

*Нет на Земле человека, который мог бы сказать, что такое рак.*

*Р. Вирхов*

*Нет ничего столь глубоко скрытого, чего бы мы не смогли открыть*

*Р. Декарт*

# **Патофизиология опухолевого роста**

# Опухоль

это избыточное, не координированное организмом, потенциально беспредельное разрастание ткани, состоящей из качественно измененных клеток, для которых характерны нарушение созревания, морфологический, метаболический и функциональный атипизм

# Канцерогены

```
graph TD; A[Канцерогены] --> B[химические<br/>физические<br/>биологические]; A --> C[местного действия<br/>общего действия]; A --> D[прямого действия<br/>непрямого действия];
```

химические  
физические  
биологические

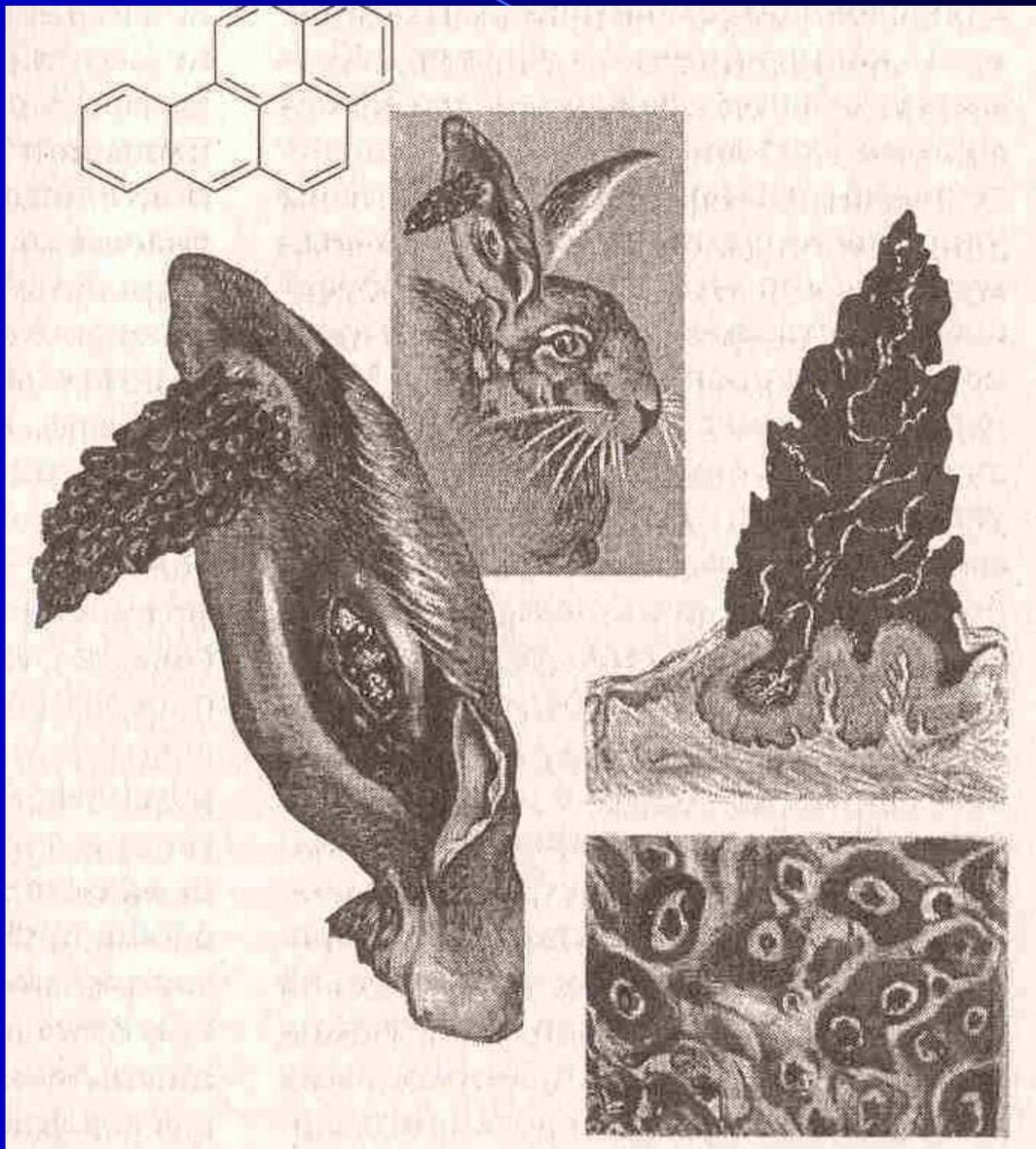
местного действия  
общего действия

прямого действия  
непрямого действия

# Химические канцерогены

1. Полициклические ароматические углеводороды  
*3,4-бензпирен, метилхолантрен*
2. Ароматические амины  
*анилин, бензидин, 2-нафтиламин*
3. Нитрозамины
4. Металлы и металлоиды  
*никель, хром, мышьяк, бериллий*
5. Лекарственные канцерогены  
*фенацитин, фенолбарбитал, циклофосфамид*
6. Природные канцерогены  
*афлатоксин, метаболиты желчных кислот, холестерина, тирозина, триптофана*

# Моделирование карциномы кожи путем аппликации ПАУ



# Канцерогены

```
graph TD; A[Канцерогены] --> B[химические<br/>физические<br/>биологические]; A --> C[местного действия<br/>общего действия]; A --> D[прямого действия<br/>непрямого действия];
```

химические  
физические  
биологические

местного действия  
общего действия

прямого действия  
непрямого действия

# Физические канцерогены

1. Рентгеновские лучи
2.  $\alpha$ ,  $\beta$  и  $\gamma$  – излучения
3. Радиоактивные вещества
4. Облучение протонами и нейтронами
5. Ультрафиолетовые лучи
6. Инфракрасные лучи
7. «Пластмассовый канцерогенез»

## **Факторы, влияющие на локализацию и характер опухолей, возникающих в результате воздействия ионизирующего излучения**

- **Вид излучения**
- **Доза**
- **Темп облучения (острое, хроническое, дробное)**
- **Характер воздействия ( внешнее, внутреннее облучение)**
- **Возраст в момент облучения**

# Биологические канцерогены

## ДНК-содержащие вирусы

- Аденовирусы
- Вирусы группы папова
- Вирусы герпеса
- Вирусы гепатита
- Вирус Эпштейна-Барр

## РНК-содержащие вирусы (Oncornaviridae) ретровирусы

- Лейкозные, саркоматозные вирусы птиц и грызунов
- Вирус Т-клеточного лейкоза человека – HTLV-I
- Вирус Т-клеточного лейкоза человека – HTLV-III

# Опухоли, вызванные вирусами



# **Опухоли человека вирусного происхождения**

- **Лимфома Беркитта (вирус Эпштейна-Барр)**
- **Рак носоглотки (вирус Эпштейна-Барр)**
- **Рак прямой кишки (вирус папилломы)**
- **Рак шейки матки (вирус папилломы)**
- **Т-клеточный лейкоз (вирус HTLV-I)**
- **Саркома Капоши (вирус HTLV-III)**

# **Вирусно-генетическая теория канцерогенеза (1946)**

**Л.А. Зильбер**

# Теория онкогенов (1969)

**R. Huebner**

**Р. Хюбнер**

**G. Todaro**

**Дж. Тодаро**

# Протоонкогены

*от греч. protos-первый, предшествующий  
онкогену*

Нормальные клеточные антигены,  
контролирующие рост,  
размножение и дифференци-  
ровку клеток.

В геноме человека известны  
немногим более 100 прото-  
онкогенов

# Механизмы активации протоонкогенов

```
graph TD; A[Механизмы активации протоонкогенов] --> B[Изменения в первичной структуре протоонкогенов]; A --> C[Амплификация]; A --> D[Внутрихромосомная перестройка ДНК];
```

Изменения в первичной  
структуре протоонкогенов

Амплификация

Внутрихромосомная  
перестройка ДНК

# **Онкобелки ростовые факторы**

```
graph TD; A[Онкобелки  
ростовые факторы] --> B[Ядерные]; A --> C[Цитоплазматические]; A --> D[Мембранные]; B --> E[индукторы  
репрессоры генома]; C --> F[регуляторы  
метаболических  
функциональных  
свойств клетки]; D --> G[стимуляторы роста  
или их рецепторы];
```

**Ядерные**

**Цитоплазматические**

**Мембранные**

**индукторы  
репрессоры генома**

**регуляторы  
метаболических  
функциональных  
свойств клетки**

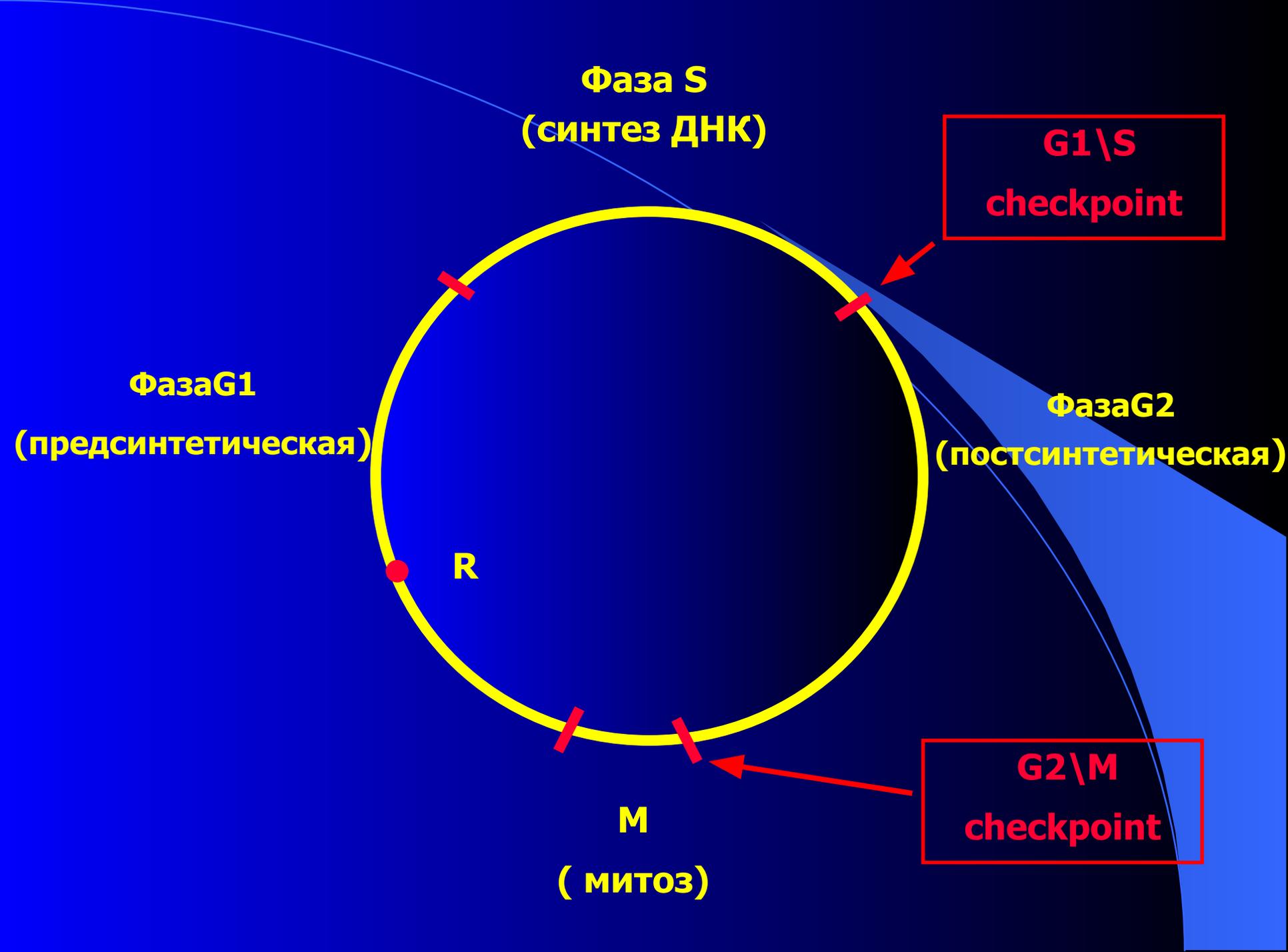
**стимуляторы роста  
или их рецепторы**

# Антионкогены

- Сохранение постоянства генома
- Предупреждение трансформации протоонкогенов в активные онкогены
- Торможение избыточной пролиферации клеток
- Индукции апоптоза в случае нерепарируемых повреждений

# АНТИОНКОГЕНЫ

- Гены-супрессоры, кодирующие синтез ДНК-репарирующих ферментов
- Гены контроля целостности ДНК и выбор «жизненного пути» клетки (р 53)
- Гены-супрессоры, которые выполняют роль «сторожа», обеспечивающего постоянство числа клеток в обновляемой ткани ( APC -Adenomatous Polyposis Coli).
- Гены, запускающие апоптоз



**Фаза S**  
(синтез ДНК)

**G1\S**  
checkpoint

**Фаза G1**  
(предсинтетическая)

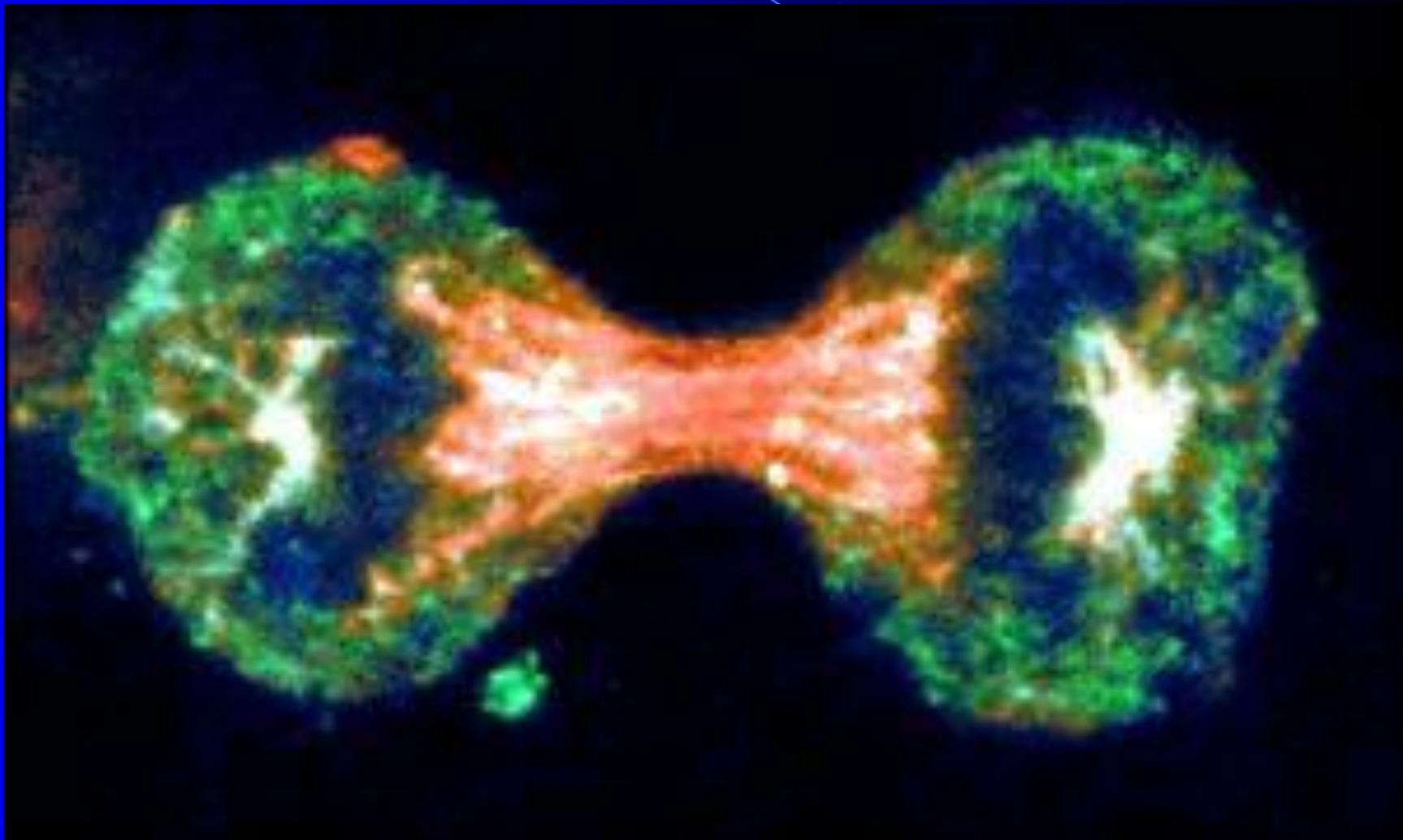
**Фаза G2**  
(постсинтетическая)

**R**

**М**  
(МИТОЗ)

**G2\M**  
checkpoint

# Конечная стадия митоза



# p 53

(p-protein, 53- молекулярная масса, 53КД)

- Ядерный фосфопротеин
- Блокирует митотический цикл в  $G_1$ -фазе (периоде, предшествующему синтезу ДНК) и клетка не переходит в S-фазу (период синтеза, репликации ДНК).
- Активирует ДНК-репарирующие ферменты
- p53 дает сигнал для запуска апоптоза в случае нерепарируемости повреждения в ДНК

# АНТИОНКОГЕНЫ

- Гены- супрессоры, кодирующие синтез ДНК-репарирующих ферментов
- Гены контроля целостности ДНК и выбор «жизненного пути» клетки (р 53)
- Гены-супрессоры, которые выполняют роль «сторожа», обеспечивающего постоянство числа клеток в обновляемой ткани ( APC -Adenomatous Polyposis Coli).
- Гены, запускающие апоптоз

# Ген-супрессор APC (Adenomatous Polyposis Coli)

- Обеспечивает постоянство числа клеток в обновляемой ткани - при ее росте или репарации
- Ген часто дефектен при раке толстого кишечника
- Повреждение «сторожа» инициирует пролиферацию клеток

# АНТИОНКОГЕНЫ

- Гены- супрессоры, кодирующие синтез ДНК-репарирующих ферментов
- Гены контроля целостности ДНК и выбор «жизненного пути» клетки (р 53)
- Гены-супрессоры, которые выполняют роль «сторожа», обеспечивающего постоянство числа клеток в обновляемой ткани ( APC -Adenomatous Polyposis Coli).
- Гены, запускающие апоптоз

# Клеточная гибель

Некроз

АПОПТОЗ

- Гибель избыточно пролиферирующих клеток
- Ненужных старых клеток
- Клеток с генетическими повреждениями

# Стадии канцерогенеза

- Стадия трансформации (инициации)
- Стадия активации (промоции)
- Стадия опухолевой прогрессии

# Опухолевая трансформация

- ❖ **Многоступенчатый, растянутый во времени процесс накопления генетических и эпигенетических повреждений в клетке.**
- ❖ **Спектр генетических изменений при каждой конкретной опухоли носит индивидуальный характер.**

# Предрасполагающие факторы

- 1. Наследственная предрасположенность**
- 2. Иммунодепрессия**
- 3. Определенный эндокринный фон**
- 4. Наличие вялотекущих пролиферативных патологических процессов**
- 5. Пожилой возраст**

**Спасибо за внимание!**