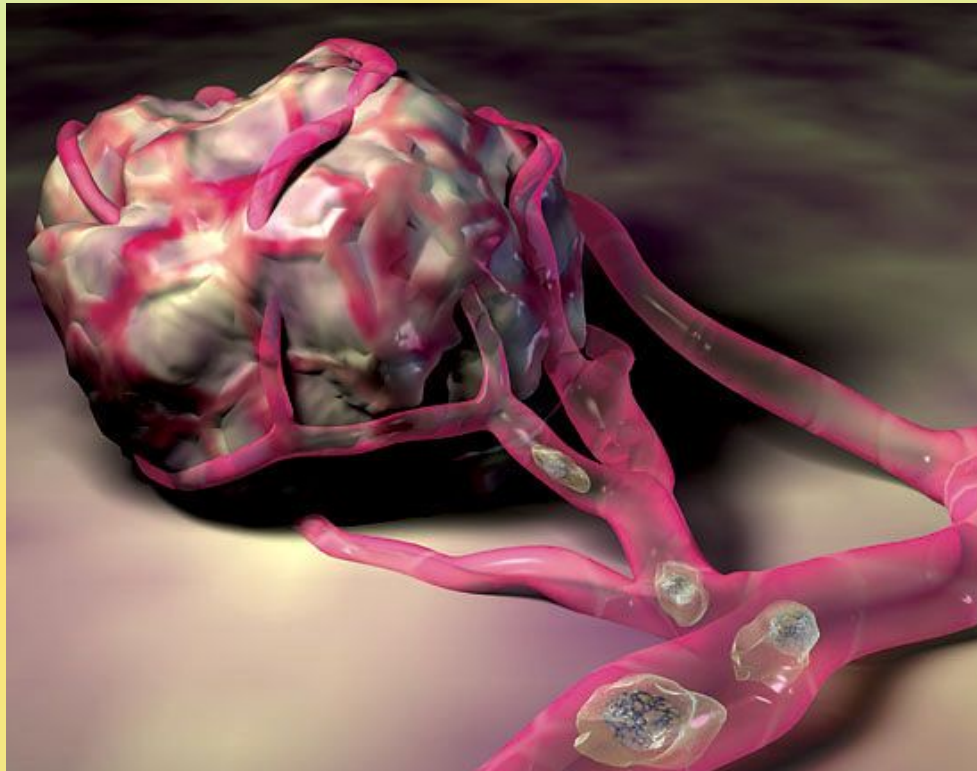


Стоматологический факультет,
2007/2008 учебный год

Патофизиология опухолевого роста





Определение опухолевого роста

Опухоль – типовой патологический процесс, представляющий собой патологическое разрастание ткани, не связанное с функцией органа, с наследственно закрепленной способностью к неограниченному, неконтролируемому росту



Определения опухолевого роста

Опухоль – это (+) ткань,
(-) дифференцировка, цитогенетически
закрепленные (*Л. М. Шабад*)

Опухоль – эксцесс роста автономного
характера (*М. Борст*)

Особенности опухолевого роста

1. **Бесконтрольность (автономность)**
2. **Беспредельность (бессмертие опухолевого клона)**
3. **Атипизм (клеточный, тканевой, биохимический, антигенный, функциональный)**
4. **Опухолевая прогрессия (от моноклональной к поликлональной)**

Сравнительная характеристика

доброкачественных и злокачественных опухолей

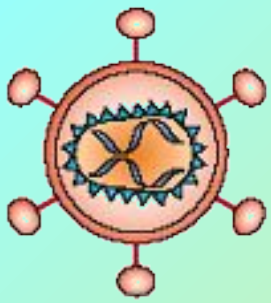
Критерий	Доброкачественные	Злокачественные
Поверхность	Гладкая, в капсуле	Неровная, без капсулы
Размер	Любой	Не могут быть очень большими
Скорость роста	Низкая	Высокая
Степень дифференцировки	Более высокая	Более низкая
Сосуды	Нормальные	Многочисленные, дефективные
Наличие некроза	Редко	Часто, наличие кровоизлияний
Метастазы	Нет	Типичны



Этиология опухолей (канцерогенные факторы)

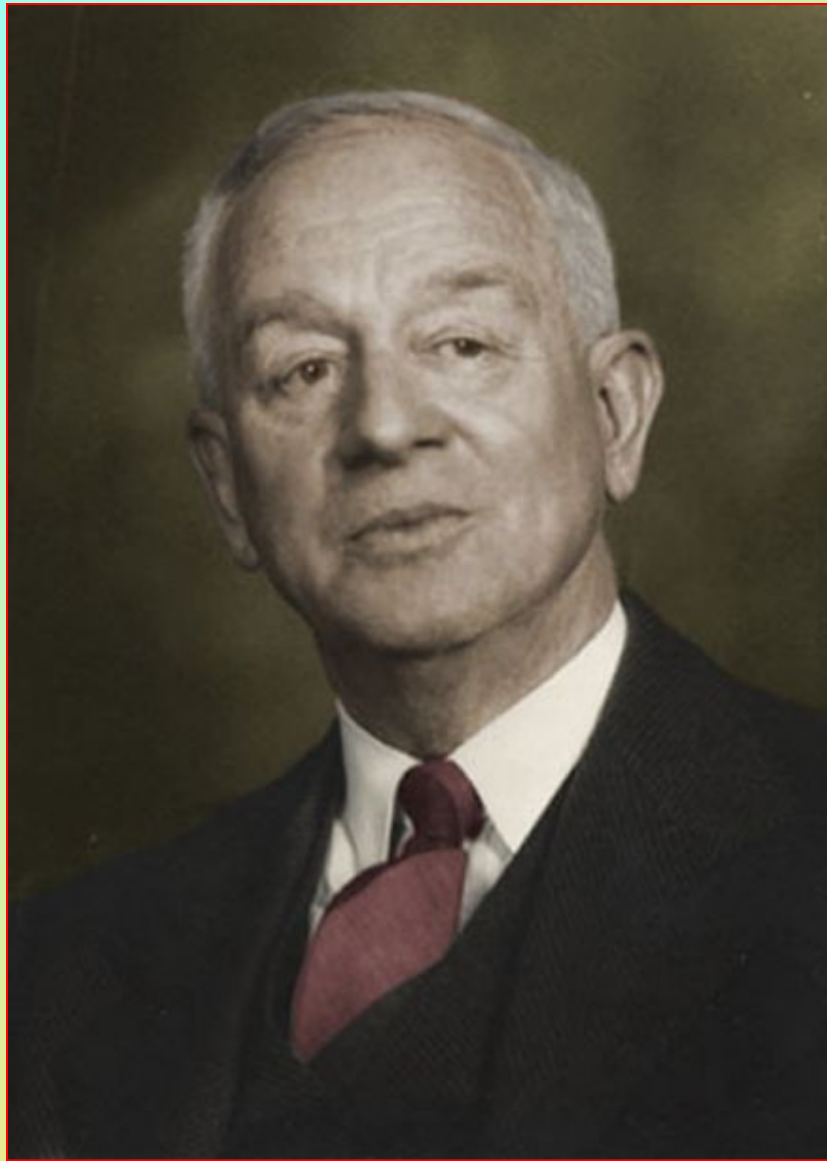


1. **Наследственные факторы (н-р, ретинобластома)**
2. **Физические факторы (ионизирующее излучение, ультрафиолет ...)**
3. **Химические факторы**
 - **генотоксические (мутации генов)**
 - **эпигенетические (влияние на цитоплазматические структуры)**
4. **Биологические факторы (вирусы)**



Исторические вехи в изучении вирусного канцерогенеза

- 1908 – Эллерман и Банг (Ellerman, Bang): перевивка лейкоза кур с помощью фильтрата опухолевого материала
- 1911 – Раус (Rous): перевивка куриной саркомы с помощью экстрактов из опухолевых клеток
- 1933 – Шоуп (Shope): открытие вируса папилломы у кроликов
- 1936 – Биттнер (Bittner): открытие роли «фактора молока» (вируса Биттнера) в возникновении рака у мышей



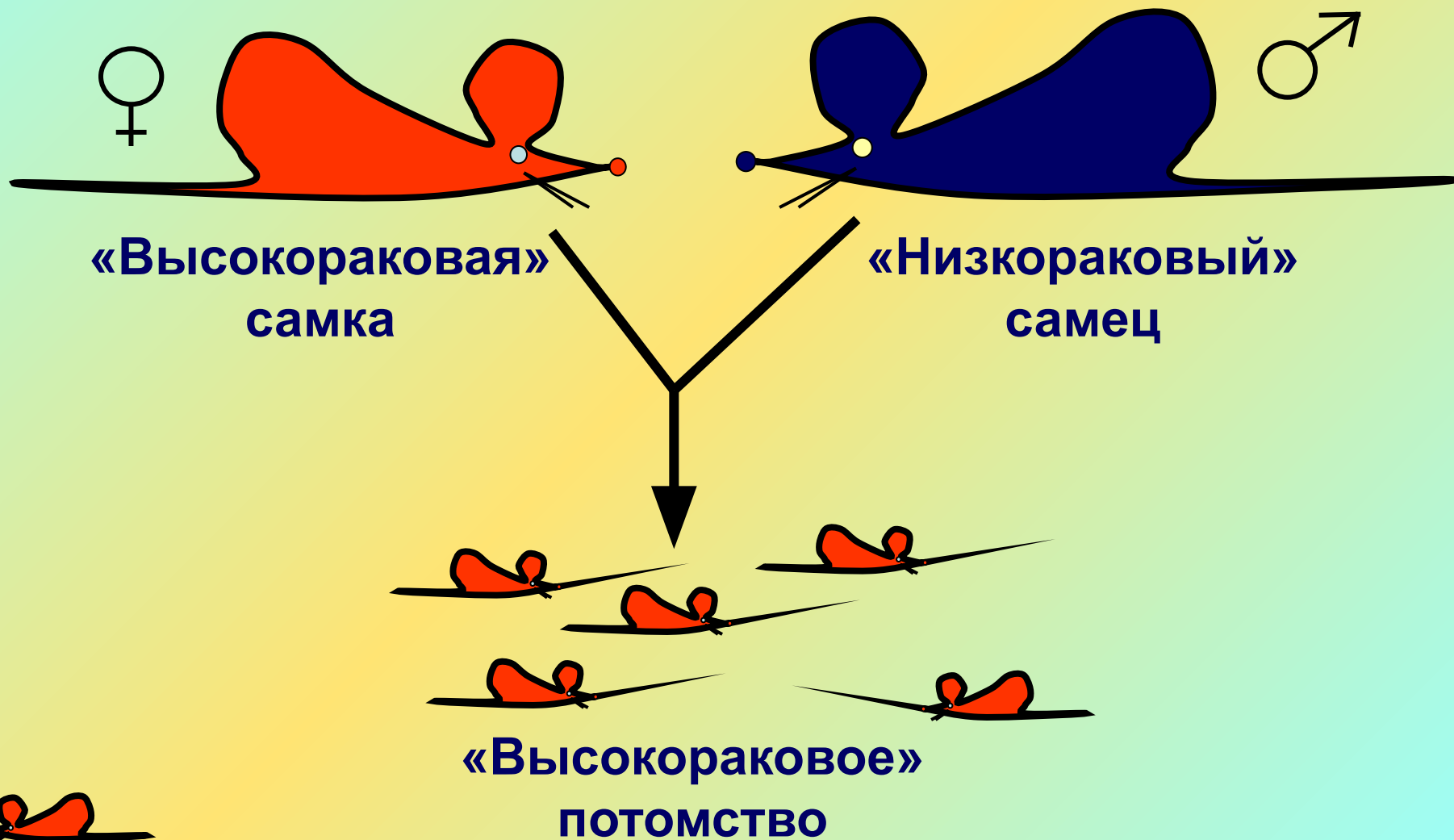
R. Rous (1879-1970)

«Нобелевскую премию может получить практически каждый ученый. Главное – как можно дольше прожить или, лучше, быть бессмертным»

Удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1966 году за работу, опубликованную в 1911 году

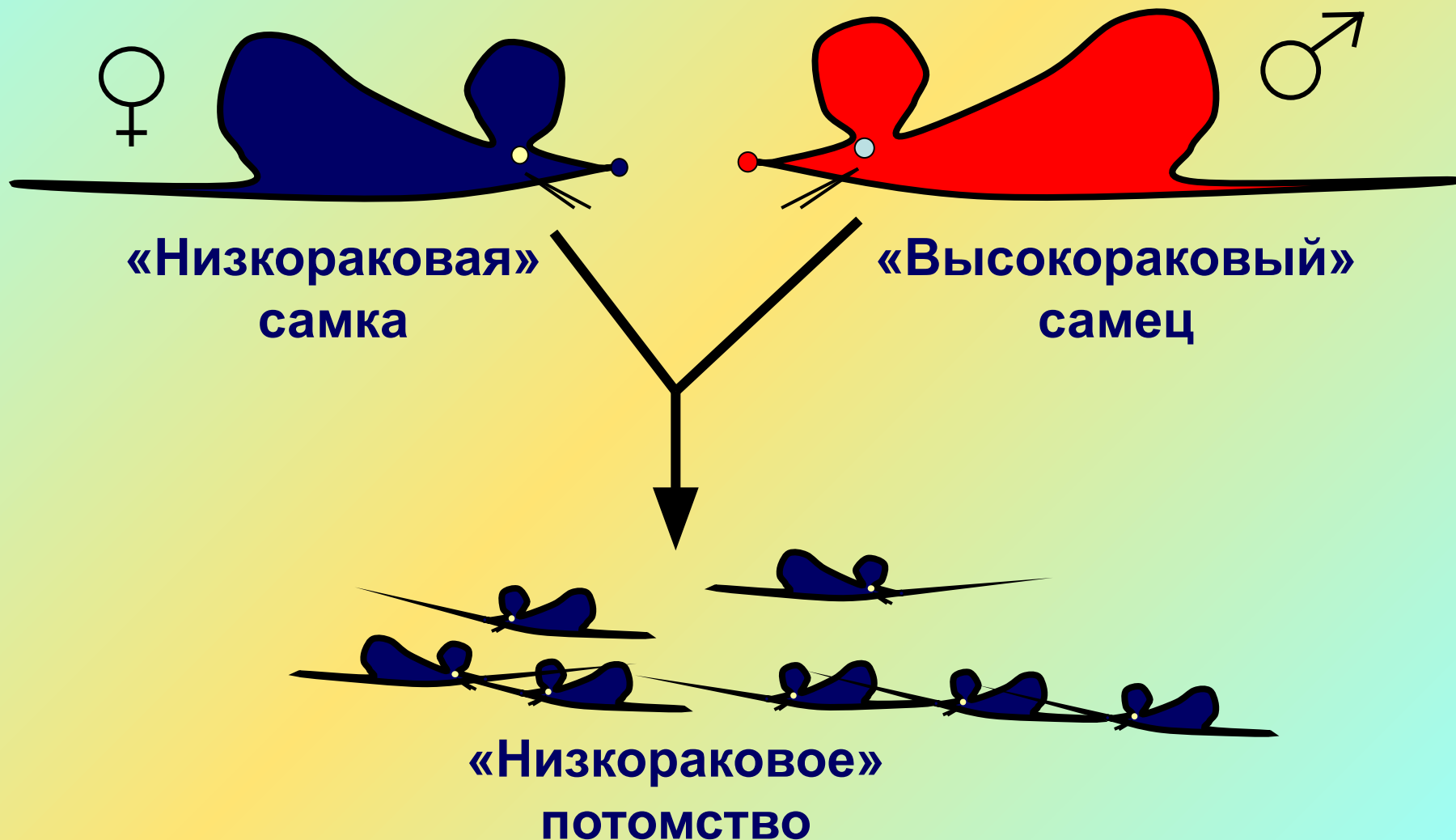
Роль «фактора молока» в развитии рака молочной железы у мышей (1)

(эксперименты J. J. Bittner, 1936)



Роль «фактора молока» в развитии рака молочной железы у мышей (2)

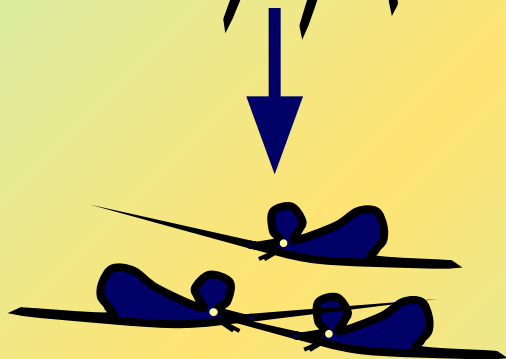
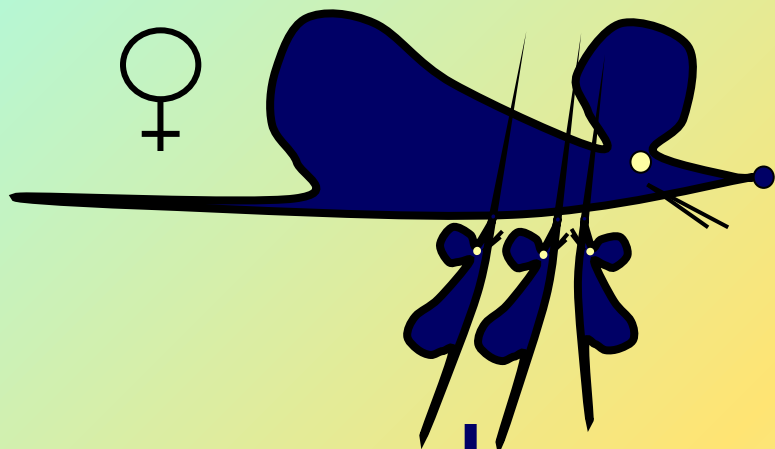
(эксперименты J. J. Bittner, 1936)



Роль «фактора молока» в развитии рака молочной железы у мышей (3)

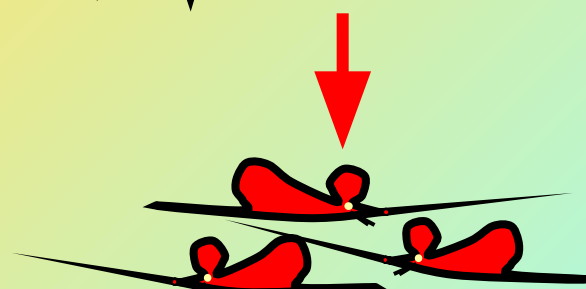
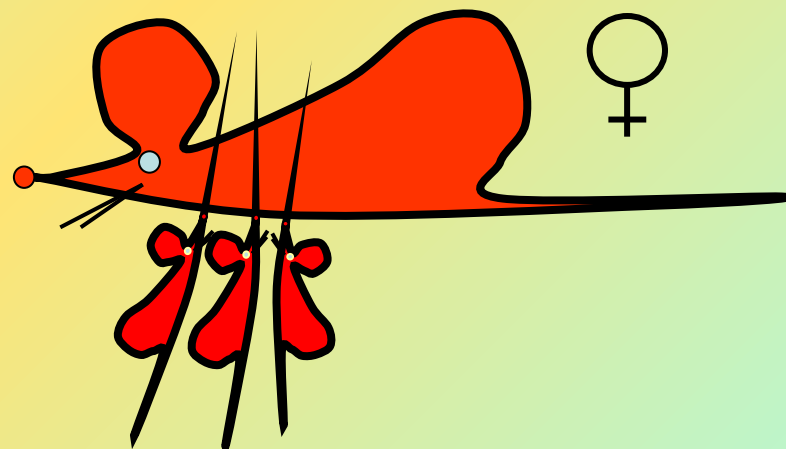
(эксперименты J. J. Bittner, 1936)

«Низкораковая» самка



«Низкораковое»
ПОТОМСТВО

«Высокораковая» самка

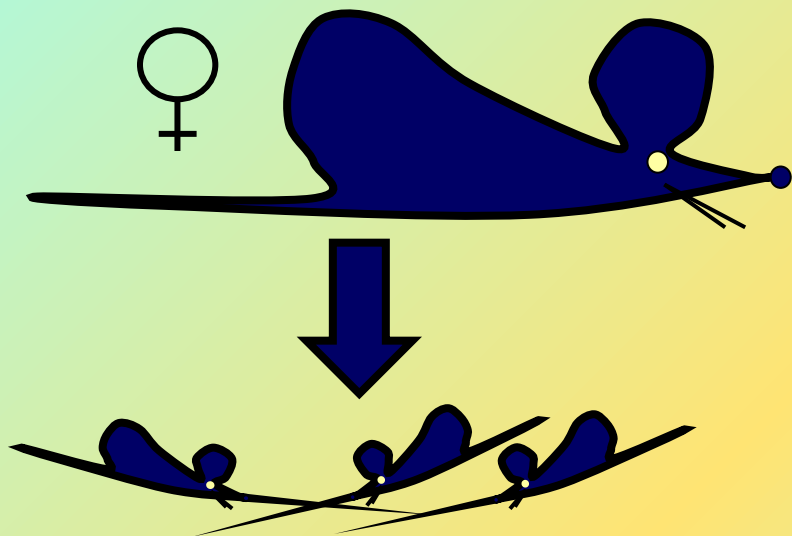


«Высокораковое»
ПОТОМСТВО

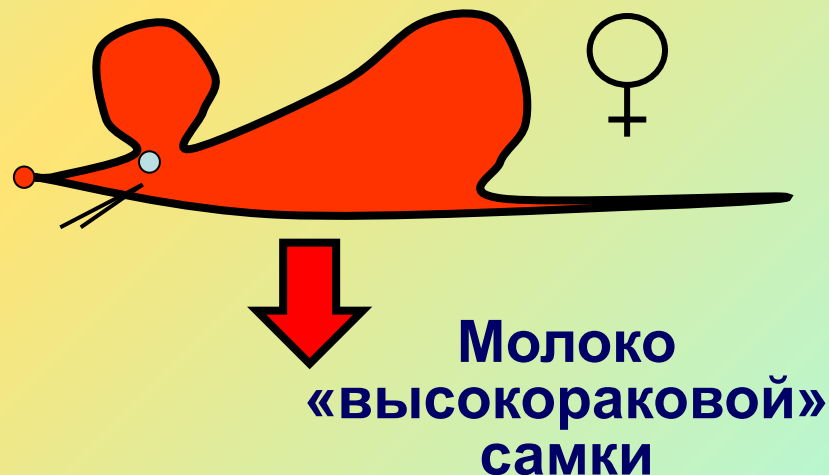
Роль «фактора молока» в развитии рака молочной железы у мышей (4)

(эксперименты J. J. Bittner, 1936)

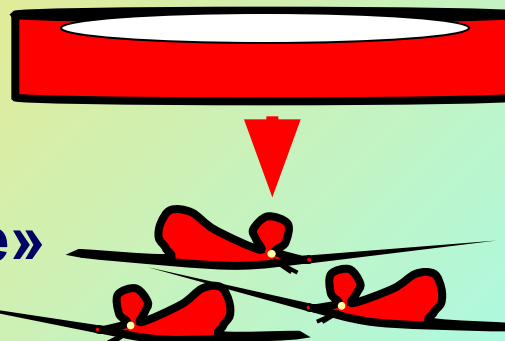
«Низкоракочная» самка



«Высокоракочная» самка



«Высокоракочное»
ПОТОМСТВО





Классификация химических канцерогенов



1. Экзогенные:

1.1. Неорганические: тяжелые металлы (As, Ni, Cr, Fe), асбест

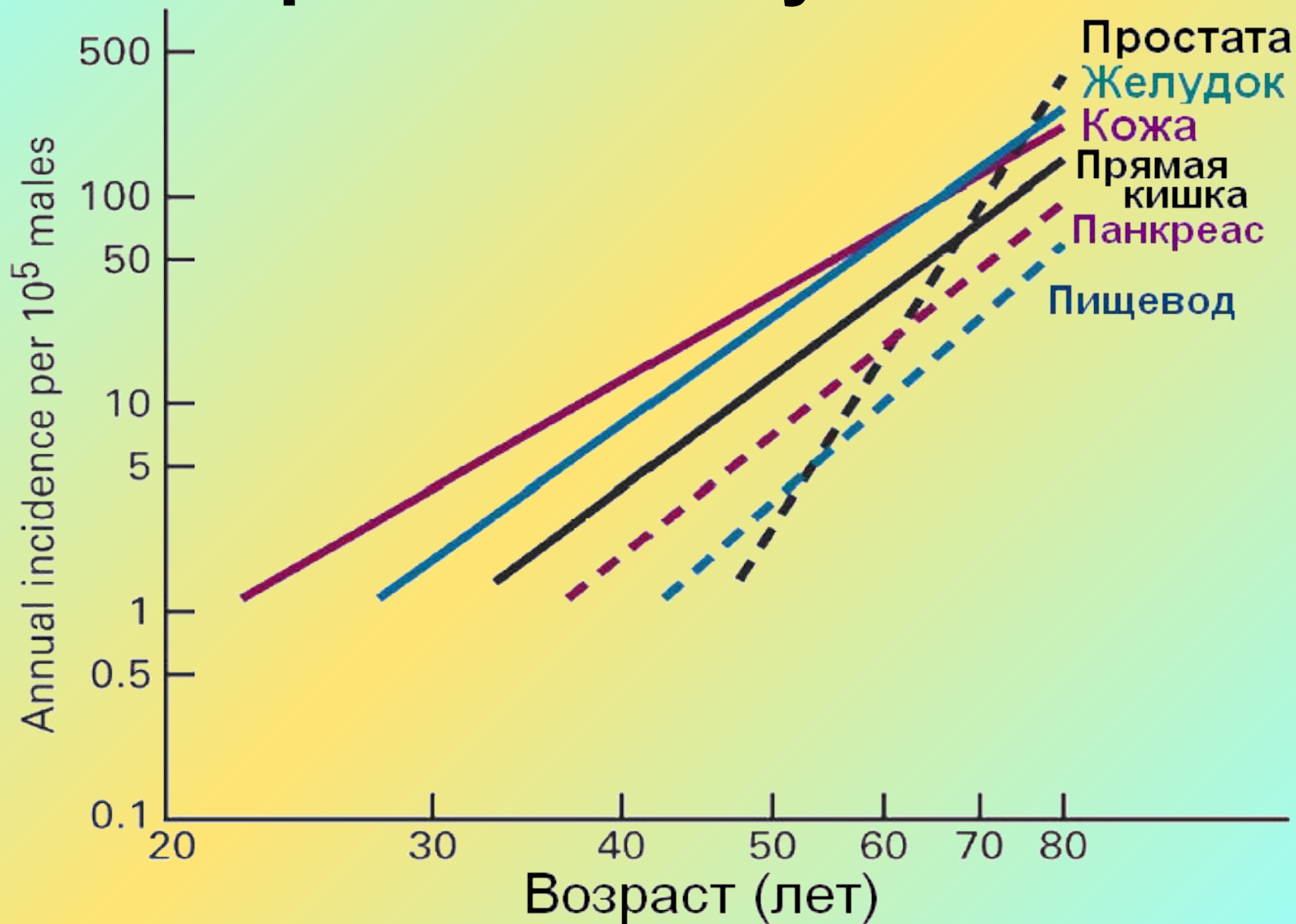
1.2. Органические:

1.2.1. Ароматические: полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), ароматические амины, бензол

1.2.2. Алифатические: нитрозосоединения, цитостатики, афлатоксин

2. Эндогенные: эстрогены, желчные кислоты, холестерин

Роль возраста в развитии опухолей





Патогенез опухолевого роста

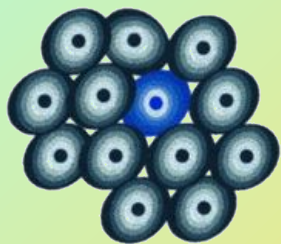


1. Гиперэкспрессия онкогенов
2. Дефицит антионкогенов
3. Нарушения регуляции апоптоза

Стадии опухолевого роста

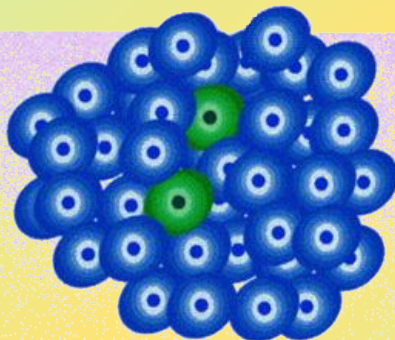
Инициация

Онкогенные
мутации



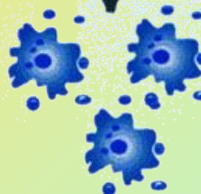
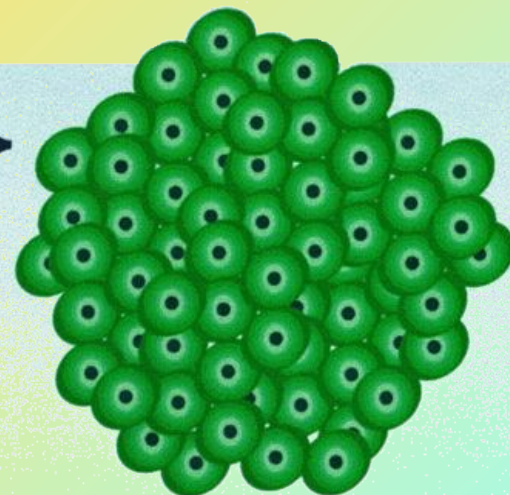
Промоция

Фенотипические изменения
и начало роста



Опухолевая прогрессия

Естественный отбор
наиболее злокачественных клеток



Гипоксия

Нарушение регуляции

Невозможность прикрепления

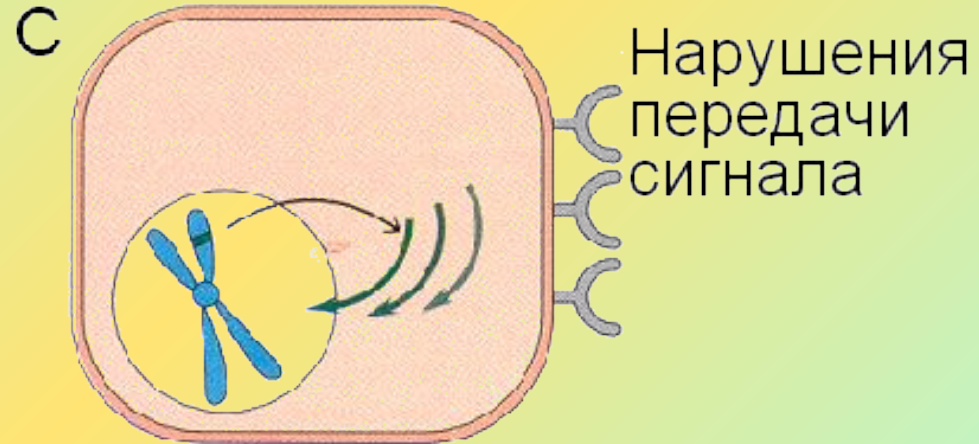


Типы онкогенов



1. Факторы роста
2. Рецепторы к факторам роста
3. Белки внутриклеточной сигнализации
4. Регуляторные ядерные белки

Типы онкогенов





Примеры онкогенов



Кодирующие факторы роста

Трансформирующий фактор роста α

Тромбоцитарный фактор роста

hst-1, int-2 – факторы роста фибробластов

Кодирующие рецепторы к факторам роста

erb-B – рецепторы к эпидермальному факторы роста

Кодирующие белки-посредники передачи сигнала

ras - онкоген (30 – 40% больных)

Кодирующие белки, участвующие в транскрипции и репликации ДНК

c-myc, c-fos, c-jun – онкогены (гены раннего ответа, у 20 – 40% больных)



Антионкогены (гены супрессии опухолевого роста)



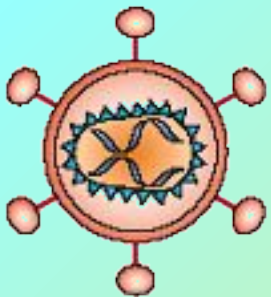
- Rb1 – кодирует белок-регулятор транскрипции ДНК
- NF-1 – кодирует белок активирующий ГТФазу
- DDC – кодирует белки, регулирующие межклеточные контакты (кадгерины)
- APC – кодирует белок, прикрепляющийся к β -катенину

Гены общего контроля

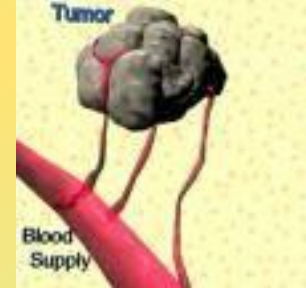
- BRCA-1, BRCA-2 – контроль репарации двойных разрывов в ДНК
- p53 – ядерный фосфопротеин p53 (30 – 70% больных), стимулирует апоптоз
- p16 – контроль клеточного цикла (80% больных)

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки ротовой полости





Вирусный канцерогенез



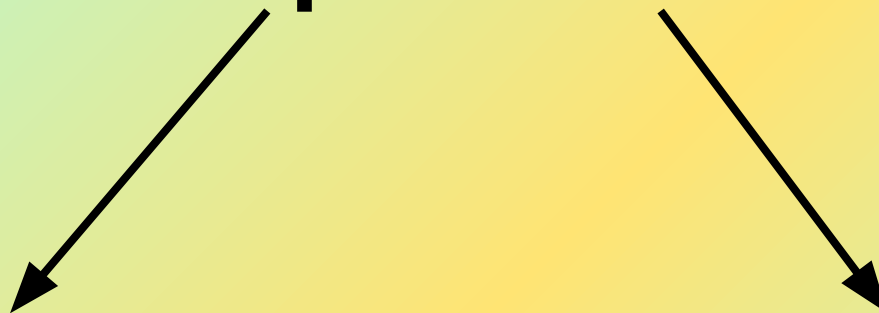
В процессе интеграции в геном хозяина вирусы могут активировать клеточные онкогены

Онкогенные вирусы:

- ДНК-содержащие: герпесвирусы вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта); вирус герпеса 2 типа (рак шейки матки); вирус гепатита В (гепатоцеллюлярная карцинома); папилломавирусы (различные доброкачественные и злокачественные папилломатозные опухоли)
- РНК-содержащие (обратная транскриптаза): вирус человеческого Т-клеточного лейкоза(HTLV)



Влияние опухоли на организм



Местное

н-р, кишечная непроходимость, дыхательная недостаточность и т. д.

Системное

паранеопластические синдромы (н-р, кахексия, анемия); не зависят от локализации опухоли



Системное влияние опухоли на организм (паранеопластические синдромы)



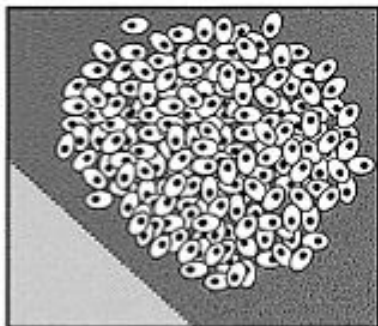
1. Раковая кахексия
2. Изменения в системе крови: анемия или эритроцитоз, лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения, гиперкоагуляция
3. Эндокринные расстройства: синдром Кушинга, карциноидный синдром, гиперкальциемия
4. Неврологические расстройства (н-р, миастения)
5. Кожные (дерматологические) расстройства



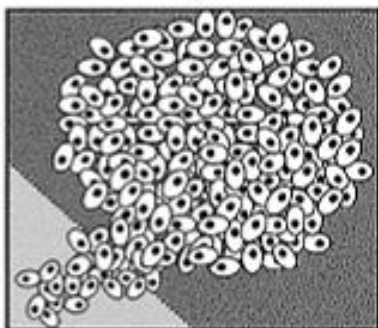
Метастатический каскад (стадии гематогенного метастазирования)



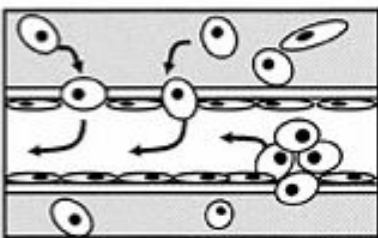
Начальный
рост
опухоли



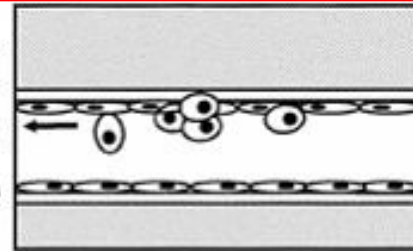
Локальная
инвазия



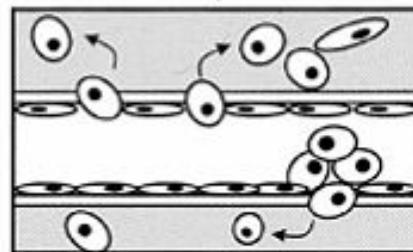
Интравазация



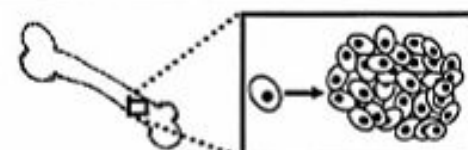
Выживание и
транспорт в
кровотоке



Экстравазация



Пролиферация



continued growth into
overt metastasis



*Metastatic
colonization*

Патогенез раковой кахексии

Анорексия и
уменьшение
потребления пищи



Раковая кахексия:

- Понижение массы тела
- Мышечная слабость
- Выраженная утомляемость



Повышенное
потребление
опухолью субстратов



Увеличенное
образование цитокинов
(ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6)

**Синдром Труссо –
мигрирующий
флеботромбоз как
признак рака
внутренних
органов**



**Арман Труссо
(1801-1867)**



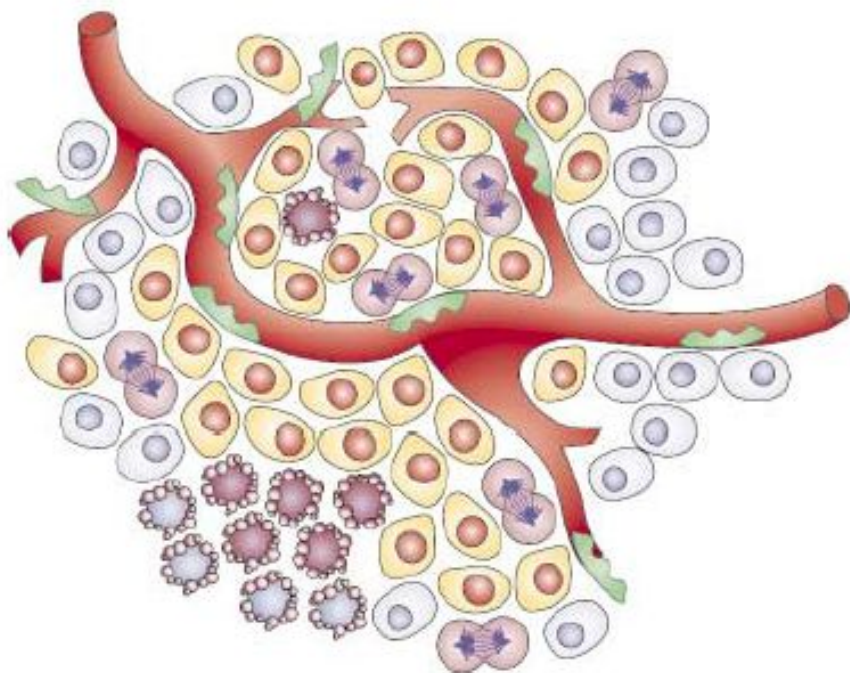


Пути метастазирования злокачественных опухолей

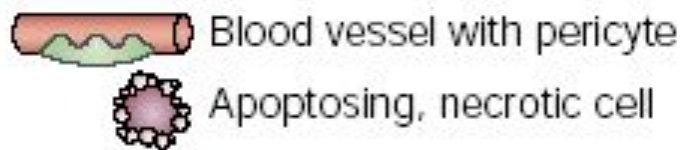
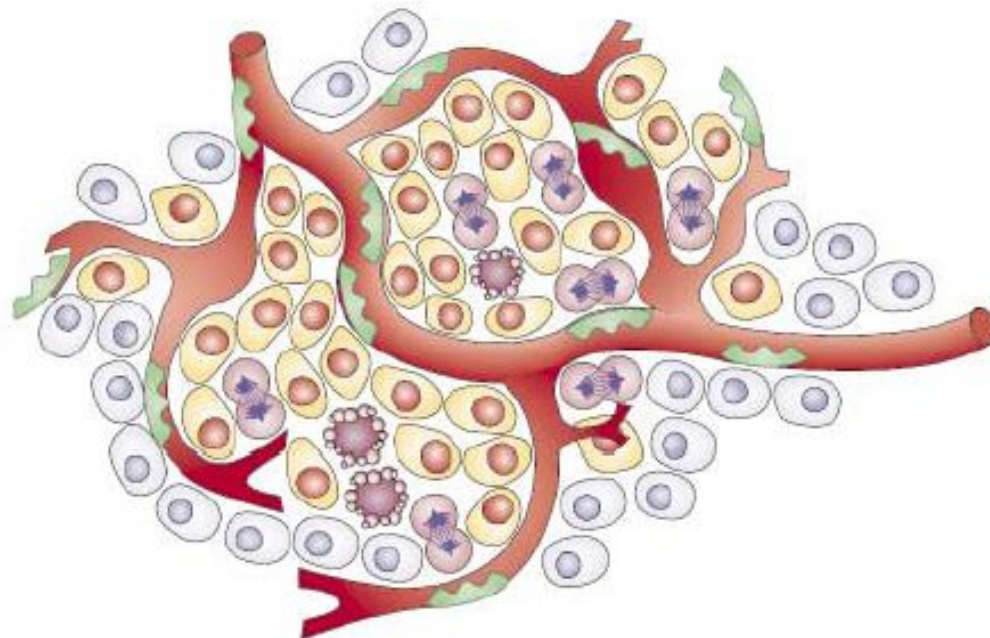
1. Лимфогенный (в регионарные лимфоузлы)
2. Через интерстициальную жидкость (в соседние органы и ткани)
3. Гематогенный (отдаленные метастазы)

Опухолевый ангиогенез как условие метастазирования (II)

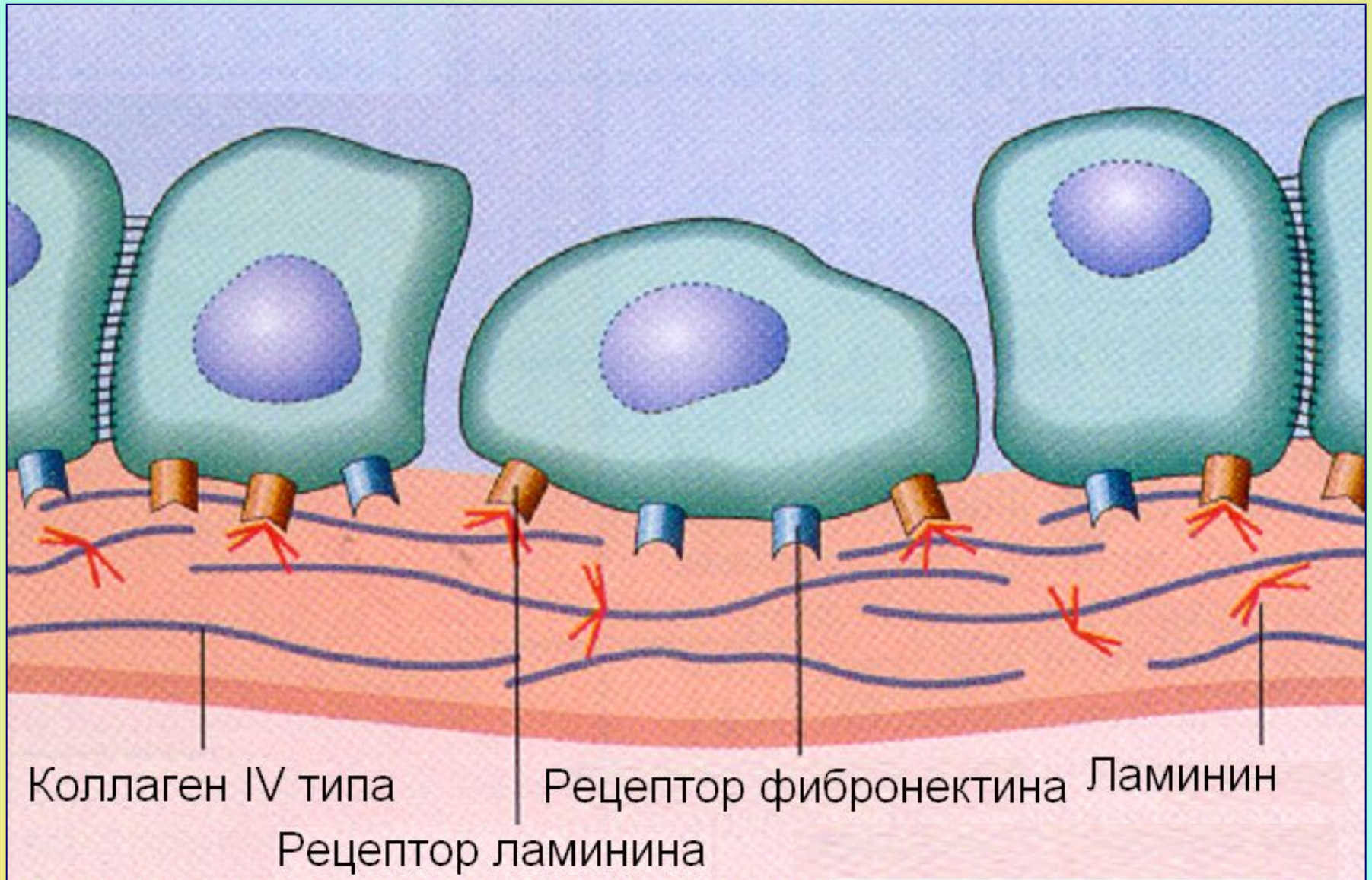
d Continuous sprouting;
new vessel formation and maturation;
recruitment of perivascular cells



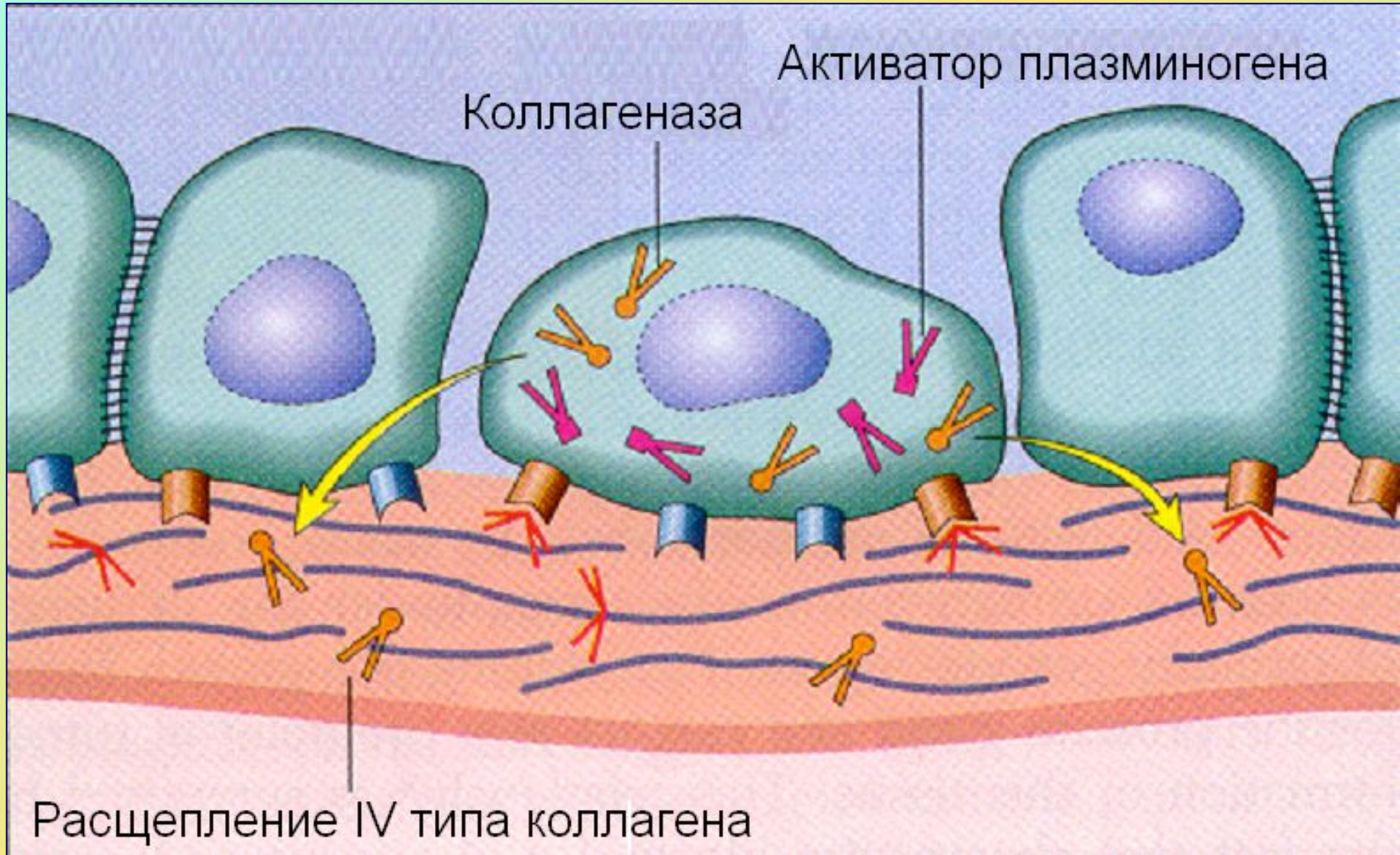
e Tumour vasculature



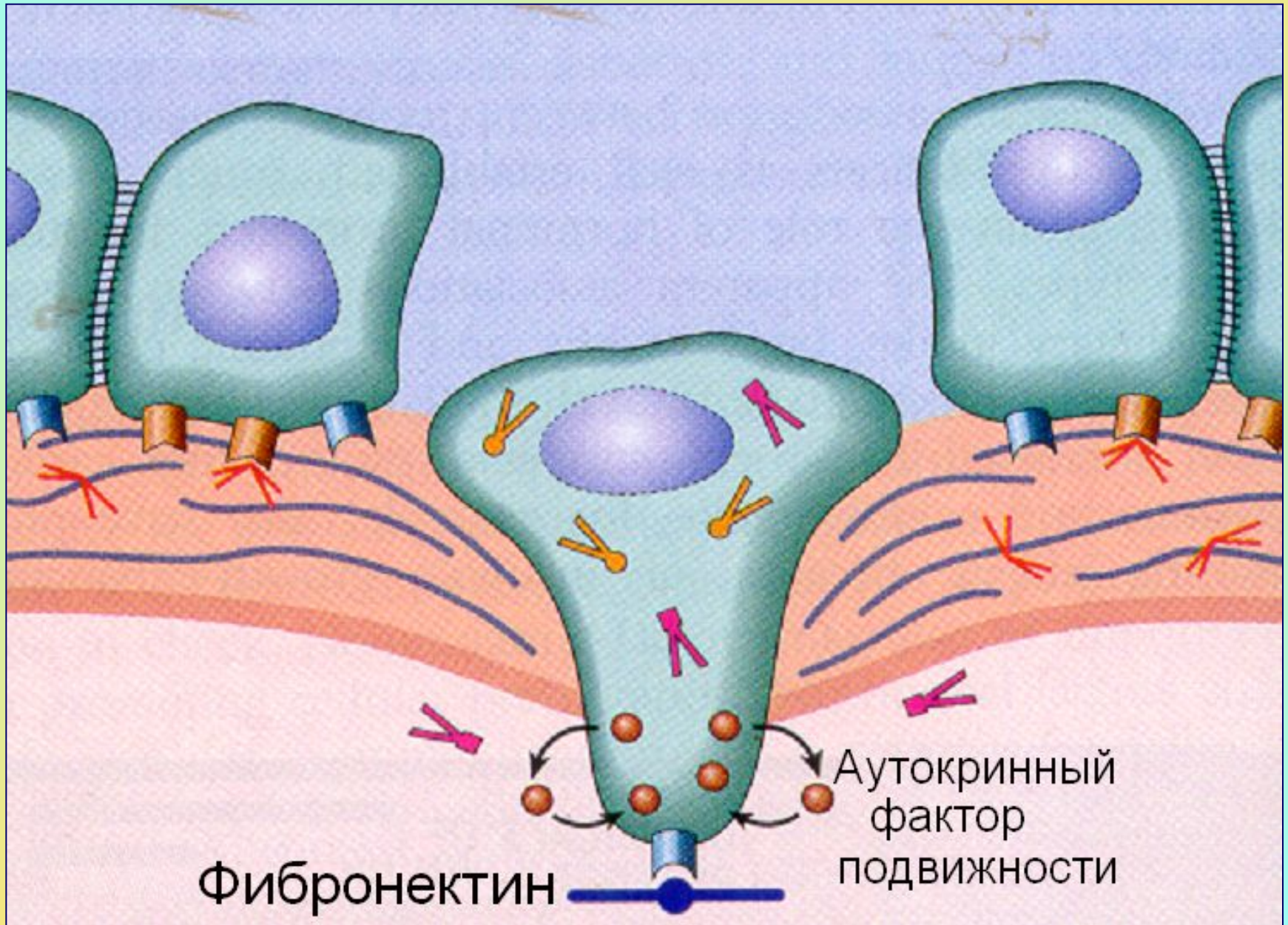
Инвазия опухоли: прикрепление



Инвазия опухоли: деградация базальной мембраны



Инвазия опухоли: миграция





Экспериментальные модели опухолевого роста



**Мстислав Александрович
Новинский (1841-1914)**

1. Трансплантация (перевивка) опухоли:
первая в мире трансплантация злокачественной опухоли от взрослой собаки щенку (Новинский, 1867)



Экспериментальные модели опухолевого роста



2. Индукция опухолей:

- вирусный канцерогенез;
- химический канцерогенез

3. Эксплантация опухолей: изучение свойств опухоли in vitro

4. Выведение высококорактовых линий ЖИВОТНЫХ