

**Семинар 8**  
**Немцова М.В.**

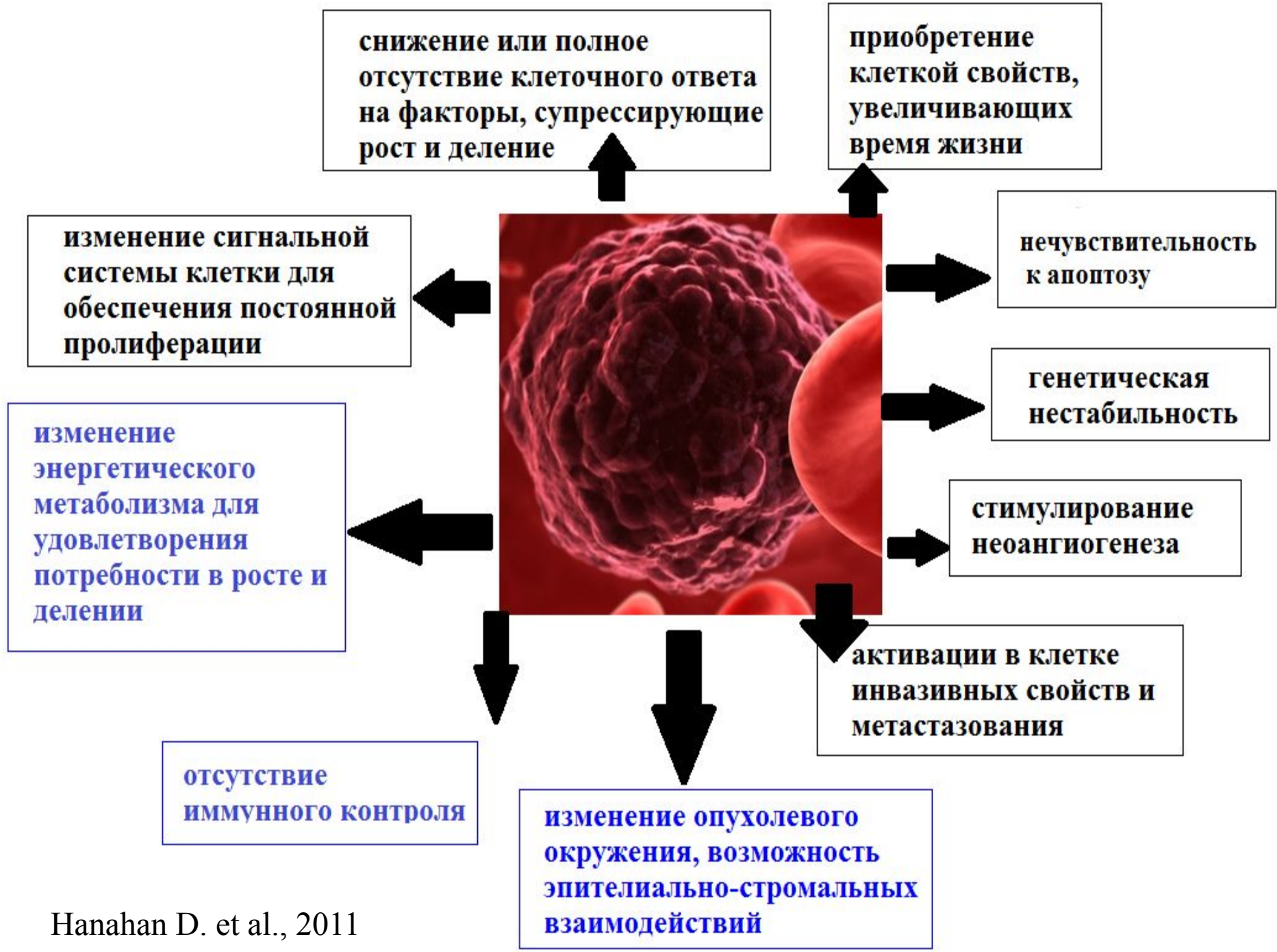
**Медицинская генетика**

**Фармация Курс 3 ЦИОП «Медицина  
будущего»**

**Молекулярные основы  
канцерогенеза. Рак- заболевание  
генома. Основные свойства  
злокачественных клеток.**

**Основная причина злокачественных новообразований – генетические факторы.  
Рак – заболевание генома.**

- **1) наличие в опухолевых тканях большого числа хромосомных перестроек, как численных изменений числа хромосом, так и их структурных повреждений.**
- **2) наличие в опухолевых тканях большого числа мутаций в генах.**
- **3) существование наследственных форм рака**
- **4) онкогенное действие ряда вирусов, способных взаимодействовать с геномом хозяина и встраиваться в молекулы ДНК.**
- **5) химические вещества и физические воздействия, обладающие мутагенным эффектом, имеют также и канцерогенный эффект.**



# Нестабильность генома - отличительная характеристика опухолевой клетки

## Генетическая нестабильность

- Наличие изменений в хромосомах, как числа хромосом (анеуплоидия и полиплоидия), так и внутренних хромосомных перестроек (делеций, инсерций, транслокаций)
- Наличие точковых мутаций в генах, приводящих к активации или инактивации генной функции
- Существование нестабильности микросателлитных повторов

## Эпигенетическая нестабильность

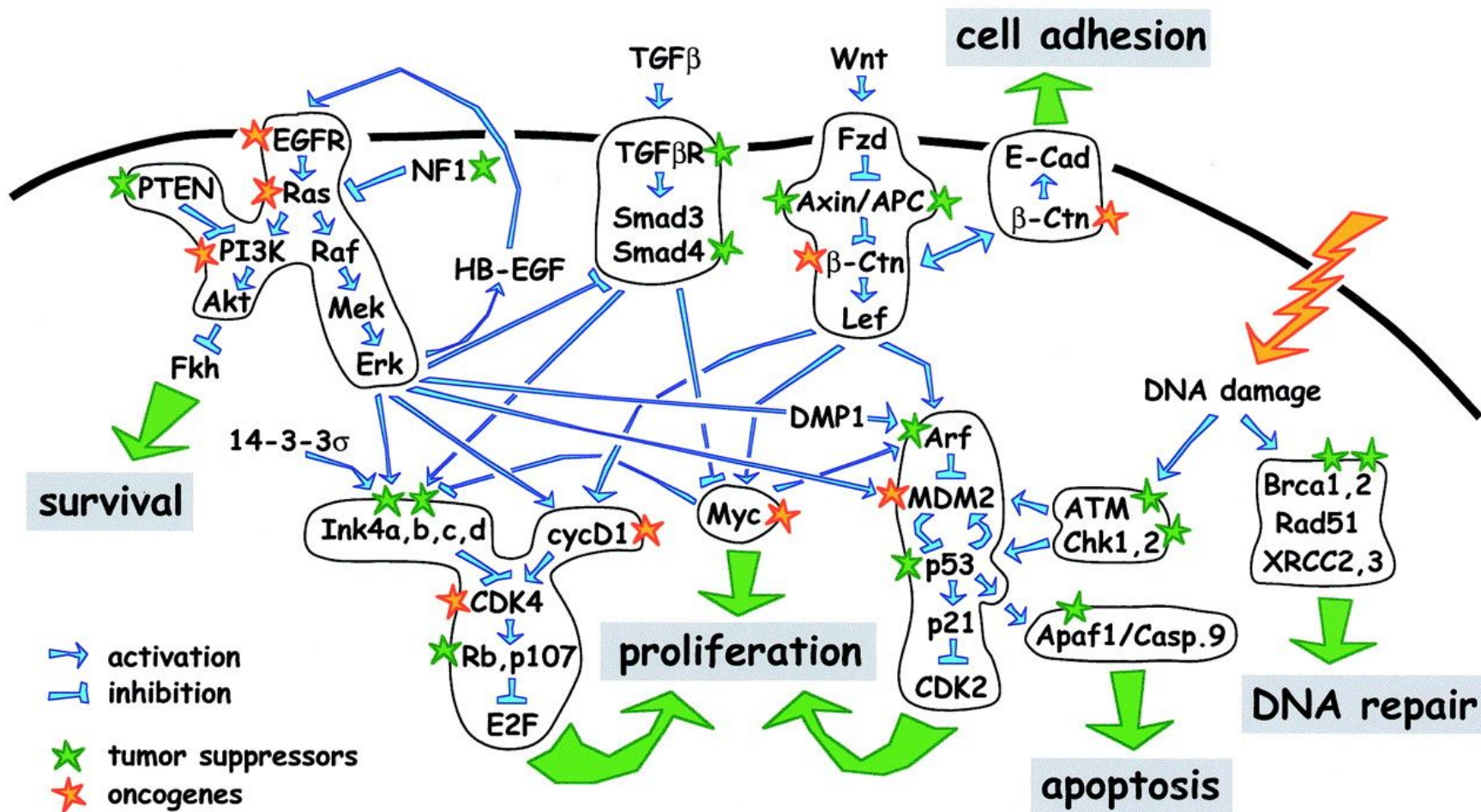
- Нарушение баланса метилирования/деметилирования
- Деметилирование транспозонов и вирусных частиц, инактивированных в нормальной клетке
- Деметилирование гетерохроматина, в том числе и центрального, что приводит к нарушению распределения хромосом при делении клетки
- Гиперметилирование регуляторных районов генов-супрессоров, приводящее к отсутствию их экспрессии



*Образование опухоли*

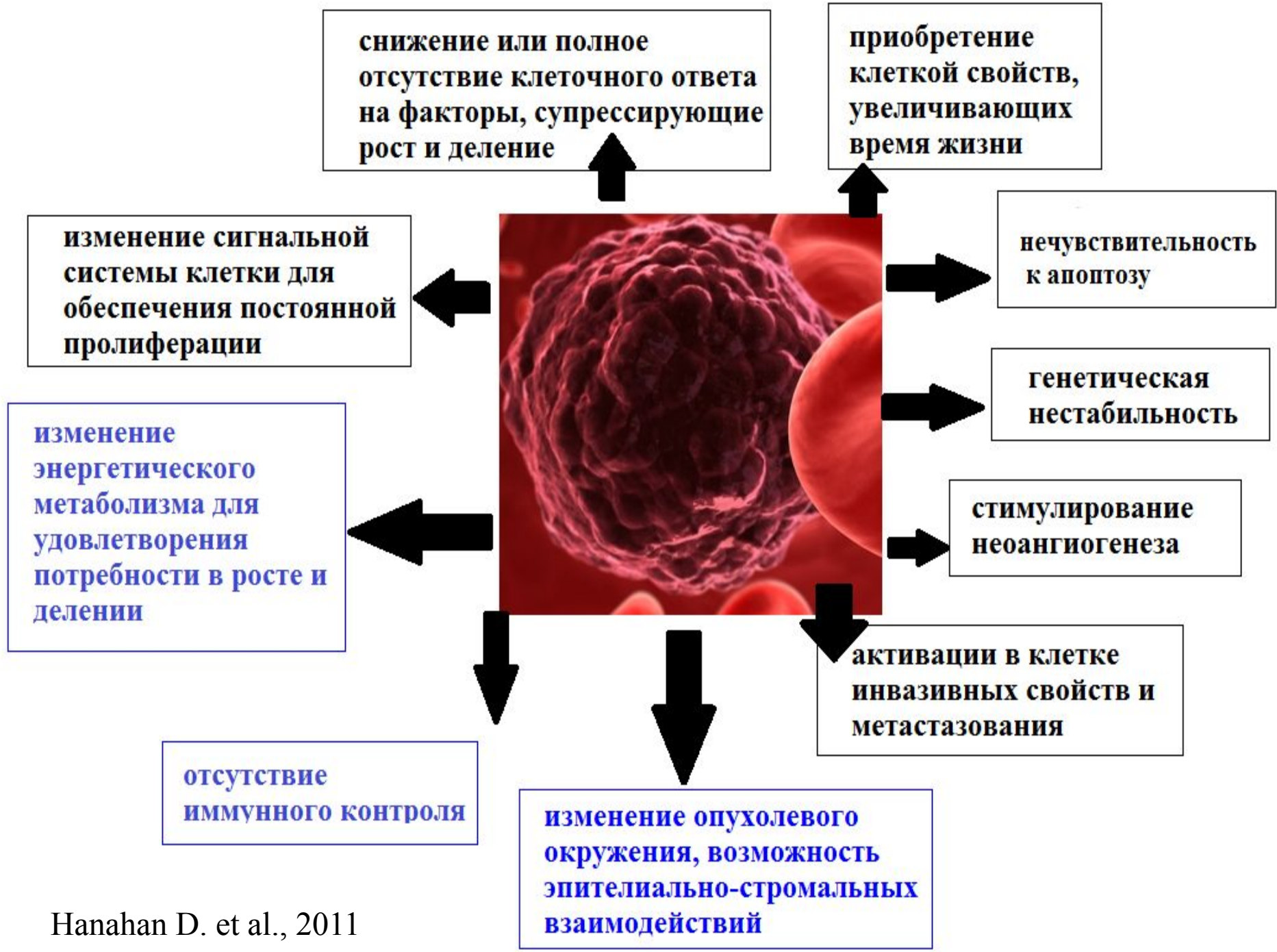


# Генные каскады в процессах пролиферации, репарации ДНК, клеточных контактов, апоптоза.

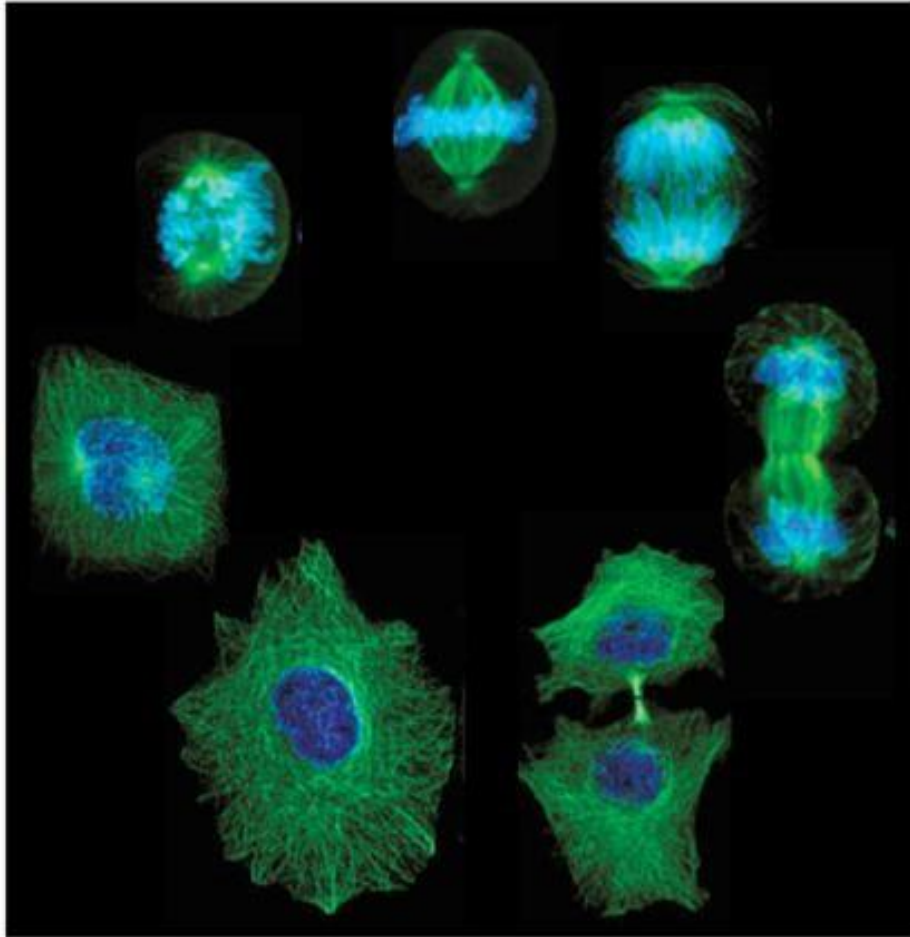


По экспериментальным оценкам около 200 генов мутируют в злокачественных опухолях молочной железы и толстого кишечника, со средним показателем – 11 мутаций в каждой опухоли. Аномально метилированные промоторные районы (CpG-островки) составляют 100-400 в каждой опухоли.





# Изменение сигнальной системы для обеспечения постоянной пролиферации



Активация деления клетки происходит вследствие воздействия на нее внешних или внутренних факторов. Процесс деления клетки с момента ее активации называется **пролиферацией**. Иными словами, **пролиферация** - это размножение клеток, т.е. увеличение числа клеток (в культуре или ткани), происходящее путем **митотических делений**. Время существования клетки как таковой, от деления до деления, обычно называют **клеточным циклом**.

ростовой фактор

рецептор для фактора роста

клеточная мембрана

protein 1

тирозинкиназный домен

protein 2

protein 3

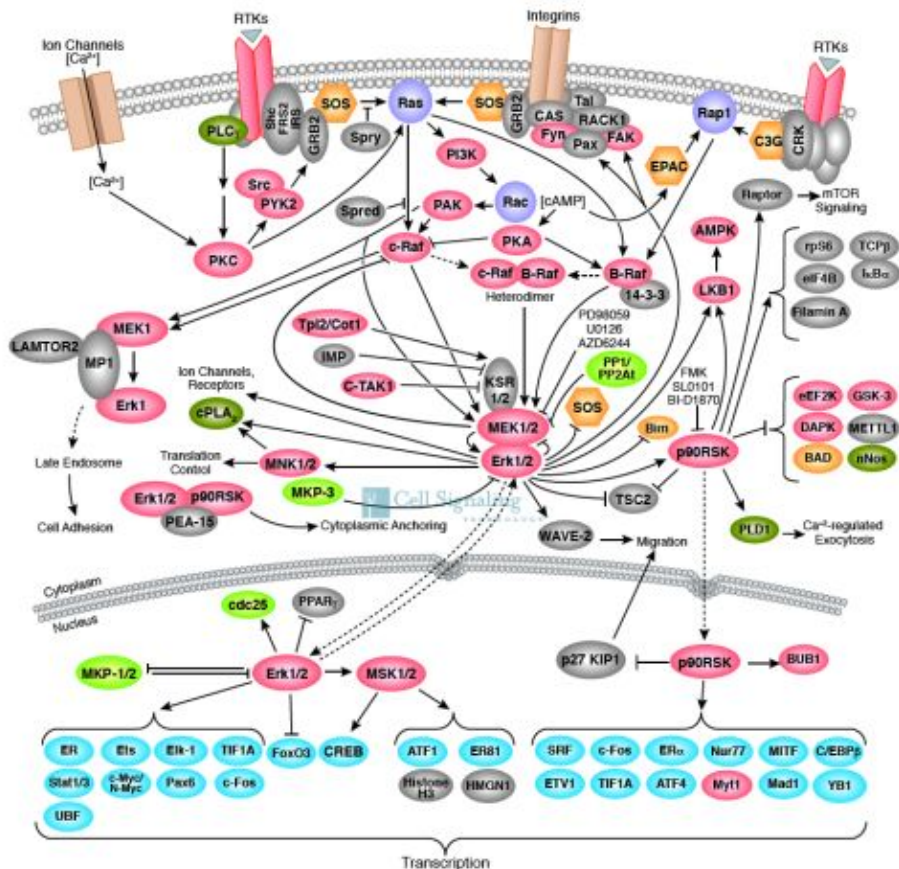
ядерная мембрана

ядро

DNA

активация генов, которые контролируют рост, пролиферацию и выживание клетки

P = phosphate molecule



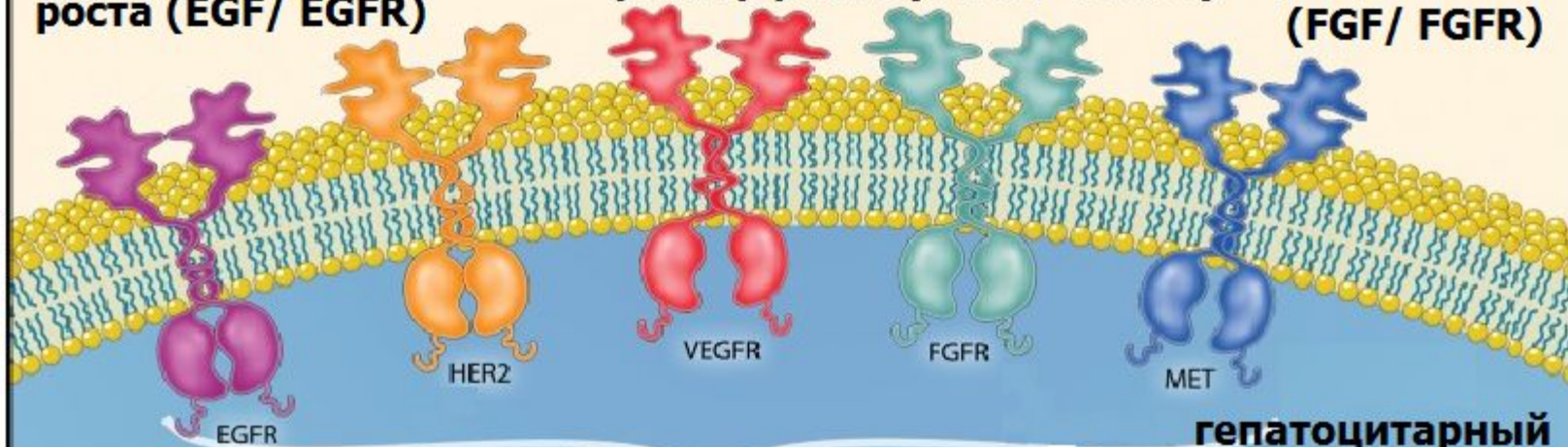
Изменение сигнальной системы клетки для обеспечения постоянной пролиферации



**Эпидермальный фактор роста (EGF/ EGFR)**

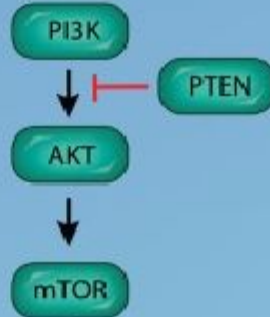
**Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF/ VEGFR)**

**Фактор роста фибробластов (FGF/ FGFR)**



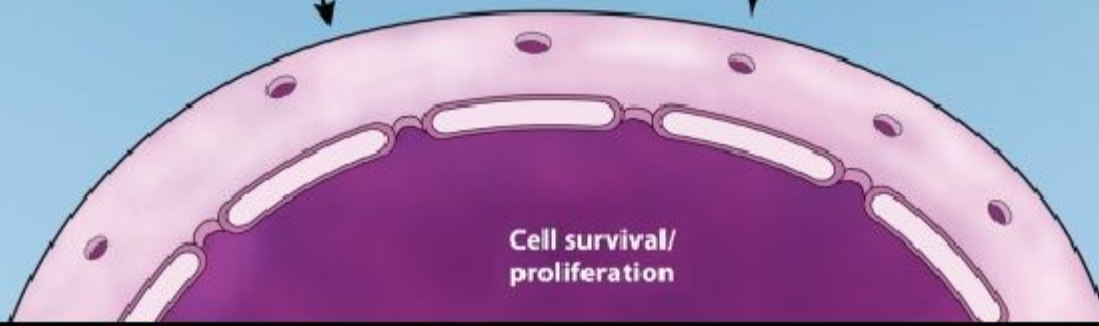
**гепатоцитарный фактор роста HGF/MET**

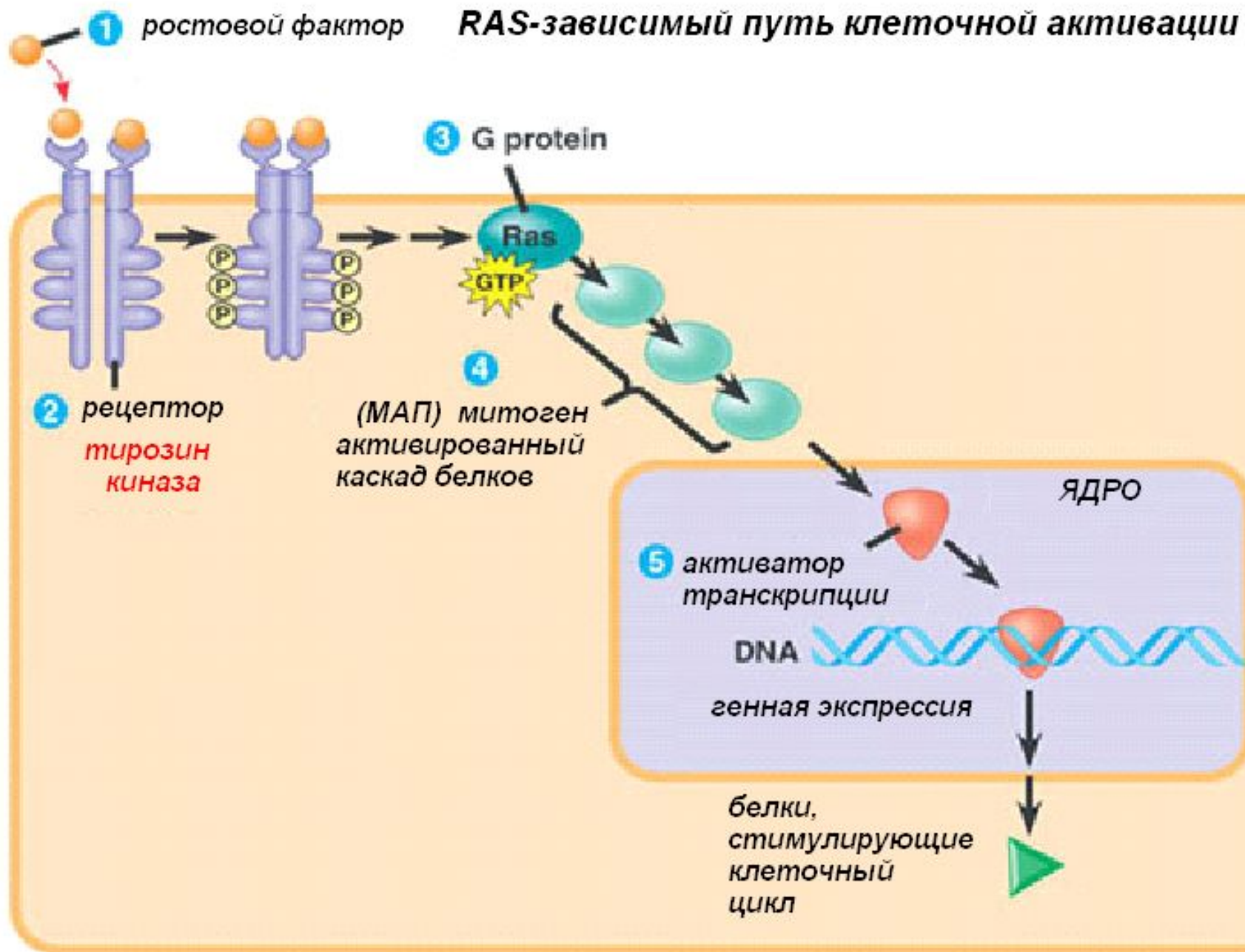
**Тромбоцитарный фактор роста (PDGF/ PDGFR)**



PTEN

Cell survival/  
proliferation





# Активация сигнальной системы клетки в опухоли

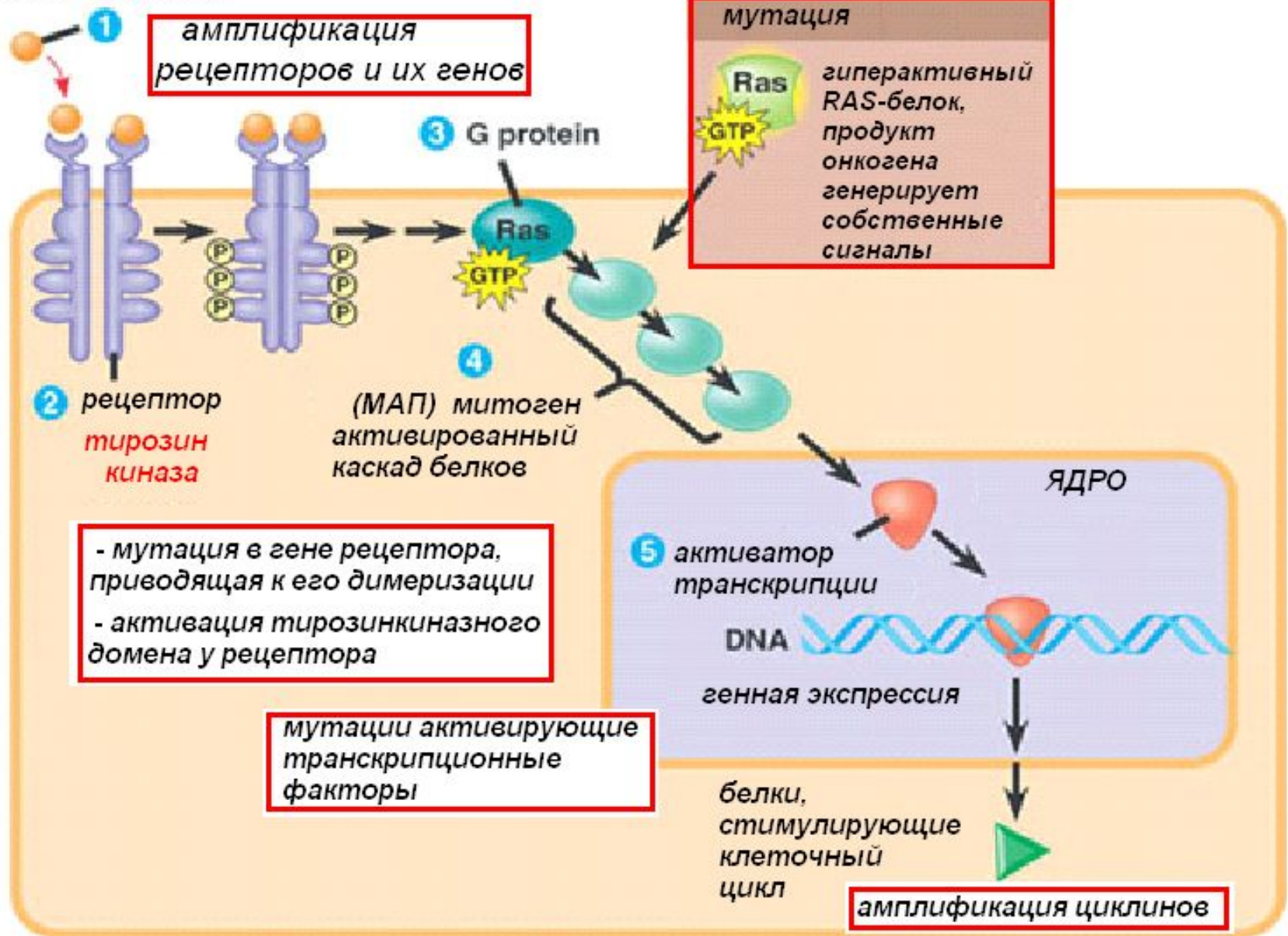
- **Во-первых**, опухолевые клетки могут сами вырабатывать факторы роста, в результате амплификации или мутации в генах, кодирующих ростовые факторы. Клетки опухоли могут сами посылать сигнал, стимулируя нормальные клетки опухоль-ассоциированной стромы к выработке различных, необходимых для них факторов роста. Увеличение концентрации факторов роста приводит к стимуляции пролиферации.
- **Во-вторых**, к изменению сигнальной системы в опухолевых клетках может привести увеличение уровня рецепторов, расположенных на их поверхности, что приводит такие клетки в гиперчувствительное состояние по отношению фактору роста.

- **В-третьих**, аналогичные последствия могут быть вызваны мутациями или перестройками в генах, кодирующих рецепторы факторов роста, что приведет к изменениям в молекуле рецептора. Мутантный рецептор может иметь постоянно активированный тирозинкиназный домен, или находиться в комплексе с другими молекулами, что приведет либо к запуску системы, независимо от наличия ростового фактора, либо к ее запуску при взаимодействии с неспецифическим лигандом.
- **В-четвертых**, активация сигнальной системы опухолевой клетки может возникать независимо от факторов роста и их рецепторов - на нижестоящих уровнях регуляции, независимо от образования комплекса лиганд-рецептор.



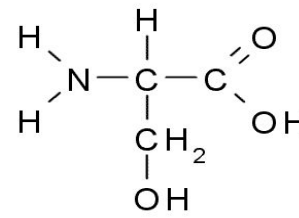
# RAS-зависимый путь клеточной активации

ростовой фактор

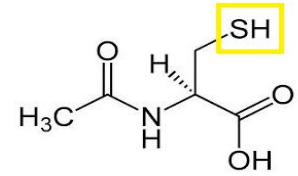
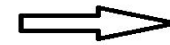


# Мутация в 249 кодоне гена *FGFR3* приводит к замене серина на

## ЦИСТЕИН



серин



цистеин



4. Активация сигнальных каскадов (MAPKs, PI3K/Akt)

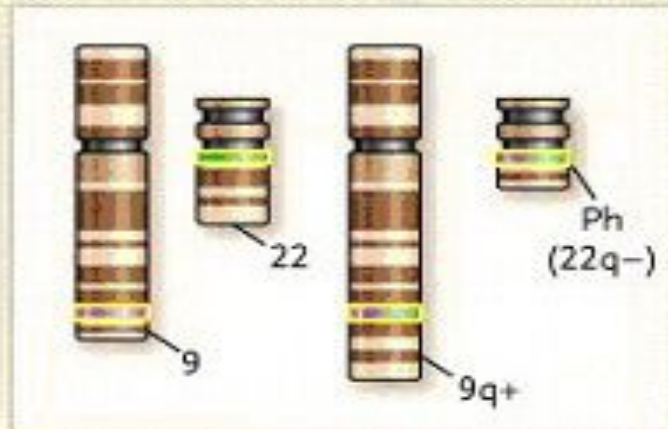
5. Активация транскрипции и генной экспрессии

Мембрана

ядро



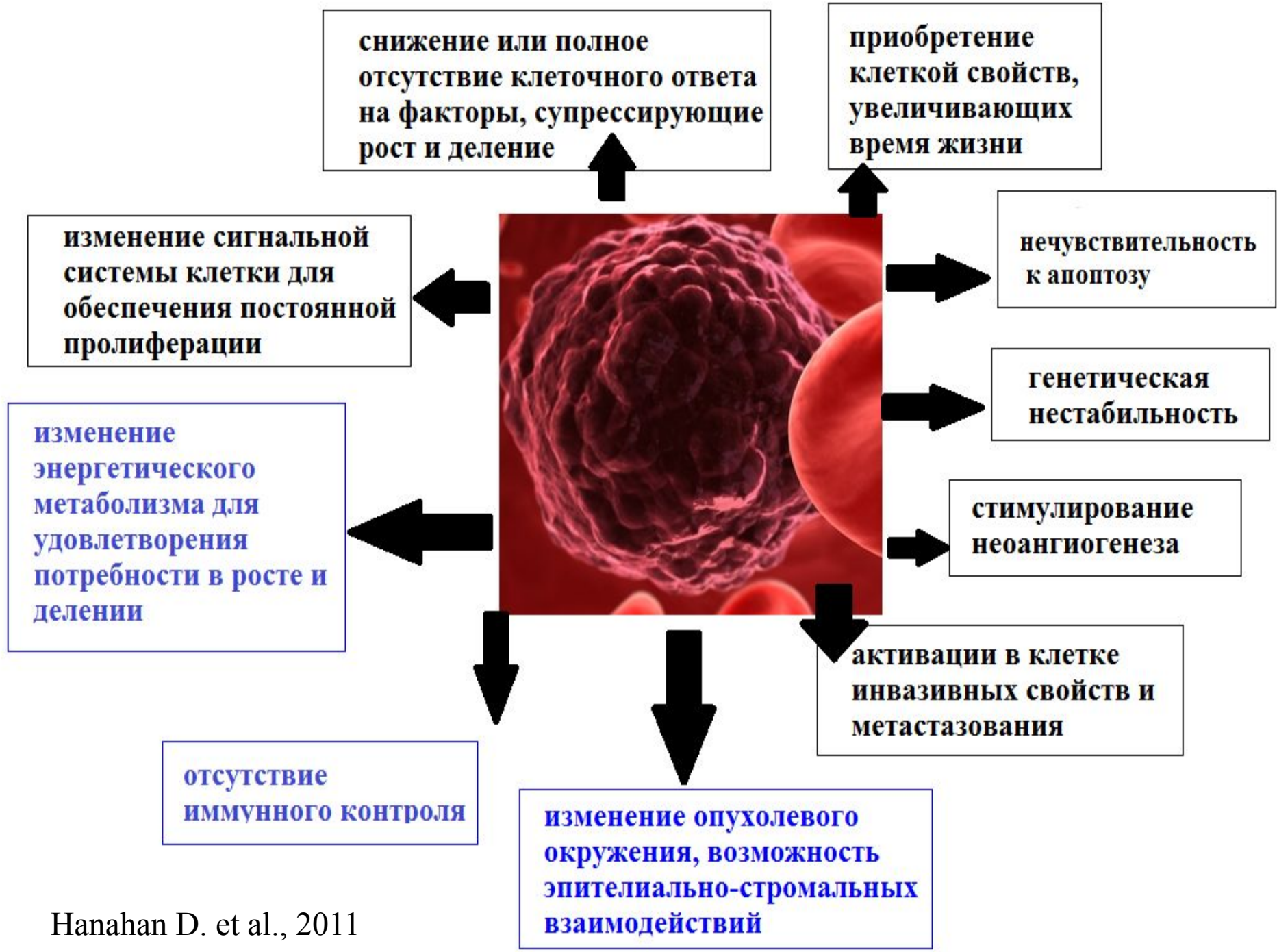
Филадельфийская хромосома – маркер хронического миелоидного лейкоза, встречается у 90% больных.



онкоген *BCR-ABL*  
 $t(9;22)(q34;q11)$



Протоонкоген *ABL1* (9q) соединяется с геном *BCR* (22q), образуя тирозинкиназу с высокой активностью



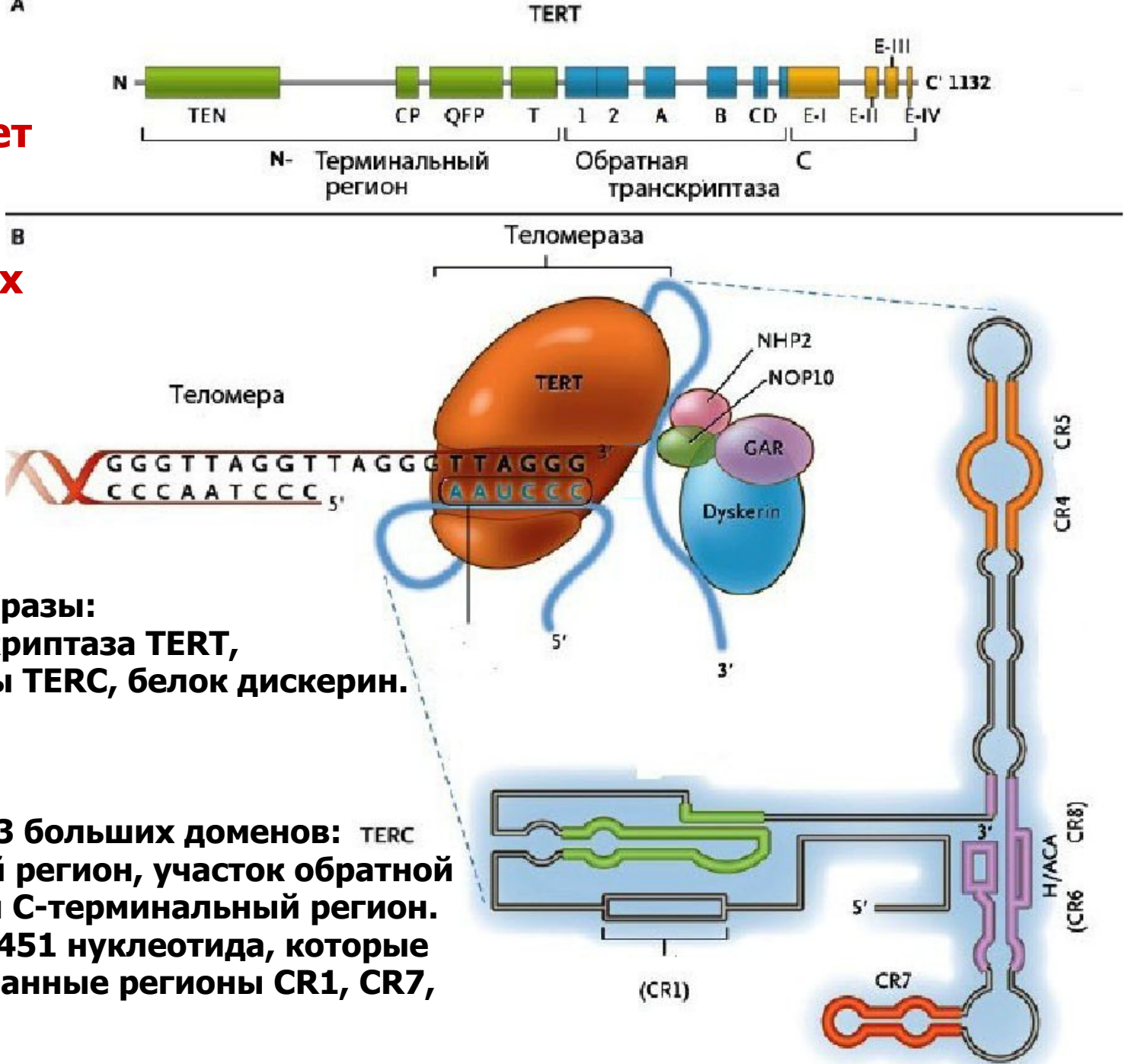


# Приобретение клеткой свойств, увеличивающих время жизни

- Во взрослом организме человека клетки различных тканей и органов имеют неодинаковую способность к делению. При старении интенсивность пролиферации клеток снижается, увеличивается интервал между митозами.
- Еще в 60-ых годах прошлого века **Леонард Хейфлик** установил, что в клеточных культурах соматические клетки человека способны делиться ограниченное число раз. При этом предельное число делений (названное лимитом Хейфлика) сильно зависит от возраста индивидуума, которому эти клетки принадлежат: так клетки новорожденных делились 80-90 раз, а 70-летние 20-30 раз.
- Достигнув лимита клетки, переходили в **состояние сенесенса – одряхления**, которое характеризовалось резким изменением метаболизм, и в первую очередь нарушением репликации ДНК, а затем наступала гибель клеток.

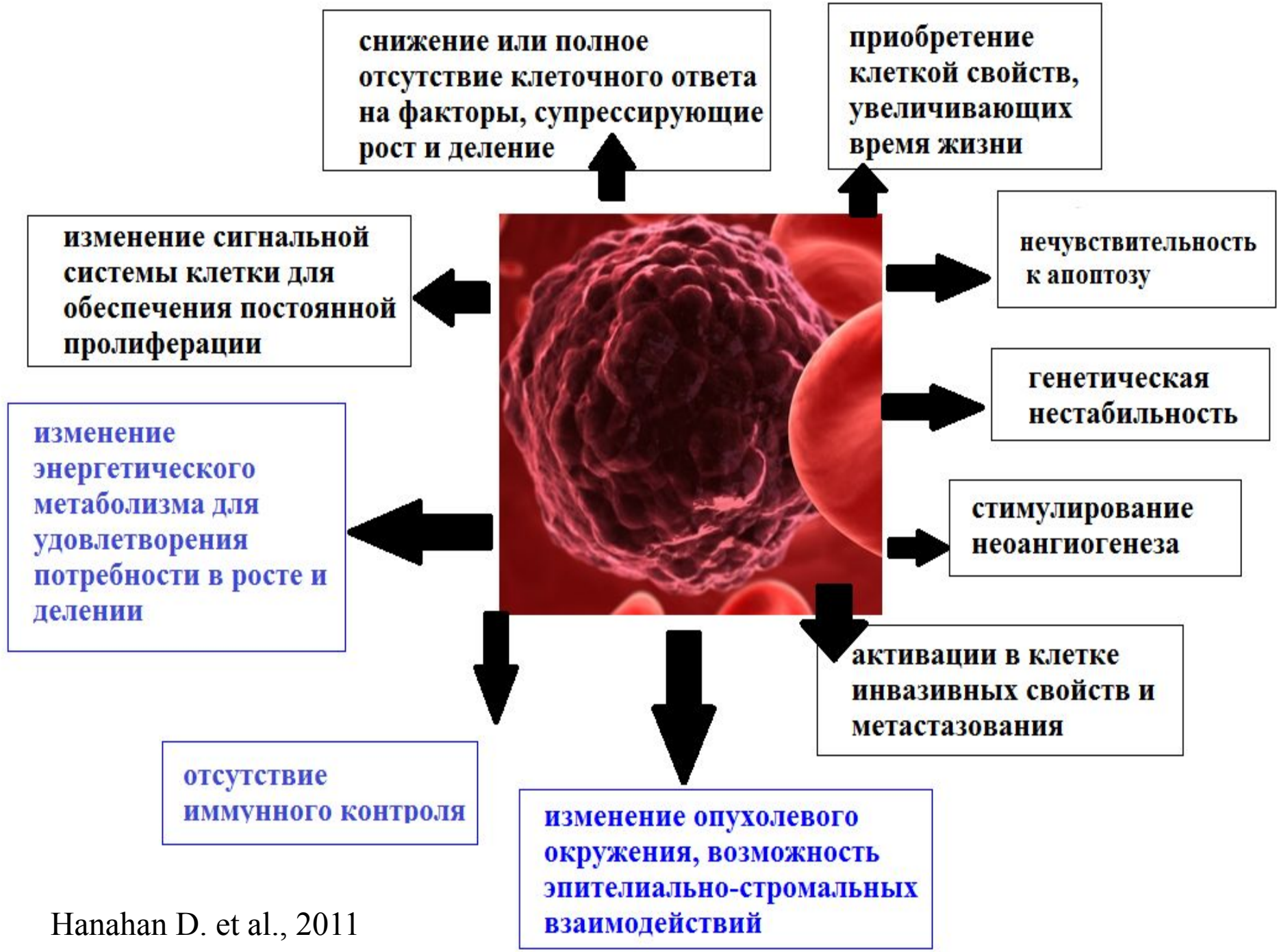
- **1. Теломераза** синтезирует теломерные ДНК-последовательности, идущие от 5' к 3' концу по направлению к окончаниям хромосом. Восстановление хромосомной ДНК необходимо для компенсации укорочения, которое возникает в результате активности нуклеазы и неполной концевой ДНК-репликации.
- **2. Критически короткие теломеры (3000-5000 пар нуклеотидов или менее 2 kb)** неспособны защитить хромосомы от повреждения при делении клетки. Их появление является сигналом для выхода клеток из митотического цикла. Если этой величины достигает хотя бы одна теломера, то в клетке происходит резкое изменение метаболизма, и в первую очередь нарушение репликации ДНК, которые запускают механизмы **клеточного сенесенса (репликативное старение) и апоптоза (гибель, разрушение клетки)**.

**Теломераза катализирует добавление ТTAGGG гексамерных повторов к окончаниям теломер.**



**строение теломеразы:**  
**Обратная транскриптаза TERT,**  
**РНК компоненты TERC, белок дискерин.**

**TERT состоит из 3 больших доменов:** TERC  
**N-терминальный регион, участок обратной транскриптазы и C-терминальный регион.**  
**TERC состоит из 451 нуклеотида, которые образуют несвязанные регионы CR1, CR7, H/ACA**



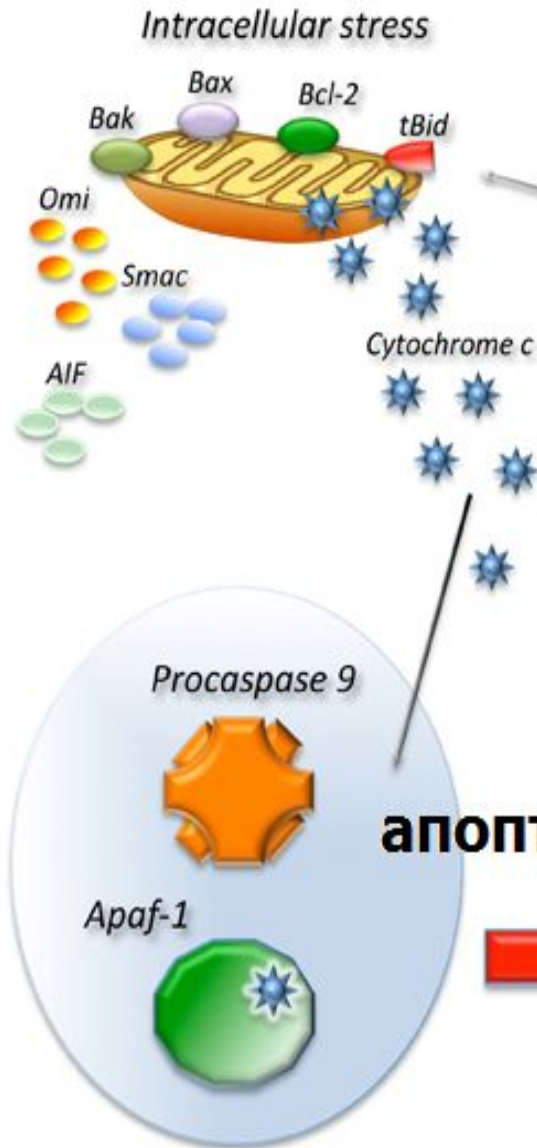


- Термин "апоптоз", предложенный в 1972 г. английскими учеными J.F.R. Kerr, A.H. Wyllie и A.R. Currie, состоит из двух греческих слов и означает в буквальном смысле "отделение лепестков от цветов", а применимо к клетке - особый тип смерти путем деления ее на части ("**апоптозные тельца**"), которые впоследствии фагоцитируются соседними клетками разного типа.
- Термин "**программированная клеточная смерть**" отражает функциональное назначение этого процесса, представляет естественную часть жизни многоклеточного организма, связанного с метаморфозом и развитием.

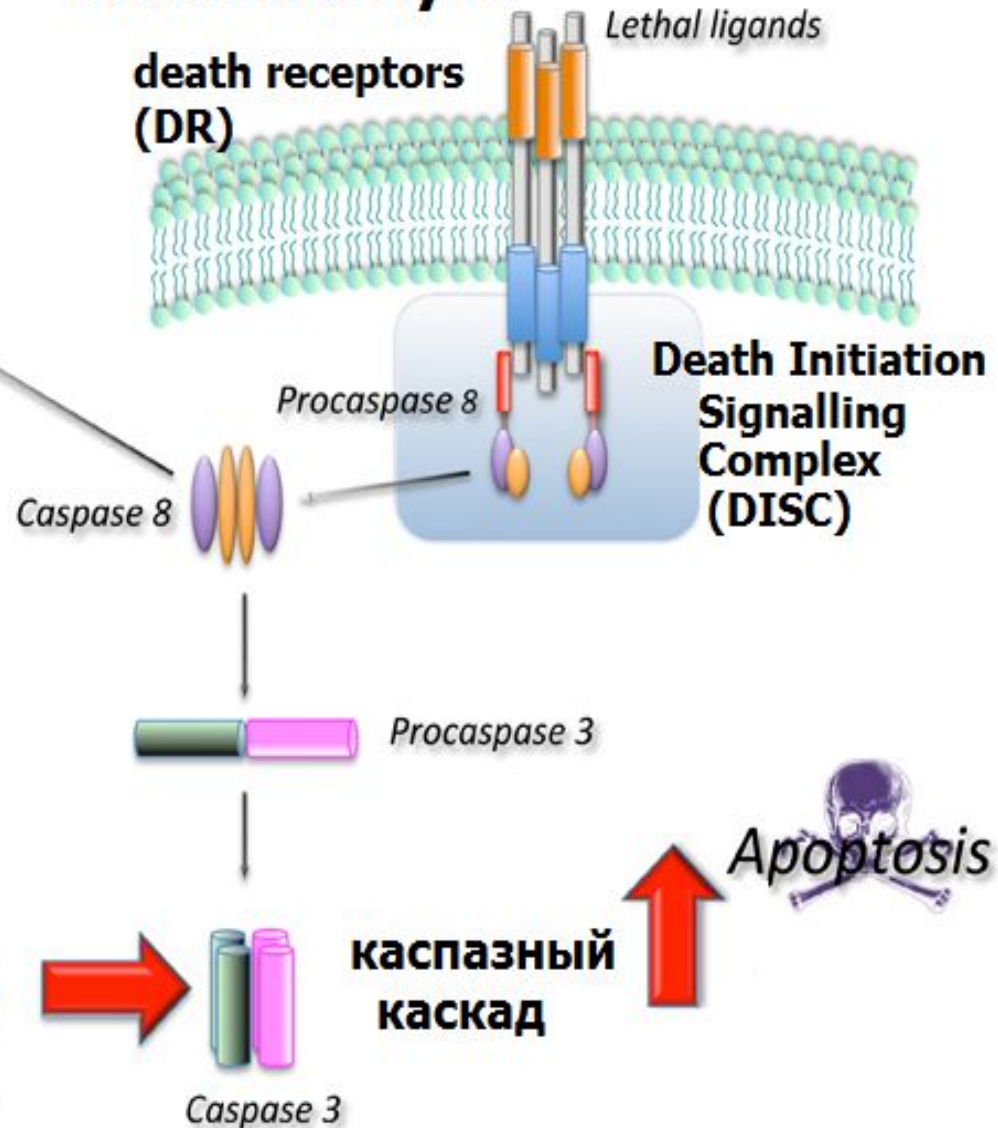
- У млекопитающих апоптоз часто начинается с активации так называемых "индуцирующих смерть сигнальных комплексов" на плазматической мембране. Эти комплексы образуются при взаимодействии определенных **внеклеточных лигандов** - например, **Fas** или **TNF** (tumor necrosis factor) с белками семейства рецепторов фактора некроза опухолей (**TNFR**) на клеточной мембране, называемых "**рецепторами смерти**".
- **Рецепторы смерти** имеют прямую связь с механизмом апоптоза. Сигналы выживания от окружения клетки и от внутренних сенсоров контролирующей целостность клетки нормально поддерживают механизм апоптоза в состоянии готовности. В случае, если клетка теряет контакт с окружением или в ней происходит невосстановимое внутреннее повреждение, клетка входит в апоптоз. Клетки, которые одновременно получают конфликтующие сигналы о продолжении или прекращении цикла деления также переходят в апоптоз.
- Рецепторы смерти - поверхностные рецепторы клетки, которые передают апоптотические сигналы инициируемые специфическими "**лигандами смерти**" - играют главную роль в апоптозе. Эти рецепторы могут активировать стимулирующие смерть каспазы за время порядка секунд с момента связывания лигандов, вызывая апоптотическое разрушение клетки в течение часов.
- Рецепторы смерти принадлежат к **суперсемейству фактора некроза опухолей (TNF)**, и все они имеют сходные внеклеточные домены богатые цистеином. Рецепторы смерти содержат вдобавок гомологичную последовательность, называемую домен смерти.

# Индукция апоптоза

## внутренний путь



## внешний путь



## Внешний путь активации апоптоза

Внешний путь начинается со связывания **CD95** со своим **лигандом, CD95L**. В результате этого происходит **димеризация рецептора** и, соответственно, его **цитоплазматических доменов смерти**, которые активируют внутриклеточный адаптерный белок **FADD**. Этот белок **активирует прокаспазу 8**, которая формирует смерть-индуцирующий сигнальный комплекс (DISC). Прокаспаза 8 активируется путем расщепления на более мелкие субъединицы, **высвобождая каспазу 8**. Каспаза 8 затем **активирует другие каспазы**, такие как **каспаза 3** (*исполняющая каспаза*), которая расщепляет ДНК и другие субстраты, вызывая гибель клетки.

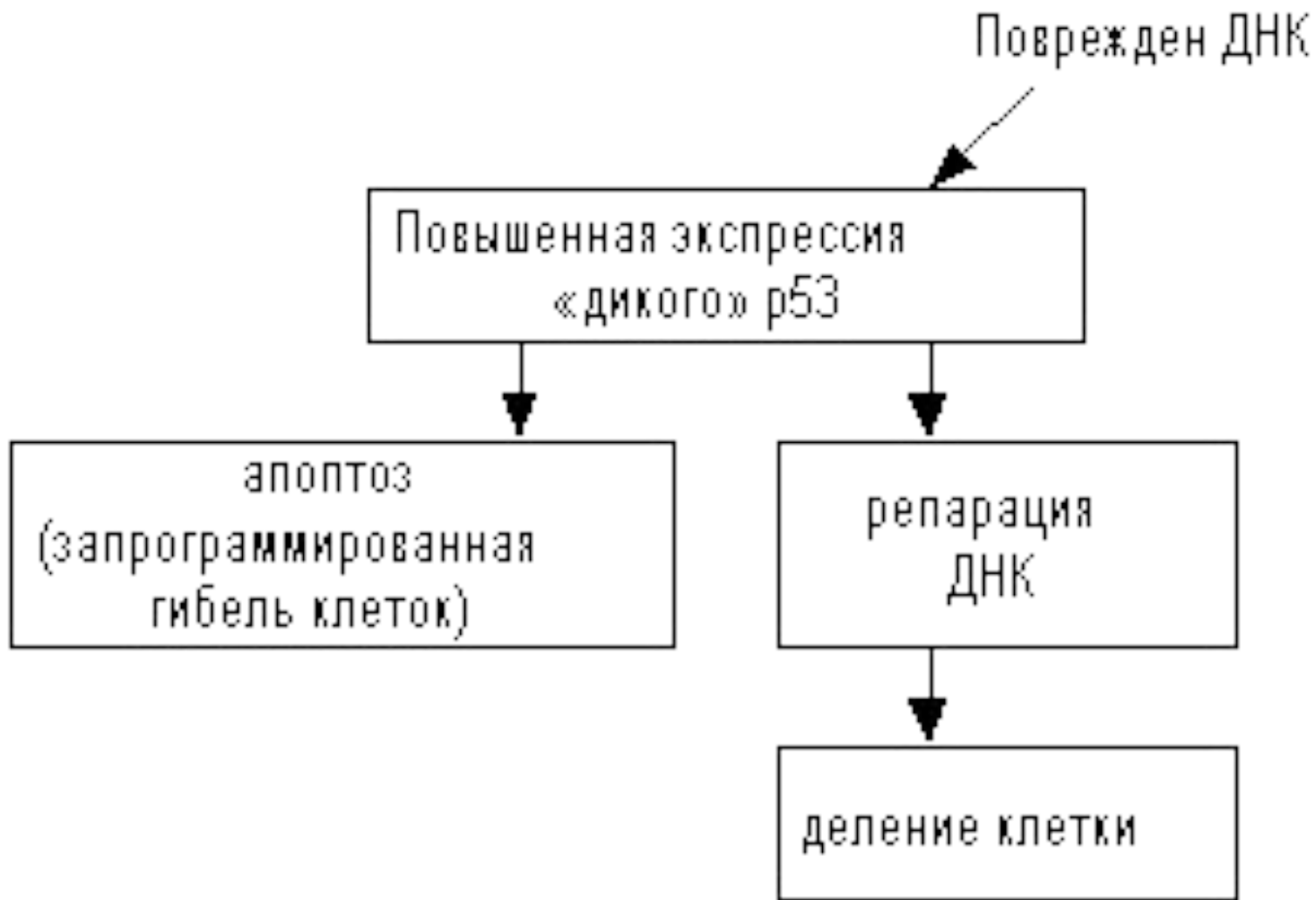


# Внутренний путь активации апоптоза

Внутренний путь апоптоза запускается различными воздействиями (**отсутствие ростовых факторов, стресс и повреждение**). Активация этого пути ведет к **повышению проницаемости наружной мембраны митохондрий** с последующим **выходом цитохрома С**, который инициирует апоптоз.

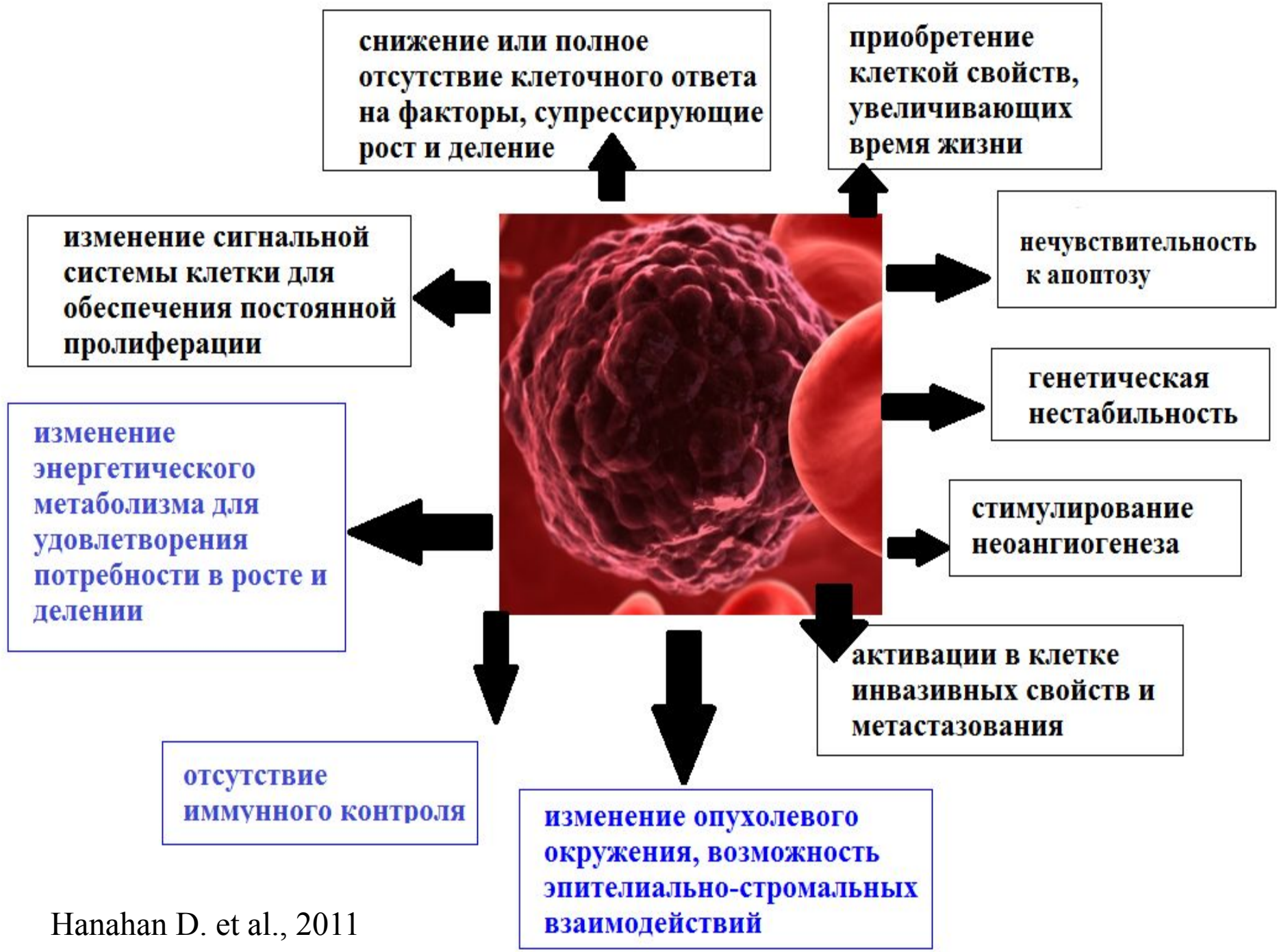
Целостность митохондриальной мембраны регулируется про- и антиапоптотическими белками семейства BCL2. Активность проапоптотических белков, BAX и BAK ингибируется антиапоптотическими белками семейства BCL2 и BCL-XL. Третья группа белков (т.н. BH3-only белки: BAD, BID и PUMA) регулируют баланс между про- и антиапоптотическими членами семейства BCL2. BH3-only белки стимулируют апоптоз, нейтрализуя действие антиапоптотических белков (BCL2, BCL-XL). Когда суммарный эффект всех экспрессируемых белков BH3 «перекрывает» антиапоптотическое действие белков BCL2/BCL-XL, белки BAX и BAK активируются и формируют поры в митохондриальной мембране. Цитохром С выходит в цитозоль, где связывается с APAF-1, активируя каспазу 9.

# Функция гена Р53



**Опухолевые клетки используют разные возможности для ограничения или обхода апоптоза.**

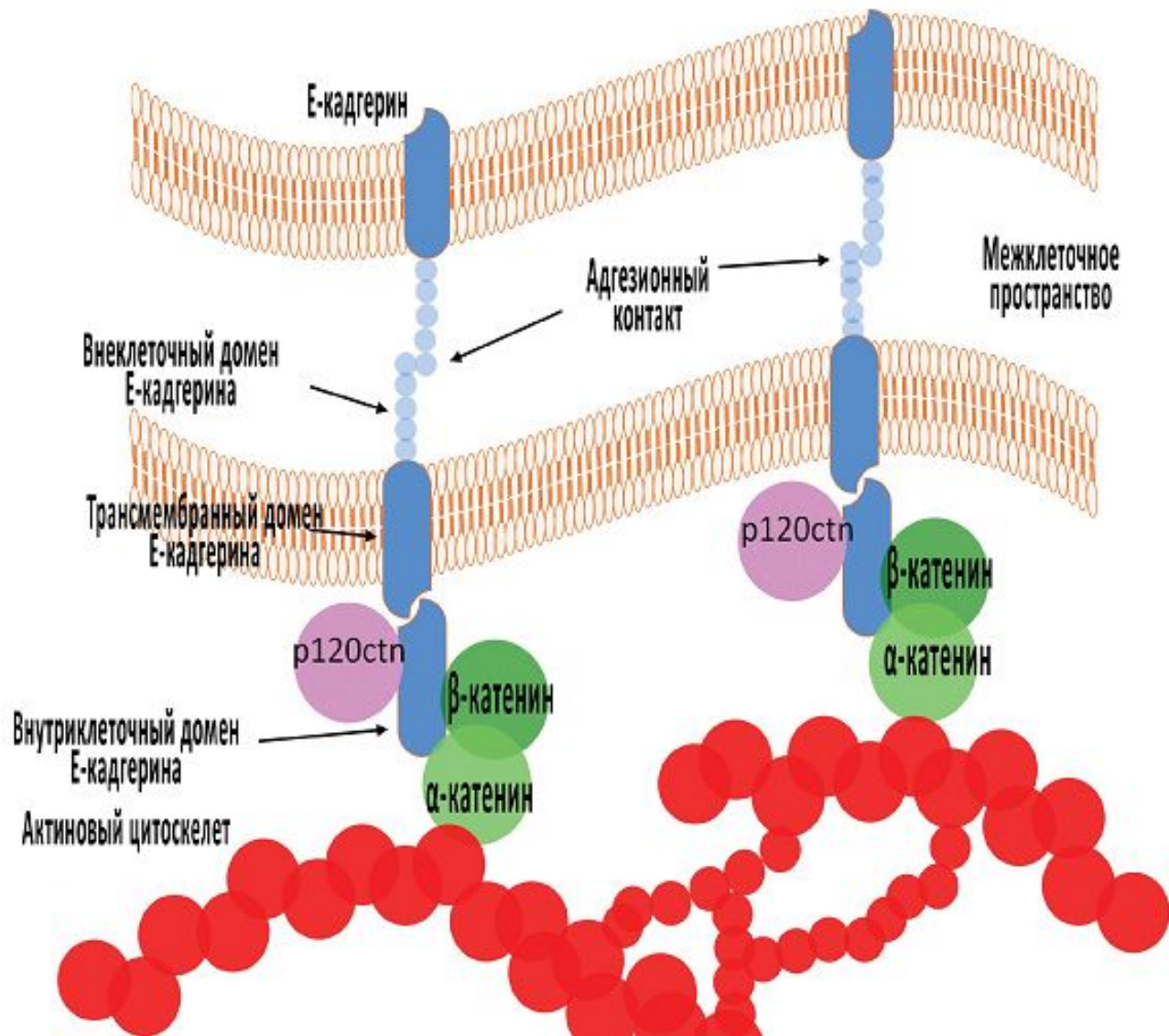
- **Опухоли часто ингибируют функцию TP53, что устраняет этот критический фактор из схемы индуцированного апоптоза.**
- **Опухоли могут увеличивать экспрессию антиапоптотических регуляторов (Bcl-2, Bcl-xL) и сигналов выживания (ИФР-1, ИФР-2) или снижают уровень проапоптотических факторов (Bax, Bim, Puma)**
- **Опухоли могут ингибировать апоптоз, который стимулируется внешним лигандом.**





# **Активация в клетке свойств инвазии и метастазирования**

- **Опухолевая инвазия — процесс, при котором опухолевые клетки или группы клеток распространяются из первичного очага опухоли в соседние ткани. В случае карцином этот процесс включает проникновение опухолевых клеток через разрушаемую ими базальную мембрану.**



Кадгерин-катениновые взаимодействия необходимы для образования и поддержания межклеточных контактов

Ген *CDH1* локализуется на хромосоме 16q22.1, занимая объем около 100 кб. *CDH1* содержит 16 экзонов и 15 интронов. Наследственные мутации гена *CDH1* обнаружены только в семьях с диффузным РЖ и никогда в семьях с интестинальным РЖ. Наследственные мутации *CDH1*

- **Инвазия является первым этапом сложного инвазивно-метастатического каскада, приводящего в дальнейшем к метастазированию.**
- **Основным признаком инвазии служит прорыв базальной мембраны и выход опухолевых клеток за её пределы, позволяющий им приобретать дополнительные преимущества (улучшенное обеспечение кислородом и питательными веществами).**



# Коллективная миграция

**Коллективная миграция, представляя собой один из вариантов инвазивного роста, характеризуется миграцией целых групп клеток, соединенных между собой посредством молекул адгезии и коммуникационных контактов.**

**Коллективную клеточную миграцию наблюдали при развитии и прогрессировании рака молочной железы и эндометрия, рака предстательной железы, колоректального рака, крупноклеточного рака легкого, рабдомиосаркомы, меланомы, а также большинства плоскоклеточных карцином.**

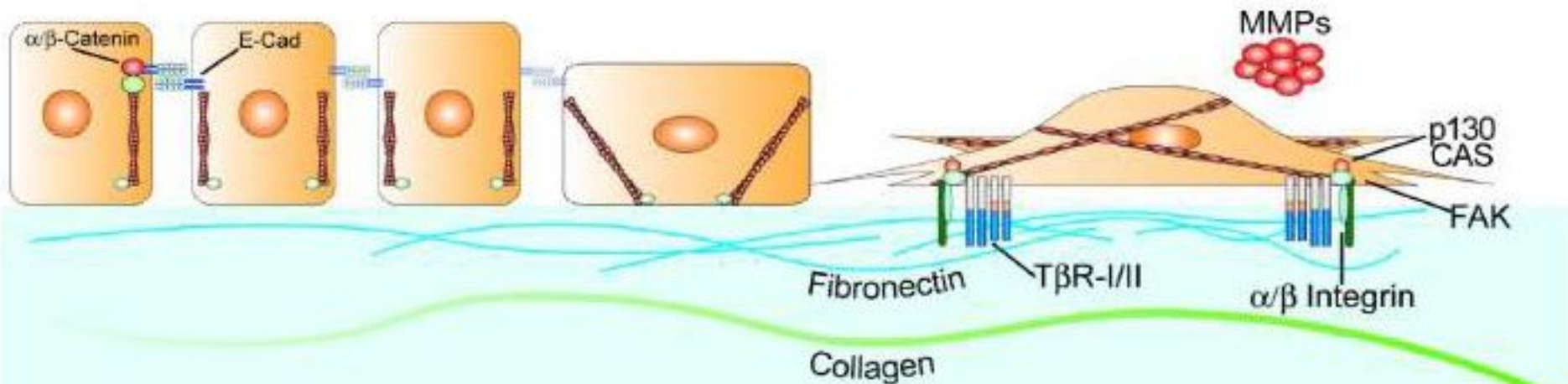
# Эпителиально-мезенхимальный переход

В ходе опухолевой инвазии некоторые раковые клетки претерпевают эпителиально-мезенхимальный переход:

- приобретают фенотип мезенхимальных клеток, которые обладают повышенной подвижностью
- приобретают способностью секретировать компоненты внеклеточного матрикса, продуцировать некоторые ростовые факторы.
- Эти клетки при помощи ферментов — матриксных металлопротеиназ запускают деградацию коллагена IV, ламининов — компонентов базальной мембраны.

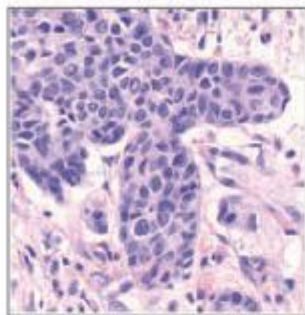
эпителиальная  
клетка

мезехимальная  
клетка



Коллективная миграция

↑ E-кадгерин  
↑ Интегрины



### эпителиально-мезенхимальный переход

ЭМП ↑ TWIST1, Snail, Slug, ZEB 1/2  
↑ Протеазы  
↓ E-кадгерин



Парциальный ЭМП

Инвазивный фронт

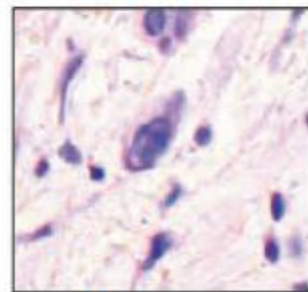
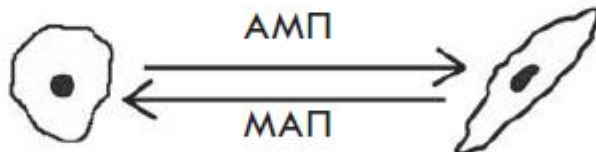
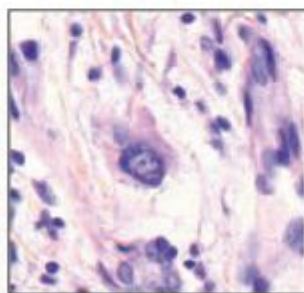
### коллективно-амебоидный переход

↓ Интегрины

ЭМП

Амебоидная миграция

Мезенхимальная миграция



Инвазия одиночными клетками

↓ Rac1  
↑ RhoA  
↓ Протеазы  
↓ Интегрины

↑ Rac1  
↓ RhoA  
↑ Протеазы  
↑ Интегрины

«Мягкий» матрикс

«Плотный» матрикс

**Процессы инвазивного роста обладают определенной пластичностью и возможностью «переключения» в рамках индивидуальной клеточной инвазии с одного типа миграции на другой (с мезенхимального на амебоидный и наоборот).**

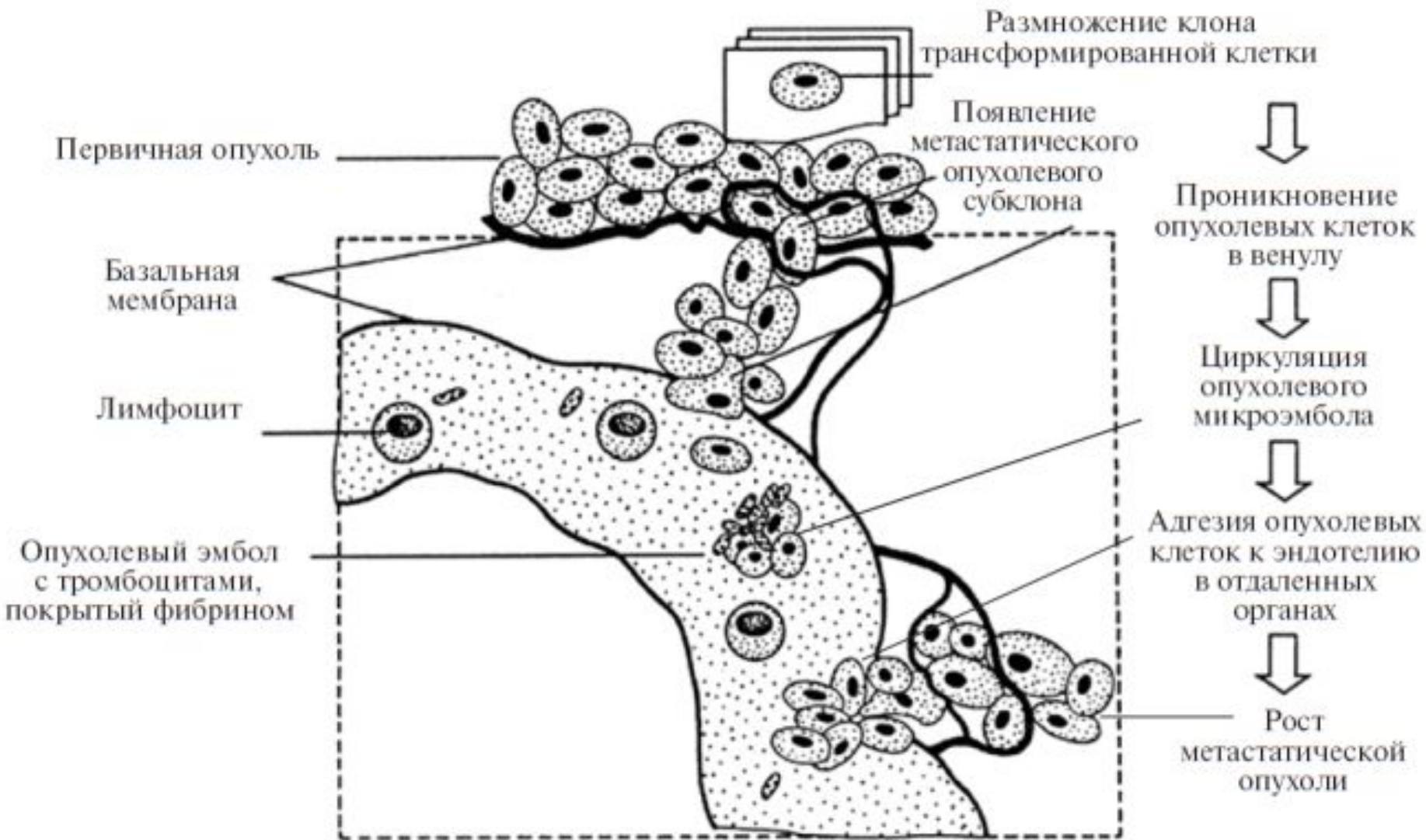
**Это обусловлено возникновением изменений в активности определенных клеточных молекул и необходимостью адаптироваться к условиям тканевого микроокружения.**



## **Закономерности метастатического распространения**

- **Процесс метастазирования не хаотичен, как представлялось раньше, а подчиняется строго регулируемым биологическим и информационным механизмам;**
- **Метастазирование – волнообразный и дискретный процесс, имеет множество промежуточных стадий;**
- **Ход метастазирования может как ускоряться, так и замедляться под воздействием определенных факторов;**
- **Каждая ступень метастатического каскада может быть мишенью и объектом противоопухолевой терапии.**

# Метастатический каскад



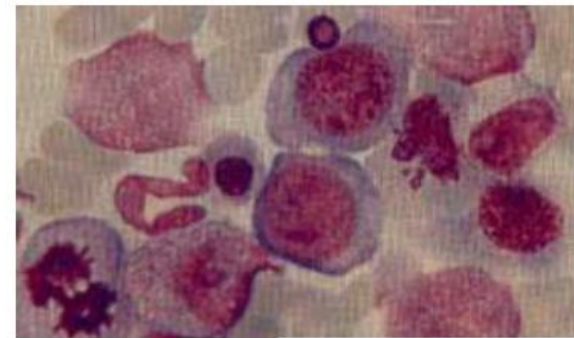
Состояние метастатической ниши может меняться: «созревание ниши» приводит к реализации метастазирования.

**Активация покоящихся опухолевых клеток связана с процессами повреждения (травмы, операции, радио- и химиотерапия) с активацией процессов регенерации, стрессами, болезнями.**

C. Coghlin, I. Murray. Current and emerging concepts in tumour metastasis. *J Pathol* 2010

### **Факторы развития ниши**

Развитие провоспалительного микроокружения (хроническое воспаление :Th2 лимфоциты, альтернативно-активированные макрофаги M2, набор цитокинов, индуцированных CD4 + Т клетками (Muller-Hermelink N, et al. TNFR1 signaling and IFN-gamma signaling determine whether T cells induce tumor dormancy or promote multistage carcinogenesis. *Cancer Cell*. 2008;13(6):507–518.)



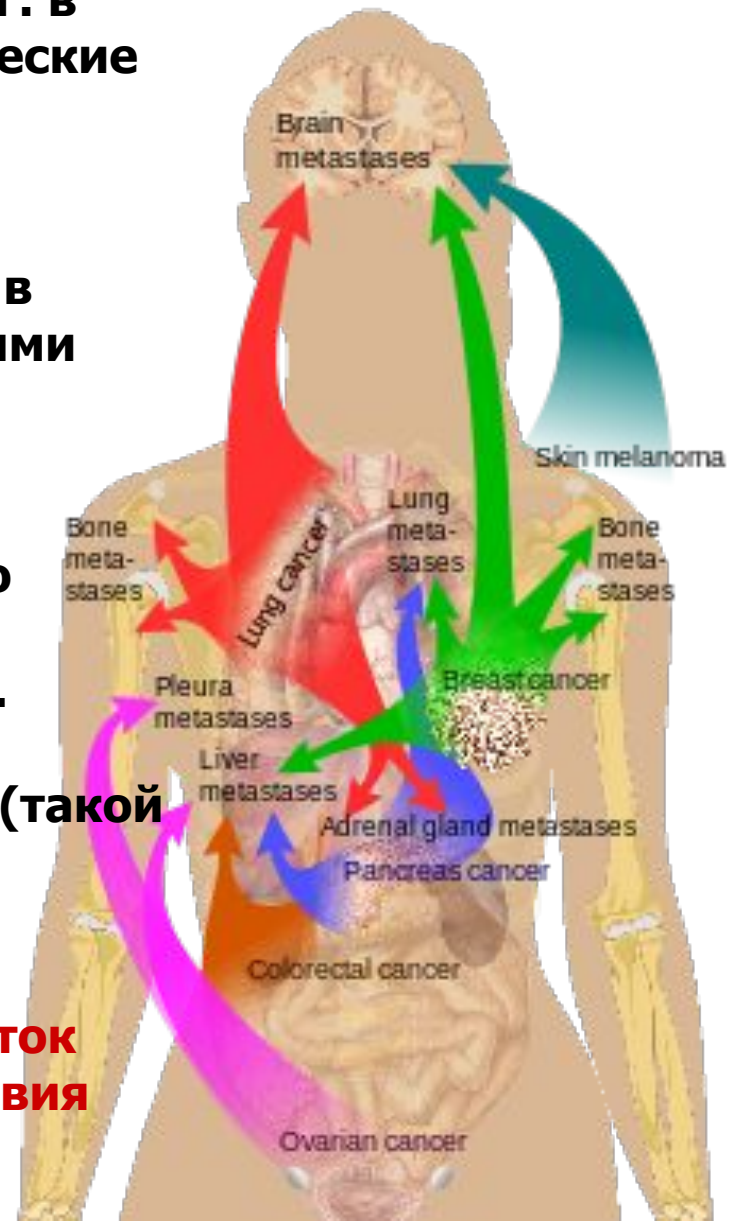


# Гипотеза органспецифической колонизации «seed and soil»

Английский врач Стивен Педжет уже в 1889 г. в журнале *Lancet* впервые описал «метастатические странности рака» и сформулировал свою знаменитую гипотезу органспецифической колонизации. Он предположил, что раковая опухоль метастазирует не хаотично, а строго в соответствии с определенными биологическими законами.

Согласно теории Педжета, («seed and soil» — гипотеза «зерна и почва»), ведущую роль в процессе метастазирования играют не только злокачественные клетки («зерна»), но и их тканевое микроокружение («почва»). Педжет впервые высказал предположение о существовании «преметастатической ниши» (такой термин появился спустя 100 лет).

По теории Педжета **«метастазирование произойдет тогда и там, где для раковых клеток будут созданы наиболее благоприятные условия для развития и роста».**





# Теории метастазирования

## Гуморальные теории

Рудольф Вирхов, находясь под влиянием гуморальной теории Галена, считал, что опухоли метастазируют **«клеточными ядами»**.

## Циркулирующие клетки

Первым обнаружил инвазию раковыми клетками вен и лимфатических сосудов Карл Тирш (1865 г.). Впоследствии циркулирующие в крови опухолевые клетки (ЦОК) **«метастазы в кровь»** стали объектом пристального изучения онкологов.

## Механическая сосудистая теория Юинга

В 1920-х гг. Джеймс Юинг, «шеф американских патоморфологов», оспаривая теорию Педжета, считал, что развитие метастазов в отдаленных органах **обусловлено, в основном, анатомическими и механическими факторами**. Юинг предполагал, что опухолевые клетки попадают в ловушку капиллярной сети, где и происходит их экстравазация с последующим формированием метастатических очагов. Согласно «механической» сосудистой теории метастазирования Юинга **вероятность развития метастазов в отдаленном органе зависит от плотности сосудов и интенсивности кровообращения в нем**. Такая точка зрения существовала в практической онкологии вплоть до 1980-х гг., так считает большинство практикующих онкологов в возрасте.

**Теория линейной прогрессии** принадлежит Уильяму Холстеду. До 1960-х гг. считалось, что раковые клетки из первичной опухоли вначале обязательно должны попасть в регионарные лимфатические узлы, а затем гематогенным путем — в отдаленные висцеральные органы.

Из гипотезы **линейной прогрессии** следует, что формируют метастазы только раковые клетки, которые обладают высоким злокачественным потенциалом. Метастазирование начинается на поздних стадиях рака и также возможно развитие метастаза из метастаза.

Альтернативная теория метастазирования Бернарда Фишера — **теория ранней диссеминации**

он рассматривал канцерогенез как системное явление, канцерогенез в солидных опухолях он приравнивал к канцерогенезу при гемобластозах.

Концепция Фишера объясняла появление метакронных метастазов после, казалось бы, «радикального» лечения первичной опухоли и привела к возникновению **теории адьювантной терапии**.

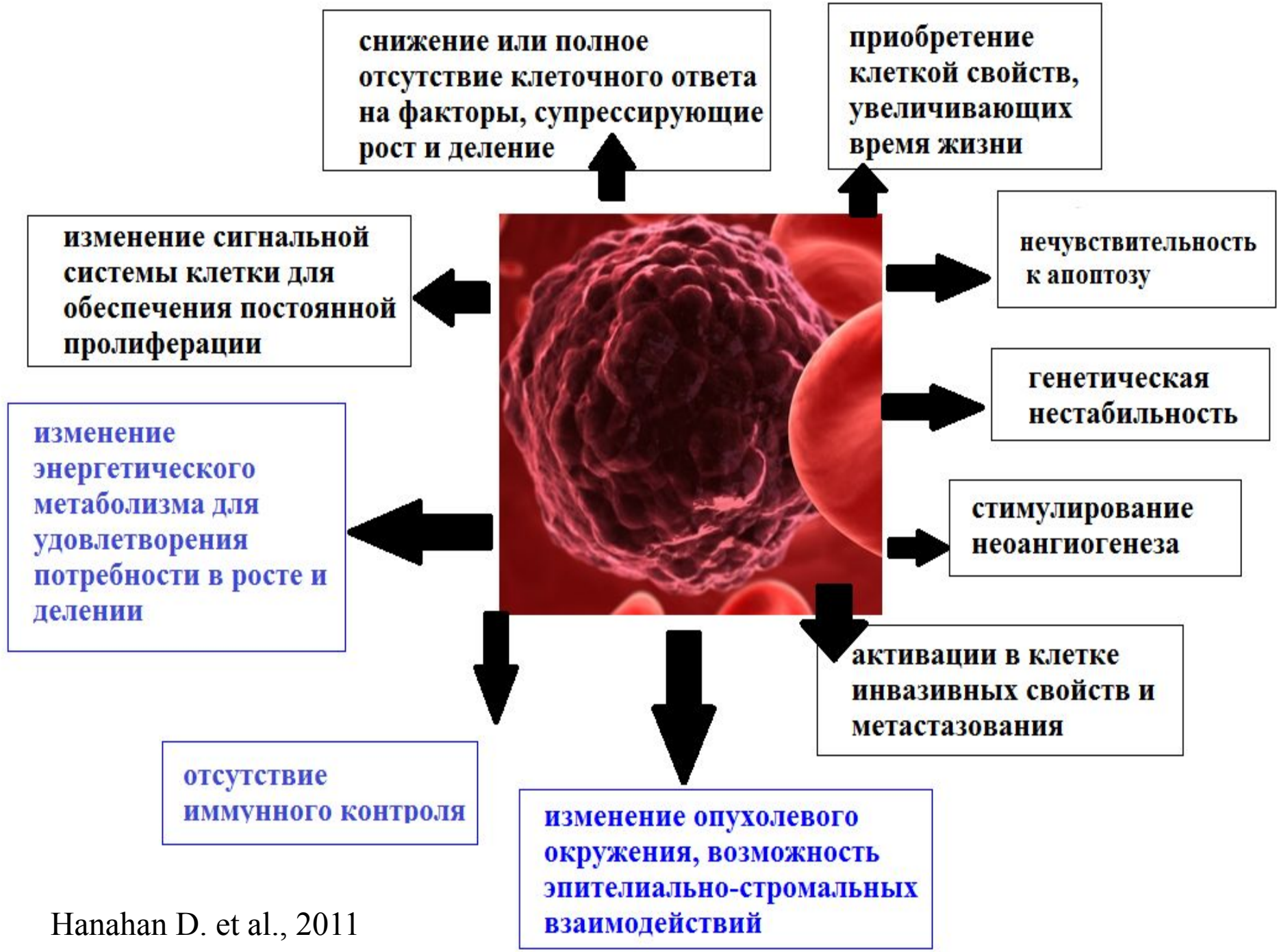
## **Гипотеза параллельной прогрессии**

Продолжением теории ранней диссеминации опухолевых клеток стала гипотеза параллельной прогрессии, предложенная Кристофером Кляйном (*Nature Reviews Cancer*, April 2009).

Согласно этой гипотезе **процесс метастазирования начинается на самых ранних стадиях канцерогенеза**, сразу после активации в клетке протоонкогенов, а не в результате длительного накопления онкогенных мутаций отдельными клеточными клонами в первичной опухоли. Эпителиальная клетка уже после фазы инициации способна активировать скрытые эмбриональные программы эпителиально-мезенхимального перехода, приобретать нехарактерную для нее патологическую подвижность, разрушать базальную мембрану, проникать в системный кровоток, достигать преметастатической ниши в тканях отдаленного органа и формировать метастаз.

Исходя из теории ранней диссеминации, сформулированной К. Кляйном *in silico*, **формирование метастаза происходит независимо и параллельно с ростом первичной опухоли**, что было доказано в эксперименте.

Эта концепция позволяет объяснить наличие метастазов опухоли без выявленной первичной локализации и отдаленных метастазов при ранних клинических стадиях рака (T1-2N0M1), а также частые различия в рецепторных и генетических характеристиках первичной опухоли и ее метастазов.





## **ОНКОГЕНЫ**

**Позитивные регуляторы, способные индуцировать деление клетки в отсутствие внешнего стимула**

**В нормальных тканях имеют фоновый уровень экспрессии в качестве протоонкогенов**

**Действие проявляется в результате активации протоонкогена даже в гетерозиготном состоянии (достаточно активации одного аллеля)**

### **АКТИВАЦИЯ**

#### **1. Нарушение экспрессии**

- гиперэкспрессия;**
- эктопическая экспрессия**
- производство нового химерного белка с аномальной функцией**

#### **2. Механизм**

- точковая активирующая мутация**
- амплификация гена**
- переход гена под более активный промотор, или активация промотора старого**

## **ГЕНЫ-СУПРЕССОРЫ**

**Негативные регуляторы, препятствующие делению клетки**

**В норме экспрессируются почти во всех тканях**

**Действие проявляется только при наличии повреждения обоих аллелей (полная инактивация функции)**

### **ИНАКТИВАЦИЯ**

#### **1. Мутации**

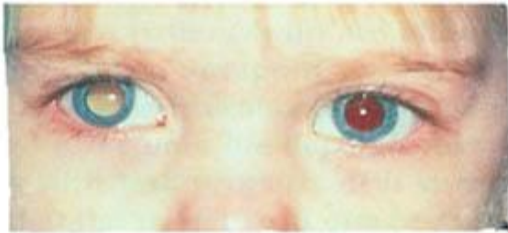
**гетерозиготы по мутантным аллелям генов-супрессоров имеют повышенную предрасположенность к опухолям**

#### **2. Потеря гетерозиготности**

**в опухолевых тканях - делеции районов локализации генов-супрессоров**

**3. Метилирование регуляторных районов, приводящее к отсутствию экспрессии гена**

# Ретинобластома

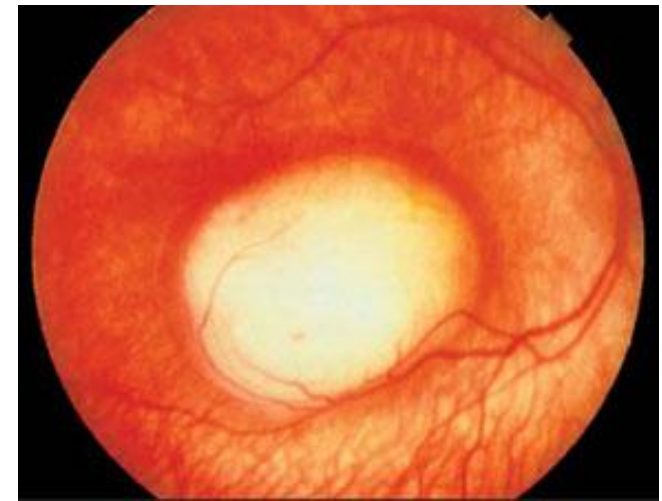


**Лейкокория (белый цветовой рефлекс) в правом глазу.**

**Ретинобластома** – злокачественная опухоль глаза, развивается преимущественно в детском возрасте из тканей эмбрионального происхождения. Пик заболевания приходится на 2 года. Почти все случаи заболевания выявляются до 5-летнего возраста. Распространенность ретинобластомы небольшая – примерно 1 случай на 20 000 новорожденных.

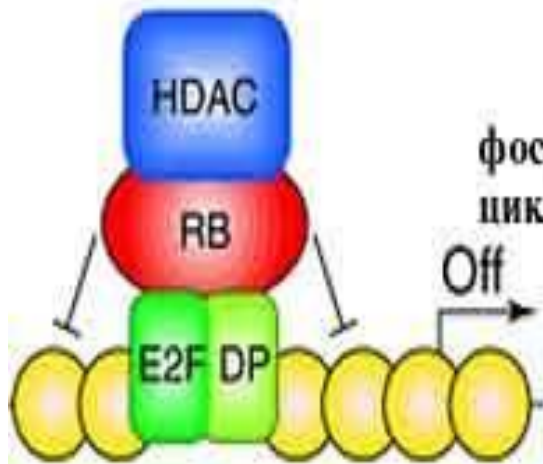
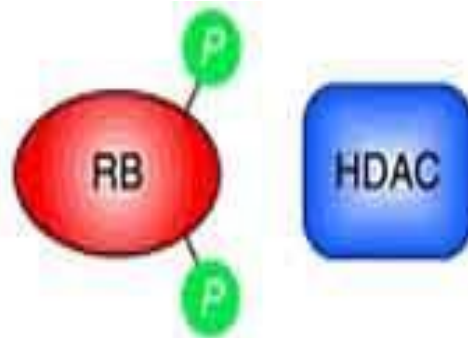
**односторонняя  
двусторонняя**

**спорадическая форма  
семейная форма**



**Глазное дно при экзофитно растущей опухоли.**

# Регуляция экспрессии гена белком RB1



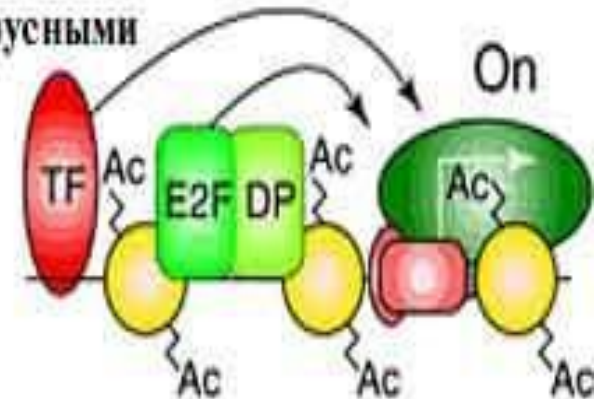
G1 фаза

фосфорилирование циклин-зависимой киназой

↑

связывание с вирусными онкопротеинами или мутации RB

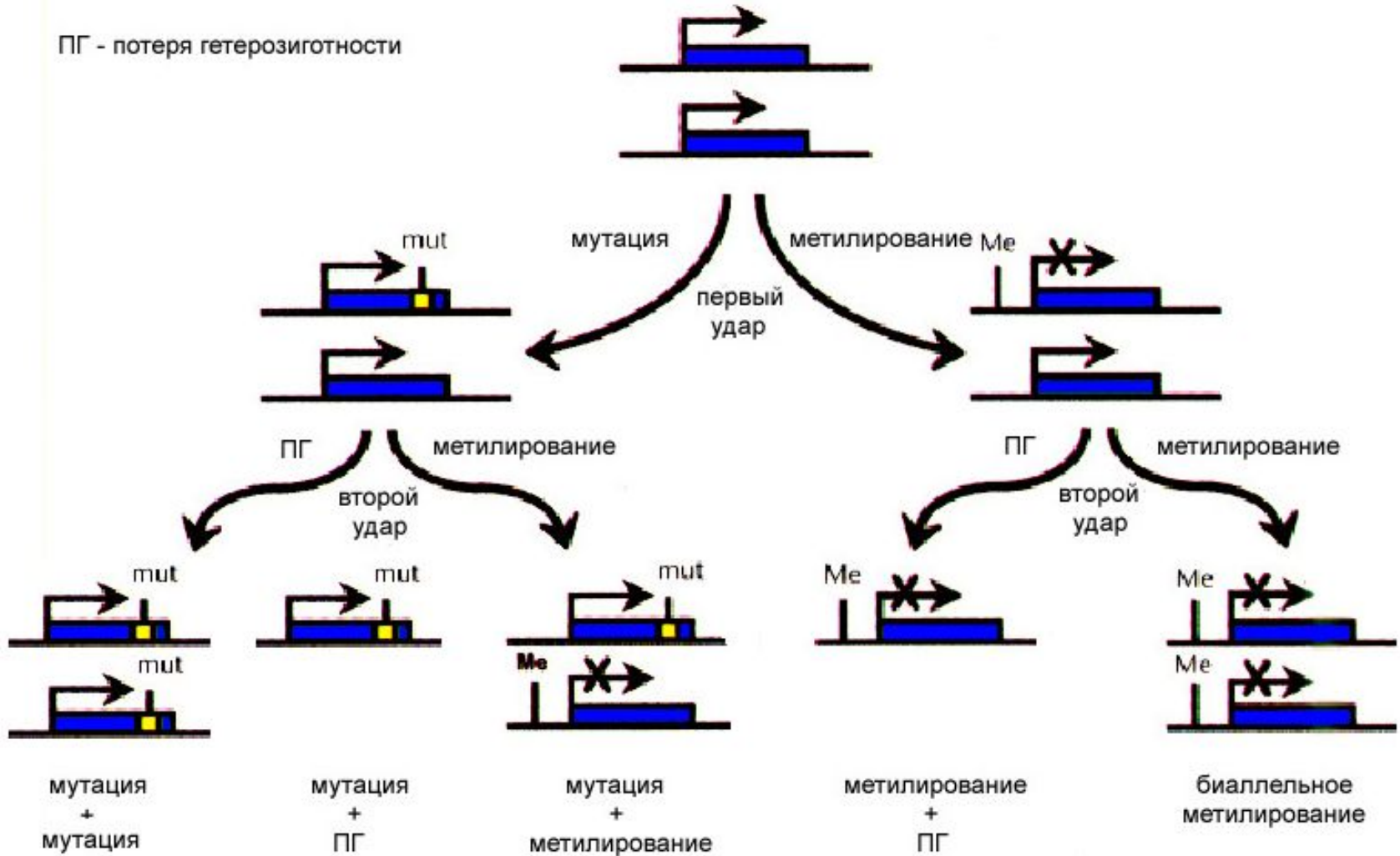
G1-S



S фаза

# Современная двухударная модель канцерогенеза

ПГ - потеря гетерозиготности





# Клетки, составляющие опухоль

Эндотелиальные  
клетки



Перициты



Фибробласты,  
ассоциированные  
с опухолью



Иммунные  
воспалительные  
клетки



Опухолевые  
стволовые клетки



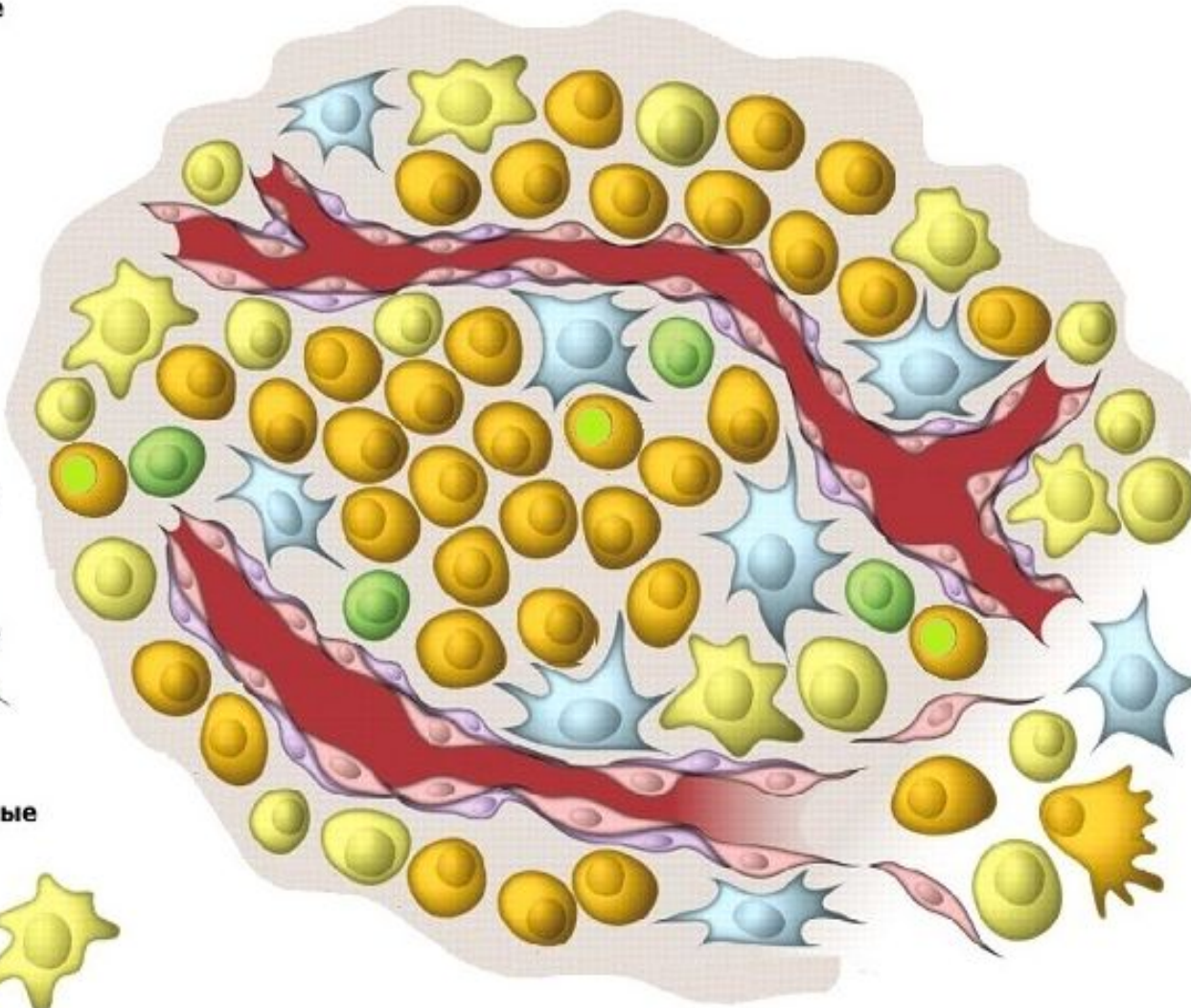
Опухолевые  
клетки



инвазивные  
опухолевые  
клетки



Клетки-  
предшественники  
опухолевой  
стромы





# Строма опухоли

Второй важный структурный компонент опухоли — ее **stroma**. **Stroma в опухоли**, так же как иstroma в нормальной ткани, в основном выполняет трофическую, модулирующую и опорную функции. **Стромальные элементы** опухоли представлены клетками и экстрацеллюлярным матриксом соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями.

Экстрацеллюлярный матрикс опухолей представлен двумя структурными компонентами: базальными мембранами и интерстициальной соединительной тканью. В состав базальных мембран входят коллагены IV, VI и VII типов, гликопротеиды (ламинин, фибронектин, витронектин), протеогликаны (гепаран-сульфат и др.). Интерстициальная соединительная ткань опухоли содержит коллагены I и III типов, фибронектин, протеогликаны и гликозаминогликаны.

**В 2000-х годах было показано, что связанное с опухолью воспаление усиливает опухолеобразование и прогрессию.**

**При воспалении в опухолевом микроокружении происходит выработка биологически активных молекул, включая факторы роста, которые поддерживают пролиферацию.**

**Воспаление активирует факторы выживания, проангиогенные факторы, ферменты, модифицирующие клеточный матрикс и способствующие ангиогенезу, инвазии и метастазированию, а также индуктивные сигналы, которые активируют ЭМП.**

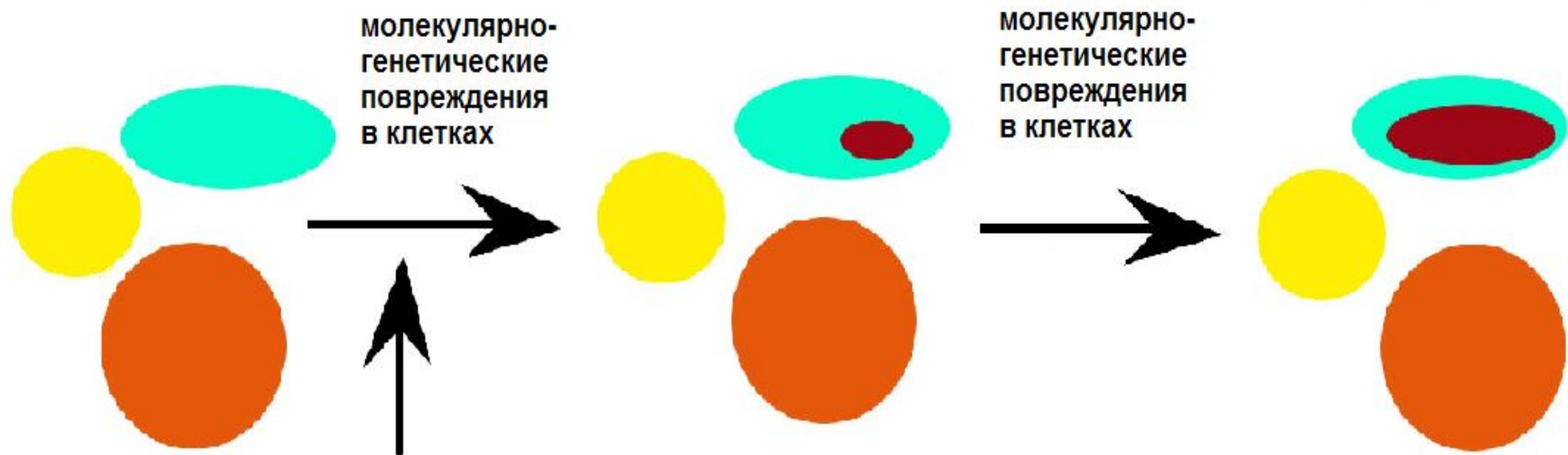
**Воспалительные клетки выделяют активные формы кислорода, которые являются сильными мутагенами для близлежащих клеток, что ускоряет их генетическую трансформацию в состояние повышенной злокачественности.**

# Теория «полей канцеризации»

клеточные поля с предшественниками опухолевых клеток

клеточные поля, в одном произошло образование опухолевого клона

клеточные поля и растущая опухоль  
Вокруг опухоли клетки поля с молекулярно-генетическими повреждениями



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**



