

ОПУХОЛИ

ОПУХОЛЬ (лат. Tumor, BLASTOMA; греч NEOPLASMA, ONCOS) – патологическая неконтролируемая организмом пролиферация клеток с относительной автономией обмена веществ и существенными различиями в строении и свойствах (А.Д.Адо, 1980).

Опухоль, определение, биологические особенности характерные для доброкачественных и злокачественных

опухолей

ОПУХОЛИ

	Доброкачественные	Злокачественные
• Быстрота роста	Медленный	Быстрый
• Характер роста	Экспансивный	Инфильтративный
• Митотическая активность	Небольшая	Значительная
• Атипия	Небольшая	Значительная
• Строма и Паренхима	Преобладает строма	Преобладает паренхима
• Границы с окружающими тканями	Четкие	Нет четких границ
• Метастазирование	Не наблюдается	Закономерно
• Кахексия	Нет	Закономерна
• Рецидивирование	Редко	Часто
• Изъязвление	Нет	Часто

Биологические особенности опухолей

• 1. АТИПИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ

- Нерегулируемый, беспредельный рост (первичный, главный признак, присущий любым новообразованиям), утрата верхнего “лимита” числа делений клетки (лимит Хейфлика).

Патогенез:

- Активация онкогенов опухолевых клеток, вследствие чего клетки переходят на аутокринную регуляцию – сами синтезируют стимуляторы пролиферации.
- Изменение структуры и функции мембран опухолевых клеток:
 - а- снижение количество рецепторов, обеспечивающих контроль со стороны нервной и эндокринной систем;
 - б- появление «дефектных» рецепторов;
 - в- снижение количества адгезивных молекул, обеспечивающих межклеточные контакты и контактное торможение деления. Утрата верхнего “лимита” числа делений клетки связана с изменением функции генов, регулирующих апоптоз.

2-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

(клеточная и тканевая).

Тканевая атипия

Нарушение нормального соотношения тканевых структур. В каждой опухоли можно различить паренхиму, состоящую из специфических элементов данной опухоли, и строму, содержащую сосуды, нервы, коллагеновые, аргирофильные волокна и аморфное основное вещество. Быстрорастущие опухоли под микроскопом напоминают культуру клеток - так слабо представлена строма. Крупные сосуды в опухолях деформируются, часто запустевают. В некоторых злокачественных опухолях сосудистые синусоиды частично выстилаются не эндотелием, а самими опухолевыми клетками. Наиболее обильно опухоль снабжается капиллярами, но они распределены неравномерно, преобладают в периферических отделах. Нервы в зоне роста опухоли зачастую подвергаются дегенерации и гибнут.Опухолевые

Клеточная атипия

гибнут.Опухолевые клетки имеют разную форму и размеры, ядра клеток увеличены, содержат большое количество хроматина, гиперхромны, увеличено количество ядрышек, изменено число, форма и размеры хромосом. Атипичными становятся митохондрии, они увеличиваются или уменьшаются в размерах, количество крист чаще снижается. Эндоплазматическая сеть неравномерно расширяется, в цитоплазме увеличивается количество рибосом, лизосом, различных включений. Имеется взаимосвязь клеточных мембран различных органелл, которая встречается в эмбриональных клетках. Изменяется структура наружной мембраны – на ней появляется множество микроворсинок и выростов.

Атипия дифференцировки - частичное
или полное прекращение
дифференцировки клеток

Это – (анаплазия)

3. БИОХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

(особенности обмена веществ в опухолевой ткани)

- **1) Особенности углеводного обмена**
- **а) опухоль – “ловушка” глюкозы крови**
- **б) усиление анаэробного гликолиза – эффект Варбурга**
- **в) ослабление эффекта Пастера. Гликолиз в опухолевых клетках может продолжаться и в присутствии кислорода**
- **г) активация пентозофосфатного пути окисления глюкозы**

2) Особенности белкового обмена

- а) опухолевые клетки – “ловушка” азота крови
- Клетки опухоли интенсивно захватывают азотсодержащие вещества из крови (аминокислоты, азотистые основания) и используют их для синтеза собственных белков.
- б) синтез белка преобладает над распадом
- Резко повышен синтез ДНК, РНК. Активность ферментов синтеза нуклеиновых кислот повышена, тогда как активность ферментов, расщепляющих их, понижена.
- в) интенсивный синтез онкобелков
- г) синтез эмбриональных белков (α - фетопротейна)
- д) уменьшение синтеза и содержания гистонов – белков – супрессоров синтеза ДНК
- е) Изоферментное упрощение.
- В опухолевых клетках сокращается число изоферментов, а их набор становится примерно одинаковым у клеток различных опухолей.
- ж) уменьшается содержание ц-АМФ, оказывающей, как правило, тормозящее влияние на клеточное деление; увеличивается содержание ц-ГМФ, стимулирующей пролиферацию клеток.

3) Особенности жирового обмена

- а) опухолевые клетки захватывают из крови ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) и антиоксиданты (α -токоферол)
- б) ослаблен синтез жирных кислот, усилен синтез измененных
- фосфолипидов мембран
- в) монотонность липидов мембран.

4. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

- а) ↑ содержание калия и воды, ↓ содержание кальция и магния;
- б) ацидоз (↑ анаэробный гликолиз → ↑ содержание молочной кислоты);
- в) ↑ величина отрицательного заряда поверхности клеток →
взаимоотталкивание клеток
- г) опухолевые клетки излучают митогенетические лучи А.Г. Гурвича (стимулируют деление соседних клеток)-
ультрафиолетовые лучи с длиной волны 190-325 нм.

5. АНТИГЕННАЯ АТИПИЯ

- **антигенное упрощение**
- ↓ число органоспецифических белков-антигенов (на поверхности многих клеток исчезают антигены главного комплекса гистосовместимости)
- **антигенное усложнение**
 - А) антигенная дивергенция- синтез антигенов, свойственных другим тканям
 - Б) антигенная реверсия- синтез эмбриональных антигенов

6. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АТИПИЯ

- А) Снижение функции ткани (при раке желудка снижается секреция желудочного сока; при лейкозах незрелые лейкоциты не способны фагоцитировать)
- Б) Повышение функции ткани (аденомы эндокринных желез усиливают синтез гормонов)
- в) Выполнение функции, не характерной для ткани, из которой происходит опухоль (клетки опухоли легких, бронхов могут синтезировать гормоны гипофиза).

Биологические особенности, характерные для злокачественных опухолей

- **1. ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ (инвазивный) рост** – коренной признак злокачественных опухолей - проникновение клеток опухоли в окружающие ткани.
- **ПАТОГЕНЕЗ:**
- **а) снижение сил сцепления между опухолевыми клетками**
уменьшение количества адгезивных молекул – кадгеринов (E-cadherin), интегринов на поверхности опухолевых клеток, обеспечивающих сцепление клеток друг с другом.
Изменение расположения рецепторов к белкам соединительной ткани.
- **б) Повышенная подвижность опухолевых клеток**
Движение клеток стимулируется факторами роста, продуктами разрушения соединительной ткани.
Опухолевые клетки синтезируют цитокины и онкобелки, обладающие свойствами хемоаттрактантов.
- **в) Выделение гидролитических ферментов опухолевыми клетками**
Опухолевые клетки сами выделяют гидролитические ферменты (протеазы, коллагеназы, гликозидазы).
Цитокины опухолевых клеток стимулируют выделение ферментов и клетками хозяина (фибробластами).
Снижение активности тканевых ингибиторов гидролаз
- **г) Нарушение нейроэндокринной регуляции опухолевых клеток.**
- Для доброкачественных опухолей характерен экспансивный рост, ограниченный внутри капсулы и без проникновения в окружающие ткани

2. МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ (от греч. Metastasis - перемещение, перенос)

- процесс переноса отдельных клеток опухоли в другие органы и развитие в них вторичных опухолевых узлов той же гистологической структуры.
- Пути метастазирования опухолевых клеток:
 - лимфогенный (перенос клеток лимфой по лимфатическим сосудам)- характерен для карцином
 - гематогенный (по кровеносным сосудам) – характерен для сарком
 - гематолимфогенный
 - «полостной» (перенос клеток опухоли жидкостями в полостях тела, например цереброспинальной жидкостью)
 - имплантационный – прямой переход опухолевых клеток с поверхности опухоли на поверхность органа или ткани, с которым она контактирует.

Стадии лимфогенного и гематогенного путей метастазирования:

- **1-Стадия инвазии** – проникновение опухолевых клеток через стенку кровеносного или лимфатического сосуда в его просвет.
- ПАТОГЕНЕЗ:
 - а) нарушение межклеточных связей и активная подвижность клеток.
 - б) повышенная протеолитическая активность клеток.
 - в) наличие рецепторов к коллагену IV типа, ламинину, фибронектину
 - г) неполноценность сосудов опухолей, которые устроены
 - по типу капилляров.
 - д) ангиогенез – новообразование сосудов
 - е) иммунодепрессия.

2-Стадия клеточной эмболии -

транспортировка опухолевых клеток по сосудам
и образование клеточных эмболов

- ***3-Стадия проникновения
опухолевых клеток в нормальную
ткань, размножение их и
образование новых опухолевых узлов.***

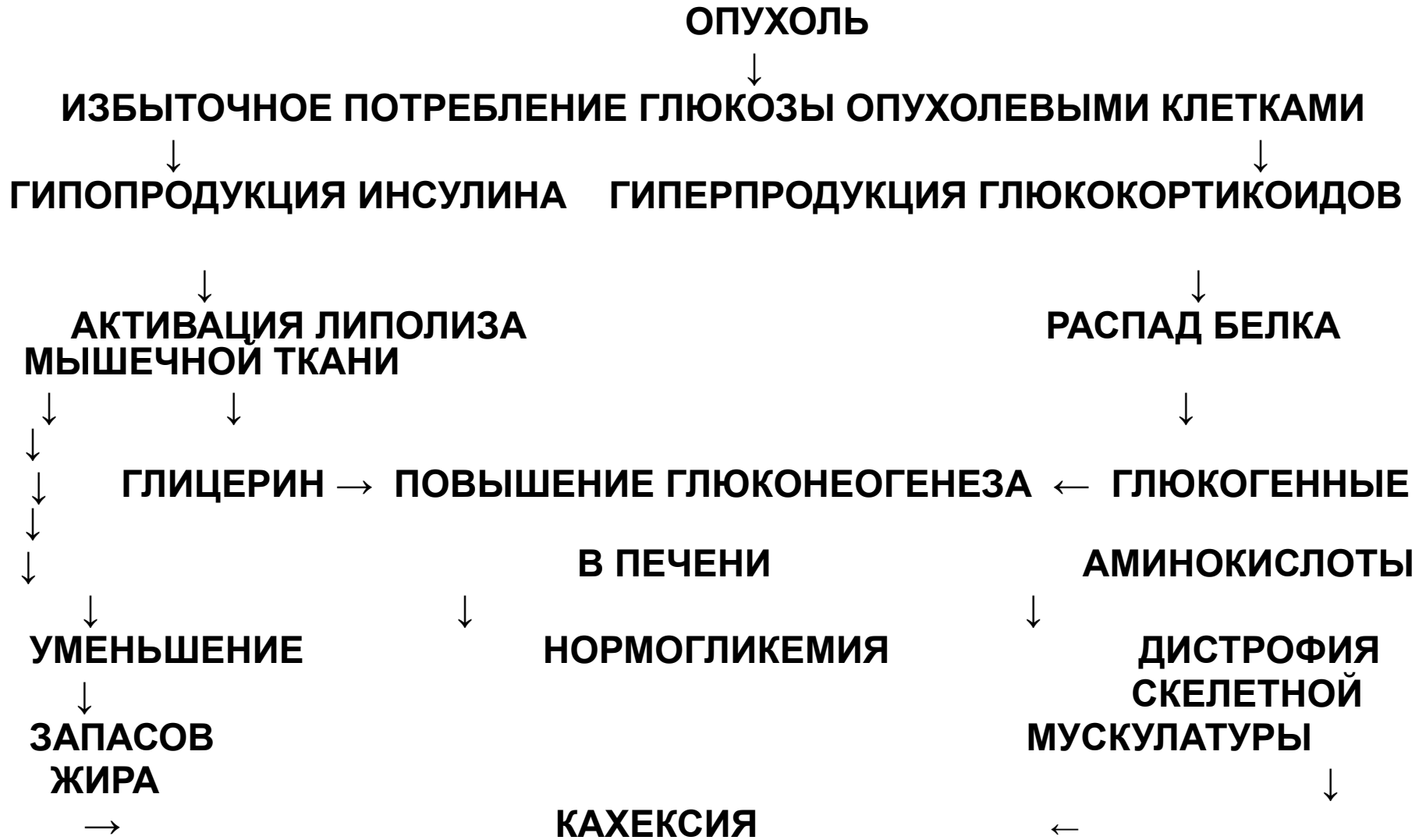
3. РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

- (от лат. *recidivas*- возврат, повторное развитие болезни) – повторное развитие опухоли на месте удаления.
- Причины рецидивов:
 - а) неполное удаление опухолевых клеток.
 - б) имплантация клеток опухоли в нормальную ткань при грубых массивных хирургических вмешательствах.
 - в) иммунодепрессия.
 - г) продолжающееся действие канцерогенов или сохранение причинных факторов опухолевого роста.

4. КАХЕКСИЯ (от греч. kakos– плохой, дурной + hexis-состояние) синдром истощения и общей слабости организма.

- **Патогенез:**
- а) Феномен «субстратных ловушек».
- б) Синтез опухолевыми клетками токсогормона который снижает активность каталазы, содержание железа в крови, вызывает распад белка скелетных мышц, угнетает эритропоэз.
- в) Образование опухолевыми клетками и макрофагами интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей, которые оказывают системное действие на организм (снижение аппетита, распад мышечных белков, лихорадку)
- г) Анорексия и нарушение поступления пищи в организм
- Анорексия – отсутствие аппетита - часто встречающийся при опухолях симптом. В патогенезе анорексии лежит нарушение центральных механизмов регуляции аппетита.
- д) Нарушение нейро-эндокринной регуляции обмена веществ организма-носителя опухоли.
- е) Интоксикация продуктами распада опухоли

Патогенез кахексии



Теперь начинается лекция

Причины опухолей

- **Факторы, вызывающие развитие опухоли, называются *канцерогенными* (от лат. CANCER - рак) или *бластомогенными* (от греч. BLASTOMA-опухоль).**
- **Бывают химические , физические и биологические**

ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- По происхождению:
 - *экзогенные*
 - *эндогенные*
- По механизму действия:
 - *прямые* (алкилирующие соединения, способные присоединять алкильные группы к ДНК)
 - *непрямые* – проканцерогены (преканцерогены) – индуцируют опухоли после метаболических превращений в организме
- Все химические канцерогены электрофильны, поэтому легко вступают во взаимодействие с РНК и ДНК, образуя разнообразные соединения и разрывы в тех или иных нуклеотидных последовательностях, тем самым вызывая точечные мутации генов, регулирующих деление клеток. Наиболее чувствительна к химическим канцерогенам реплицирующаяся ДНК, т.е. находящаяся в фазе S клеточного цикла.

I. ЭКЗОГЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- (их роль в происхождении опухолей выяснили Персиваль Потт (1775), Ямагива и Ичикава (1913-1915))
- **1. Полициклические Ароматические Углеводороды:** 3,4-Бензпирен, диметилбензантра-цен, метилхолантрен и др :
Обладают местным действием: при введении под кожу вызывают саркому, при нанесении на кожу – рак. При введении в организм вызывают опухоли в тех органах, где накапливаются. Широко распространены в природе (почва, выбросы вулканов), являются продуктами неполного сгорания, находятся в выхлопных газах, битуме, асфальте, дыме и смоле табака, пережаренном масле, в копченых продуктах
- **2. Аминоазосоединения:** диметиламиноазо-бензол, β-нафтиламин и др :
Обладают органотропностью, вызывают рак мочевого пузыря, печени. Входят в состав анилиновых и некоторых пищевых красителей
- **3. Нитрозамины:** диэтилнитрозамин метилнитрозомочевина и др :
Обладают органотропностью. Могут синтезироваться в желудке из неканцерогенных предшественников (нитратов и аминов) в присутствии соляной кислоты.
- **4. Афлатоксины :**
Образуются плесенью *Aspergillus flavum*, которая поражает пищевые продукты (особенно арахис). Совместное действие с вирусом гепатита В вызывает рак печени.
- **5. Уретан, четыреххлористый углерод, эпоксиды, пластмассы :**
Относятся к производственным канцерогенам
- **6. Простые химические соединения Cr, As, Co, Ni, Be, Pb, Cd:**
Относятся к производственным канцерогенам, вызывают рак кожи, легких, простаты

II. ЭНДОГЕННЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- (их роль в возникновении опухолей доказал Л. М. Шабат (1937))
- производные тирозина и триптофана холестерин и его метаболиты свободные радикалы и перекиси липидов оксид азота (NO.) его производные (пероксинитрит – ONOO-) - некоторые гормоны в больших дозах (эстрогены) Для эндогенных канцерогенов характерно: образование в организме слабое канцерогенное действие длительный латентный период Эстрогены оказывают двойное действие на клетки: промоторное (т.е. являются коканцерогенами) - стимулируют пролиферацию в органах-мишенях и генотоксическое

ФИЗИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- **1. Ионизирующая радиация**
- рентгеновское излучение – квантовое, электромагнитное с длиной волны от 250 до 0,024 Å;
- α - излучение;
- β - излучение – поток электронов;
- γ- излучение – квантовое электромагнитное излучение с длиной волны меньшей, чем у рентгеновского излучения;
- поток нейтронов, протонов и радиоактивные изотопы.
- Ионизирующая радиация обладает мутагенным действием: вызывает разрывы нитей ДНК, транслокации, точечные мутации.
- **2-Ультрафиолетовые лучи**
- Ультрафиолетовые лучи повреждают ДНК, вызывая образование пиримидиновых димеров. Эти повреждения исправляются ферментами репарации ДНК. При наследственном дефекте ферментов репарации ДНК частота рака кожи возрастает. Наиболее чувствительны к действию ультрафиолетовых лучей люди со светлой кожей.
- **3. Повторные ожоги (рак «кангри» у людей, которые используют для согревания наполненные горячими углями глиняные горшки, укрепляемые на коже живота; рак пищевода при употреблении чрезмерно горячей пищи).**
- **4.Повторное механическое воздействие** (неправильно подогнанные протезы).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ – ОНКОВИРУСЫ

- Роль вирусов в происхождении опухолей доказал Раус
- Создатель вирусогенетической теории опухолей - Л.А. Зильбер
- ОНКОВИРУСЫ:
- РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ : Вирусы молока Биттнера, лейкоза кур, мышей, вирусы саркомы Рауса, Вирус HTLV-1 (вызывает Т-клеточный лейкоз у людей.)
- ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ : Вирусы группы Папова (папилломы Шоупа, полиомы у мышей и вакуолизирующий вирус обезьян) Вирус Эпштейна-Барра (вызывает лимфому Беркитта, назофарингеальный рак), вирус папилломы (вызывает рак шейки матки) Вирус гепатита В (вызывает рак печени, особенно при совместном воздействии с афлатоксином)
- В последние годы к облигатным биологическим канцерогенам относят *Helicobacter Pylori*.

Факторы риска опухолей

Курение.

- Табакокурение является причиной около 90% случаев рака легкого. В табачном дыме содержится бензпирен, бензантрацен, мышьяк, никель и др. канцерогены.
- **Алкоголизм.**
- **Жевание бетеля, наса** (смесь табака, извести, золы и масла), употребление чрезмерно горячей пищи.
- ***Нерациональное питание***
- Повышенное потребление жира, консервированных блюд, копченостей, недостаток в пище клетчатки, витаминов.
- ***Промискуитет*** (беспорядочные половые связи) увеличивает риск возникновения опухолей вирусной этиологии (рак шейки матки)
- ***Загрязнение окружающей среды***
- **Промышленные отходы**, содержащие канцерогены и радиоактивные соединения, строительство зданий с использованием материалов, содержащих канцерогенные вещества (радон, фенолы)

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

- **Наследственная предрасположенность – 90-95% опухолей**
- Наследуются особенности обмена экзогенных химических канцерогенов, особенности образования эндогенных химических канцерогенов, особенности функционирования систем репарации ДНК, особенности иммунной, нервной, эндокринной систем.
- **Передаются по наследству – 5-10% опухолей**
- Ретинобластома – наследуется делеция гена Rb
- Полипоз толстой кишки – наследуется делеция гена – APC
- Нейрофиброматоз – наследуется делеция гена – NF
- Пигментная ксеродерма – наследуется делеция генов репарации ДНК.



ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА – КАНЦЕРОГЕНЕЗ

- **канцерогенез – длительный процесс накопления генетических повреждений.**

Стадии канцерогенеза:

- **Инициация**
- **Промоция**
- **Прогрессия**

ИНИЦИАЦИЯ

- ***Инициация*** – это трансформация нормальной клетки в опухолевую, т.е. приобретение клеткой способности беспредельно размножаться
- Инициация заключается в возникновении мутаций одного из генов, регулирующих клеточное размножение, под влиянием различных канцерогенов

Патогенез инициации (фио)

- **Активация Онкогенов**
(превращение протоонкогена в онкоген)
- **Инактивация генов супрессоров**
(антионкогенов)
- **Повреждение генов ,
регулирующих апоптоз**
- **Повреждение генов репарации
ДНК**

1. ПРЕВРАЩЕНИЕ ПРОТООНКОГЕНОВ В ОНКОГЕНЫ – АКТИВАЦИЯ ОНКОГЕНОВ

- Протоонкогены – это гены, стимулирующие пролиферацию.
- Они кодируют синтез :
 - 1- факторов роста (sis),
 - 2- рецепторов для факторов роста (c-erb),
 - 3- вторичных посредников передачи митогенного сигнала к ядру (ras),
 - 4- факторов транскрипции (c-myc).
- Механизм превращения протоонкогенов в онкогены
 - *Точечная мутация протоонкогена*
 - *Транслокация протоонкогенов*
 - *Амплификация протоонкогена* - увеличение числа протоонкогенов, обладающих в норме небольшой активностью
 - *Включение (вставка) промотора* – участка ДНК, активирующего рядом расположенные гены.
- Роль промоторов для протоонкогенов могут играть участки ДНК вирусов, а также «прыгающие» гены – сегменты ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клеток.

Патогенез инициации (фио)

- **Активация Онкогенов**
(превращение протоонкогена в онкоген)
- **Инактивация генов супрессоров**
(антионкогенов)
- **Повреждение генов ,
регулирующих апоптоз**
- **Повреждение генов репарации
ДНК**

2-ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

- **Гены супрессоры**
- **1- Ингибиторы роста (BRCA-1) – breast cancer – рак груди**
- **2- Адгезивные молекулы на поверхности клеток (DCC)- deleted in colon carcinoma , - карцинома кишечника APC - Adenomatous polyposis coli -полипоз толстого кишечника**
- **3- Посредники передачи сигнала от мембран к ядру (NF-1 - neurofibromin) - нейрофиброматоз**
- **4- Ингибиторы транскрипции и клеточного цикла , Rb – контролирует клеточный цикл, p53 – «полицейский», «надзиратель» клеточного генома**

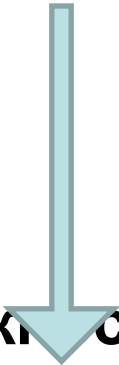
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ p53

повреждение ДНК

если Есть p53



Остановка клеточного
деления
цикла в фазе G1



Невозможность репарации



Апоптоз

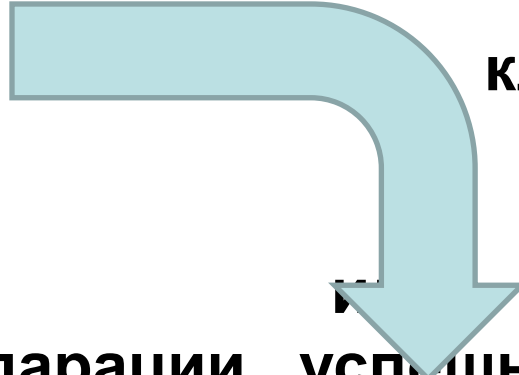
а если нет p53



продолжение клеточного



клон мутантных клеток



успешная репарация ДНК



продолжение деления

И

- В результате активации онкогена и инактивации генов супрессоров клеточной пролиферации синтезируются онкобелки, которые выполняют функции:

1- Факторов роста(sis)

2- Рецепторов для факторов роста(c-erb)

3- Вторичных посредников передачи митогенного сигнала (ras)

4- Факторов транскрипции(c-myc)

Патогенез инициации (фио)

- **Активация Онкогенов**
(превращение протоонкогена в онкоген)
- **Инактивация генов супрессоров**
(антионкогенов)
- **Повреждение генов ,
регулирующих апоптоз**
- **Повреждение генов репарации
ДНК**

3-УГНЕТЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ АПОПТОЗ

- **В опухолевых клетках нарушена программа апоптоза в результате нарушения функции генов, регулирующих этот процесс.**

Гены, регулирующие апоптоз

- 1) Гены, стимулирующие апоптоз (bax)**
- 2) Гены, тормозящие апоптоз (bcl-2)**

Патогенез инициации (фио)

- **Активация Онкогенов**
(превращение протоонкогена в онкоген)
- **Инактивация генов супрессоров**
(антионкогенов)
- **Повреждение генов ,
регулирующих апоптоз**
- **Повреждение генов репарации
ДНК**

4. ПОВРЕЖДЕНИЕ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК

- **Повреждение генов репарации :
ослабляет способность клетки
устранять ошибки, возникающие при
нарушении структуры ДНК**

ПРОМОЦИЯ

Размножение трансформированных клеток

амплификация активированных онкогенов, дополнительные генные и хромосомные абберации, активация трансмембранной сигнальной системы, активация протеинкиназы C, стимуляция секреции факторов роста другими клетками под влиянием промоторов.



Стимуляция клеточного деления



формирование опухолевого узла



ПРОГРЕССИЯ- нарастание злокачественных свойств

нестабильность генома



продолжающиеся мутации



появление более злокачественных клонов, селекция наиболее устойчивых к защитным силам организма и действию лекарственных препаратов опухолевых клеток

МЕХАНИЗМЫ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- **1-АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ**
- действуют против канцерогенов:
- реакции инактивации канцерогенов (окисление, восстановление, метилирование, ацетилирование, конъюгация с глюкуроновой кислотой);
- элиминация канцерогенов в составе желчи, мочи, кала;
- образование антител против канцерогенов
- активация антиоксидантной системы и торможение образования свободных радикалов.
- уничтожение онкогенных вирусов;
- **2- АНТИТРАНСФОРМАЦИОННЫЕ**
- предотвращают превращение нормальной клетки в опухолевую
- (функция ферментов репарации ДНК, генов- супрессоров, генов апоптоза).
- **3- АНТИЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ**
- направлены на уничтожение или подавление роста опухолевых клеток
- (натуральные киллеры (НК-клетки(ведущая роль)), сенсibilизированные Т-лимфоциты (Т-киллеры), макрофаги и выделяемые ими интерфероны и фактор некроза опухолей, иммуноглобулины, кейлоны, гепарин.