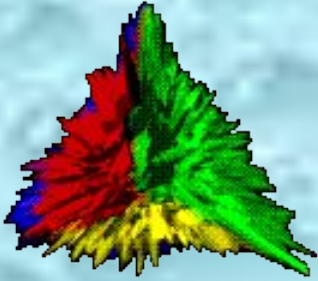
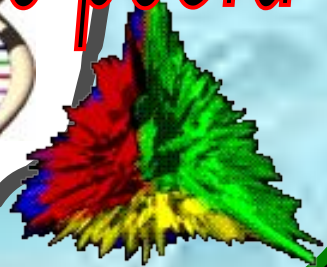


Патофизиология опухолевого роста
(механизмы канцерогенеза)



* Определение понятия

Что же такое «опухоль»? В настоящее время, к сожалению, можно дать определение опухолевому росту лишь по его основным проявлениям, не касаясь ни причин, ни механизмов развития этого страдания.

Опухоль – это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явления их созревания.

Это определение означает, что клетки опухолей имеют не останавливающийся рост, и в процессе этого роста они не созревают, сохраняя характер эмбриональных элементов. Следует сделать одну оговорку: приведенное определение понятия «опухоль», равно как и все дальнейшие характеристики опухолевого роста касаются только злокачественных опухолей. Термин «доброкачественные опухоли» несколько условен, поскольку эти опухоли по существу представляют собой очаговую гиперплазию ткани. Поэтому при дальнейшем изложении материала под «опухолями» будут подразумеваться лишь злокачественные новообразования.

Формула опухоли

Как известно,

$$E = mc^2, \quad a$$

ОПУХОЛЬ = (+) рост (-) дифференцировка

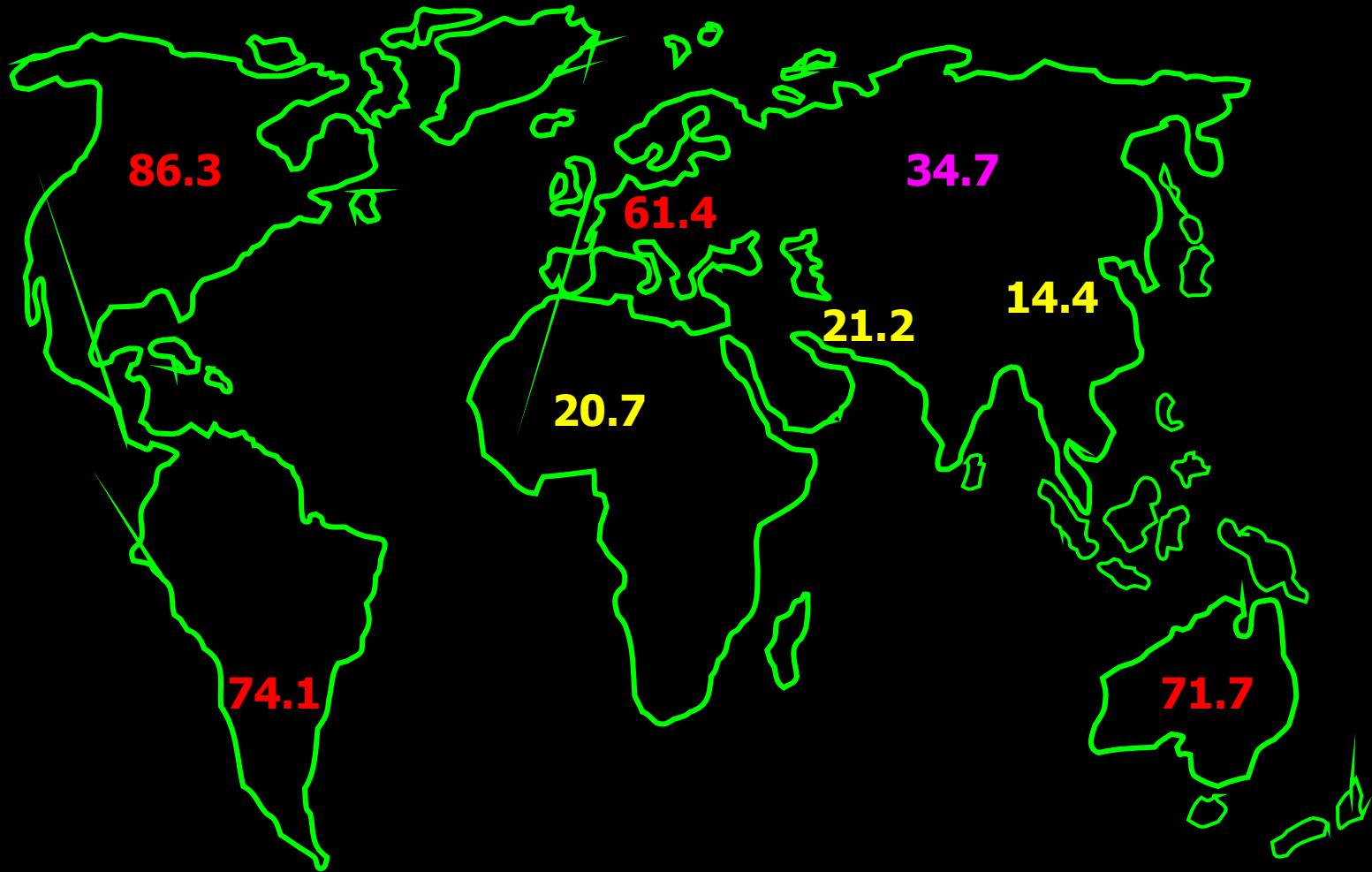
A stylized world map outline in a light blue color, centered on a black background. The map shows the continents of North America, South America, Europe, Africa, Asia, and Australia.

Распространённость опухолей

География злокачественных опухолей (1). Распространенность различных видов рака (по данным ВОЗ. 1997)

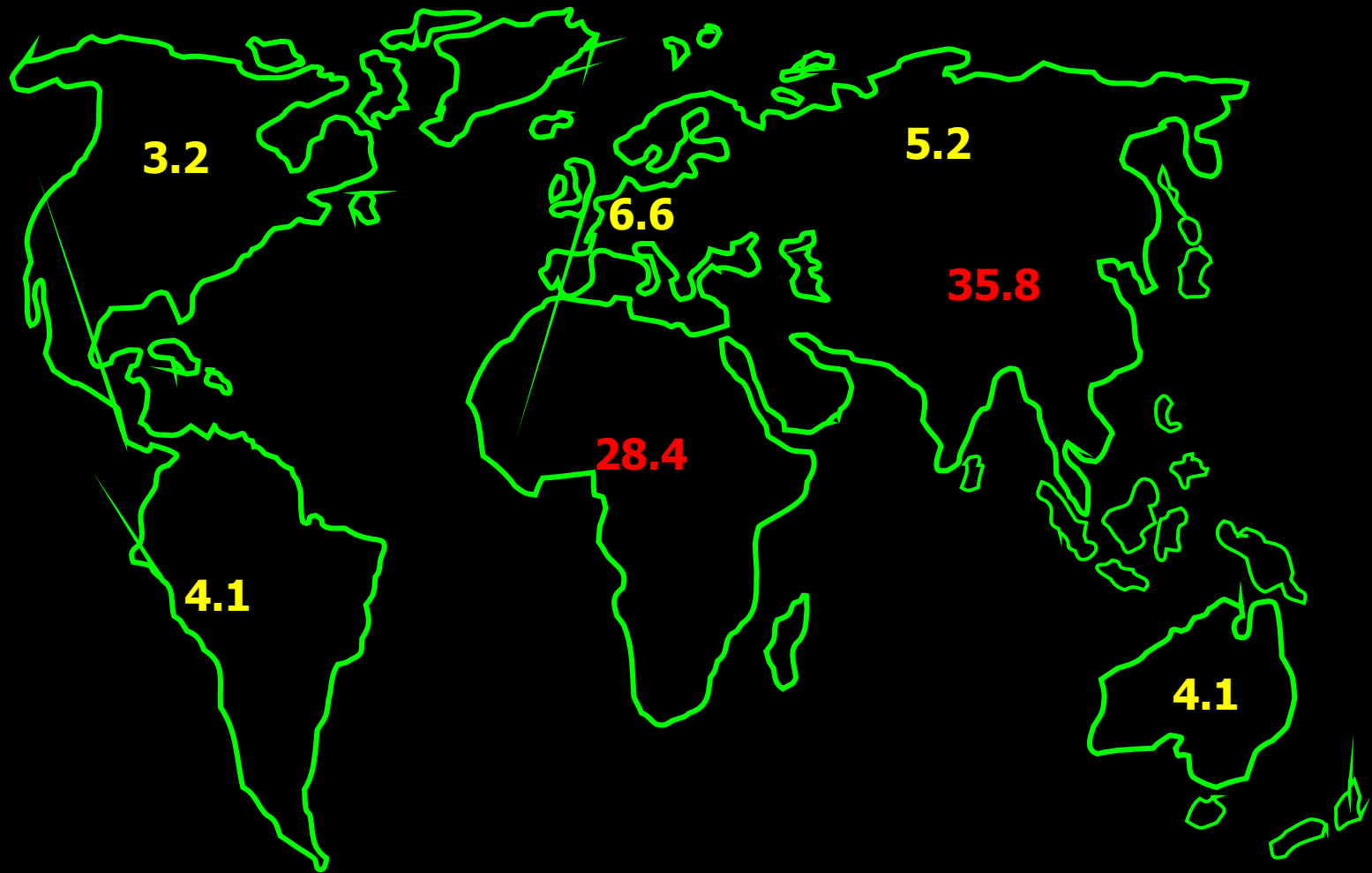


География злокачественных опухолей (2). Распространенность рака грудной железы на 100000 населения (по данным ВОЗ. 1997. Цит. по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



жёлтый цвет – низкая распространённость
лиловый цвет – средняя распространённость
красный цвет – высокая распространённость

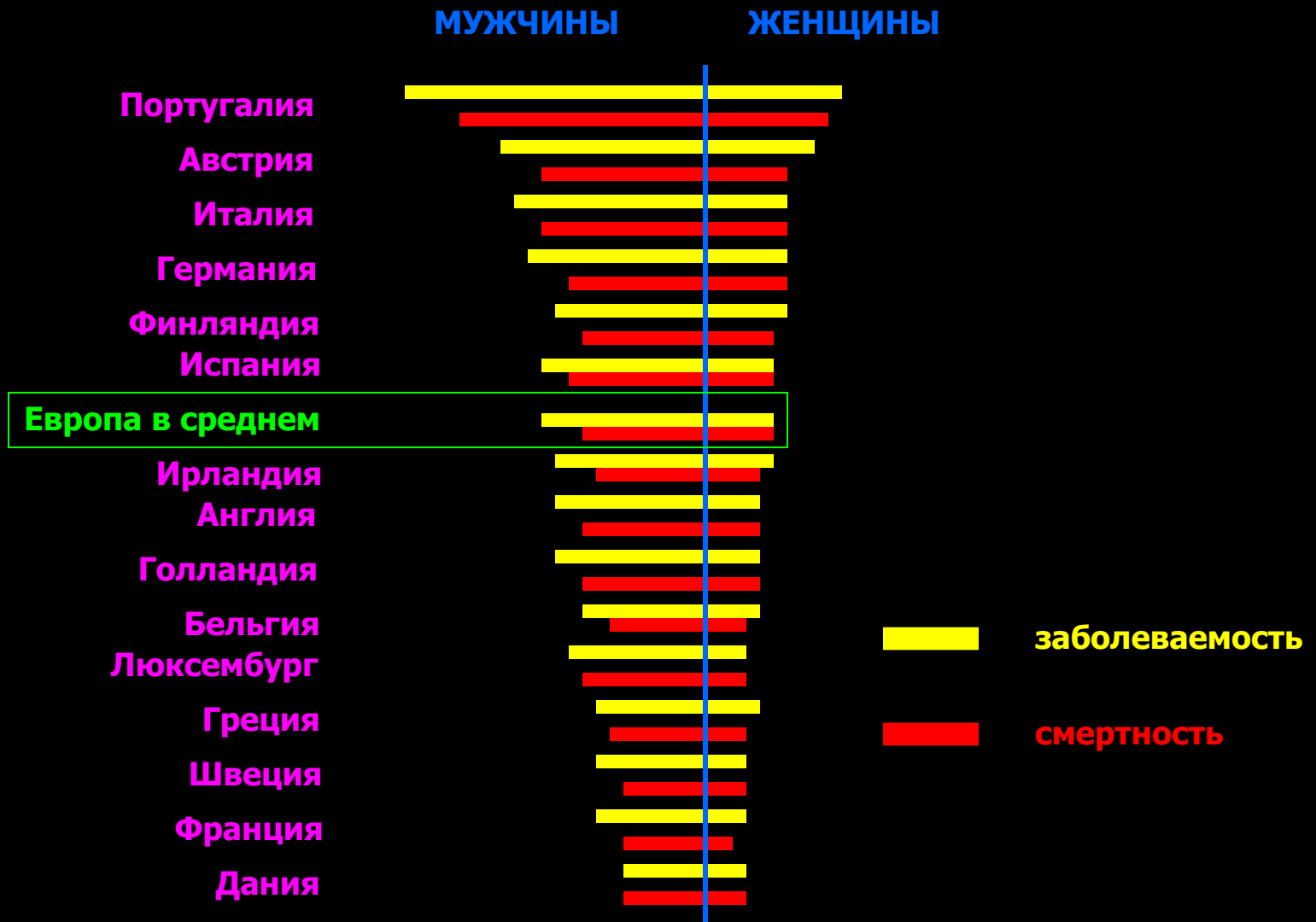
География злокачественных опухолей (3). Распространенность рака простаты на 100 000 населения (по данным ВОЗ. 1997. Цит. по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



жёлтый цвет – низкая распространённость
красный цвет – высокая распространённость

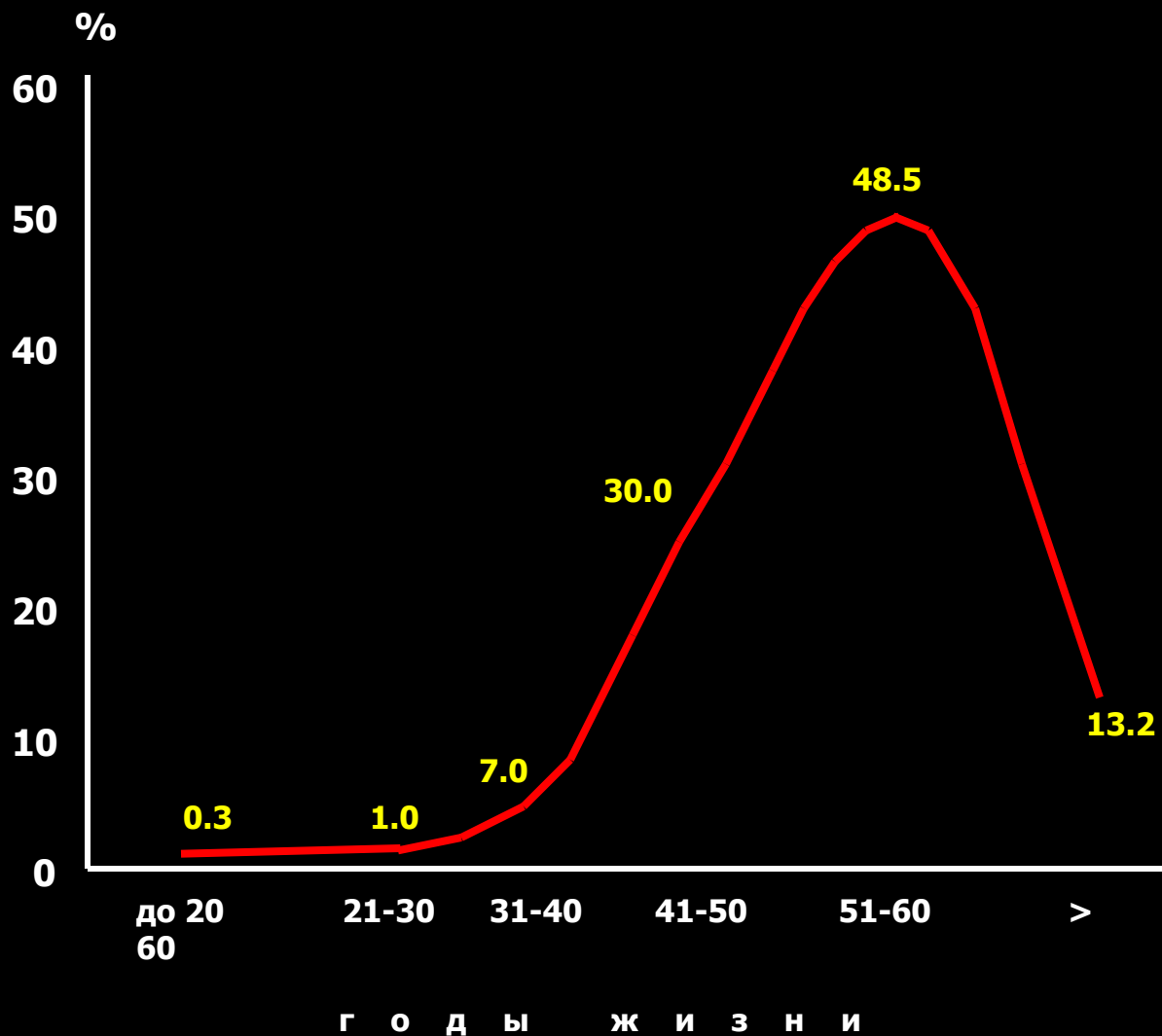
География злокачественных опухолей (4)

Заболеваемость раком желудка и смертность от него в европейских странах в 1990 году (по данным ВОЗ. Lyon, 1996. Цит. по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



Возраст человека и онкология (1)

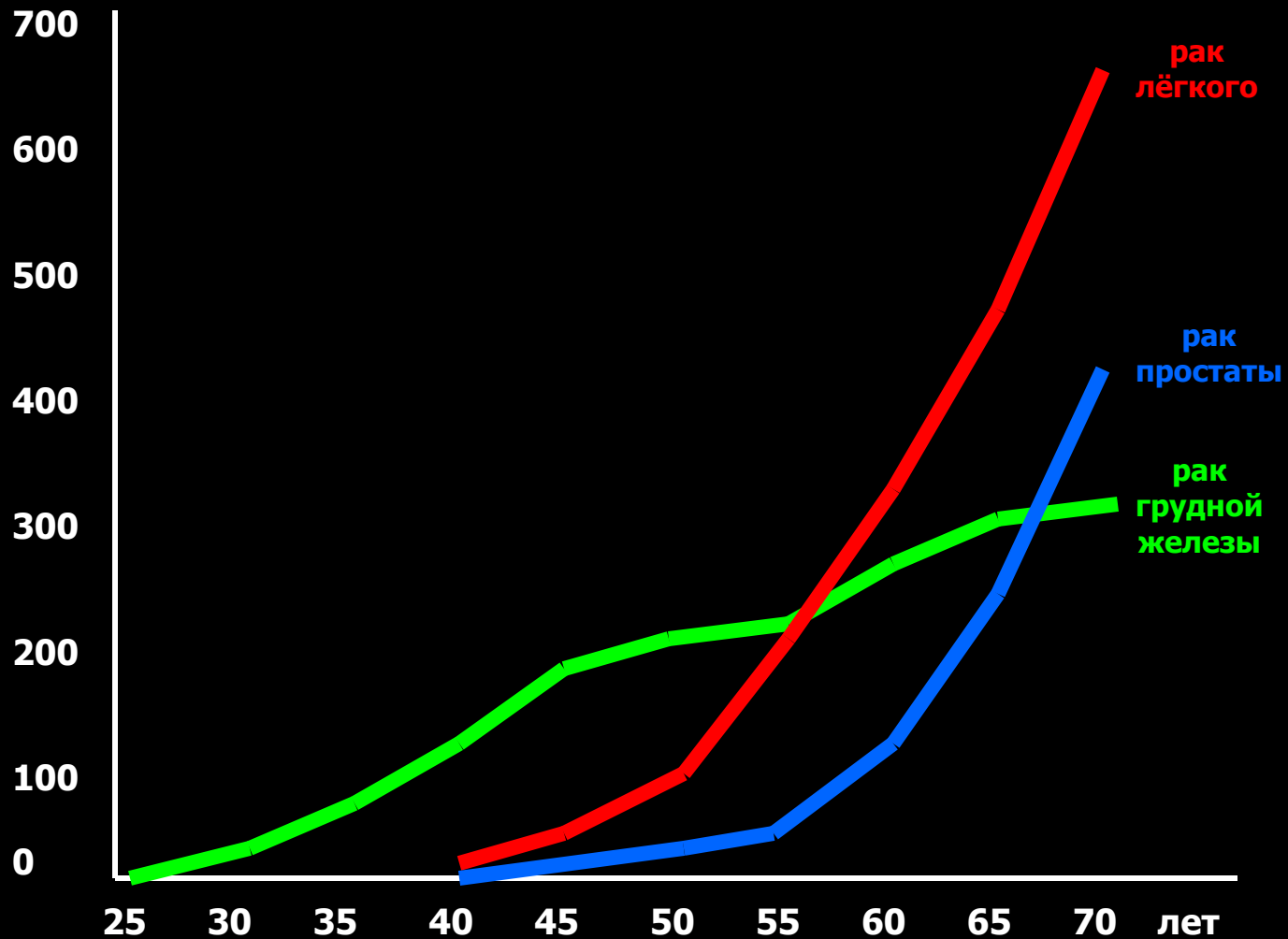
(распределение больных раком по возрасту)



Возраст человека и онкология (2)

(по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

заболеваемость
на 100 000 населения
(Германия)



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





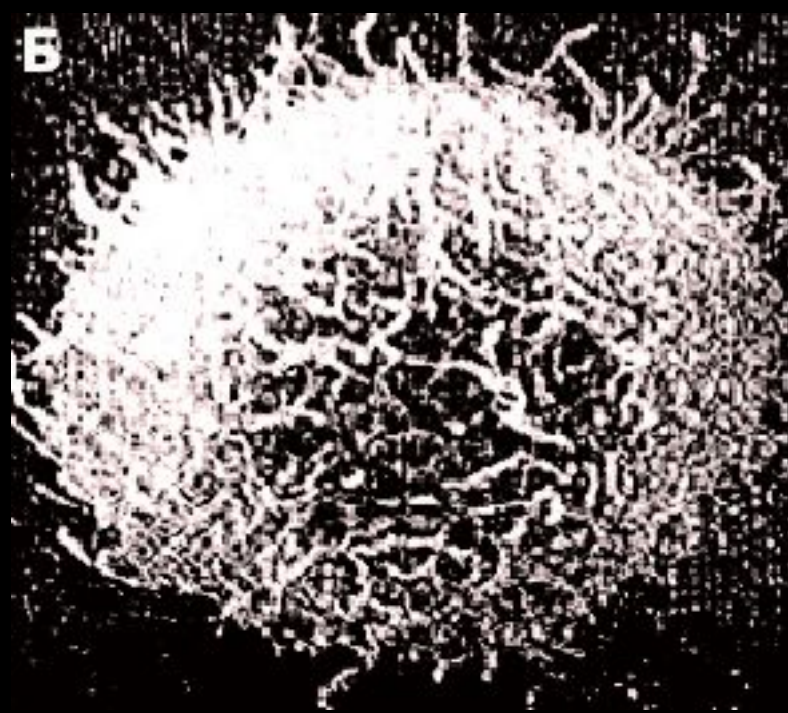
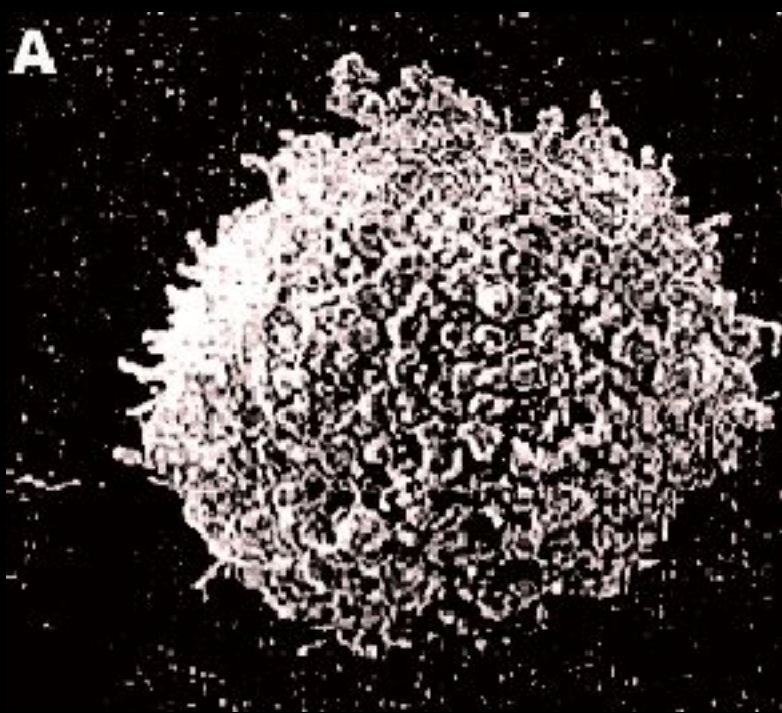
Особенности опухолевого роста



* Биологические особенности опухолевого роста



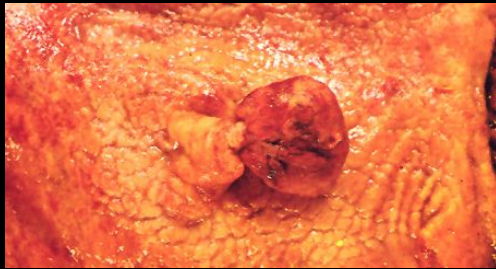
Морфологический атипизм **бластомных клеток**
(растровая электронная микроскопия - по Ю.А.
Ровенскому)



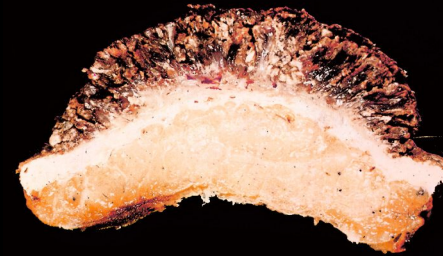
А – нормальный фибробласт
Б – трансформированный фибробласт

* Различные типы опухолевого роста (по: W.Dörr)

Экзофитный рост

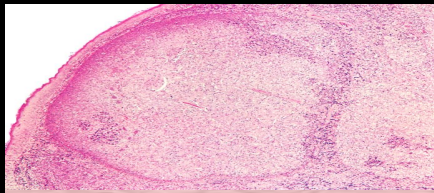


полип
(полип желудка)

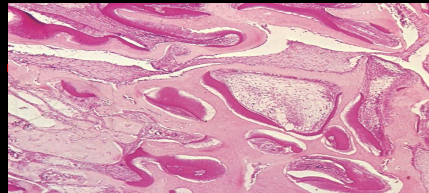


папиллома
(старческая папиллома
кожи)

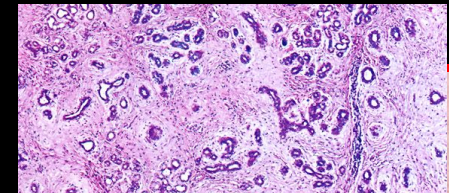
Эндофитный рост



солидная форма
(опухоль глотки)



узелковая форма
(одонтома)



диффузная форма
(фиброаденома грудной
железы)

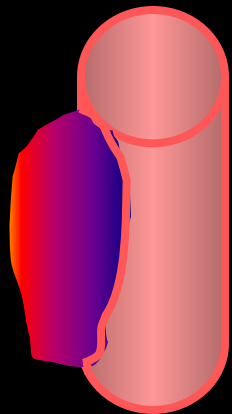
Изъязвление



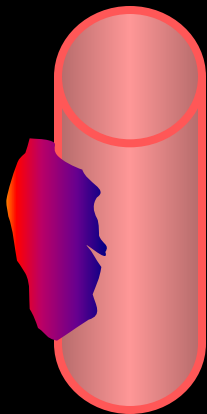
рак – язва
(рак-язва толстого кишечника)

*** Варианты локальных исходов опухолевого роста
(по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)**

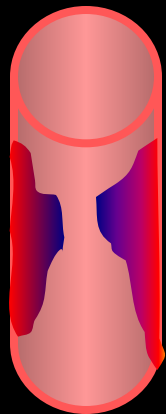
паренхиматозный орган



сдавление



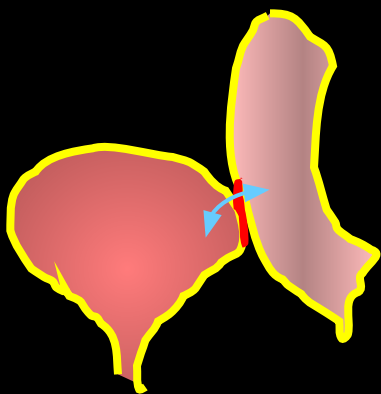
**полипозный
рост**



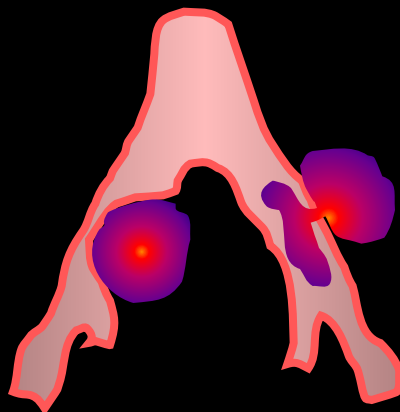
**циркулярный
рост**



**изъязвление,
эрозия сосуда**



фистула



**компрессия
(инвазия)**

**опухолевый
тромбоз**

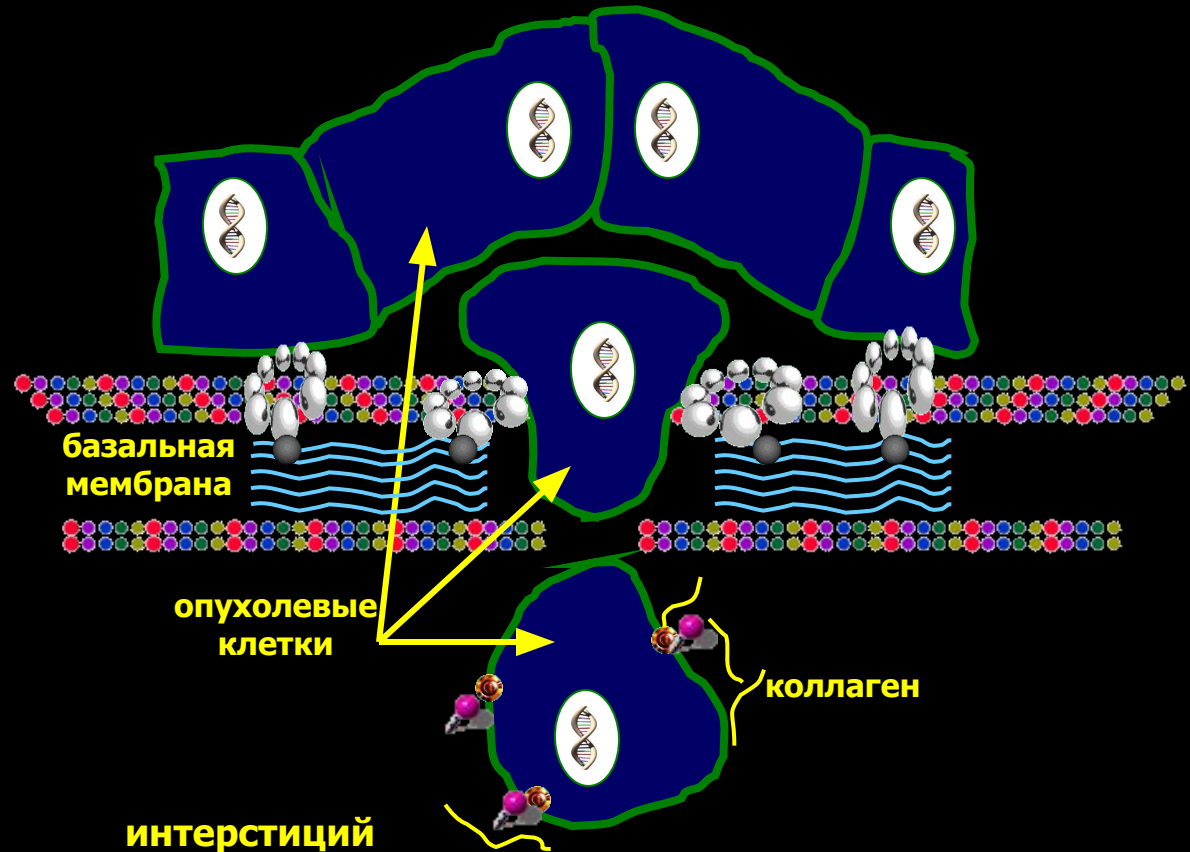


деструкция

Механизмы инвазии опухолей в окружающие ткани (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

Опухолевые клетки контактируют своими рецепторами с рецепторами мембран. При этом происходит активация коллагеназы (реакция идет с участием пламина), что приводит к растворению базальной мембраны, и опухолевые клетки проходят сквозь нее.

Фибронектиновые рецепторы опухоли контактируют с фибронектином коллагена и таким образом опухолевая клетка как бы захватывается соединительной тканью.



обозначения:

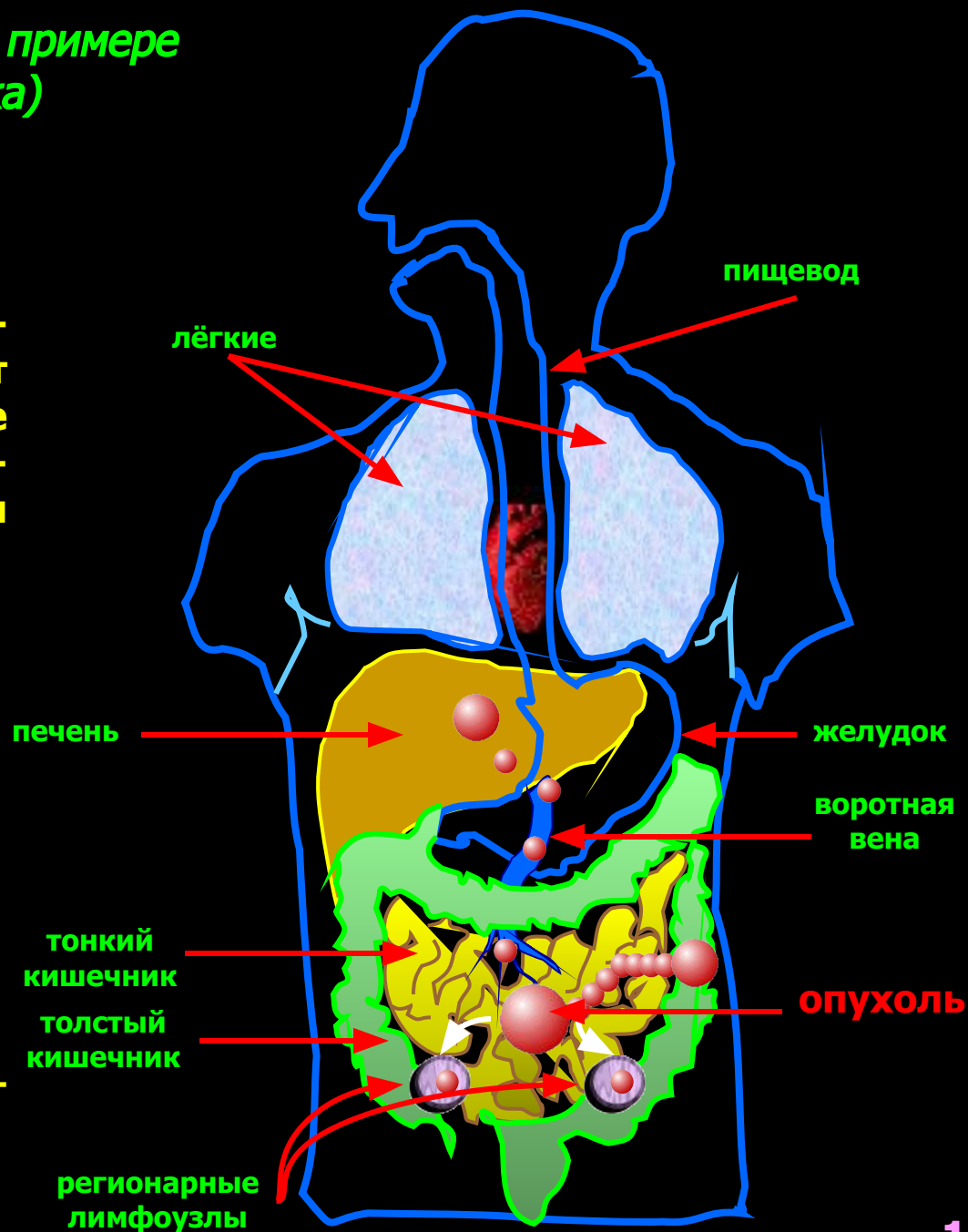
-  рецептор опухолевой клетки
-  мембранный рецептор
-  рецептор для фибронектина
-  фибронектин

* **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.

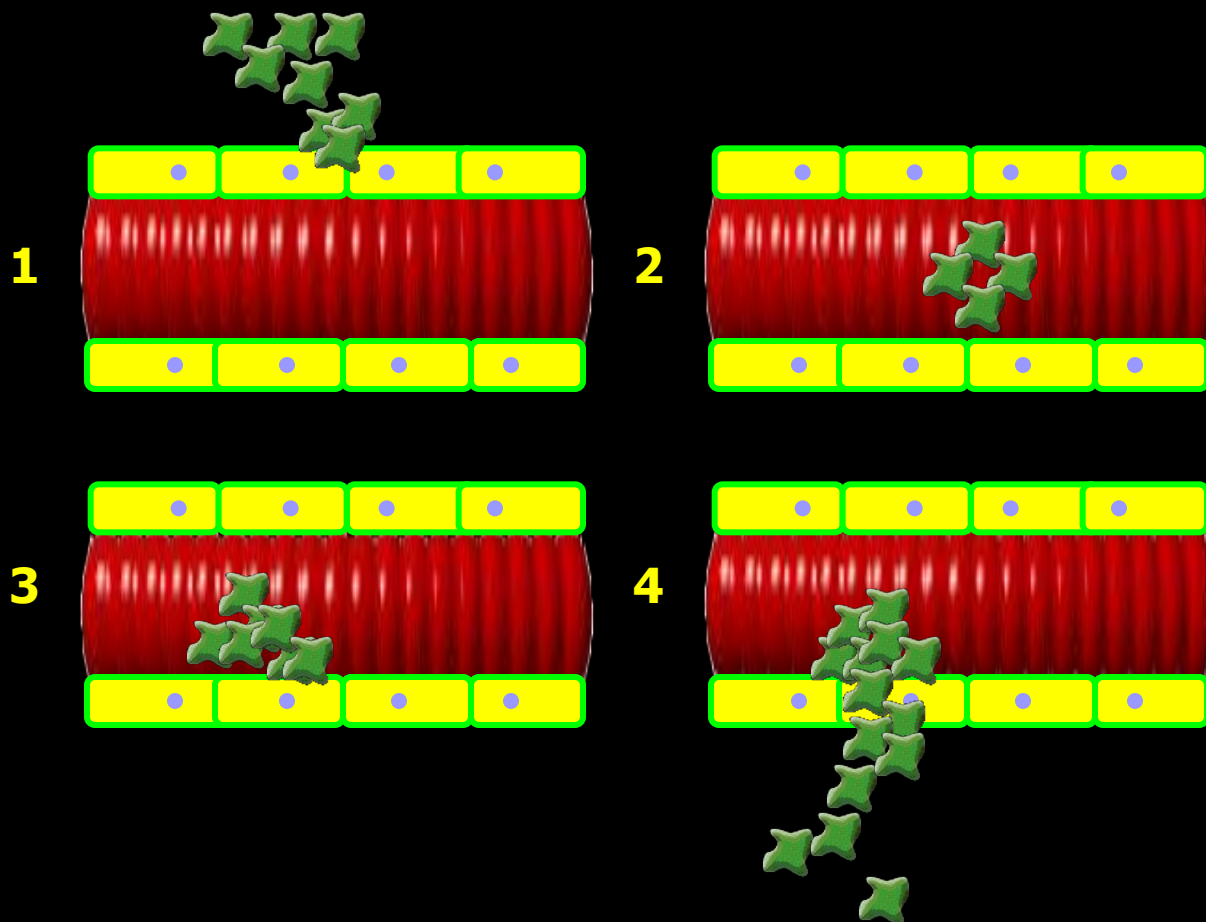
Существуют три пути метастазирования:

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

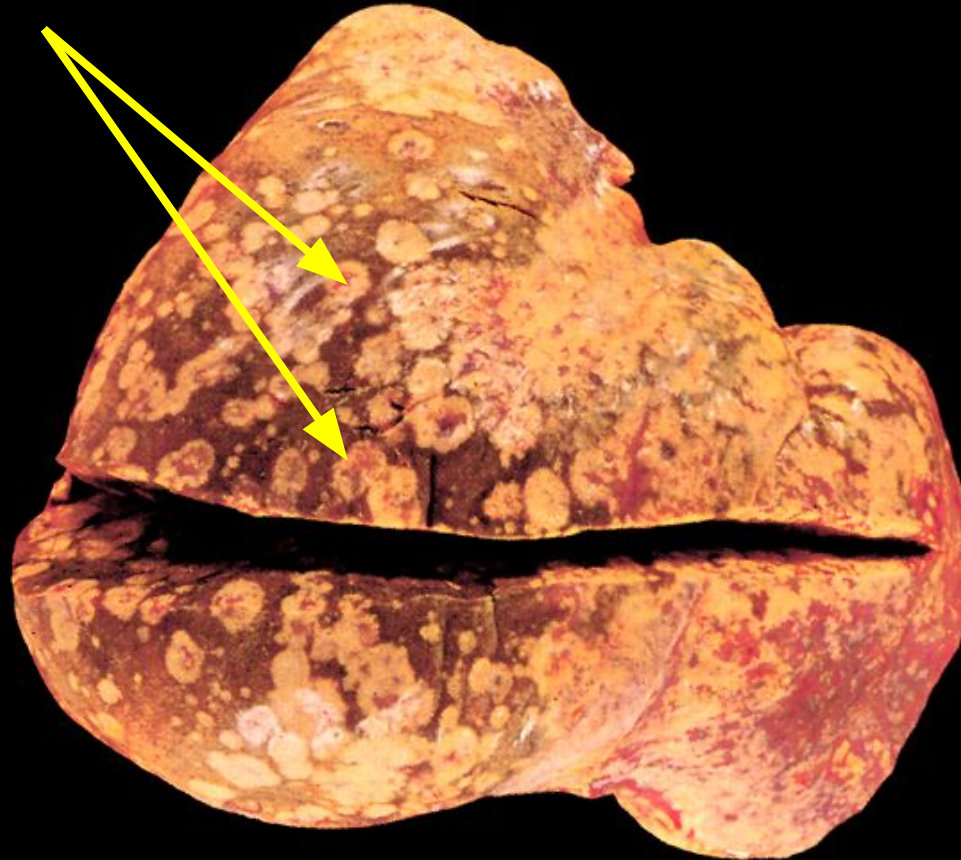


* Фазы гематогенного метастазирования (по: S.Blümcke)

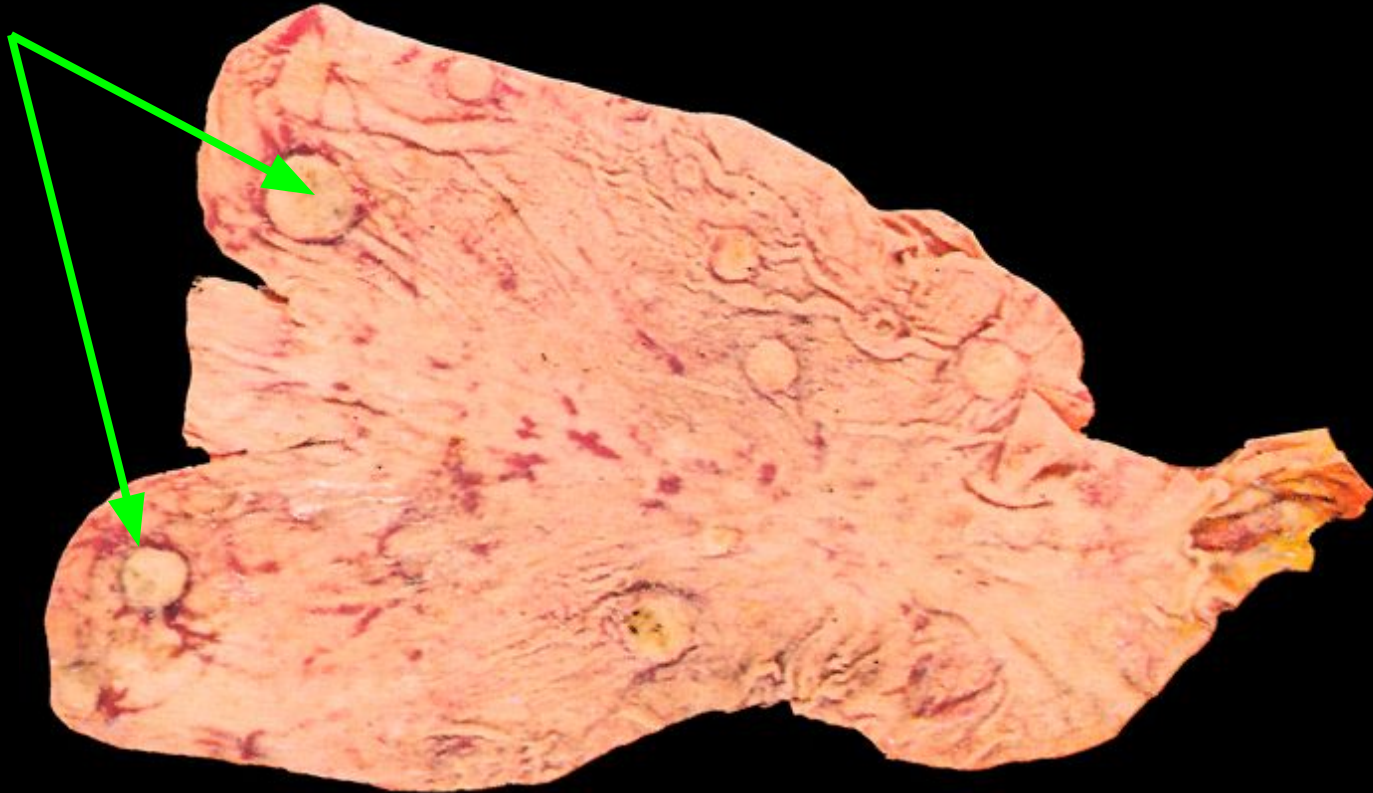
1. Инвазионная фаза.
2. Фаза эмболизации.
3. Имплантационная фаза.
4. Фаза локальной инфильтрации и разрушения сосудистой стенки.



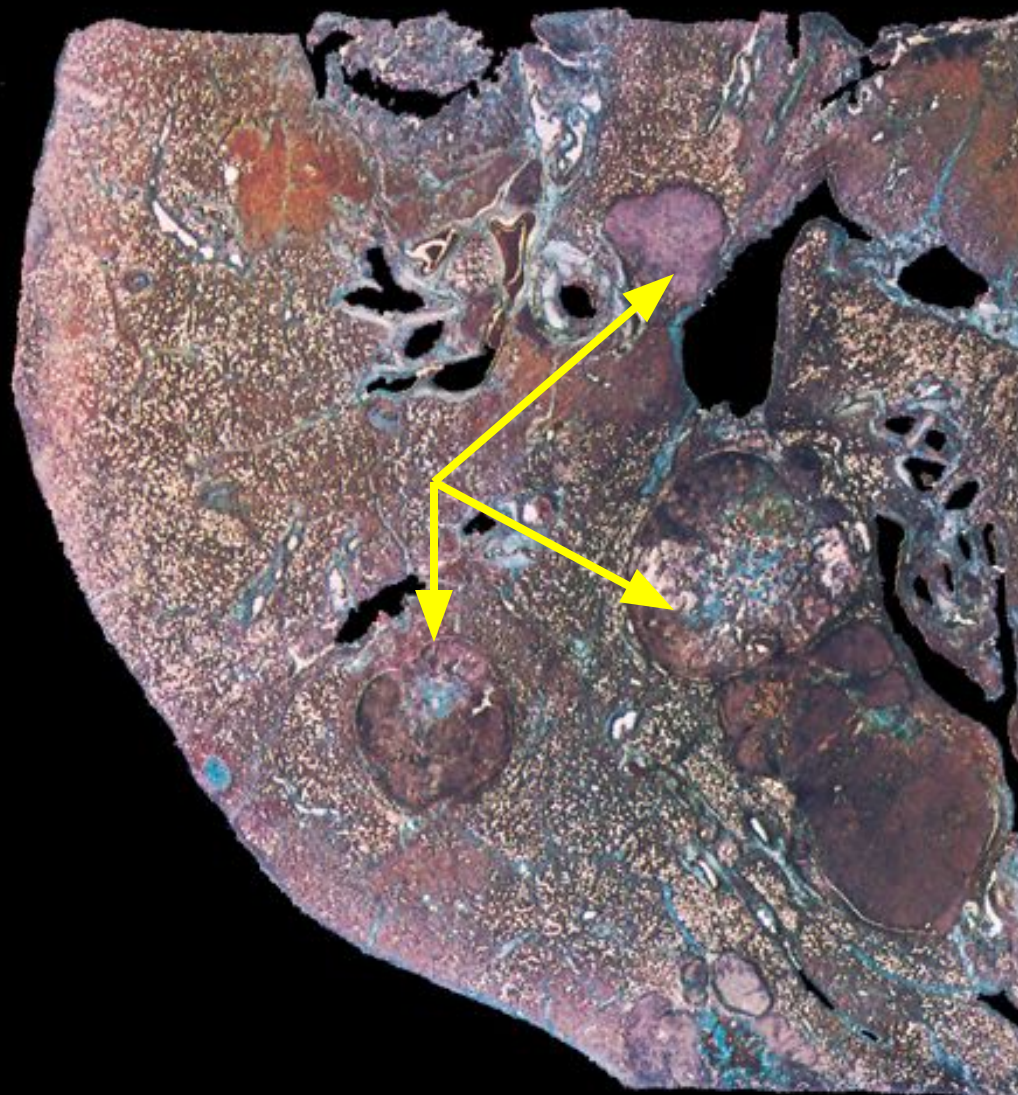
**Метастазы рака грудной железы в печень (указаны стрелками)
(по: W.Doerr)**



*Метастазы рака щитовидной железы в желудок (указаны стрелками)
(по: W.Doerr)*



Метастазы остеосаркомы (указаны стрелками) в лёгкое (по: W.Doerr)



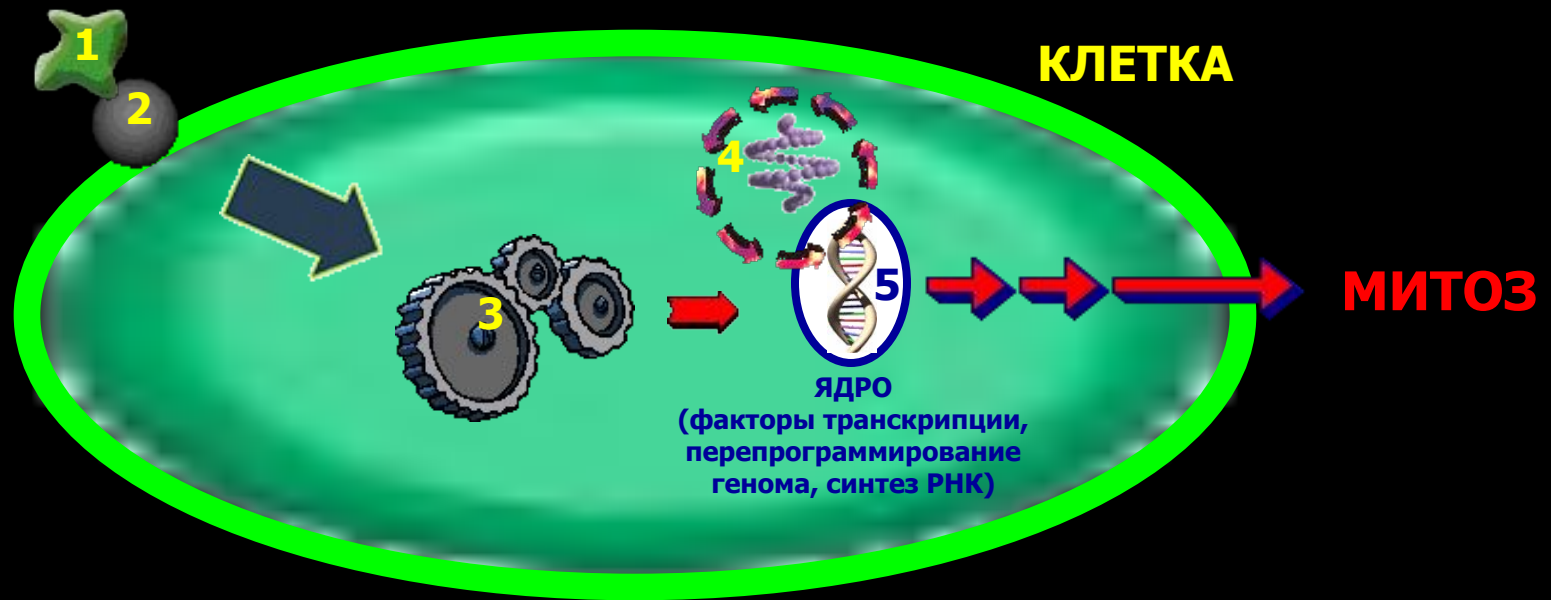
Патогенез раковой кахексии



Механизмы канцерогенеза



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

Схема строения тирозинкиназного рецептора – одного из рецепторов, способных участвовать в реализации митогенного сигнала при контакте с ним ростовых факторов

ДОМЕНЫ

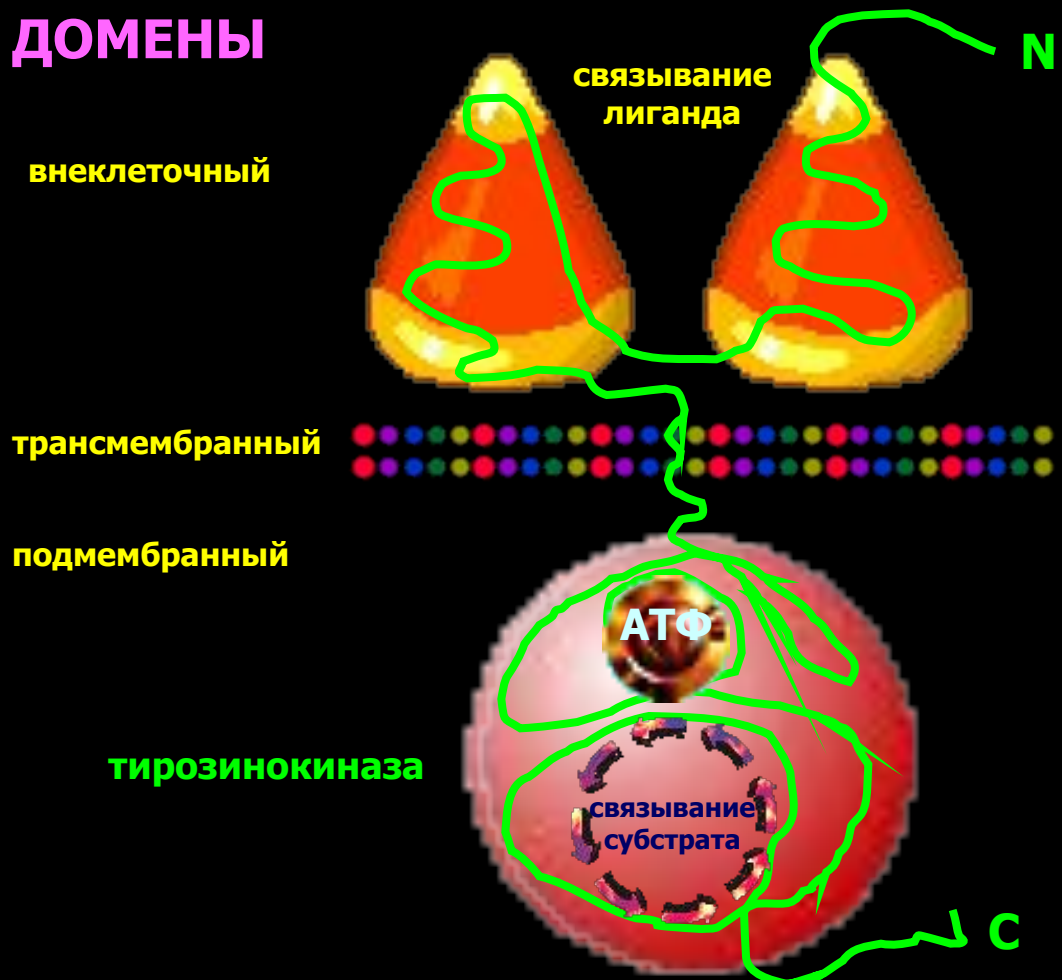
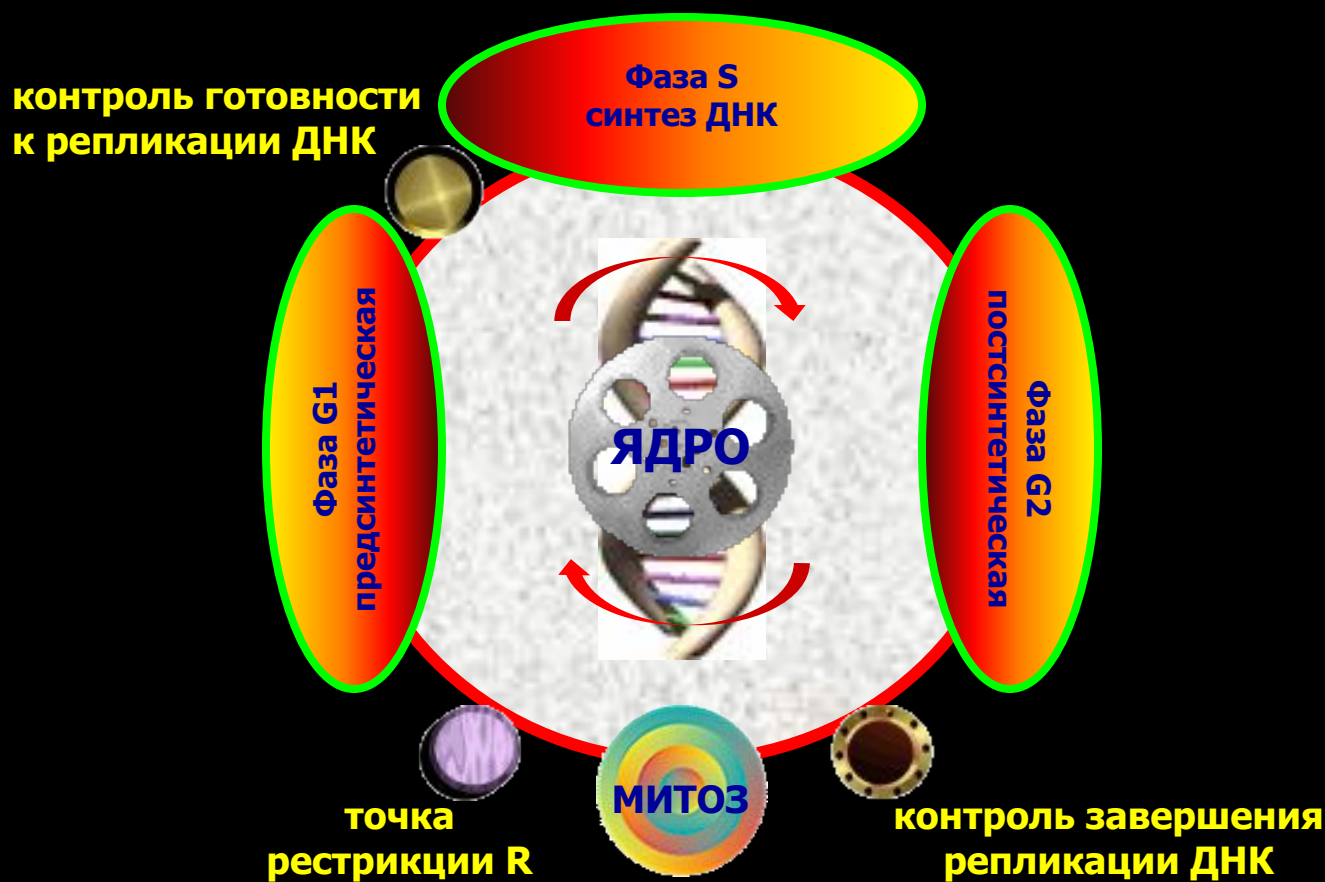
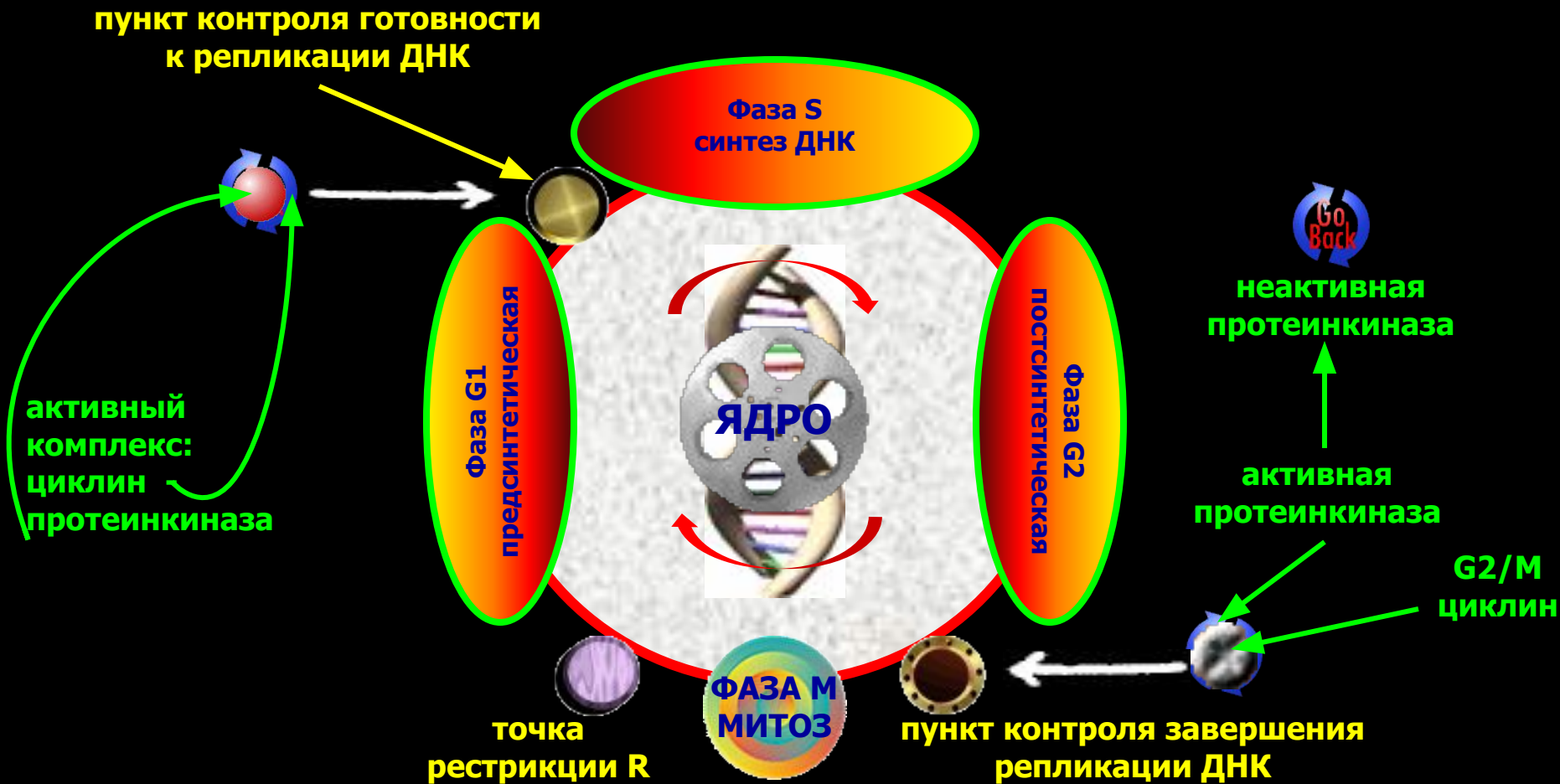


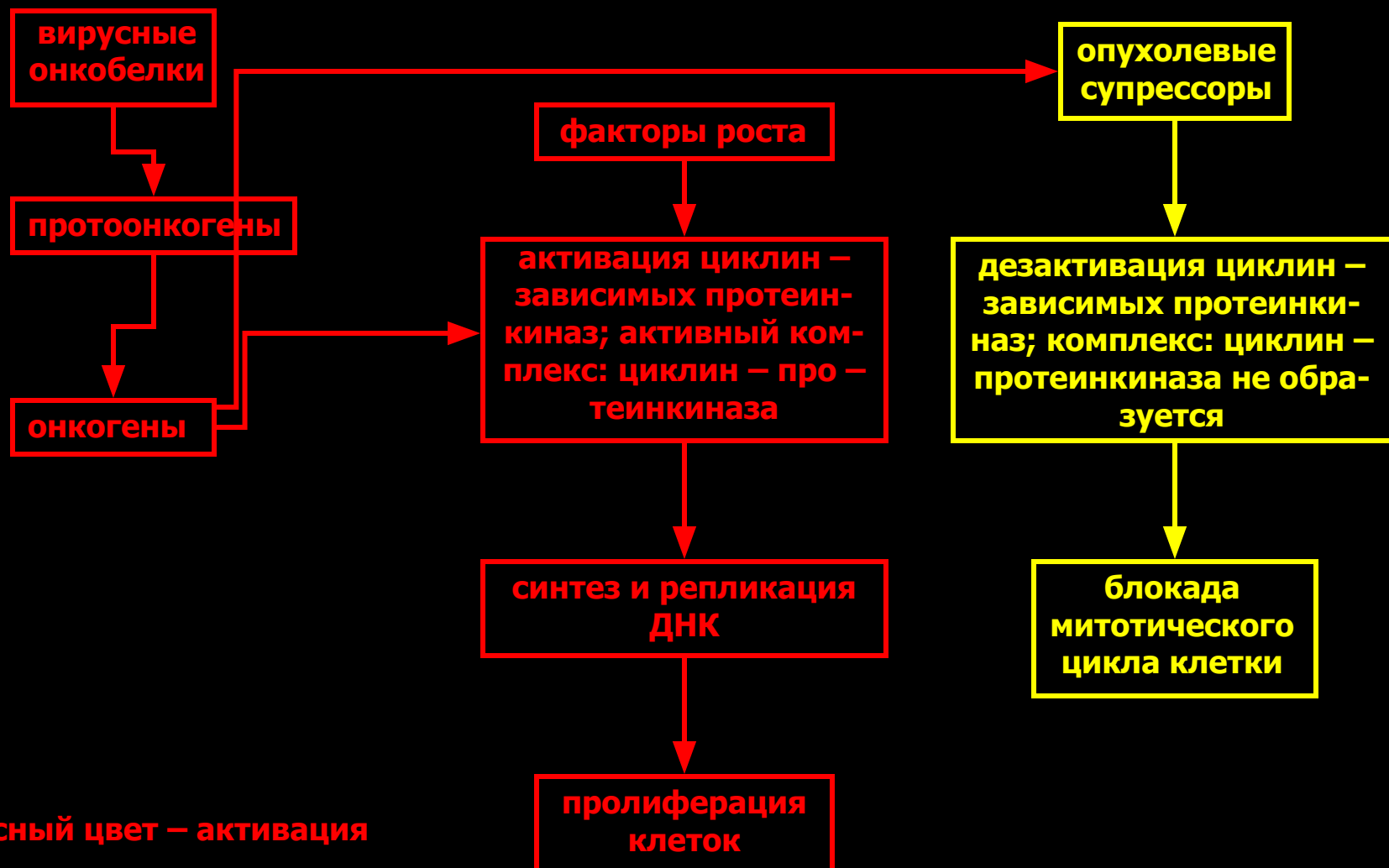
Схема регуляции митотического цикла клетки (по: А.В.Лихтенштейн и В.С.Шапот)



Роль циклинов в регуляции клеточного цикла (по: А.В.Лихтенштейн и В.С.Шапот)



* Роль вирусных онкобелков, факторов роста и опухолевых белков – супрессоров в регуляции митотического цикла клетки



красный цвет – активация
жёлтый цвет – блокада

* Апоптоз – защитная реакция на возможное злокачественное перерождение клетки



«Тканевая» теория канцерогенеза (по А.Е.Черезову)

воздействие канцерогенов на клетки и ткани

повреждение и гибель клеток

усиленная компенсаторная хроническая пролиферация

обратимое нарушение дифференцировки клеток

эмбрионализация ткани; исчезновение рецепторного аппарата и адгезии молекул на мембране клеток

нарушение контроля клеточного цикла; уменьшение образования клетками кейлонов; увеличение продукции ростовых факторов

потеря митотического контроля над стволовыми и коммитированными клетками; злокачественный рост; метастазирование

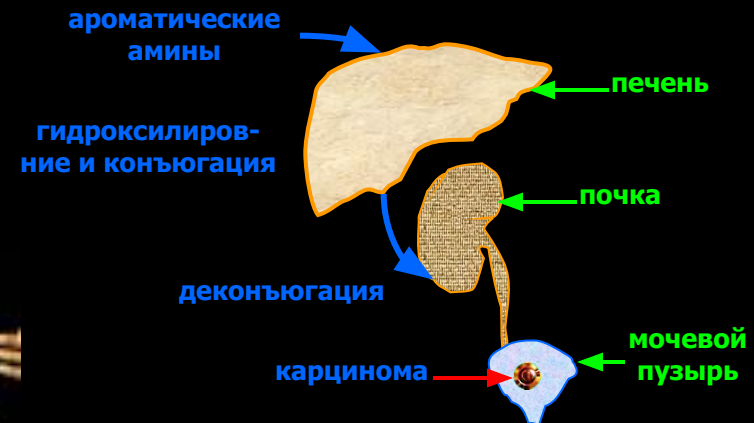
* Проканцерогены (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

а) Проканцероген: бензпирен

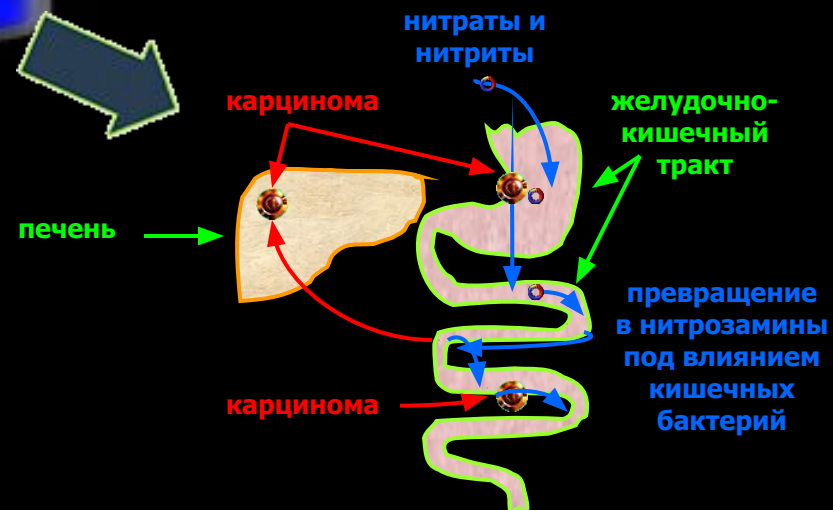


Проканцерогены (различные химические вещества), попадая в организм, проявляют канцерогенный эффект или непосредственно, или превращаясь в процессе метаболизма в другие вещества, обладающие прямым канцерогенным эффектом. На схеме рассмотрены такие вещества, как бензпирен, ароматические амины, нитраты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

б) Проканцерогены: ароматические амины



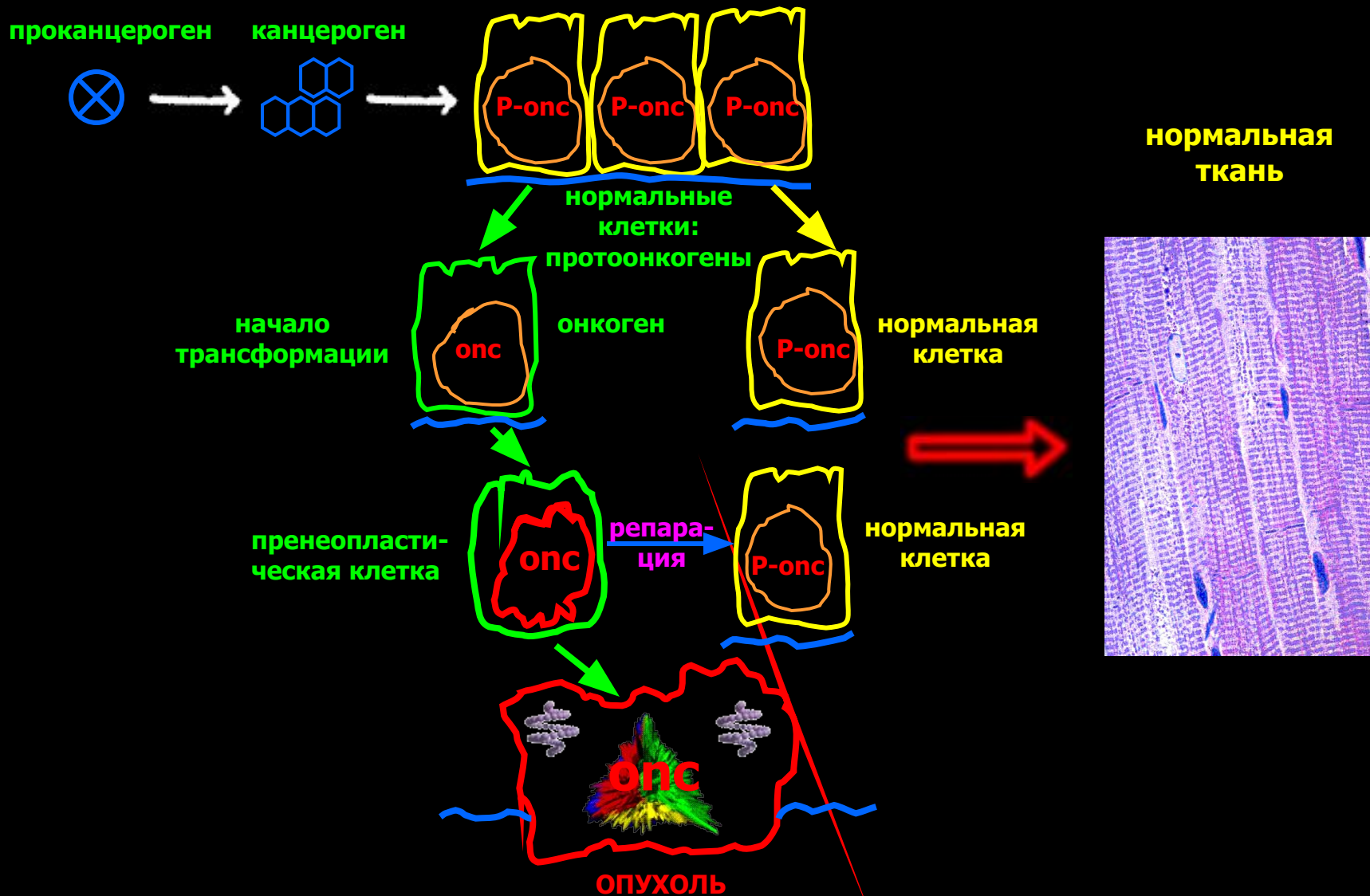
в) Проканцерогены: нитраты и нитриты



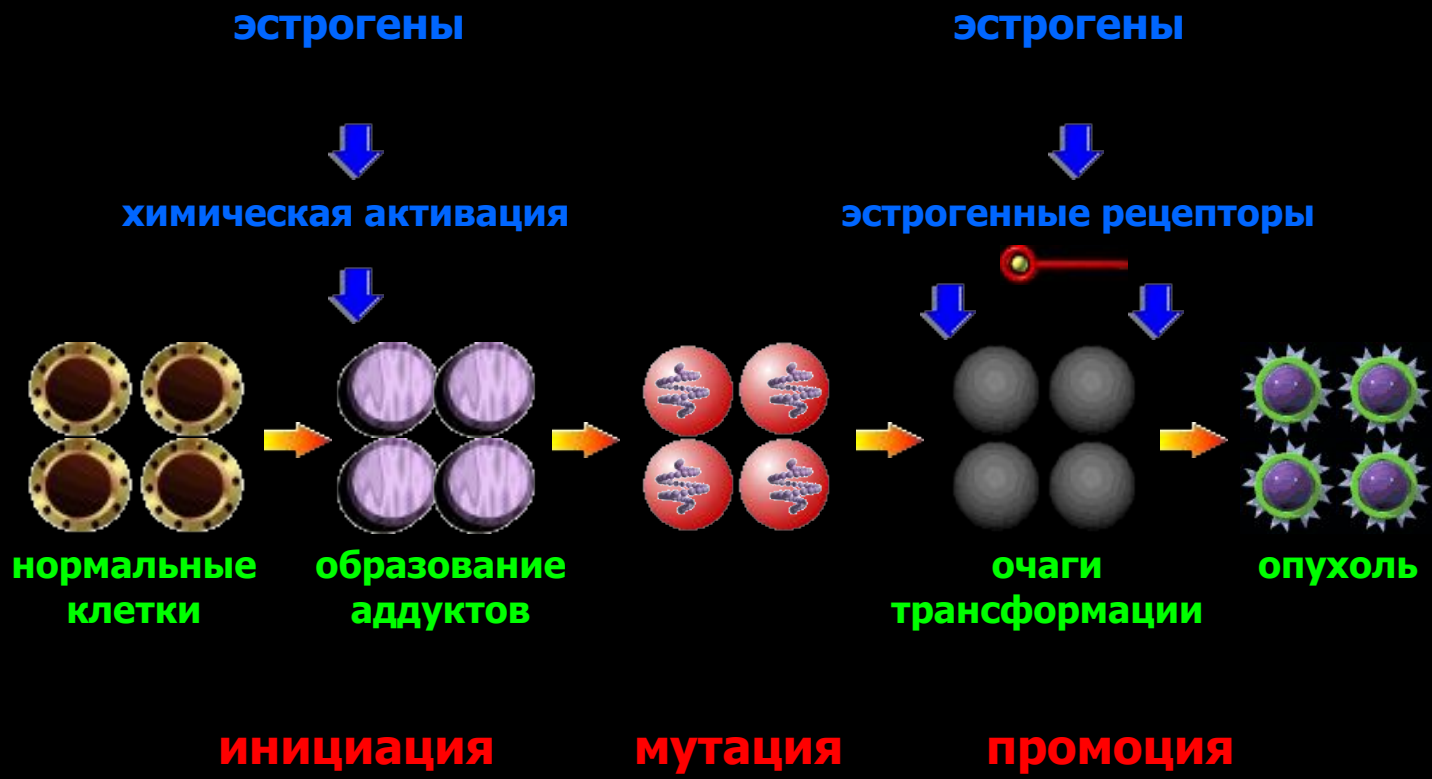


МИНЗДРАВ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ: КУРЕНИЕ ОПАСНО ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

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

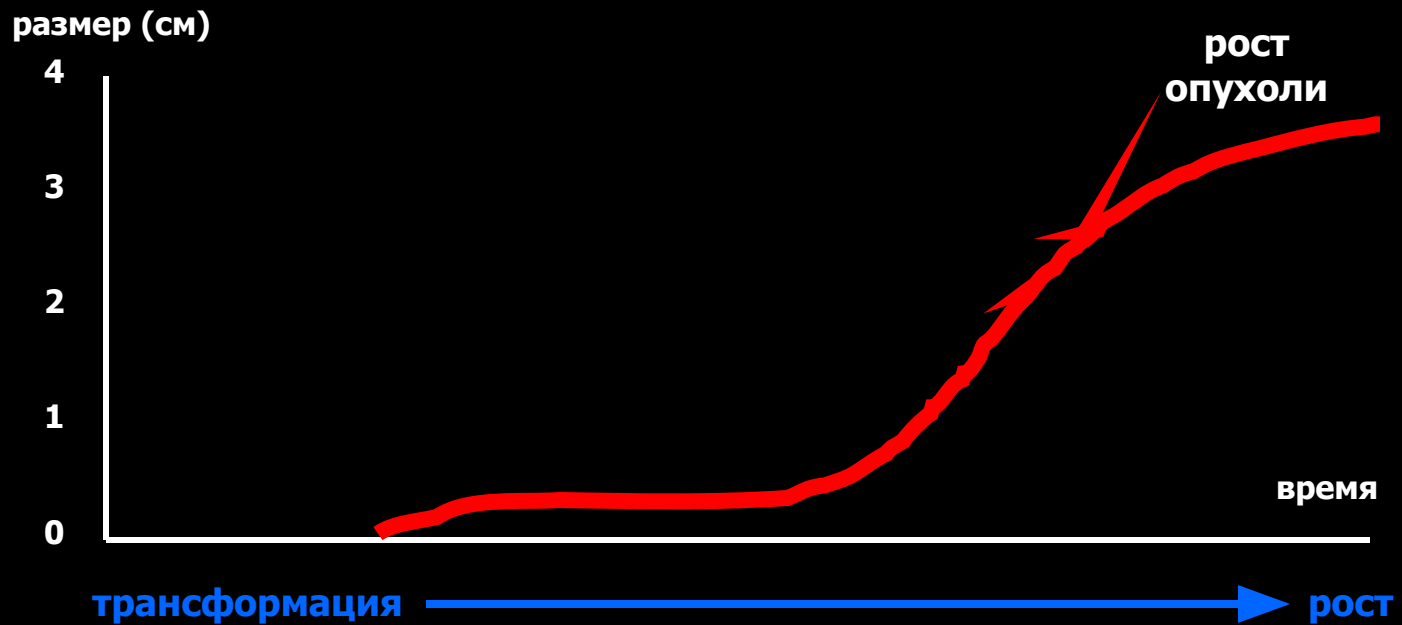
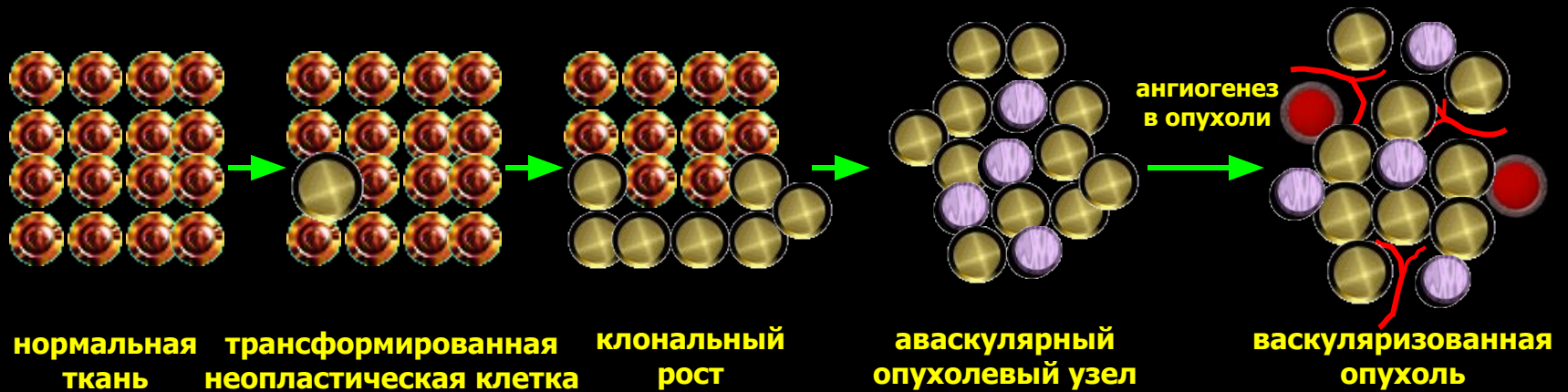


Предполагаемый механизм образования ДНК-повреждающих реактивных метаболитов в процессе обмена эстрогенов – эндогенный канцерогенез (по J.Liehr)



Благодаря ферментативным реакциям в тканях-мишенях (молочная железа, эндометрий) из классических эстрогенов образуются катехолэстрогены, причем в ходе метаболитических превращений возникают свободные радикалы, которые способны индуцировать образование других свободных радикалов, таких, например, как супероксидный анион и перекиси липидов, которые могут повреждать белки и ДНК.

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

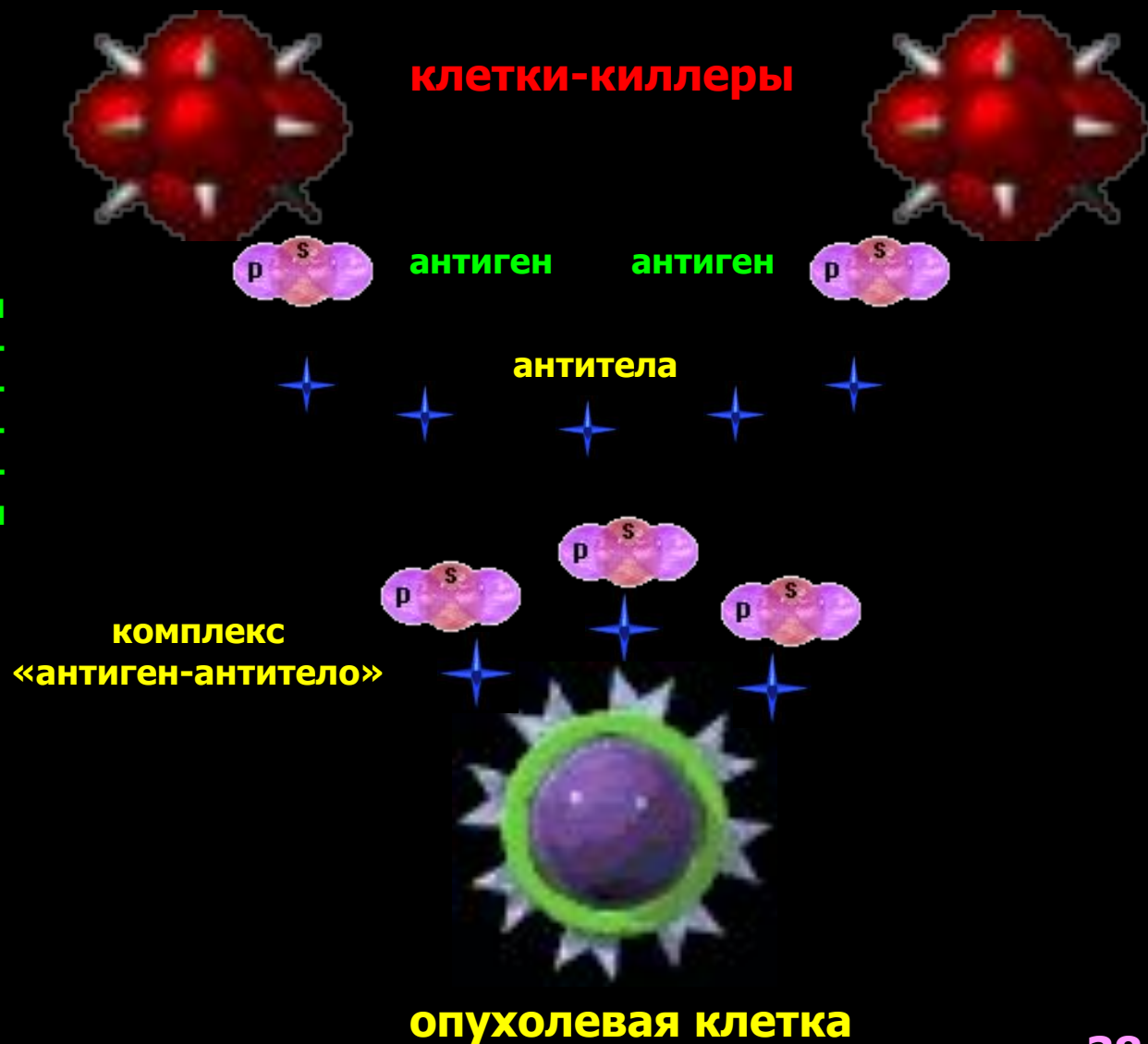


Механизм выхода злокачественной клетки из-под иммунного контроля



Реакция усиления (1)

Антиген или комплексы «антиген-антитело» образуют решетки – двойной барьер, что маскирует антигенные детерминанты клеток-мишеней и (или) рецепторы клеток-киллеров



Реакция усиления (2)

Блокада функций клеток - киллеров конкурирующими антителами, направленными против тех же антигенов клеток-мишеней, которые распознаются клетками-киллерами

клетки-киллеры



антитела




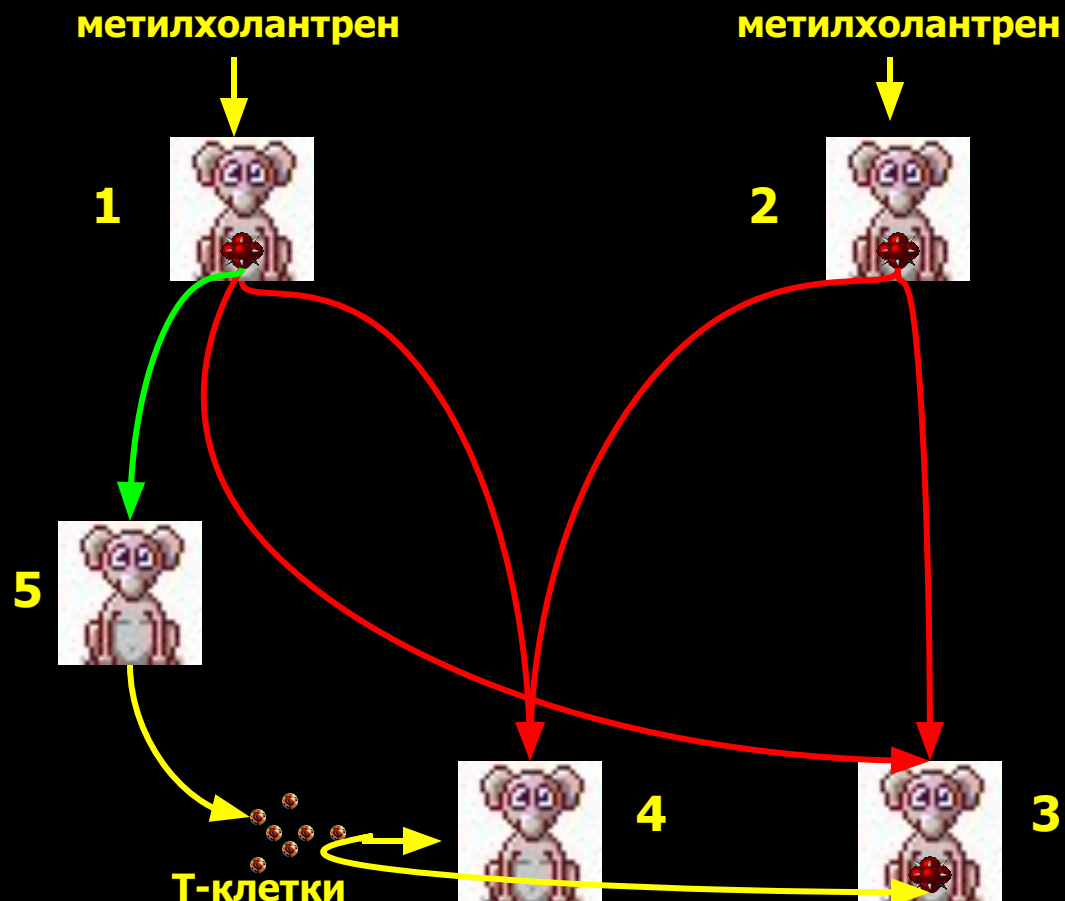
опухолевый антиген

опухолевая клетка

Участие T-клеток в специфическом подавлении опухолевого роста (по В.Г.Галактионову)

Трансплантация индуцированных метилхолантrenom опухолей от двух разных особей (1,2) в организм интактного реципиента (3,4) и одновременное введение T-клеток от одного из доноров, у которого опухоль после заражения не развилась (5), приводит к подавлению роста только тех опухолевых клеток, которые по специфичности соответствуют введенным T-клеткам (4). Опухоль второго донора (3) успешно развивается.

 — опухоль



Философия рака

«Если не понимать все буквально, то можно было бы сказать, что рак - это победа клеточного эгоизма над клеточным альтруизмом, принесение в жертву одной клетке интересов целого организма. Может быть, ненависть человечества к раку инту-итивно связана с тем, что при раке нарушаются как бы моральные нормы, регулирующие взаимоотно-шения организма и составляющих его клеток».

Л.Л.Киселев