

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Рак – это победа клеточного эгоизма над клеточным альтруизмом

План

- 1) Введение
- 2) Этиология канцерогенеза
- 3) Канцерогенез
- 4) Атипизм опухолевых клеток

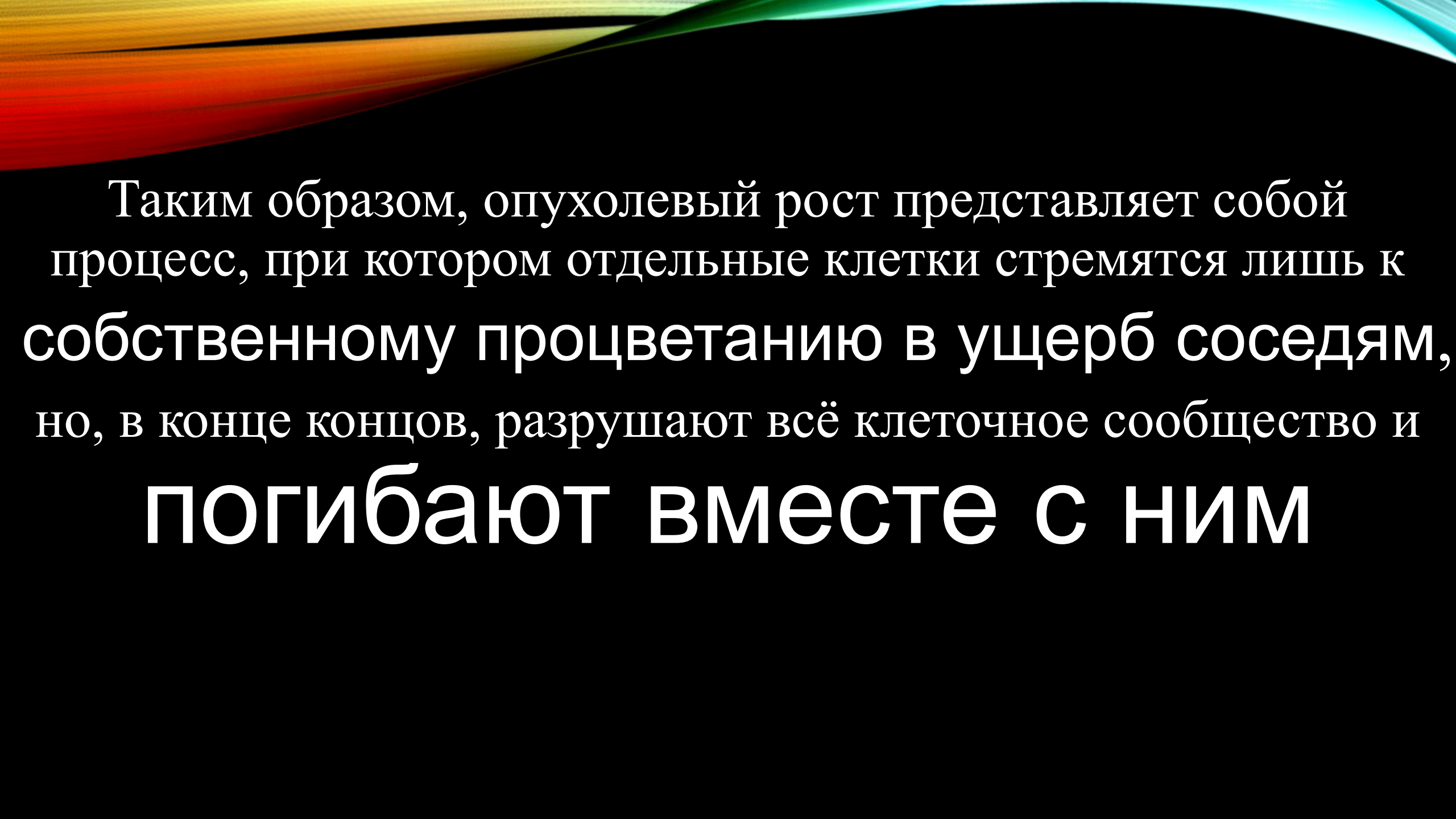
ВВЕДЕНИЕ



Здоровый организм представляет собой сообщество клеток, объединённых совместной деятельностью в конгломераты. В организме преобладание альтруистических тенденций над конкуренцией является правилом для всех типов клеток. Согласно этому правилу любые соматические клетки обречены на умирание без потомства, однако самим своим существованием они обеспечивают сохранение половых клеток-единственных, кто имеет шанс выжить и продолжить себя в потомстве.

В отличие от свободноживущих клеток (например, бактерий) между которыми происходит постоянная конкуренция в борьбе за выживание, клетки многоклеточного организма обречены на сотрудничество. В этой ситуации любая мутация, которая порождает отход от альтруистического поведения у отдельных членов клеточного сообщества, ставит под угрозу само его существование.





Таким образом, опухолевый рост представляет собой процесс, при котором отдельные клетки стремятся лишь к собственному процветанию в ущерб соседям, но, в конце концов, разрушают всё клеточное сообщество и

ПОГИБАЮТ ВМЕСТЕ С НИМ

ЭТИОЛОГИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Причиной канцерогенеза являются этиологические факторы:

- 1) Главные
- 2) Предрасполагающие
- 3) Способствующие

Главные этиологические факторы- канцерогены



СВОЙСТВА КАНЦЕРОГЕНОВ

- 1) Мутагенность
- 2) Способность проникать через внешние и внутренние барьеры организма
- 3) Субпороговых канцерогенных доз не существует
- 4) Действие канцерогенов необратимо
- 5) Для канцерогенов характерен эффект суммации и кумуляции

КАНЦЕРОГЕНЫ:

1) Экзогенные:

а) физические

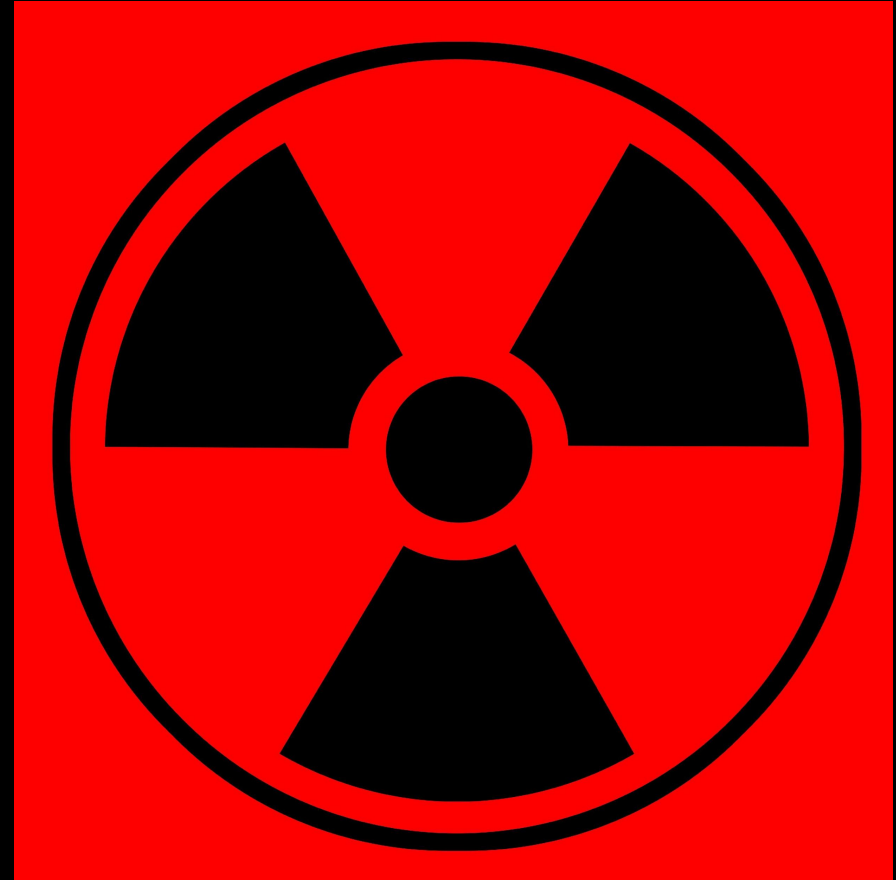
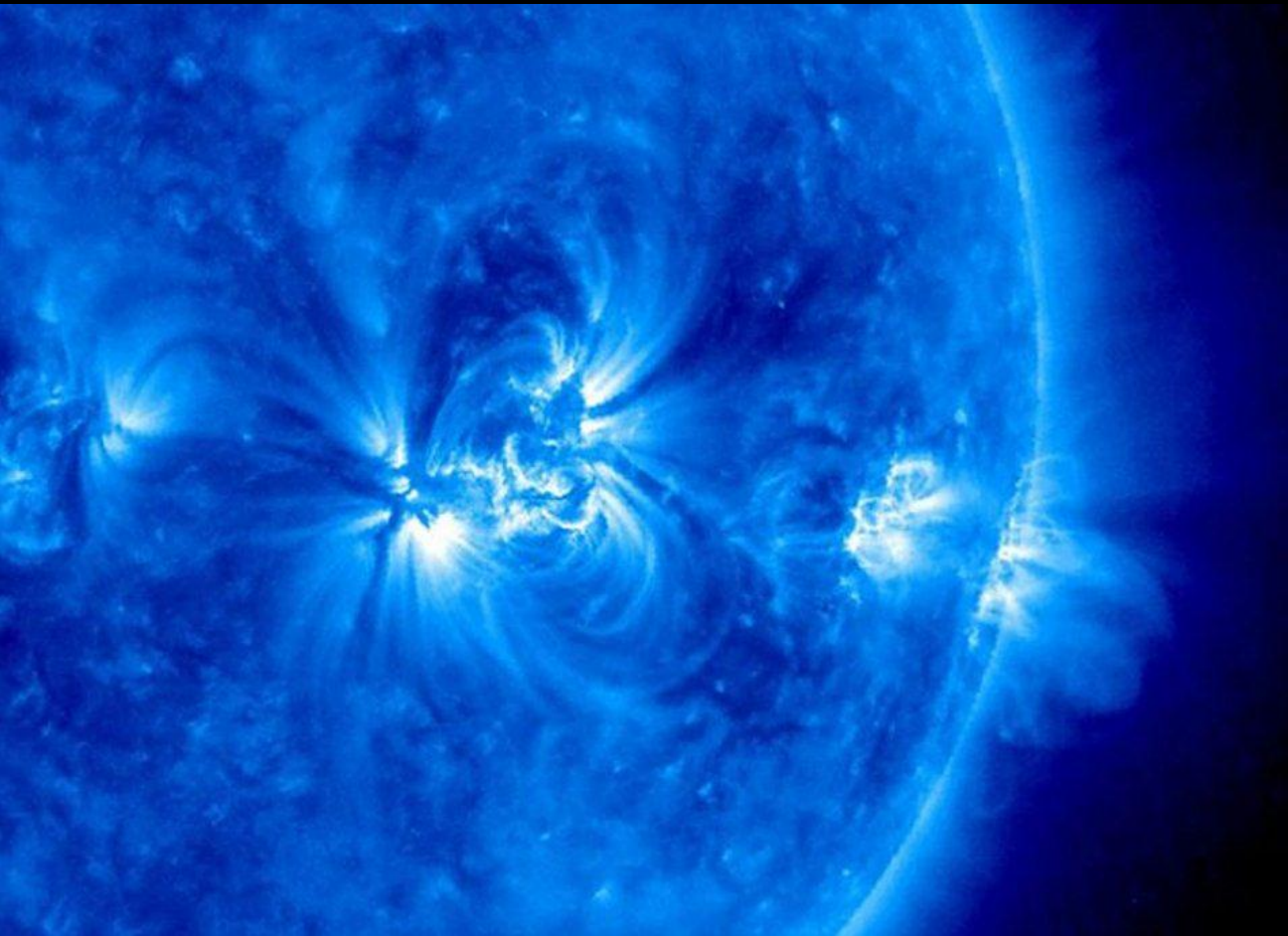
б) химические

в) биологические

2) Эндогенные

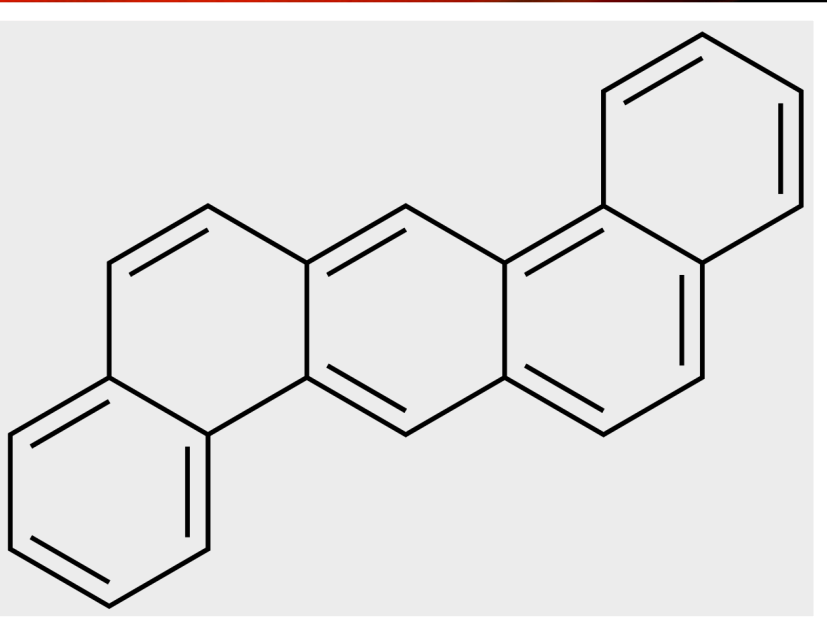
ФИЗИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

Ультрафиолетовое излучение

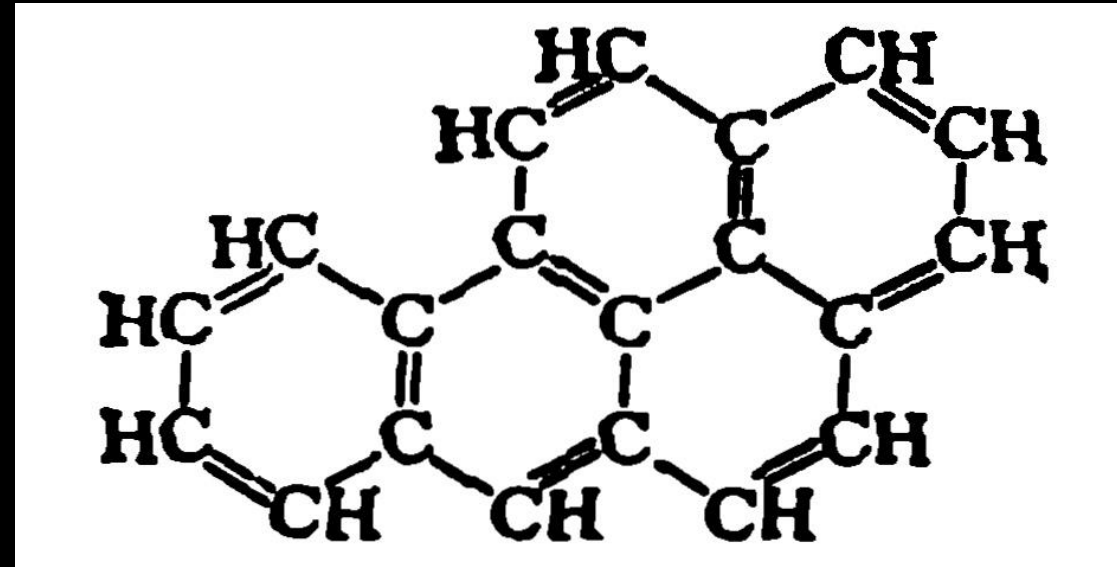


Ионизирующая радиация

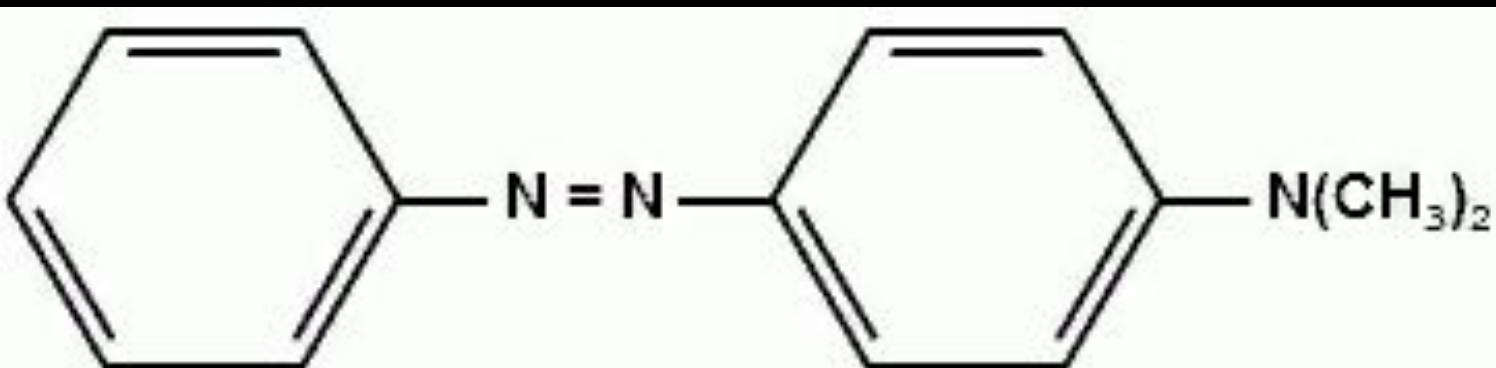
ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ



Дибензантрацен

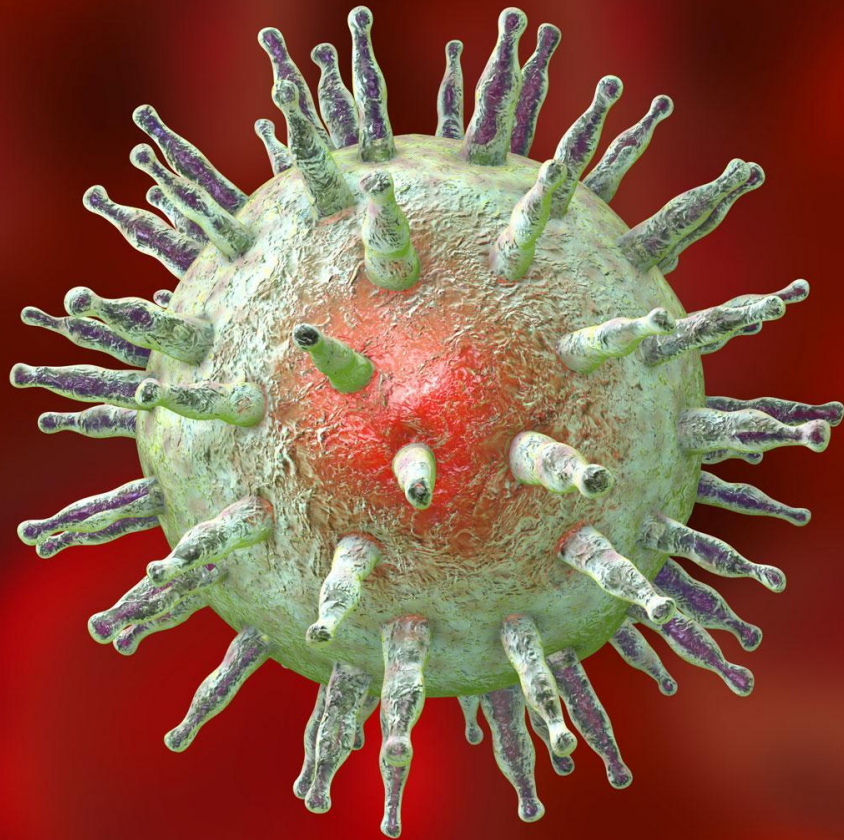


Бензапирен

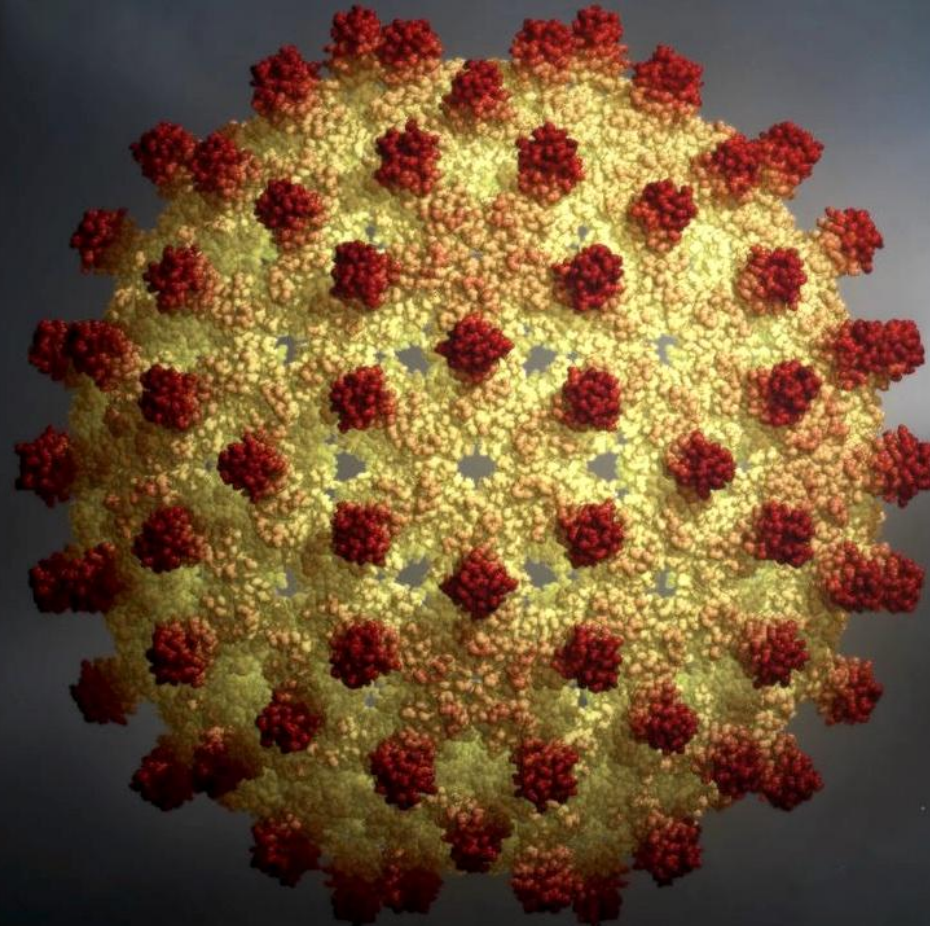


Диметиламиноазобензол

БИОЛОГИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ



Вирус Эпштейна-Барр



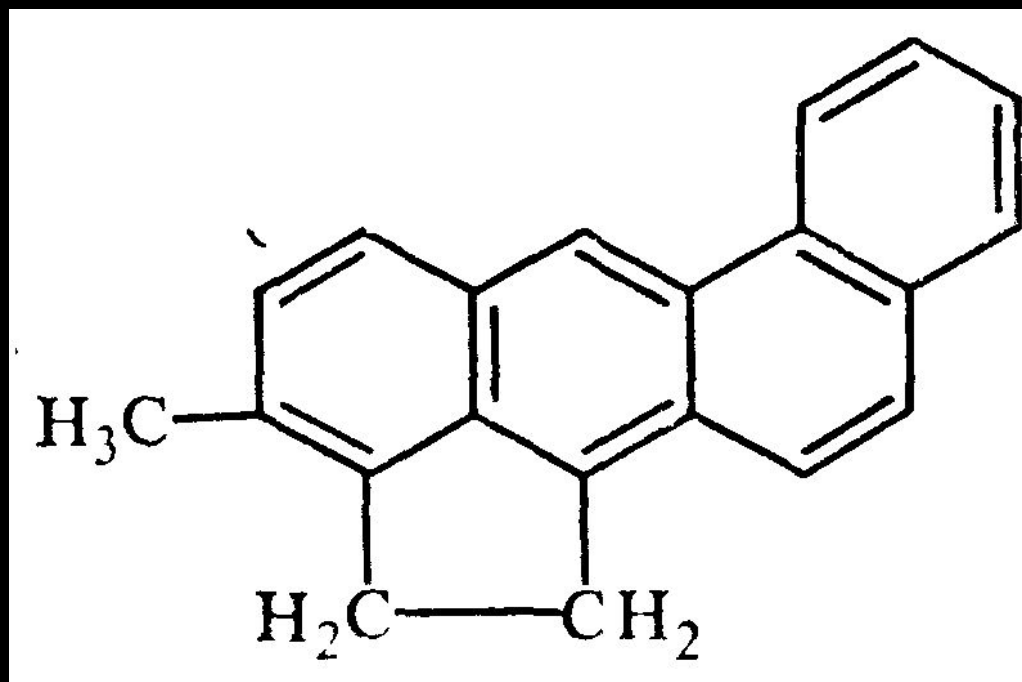
Вирус гепатита В

ЭНДОГЕННЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- 1) Желчные кислоты
- 2) Витамин D
- 3) Холестерин
- 4) Половые гормоны

Эти вещества могут спровоцировать опухолевую трансформацию лишь в случае нарушения обмена веществ.

Например: в ходе патологического метаболизма из желчных кислот образуется метилхолантрен (накапливаясь в предстательной железе, он вызывает рак простаты).



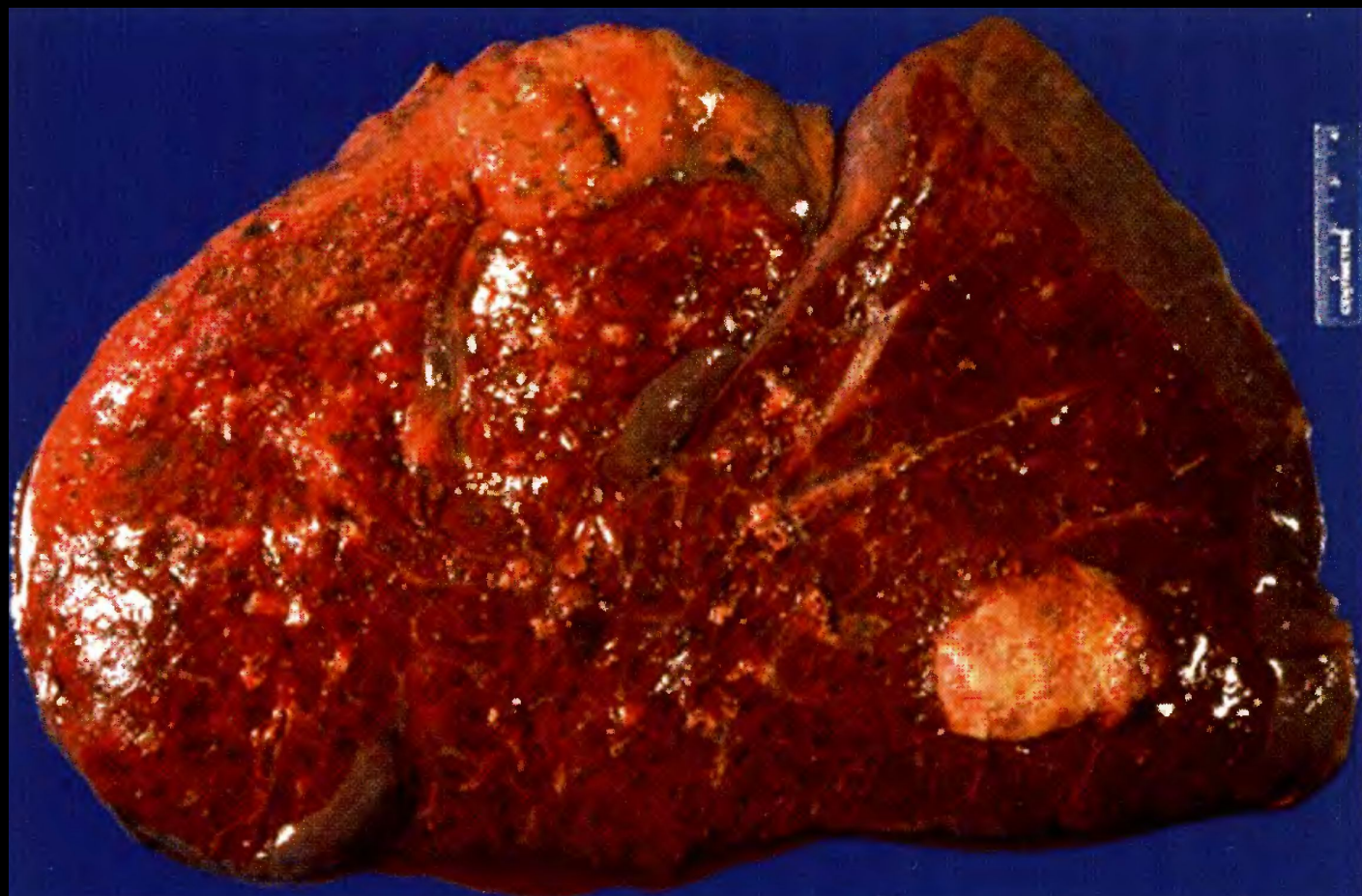
СИНКАНЦЕРОГЕНЫ

это канцерогены, усиливающие действие друг друга при
совместном воздействии

Пример- в табачном дыме содержатся:

- 1) полициклические ароматические углеводороды
- 2) нитрозамины
- 3) пиролизаты аминокислот
- 4) свободные радикалы кислорода
- 5) радиоактивные изотопы
- 6) тяжёлые металлы

Все вместе они вызывают:
рак лёгкого



Предрасполагающие этиологические факторы

- 1) Пол
- 2) Возраст
- 3) Конституция тела
- 4) Ожирение
- 5) Генетическая предрасположенность
- 6) Иммунодефицитные состояния
- 7) Сахарный диабет, атеросклероз

Способствующие этиологические факторы

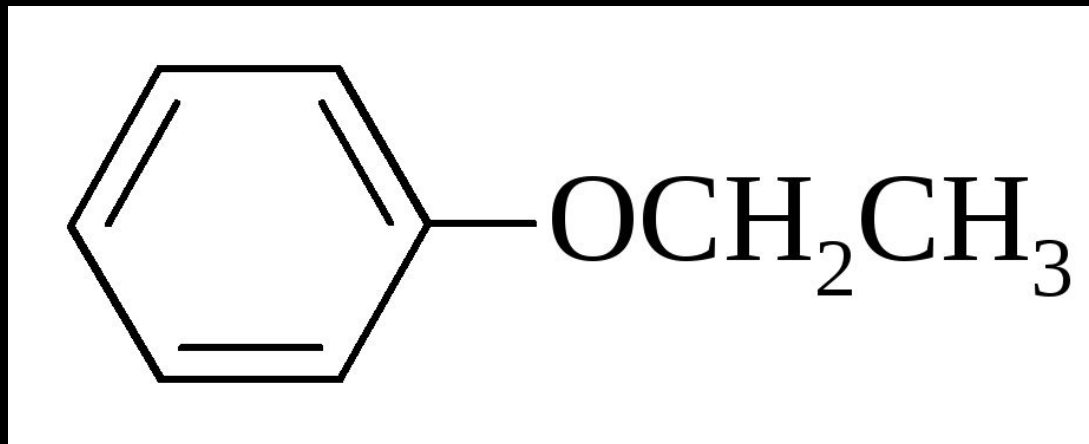
- 1) Коканцерогены
- 2) Профессиональные вредности
- 3) Экологическое неблагополучие
- 4) Ятрогенный канцерогенез

КОКАНЦЕРОГЕНЫ

это факторы, которые не способны инициировать опухолевую трансформацию, но они стимулируют рост уже возникших опухолевых клеток, также они стимулируют неопуховую пролиферацию клеток



Фенол



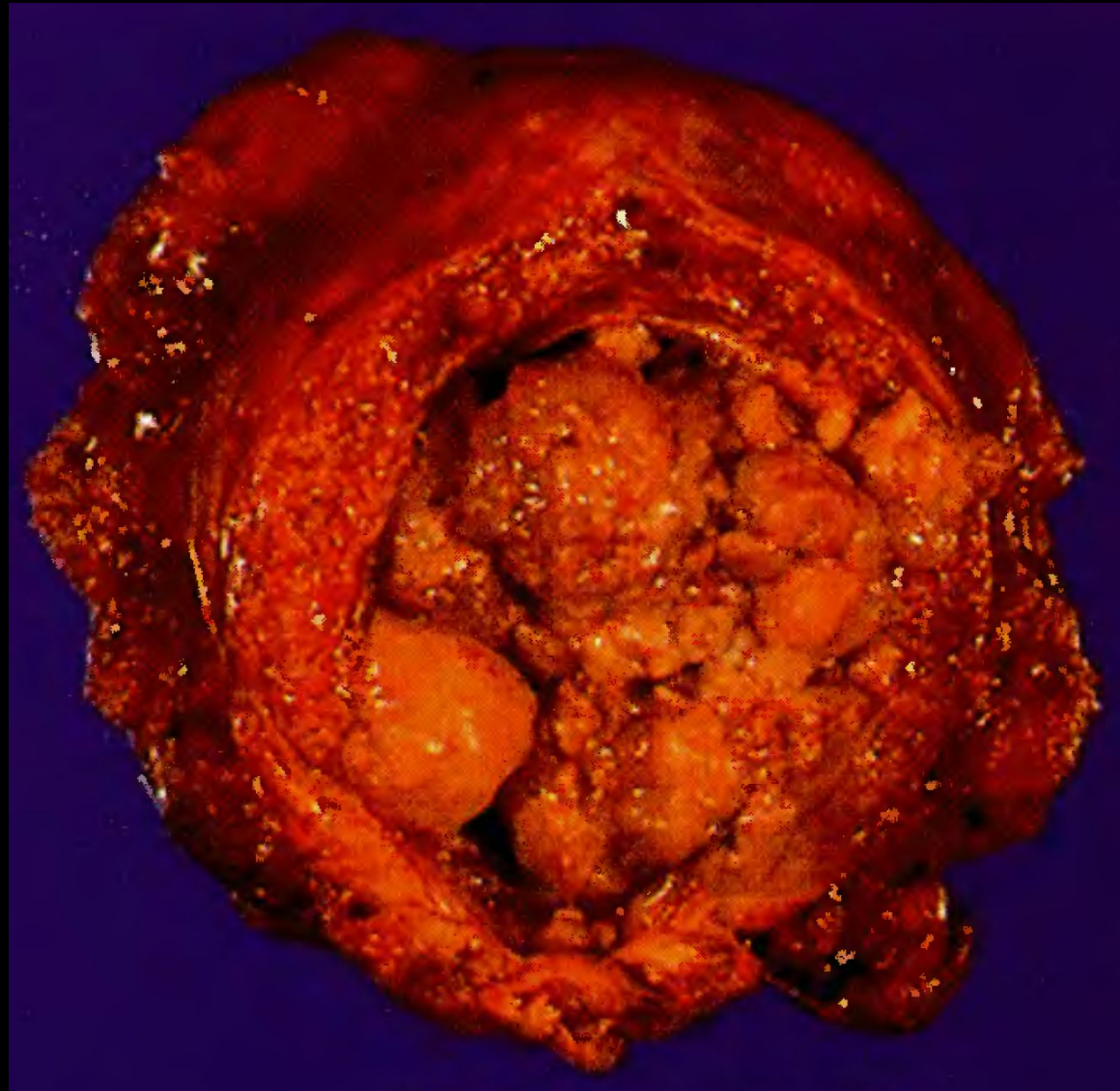
Фенетол



Терпентиновое масло

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ВРЕДНОСТИ

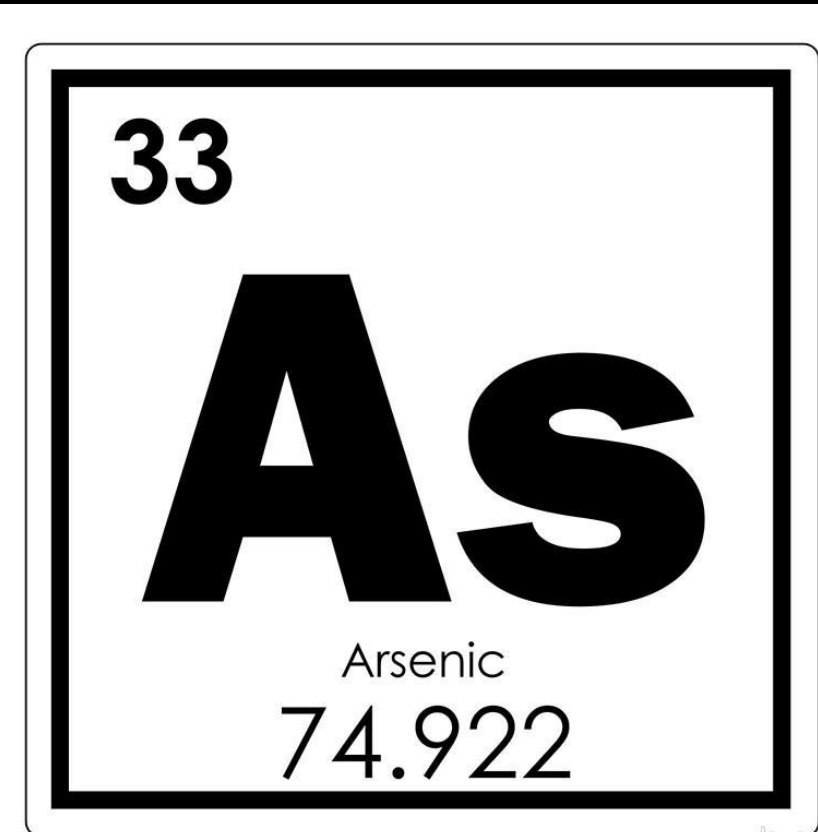
Пример: у лиц работающих с анилиновыми красителями велик риск возникновения рака мочевого пузыря



ЯТРОГЕННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

связан с применением диагностических процедур и
терапевтических воздействий

Пример: мышьяк может вызвать рак кожи, после
применения его препаратов с лечебной целью



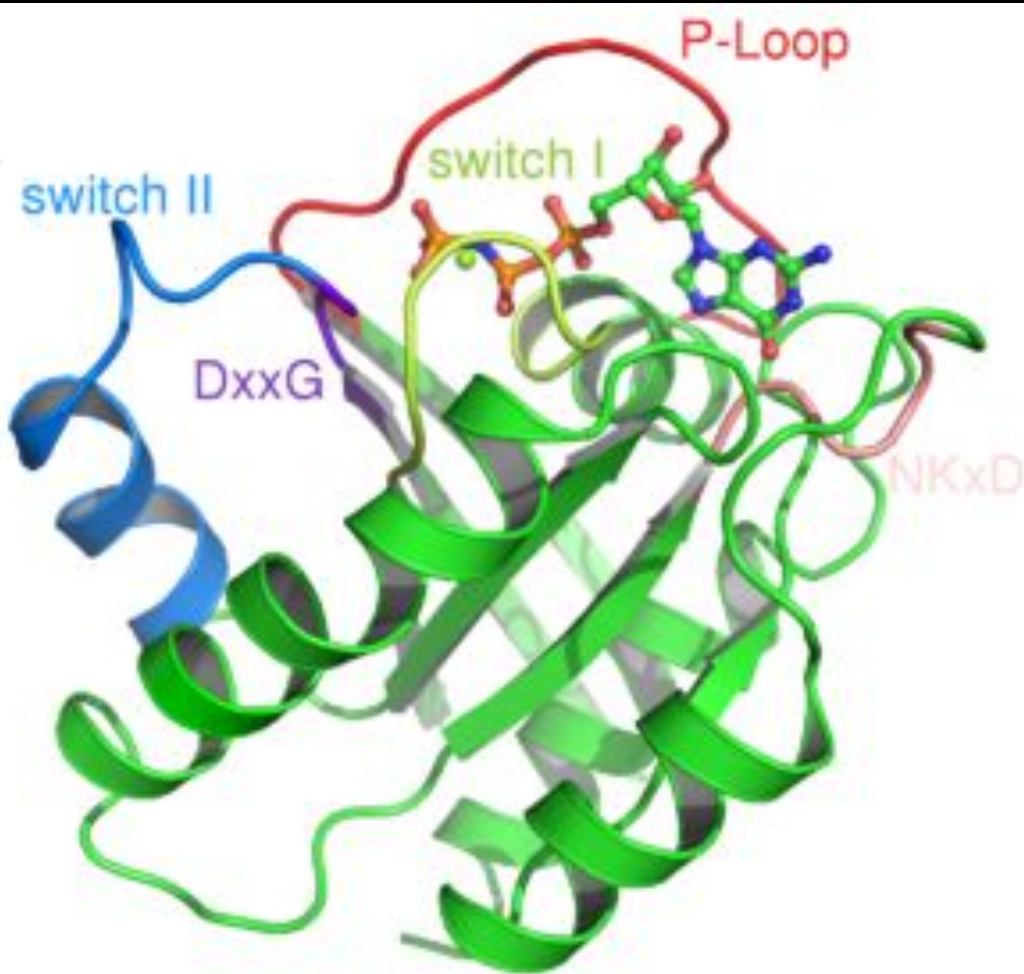
В молекуле ДНК любой клетки содержатся

- 1) ПРОТООНКОГЕНЫ
- 2) АНТИОНКОГЕНЫ



ПРОТООНКОГЕНЫ

РЕГУЛИРУЮТ:



- 1) Пролиферацию клеток
- 2) Дифференцировку клеточных популяций

Примером является семейство
генов Ras

АНТИОНКОГЕНЫ

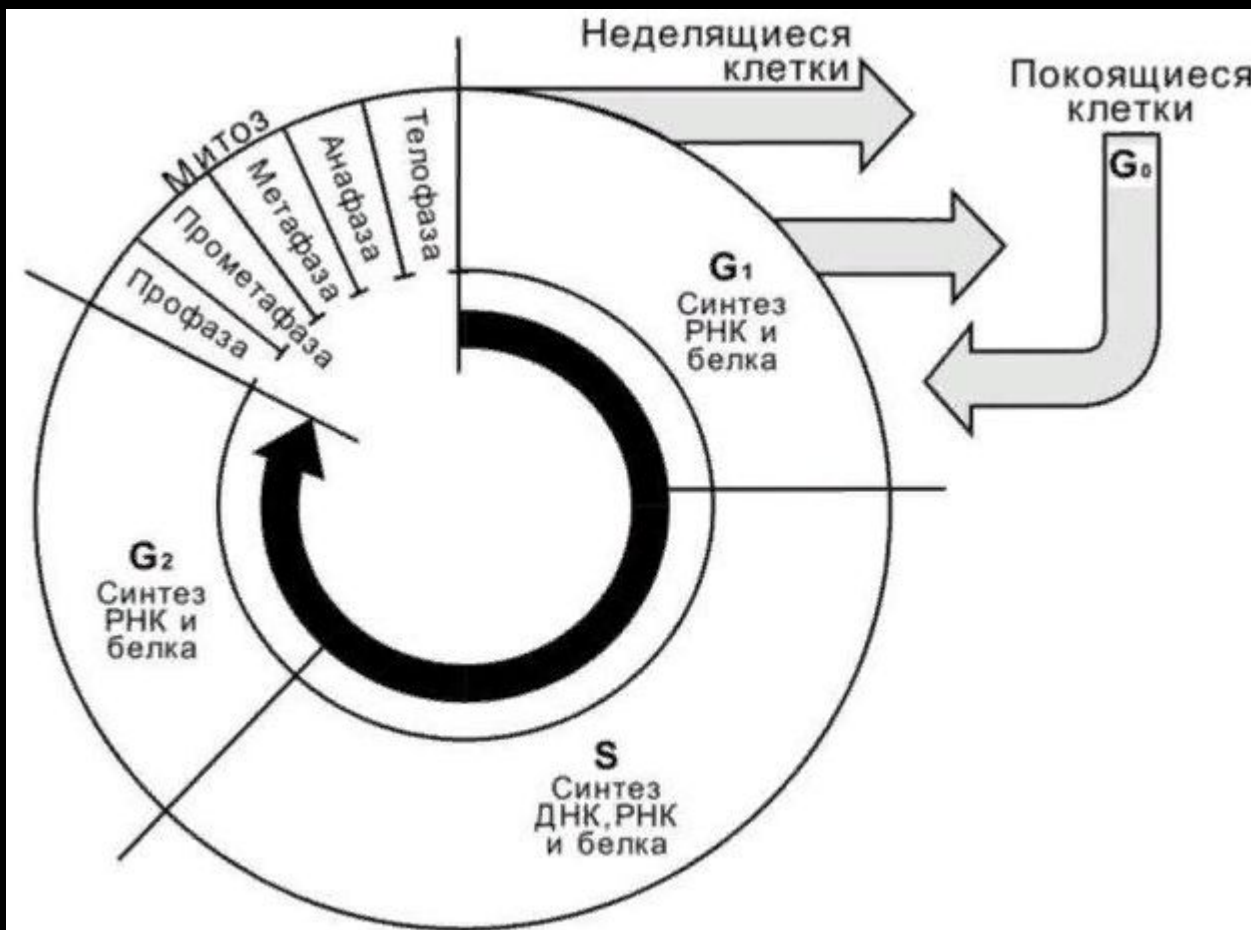
кодируют синтез таких белков
как:

p53

- 1) подавляет рост клетки в фазе G1
- 2) инициирует апоптоз клетки

p27

- 1) блокирует вхождение клетки в S-фазу цикла



КАНЦЕРОГЕНЕЗ

- 1) Инициация
- 2) Промоция (обусловлена действием коканцерогенов)
- 3) Прогрессия

ИНИЦИАЦИЯ

после инициации клетка становится потенциально способной к неограниченному делению, но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий

Мутационный механизм:

- 1) Активация протоонкогена с переходом его в онкоген
- 2) Инактивация антионкогенов

Вирусно-генетический механизм:

- 1) Вирусная ДНК встраивается в геном клетки и начинает кодировать синтез онкобелков. Онкобелки нарушают регуляцию клеточного деления.

СПОСОБЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРОТООНКОГЕНА В ОНКОГЕН

- 1) Инсерционная активация - активация протоонкогена клетки при включении в её геном вирусного промотора
- 2) Амплификация - в результате умножения числа одинаковых протоонкогенов, происходит усиление синтеза онкобелков
- 3) Активация протоонкогена при транслокации участка хромосомы в другое место той же или другой хромосомы
- 4) Точечная мутация протоонкогена, приводящая к синтезу онкобелков, которые нарушают регуляцию клеточного деления



ПРОГРЕССИЯ

В 1969 году профессор Института исследований рака Лесли Фулдс создал теорию опухолевой прогрессии

Согласно этой теории, опухоль рассматривают как образование, непрерывно прогрессирующее через качественно отличные стадии. Приобретение опухолевых свойств происходит в результате замены одной популяции клеток на другую путём отбора клеточных клонов или мутации опухолевых клеток.

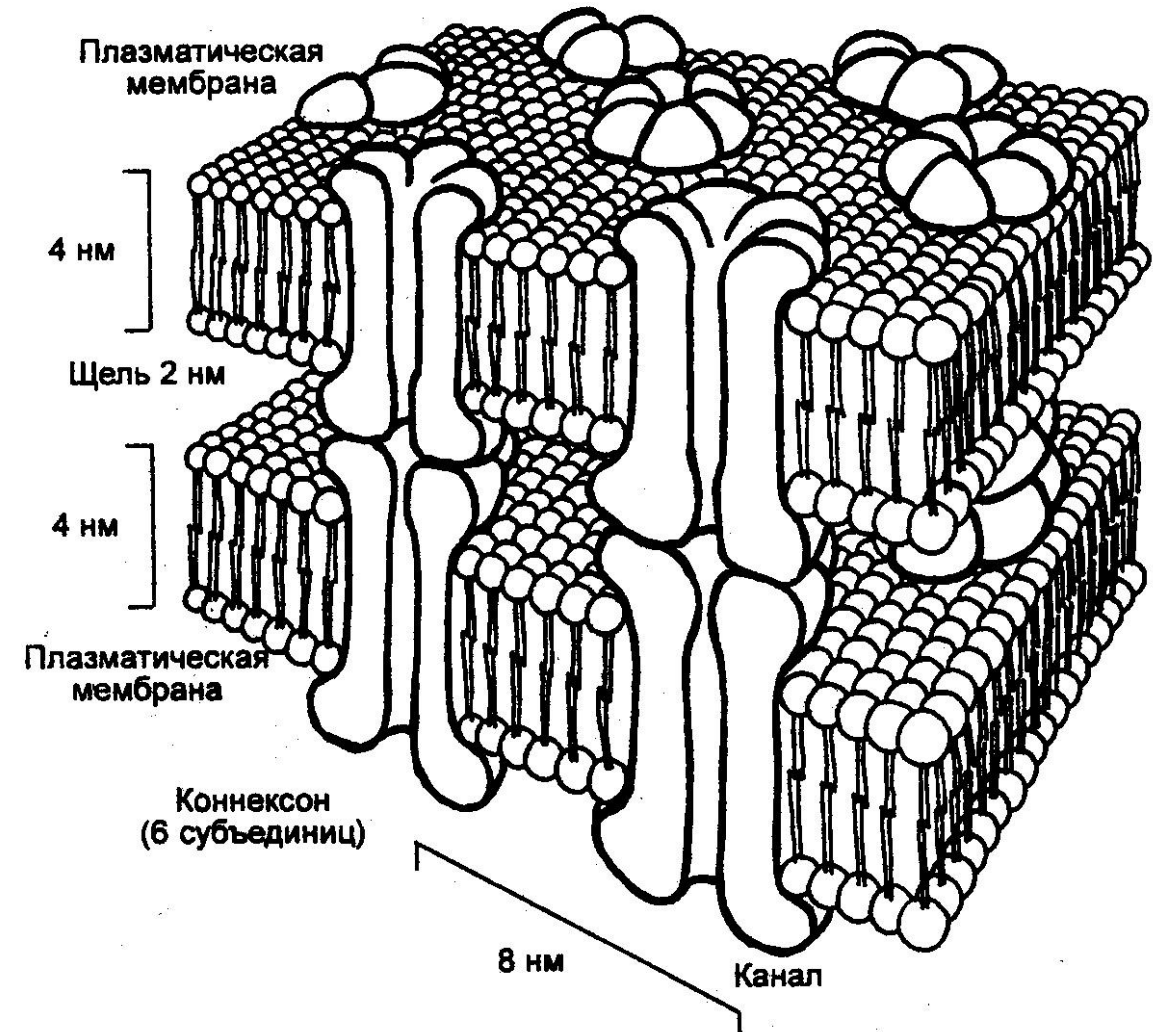
Так создаётся основа для большей автономности клеток и максимальной приспособленности их к среде.

Положения теории опухолевой прогрессии:

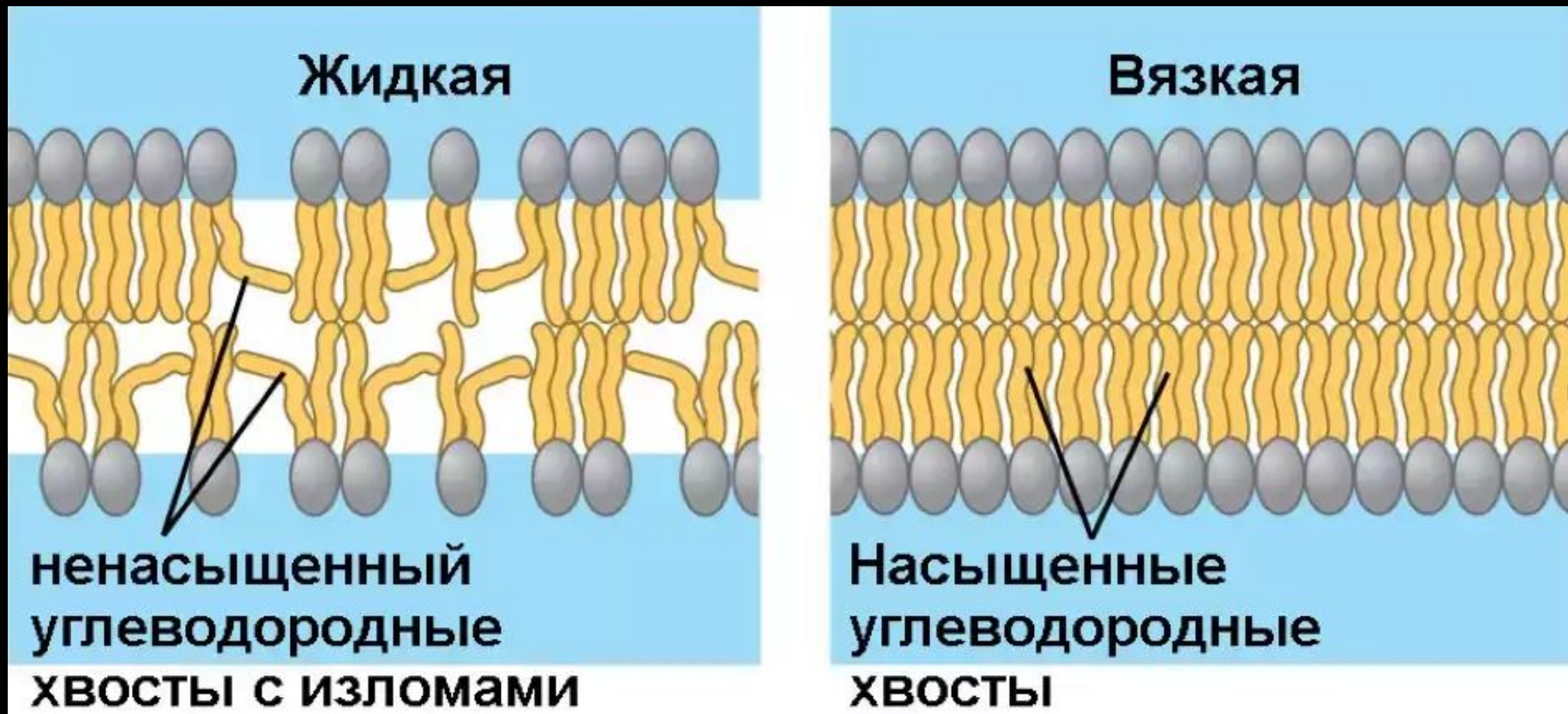
- 1) Опухоли возникают независимо друг от друга
- 2) Прогрессия в данной опухоли не зависит от динамики процесса в других опухолях того же организма
- 3) Процессы малигнизации не зависят от роста опухоли
- 4) Прогрессия опухоли может осуществляться либо постепенно, либо скачкообразно
- 5) Появление резистентности опухоли к ранее эффективному лечению означает качественно новый этап в её развитии
- 6) Число альтернативных путей прогрессии опухоли бесконечно
- 7) Опухолевая прогрессия не имеет конца

АТИПИИЗМ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

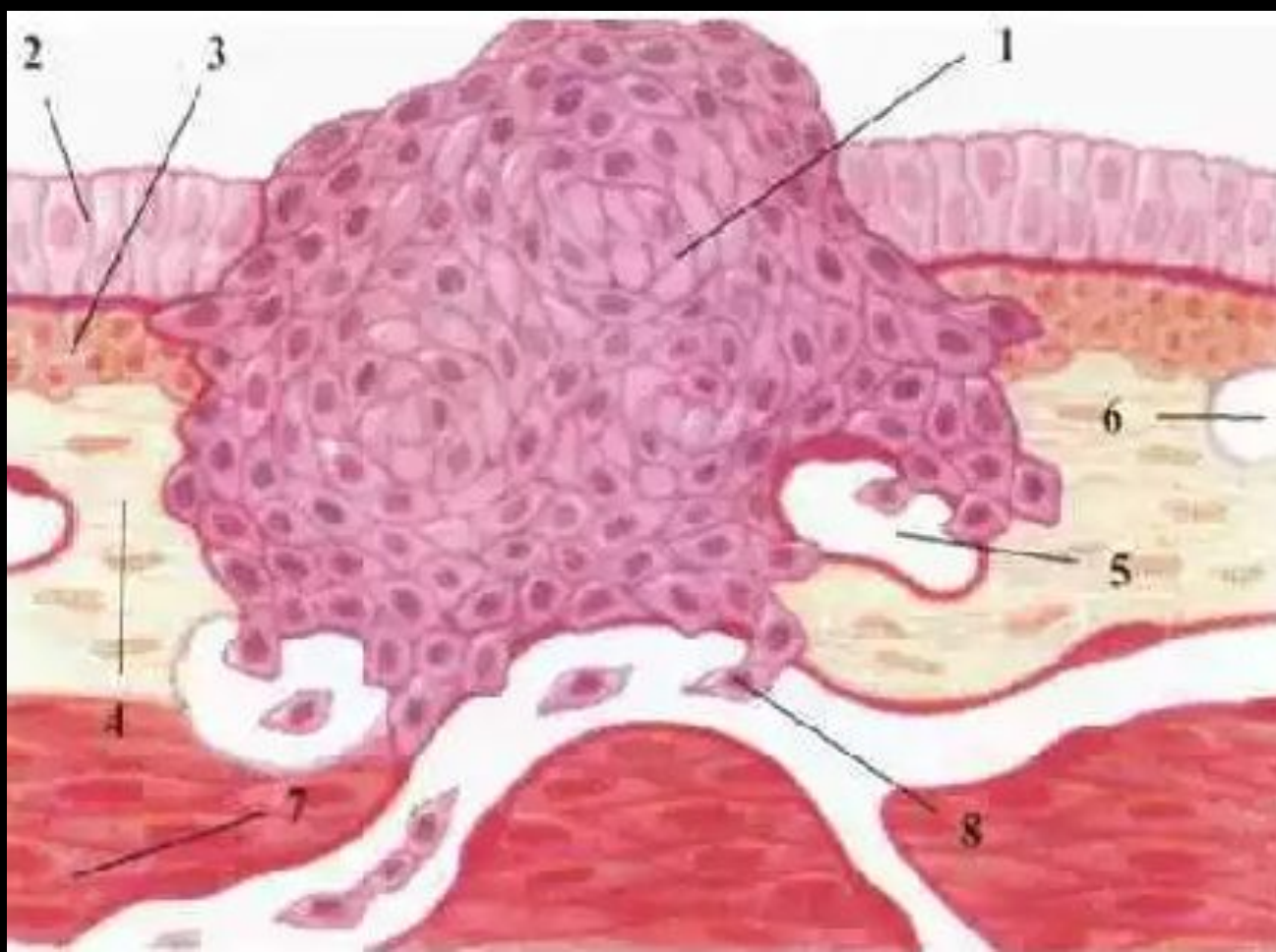
- 1) У опухолевых клеток уменьшается площадь соприкосновения за счёт уменьшения количества нексусов

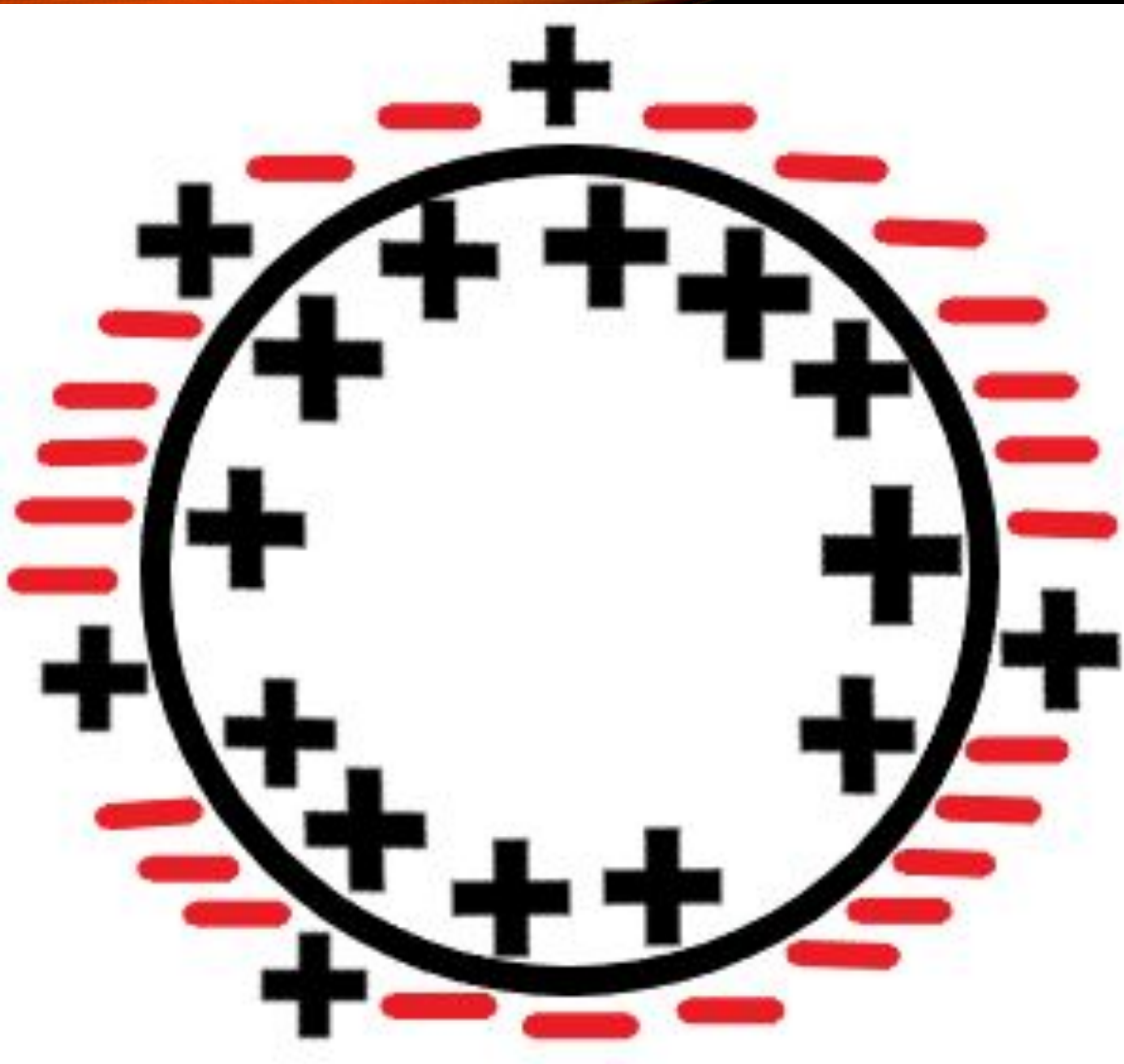


2) Повышается лабильность и текучесть мембраны



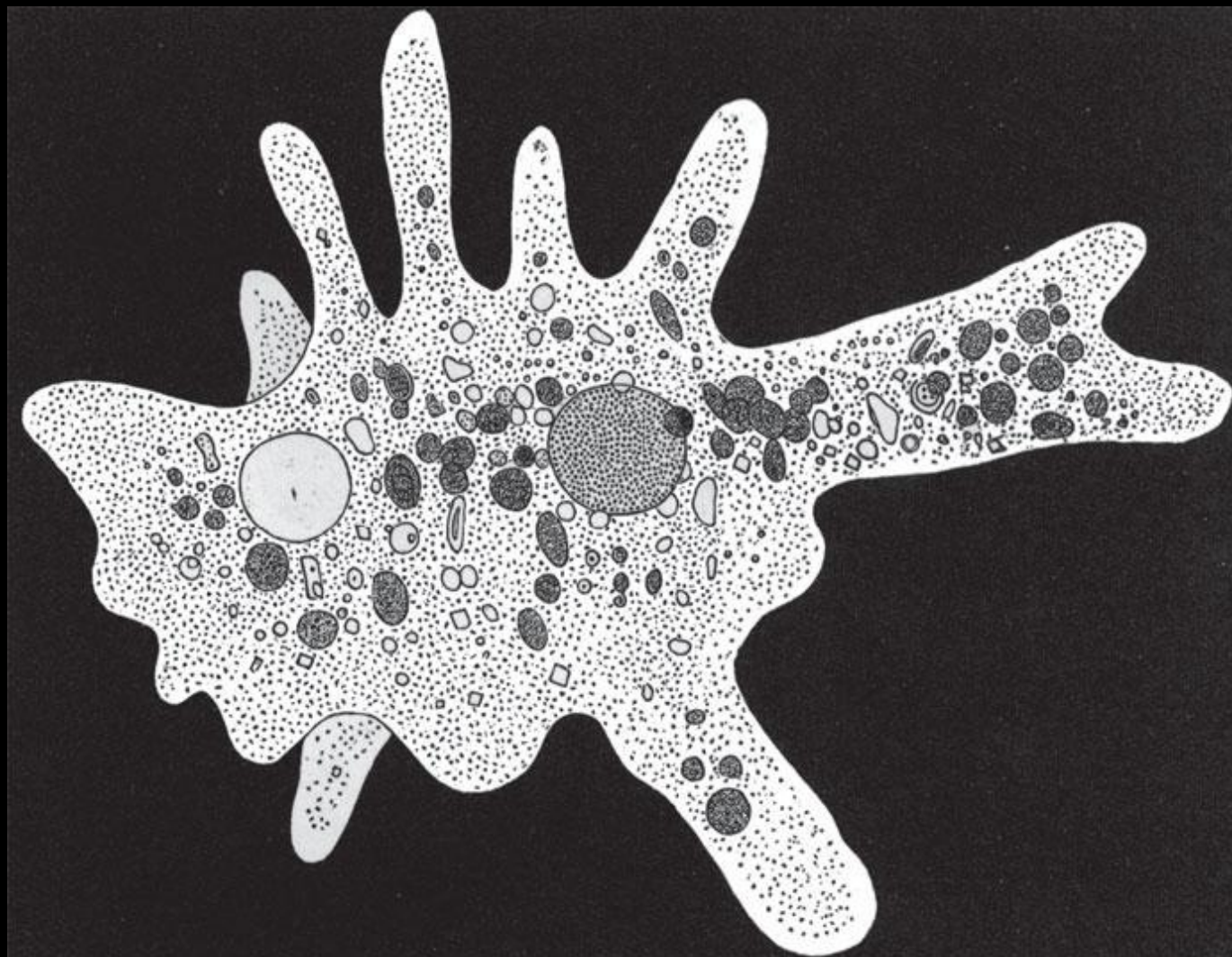
3) Происходит нарушение свойств контактного торможения. В норме клетки, вступая в контакт друг с другом, прекращают деление. В опухолевых клетках отсутствие контактного торможения приводит к безудержной пролиферации.



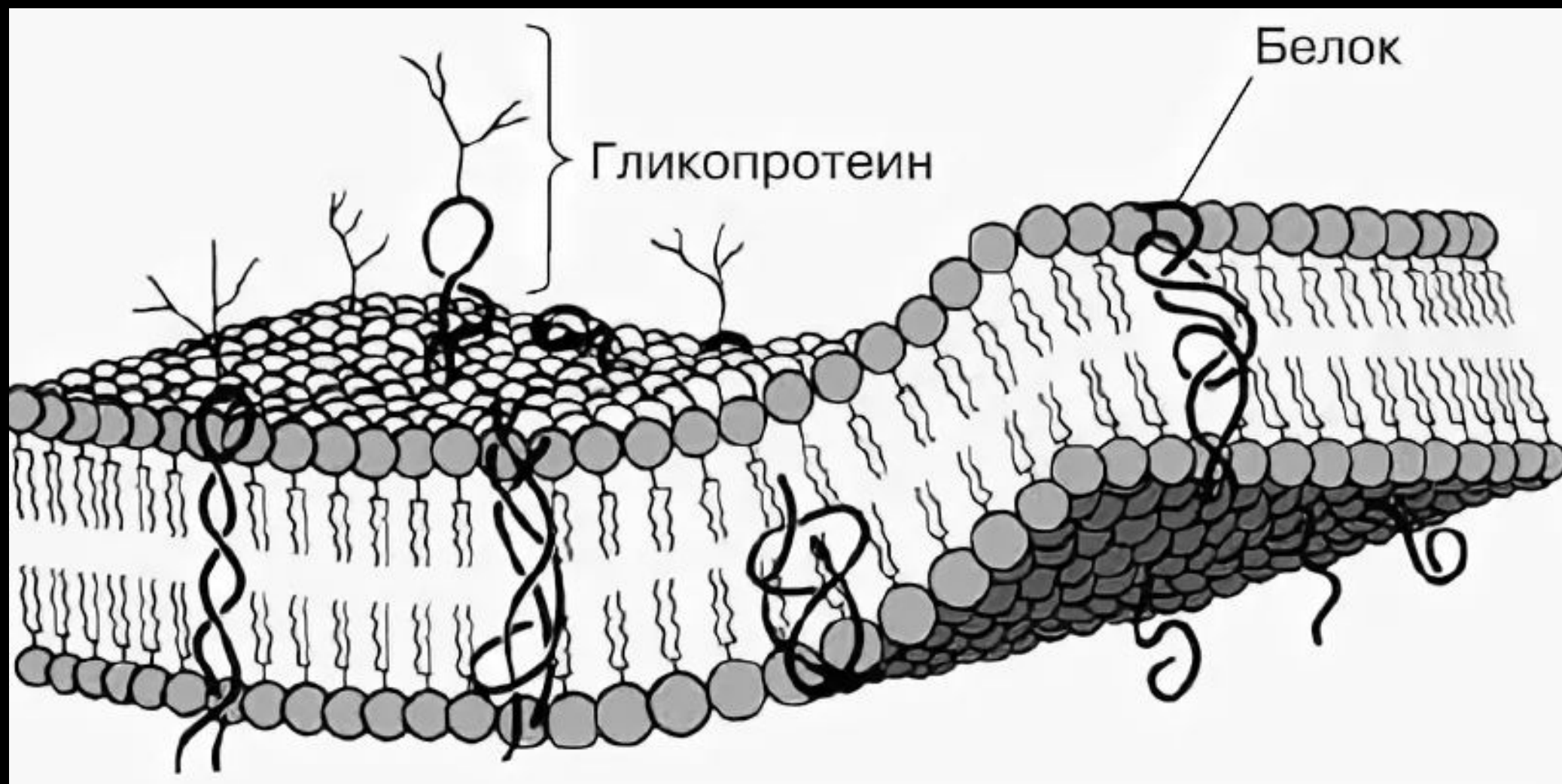


4) Увеличивается отрицательный заряд внешней поверхности опухолевых клеток в связи с фиксацией на них отрицательно заряженных радикалов и уменьшением содержания катионов (Ca^{2+} , Na^{+} и др.). Это способствует электростатическому отталкиванию их друг от друга и отдалению от опухолевого узла.

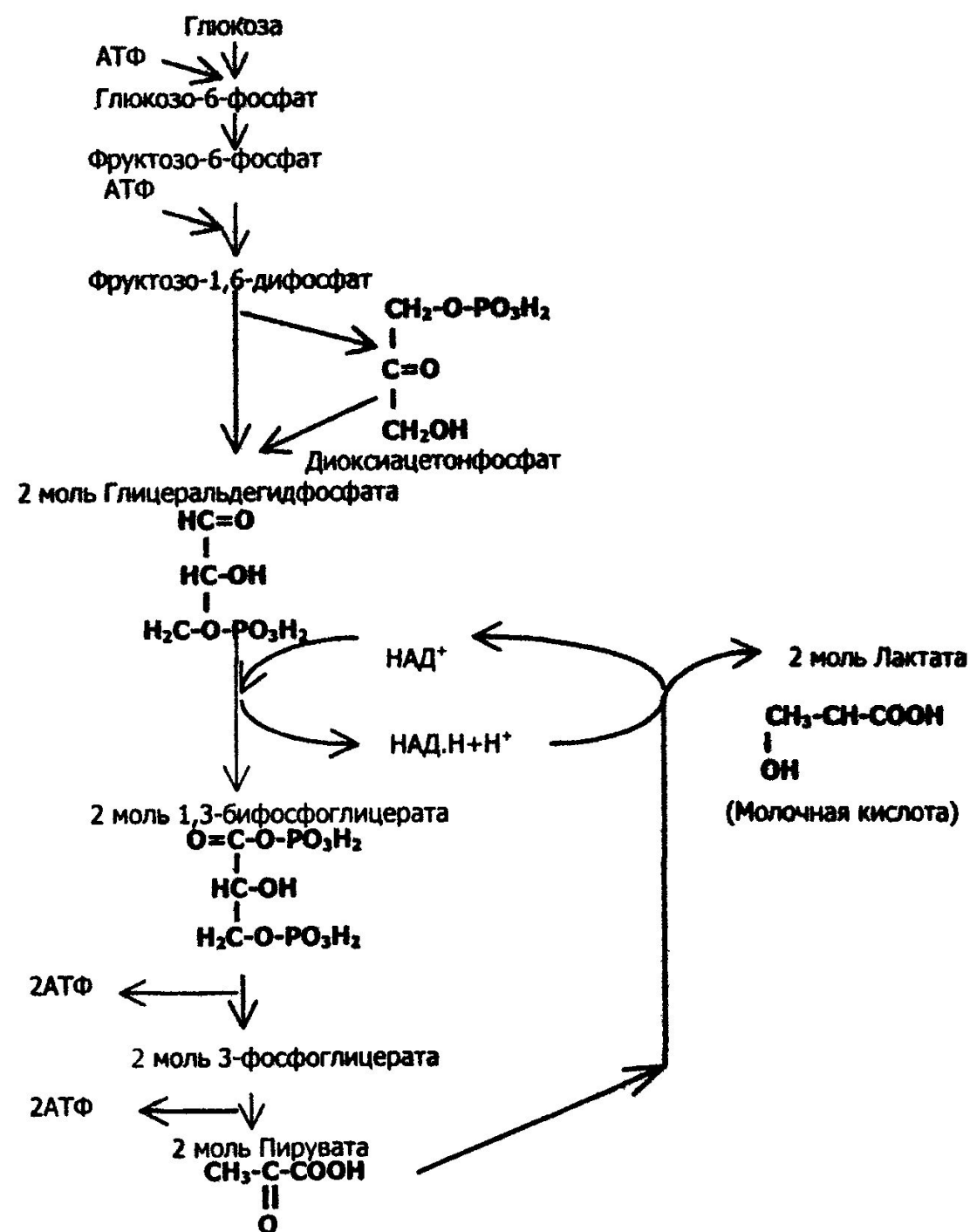
5) Опухолевая клетка приобретает способность к амёбовидному движению. Этому способствуют изменение физико-химических свойств цитолеммы (например, снижение поверхностного натяжения) и цитозоля (облегчённый переход из состояния геля в золь и наоборот).



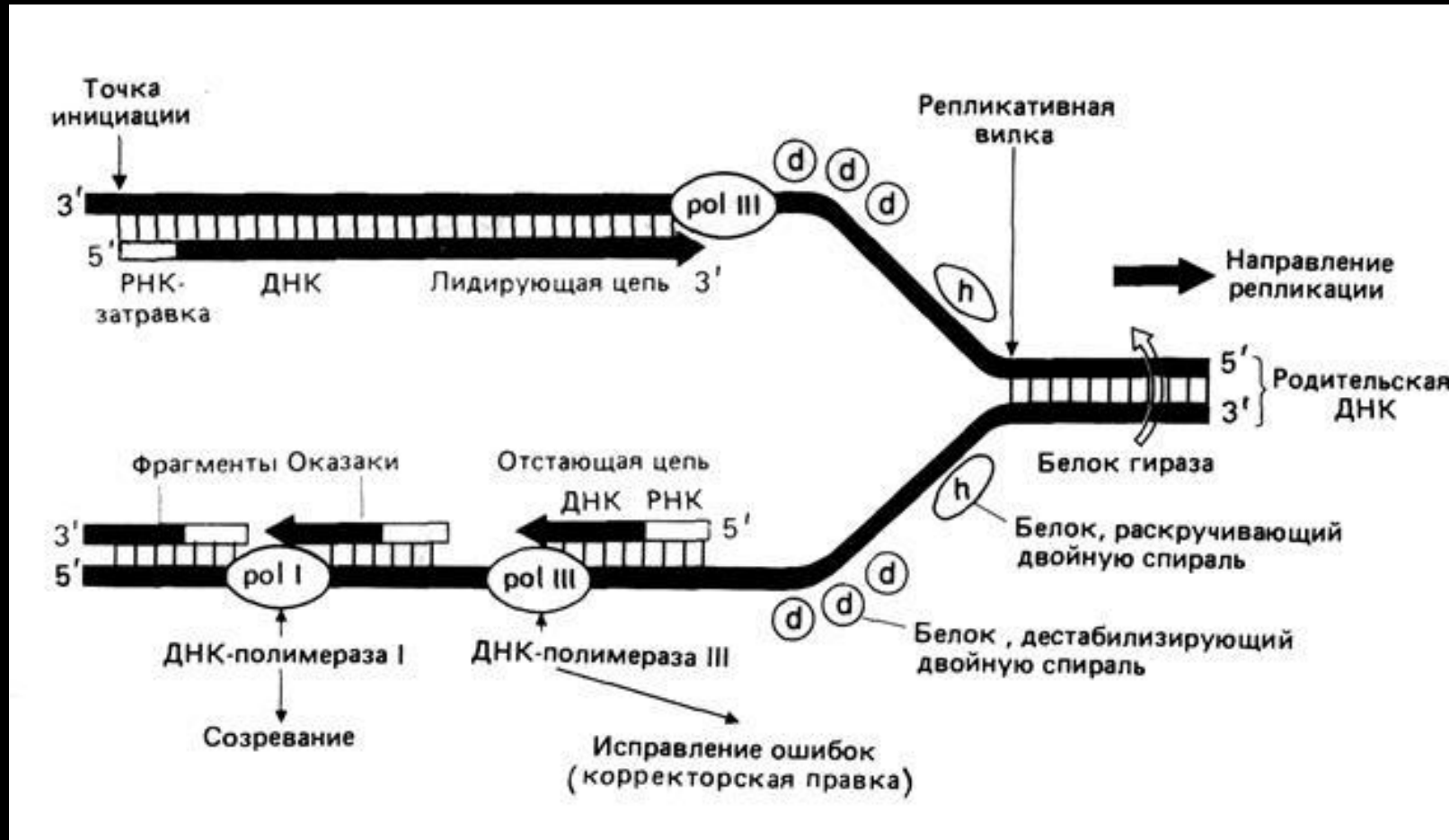
6) Меняется состав мембранных гликопротеинов – укорачиваются углеводные цепи.



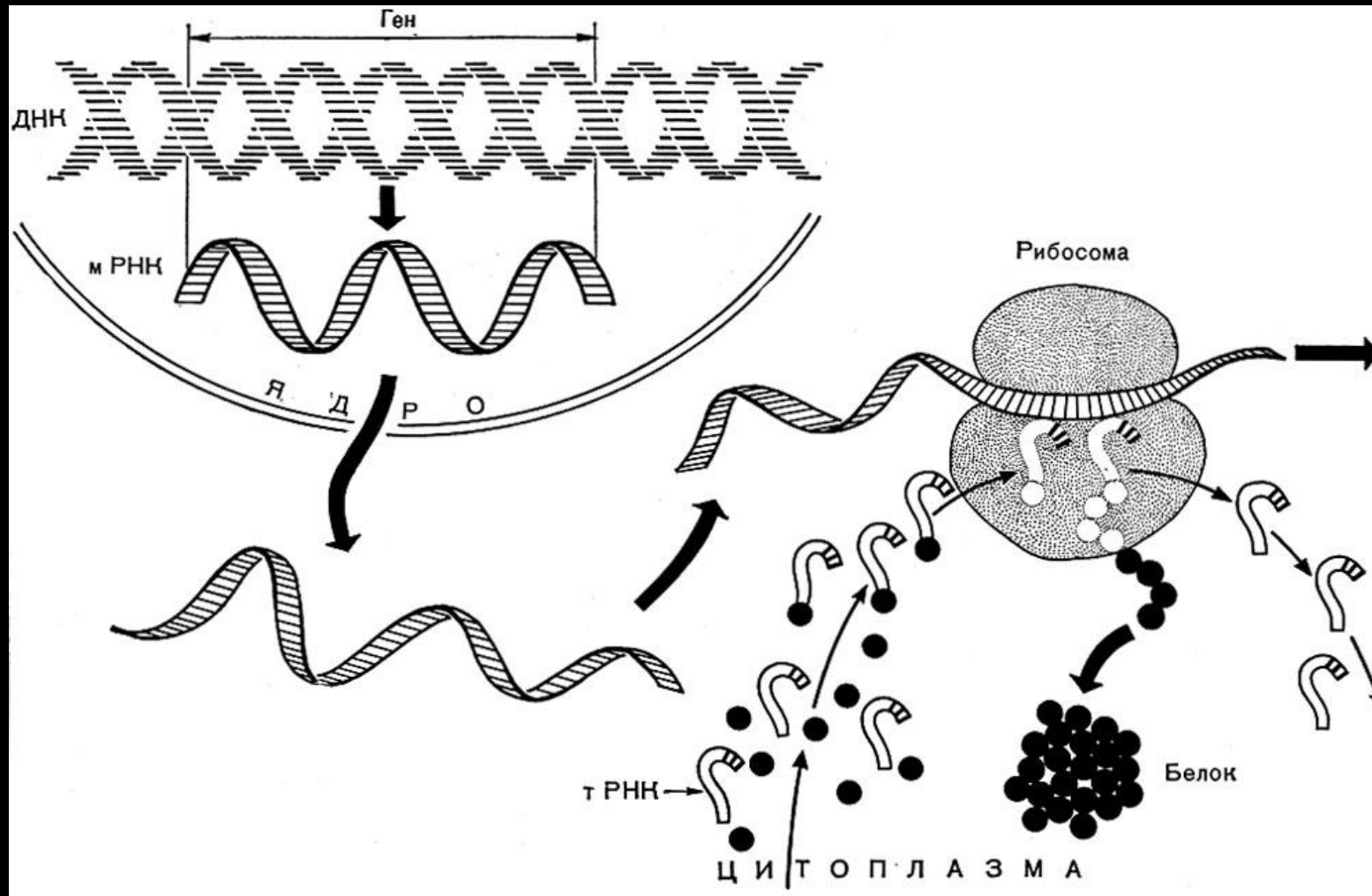
7) В опухолевых клетках наблюдается отрицательный эффект Пастера, то есть интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условий на аэробные не снижается, а сохраняется (усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии).



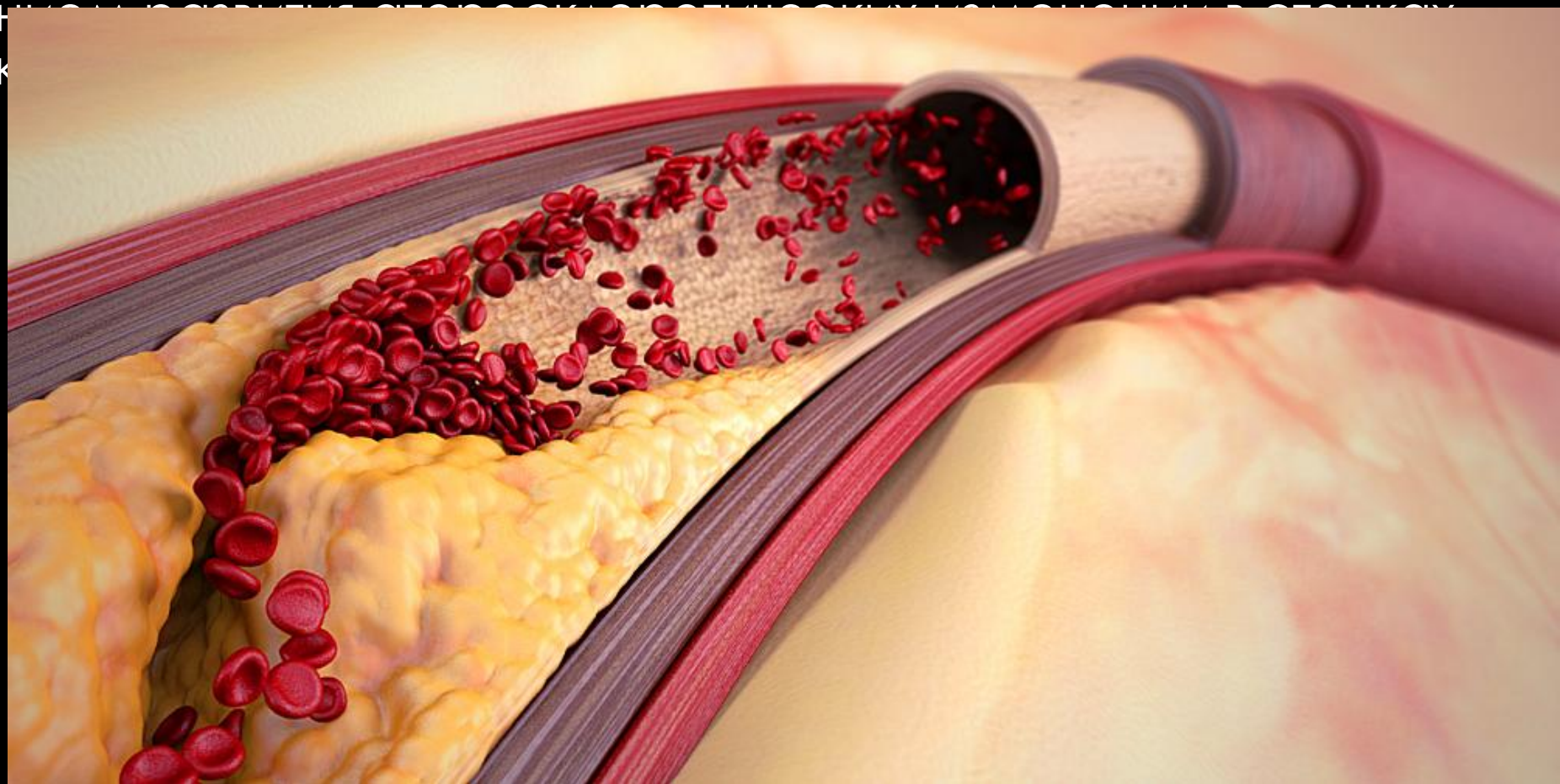
8) В опухоли увеличен синтез ДНК и РНК. Причина: экспрессия онкогенов. Экспрессия генов существенно облегчена благодаря: уменьшению содержания в них гистонов и других ядерных белков, выполняющих роль супрессоров синтеза ДНК; увеличению кинетической активности ДНК- и РНК-полимераз и других ферментов метаболизма нуклеиновых кислот.



9) Проявляется усиление включения аминокислот в реакции протеосинтеза (феномен «опухоль — ловушка азота»); интенсификация синтеза различных классов белков (структурных, ферментов, онкобелков и других) при одновременном уменьшении или прекращении синтеза ряда иных белков (например, гистонов)



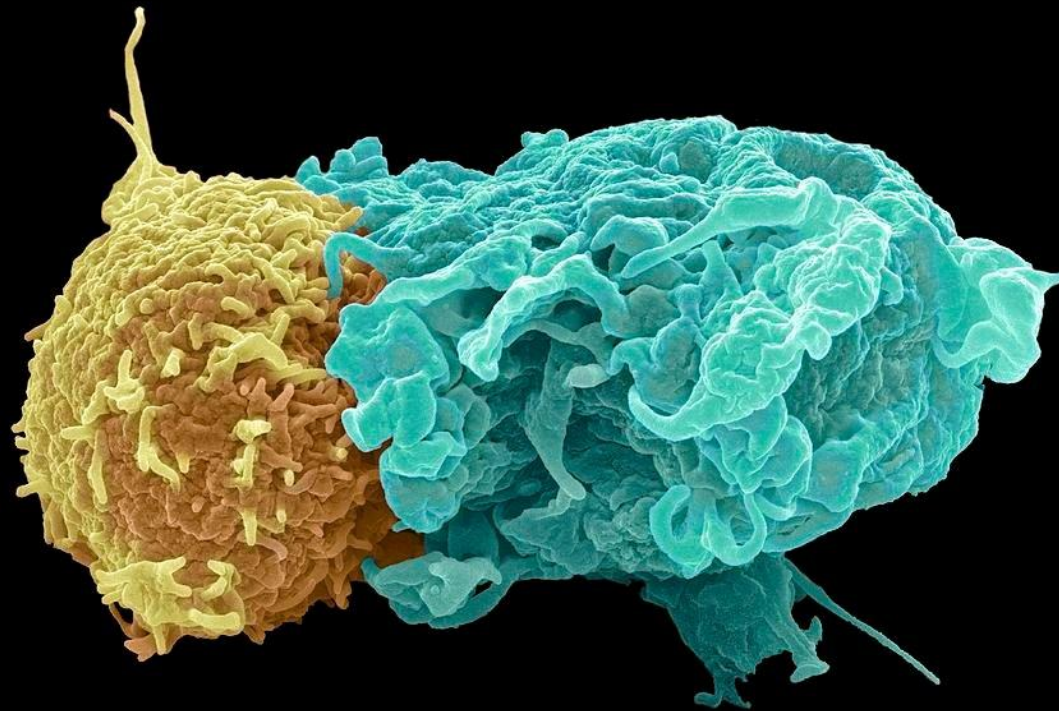
10) Проявляется значительное усиление утилизации высших жирных кислот и холестерина, активация синтеза липидных структур клеток, интенсификация процессов липопероксидации. Изменение липидного метаболизма в новообразованиях направлено на энергетическое и пластическое обеспечение усиленных анаболических процессов, реакций синтеза структур интенсивно делящихся бластомных клеток. Подобные отклонения в опухолях нередко сочетаются с торможением синтеза белка, снижением скорости роста клеток, нарушением функции сосудов у онкологических больных.



11) Опухолевая клетка меняет свою антигенную структуру:

- а) она утрачивает часть антигенов
- б) она приобретает антигены нормальных клеток
- в) она приобретает эмбриональные антигены

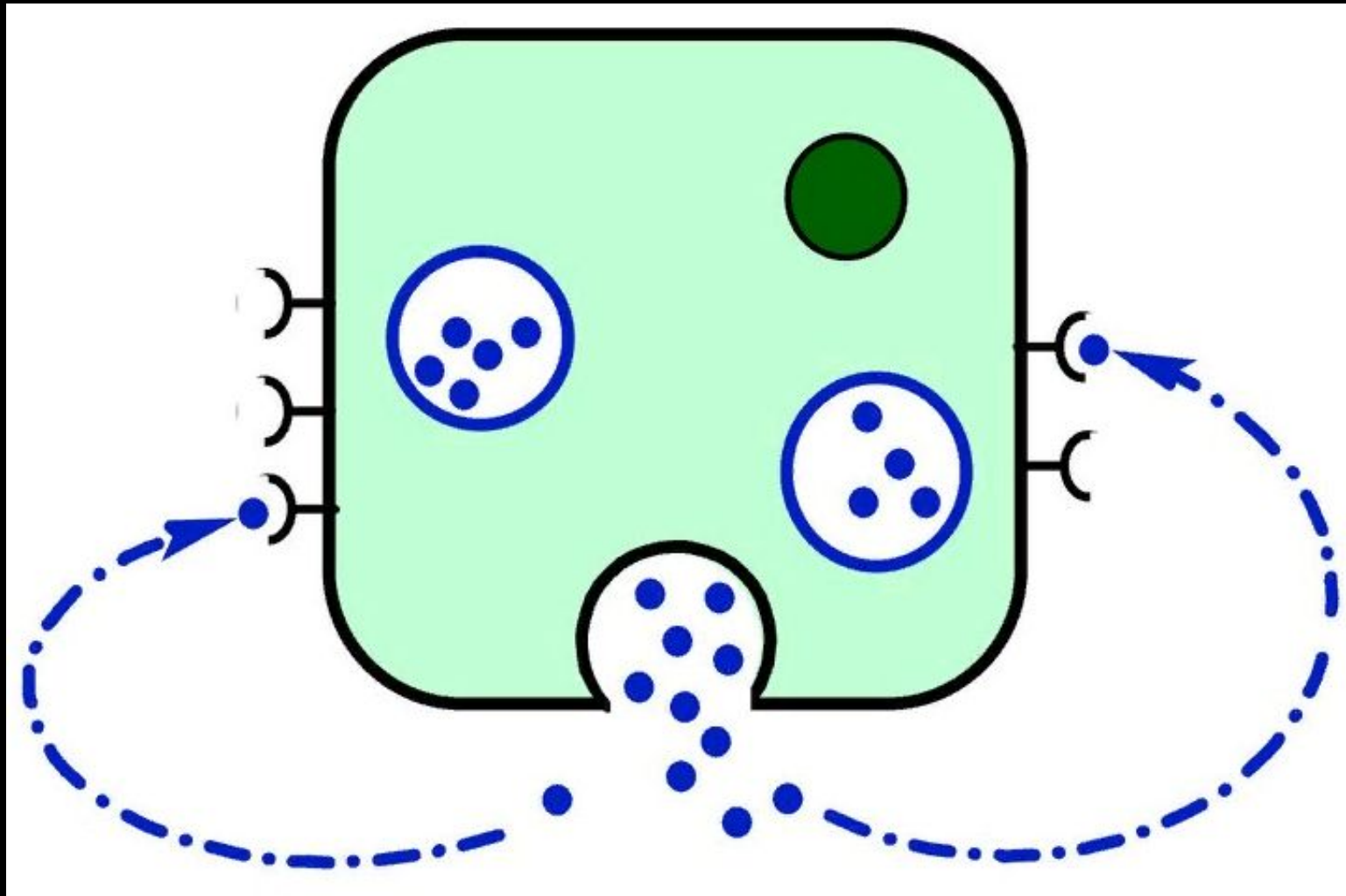
Всё это становится одним из механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора организма.



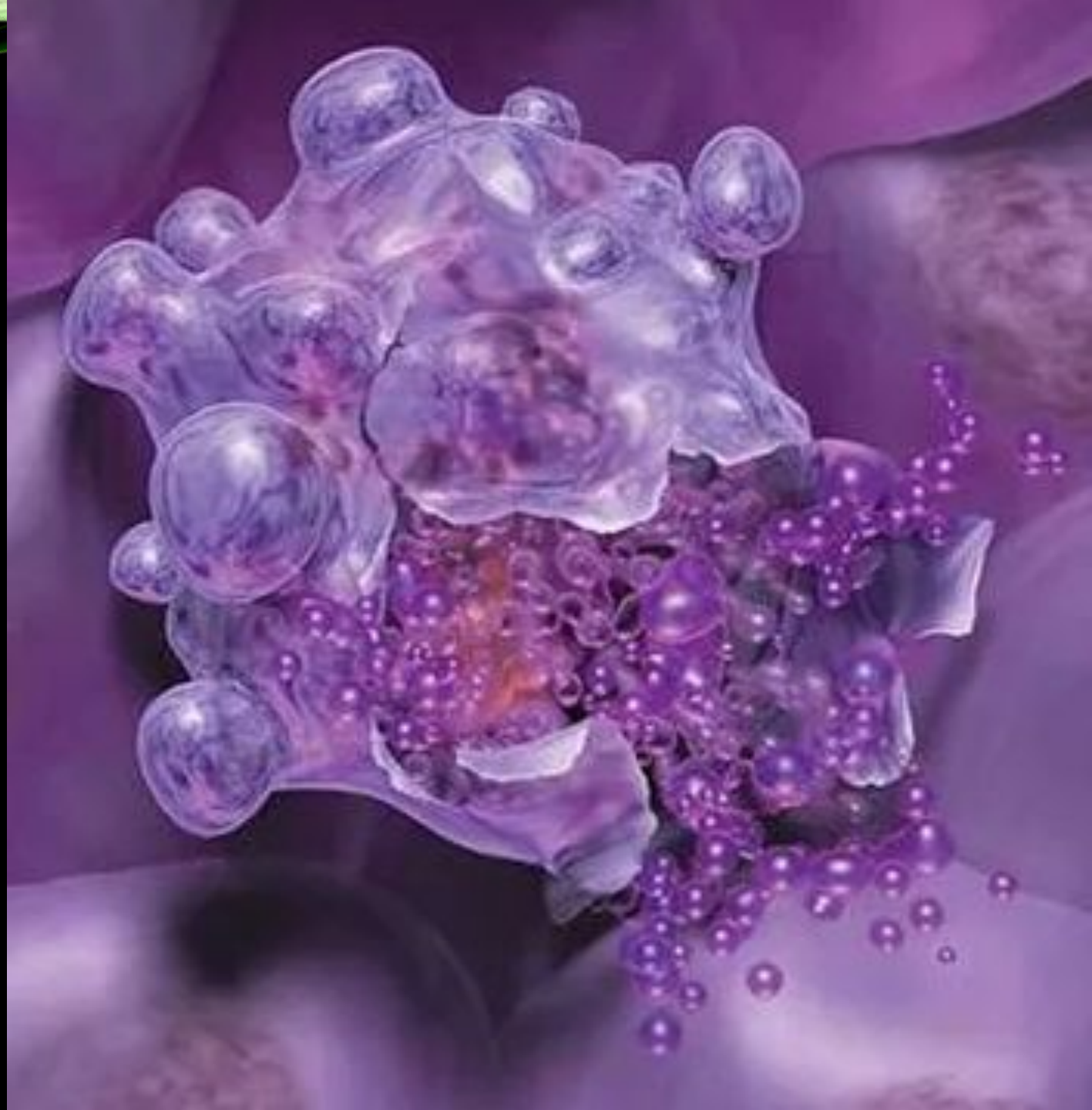


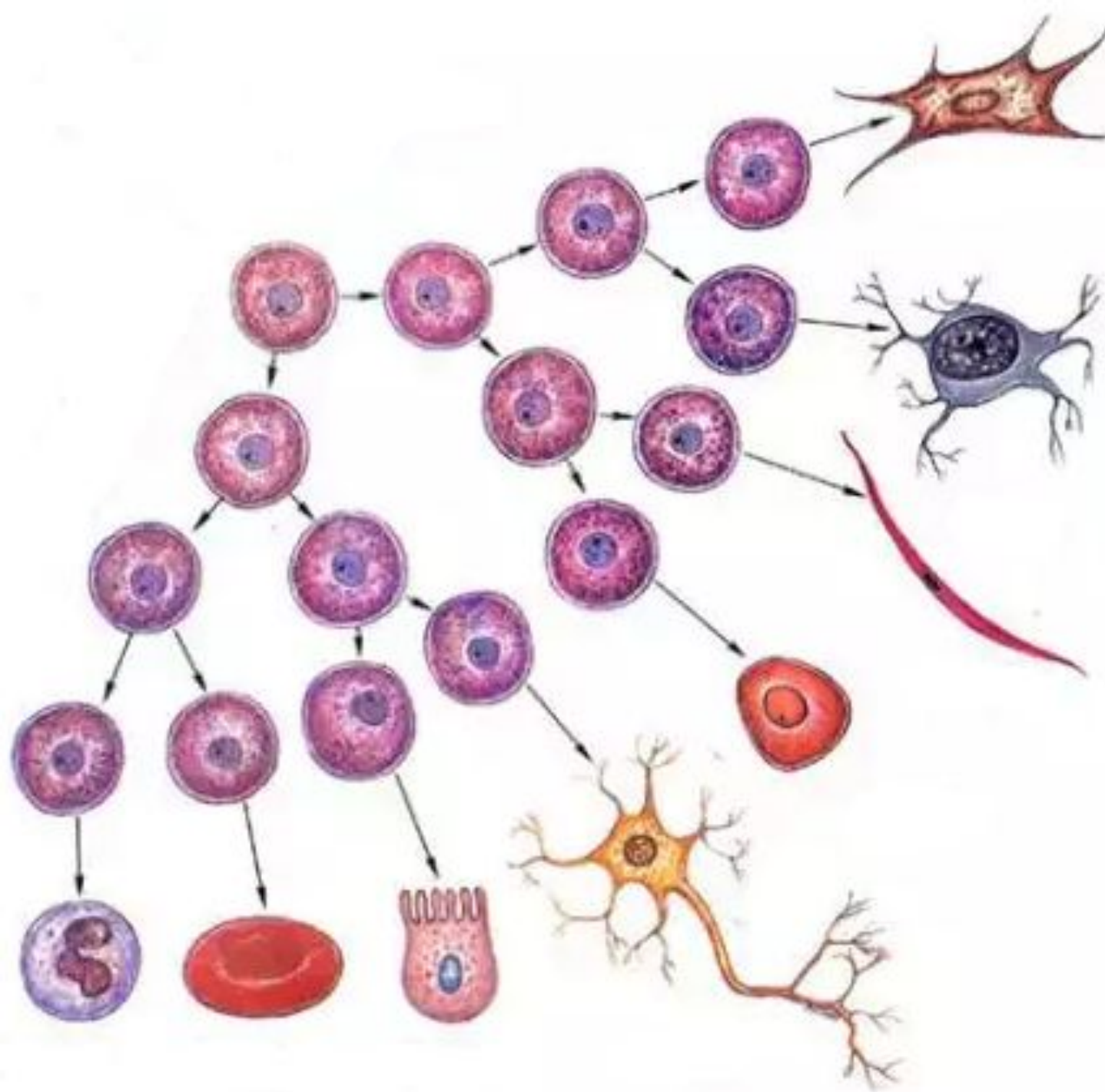
12) Опухолевые клетки
всегда находятся в
состоянии деления и
прекращают его лишь в
случае истощения
энергетических ресурсов.

13) Опухолевая клетка переходит на аутокринную систему регуляции, т.е. она регулирует сама себя. Клетка продуцирует гормон и имеет на своей поверхности рецепторы для этого гормона, т.е. является его мишенью.



14) Опухолевые
клетки не могут
погибнуть сами, т.к.
в них «выключен»
механизм апоптоза.





15) Опухолевые клетки настолько «заняты» процессом деления, что дифференцировка у них либо снижена, либо отсутствует вовсе

16) Опухолевые клетки активно продуцируют такие вещества как кортизол и простагландин E2. Они оказывают иммуносупрессивное действие, вследствие чего организму труднее найти и уничтожить опухоль.

