

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Кафедра патофизиологии лечебного факультета

Лектор: Малышев Игорь Юрьевич

План лекции:

Клеточный цикл, клеточная пролиферация и дифференцировка.

2. Формы нарушения тканевого роста.

3. Характеристика опухолевого роста.

4. Этиология и факторы риска опухолевого роста.

5. Молекулярные и генетические основы канцерогенеза.

6. Противоопухолевая защита и почему она бывает неэффективной.

7. Клинические проявления патогенного действия опухоли на организм.

8. Патофизиологическое обоснование принципов терапии опухолей.

KARKINOMA (греч.)

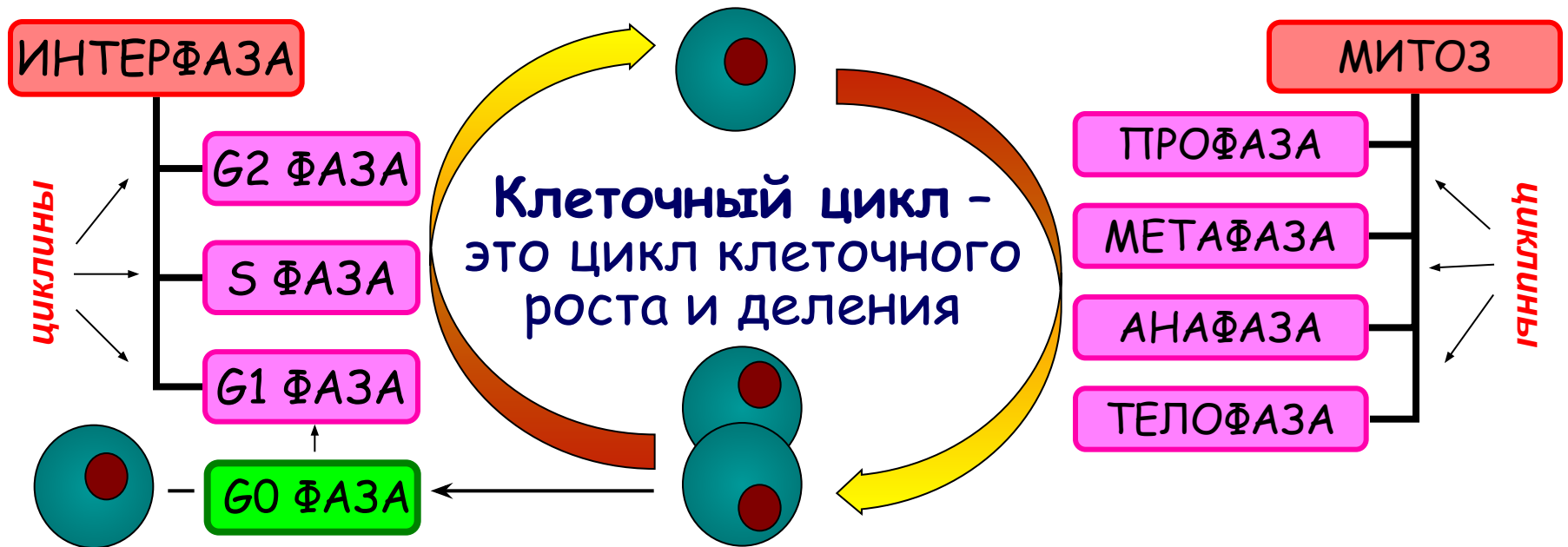


CANCER (англ.)

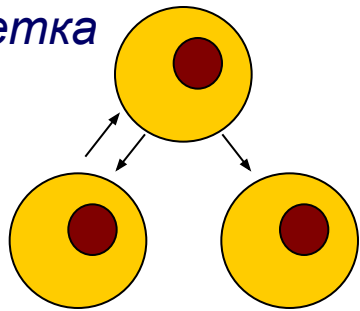


РАК (русс.)

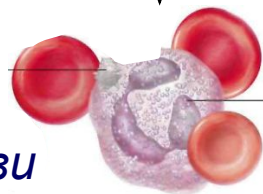
ОПУХОЛЬ (*Neoplasm, англ*) - неконтролируемый рост клеток, обусловленный нарушением клеточного цикла и преобладанием процессов пролиферации над процессами дифференцировки



Стволовая клетка



Пролиферация - это процесс деления клеток.



Клетки крови

Дифференцировка - это процесс структурной и функциональной специализации клеток.

ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА



Нормальные клетки



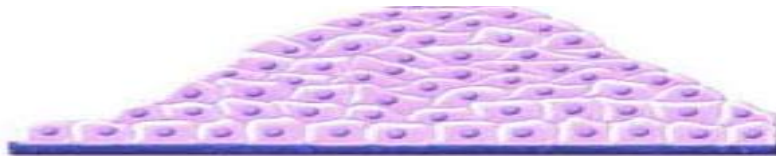
Атрофия –
уменьшение размера клеток



Гипертрофия –
увеличение размера клеток



Гиперплазия –
увеличение количества клеток

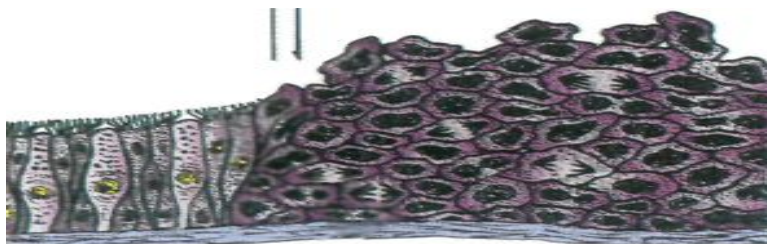


Метаплазия – замещение клеток
на менее зрелые клетки

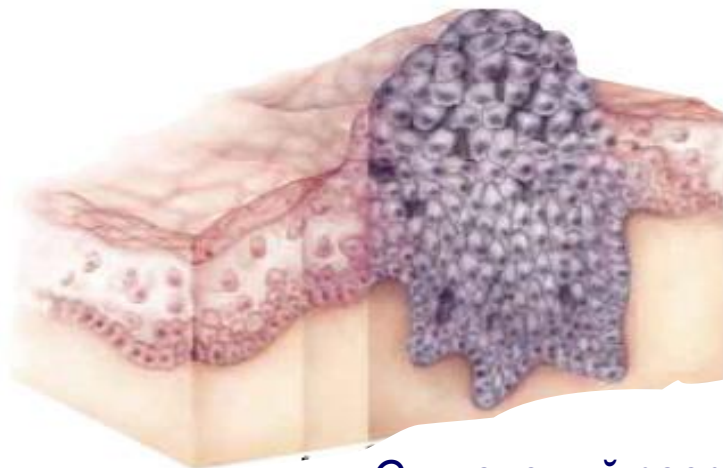


Дисплазия – хаотичный рост
незрелых клеток

ДИСПЛАЗИЯ ЯВЛЯЕТСЯ НЕПОСРЕДСТВЕННЫМ ПРЕДШЕСТВЕННИКОМ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА.



Дисплазия



Опухолевый рост

Дисплазия – хаотичный
рост незрелых клеток

Автономность –
независимость от
регуляторных факторов
нормальной ткани.

Аплазия – полная потеря
дифференцированности и
неконтролируемый рост

ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

- клеточные структурные особенности
- биомаркеры
- метаболические свойства
- доброкачественные и
злокачественные опухоли

КЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

1. Модификация и утрата поверхностных
гликолипидов и гликопротеинов

2. Нарушение структуры
межклеточных каналов

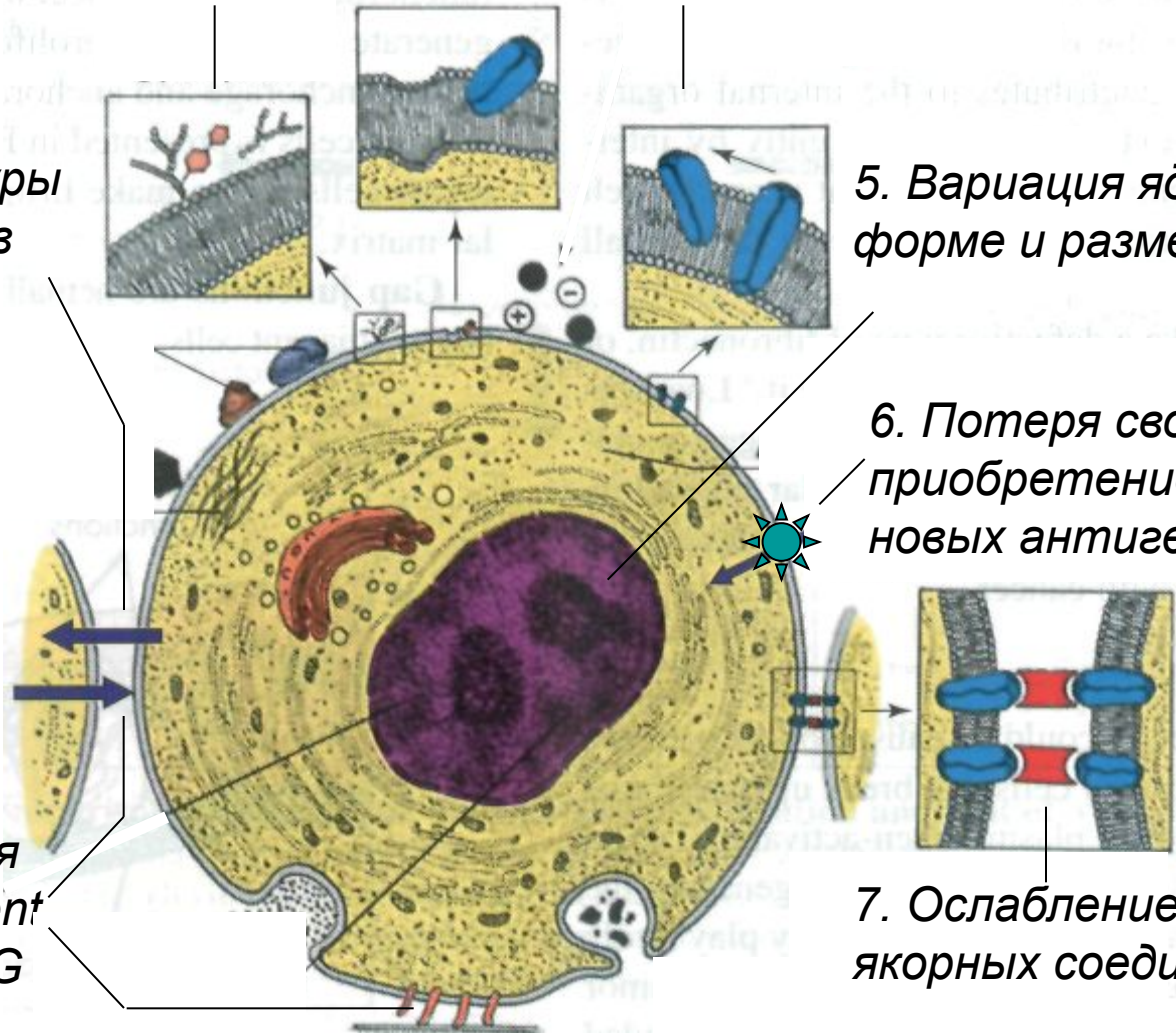
3. Независимость от
внешних факторов
роста

4. Блокирование
механизма ограничения
роста, density-dependent
inhibition of growth, DDIG

5. Вариация ядер по
форме и размеру

6. Потеря своих и
приобретение
новых антигенов

7. Ослабление
якорных соединений



Характеристика развития опухоли - появление опухолевых маркеров

- Опухолевые маркеры – это вещества, которые синтезируются опухолью или вырабатываются организмом в ответ на появление опухоли.
- Опухолевые маркеры появляются на мембране и ядре клеток, в крови, спинномозговой жидкости и в моче.
- Маркерами могут быть гормоны, ферменты, гены, антигены и антитела.
- *Примеры опухолевых маркеров - таблицы 17-2 и 17-3 на стр. 594 Учебника Литвицкого или на стр. 391. учебника Новицкого.*

Характеристика опухоли – метаболический атипизм

- Метаболический атипизм проявляется в существенном изменении обмена нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов и витаминов.
- Метаболический атипизм приводит к функциональному атипизму, который в опухолевых клетках проявляется гипо-, дис- или гиперфункцией.
- *Учебник Литвицкого на стр.605-609.*

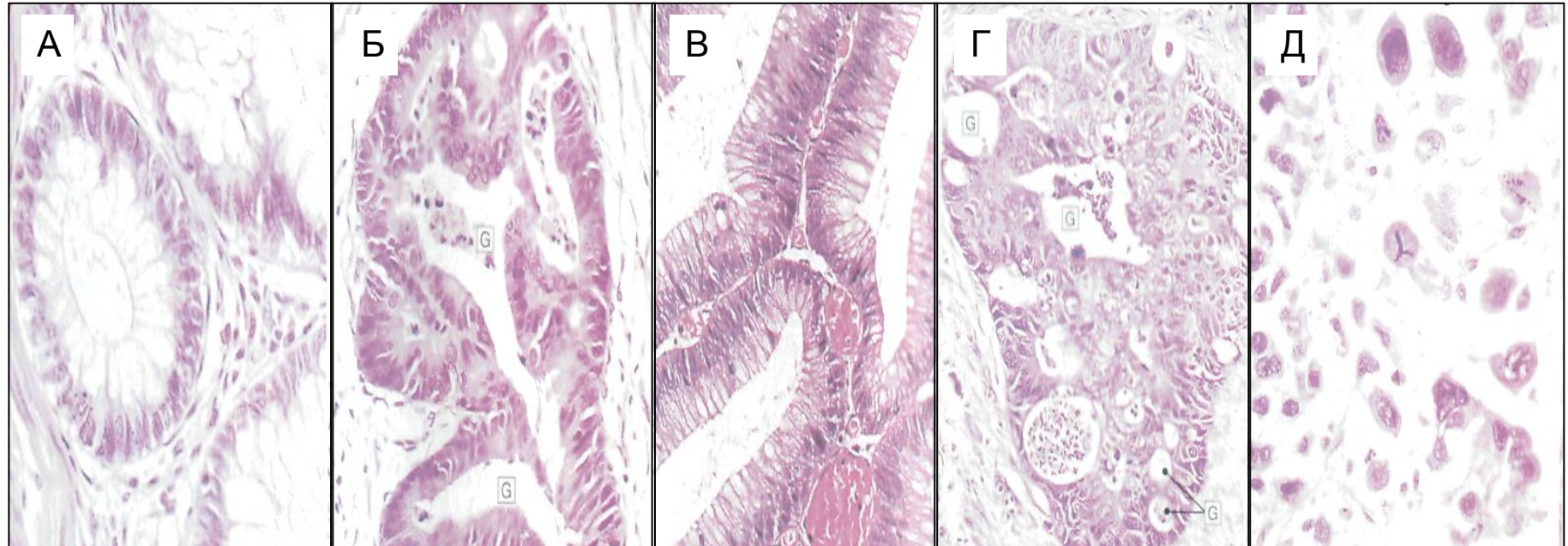
ОТЛИЧИЯ МЕЖДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

- Доброкачественная опухоль растет медленно, злокачественная быстро.
- Макро- и микроскопически доброкачественная опухоль выглядит хорошо дифференцированной, злокачественная плохо дифференцирована.
- Доброкачественная опухоль имеет капсулу, злокачественная нет.
- Доброкачественная опухоль не дает метастазов, злокачественная метастазирует в другие органы.

НОМЕНКЛАТУРА ОПУХОЛЕЙ

- Доброкачественные опухоли называют в соответствии с тканью из которой они происходят с добавлением суффикса – **ома**, например *дерматома*.
- Злокачественные опухоли называют в соответствии с типом клеток, из которых они произошли.
 - Карциномы происходят из эндотелиальной или эпителиальной ткани, например *гепатоселлюлярная карцинома*.
 - Аденокарциномы происходят из железистого эпителия.
 - Саркомы происходят из тканей мезенхимального происхождения, например *миосаркома*.
 - Тератокарциномы происходят из зародышевых клеток.
- Многие опухоли имеют исторически сложившиеся названия.

Доброкачественные опухоли могут перерождаться в злокачественные



А - нормальный эпителий кишечника,

Б – хорошо дифференцированная доброкачественная опухоль, клетки напоминают нормальный эпителий, но их количество увеличено,

В – хорошо дифференцированная злокачественная опухоль,

Г – плохо дифференцированная - имеет хаотичное расположение плохо дифференцированных клеток и плохо сформированный просвет,

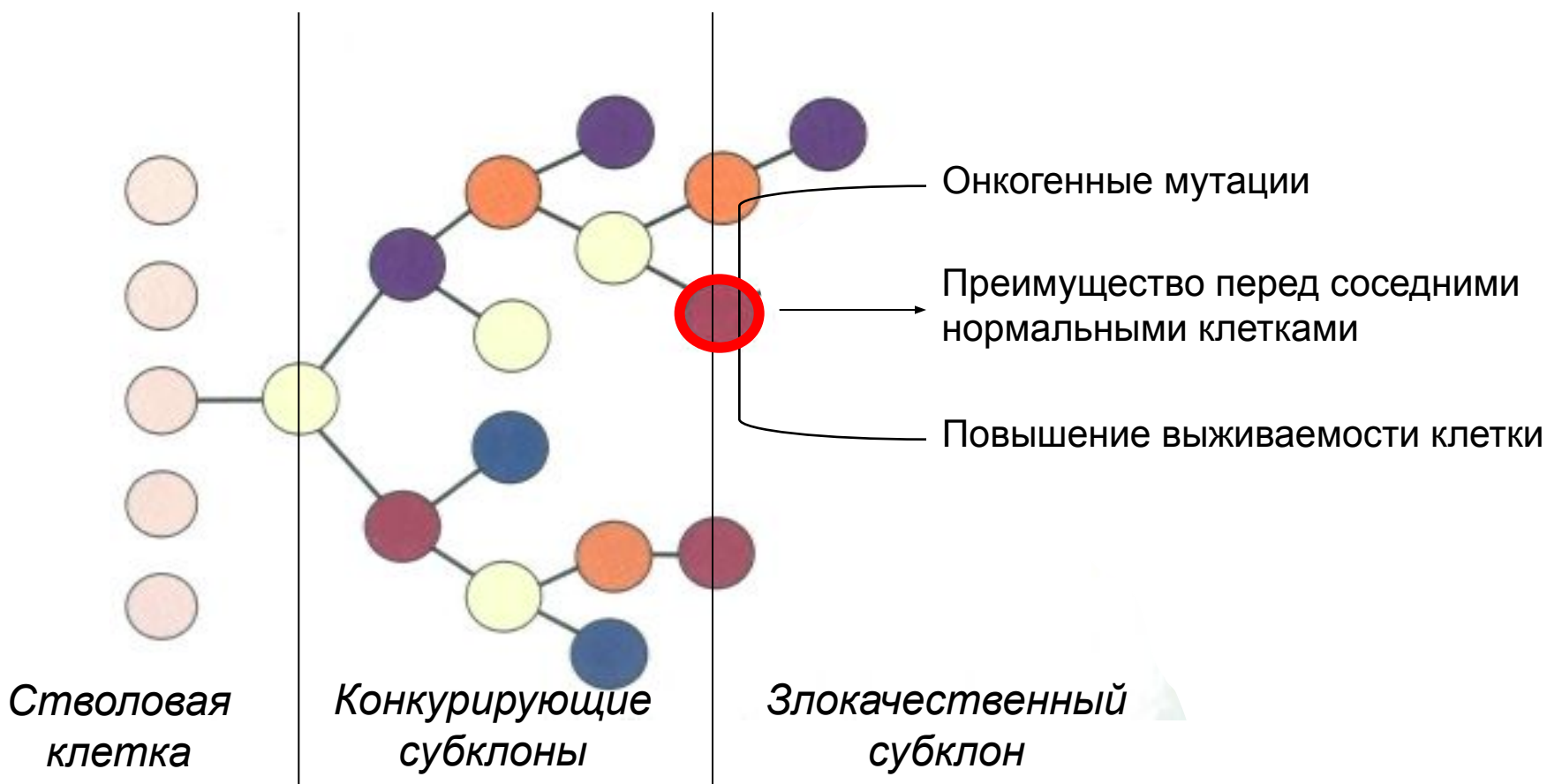
Д – анапластическая злокачественная опухоль, не имеет нормальных клеток, а просвет отсутствует.

ЧТО ВЫЗЫВАЕТ ТРАНСФОРМАЦИЮ КЛЕТОК: ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

- К этиологическим факторам опухолевого роста ОТНОСЯТ
 - мутации, онкогенные вирусы, бактерии и физические факторы внешней среды
- Среди факторов риска выделяют:
 - табакокурение, особенности диеты, алкоголь, особенности сексуального поведения, загрязнение воздушной среды, профессиональные вредности, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, гормональный статус и оральные контрацептивы

*Более подробно об этиологии и факторах риска опухолей
в учебнике Литвицкого стр. 595-600 и в учебнике Новицкого стр. 368-378.*

КЛОНАЛЬНАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ РАННЕЙ СТАДИЕЙ ОПУХОЛИ



В КАКИХ ГЕНАХ ДОЛЖНЫ ПРОИЗОЙТИ МУТАЦИИ, ЧТОБЫ РАЗВИЛСЯ РАК

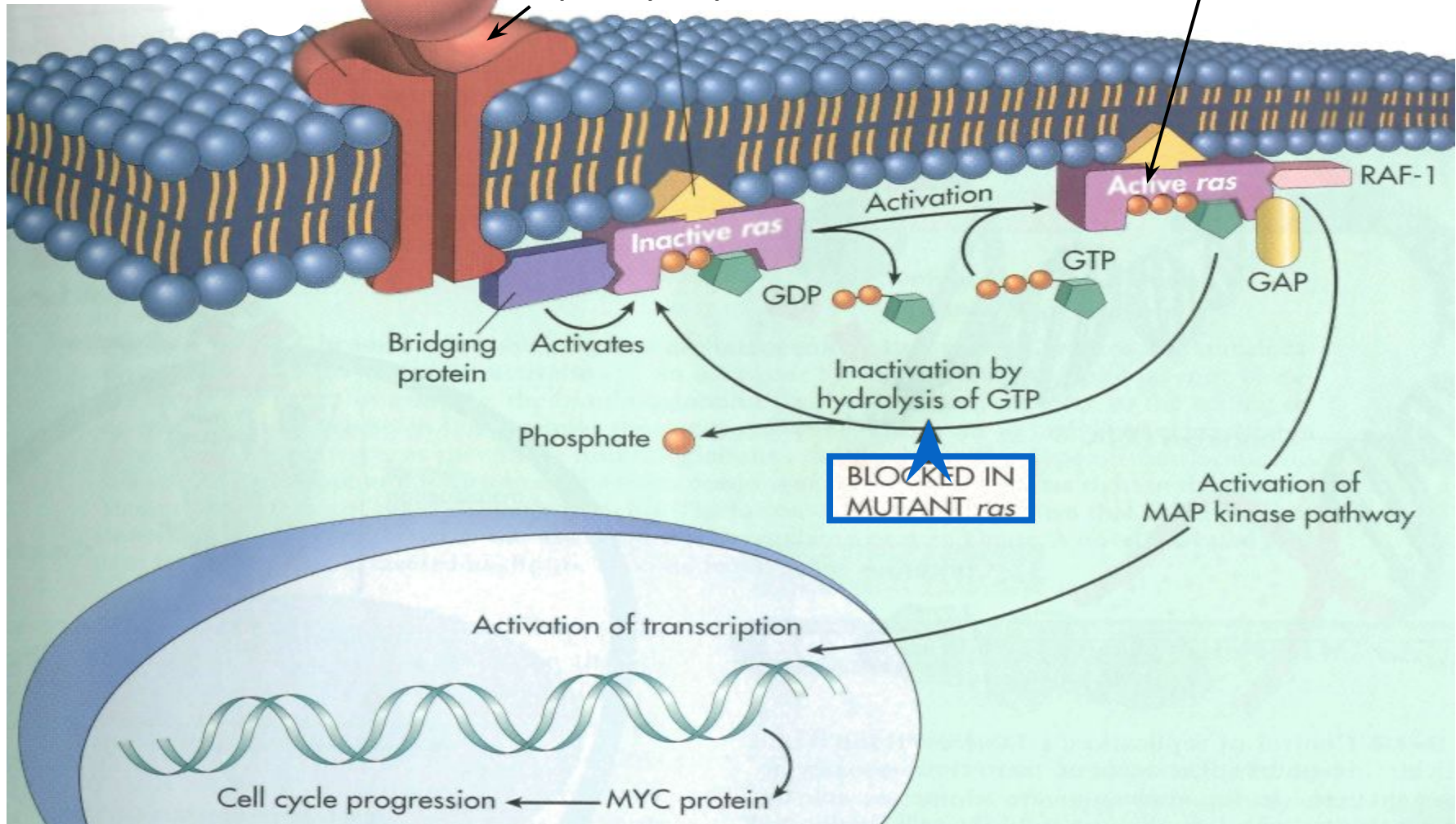
- Мутации должны затронуть гены, которые контролируют шесть клеточных процессов.
 - восприимчивость к факторам роста,
 - восприимчивость к факторам подавляющих рост,
 - апоптоз,
 - репликация ДНК,
 - ангиогенез,
 - тканевая инвазия и метастазирование.

Опухолевые клетки имеют мутации, которые позволяют им делиться при низком уровне внешних сигналов роста

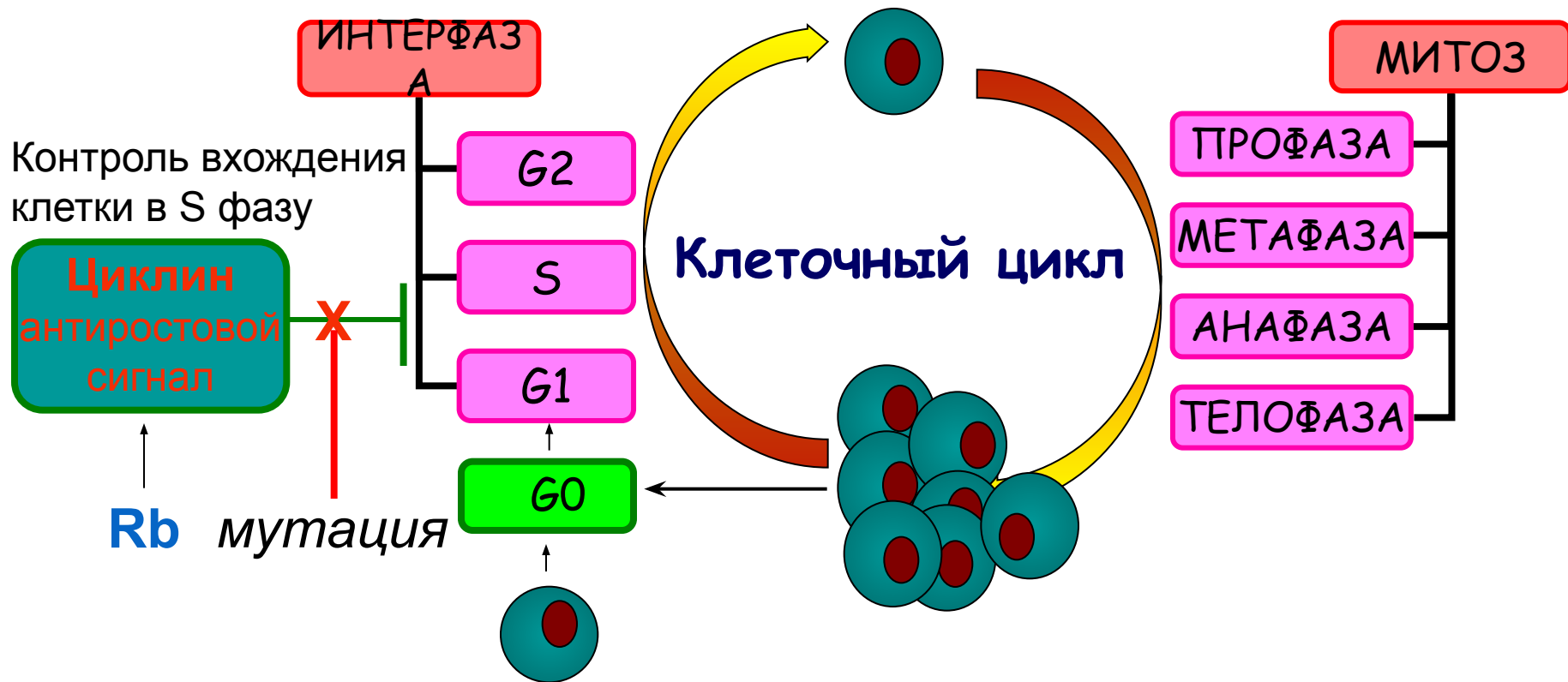
1. Опухоль сама секретирует факторы роста

2. Увеличение количества рецепторов факторов роста

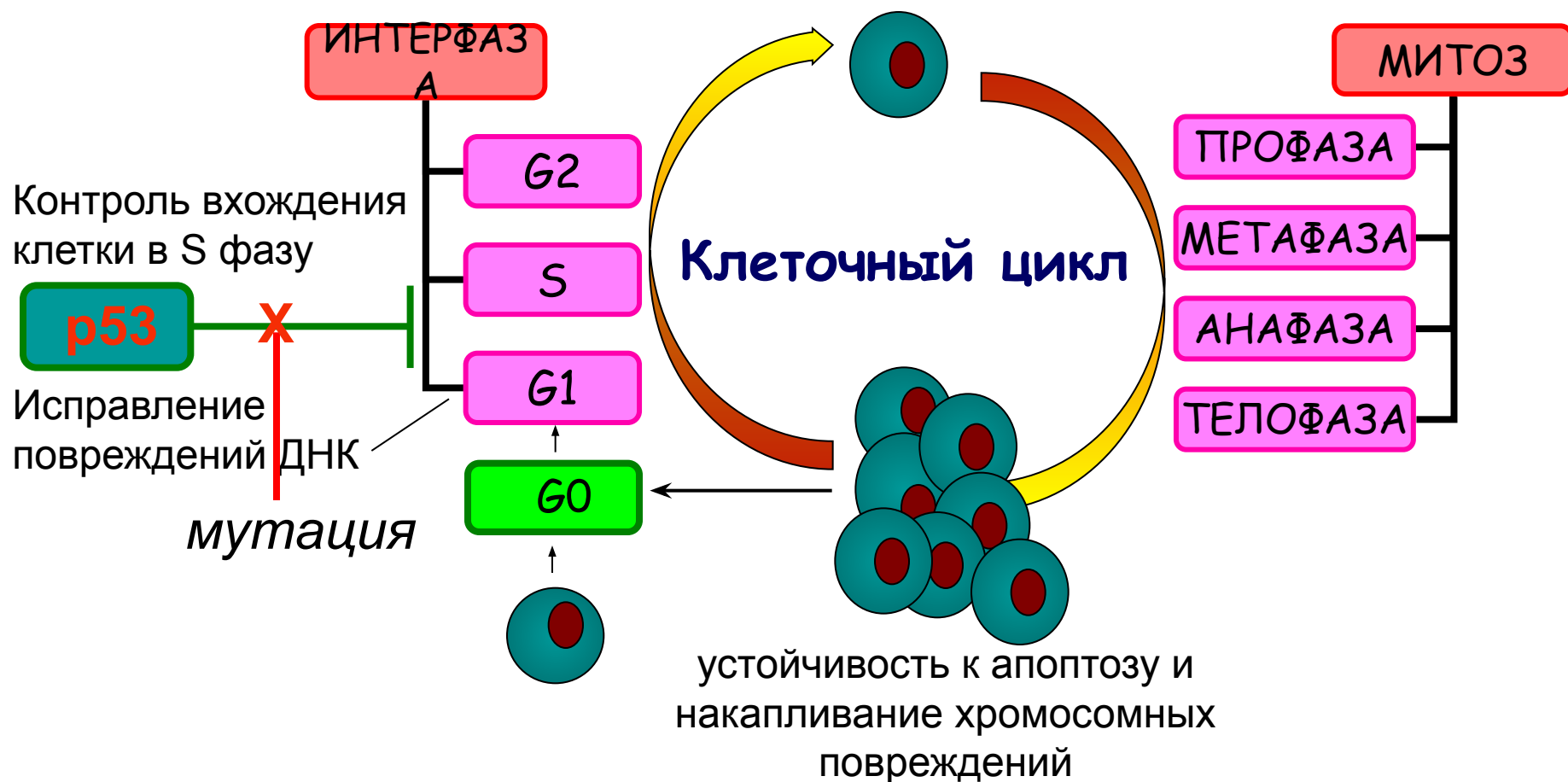
3. мутация в гене *ras*



Второй тип онкогенных мутаций затрагивает восприимчивость клетки к факторам подавляющим рост

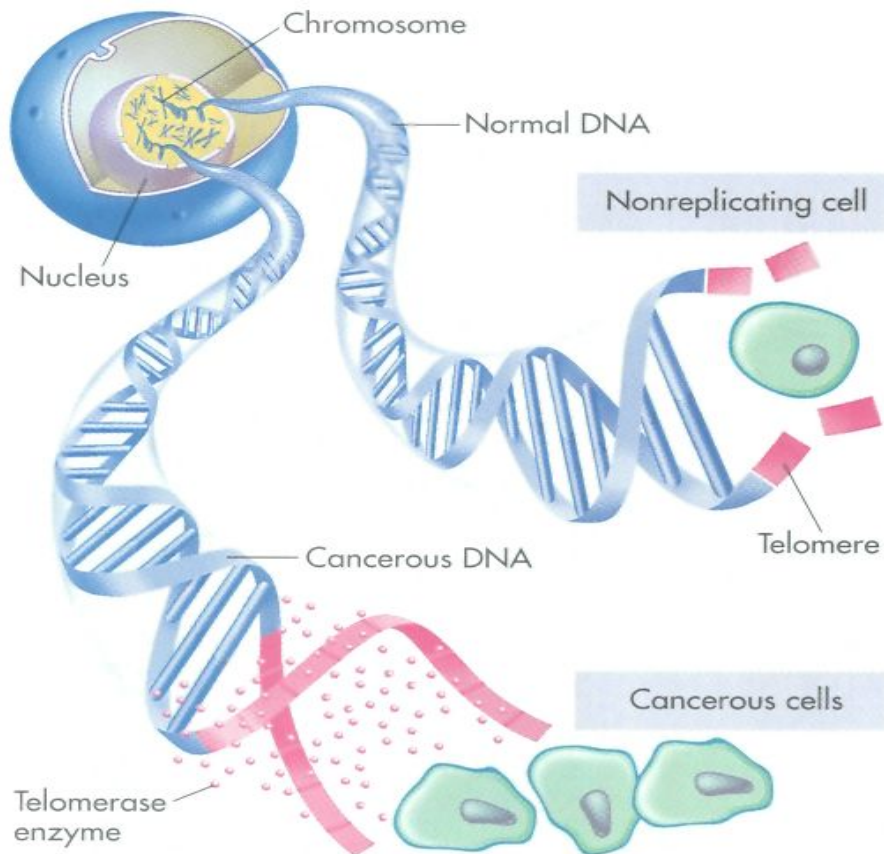


Третья мишень онкогенных мутаций – гены, контролирующие апоптоз

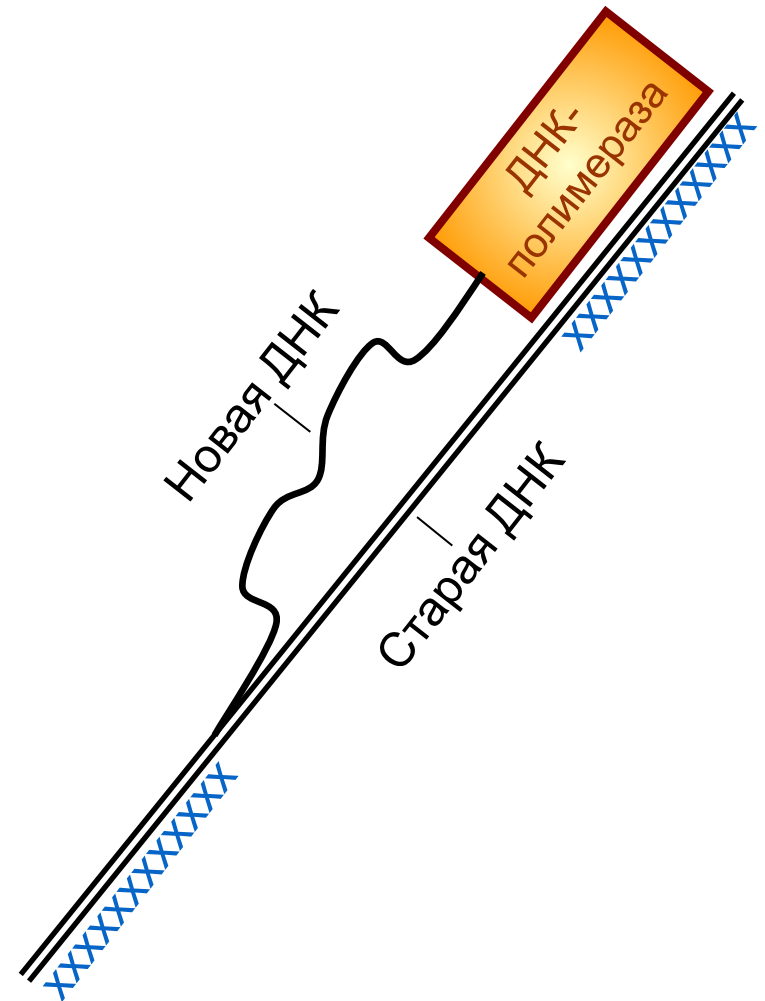


Четвертая мишень онкогенных мутаций — гены, контролирующие количество репликаций ДНК

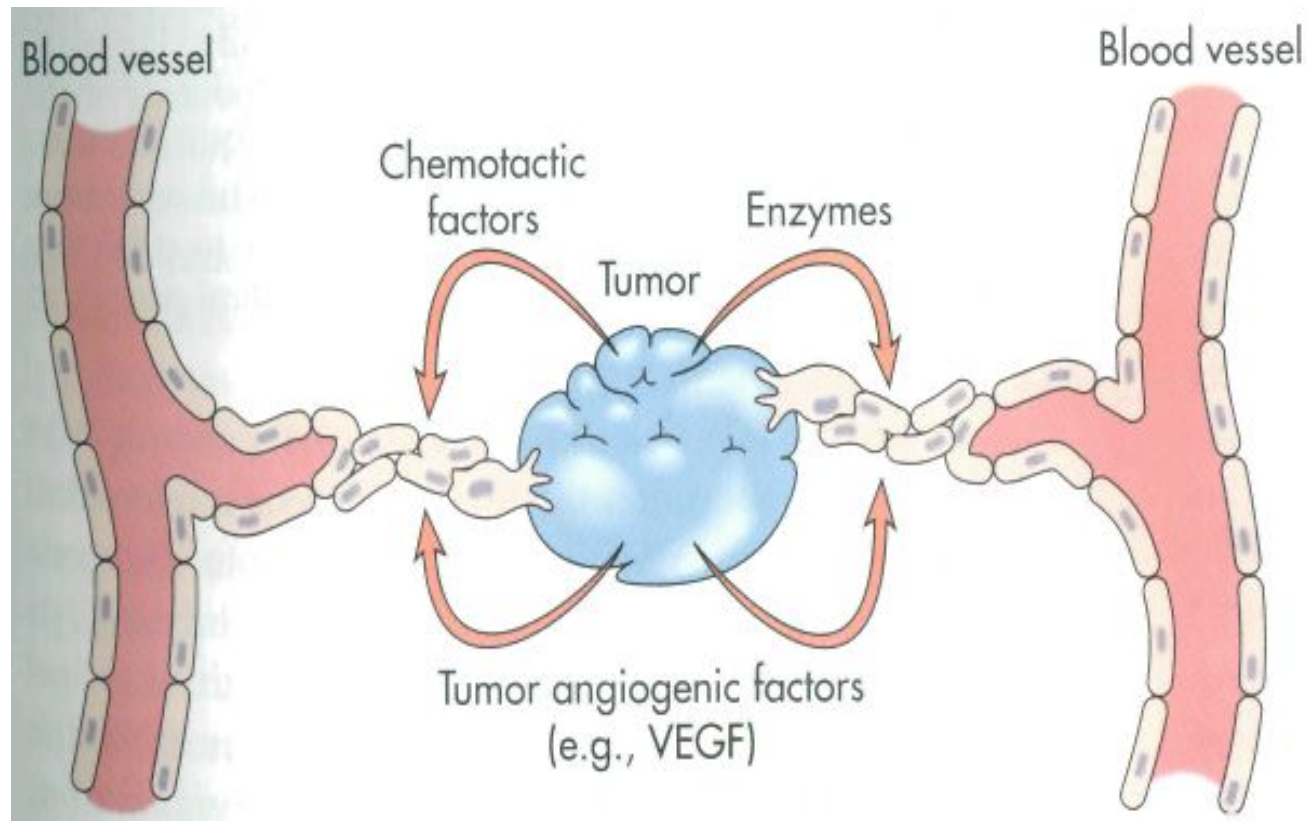
Соматические клетки могут делиться только ограниченное количество раз



*Теломеразы достраивают теломер до исходной длины
Обеспечение неограниченного деления*



Пятая группа генов, вовлеченных в опухолевый рост – это гены, контролирующие ангиогенез



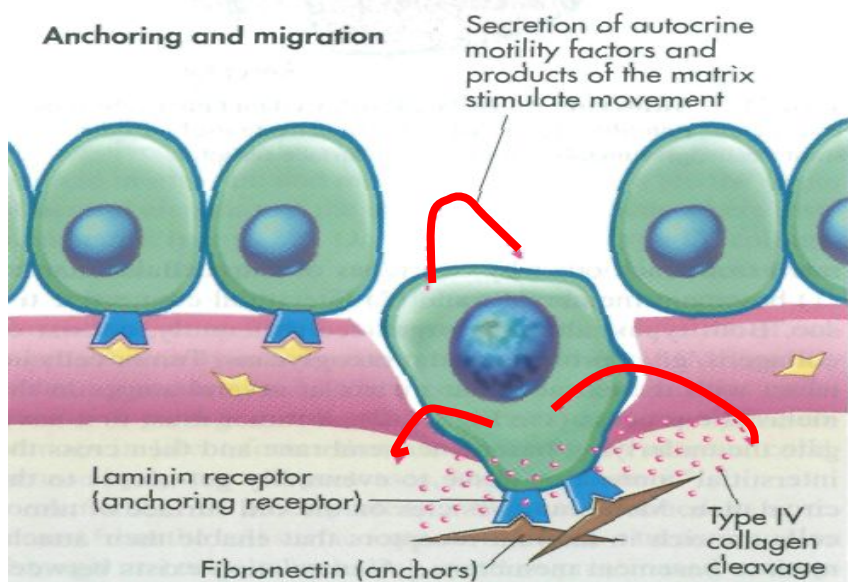
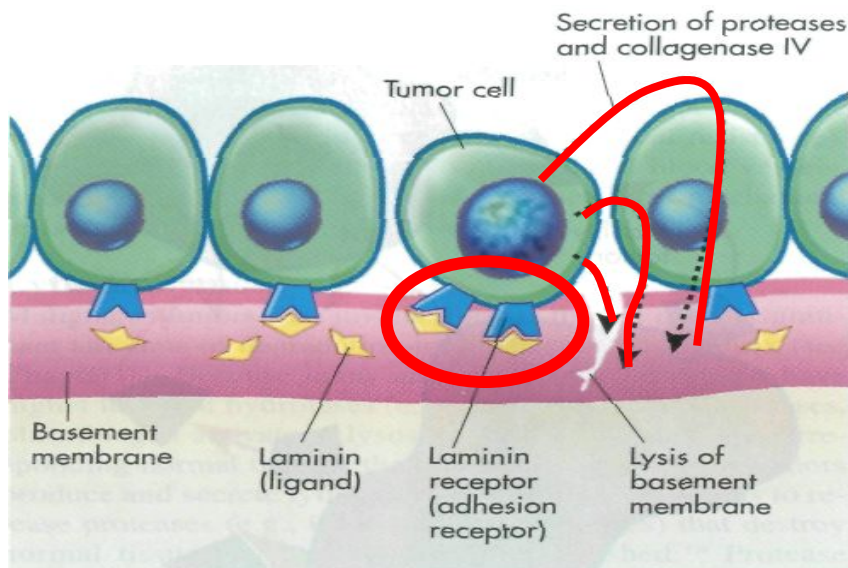
Шестая группа генов, это гены, мутации в которых приводят к метастазированию

- Во-первых, это мутации в генах определяющих адгезивные свойства клеток.
- Во-вторых, это мутации в генах протеаз.
- В-третьих, это мутации, которые обеспечивают выживание метастазированной клетки.

Стадии метастазирования опухолевых клеток:

- 1) локальная инвазия в соседний орган;
- 2) перемещение по лимфатической и кровеносной системе и
- 3) инвазия в отдаленный орган.

Стадии метастазирования: локальная инвазия; перемещение по лимфатической и кровеносной системе и инвазия в отдаленный орган



Первичная опухоль

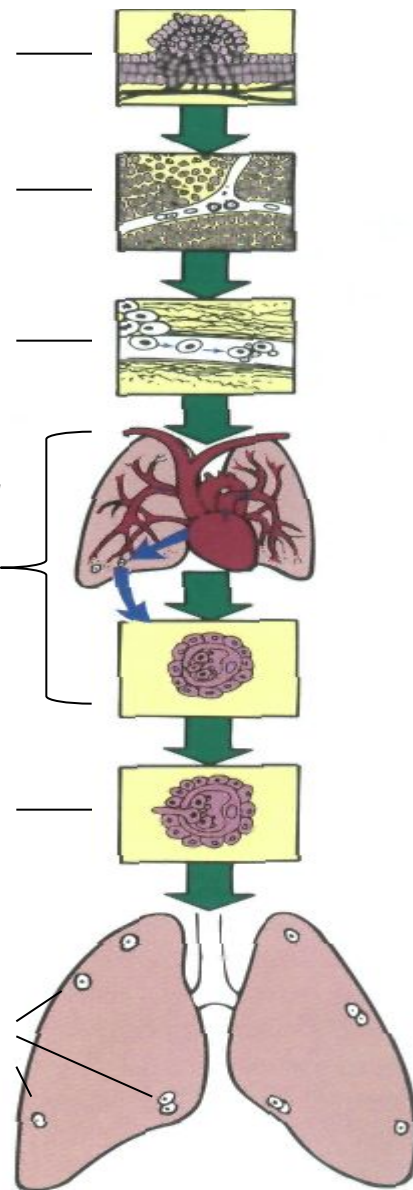
Миграция клетки через
сосуд - интравасация

Распространение по
сосудам

Прикрепление к
внутренней стенке
сосудов

Проникновение через
сосудистую стенку в
паренхиму органа -
экстравазация

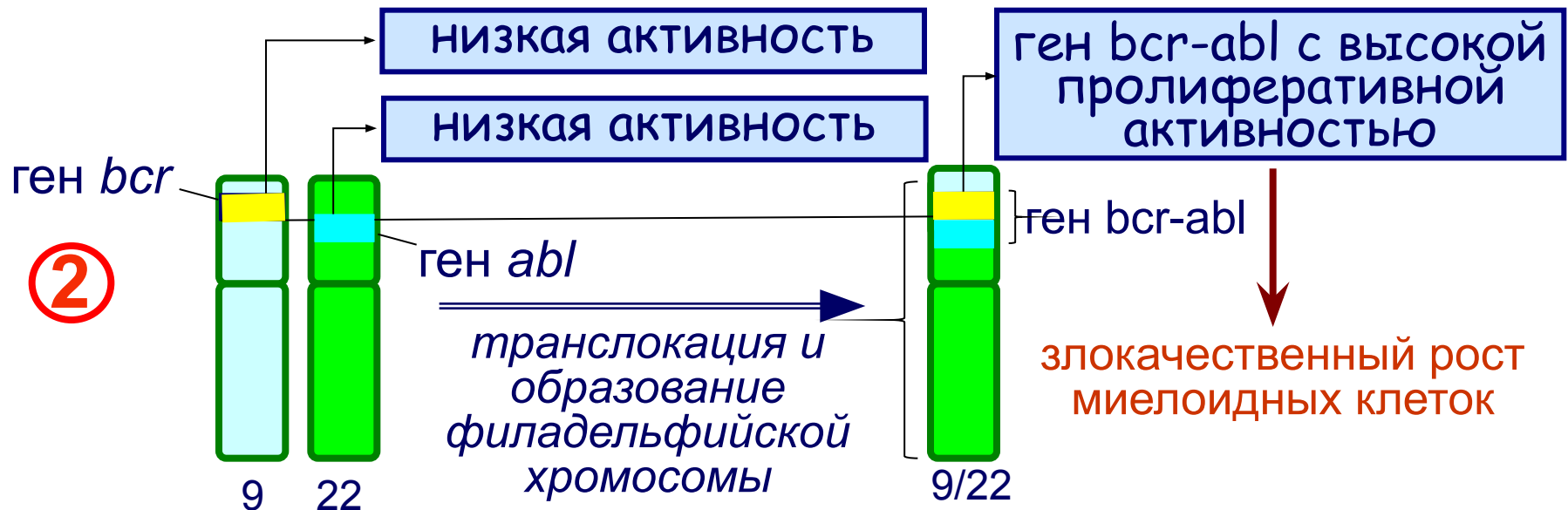
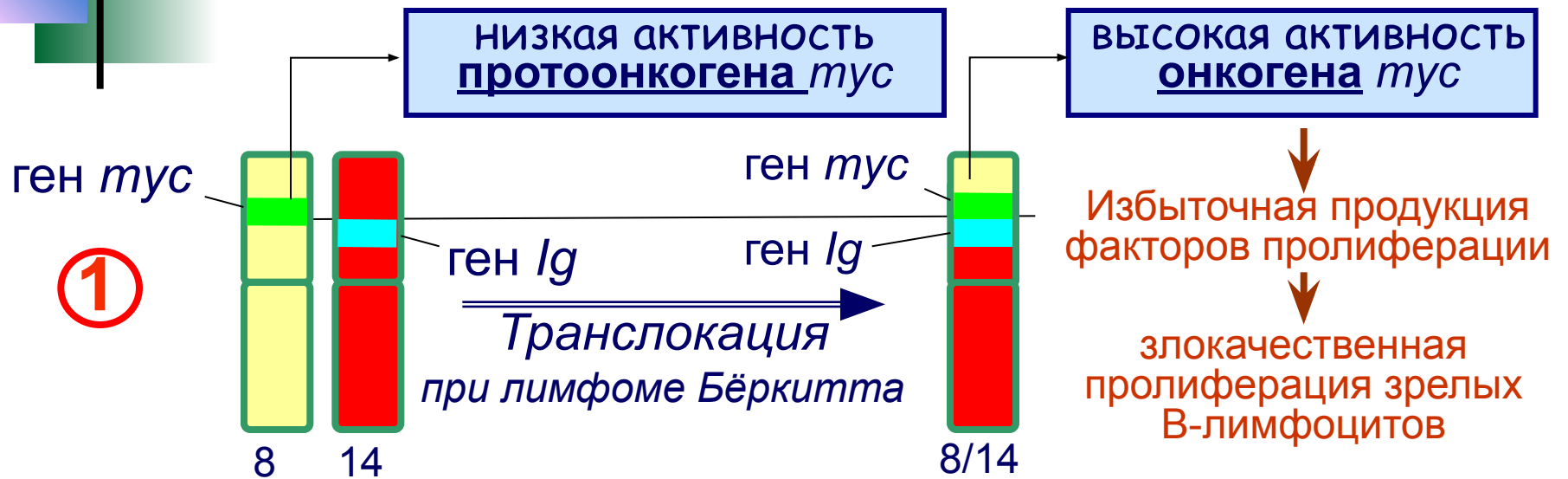
Сосудистые ростовые
факторы запускают
рост новых сосудов



Что такое онкогены и антионкогены и какого рода мутации происходят в генах

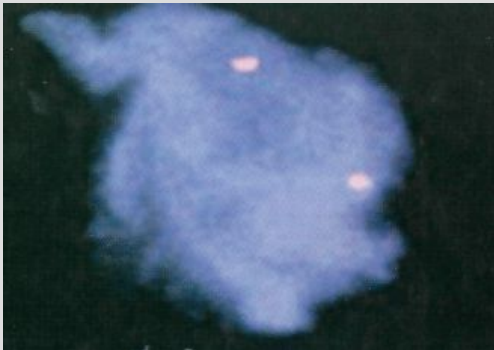
- Онкогены - мутантные гены, которые в немутантном состоянии ускоряют пролиферацию. В нормальном состоянии эти гены называют протоонкогенами (гены ФР, рецепторов ФР и сигнальных белков, таких как *ras*).
- Антионкогены - гены, которые подавляют пролиферацию.
- Генетические события, которые переводят протоонкоген в онкоген или ингибируют антионкогены:
 - точечные мутации, хромосомные амплификации,
 - вставки или делеции, молчание генов,
 - хромосомные транслокации, экзогенные вирусные РНК.

Третий тип мутаций – хромосомные транслокации

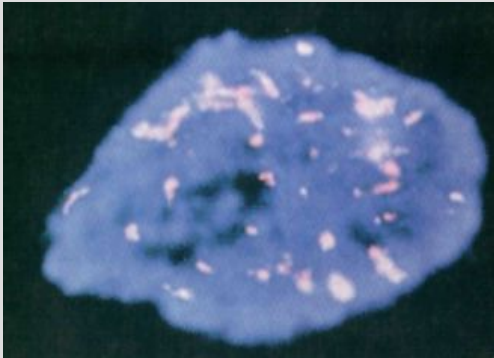


Четвертый тип генетической аномалии, который включает онкогены – это хромосомные амплификации

Амплификация - это процесс многократного
копирования участка хромосомы.



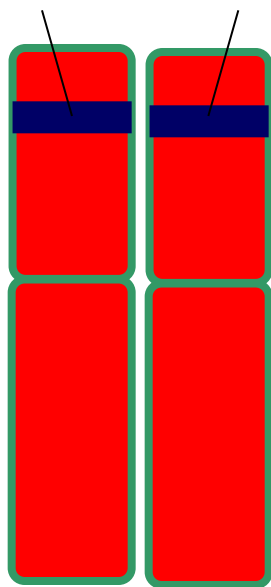
В нормальной клетке флюоресцентное розовое
окрашивание указывает только на пару копии
протоонкогена *N-myc*.



При нейробластоме происходит амплификация
гена *N-myc* - количество копий онкогена
увеличивается многократно.

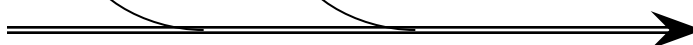
Пятый механизм генетической аномалии, который приводит к развитию рака, называется «молчание генов».

Активные антионкогены



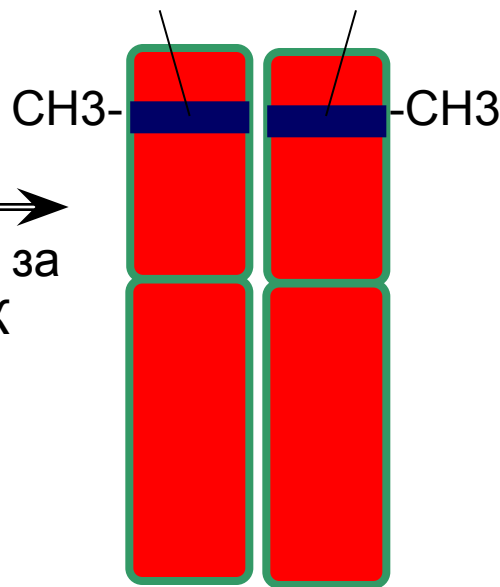
CH₃-

-CH₃

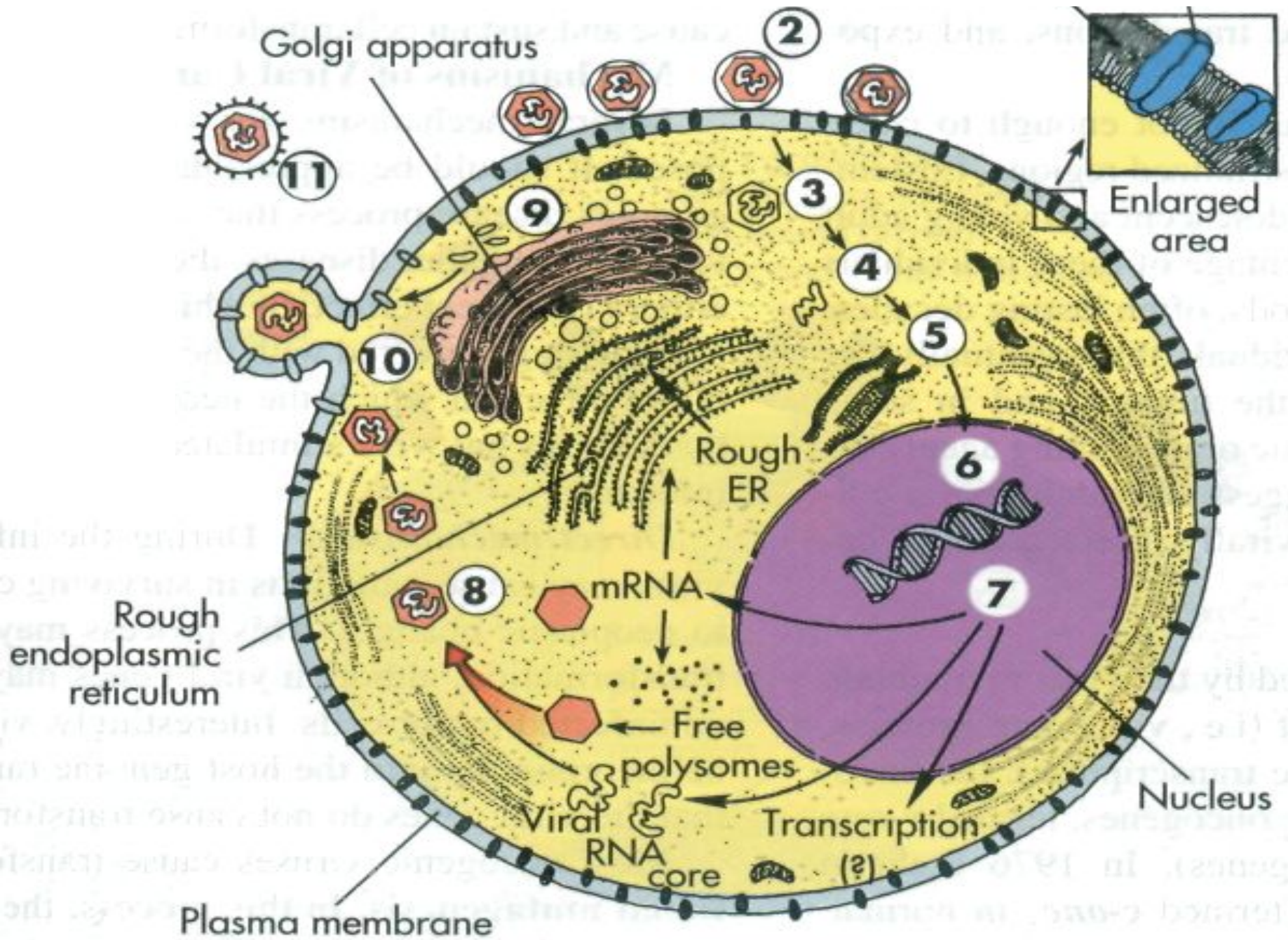


Инактивация антионкогена за счет метилирования ДНК

Неактивные антионкогены



«МОЛЧАНИЕ ГЕНОВ»



ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА И ПОЧЕМУ ОНА БЫВАЕТ НЕЭФФЕКТИВНОЙ

Две линии противоопухолевой защиты.

- Первая линия защиты направлена на защиту генома клетки. Эту линию защиты составляют caretaker гены, или по-русски гены-смотрители.
 - Гены-смотрители кодируют белки, которые исправляют ошибки, возникающие при репликации ДНК или в результате мутаций.
 - Сами гены-смотрители могут стать объектом мутации. Мутации генов-смотрителей увеличивают уязвимость клеток к ультрафиолету и развитию рака кожи.
- Вторая линия защиты активируется, когда не срабатывает первая и образуются опухолевые клетки. Это - иммунная линия защиты.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА

Противоопухолевая иммунная защита основана на том что, на поверхности раковых клеток содержатся специфические антигены, tumor-specific antigens, или сокращенно **TSA**.

TSA распознаются иммунной системой организма.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА

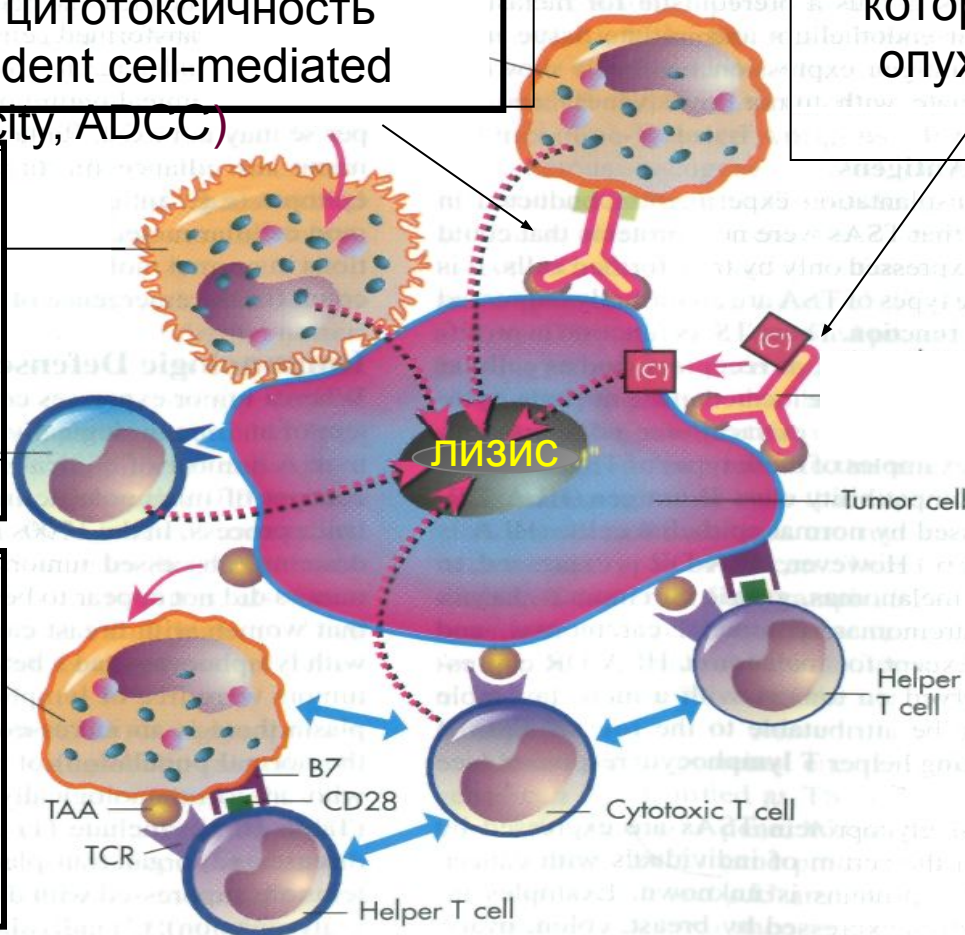
1. TSA-специфичные антитела могут ограничивать опухолевый рост

Зависимая от антител клеточно-опосредуемая цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

Активация комплимента, который уничтожает опухолевую клетку

2. Макрофаги и киллеры, могут непосредственно убивать опухолевые клетки

3. TSA презентация и образование TSA-специфических цитотоксических Т клеток



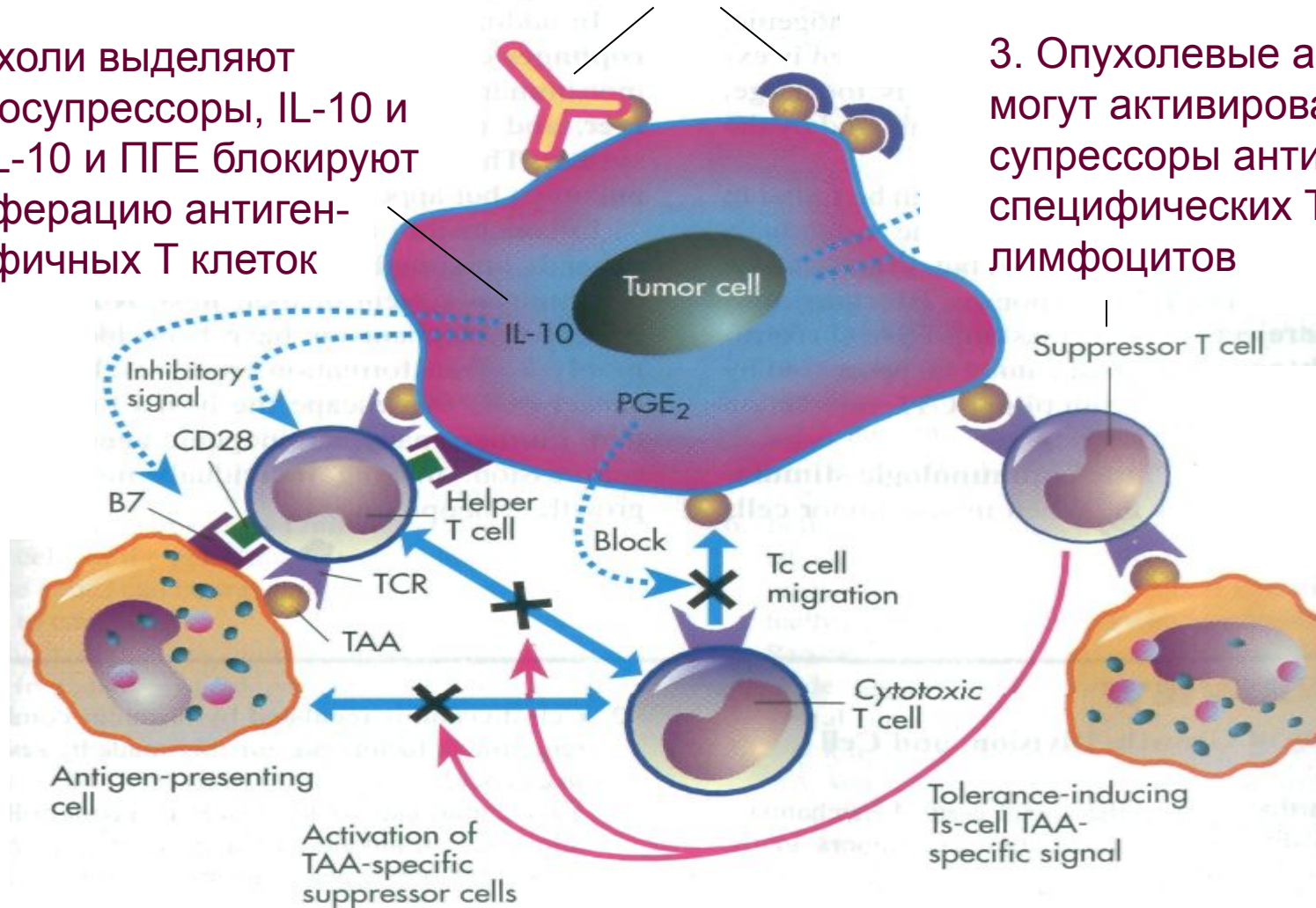
факторы
неиммунной
защиты учебник
Новицкого, с. 401
и Литвицкого, с.
617

РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ УСКОЛЬЗАТЬ ИЗ-ПОД ИММУННОГО НАДЗОРА

1. Опухолевые клетки - маскируют свои антигены, делая их недоступными для иммунной системой

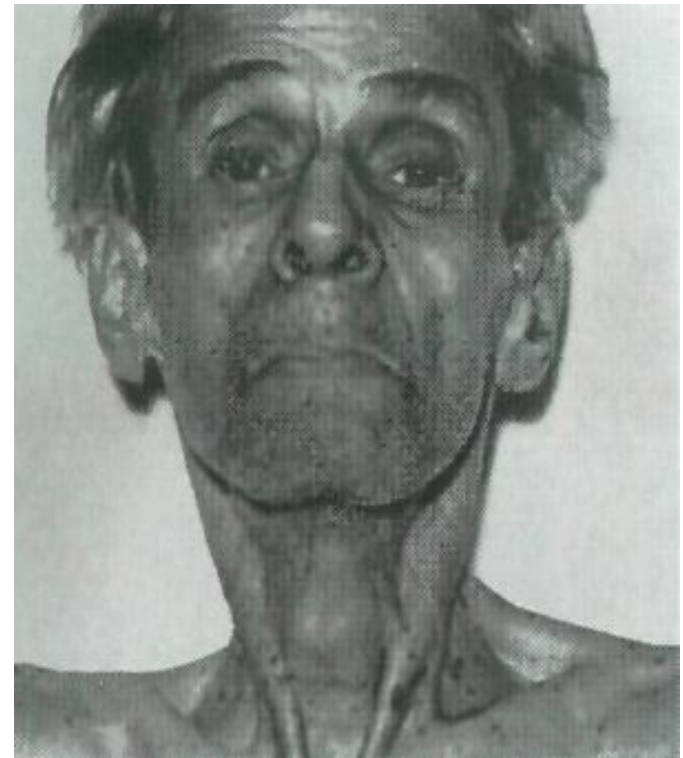
2. Опухоли выделяют иммуносупрессоры, IL-10 и ПГЕ. IL-10 и ПГЕ блокируют пролиферацию антиген-специфических Т клеток

3. Опухолевые антигены могут активировать супрессоры антиген-специфических Т лимфоцитов



Клинические проявления патогенного действия опухоли на организм

- Патогенное действие опухоли проявляется в следующих клинических симптомах и синдромах
 - боль, **кахексия**, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и уязвимость к инфекциям.
- Кахексия является основной причиной смерти больных.



СИНДРОМ КАХЕКСИИ

- Изменение белкового, липидного, углеводного обмена
- Астения (значительная слабость)
- Анорексия (потеря аппетита)
- Плохая работоспособность
- Раннее насыщение
- Изменение вкуса
- Потеря веса
- Анемия

МЕХАНИЗМЫ КАХЕКСИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

Боль

Депрессия

Химио-
терапия

Радио-
терапия

Изменение
вкуса

СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЕЧНЫХ БЕЛКОВ

снижение
синтеза белка

Гиперпродукция
провоспалительных
цитокинов, TNF

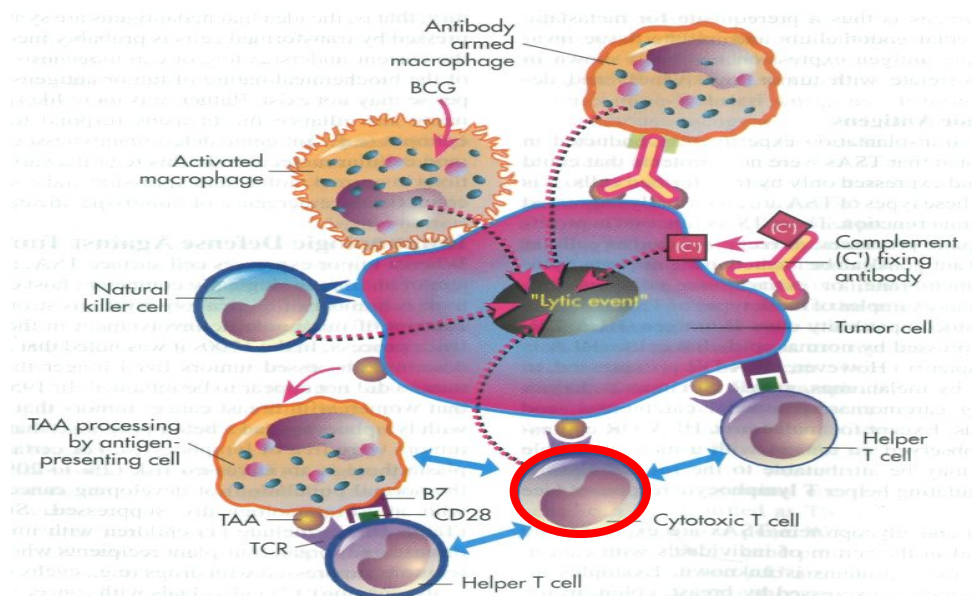
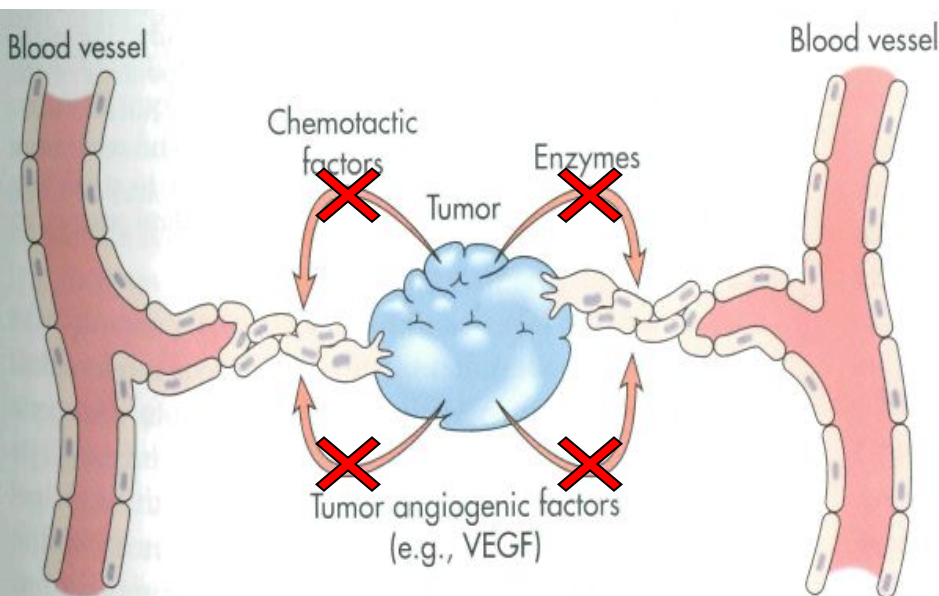
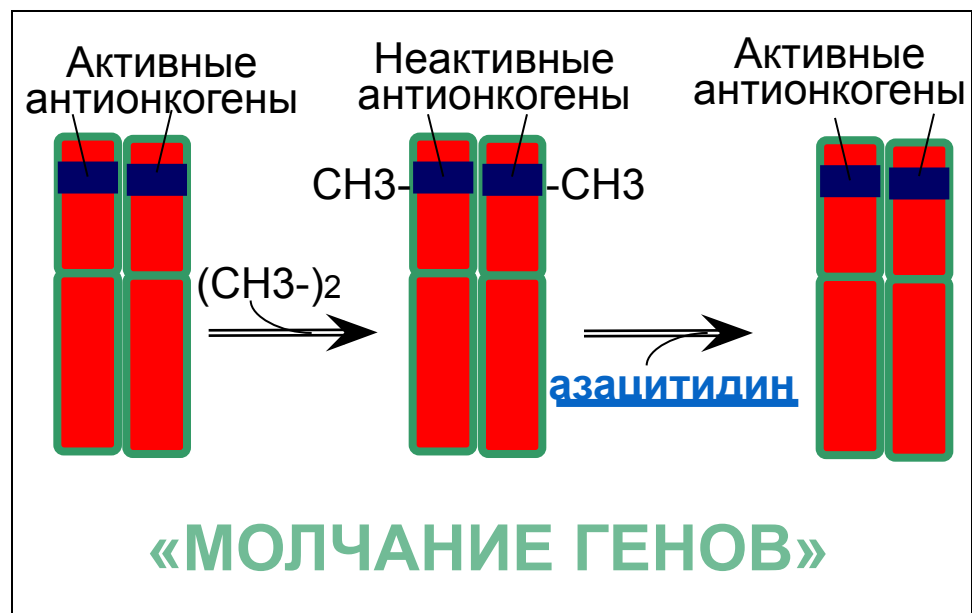
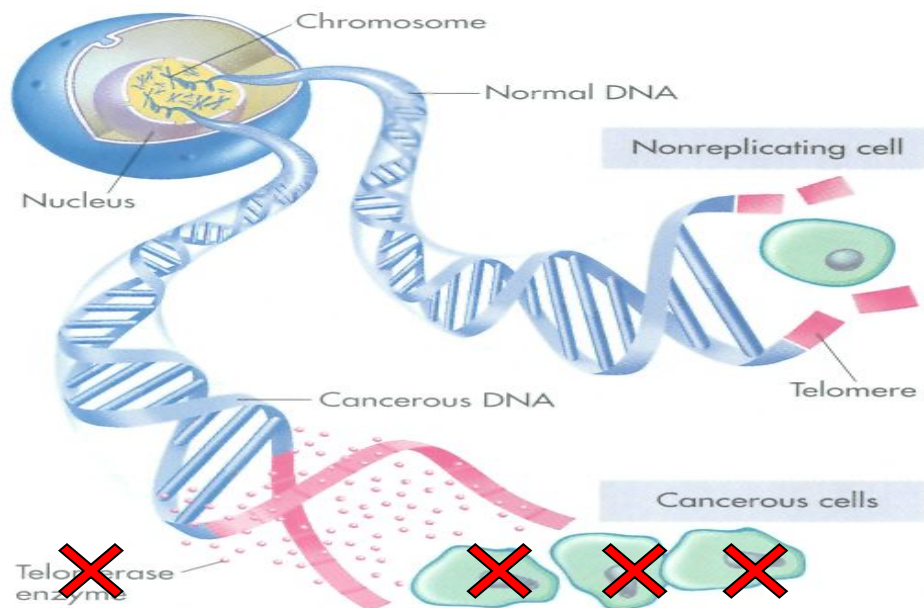
увеличение
распада белка

Усиление
протеолиза в
раковых клетках

ЧЕТЫРЕ ОСНОВНЫХ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ

- Хирургический способ
- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Иммуноterapia

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РАКА



СТУДЕНЧЕСКИЙ АНГЛОЯЗЫЧНЫЙ САЙТ ПОСВЯЩЕННЫЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

- [http://evolve.elsevier.com/
productPages/s-0323023681/html](http://evolve.elsevier.com/productPages/s-0323023681/html)