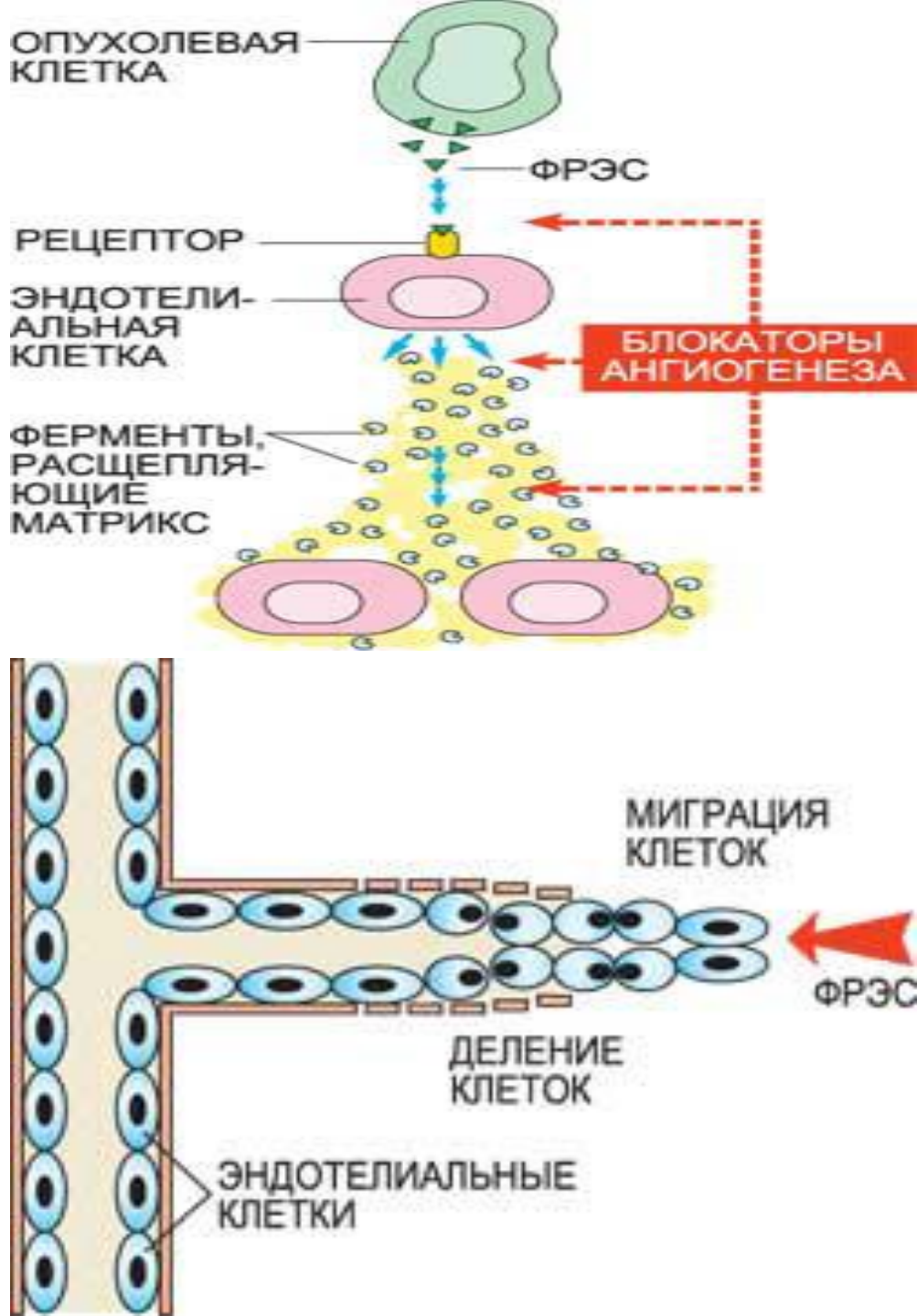
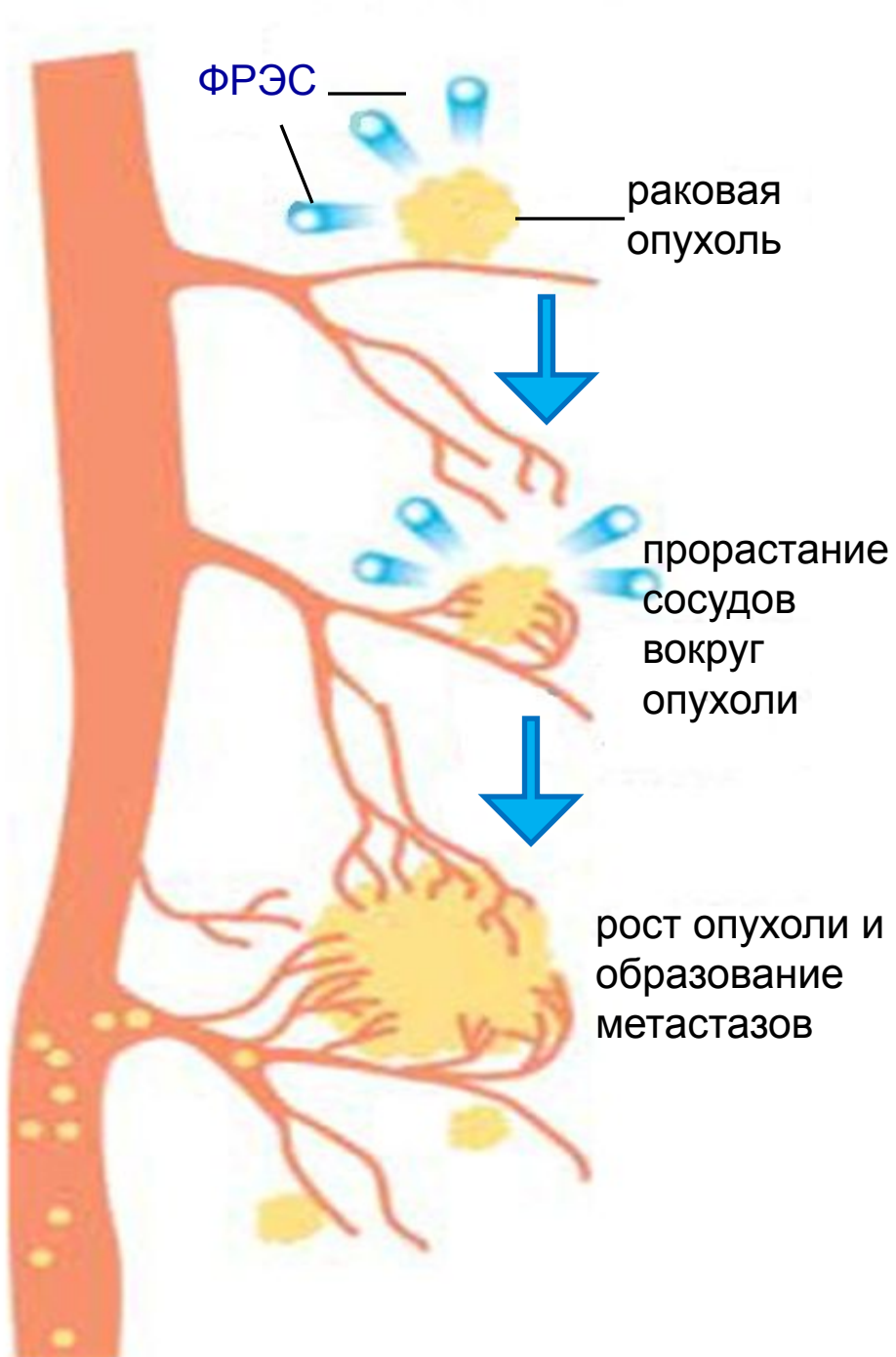
Однако, данные АГ вырабатываются другими нормальными тканями.

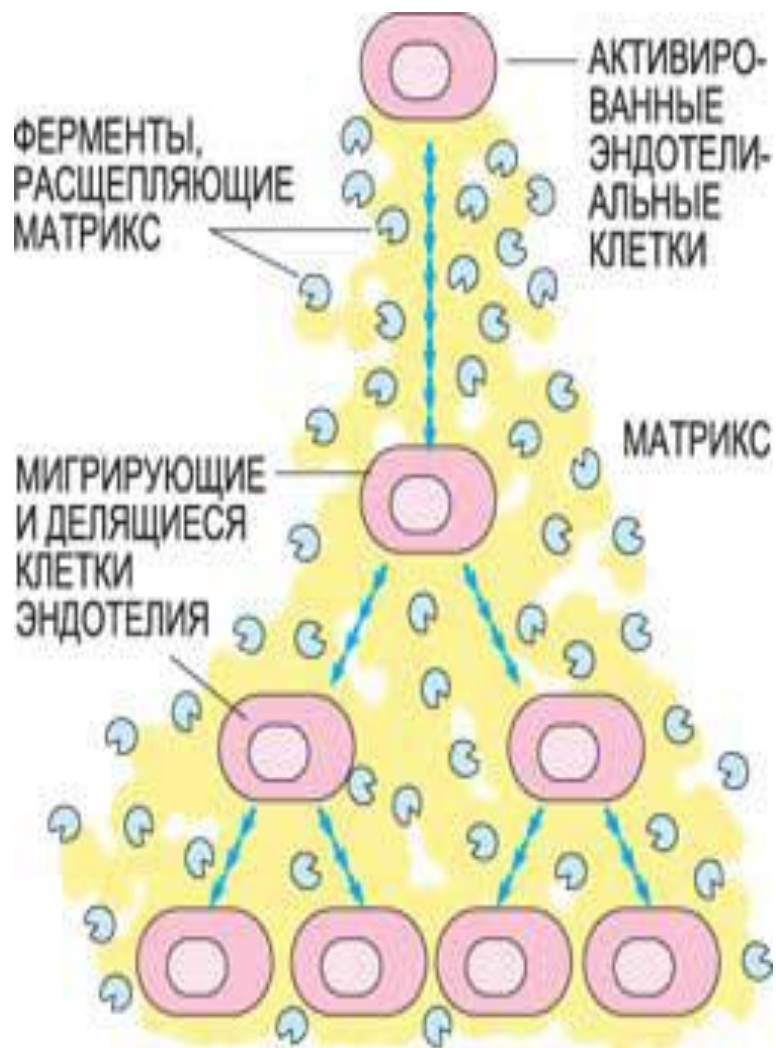
Например, синтез гепатомой органоспецифических АГ селезенки, почек и др. органов.

- **Антигенная реверсия** (лат. *reversio* - возвращение, возврат) –

синтез злокачественными клетками эмбриональных АГ.

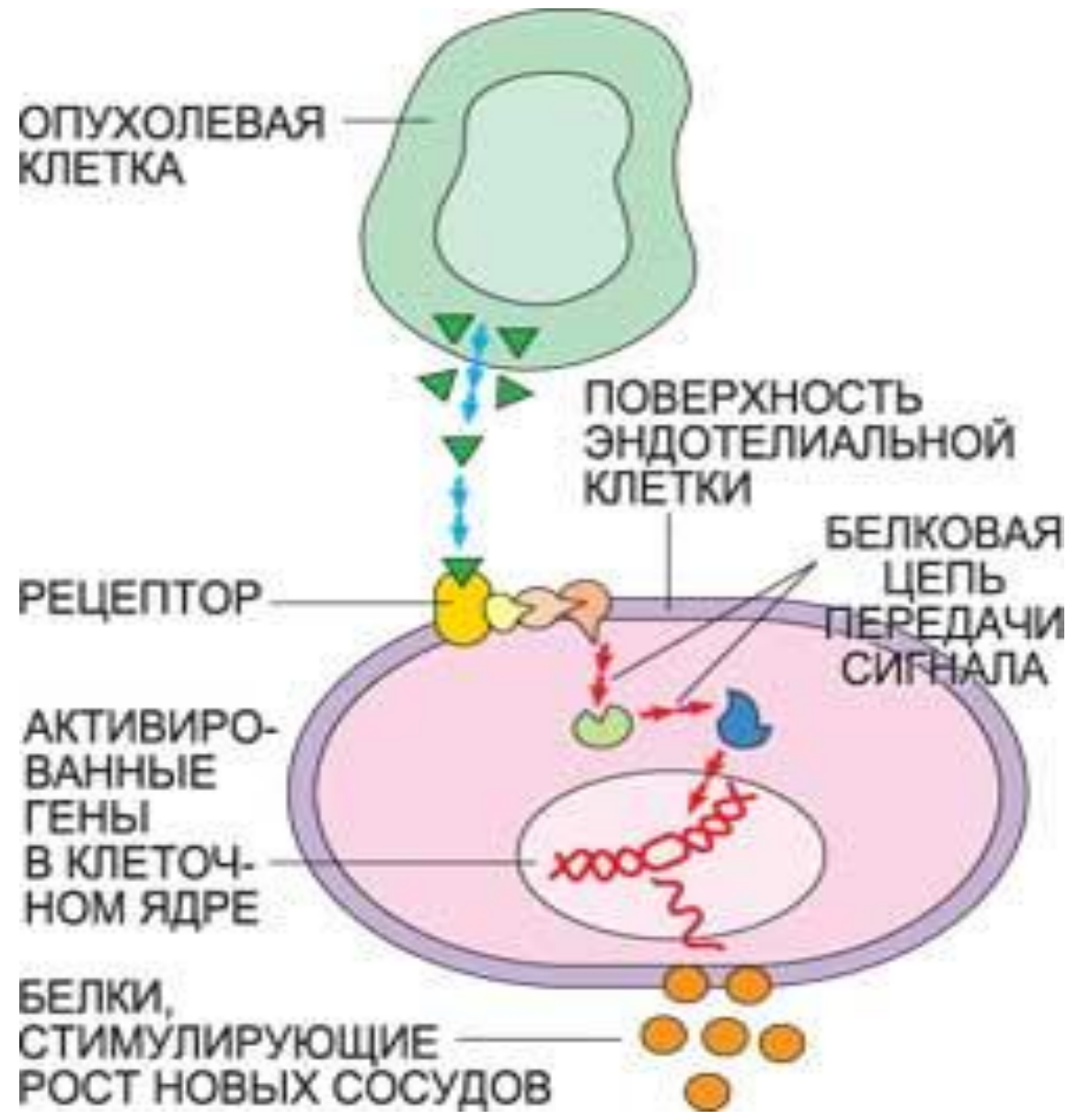
Например, ***α-фетопротейн***, фетальный белок, появляется в крови при опухолях печени и др. органов.





Активированные ФРЭС эндотелиальные клетки производят специальные ферменты – металлопротеиназы, расщепляющие матрикс оболочки сосуда, «сделанный» из белков и полисахаридов. В результате эндотелиальные клетки получают возможность мигрировать и делиться

Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) синтезируется в растущей раковой опухоли. На поверхности эндотелиальных клеток, выстилающих кровеносные сосуды, ФРЭС взаимодействует с рецепторами. Сигнал с рецептора с помощью цепи биохимических реакций передается внутрь клетки на клеточное ядро, активируя гены, отвечающие за выработку белков – стимуляторов роста новых сосудов



ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ("метастатический каскад")

ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ



Трансформированная клетка

- Клональная экспрессия
- Опухолевая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез

Базальная мембрана

Метастазирующий пул клеток,

Адгезия к баз.мембр.- **1 этап**

✓ Инвазия через базальную мембрану-**2 этап**

✓ Проникновение через внеклеточный матрикс- **3 этап**

✓ Интравазация – **4 этап**

Взаимодействие с лимфоцитами

Лимфоцит

Тромбоциты

✓ Эмбол опухолевых клеток -**5 этап**

✓ Адгезия к базальной мембране сосуда – **6 этап**

✓ Экстравазация – **7 этап**

МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ (приживание метастаза)

*Синтез собственных ФР

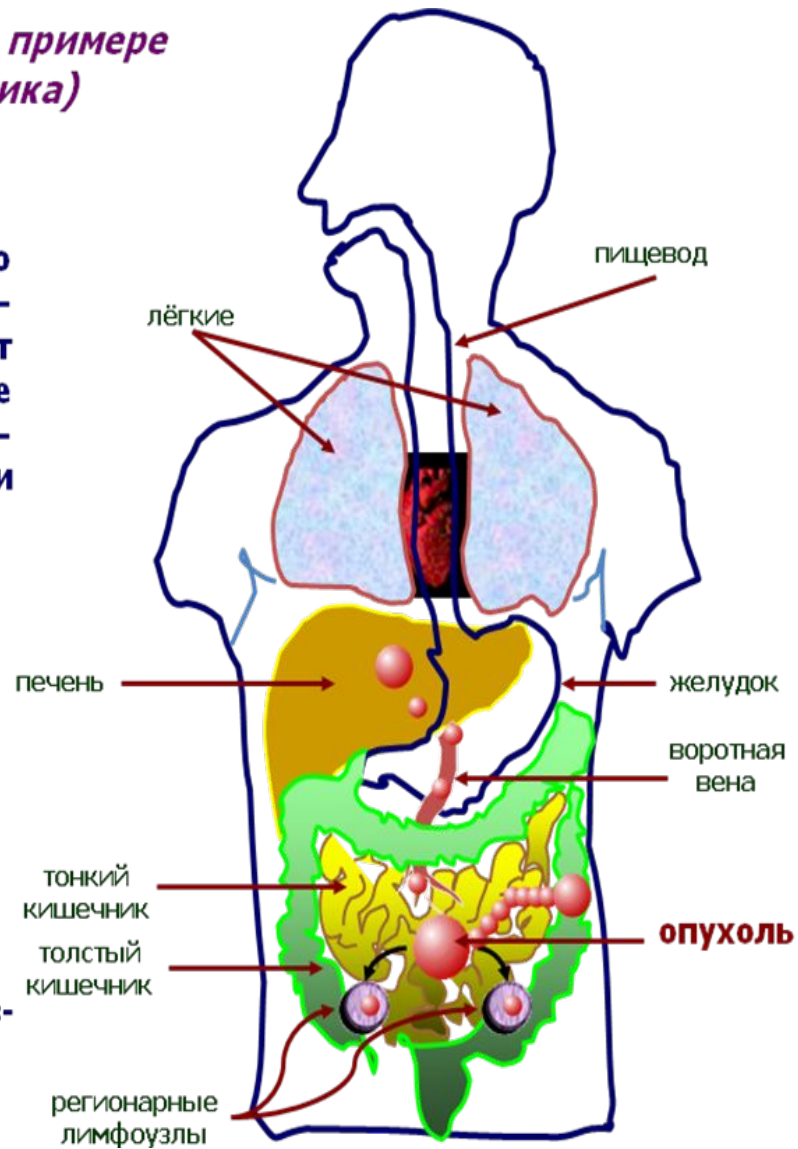
✓ Ангиогенез

** Виды метастазирования (на примере опухоли тонкого кишечника)*

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ – это способность клеток злокачественных опухолей к отрыву от опухоли, переносу их в другие органы с последующим развитием на месте их имплантации аналогичного новообразования.

Существуют три пути метастазирования:

1. **Тканевой** – непосредственно от одной ткани к другой или – по межтканевым пространствам.
2. **Лимфогенный** – по лимфатическим сосудам.
3. **Гематогенный** – по кровеносным сосудам.



**ФАКТОРЫ,
ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ
ОПУХОЛЕЙ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ
ОРГАНЫ**

**СПЕЦИФИ
КА
ОБМЕН
ВЕЩЕСТ
В
ОРГАНЕ**

**ОСОБЕННОС
ТИ
ЛИМФО-
КРОВΟΣНАБЖЕН
ИЯ**

**НИЗКА
ЭФФЕКТИВНОС
ТИ
МЕХАНИЗМ
АНТИБЛАСТОМН
РЕЗИСТЕНТНОС
ТИ**

**НАЛИЧИ
"ОНКОХЕМ
ТАКСИНО
В"**

Опухолевая прогрессия –

это

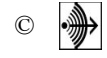
генетически закрепленное,
наследуемое и необратимо
измененное свойство
или несколько свойств
опухолевой клетки

Общая характеристика опухолевой прогрессии

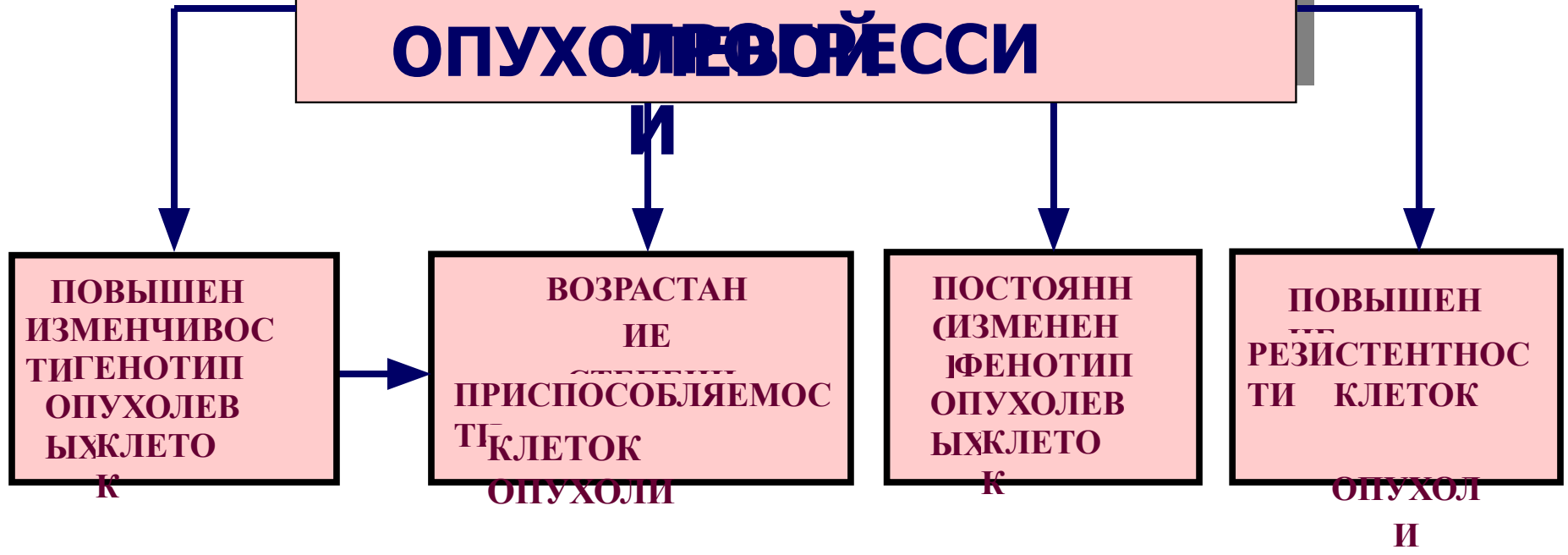
- Фенотипические ее проявления заключаются в изменении **биохимических, морфологических, электрофизиологических и функциональных признаков опухоли**
- Изменение свойств (признаков) происходит независимо друг от друга
- Появление и изменение новых свойств опухолей происходит **независимо друг от друга** и без какой либо **хронологической закономерности**
- Появление злокачественных клеток с различной комбинацией новых свойств способствует:
 - формированию новых субклонов, существенно отличающихся друг от друга и,
 - клетки - родоначальницы клона

Значение опухолевой прогрессии

- Определяет гетерогенность опухолевой болезни
 - Способствует адаптации злокачественных клеток к меняющимся условиям:
 - недостатку кислорода,
 - субстратов обмена веществ,
 - действию лекарственных средств и др.



ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ЭВОЛЮЦИИ



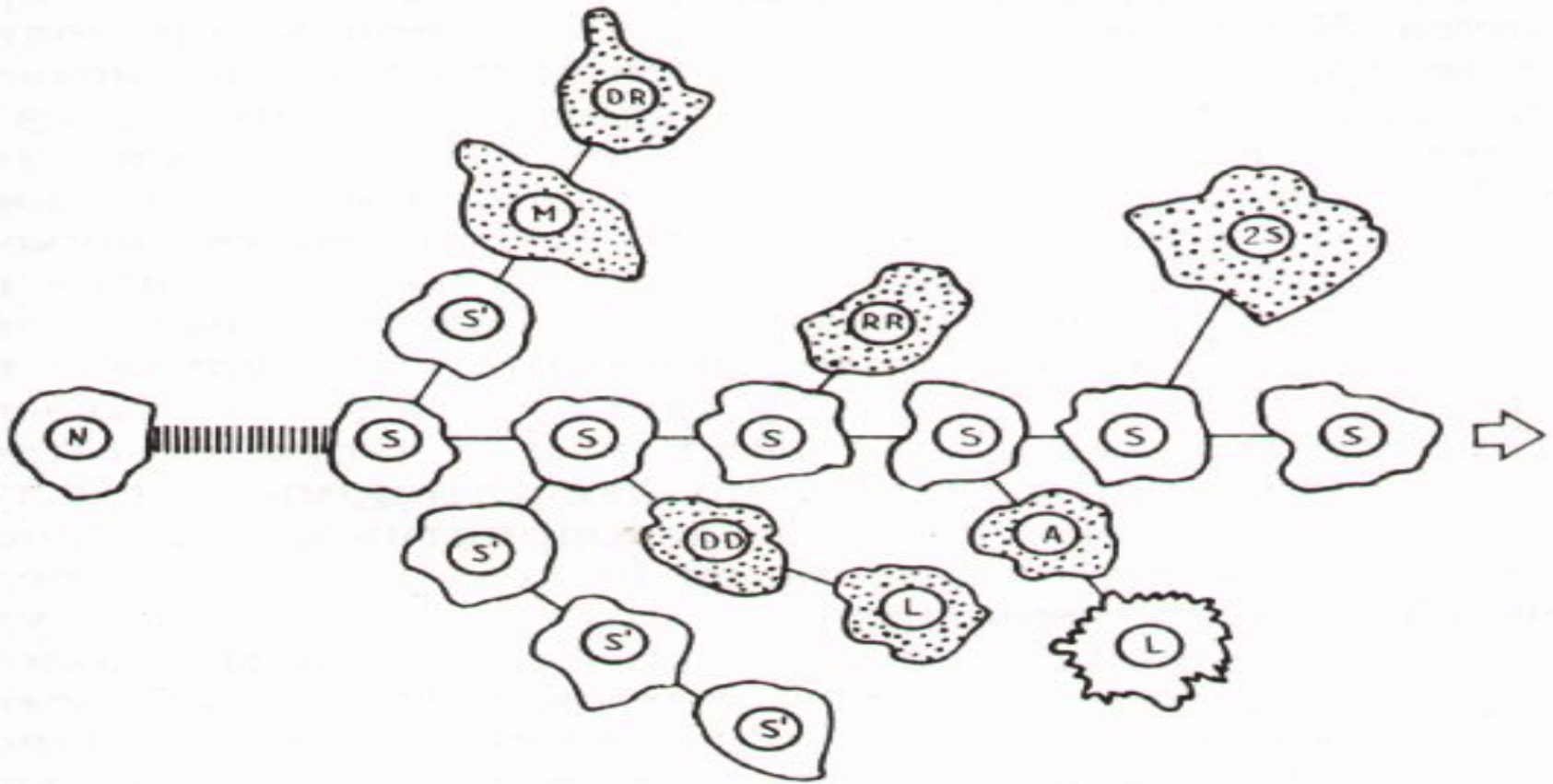
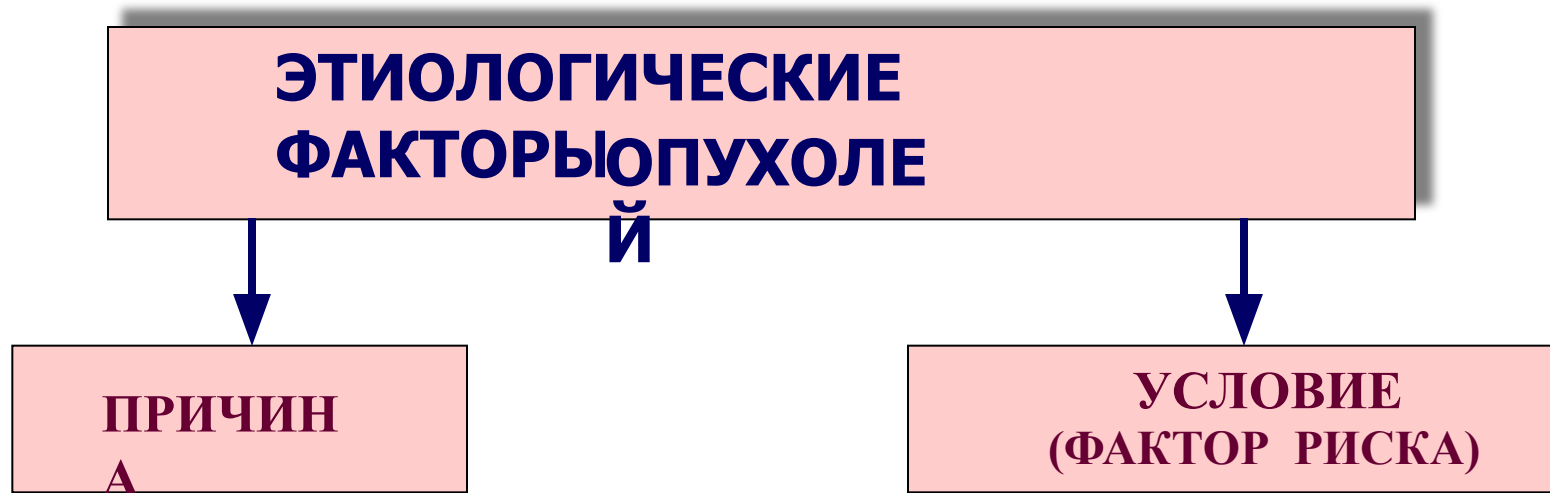


Схема опухолевой прогрессии (по Hauschka, 1961): N – нормальная клетка; S – основная стволовая линия; S_i – вторичная стволовая линия; 2S – полиплоидный вариант; M — метастазирующая клетка; DR – мутантная клетка, мутантная клетка, устойчивая к лекарственным воздействиям; DD — мутантная клетка, чувствительная к лекарственным воздействиям; RR — радиорезистентная клетка. A—антигенный мутант, L — клетка с летальной мутацией.



*** КАНЦЕРОГЕНЫ:**

- ✓ химической
 - ✓ биологической
 - ✓ физической
- природы

*** СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИКАНЦЕРОГЕННЫХ
МЕХАНИЗМОВ СИСТЕМЫ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА**

ВИДЫ КАНЦЕРОГЕНОВ ПО ПРИРОДЕ

```
graph TD; A[ВИДЫ КАНЦЕРОГЕНОВ ПО ПРИРОДЕ] --> B[ХИМИЧЕСКИЕ]; A --> C[БИОЛОГИЧЕСКИЕ]; A --> D[ФИЗИЧЕСКИЕ]; B --> E[органически]; B --> F[неорганически];
```

ХИМИЧЕСКИЕ

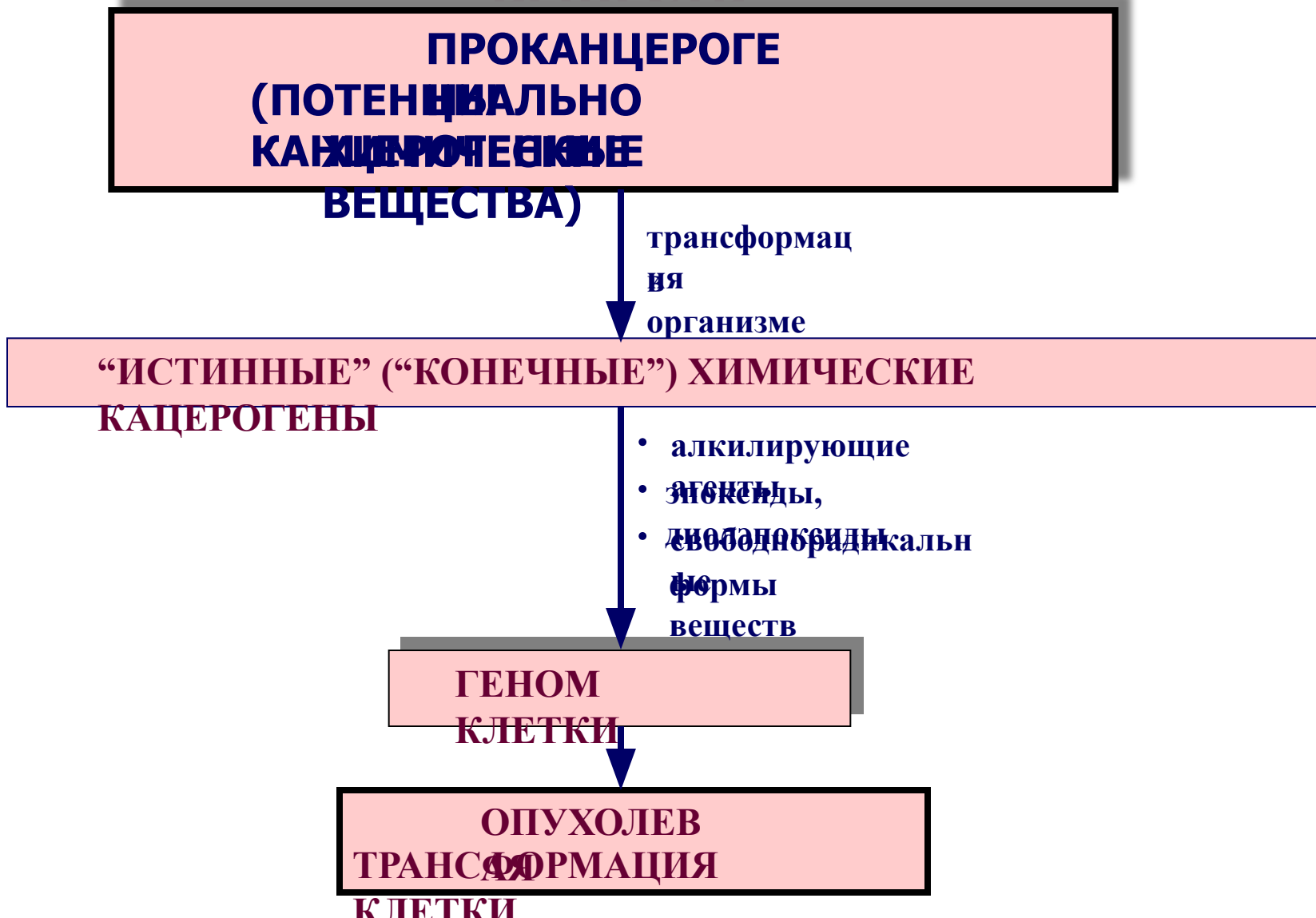
БИОЛОГИЧЕСКИЕ

ФИЗИЧЕСКИЕ

органически
е

неорганически
е

ТРАНСФОРМАЦИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ



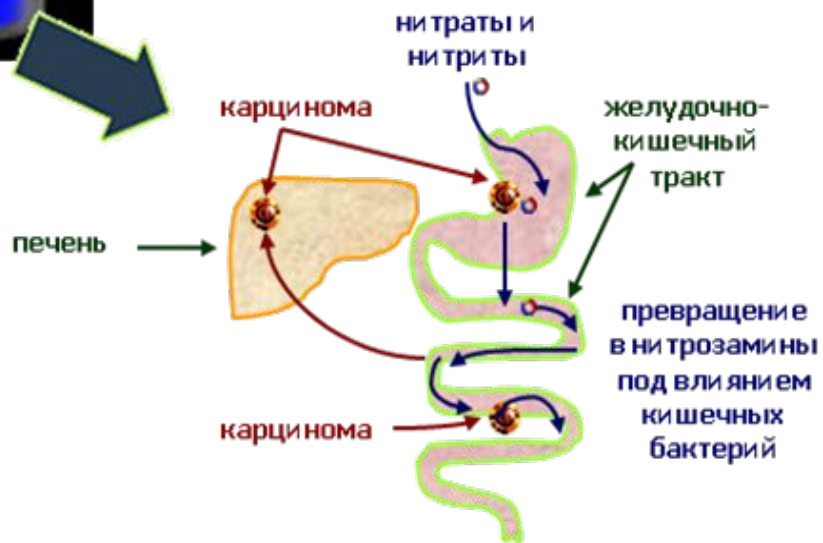
а) Проканцероген: бензпирен



б) Проканцерогены: ароматические амины



в) Проканцерогены: нитраты и нитриты



Проканцерогены (различные химические вещества), попадая в организм, проявляют канцерогенный эффект или непосредственно, или превращаясь в процессе метаболизма в другие вещества, обладающие прямым канцерогенным эффектом. На схеме рассмотрены такие вещества, как бензпирен, ароматические амины, нитраты и нитриты. Однако химических канцерогенов гораздо больше: достаточно сказать, что канцерогенным эффектом обладают многие пластмассы.

Установлено:

- малигнизация клеток – процесс многостадийный (многошаговый),
- причем,
- каждый последующий «шаг» может быть спровоцирован разными факторами;
- почти все этиологические факторы (канцерогены) генотоксичны – «рак болезнь генов».

Канцерогены обладают следующими свойствами:

- 1.** Мутагенностью, т.е. способностью прямо или косвенно влиять на геном клетки;
- 2.** Проникать через внешние и внутренние барьеры;
- 3.** Органотропностью, т.е. проявлять канцерогенность в определенных органах и тканях;
- 4.** Способностью подавлять тканевое дыхание и функцию иммунной системы;

продолжение

5. Дозированностью действия, что обеспечивает незначительные повреждения клетки.

Для получения канцерогенного эффекта имеют значение доза и токсичность канцерогена

- небольшие дозы приводят к увеличению числа возникновения опухолей;
- дальнейшее повышение дозы сопровождается преобладанием токсического эффекта и гибелью клетки до их злокачественного перерождения

**Представление о дозированной
действии канцерогена позволило
установить следующее:**

- **субпороговых доз** канцерогена **не существует** (увеличивается лишь время образования опухоли);
- для канцерогенов характерен эффект **суммации** и **кумуляции**;
- действие канцерогенов **необратимо**.

6. Синканцерогенностью – ускоренной бластной трансформацией клеток при воздействии нескольких канцерогенов;

7. Коканцерогенез, комутогенез – способность некоторых факторов, не являющихся канцерогенами, усиливать эффект канцерогенов;

8. Особенности эндогенных канцерогенов:

- обладают сравнительно слабым онкогенным эффектом;
- действуют медленнее, с более длительным латентным периодом;
- опухолевая болезнь, вызванная ими, протекает более доброкачественно, имеет сравнительно слабую способность к метастазированию.

Факторы риска (основные группы)

1. Дурные привычки:

- табакокурение
- прием алкоголя
- диетические нарушения
- многочисленные, случайные половые связи (промискуитет)

2. Условия труда (профессиональные вредности)

3. Неблагоприятные экологические факторы



МИНЗДРАВ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ: КУРЕНИЕ ОПАСНО ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Основные положения патогенеза бластной трансформации клеток

- Опухолевая болезнь – полиэтиологическая, но монопатогенетическая патология;
- Наиболее общие механизмы и закономерности неопластической трансформации клетки **едины** для всех форм злокачественных опухолей;
- Инициальные явления (пусковые моменты) осуществляются на молекулярно-генетическом уровне – основные нарушения возникают в клеточных программах, контролирующих клеточный и тканевой гомеостаз.
- Сущность изменений клеточного/тканевого гомеостаза заключается:
 - в усилении процессов пролиферации (размножения) злокачественных клеток ,и,
 - в угнетении их дифференцировки и смерти (апоптоза)

ЭТАПЫ "ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА"



ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА



ЭТАПЫ "ФИЗИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА"

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- * ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКОГО АГЕНТА ИЛИ ЕГО "МЕДИАТОРА" НА ДНК КЛЕТКИ (протоонкоген)
- * ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОГЕНА:
 - иммортальность клеток
 - опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ
ОНКОГЕНА

ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В
ОПУХОЛЕВУЮ (ГЕНЕТИЧЕСКИ И
ФЕНОТИПИЧЕСКИ)

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ
КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ

ЭТАПЫ "ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА"

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- * ВНЕДРЕНИЕ ОНКОВИРУСА В
- * ИНТЕГРАЦИЯ ОНКОГЕНА С ГЕНОМОМ КЛЕТКИ:
 - иммортальность
 - опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

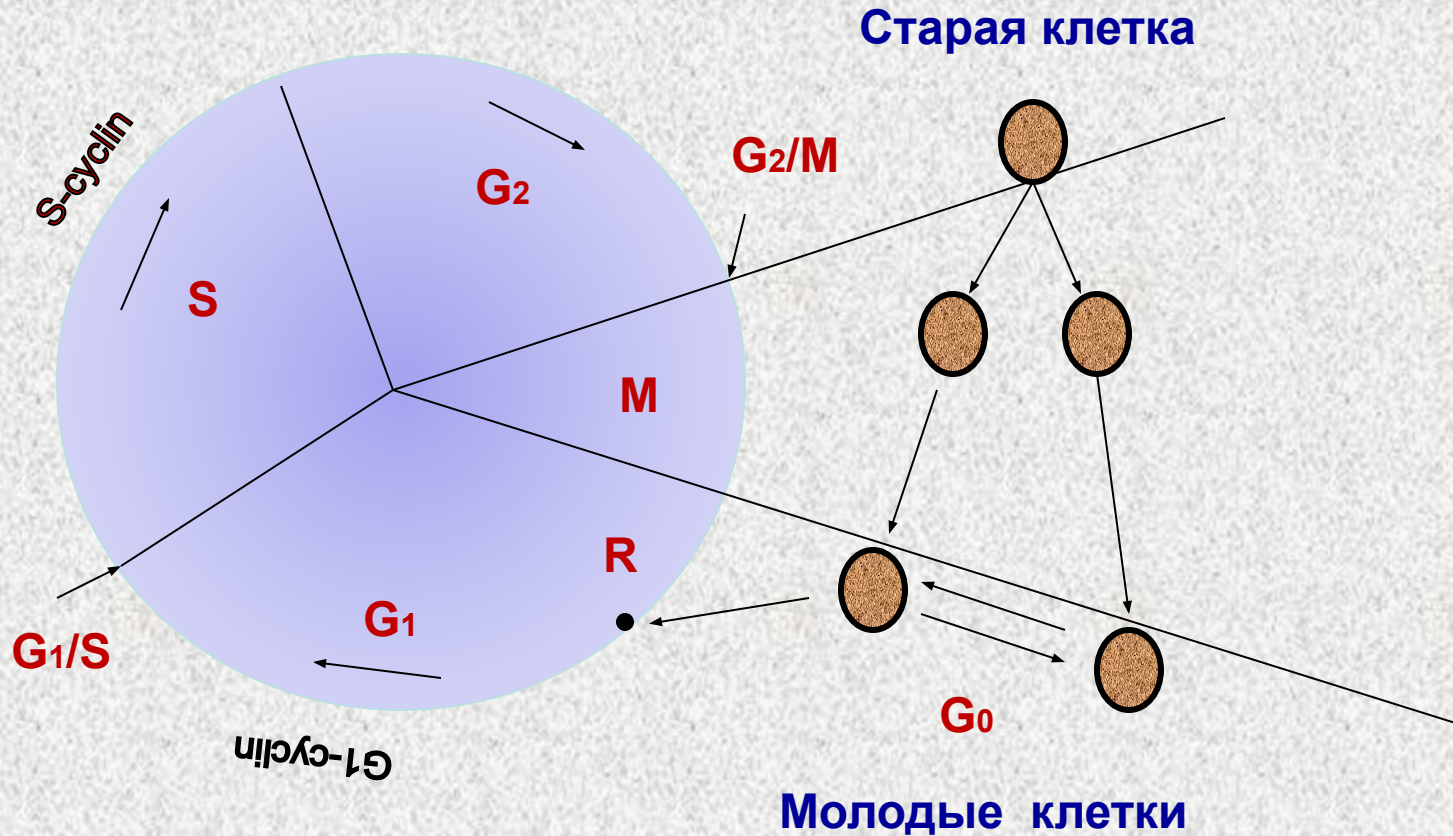
ЭКСПРЕССИЯ
ОНКОГЕНА

ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В
ОПУХОЛЕВУЮ (генетически и
фенотипически)

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ
КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ
НОВООБРАЗОВАНИЯ

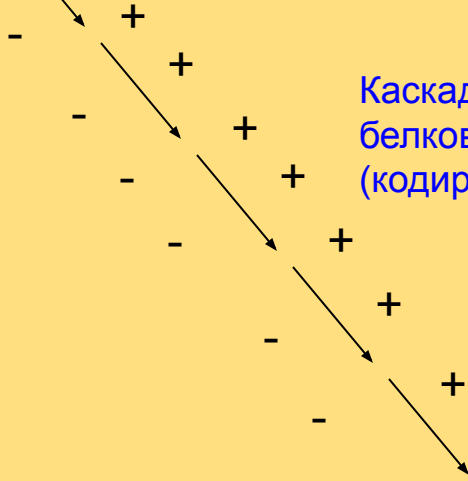
Схема клеточного цикла и его фаз



Фактор роста

активация рецептора

мембрана



Каскад фосфорилирования белков протеинкиназами (кодируется *c-ras*, *c-ges* и др.)

цитоплазма

Факторы транскрипции (*Fos*, *Jun* и др.)

Синтез мРНК

ядро

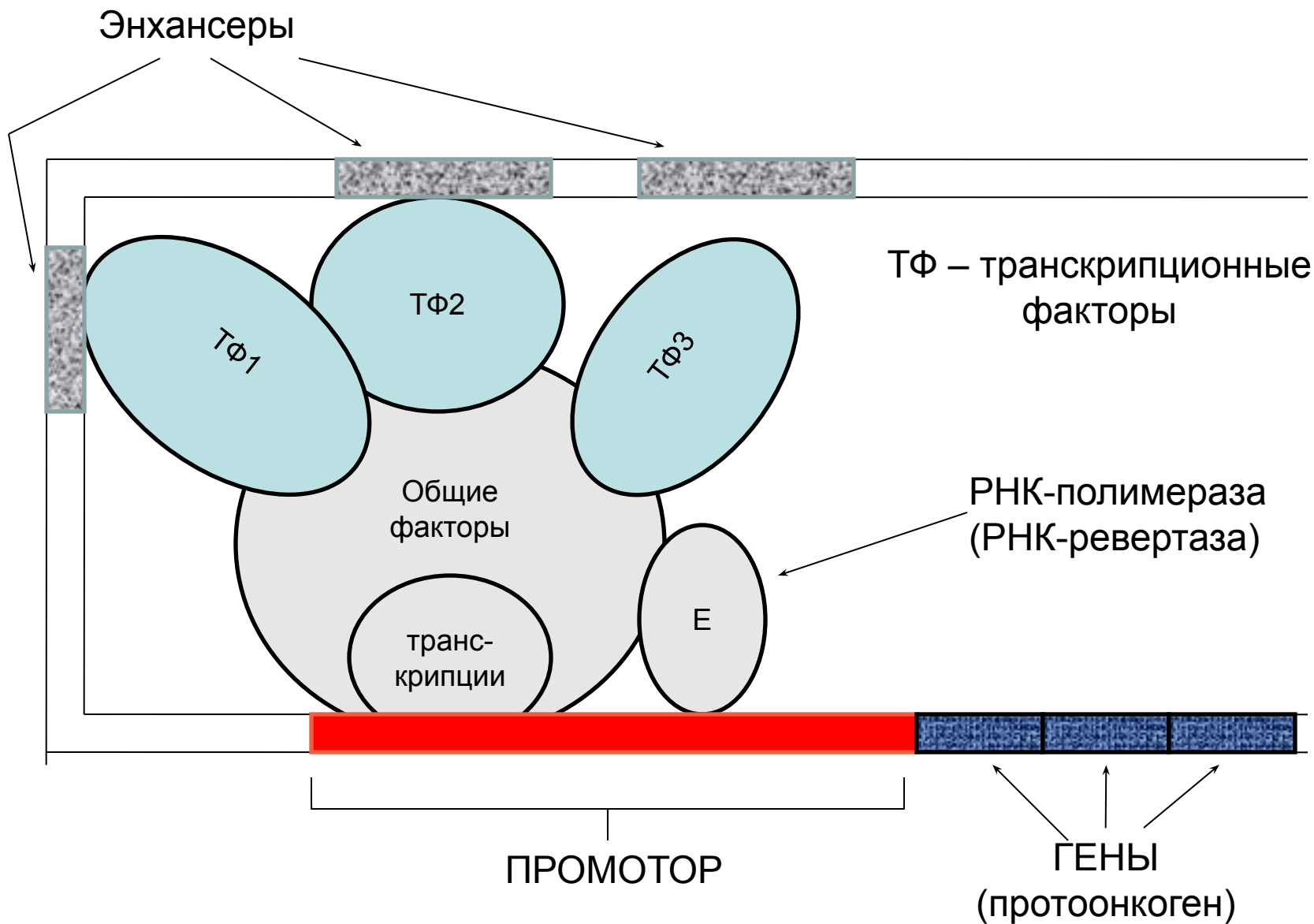
Перепрограммирование генома

Синтез белков

S фаза

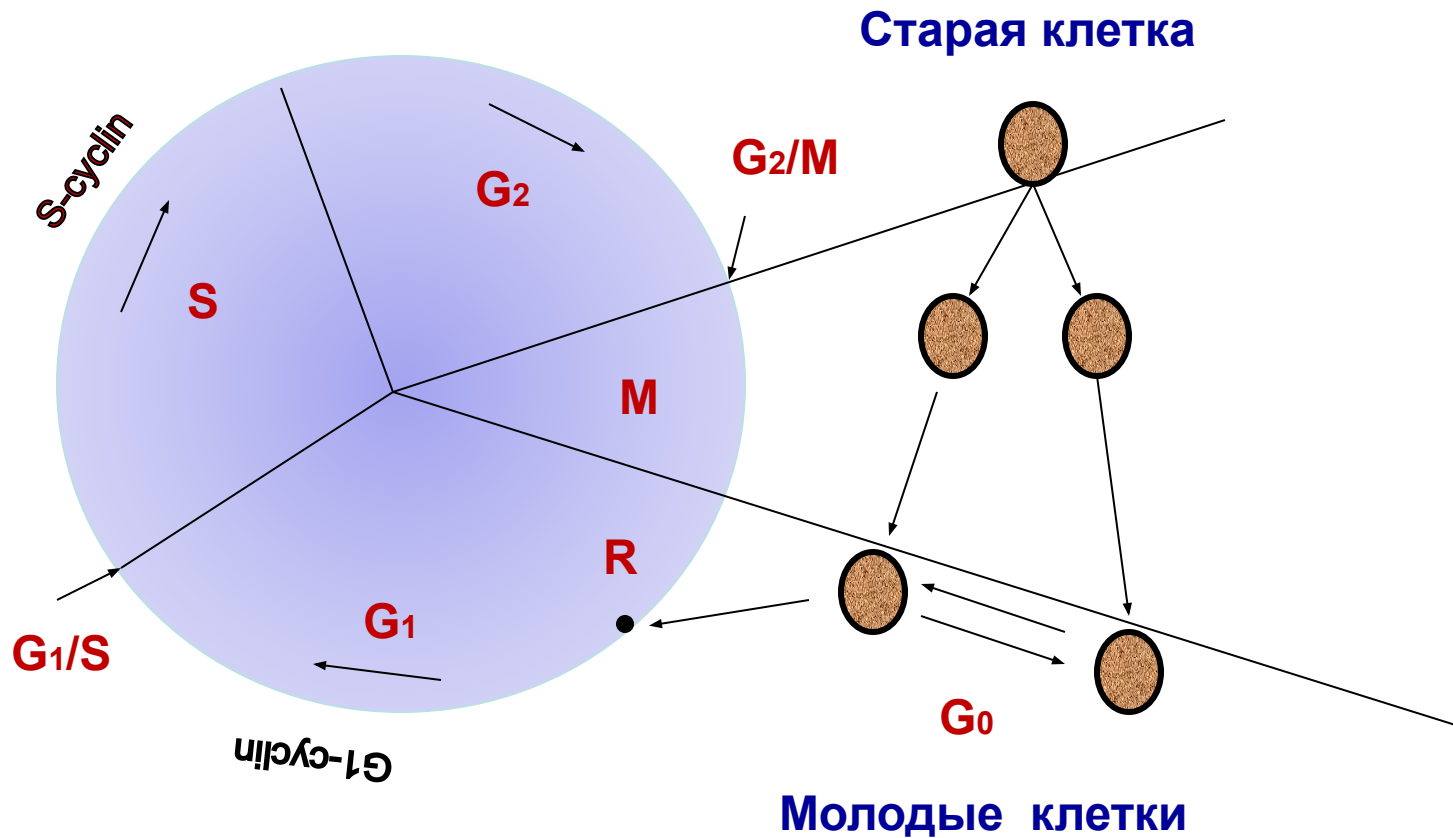
Митоз

Схема прохождения митогенного сигнала



Функциональные отделы в ДНК эукариот

Схема клеточного цикла и его фаз



Основные группы генов, участвующие в поддержании клеточно-тканевого гомеостаза

1. Гены, стимулирующие деление клеток – **протоонкогены** (гены роста и пролиферации клеток) – Sis, N-ras и др.
2. Гены ингибирующие деление клеток – **антионкогены** (гены супрессоры роста и пролиферации) – p53, Rb и др.
3. Гены, отвечающие за **апоптоз**:
 - гены отменяющие «смерть» клетки (Bcl 2, Bcl-x и др.)
 - гены «смерти» (семейство Bax)

МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕХОДА ПРОТООНКОГЕНА В ОНКОГЕН

1. **Дефект регуляции транскрипции** (инсерция гетеротопного промотора) – включение (вставка) промотора.

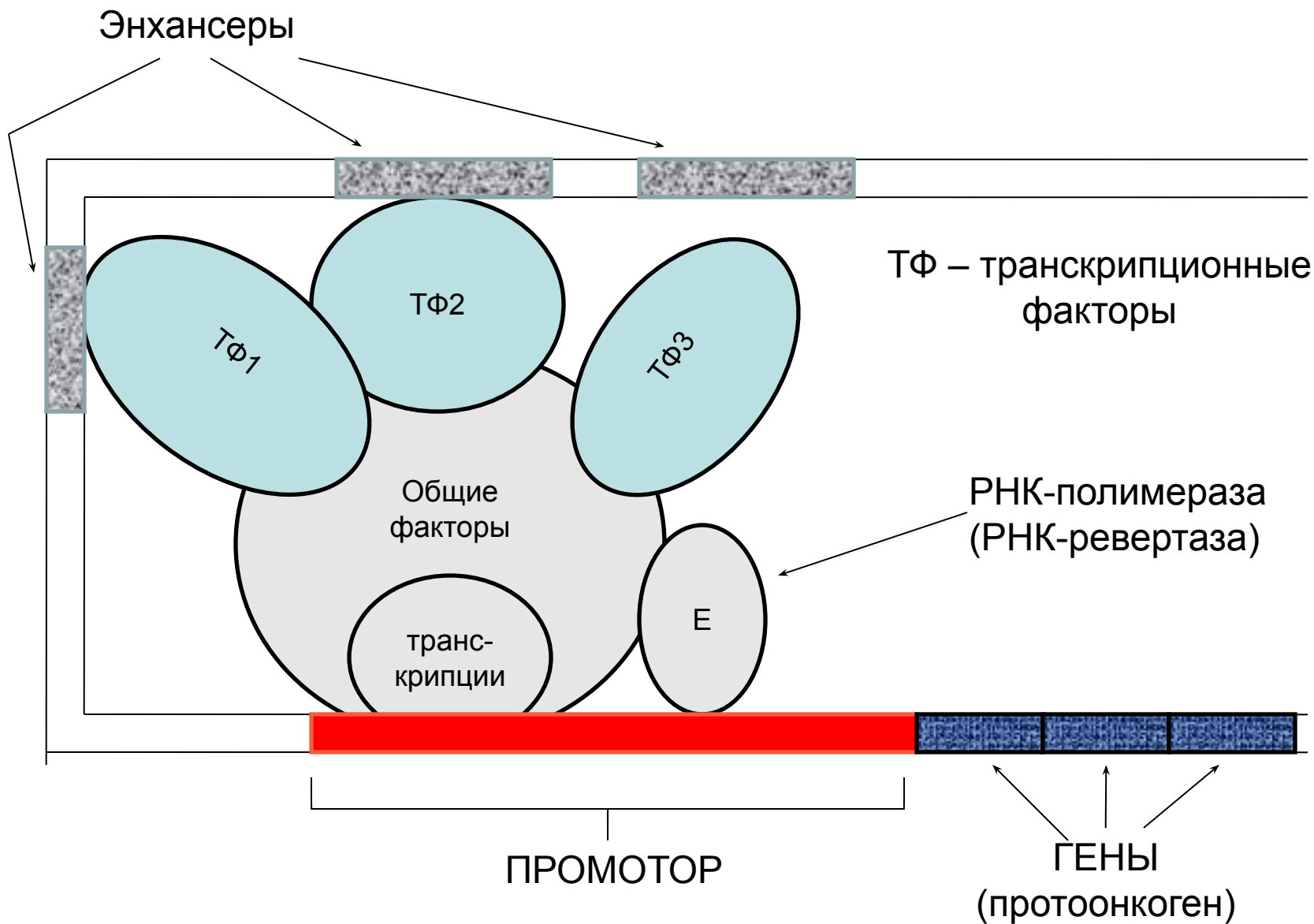
Промотор – участок ДНК предназначенный для посадки РНК-полимеразы, которая инициирует транскрипцию гена, в том числе и онкогена.

Промоторами могут быть ДНК-копии онковиромов, «транспозоны» (прыгающие гены). Возможна их большая роль в онкогенезе детей.

2. **«Амплификация протоонкогенов** – увеличение числа протоонкогенов обуславливает гиперэкспрессию.

Это приводит к неадекватному по месту и времени избыточному синтезу соответствующих онкобелков (в 30-50 раз больше).

Пример, С-тус, N-тус (мелкоклеточный рак легкого, нейробластома).



Функциональные отделы в ДНК эукариот

3. Транслокация протоонкогена – перемещение протоонкогена в участок другой хромосомы с функционирующим геном (генами).

В данной ситуации структурная часть протоонкогена лишается своих нормальных регуляторных механизмов и попадает под контроль «чужого» окружения (промотора, сильного *промотора-энхансера*).

Таков механизм активации С-тус при лимфоме Беркита.

4. Точечная мутация и деления – структурные повреждения, которые обуславливают синтез сигнального белка (онкогена) в активной конформации.

Например, рак желудка, мочевого пузыря точковая мутация с-Ha-ras 1.

5. Деметилирование ДНК – под влиянием химических канцерогенов и активных радикалов деметилированный участок становится активным и может приводить к стимуляции деления клеток

ВНИМАНИЕ! Достаточно замены одного основания (т.е. замены *одной аминокислоты* в белке,

чтобы протоонкоген превратился в онкоген).

При этом, кодируемый мутированным геном белок, находится в постоянно возбужденном (активном) состоянии,

т.е. не зависит от состояния рецепторов и др.

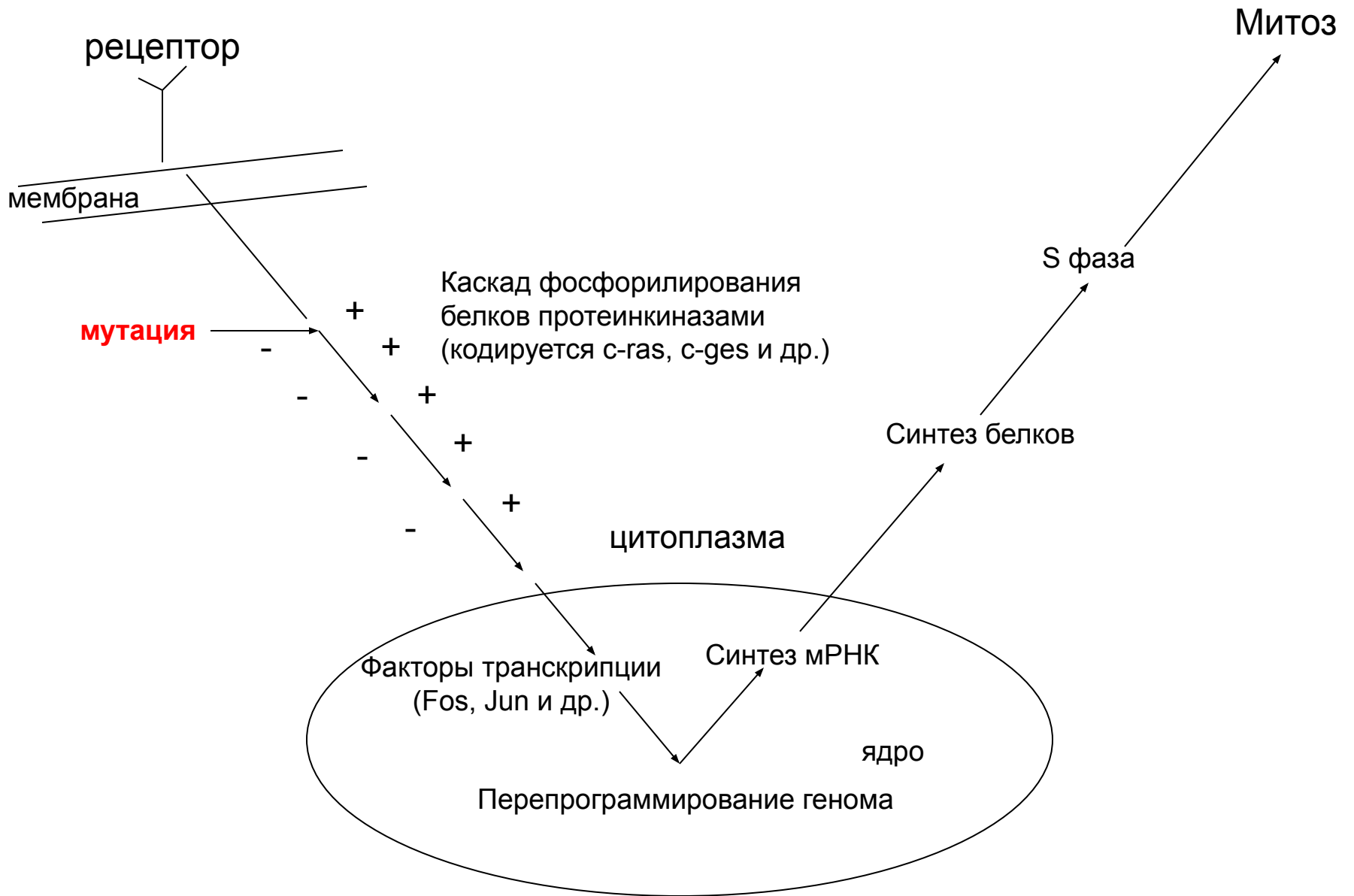
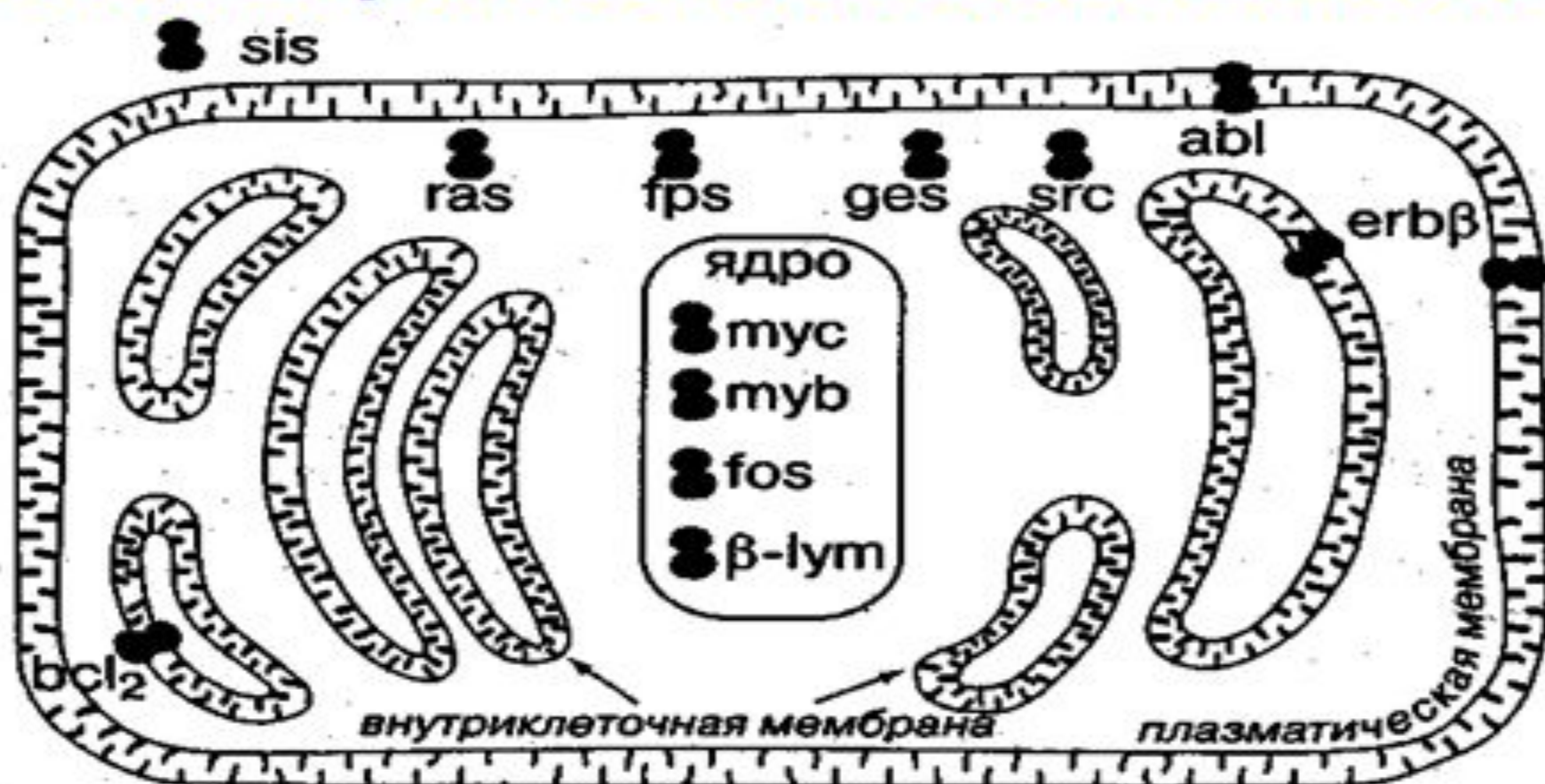


Схема прохождения митогенного сигнала

Места приложения действия некоторых онкобелков в клетке

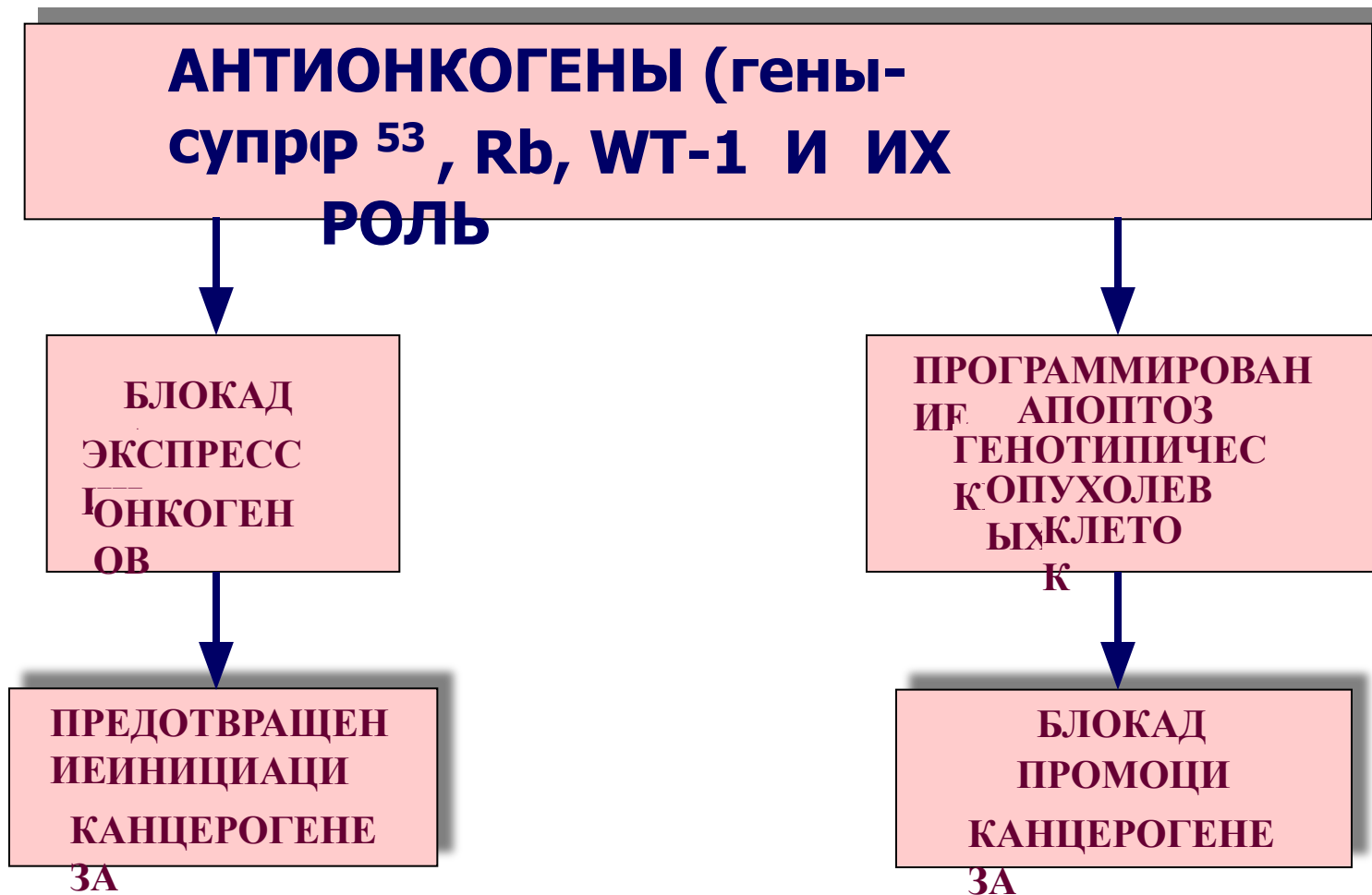


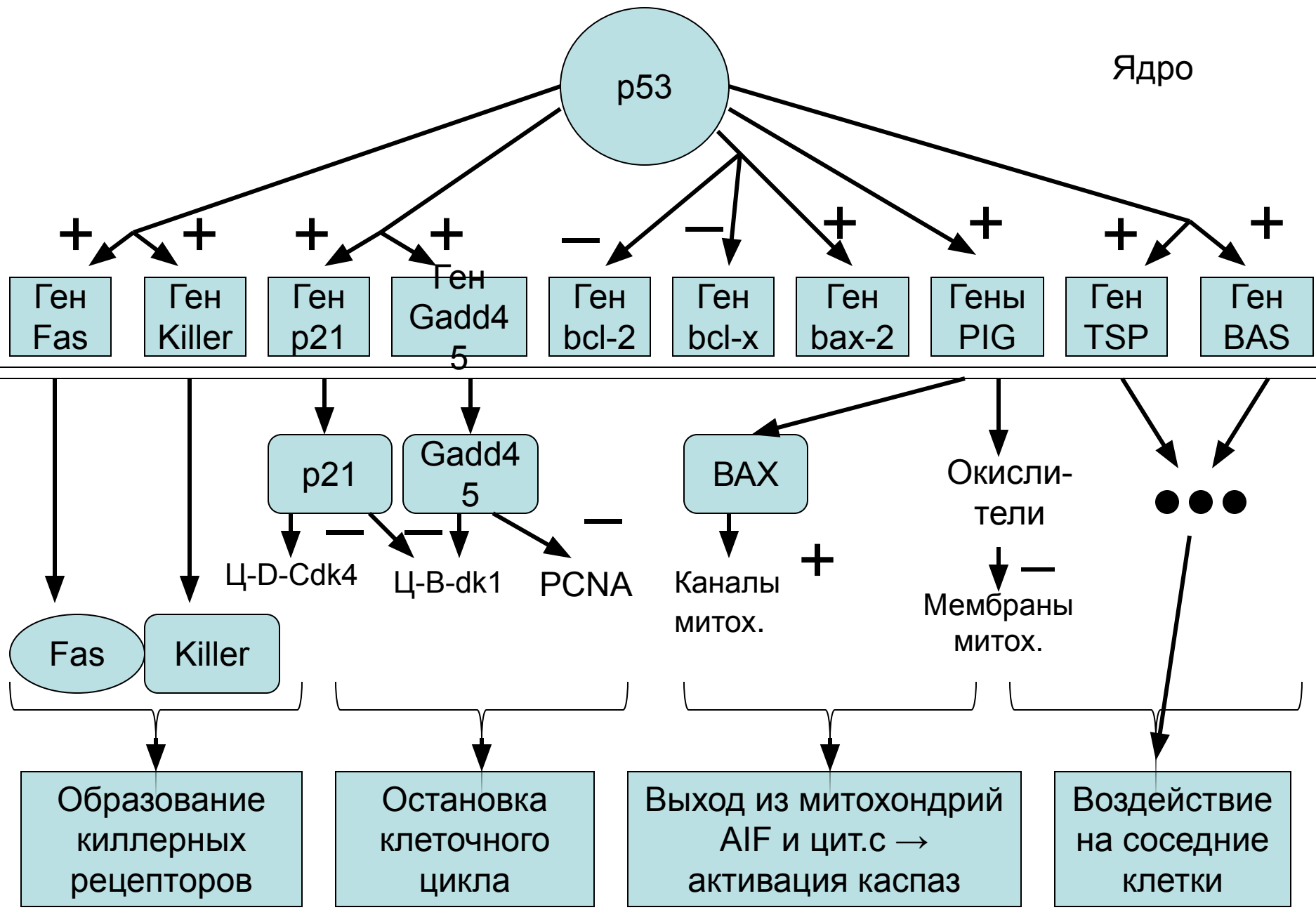
ПРОТООНКОГЕНЫ (1)

Категория онкобелков	Протоонкоген (хромосома кодировки)	Механизм действия онкобелка	Экспрессирующие новообразования человека
Ростовые факторы (РФ)	Sis (22)	Аналог тромбоцитарного фактора роста Аналог ФРФ	Глиомы Карциномы пищевода, молочной железы
Внутри-клеточные посредники ростового сигнала	Ret	Тирозин-протеинкиназа	Карцинома щитовидной железы
	Src (20)	Тирозин-протеинкиназа	Саркомы
	AbI (9)	Тирозин-протеинкиназа	Хронический миелолейкоз с филадельфийской транслокацией t9-22
	Ki-ras (11)	ГТФ-связывающий белок	Карцинома легких, поджелудочной железы, кишечника
	N-ras (11)	ГТФ-связывающий белок	Лейкозы

ПРОТООНКОГЕНЫ (2)

Категория онкобелков	Протоонкоген (хромосома кодировки)	Механизм действия онкобелка	Экспрессирующие новообразования человека
Рецепторы РФ	Int, hst Erd B (7) Her2/neu	Гомолог рецептора ЭФР	Карцинома молочной железы, рак яичника, желудка
Транскрипционные факторы	C-myc (8) n-myc I-myc	Ключевые белки – ядерные дерепрессоры ростовой программы -"-" -"-"	Лейкозы, карциномы молочной железы и кишечника Нейробластома Рак легких
Переключател и клеточного цикла	PRAD1 (bcI-1)	Кодирует циклин D1	Рак молочной железы плоскоклеточный рак кожи
Блокатор апоптоза	Bcl-2 Mdm-2	Блок впрыскивания Са при апоптозе Блок действия p53	В-лимфоциты Лейкозы





Эффекты белка p53

НЕКОТОРЫЕ АНТИОНКОГЕНЫ (1)

Категория	Антионкоген (хромосома кодировки)	Механизм действия	При каких неоплазмах подавлен
Прерыватели клеточного цикла	P53 (17p13)	Индуктор апоптоза	Многие (например, карцинома мочевого пузыря, легкого, яичника, ретинобластома)
	Rb (13p14)	Связывает вирусные промоторы роста E2F и E1A, мишень каспаз при апоптозе. Прерыватель клеточного цикла	Ретинобластома, остеосаркома, мелкоклеточный рак легкого
	MTS1 (p16)		Меланомы, рак яичника

НЕКОТОРЫЕ АНТИОНКОГЕНЫ (2)

Категория	Антионкоген (хромосома кодировки)	Механизм действия	При каких неоплазмах подавлен
ГТФ-азные активаторы и G- белки	NF1 (17g11)	Выключатель G- белков, антогонист ras	Саркома, глиомы, MEN 1-синдром
	MCC (5g21)	Ослабляет передачу ростового сигнала G-белками	Рак толстого кишечника
Репараторы ДНК	hMSH2 (2p16) hMLH1 (3p21) PMS1, PMS2	Репаразы	Карциномы толстого кишечника Рак эндотелия
Адгезивные молекулы	VHL (3p25)	Рецептор адгезии	Гемангиобластома, феохромоцитома, рак почки
	DCC (18g21)	Рецептор адгезии	Рак толстого кишечника
	NF-2 (22g12)	Прикрепление цитоскелета к мембране	Шваннома

ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА (1)

Канцерогены
(химические,
физические,
биологические)

РНК-
содержащий
онкогенный
вирус

ДНК-
содержащий
онкогенный
вирус

РЕВЕРТАЗ

ДНК-
ОНИКОМАВИРУС
(ДНК-
ПРОВИРУС)

ПРОТООНКОГЕНЫ.
АНТИОНКОГЕНЫ

• депрессия
апронкогена
с-онс с-оп
мутация с с-оп
амплификация гетерогенно
инсерция го
Р₀ опухолевый
генотип)

I этап:

взаимодействие
канцерогенов
с геномом клетки

II этап:

трансформация
протоонкогена
в онкоген

ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

III этап
синтез и

реализация
эффектов
онкобелков,
трансформац
ия клетк
и



IV этап

деление
опухолевой
клетк
и



ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

ПОХУДАНИЕ.
КАХЕКСИЯ

ИММУНО-
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ
(чаще – ИДС)

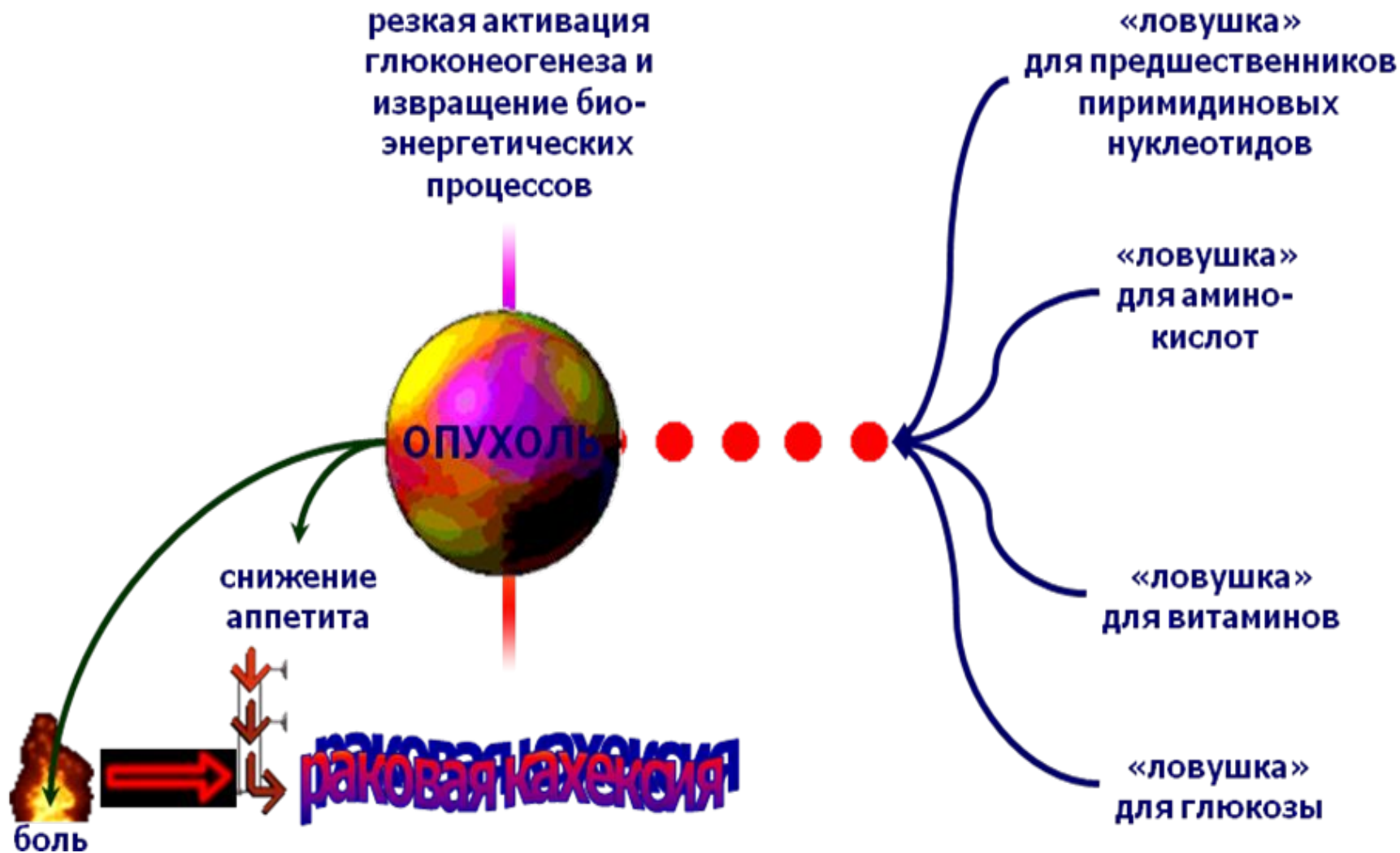
ЭНДОКРИНО-
ПАТИИ

АНЕМИИ

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ
СИНДРОМЫ

ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ

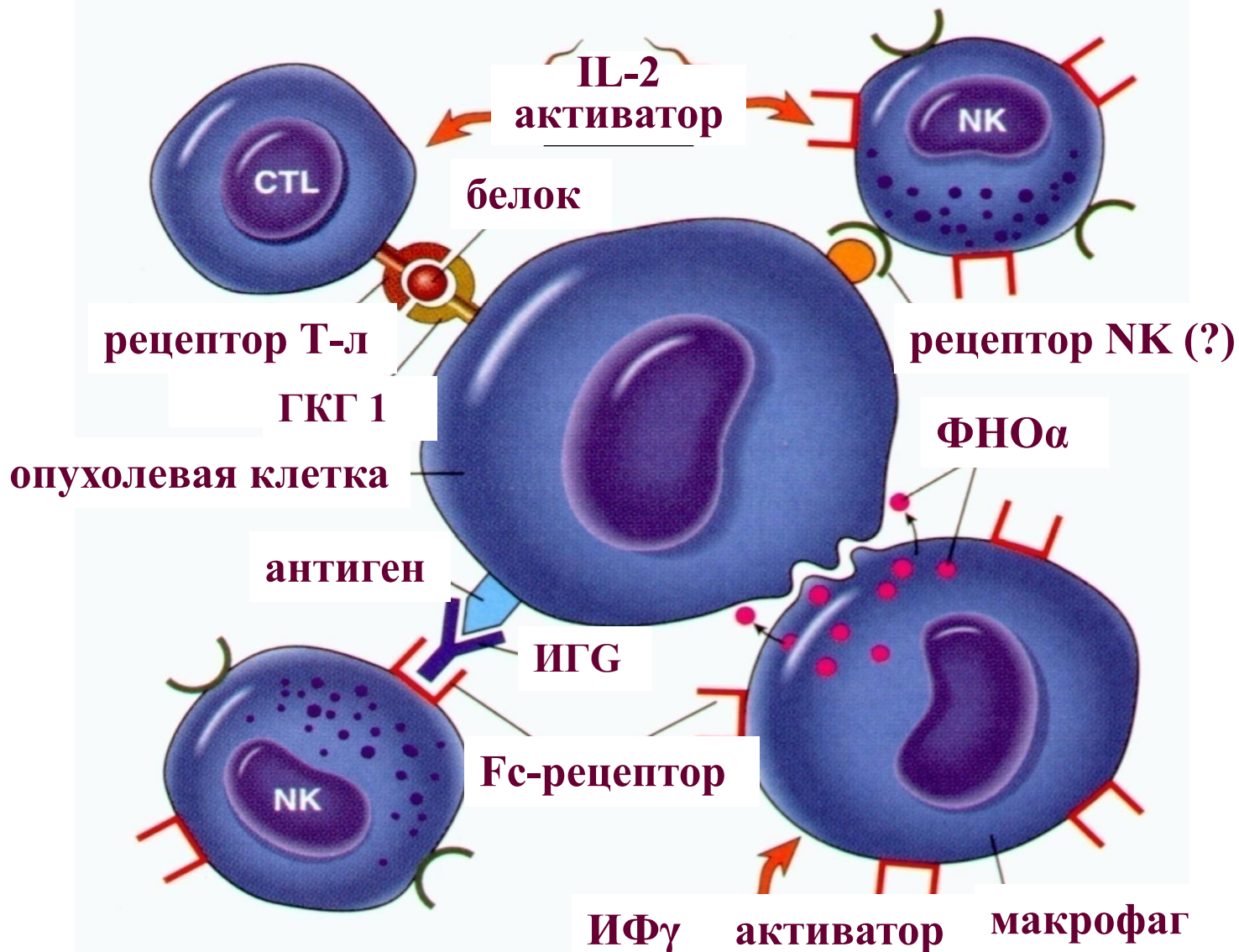
Патогенез раковой кахексии



АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ:

- * свойство организма**
- * препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном;**
- * обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию;**
- * обнаруживать и разрушать опухолевые клетки,
тормозить их рост (*феномен cancer in situ*).**

КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ



МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

АНТИ- КАНЦЕРОГЕННЫЕ

- препятств
проникнов
канцероген
организм,
клетку,
- препятствие
канцероген
на
клетки

АНТИ- МУТАЦИОННЫЕ

- подавлен
экспресси
онкоген
а
- обнаружен
ин
управление
а

АНТИ- ЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ

- обнаружение
разрушен
опухолев
клетк
- обнаружение
заморозение
рост
опухолево
клетк
и.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПОВЫШЕНИЕ
ОБЩЕЙ И
АНТИБЛАСТОМНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА

УДАЛЕНИЕ
И/ИЛИ
РАЗРУШЕНИЕ
ОПУХОЛИ

Традиционные способы:

- Хирургический
- Химиотерапевтический
- Радиотерапевтический
- Комбинированный

Биотехнологические способы:

- Активация генов-супрессоров
- Активация проаптических генов
- Разработка препаратов блокирующих ангиогенез в опухолях и др.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УМЕНЬШЕН
СОДЕРЖАНИЕ
КАНЦЕРОГЕНОВ
В
ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЕ

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ
КОНТАКТА
КАНЦЕРОГЕНОВ
С
ОРГАНИЗМОМ

ПОВЫШЕНИЕ
ОБЩЕЙ
АНТИОПУХОЛЕВОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА

РАННЕЕ
ВЫЯВЛЕНИЕ
И
ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ
СОСТОЯНИЙ

ВИДЫ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ

**РНК-
(онкорнавирус
ы)**

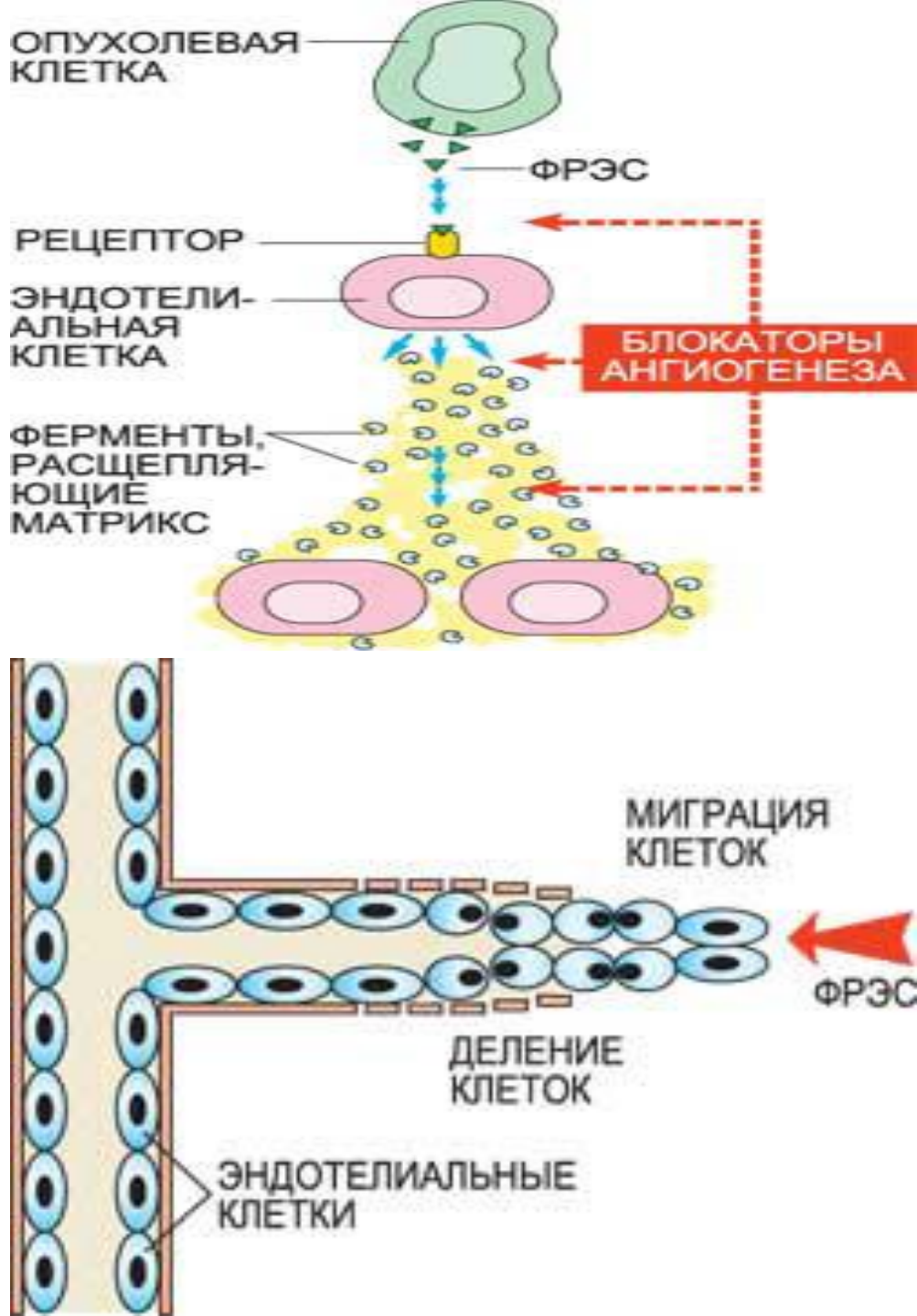
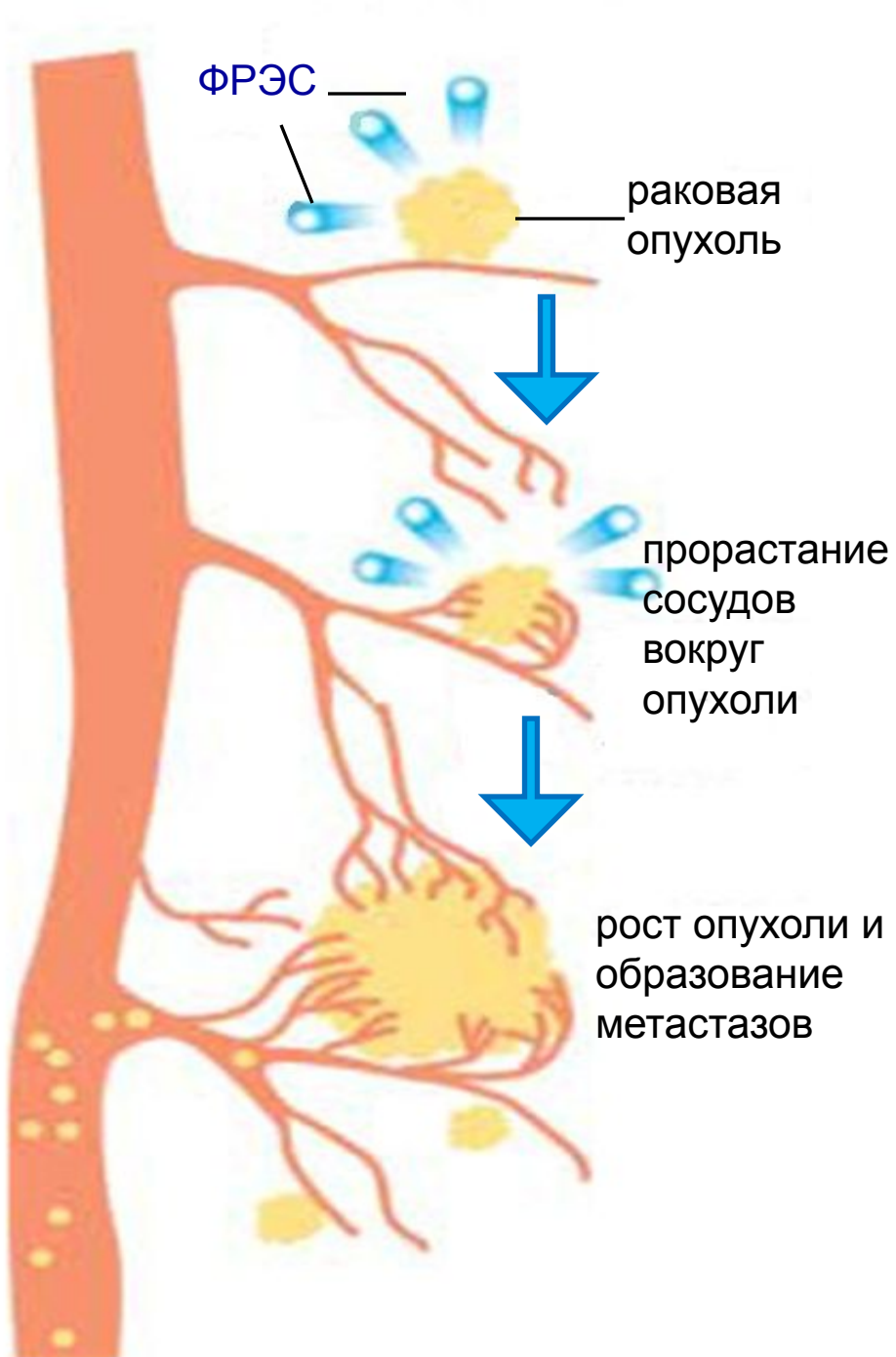
- * вирус саркомы Рауса
(и др. сарком)
- * вирусы
лейкозов

**ДНК-
(онкоднавирус
ы):**

- * аденовирусы (в. Эпштейна-
Барра)
- * папеновирусы (в. папиллом,
подошвенных бородавок,
SV40)
- * герпесвирусы (в. гепатита
В, С)

Общая характеристика опухолевой прогрессии

- Фенотипические ее проявления заключаются в изменении **биохимических, морфологических, электрофизиологических и функциональных признаков опухоли**
- Изменение свойств (признаков) происходит независимо друг от друга
- Появление и изменение новых свойств опухолей происходит **независимо друг от друга** и без какой либо **хронологической закономерности**
- Появление злокачественных клеток с различной комбинацией новых свойств способствует:
 - формированию новых субклонов, существенно отличающихся друг от друга и,
 - от клетки - родоначальницы клона



ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ("метастатический каскад")

ПЕРВИЧНАЯ ОПУХОЛЬ



Трансформированная клетка

Базальная мембрана

Лимфоцит

Тромбоциты

- Клональная экспрессия
- Опухолевая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез

Метастазирующий пул клеток,

Адгезия к баз.мембр.- 1 этап

✓ Инвазия через базальную мембрану-2 этап

✓ Проникновение через внеклеточный матрикс- 3 этап

✓ Интравазация – 4 этап

Взаимодействие с лимфоцитами

✓ Эмбол опухолевых клеток -5 этап

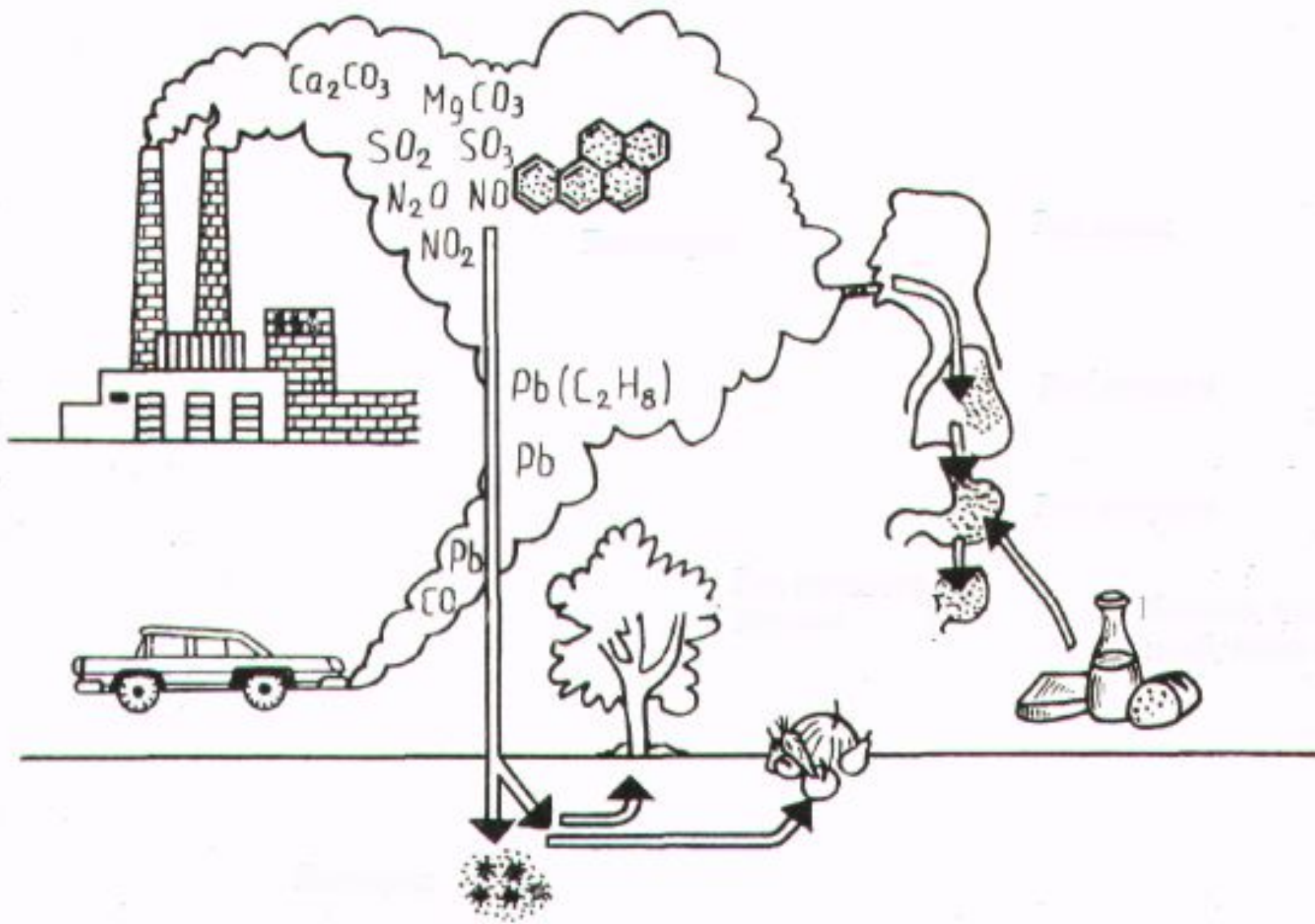
✓ Адгезия к базальной мембране сосуда – 6 этап

✓ Экстравазация – 7 этап

МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ (приживание метастаза)

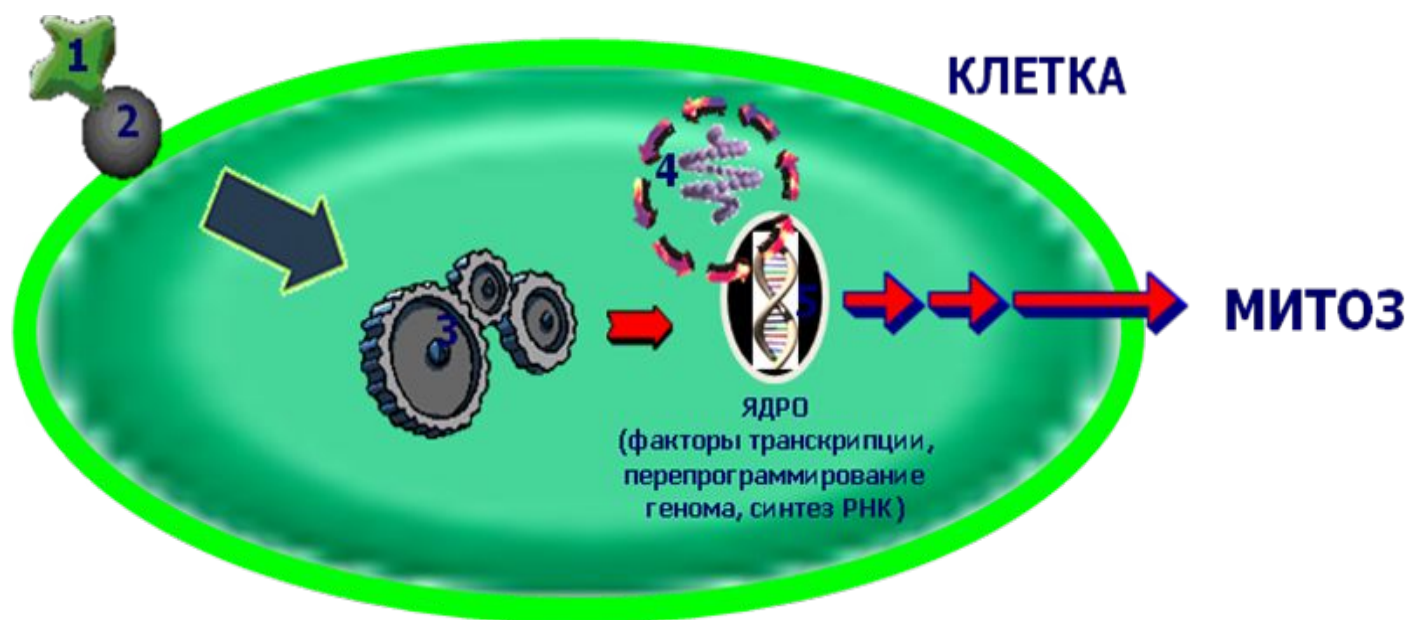
*Синтез собственных ФР

✓ Ангиогенез



Источники и кругооборот 3,4-бензпирснa в природе (по А. И. Гнатышаку, 1975).

Схема реализации клеткой митогенного сигнала (по: А.В.Лихтенштейн, В.С.Шапот)



1 – фактор роста; 2 – активация рецептора; 3 – каскад фосфорилирования; 4 – синтез белков;
5 – синтез и репликация ДНК

Значение опухолевой прогрессии

- Определяет гетерогенность опухолевой болезни
 - Способствует адаптации злокачественных клеток к меняющимся условиям:
 - недостатку кислорода,
 - субстратов обмена веществ,
 - действию лекарственных средств и др.

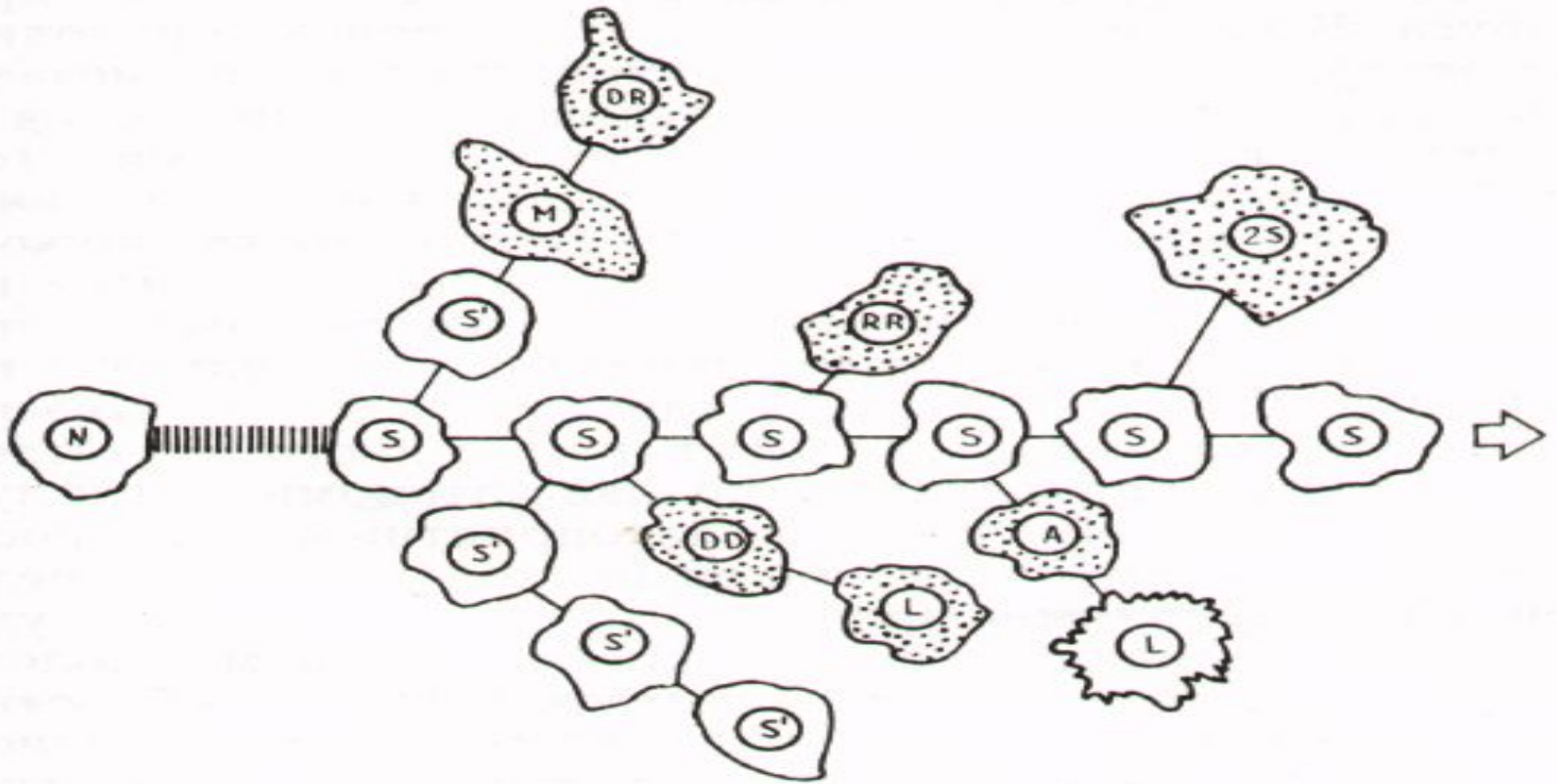
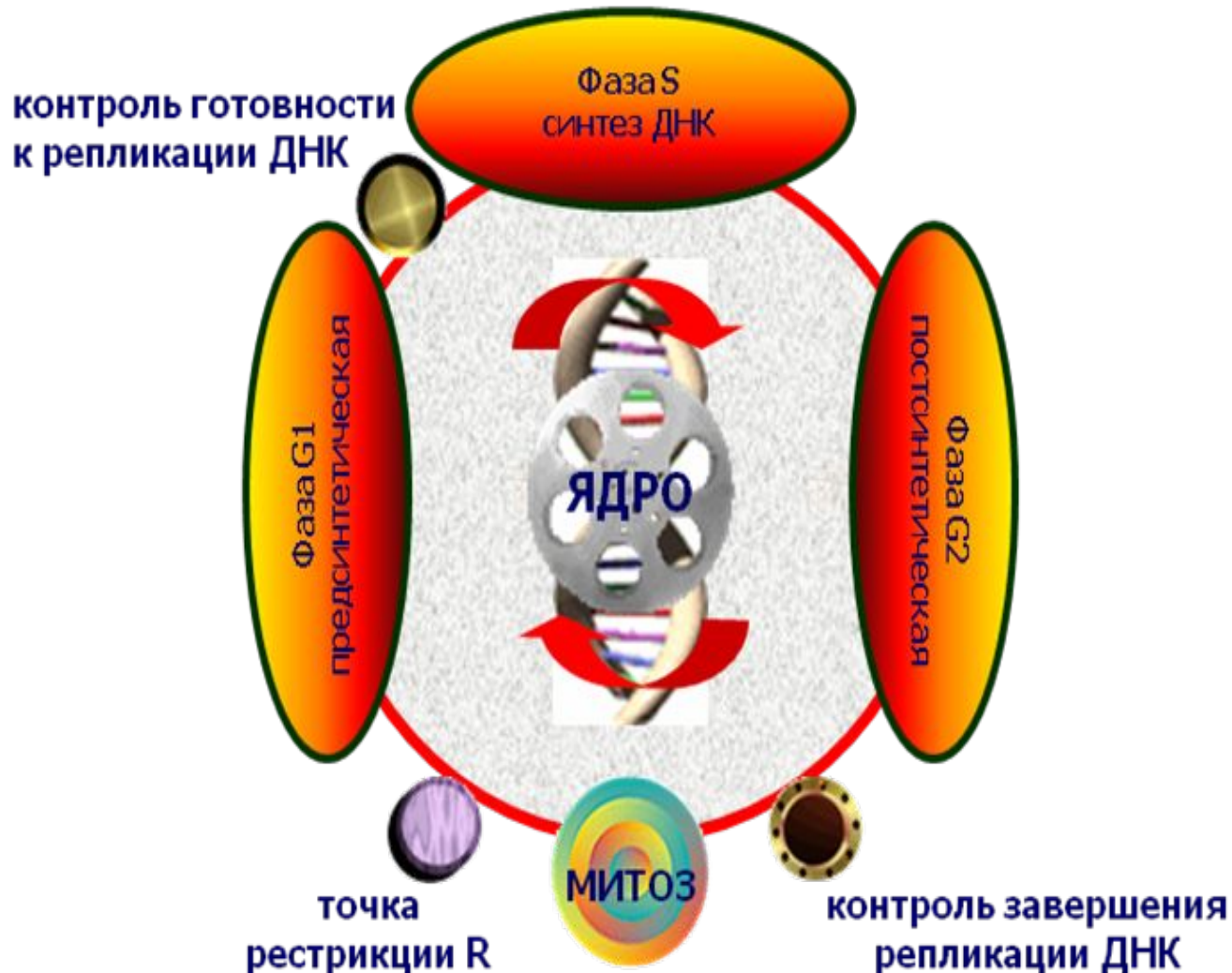


Схема опухолевой прогрессии (по Hauschka, 1961): N – нормальная клетка; S – основная стволовая линия; S_i – вторичная стволовая линия; 2S – полиплоидный вариант; M — метастазирующая клетка; DR – мутантная клетка, устойчивая к лекарственным воздействиям; DD — мутантная клетка, чувствительная к лекарственным воздействиям; RR — радиорезистентная клетка. A—антигенный мутант, L — клетка с летальной мутацией.

Схема регуляции митотического цикла клетки (по: А.В.Лихтенштейн и В.С.Шапот)





ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛ

И

**ЛИМФОГЕНН
БЫЙ**

*** чаще карциномы**

**ГЕМАТОГЕНН
БЫЙ**

*** чаще саркомы**

**ТКАНЕВО
(имплантационн
ый)**

ЭТАПЫ И УСЛОВИЯ ЛИМФО- И ГЕМАТОГЕННОГО ПУТЕЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОДЕЙ

ОТДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ИЛИ КРОВЯНОГО СОСУДА (ИНТРАВАЗАЦИЯ)

ЭМБОЛИЯ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КЛЕТКИ НА СТЕНКЕ МИКРОСОСУДА

ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ СОСУДА И В ОКРУЖАЮЩУЮ ЕГО ТКАНЬ (ЭКСТРАВАЗАЦИЯ)

ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАСТАЗА

Услови

* Факторы инвазии

Услови

* Дефект антицеллюлярных механизмов
* Иммунное "упрощение"

Услови

* Факторы дефицита местных факторов
* Факторы тканевой "тропности"

ОПУХОЛЕВЫЙ АТИПИЗМ ФУНКЦИЙ

ГИПОФУНКЦ
ИЯ

"
ДИСФУНКЦИЯ
"

ГИПЕРФУНКЦ
ИЯ

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ АПОПТОЗ

**p53 – клеточный фосфопротеин -
проапоптотический фактор.**

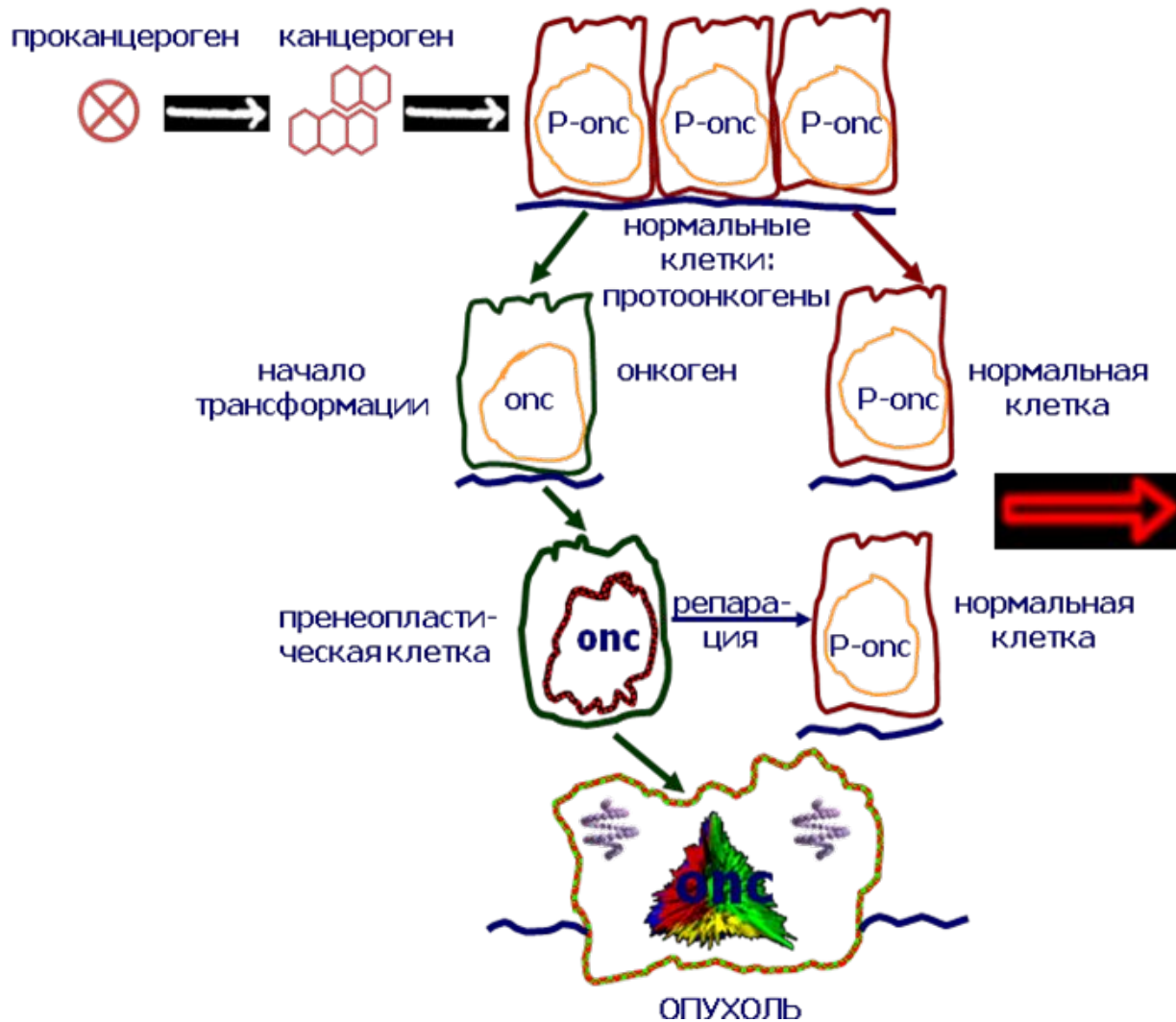
Он индуцирует апоптоз путем:

- 1. Активации экспрессии
внутриклеточного белка – Bax и Fas-
рецептора (CD95) (рецептор к FasL –
лиганду антигена апоптоза)**
- 2. Подавление экспрессии
антиапоптотического белка Bcl-2**

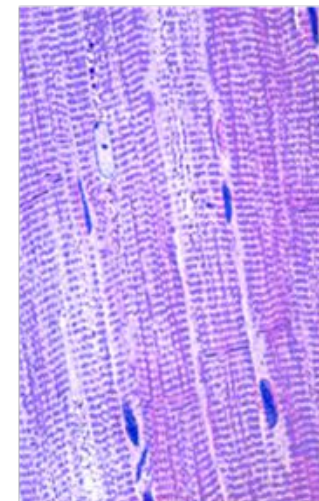
Частота заболеваемости раком различных органов тела (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



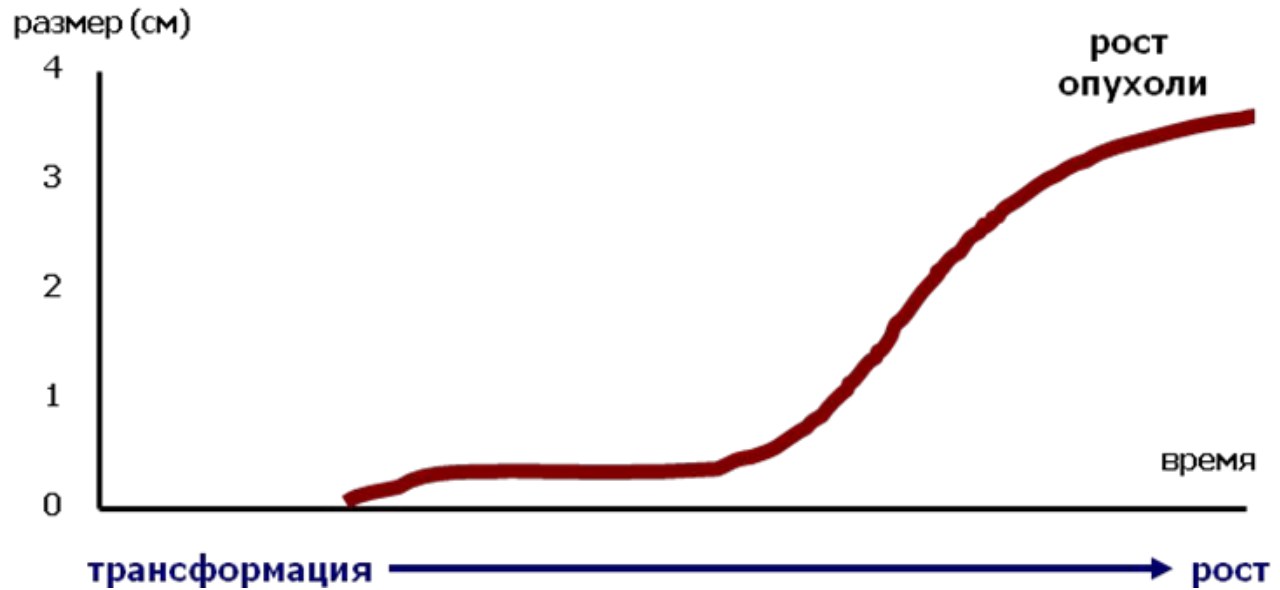
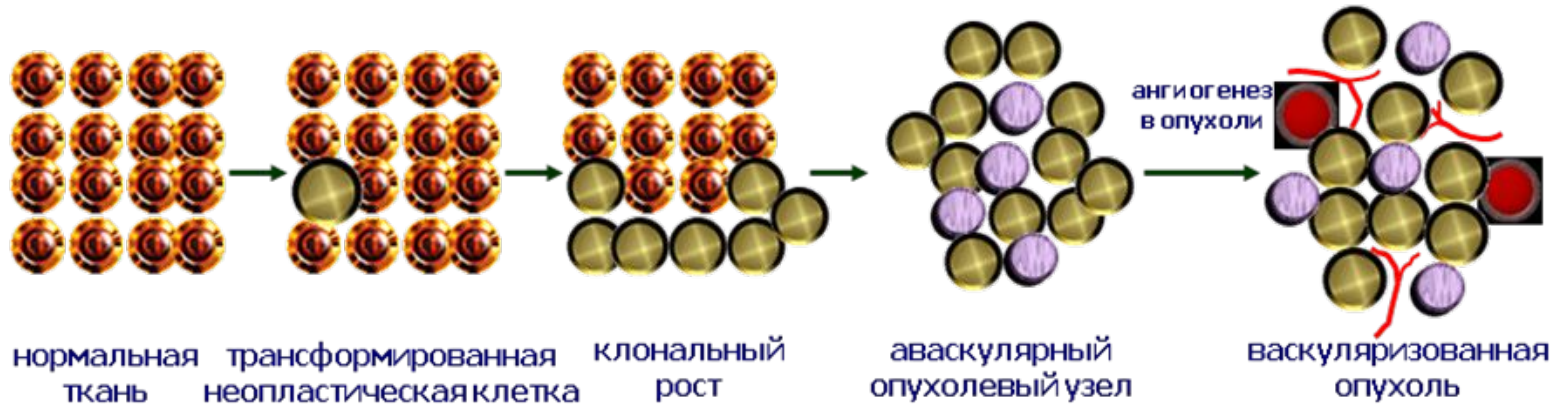
* Злокачественная трансформация и возможность нормализации клетки (по: S.Blütcke)



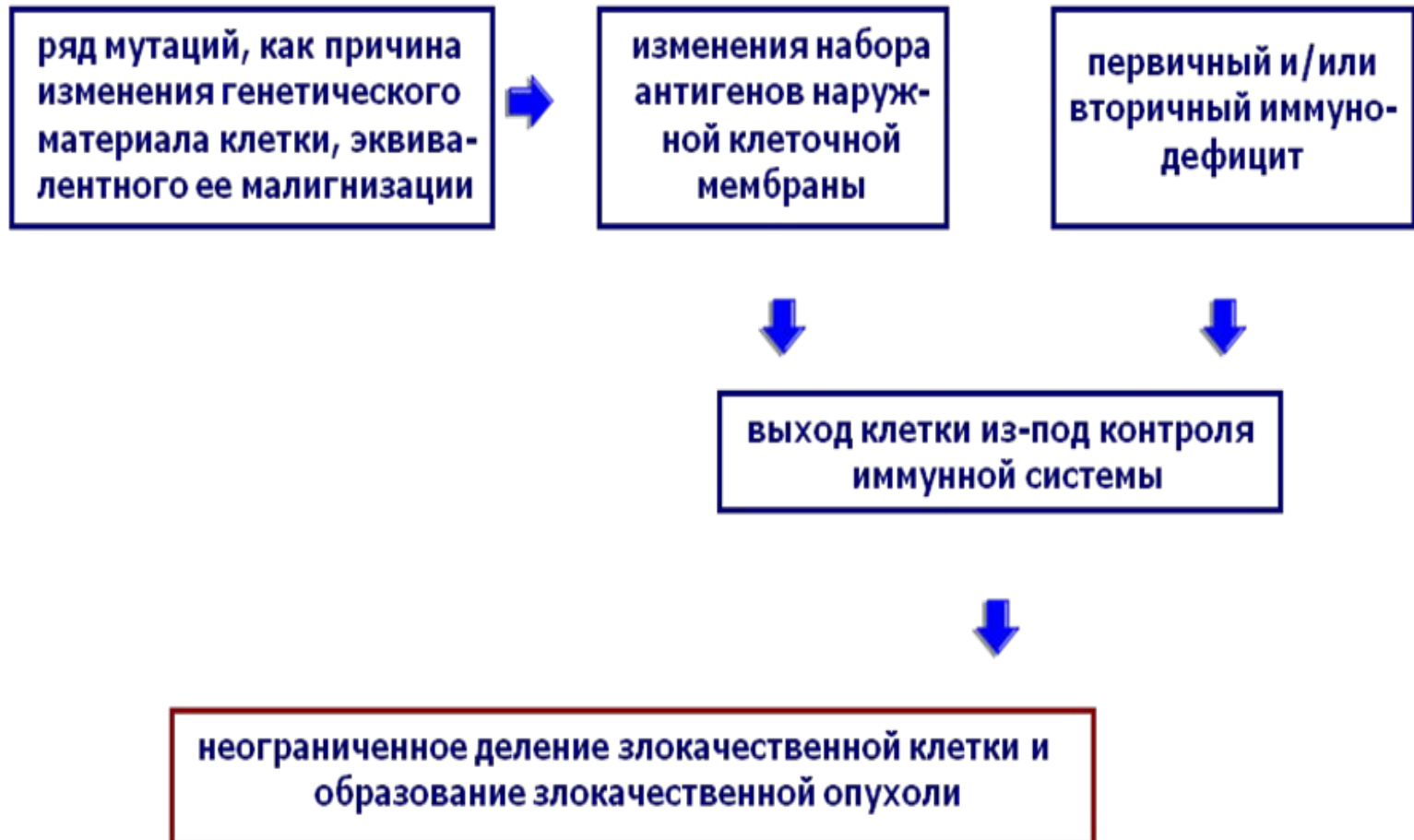
нормальная ткань

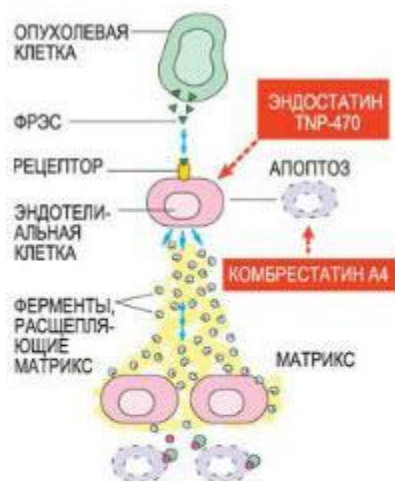


*** Рост опухоли и её трансформация
(по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)**



Механизм выхода злокачественной клетки из-под иммунного контроля

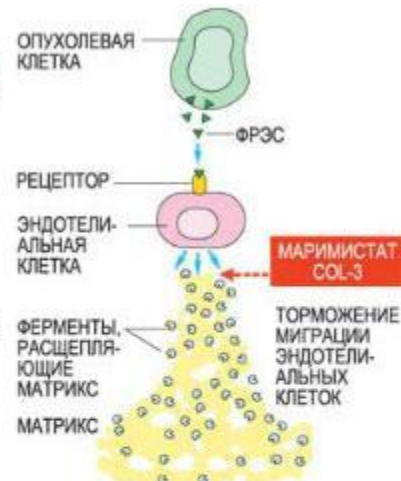




Первый класс блокаторов ангиогенеза — молекулы, тормозящие размножение эндотелиальных клеток. Среди них — природный белок эндостатин и синтетический препарат TNP-470. Другое вещество этого класса, комбрестатин А4, направляет растущие клетки на путь программируемой гибели — апоптоза



Ко второму классу блокаторов ангиогенеза относятся вещества, действующие на разных этапах каскада передачи сигнала. Среди них — антитела к ФРЭС, блокирующие рецептор, и интерферон-α, тормозящий секрецию ФРЭС опухолевыми клетками

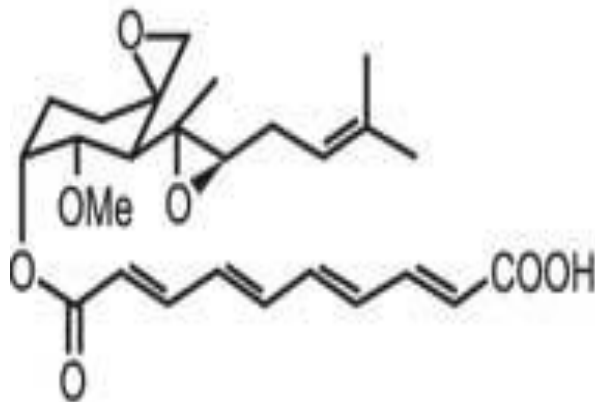


К третьей группе блокаторов относятся вещества, «выключающие» ферменты, которые расщепляют матрикс. В результате эндотелиальные клетки теряют способность перемещаться и образовывать новые сосуды

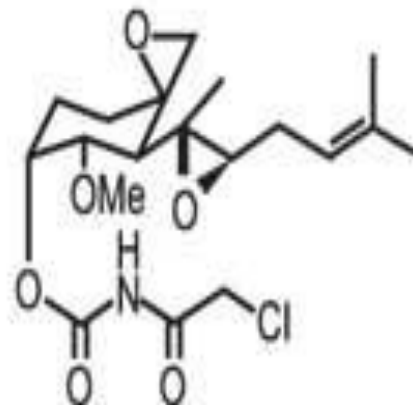
Продукт метаболизма грибковых микроорганизмов фумагиллин - один из наиболее сильных блокаторов роста сосудов. Его синтетический аналог TNP-470 стал первым ангиостатическим препаратом,

прошедшим клинические испытания

ФУМАГИЛЛИН

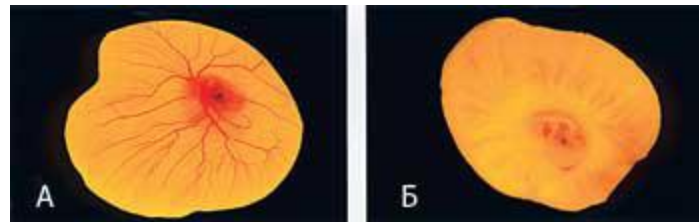


TNP-470



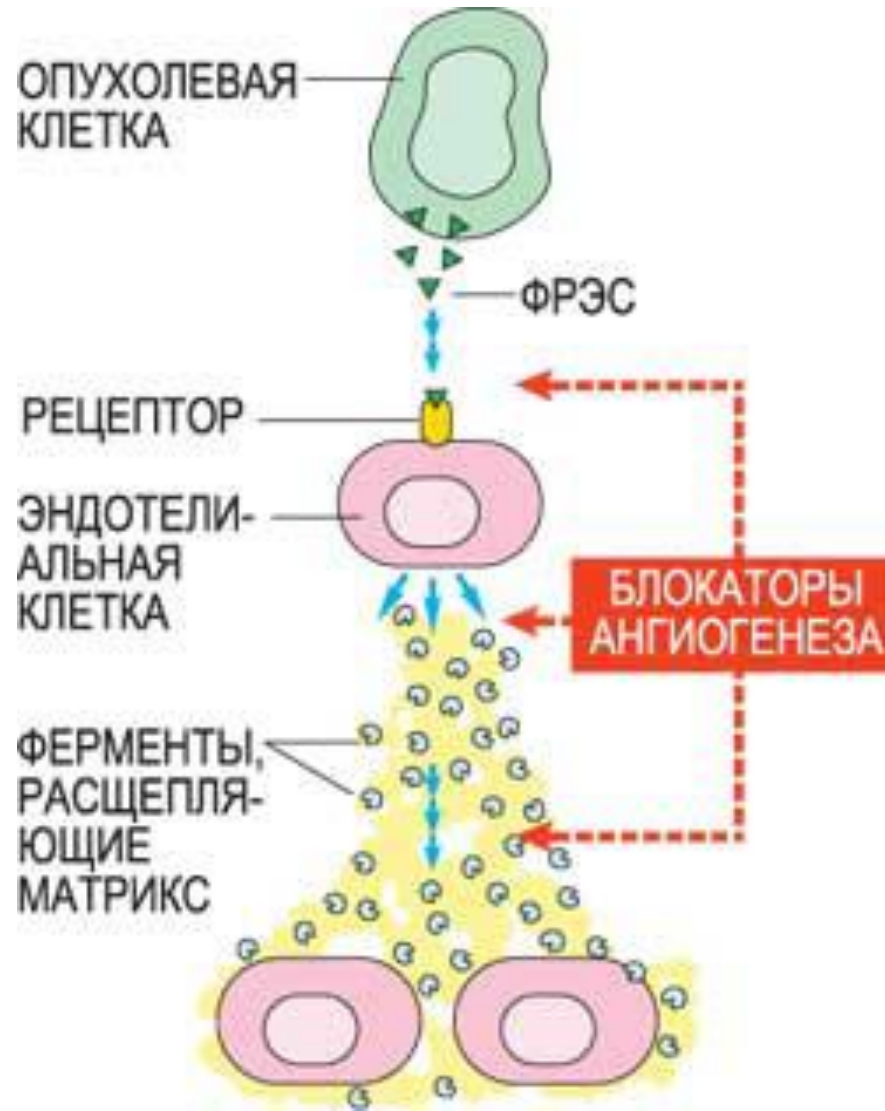
На фотографии показано, как природный ангиостатический препарат фумагиллин предотвращает развитие новых кровеносных сосудов на препарате ткани цыпленка (Б).

А - контрольный образец



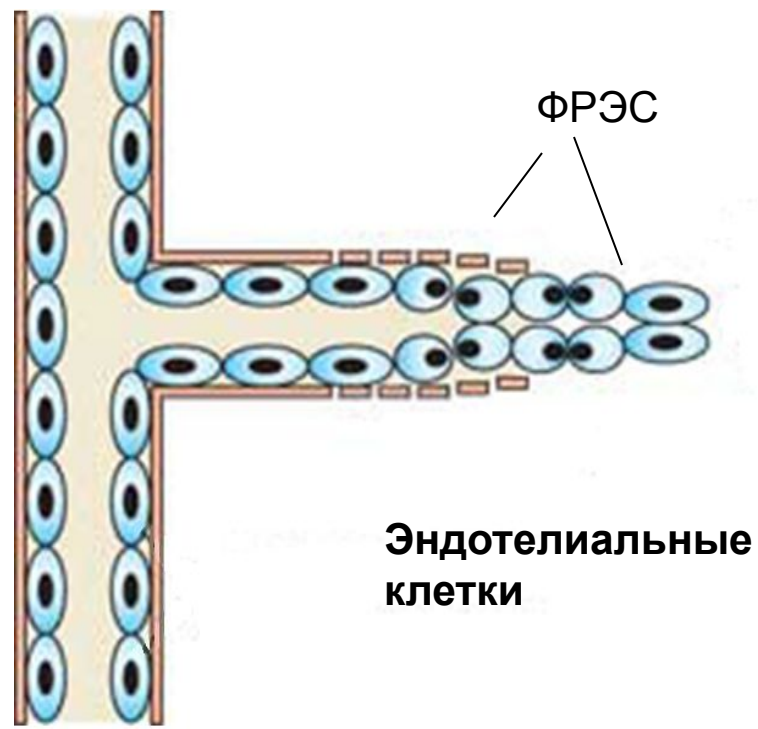
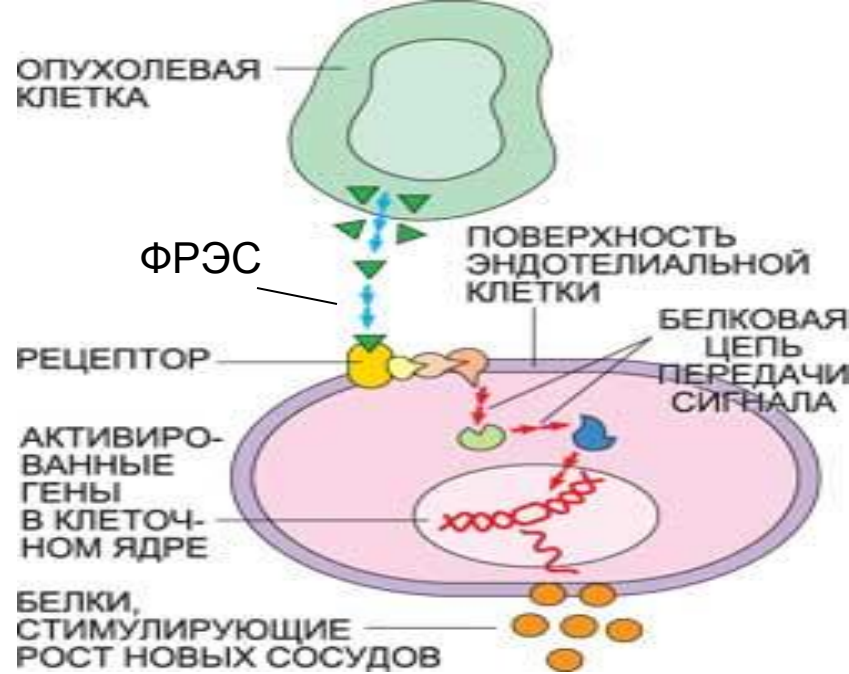
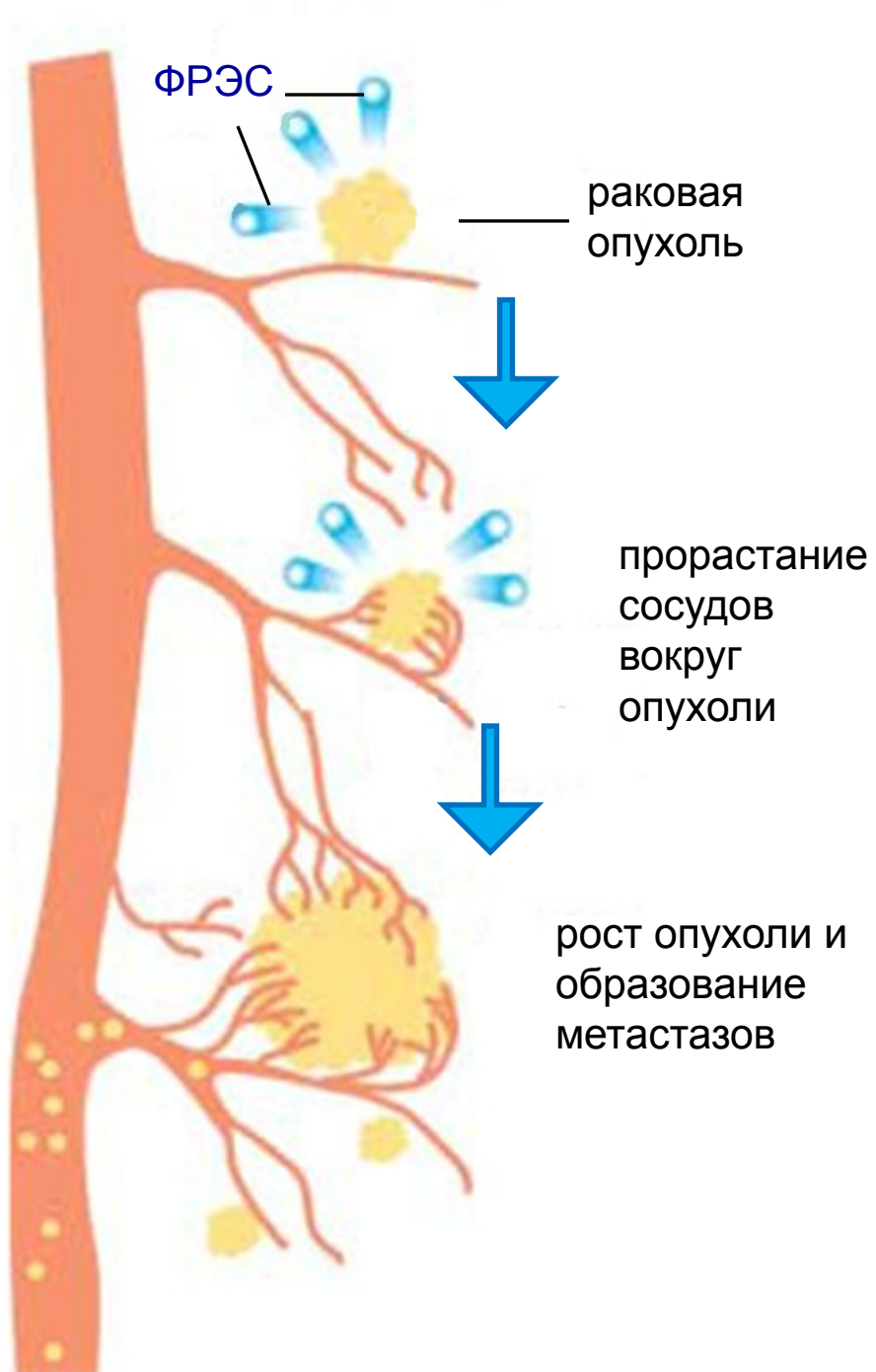
В настоящее время ученые проверяют возможность применения различных блокаторов ангиогенеза в лечении рака. Блокаторы (ангиостатики) подразделяются на разные категории в зависимости

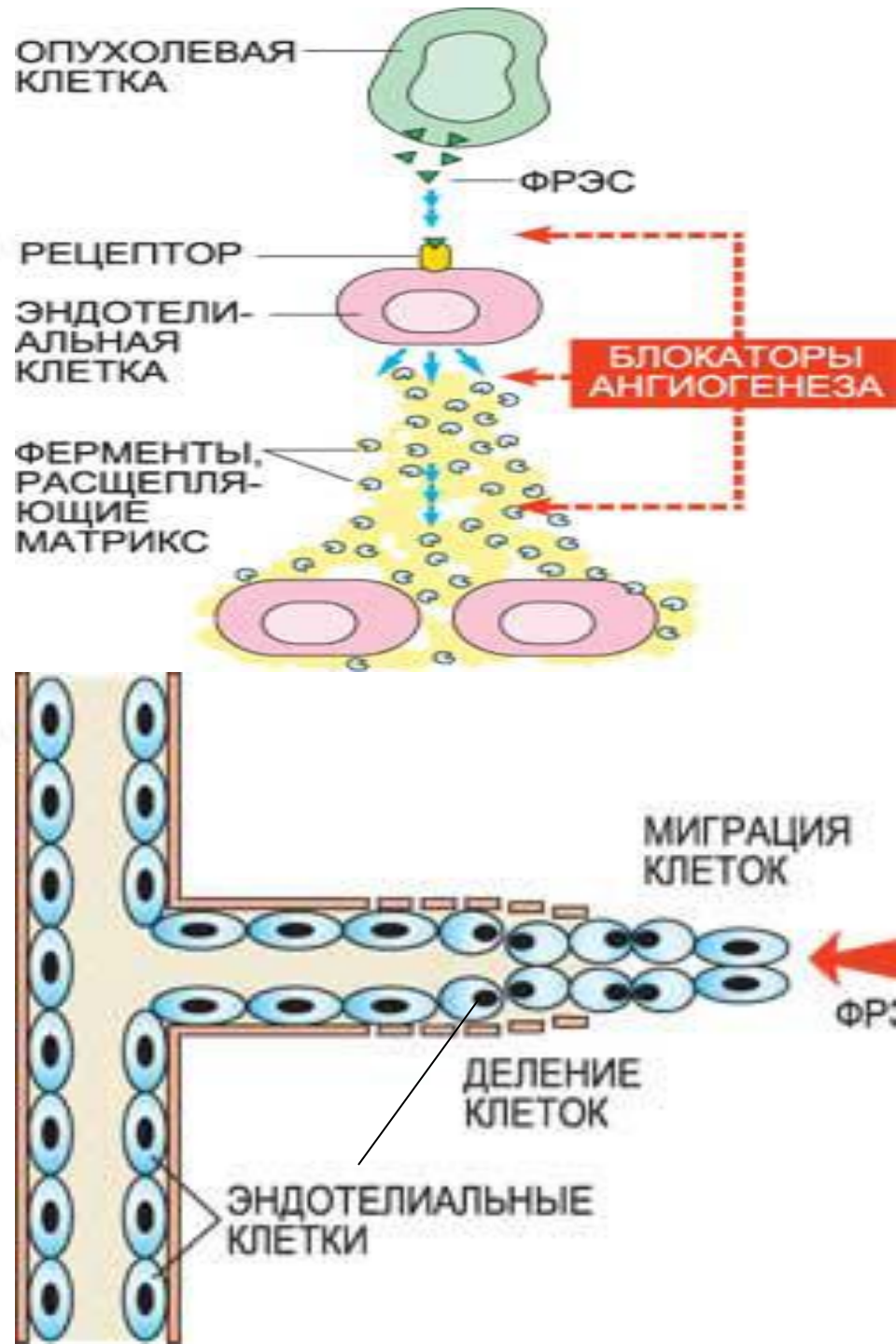
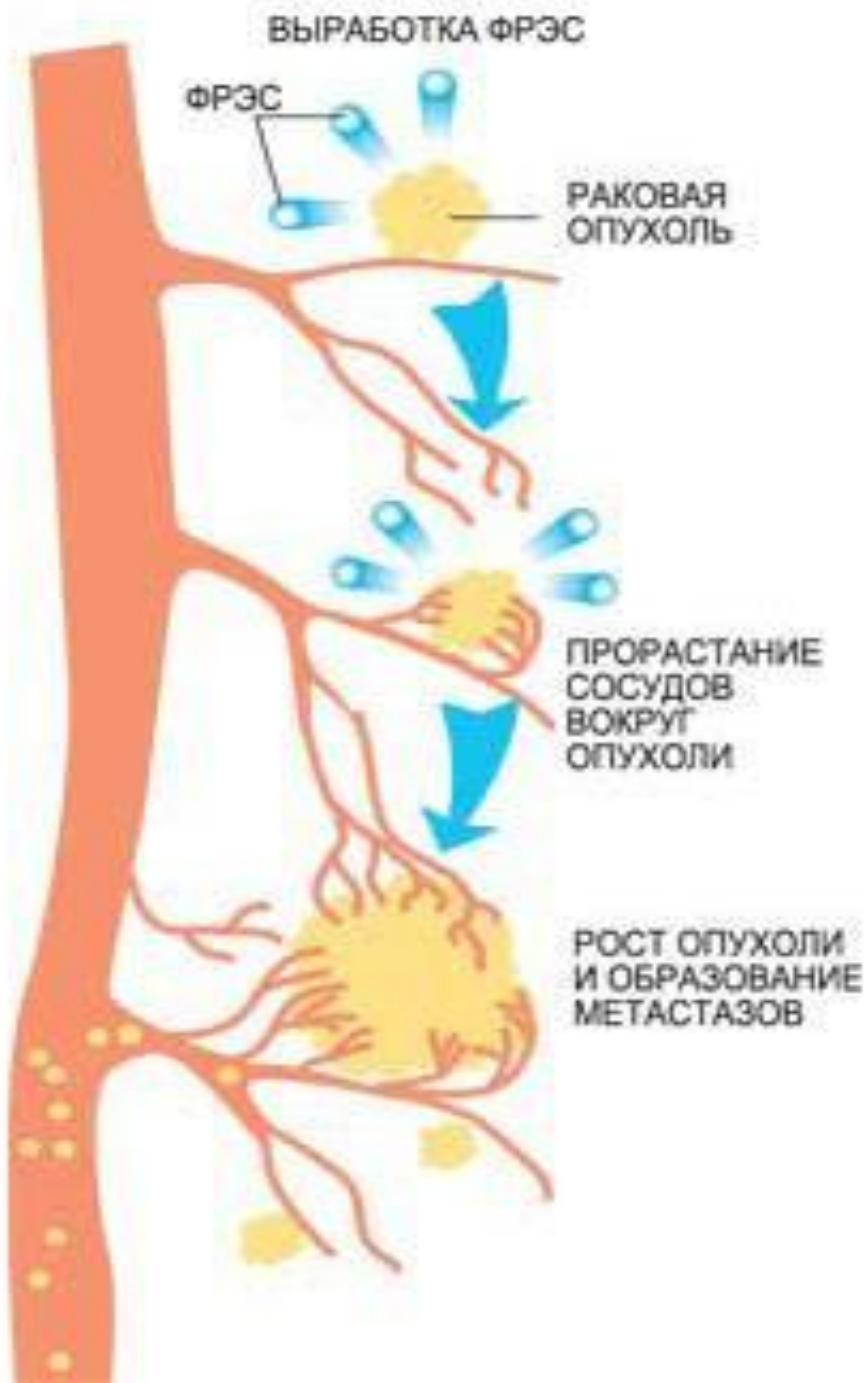
от механизма их действия

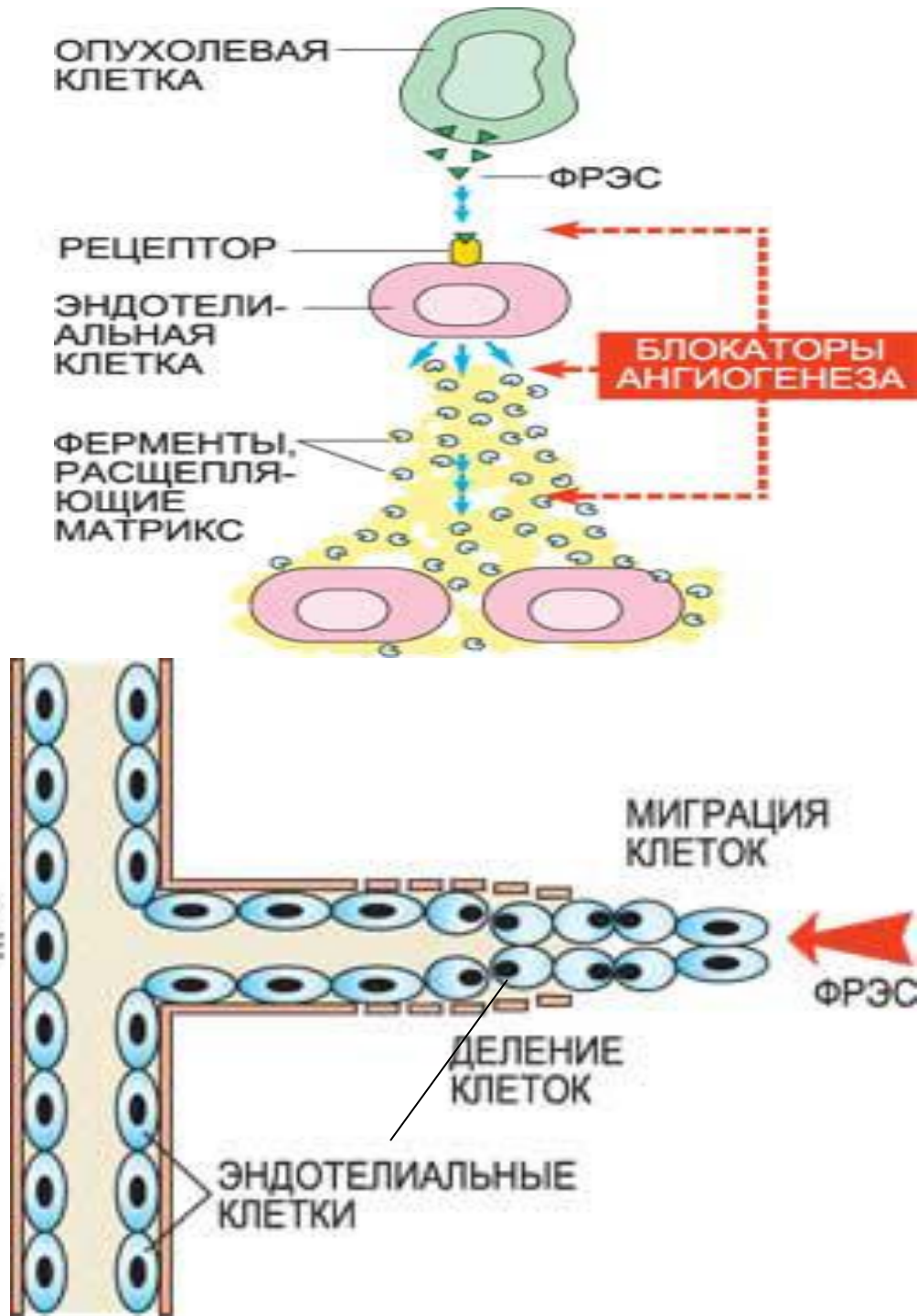


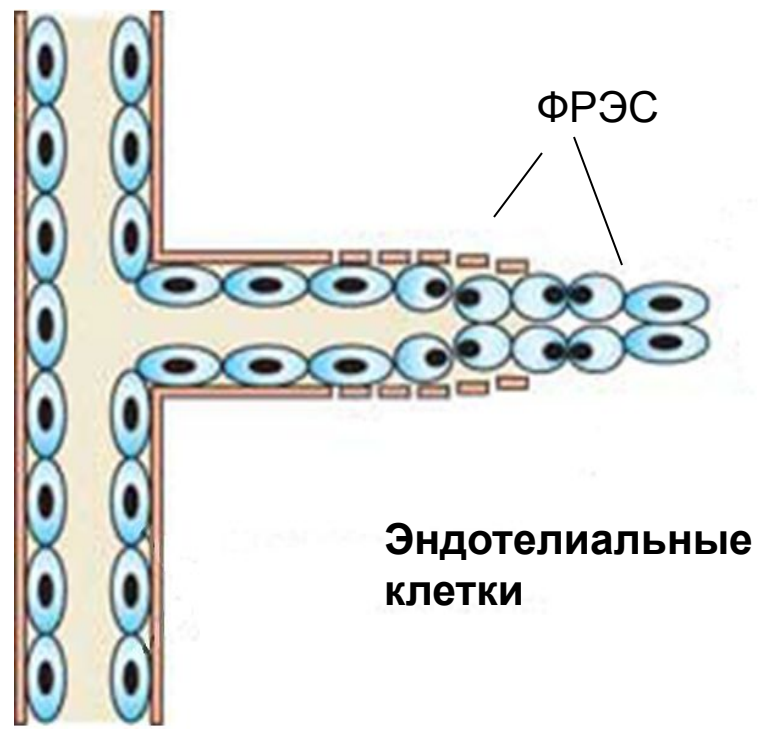
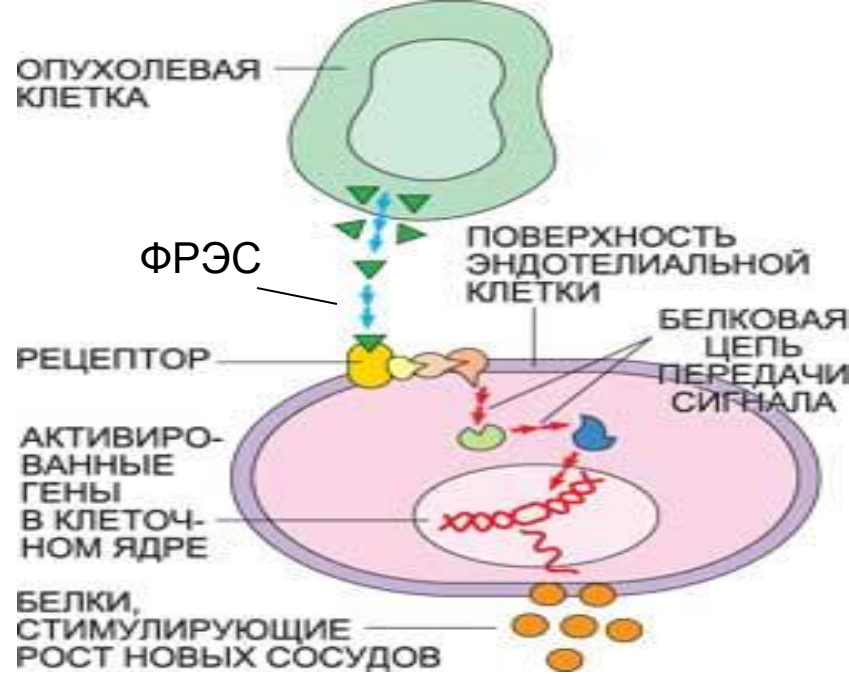
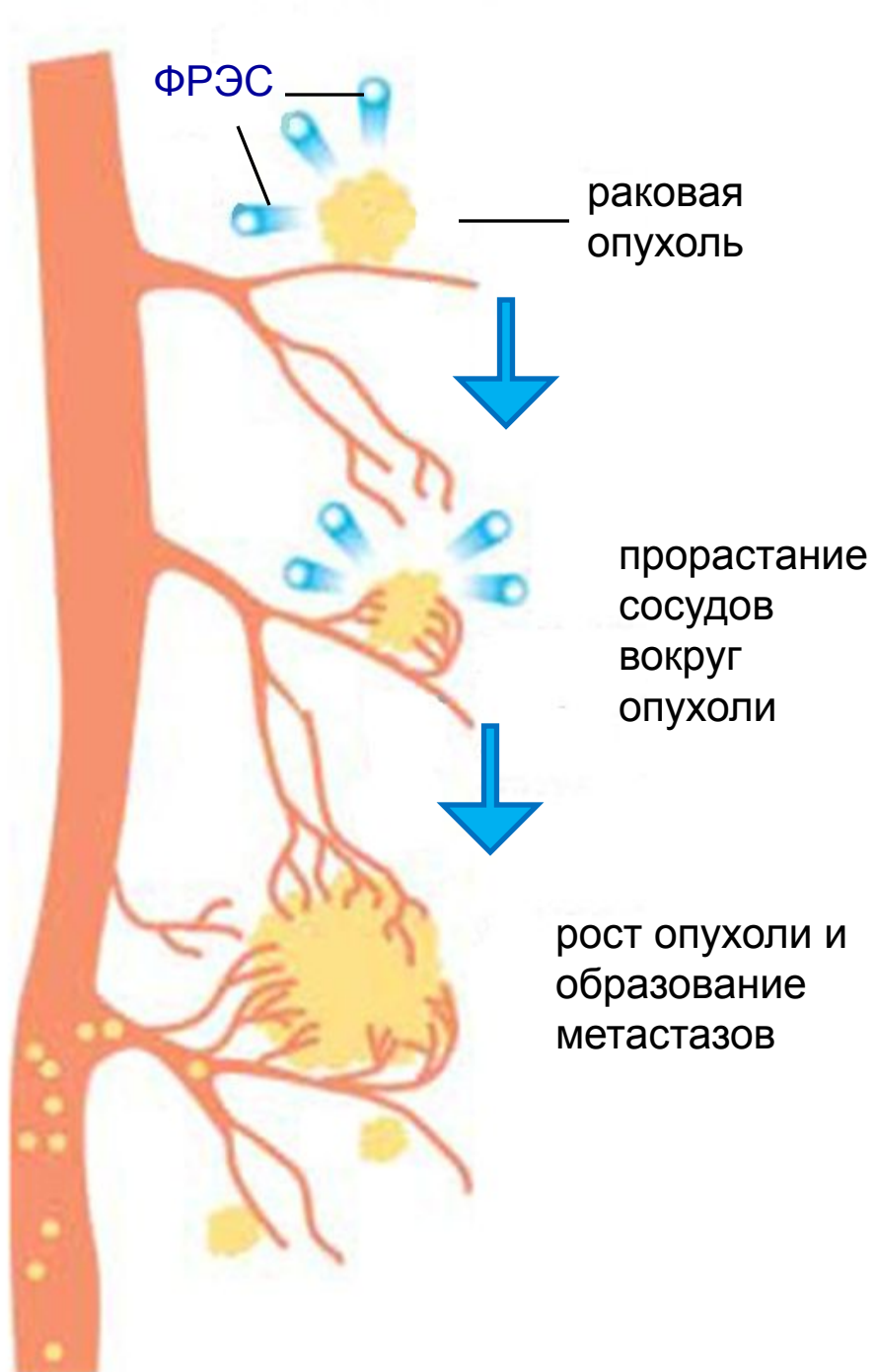
План лекции (I-II)

1. Определение понятий: опухоль злокачественная, доброкачественная опухоль.
2. Условия, способствующие росту злокачественных новообразований, этиологические факторы опухолей.
3. Экспериментальные методы воспроизведения злокачественного роста.
4. Биологические особенности опухолей.
5. Патогенез бластной трансформации клеток.
6. Основные принципы терапии и профилактики новообразований.







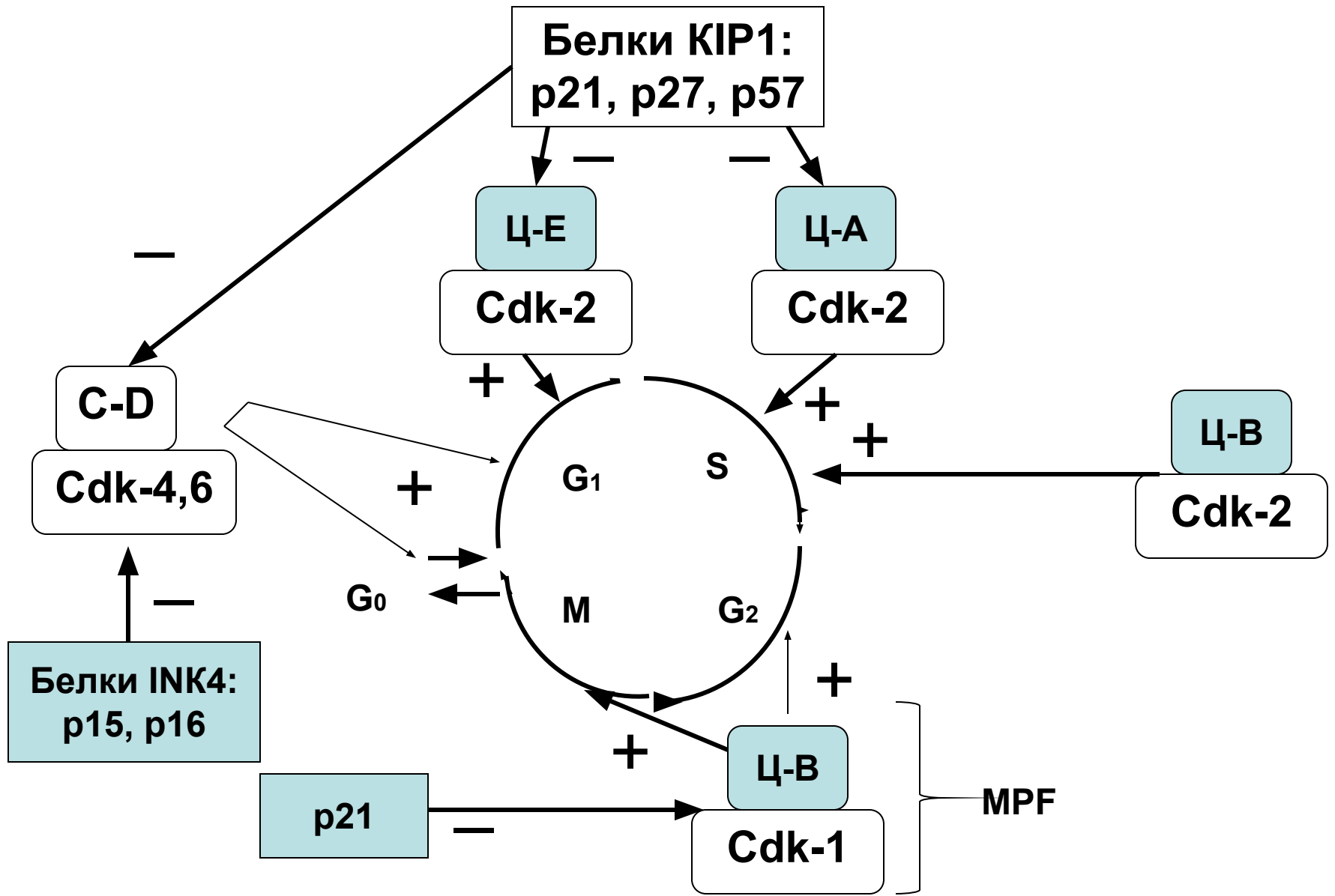


Опухолевая прогрессия –

это

генетически закрепленное,
наследуемое и необратимо
измененное свойство,
или несколько свойств
опухолевой клетки

Циклин-Cdk и разные фазы клеточного цикла



ЯДРО

Транскрипционные факторы генов раннего ответа

+

+

Гены FOS и JUN

Гены замедленного ответа

Ген Ц-D

Ген Cdk4

Ген Мус

Ген Cdc25a

Ген p27

Транскрипционные факторы генов замедленного ответа

+

+

-

Ц-D

Мус

Фосфатаза а

Cdk4

Cdk4 неакт.

P

Ц-D

Cdk4

Активный комплекс

Инициация пролиферации

Инвазивно-метастатический процесс имеет свои этапы развития. Каждый из них осуществляется на фоне супрессивных и цитотоксических влияний иммунной системы, воздействия лекарственных препаратов и в условиях конкуренции с локальными нормальными клеточными клонами. Лишь миллионные доли от всего числа выселившихся из злокачественной ткани клеток «укореняются» и формируют очаг (колонии) на удалении от родоначальной опухоли, т.е. метастаз. Метастаз – это спонтанный аутотрансплантат опухоли.

Типовые стадии метастазирования (Льотта и соав. 1988).

1. Адгезия к базальной мембране. Опухолевый субклон, способный к инвазии и метастазированию экспрессирует и даже секретирует протеины интегративного семейства и свободный ламинин. Они обеспечивают прикрепление злокачественных клеток к коллагену базальной мембраны.
2. Инвазия через базальную. Формирование базальной мембраны. Усиленное преодоление этого этапа зависит от способности неоплазмы расщеплять компоненты мембраны (коллаген IV). Данный процесс осуществляется с помощью гидролаз (например желатиназа, плазмин, эластаза и др.). Гидролазы секретируются неоплазмой или нормальными клетками, окружающие новообразование, которые начинают их выделять под влиянием опухолевых цитокинов – опухолеуправляемые клетки хозяина.

3. Проникновение через внеклеточный матрикс. Миграция неопластических клеток сквозь соединительную ткань. Проникновение в соединительную ткань и ее прохождение злокачественными клетками осуществляется путем повторных актов локомоции и переваривания межклеточного вещества. Последнее происходит под влиянием стромолизиннов – металлопротеиназ. Они так же синтезируются опухолевыми клетками и опухолеуправляемыми (мезенхимальными) клетками хозяина. Продвижение неоплазмы зависит от работы цитоскелета. Опухолевые клетки подвижны, отвечают хемотаксисом на компоненты разрушаемого межклеточного вещества, многие из них аутокринно стимулируют собственную подвижность.

В данном процессе большое значение имеет онкоген c-src, активирующий ряд белков в том числе винкулин (цитоскелетный протеин). Данные нарушения способствуют изменению формы клеток, утрате связи с матриксом, снимают контактное ингибирование клеточного роста и др.

4. Интравазация. Используются те же механизмы, что и при формировании базальной мембраны. Проникновение опухолевых клеток даже происходит в артериальные сосуды.

5. Опухолевая эмболия – внутрисосудистый этап метастатического процесс. Здесь важное значение имеет взаимодействие злокачественных клеток с системой гемостаза. Трансформированные клетки, благодаря имеющихся у них адгезивных белков (тромбогенный муцин и др.) покрываются фибрином и тромбоцитами → микротромбоэмбол с неопластической «сердцевиной». Данное строение, как предполагают обеспечивает защиту неоплазм от иммунных антиканцерогенных механизмов.

Опухолевые клетки эмбола, с помощью вырабатываемых ими цитокинов «заставляют» тромбоциты выделять факторы роста, что обеспечивает выживаемость неоплазмы и ее приживаемость. Микротромбы обычно задерживаются в прекапиллярах, капиллярах, посткапиллярных венулах. Цитокины этого эмбола вынуждают эндотелий микрососудов сокращаться. Что приводит к контакту злокачественных клеток с базальной мембраной, т.е. развитию адгезии.

6. Экстравазация. Применяются те же механизмы, что и при интравазации и при перемещении по межклеточному пространству.
7. Приживление метастаза. Здесь необходимо два основных момента:
- 1) Стимуляция роста опухолевых клеток на новом месте
 - Синтез собственных факторов роста (аутокринной стимуляции)

- Способность собственных факторов аутотрансплантата отвечать на хемокины и факторы роста местных тканей. например, клетки рака молочной железы реагируют на цитокины легочного происхождения, отсюда – избирательный характер метастазирования в легочной ткани.

2) Васкулязация метастазов – главное звено в приживание злокачественного аутотрансплантата.

Цитокины, стимулирующие ангиогенез

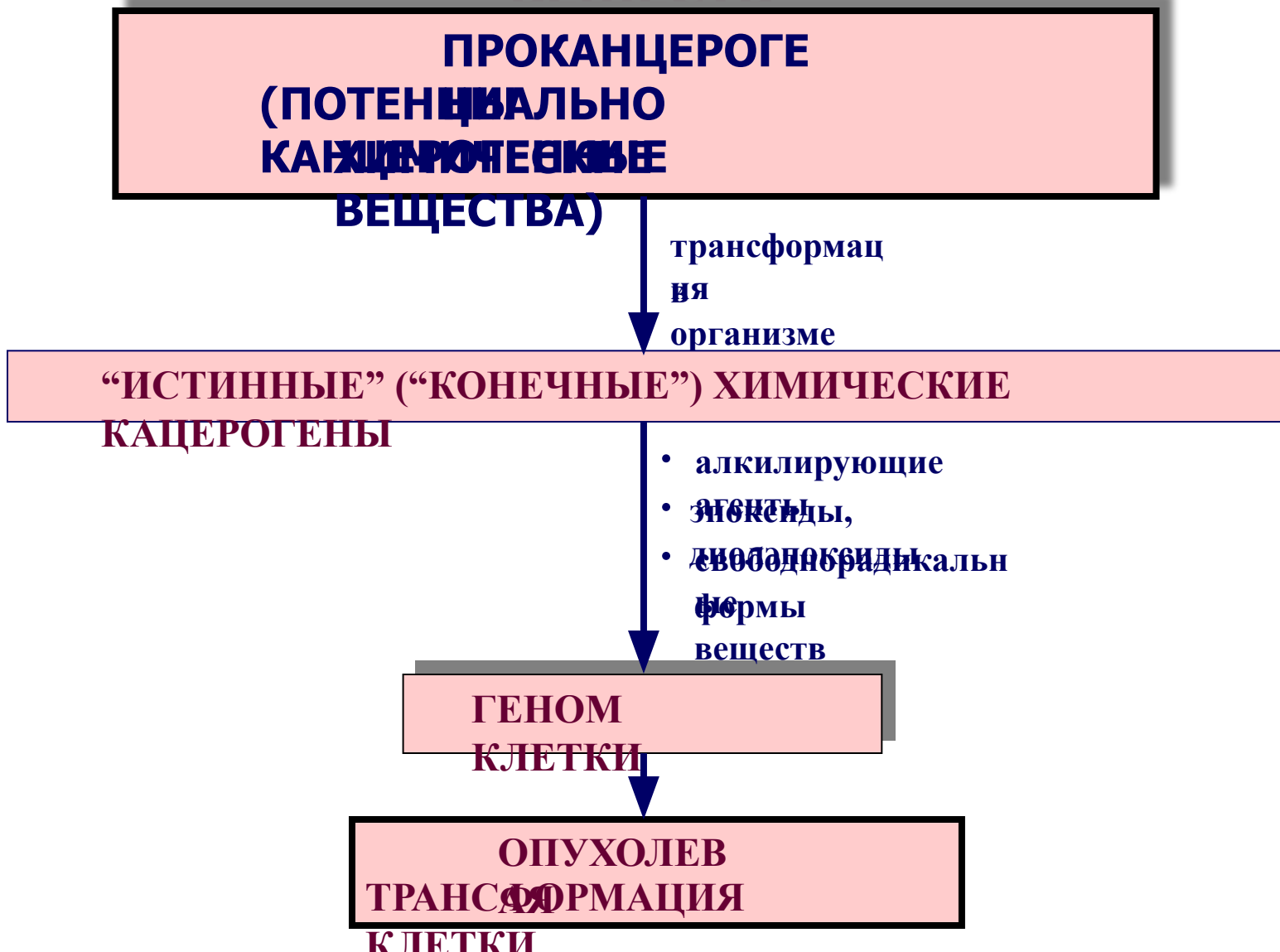
- ангиогенин
- Фактор роста гепатоцитов
- Трансформирующие ростовые факторы α и β
- Интерлейкин 8
- Простагландина E_1 и E_2

Цитокины, тормозящие ангиогенез

- Ангиостатин
- Ингибитор хрящевой ткани
- Гепариназа
- Интерферон α и β
- тромбоспондин



ТРАНСФОРМАЦИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ



ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛ

И

**ЛИМФОГЕНН
ЫЙ**

*** чаще карциномы**

**ГЕМАТОГЕНН
ЫЙ**

*** чаще саркомы**

**ТКАНЕВО
(имплантационн
ый)**