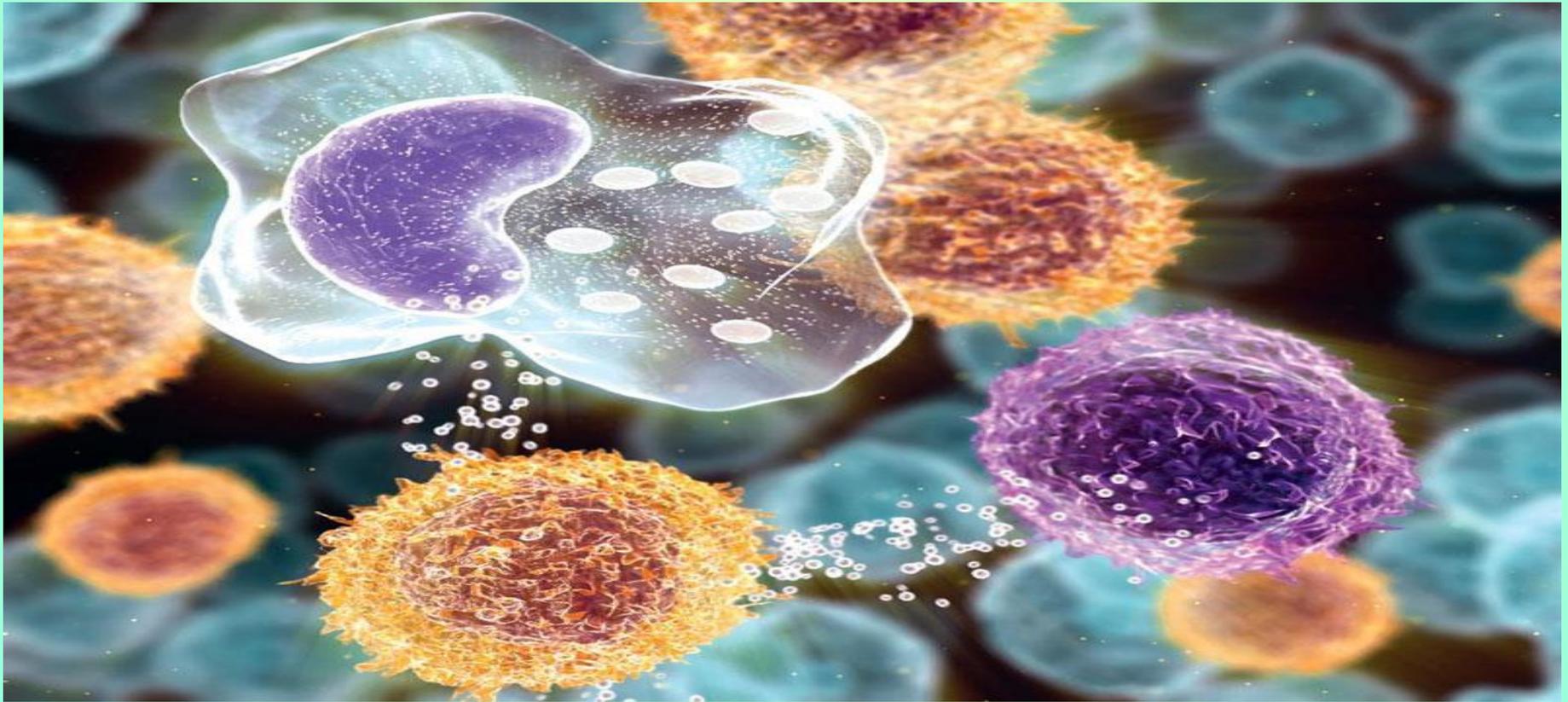


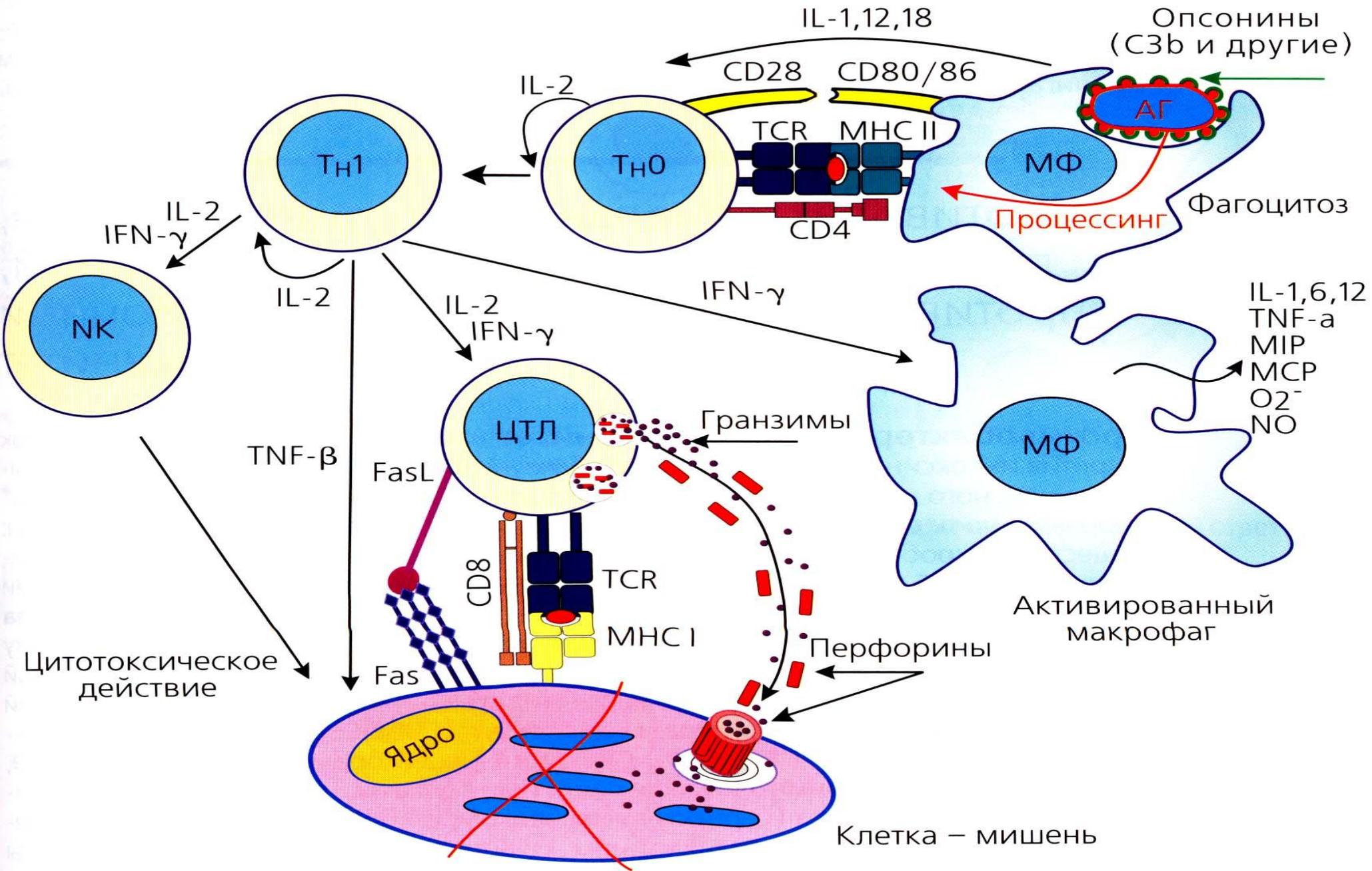
Опухолевый рост



Левкова Елена Анатольевна

- Иммунология опухолей является одной из наиболее бурно развивающейся в последние годы областью онкологии.
- Ключевой проблемой онкоиммунологии, как и иммунологии в целом, является понимание того, как иммунная система отличает «свое» от «чужого»





НК не образуются из Тн 1, а АКТИВИРУЮТСЯ их цитокинами -IL-2 и IFN- γ

Механизмы иммунного ответа.

1. Доиммунные механизмы:

- проникновение антигена в ткани (расширение сосудов, отек, хемотаксис Нф)
- сорбция антигена в лимфоидной ткани и поглощение АПК

2. Иммунные механизмы:

- миграция АПК в Т- или В- зоны периферических органов иммунной системы
- процессинг аг: *1 стадия* – эндоцитоз аг
 - 2 стадия* – расщепление (процессинг)
 - 3 стадия* – экспрессия деградированных частиц аг на ЦПМ в комплексе с МНС I или II класса
 - 4 стадия* – представление аг Тх0

3. Супрессия иммунного ответа

4. Иммунологическая память

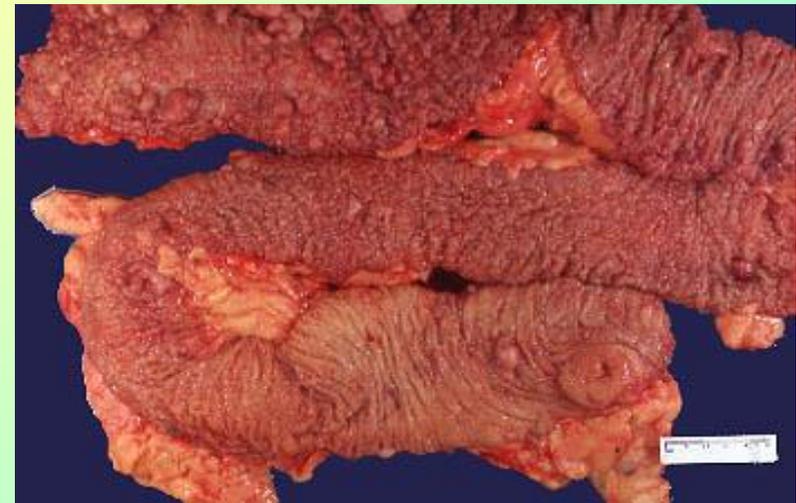
РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

- **Наследственная предрасположенность – 90-95% опухолей**
- **До 100% частота возникновения злокачественных опухолей при:**
 - ✓ **Пигментной ксеродерме (делеция генов репарации ДНК)**
 - ✓ **Анемии Фанкони**

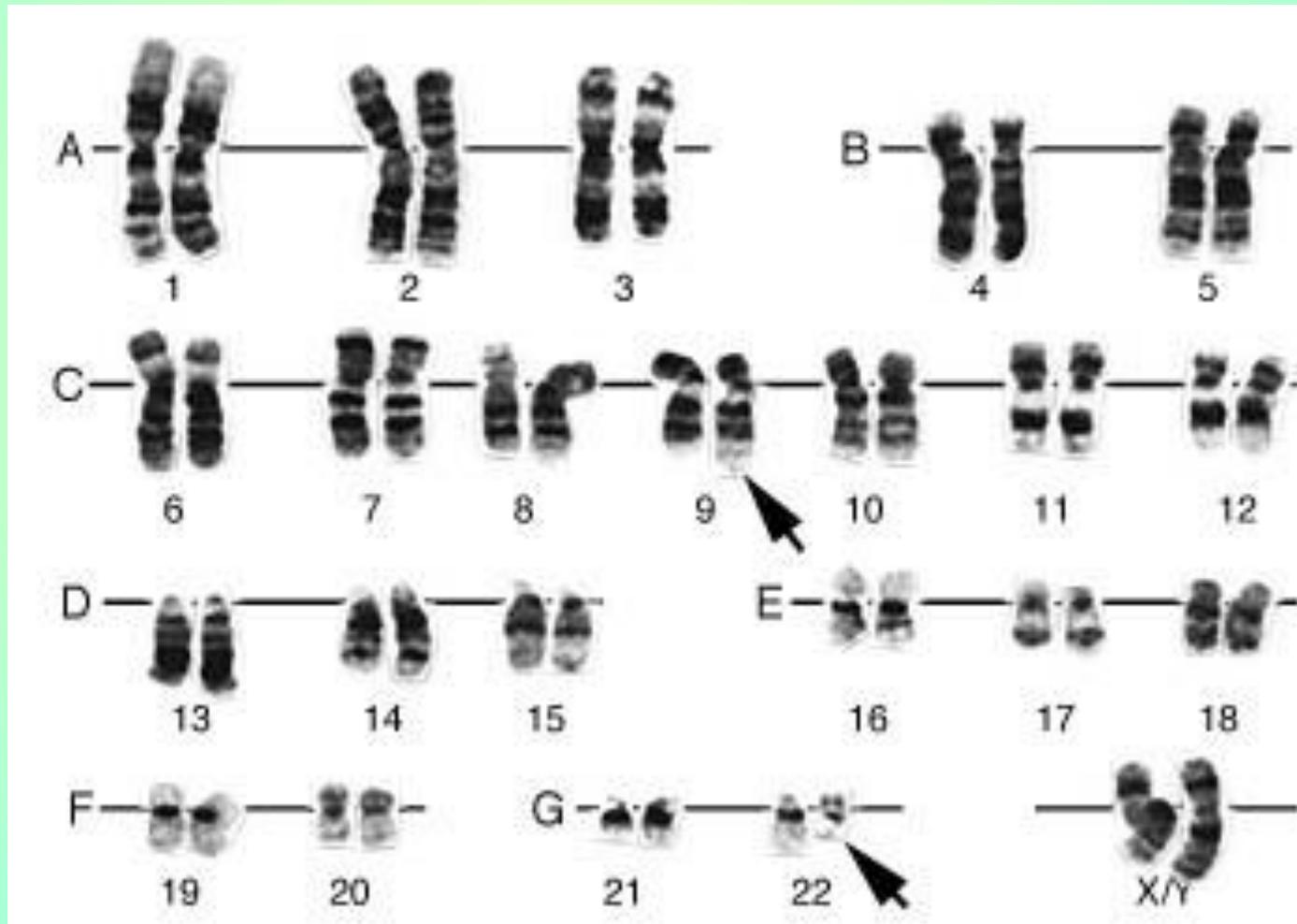
Ретинобластома (делеция гена Rb)

**Полипоз толстой кишки
(наследуется делеция гена – APC)**

**Нейрофиброматоз –
(наследуется делеция гена – NF)**

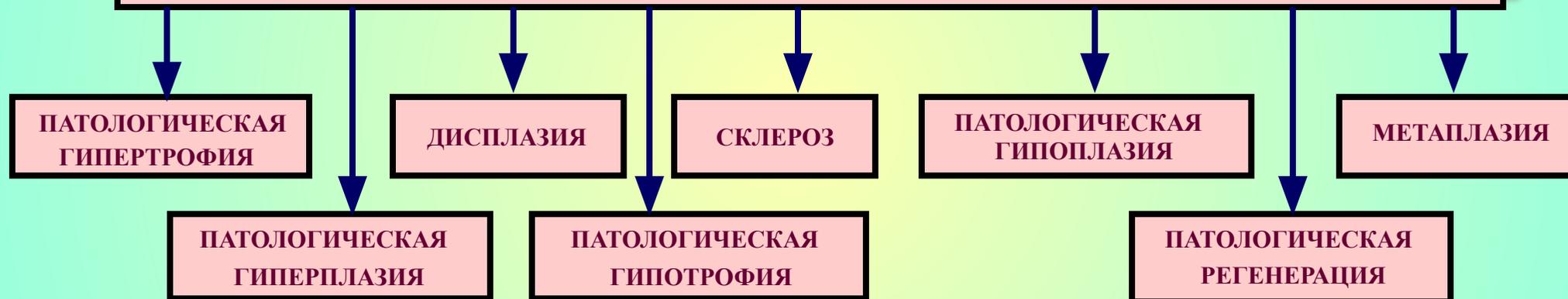


Филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе





ОСНОВНЫЕ ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ПАТОЛОГИИ ТКАНЕВОГО РОСТА





НОВООБРАЗОВАНИЕ

- * Типовая форма нарушения тканевого роста.
- * Возникает под действием канцерогена.
- * Проявляется патологическим разрастанием структурных элементов ткани.
- * Характеризуется *АТИПИЗМОМ* роста, обмена веществ, структуры и функции.

A green outline map of the world is centered in the background. The title text is overlaid on the map, spanning across the continents of North America, Europe, and Asia.

Распространённость опухолей



НОВООБРАЗОВАНИЯ

*** ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ:**

- **РАЗВИТИЕ У ВСЕХ КЛАССОВ И ВИДОВ ЖИВОТНЫХ**

- **НАЛИЧИЕ У НЕКОТОРЫХ РАСТЕНИЙ**

- ✓ **ежегодно выявляются \approx у 6.000.000 человек**

- ✓ **показатель заболеваемости 190-300 на 100.000 населения**

- ✓ **в 1,5-2 раза чаще у мужчин**

*** СМЕРТНОСТЬ: 16-21 %**

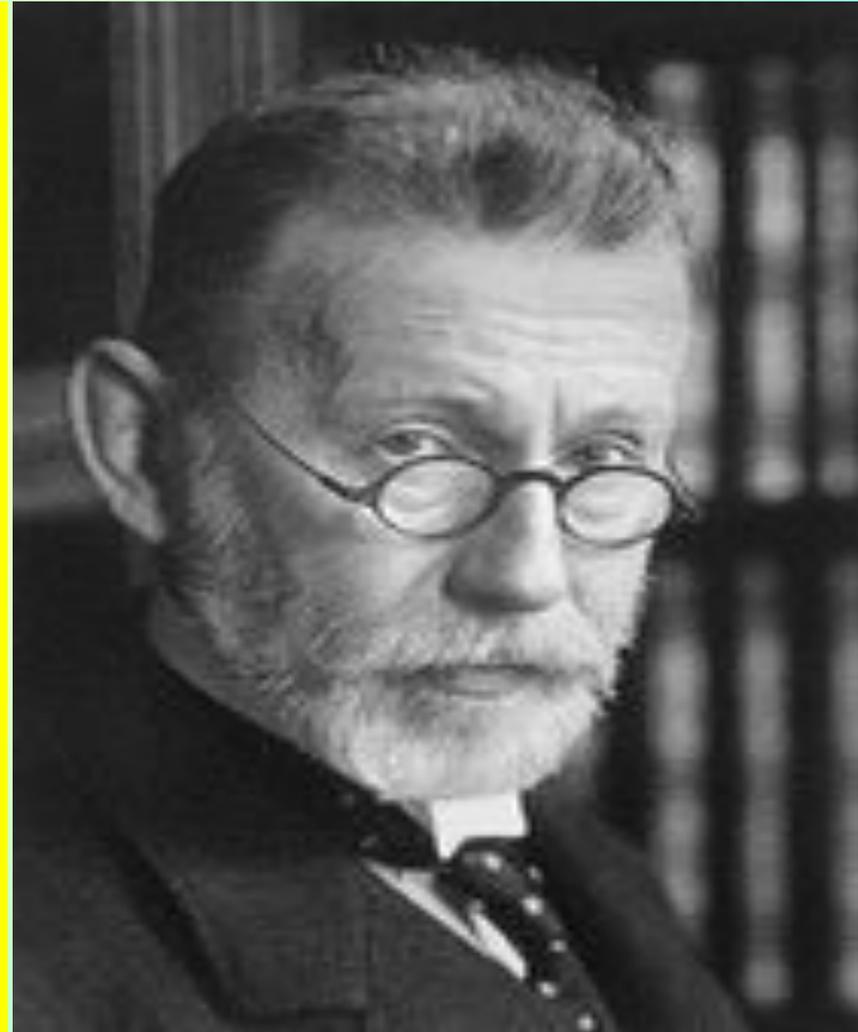
Основные признаки рака

(Hanahan D., Weinberg R.A., 2011)

- . Поддержание пролиферативной активности.
- . Блокирование действия генов-супрессоров опухолевого роста.
- . Устойчивость к программируемой клеточной смерти.
- . Поддержание состояния бессмертия клеток.
- . Стимуляция образования кровеносных сосудов.
- . Активация миграции клеток и метастазирования.

Из истории:
ЭРЛИХ, ПАУЛЬ (Ehrlich, Paul) (1854–1915)

« У каждого человека с достаточно высокой частотой возникают «аномальные зачатки» –опухоли, которые неизбежно разовьются в смертельные, если их не будет своевременно распознавать и устранять иммунная система».



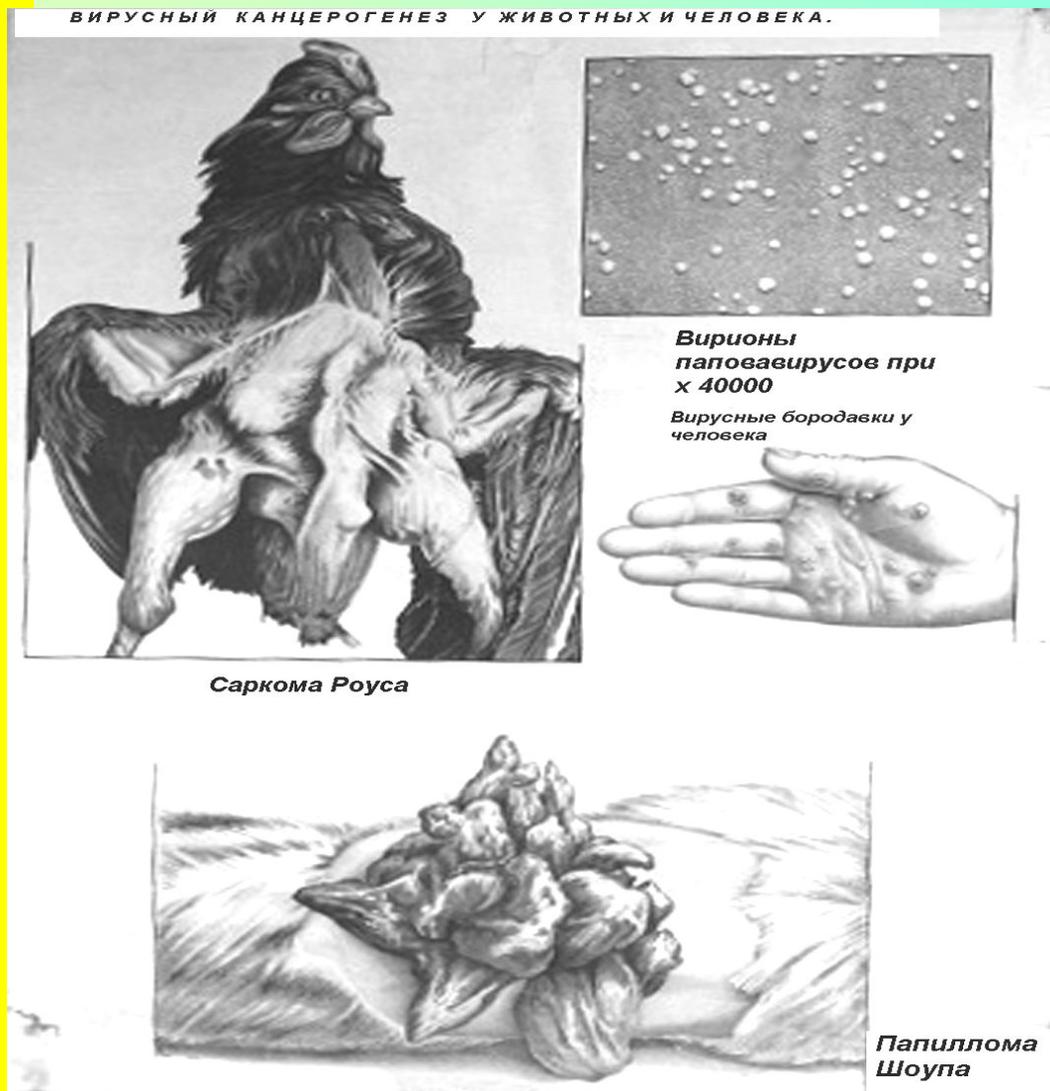
И.И.Мечников (1845 – 1916 г.г.)

"Весьма вероятно, что раковые заболевания человека обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, ... который усердно ищут, но ещё не обнаружили".
1909 год.



1910 год: Фрэнсис Пэйтон Роус – описал вирус, вызывающий опухоли мышц - саркомы у кур.

В 1909 г. Роус измельчил опухолевую ткань, получил бесклеточные экстракты и ввел их другим курам, получив саркомы, добился передачи опухоли курам нескольких поколений (J.Exp.Med., 1911).





ТЕРМИНОЛОГИЯ

* **Blastoma** (гр. blastos - зародыш, ома - опухоль).

* **Oncos** (гр. опухоль).

* **Cancer** (лат. краб, омар, рак).

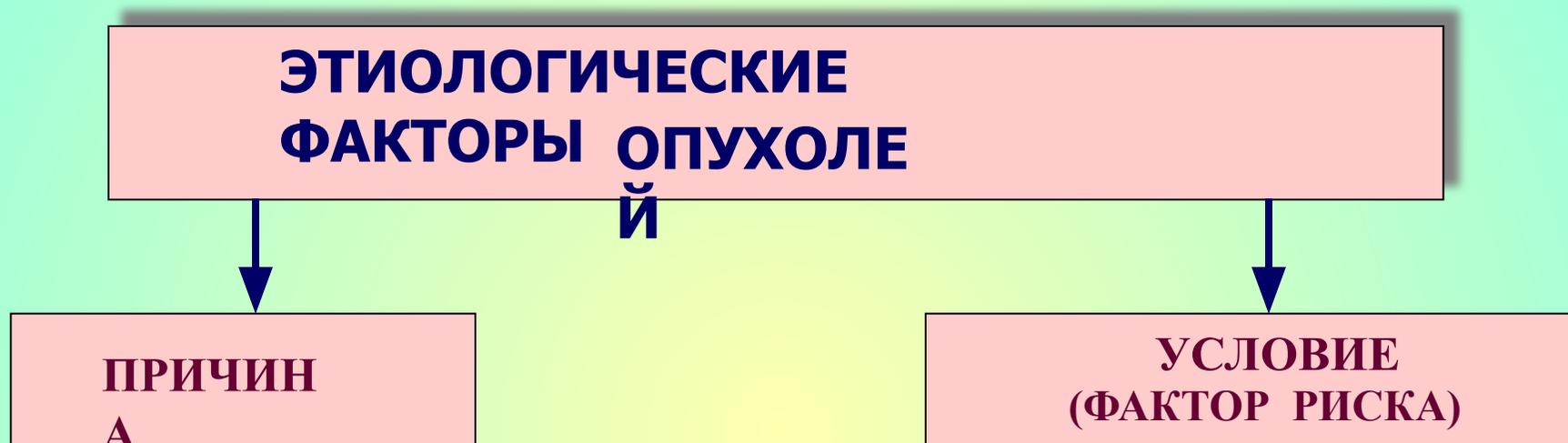
* **Tumor** (лат. припухлость, опухоль).

✓ **Carcinoma** (гр. cancer - краб, рак) -

злокачественная опухоль из клеток эпителия.

✓ **Sarcoma** (гр. sarkos мясо рыбы, ома - опухоль) -

злокачественная опухоль из производных мезенхимы.



*** КАНЦЕРОГЕНЫ:**

- ✓ химической
 - ✓ биологической
 - ✓ физической
- } природы

*** СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АНТИКАНЦЕРОГЕННЫХ
МЕХАНИЗМОВ СИСТЕМЫ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ
ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА**

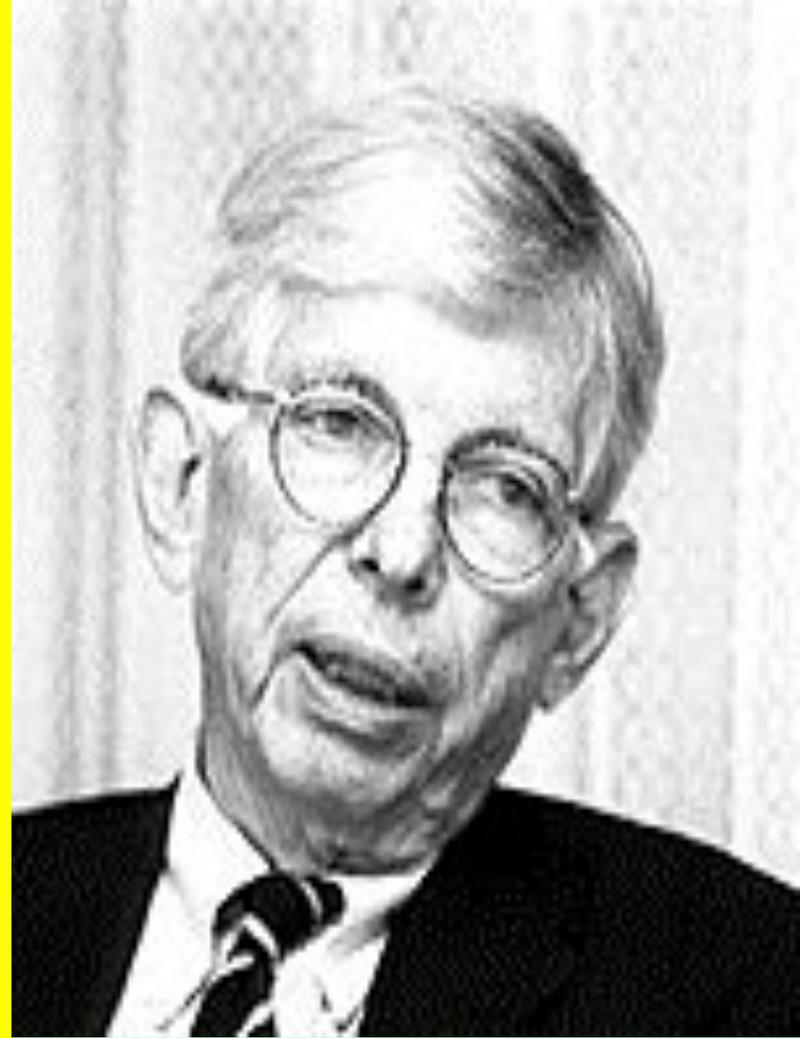
Происхождение рака.

- Опухоль – результат опухолевой трансформации нормальных клеток.
- Опухоль – последствие вирусной инфекции.
- Опухоль последствие хронического воспаления.

Теория многошагового канцерогенеза

По А.Г. Кнудсону, неоплазия формируется в результате накопления нескольких соматических мутаций, происходящих в разных участках генома, под действием различных мутагенов и в разное время – но в пределах одного и того же эволюционирующего в организме клона клеток (*«многошаговый канцерогенез»*).

Этиология неоплазии всегда связана с мутагенами (химическими, физическими, вирусными и др.).



Канцерогенез - клональный многошаговый процесс соматического мутирования и отбора

нормальная
клетка

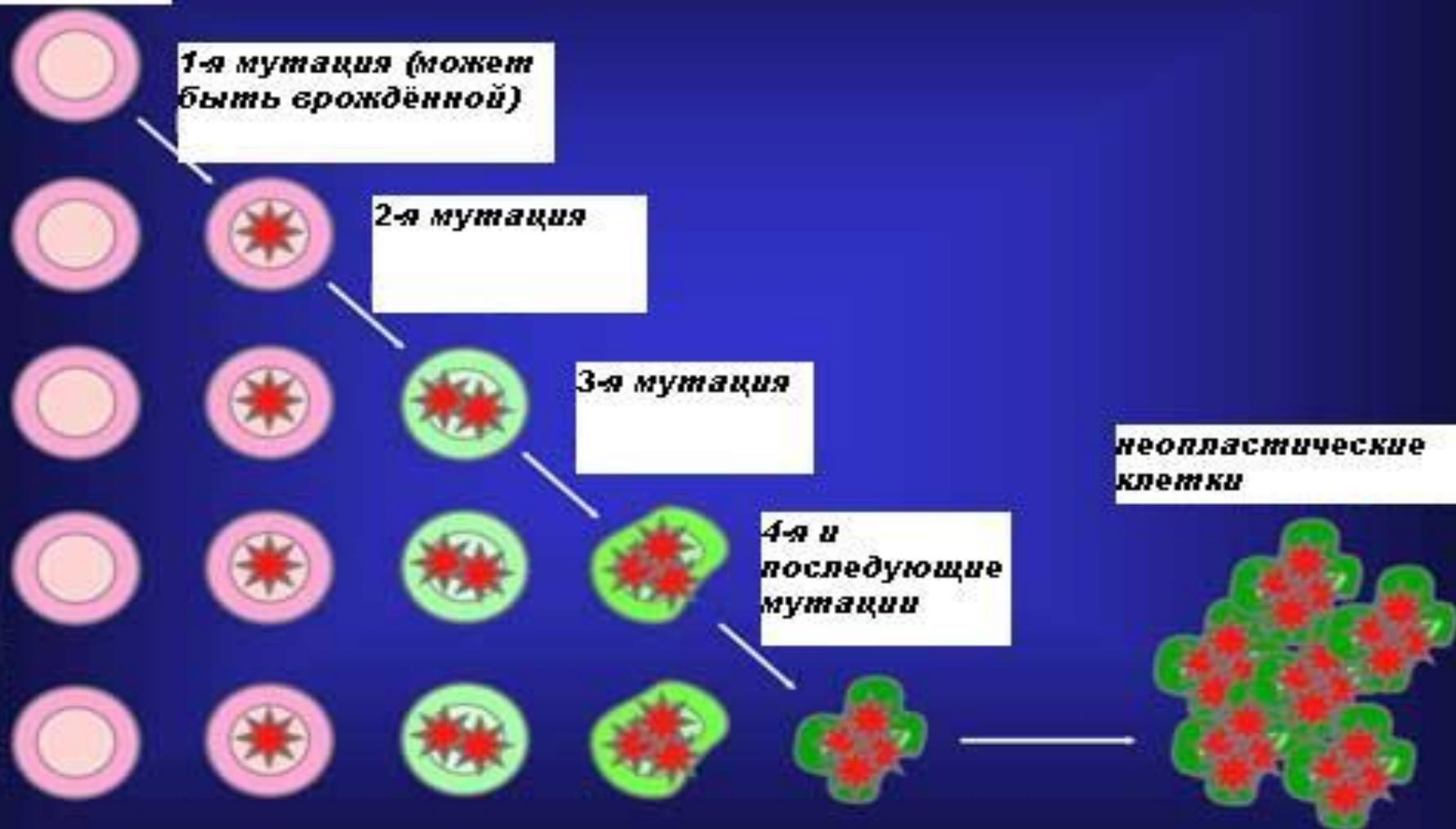
1-я мутация (может
быть врожденной)

2-я мутация

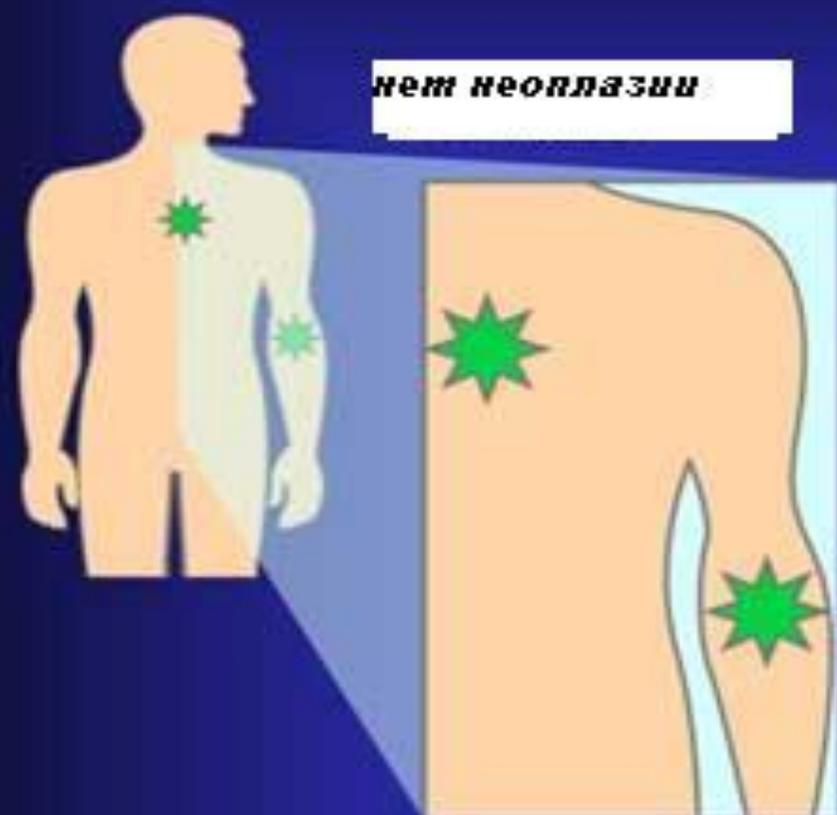
3-я мутация

4-я и
последующие
мутации

неопластические
клетки



Двухударная гипотеза Кнудсона



нет неоплазии



неоплазия



гаметные мутации

соматические мутации

При наличии первого удара - наследуемых гаметных мутаций, второй удар - соматический мутагенез - имеет больше шансов вызвать неопластическую трансформацию клеток.



ВИДЫ КАНЦЕРОГЕНОВ ПО ПРИРОДЕ

ХИМИЧЕСКИЕ

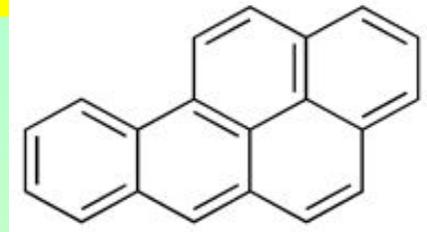
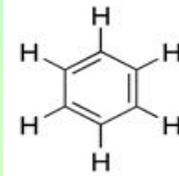
БИОЛОГИЧЕСКИЕ

ФИЗИЧЕСКИЕ

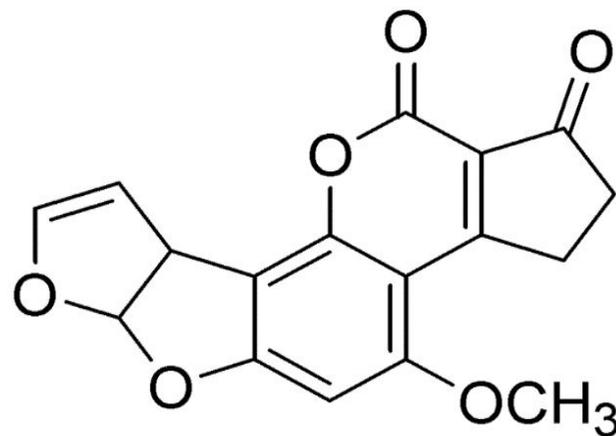
органические

неорганические

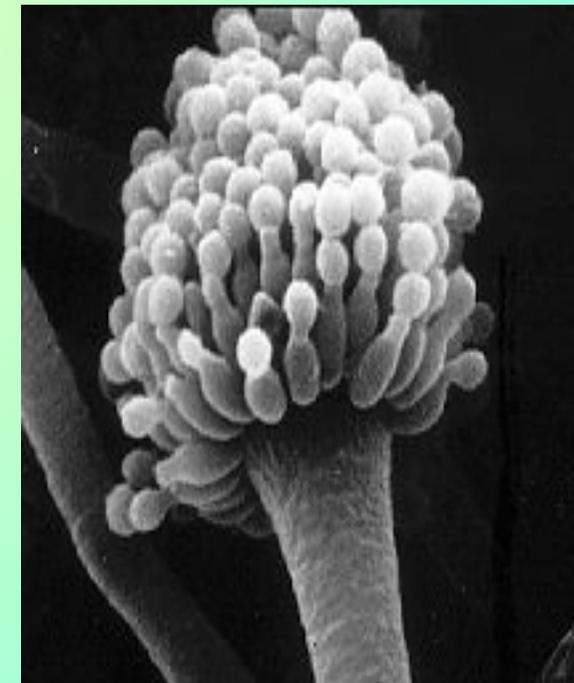
ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ



Бензол – миелотоксичный канцероген-лейкозоген



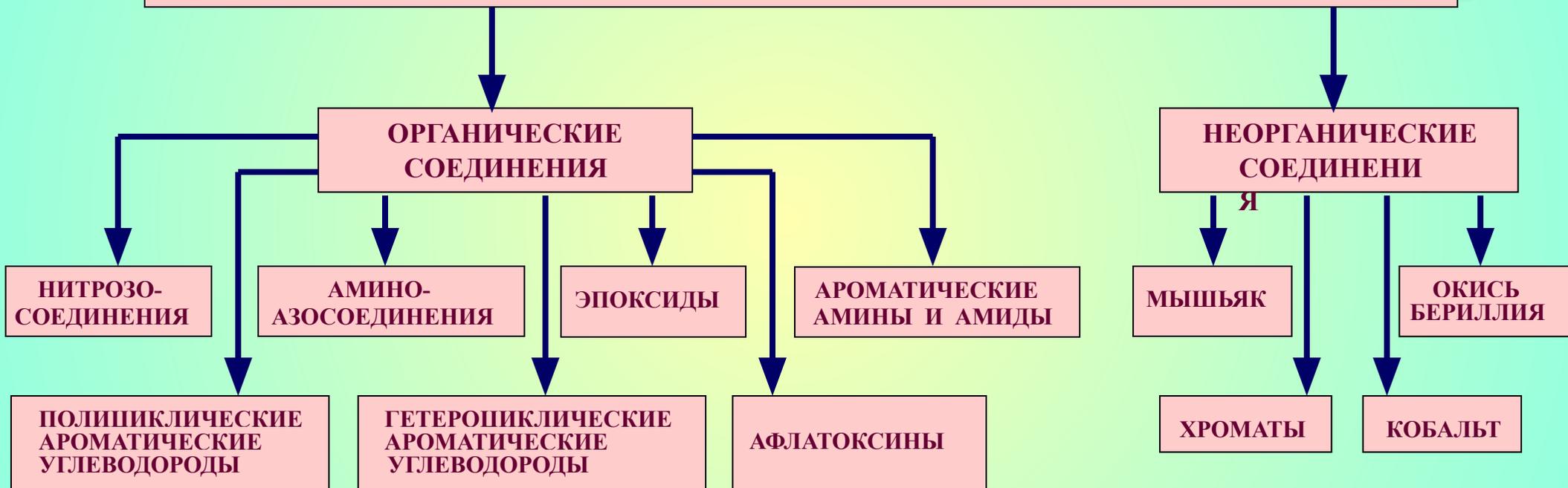
Сильнейший химический канцероген – афлатоксин и его продуцент *Aspergillus fumigatus*.



Асбест – один из канцерогенов рака легких и мезотелиом, его кристаллы в легких при асбестозе



ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ





ТРАНСФОРМАЦИЯ И РЕАЛИЗАЦИЯ КАНЦЕРОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

**ПРОКАНЦЕРОГЕН
(ПОТЕНЦИАЛЬНО
КАНЦЕРОГЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА)**

трансформация
в
организме

“ИСТИННЫЕ” (“КОНЕЧНЫЕ”) ХИМИЧЕСКИЕ КАЦЕРОГЕНЫ

- алкилирующие агенты
- эпоксиды, диолэпоксиды
- свободнорадикальные формы веществ

**ГЕНОМ
КЛЕТКИ**

**ОПУХОЛЕВАЯ
ТРАНСФОРМАЦИЯ КЛЕТКИ**



ЭТАПЫ "ХИМИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА"

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

* **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КАНЦЕРОГЕНА ИЛИ ЕГО "МЕДИАТОРА" С ДНК КЛЕТКИ (протоонкогеном)**



* **ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОГЕНА:**

- **иммортальность клетки**
- **опухолевый генотип**

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА



ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ (генотипически и фенотипически)

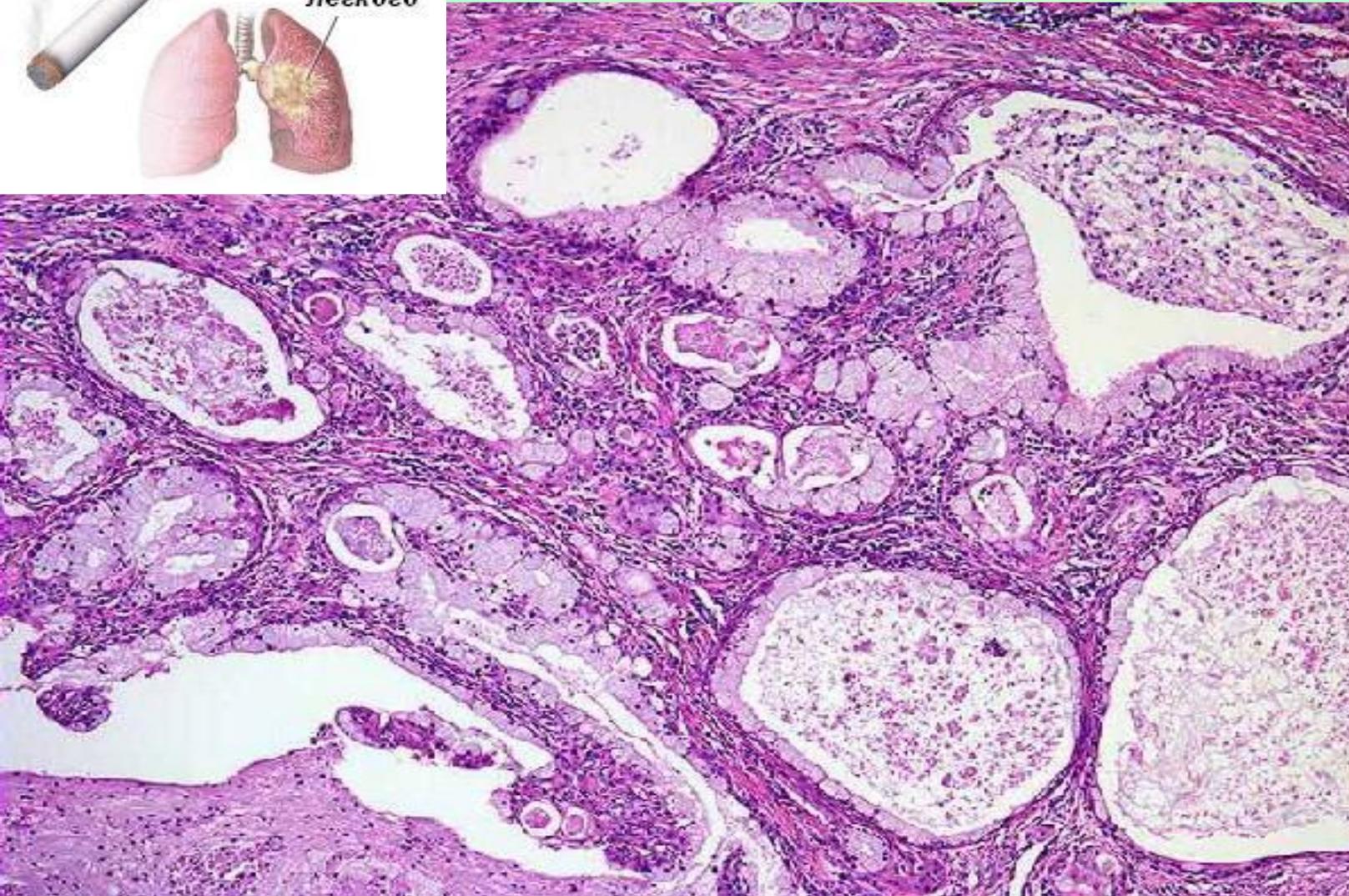


ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ



ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ

Мукоэпидермоидный рак легких



В развитии рака легких доказана роль химических канцерогенов (полициклические углеводороды, тяжелые металлы, асбест, нитрозосоединения). Вверху – легкое некурящего, внизу – легкое курильщика, умершего от рака легких.



ЭТАПЫ “ФИЗИЧЕСКОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА”

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

* ДЕЙСТВИЕ ФИЗИЧЕСКОГО АГЕНТА ИЛИ
ЕГО “МЕДИАТОРА” НА ДНК КЛЕТКИ (протоонкоген)



* ОБРАЗОВАНИЕ ОНКОГЕНА:

- иммортальность клетки
- опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА



**ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ
(ГЕНЕТИЧЕСКИ И ФЕНОТИПИЧЕСКИ)**



ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ



ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ



ВИДЫ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ

**РНК-
(онкорнавирусы)**

- * вирус саркомы Рауса
(и др. сарком)
- * вирусы лейкозов

**ДНК-
(онкоднавирусы):**

- *
* аденовирусы
паповавирусы (в. папиллом, полиом,
SW 40)
- * герпесвирусы (в. Эпштейна-Барра)
- * гепатовирусы (В, С)



ЭТАПЫ "ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА"

ИНИЦИАЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

- * ВНЕДРЕНИЕ ОНКОВИРУСА В КЛЕТКУ
- * ИНТЕГРАЦИЯ ОНКОГЕНА С ГЕНОМОМ КЛЕТКИ:
 - иммортальность клетки
 - опухолевый генотип

ПРОМОЦИЯ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ЭКСПРЕССИЯ ОНКОГЕНА

**ТРАНСФОРМАЦИЯ НОРМАЛЬНОЙ КЛЕТКИ В ОПУХОЛЕВУЮ
(генетически и фенотипически)**

ДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

ФОРМИРОВАНИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ



ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА (1)

Канцерогены
(химические,
физические,
биологические)

РНК -
содержащий
онкогенный
вирус

ДНК -
содержащий
онкогенный
вирус

РЕВЕРТАЗА

ДНК – КОПИЯ
ОНКОРНАВИРУСА
(ДНК –
ПРОВИРУС)

ПРОТООНКОГЕНЫ. АНТИОНКОГЕНЫ

I этап:

взаимодействие
канцерогенов
с геномом клетки

II этап:

трансформация
протоонкогена
в онкоген

- депрессия антионкогена
- транслокация c-onc
- мутация c-onc
- амплификация c-onc
- инсерция гетеротопного промотора

(опухолевый генотип)



ОБЩИЕ ЭТАПЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

III этап:

синтез и реализация

эффектов онкобелков,

опухолевая

трансформация

клетки



ОПУХОЛЕВЫЙ ГЕНОТИП И ФЕНОТИП

IV этап:

деление

опухолевой

клетки





Роль воспаления в индукции рака



Существует две категории воспаления, ассоциированного с раком:

1. Воспалительный очаг как индуктор опухолевого роста.
2. Воспаление вокруг опухолевых узлов.



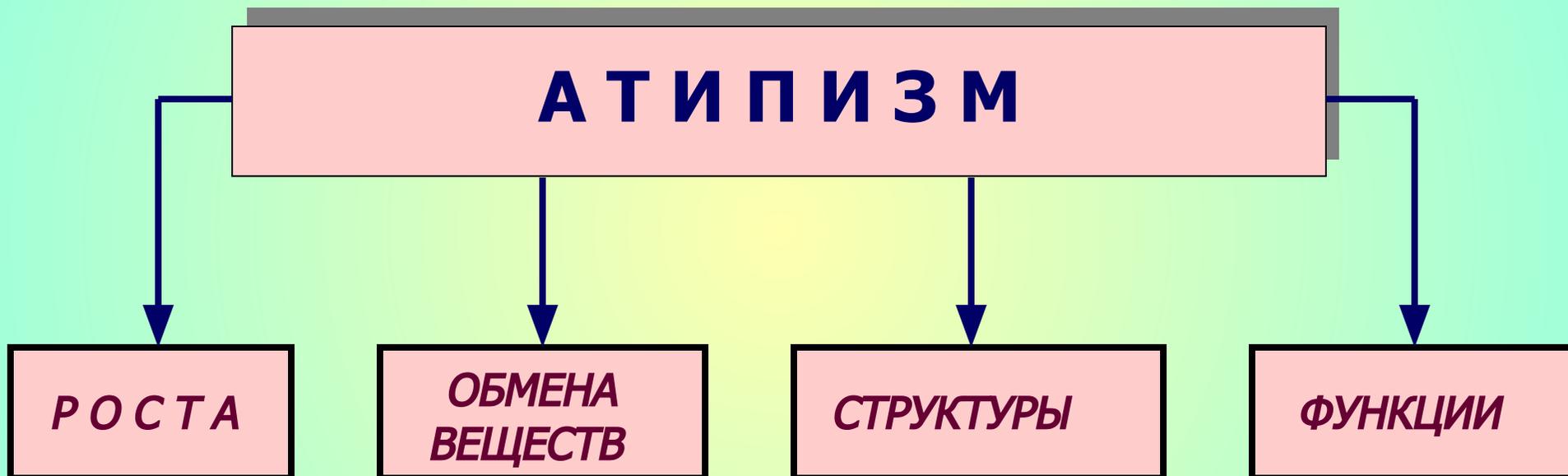
ОПУХОЛЕВЫЙ АТИПИЗМ

(а - отсутствие чего-либо, греч. typos - образец, идеальная форма)

- * **количественное и “качественное” отличие свойств новообразования**
- * **от свойств аутологичных, нормальных,**
- * **а также от других патологически изменённых тканей.**

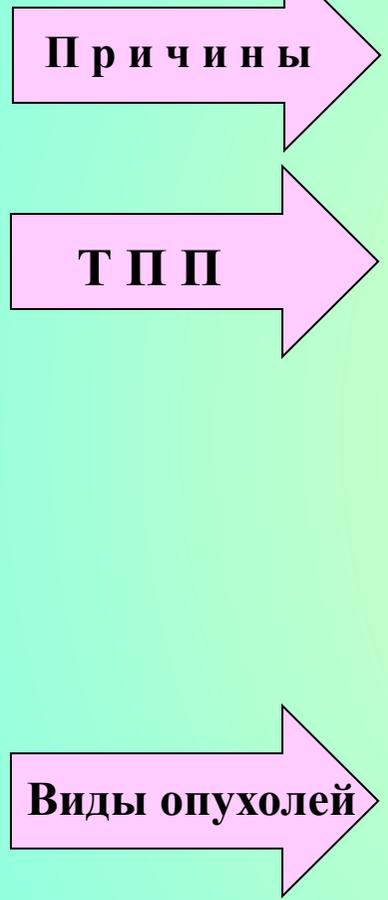


ВИДЫ ОПУХОЛЕВОГО АТИПИЗМА





ХАРАКТЕРИСТИКА АТИПИЗМА ОПУХОЛЕЙ



Опухолевый рост

АТИПИЗМ

РОСТА:

- деление
- ~~возрастание~~
- инвазивный рост
- метастазирование
- рецидивирование

ОБМЕНА:

- углеводов
- белков
- липидов
- нуклеиновых кислот
- ионов
- воды

ФУНКЦИИ:

- гиперфункция
- гипофункция
- "дисфункция"

СТРУКТУРЫ:

- клеточный
- тканевой

Доброкачественные

Злокачественные



Нарастание злокачественности





ПРОЯВЛЕНИЕ АТИПИЗМА РОСТА ОПУХОЛЕ

АТИПИЗМ
ДЕЛЕНИЯ
КЛЕТОК

АТИПИЗМ
СОЗРЕВАНИЯ
КЛЕТОК

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

РЕЦИДИРОВАНИЕ

ИНВАЗИВНЫЙ
РОС

Т



НАИБОЛЕЕ ВЕРОЯТНЫЕ ИНВАЗИВНОГО РОСТА ОПУХОЛ("факторы инвазии")

УВЕЛИЧЕНИЕ
ЭЛЕКТРОСТАТИЧЕСКОГО
"ОТТАЛКИВАНИЯ"
КЛЕТОК

ОСЛАБЛЕНИЕ
СВОЙСТВ
КОНТАКТНОГО
ТОРМОЖЕНИЯ
КЛЕТОК

ВЫРАБОТКА
КЛЕТКАМИ
ФАКТОРА,
СТИМУЛИРУЮЩЕГО
ИХ ДВИЖЕНИЕ

СИНТЕЗ КЛЕТКАМИ
БОЛЬШОГО ЧИСЛА
РЕЦЕПТОРОВ
К АДГЕЗИВНЫМ
МОЛЕКУЛАМ
ИНТЕРСТИЦИЯ

ДЕФИЦИТ
АДГЕЗИВНЫХ
МОЛЕКУЛ

СПОСОБНОСТЬ
КЛЕТОК К
АМЕБОПОДОБНОМУ
ДВИЖЕНИЮ

НАЛИЧИЕ
В
ОКРУЖАЮЩЕЙ ИХ
ОНКОХЕМОТАКСИНОВ"

©



МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

(греч. metastasis - перемещение)

- * перенос клетки опухоли на расстояние от основного (“материнского”) узла и**
- * развития опухоли того же гистологического строения**
- * в другой ткани или органе.**



ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТК ОПУХОЛ

И

ЛИМФОГЕННЫ

Й

* чаще карциномы

ГЕМАТОГЕННЫЙ

* чаще саркомы

ТКАНЕВОЙ
(имплантационный

)



ЭТАПЫ И УСЛОВИЯ ЛИМФО- И ГЕМАТОГЕННОГО ПУТЕЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ

ОТДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ

**ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ИЛИ
КРОВЕНОСНОГО СОСУДА (ИНТРАВАЗАЦИЯ)**

Условие:

* **Факторы инвазии**

**ЭМБОЛИЯ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КЛЕТКИ
НА СТЕНКЕ МИКРОСОСУДА**

Условия:

- * **Дефект антицеллюлярных механизмов ПОЗ**
- * **"Экранирование "АГ"**
- * **Антигенное "упрощение"**

**ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ СОСУДА
И В ОКРУЖАЮЩУЮ ЕГО ТКАНЬ (ЭКСТРАВАЗАЦИЯ)**

Условия:

- * **Факторы инвазии**
- * **Дефект местных факторов ПОЗ**
- * **Факторы тканевой "тропности"**

ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАСТАЗА



ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ("метастатический каскад")



- Клональная экспрессия
- Опухолевая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез

Метастазирующий пул клеток

- ✓ Инвазия через базальную мембрану
- ✓ Проникновение через внеклеточный матрикс
- ✓ Интравазация

Взаимодействие с лимфоцитами

- ✓ Эмбол опухолевых клеток

✓ Адгезия к базальной мембране сосуда

- ✓ Экстравазация

МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ

- ✓ Ангиогенез



**ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ
ОПУХОЛЕЙ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ОРГАНЫ**

**СПЕЦИФИКА
ОБМЕНА
ВЕЩЕСТВ
В
ОРГАНЕ**

**ОСОБЕННОСТИ
ЛИМФО- И
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ**

**НИЗКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
МЕХАНИЗМОВ
АНТИБЛАСТОМНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**НАЛИЧИЕ
"ОНКОХЕМО-
ТАКСИНОВ"**



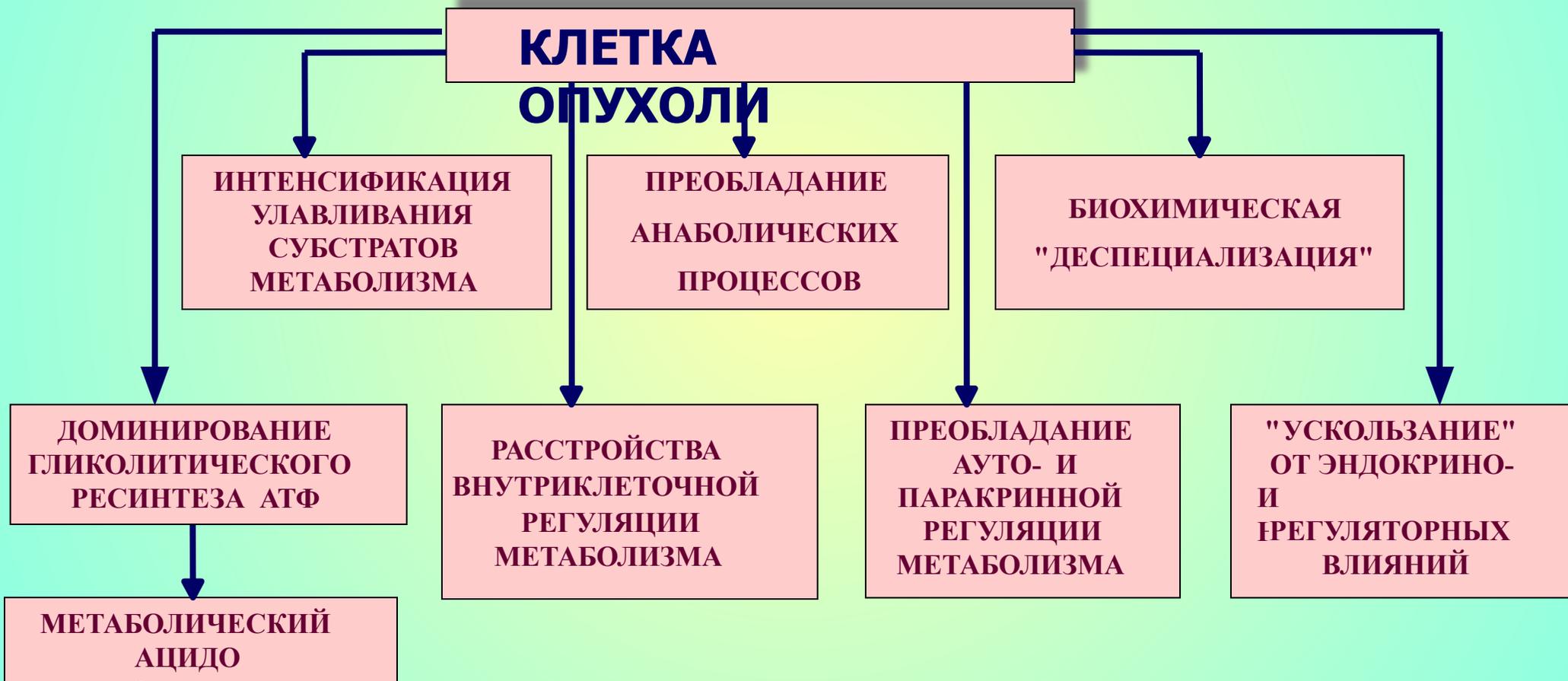
РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

(лат. recidivus - возобновляющийся)

- * повторное развитие новообразования**
- * того же гистологического строения**
- * на прежнем месте**
после его удаления или деструкции.



ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АТИПИЗМА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛИ



ОПУХОЛЕВЫЙ АТИПИЗМ ФУНКЦИЙ

ГИПОФУНКЦИЯ

"
ДИСФУНКЦИЯ"

ГИПЕРФУНКЦИЯ



ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

- * генетически закреплённое,**
- * наследуемое опухолевой клеткой,**
- * необратимое и независимое друг от друга**
- * изменение одного или нескольких её свойств.**



ЗНАЧЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ

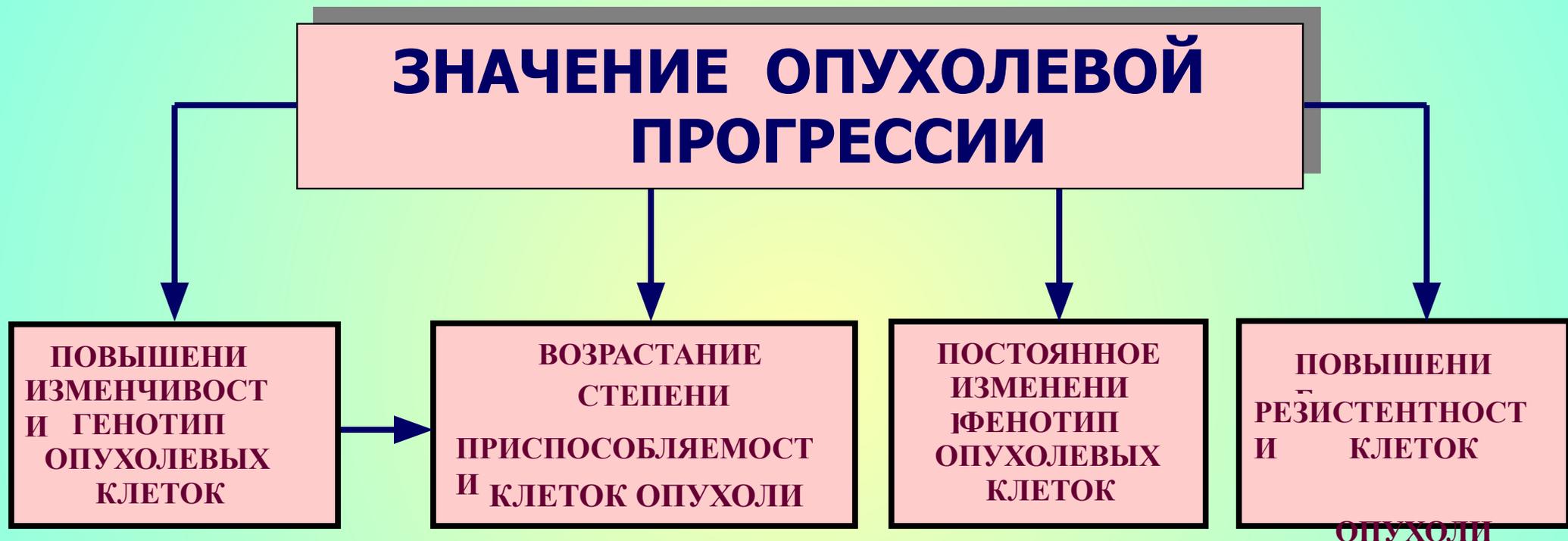
ПОВЫШЕНИ
ИЗМЕНЧИВОСТЬ
И ГЕНОТИП
ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК

ВОЗРАСТАНИЕ
СТЕПЕНИ
ПРИСПОСОБЛЯЕМОСТЬ
И КЛЕТОК ОПУХОЛИ

ПОСТОЯННОЕ
ИЗМЕНЕНИЕ
ФЕНОТИП
ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК

ПОВЫШЕНИ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
И КЛЕТОК

ОПУХОЛИ



ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

ПОХУДАНИЕ.
КАХЕКСИЯ

ИММУНО
ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ
(чаще –
ИДС)

ЭНДОКРИНО
- ПАТИИ

АНЕМИИ

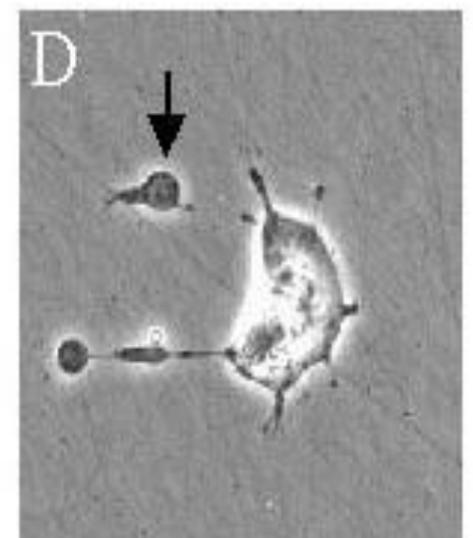
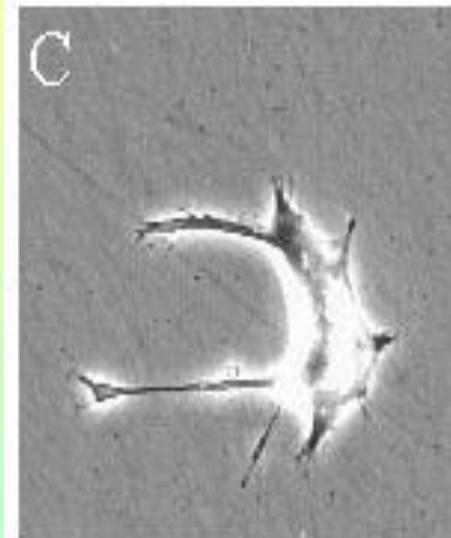
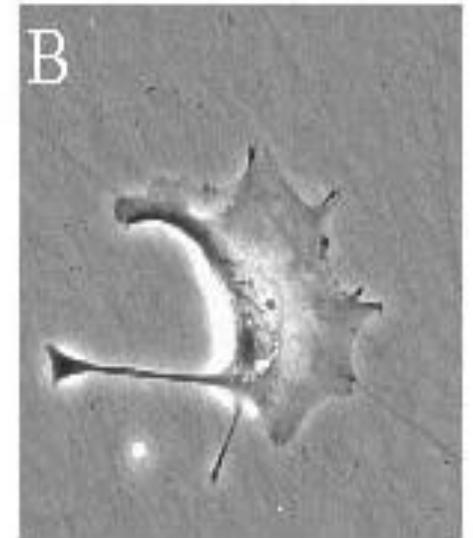
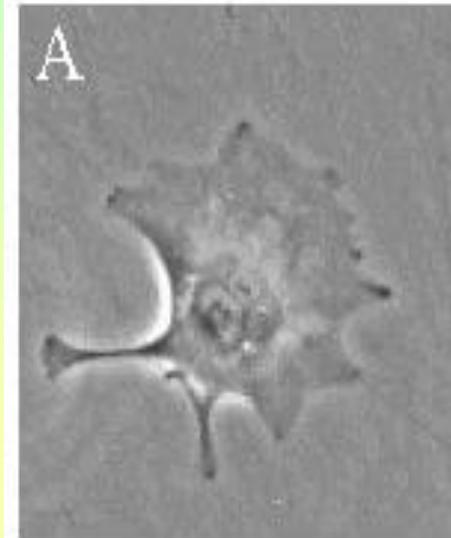
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ
СИНДРОМЫ

ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЕ
СОСТОЯНИЯ

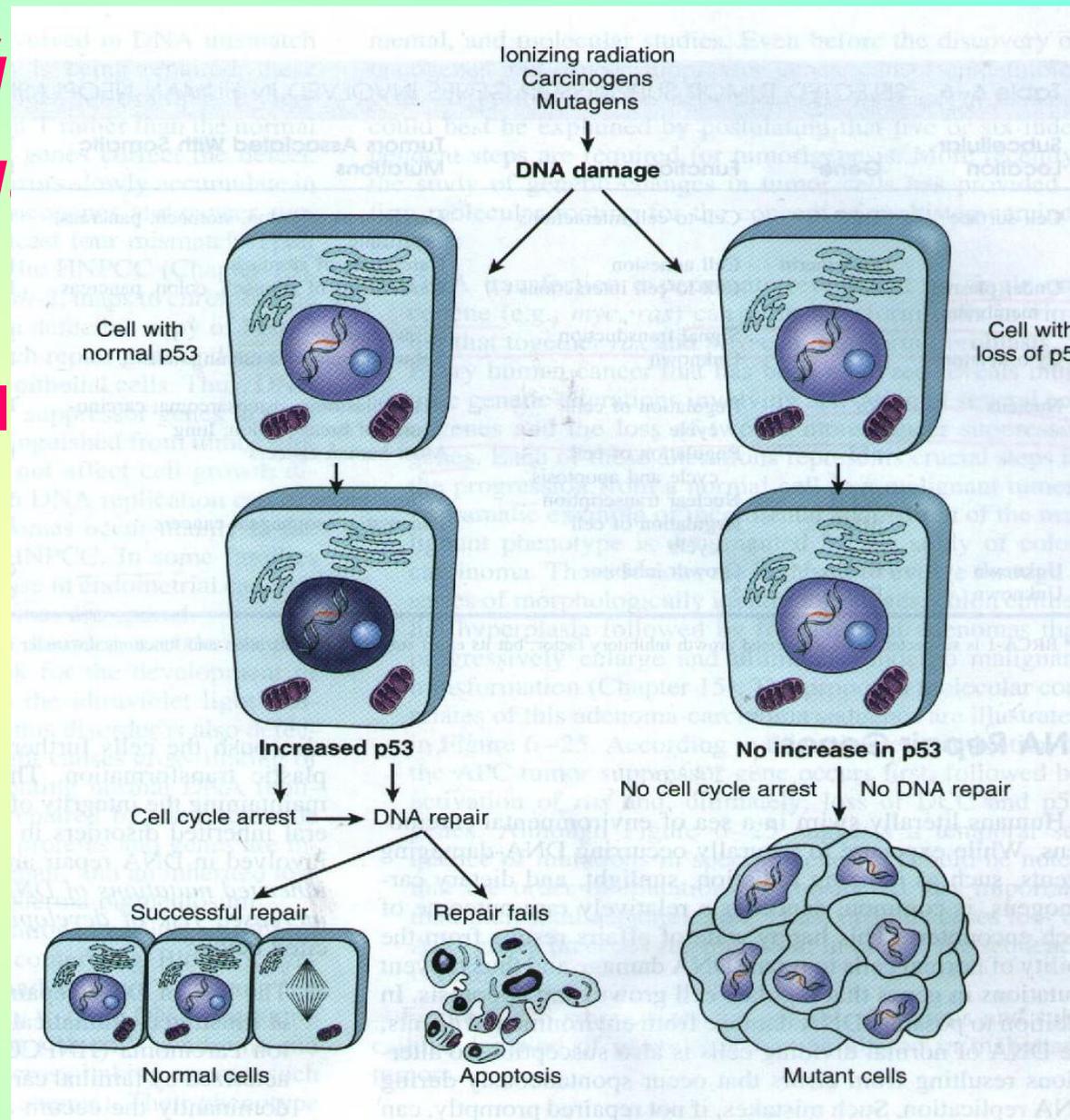
Отмена апоптоза. Бессмертие опухолевых клеток.

Основной способ терапии, воздействия на опухоли человека - подавление клеточного деления.

Нормальные клетки человека делятся гораздо медленнее канцерогенных, поэтому химиотерапевтические препараты, препятствующие размножению клеток, влияют на опухоль гораздо сильнее, чем на прилежащие ткани.



- **p53 – полицейский клеточного генома**
- **Мутации гена p53 обнаружены почти во всех злокачественных опухолях.**





АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ:

- * свойство организма
- * препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном;
- * обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию;
- * обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост (*феномен cancer in situ*).

Онкомаркеры

Белки, свойственные, в норме, тканям плода - α -фетопротеин, "раково-эмбрионального антигена" (РЭА), в больших количествах начинают синтезировать многие неопластические клоны клеток.

При карциноме предстательной железы экспрессируется простатическая кислая фосфатаза, которая попадает в значительных количествах в кровь.

Эти и другие продукты опухолевых клеток используют в диагностических целях

Они называются онкомаркерами.

Онкомаркеры -

вещества, чаще- белковой природы, которые образуются в результате жизнедеятельности раковых клеток и появляются в крови у онкологических больных.

Онкомаркеры

ПСА общий (простато-специфический антиген)

Хронический простатит, аденома и опухолевые заболевания предстательной железы

ПСА общий/ПСА свободный/преПСА

Дифференциальная диагностика аденомы и карциномы предстательной железы

РЭА(раково-эмбриональный антиген)

Опухолевые заболевания толстой и прямой кишки, желудка, рак легкого

НСЕ(нейрон-специфическая енолаза)

Мелкоклеточная карцинома легких

Муциноподобные онкомаркеры

CA 15-3

Молочная железа, эндометрий

CA 19-9

Опухолевые заболевания органов брюшной полости, поджелудочная железа, печень и желчевыводящие пути

CA 125

Рак яичников, эндометрия

CA 72-4

Рак пищевода, желудка, поджелудочной железы

Онкомаркеры, имеющие наибольшее значение в диагностике опухолей

- РЭА (< 5,0 нг/мл) - маркер опухолей и их метастазов.
- СА 19-9 (<37 Ед/мл) - маркер карциномы поджелудочной железы.
- СА 15-3 (<26,9 Ед/мл) - показатель течения заболевания и эффективности терапии карциномы молочной железы.
- СА-125 (< 35 Ед/мл) - основной маркер рака яичников и его метастазов.
- АФП в гинекологии - один из основных маркеров состояния плода при беременности. В онкологии - маркер первичного рака печени.

Пример использования онкомаркеров в диагностике рака яичников : СА-125

- Важность определения СА125 в диагностике РЯ (рака яичника) несомненна.
- Уровень СА125 повышен более чем у 80% всех пациенток с РЯ.
- Однако его чувствительность на I и II стадиях довольно низка – он повышен не более чем у 50% пациенток.
СА125 не является строго специфичным маркером РЯ, так как его уровень может повышаться при доброкачественных гинекологических заболеваниях, эндометриозе, при злокачественных опухолях другой локализации, у здоровых женщин репродуктивного возраста.

CA-125 и HE4

- Наилучшие результаты получены при использовании HE 4 (секреторный белок 4 эпидидимиса).
- HE 4 принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ и экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. HE4 - кислый гликопротеин, с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа.

Алгоритм расчета риска наличия злокачественных опухолей яичника (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)

- Алгоритм учитывает значение концентраций онкомаркеров HE4 и СА125, а также менопаузальный статус пациентки.
- ROMA позволяет рассчитать вероятность эпителиального РЯ и дает возможность разделения на группы риска на основании рассчитанного значения.

ПСА –простатоспецифический антиген

- ПСА - гликопротеин (молекулярная масса 28,4 Кда), вырабатываемый секреторным эпителием простаты и служащий для разжижения эякулята. Повышение концентрации ПСА в сыворотке крови выше нормы показывает наличие патологического процесса :
- рак простаты (РПЖ).
- доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ)
- наличие воспаления или инфекции в простате ишемия или инфаркт простаты.

ПСА

У больных с III-IV стадией РПЖ отмечается концентрация ПСА 1000 нг/мл и выше (вплоть до 15000 нг/мл).

Концентрация ПСА выше 30 нг/мл почти всегда означают наличие у обследуемого пациента злокачественных новообразований.

При концентрациях 10-30 нг/мл (по данным различных авторов) вероятность наличия опухолей составляет 75-85%.

Формы ПСА

- Клиническая ценность выявления ПСА значительно возрастает при определении различных его форм.
- В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с 1-антихимо трипсином. Содержание свободной формы составляет около 10% от общего количества антигена.
- Доля свободной фракции ПСА в сыворотке крови при РПЖ значительно ниже по сравнению с долей свободного ПСА при доброкачественном процессе.



МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

АНТИ КАНЦЕРОГЕННЫЕ

- препятствие проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядр
- препятствие действию канцерогенов на геном клетки

АНТИ МУТАЦИОННЫЕ

- подавление экспрессии онкогена
- обнаружение и устранение онкогена

АНТИ ЦЕЛЛЮЛЯРНЫ Е

- обнаружение и разрушение опухолевой клетки
- обнаружение и торможение роста опухолевой клетки.



ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

ПОВЫШЕНИ
Е ОБЩЕЙ
АНТИБЛАСТОМНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТ
И ОРГАНИЗМА

УДАЛЕНИЕ
И/ИЛИ
РАЗРУШЕНИЕ
ОПУХОЛИ

способы:

- * хирургически
- * химиотерапевтический
- * радиотерапевтический
- * комбинированный



ВИДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ



СОЧЕТАННОЕ

КОМБИНИРОВАННОЕ

КОМПЛЕКСНОЕ

Эффективные способы лечения некоторых видов рака

Различные типы рака являются по сути различными заболеваниями. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении механизмов развития заболевания **позволили разработать эффективные способы лечения некоторых видов рака.**

Среди них:

- лимфома Ходжкина,
- рак яичек,
- хорионкарцинома,
- некоторые виды лейкозов.



Новые методы лечения онкологических заболеваний

В последнее время в связи с успехами достигнутыми в молекулярной биологии для лечения опухолей стали использовать такие современные методы лечения как:

- иммунотерапия,
- трансплантационная терапия,
- терапия связанная с ингибированием ангиогенеза,
- фотодинамическая терапия,
- генная терапия,
- сопряжённую с генной, терапия, направленная на активацию в опухолевых клетках генов-супрессоров и проапоптотических генов.

Иммунотерапия

Интерлейкин –2 стал успешно использоваться для лечения больных с метастатической меланомой или раком почки вместе со специфическими для данного больного антигенами (онкобелками)

Выявление и использование специфических для больного раковых антигенов, открывает новые возможности для иммунотерапии рака.

Антираковые лимфоциты могут быть наработаны путем клонирования *in vitro* и затем введены в кровь.

Использование низких доз химиотерапии и наиболее эффективной иммунотерапии значительно снижают немедленный и отдаленный токсических эффект и смертность.

Показана возможность использования новой вакцины к опухолевым клеткам, повышающих и стимулирующих иммунную систему пациента.

Иммунотерапия

Интерлейкин –2 стал успешно использоваться для лечения больных с метастатической меланомой или раком почки вместе со специфическими для данного больного антигенами (онкобелками)

Выявление и использование специфических для больного раковых антигенов, открывает новые возможности для иммунотерапии рака.

Антираковые лимфоциты могут быть наработаны путем клонирования *in vitro* и затем введены в кровь.

Использование низких доз химиотерапии и наиболее эффективной иммунотерапии значительно снижают немедленный и отдаленный токсических эффект и смертность.

Показана возможность использования новой вакцины к опухолевым клеткам, повышающих и стимулирующих иммунную систему пациента.

Ингибирование онкобелка РТР1В

В феврале 2011 года канадские учёные, изучая фермент тормозящий работу иммунной системы (**РТР1В**), показали, что если этот фермент активен, то иммунная система больного не в состоянии противостоять росту раковых клеток.

РТР1В синтезируется **онкогеом HER -2** и если этот ген в эксперименте в результате мутации активируется, то практически все исследованные животные становятся **склонными к развитию рака молочной железы и легких.**

После того как из организма был **удалён РТР1В** (онкобелок) уровень роста и **развития опухолей заметно снизилось.**

Необходимо искать химические ингибиторы этого онкобелка.

Фотодинамическая терапия

- Эта терапия применяется при лечении **поверхностных раков**, например меланом и рака предстательной железы.
- В организм **вводят фотосенсибилизаторы**, например **гематопорфирины** и эти вещества избирательно накапливаются в опухолевых клетках.
- Затем поражённую поверхность **обрабатывают лазером** с определённой длиной волны, в зависимости от использованного фотосенсибилизатора и опухолевые клетки разрушаются.
- Эта терапия широко используется в странах Средней Азии и в Москве

Генетическая терапия опухолей

- *Выделение специфичных для определённых тканей онкобелков*

Ведутся работы по выделению онкобелков-ростовых факторов (РФ) из разных тканей и поиску агентов, блокирующих работу онкогенов.

- *Обнаружение ферментов участвующих в копировании генетической структуры*

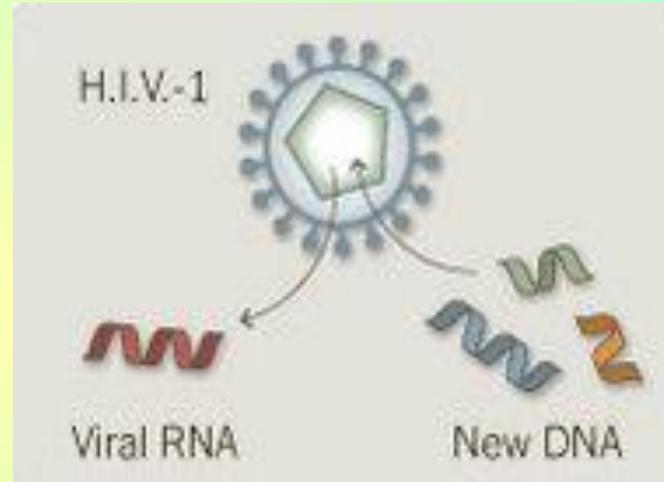
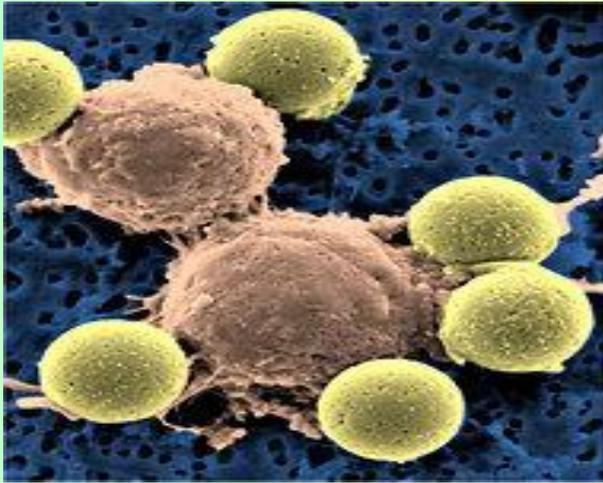
Активация онкогенов часто связана с мутацией генов, кодирующих ферменты, участвующие в копировании генетической структуры. Были найдены киназы, ингибирующие эти ферменты

- *Использование анти-смысловых олигануклеотидов*

Для ингибирования онкогена стали использоваться **антисмысловые олигонуклеотиды**. Они встраиваются в определённые участки ДНК. При этом генетическая структура не подвергается изменению, а подавляется только активность онкогенов.

При лечении заболеваний, характеризующихся иммунодефицитом, проводится работа по применению обработанных стволовых клеток и Т-лимфоцитов.

Примером подобного рода работ, описанная в августовском номере журнала [New England J Medicine 2011; 365:725](#).



В Университете Пенсильвания (США) было прооперировано 3 больных, у которых была **миелоидная лейкемия**, в стадии не поддающейся лечению. Эти больные уже не могли самостоятельно двигаться. У них, с помощью специальных магнитных шариков удалили из крови все Т-лимфоциты (биллион!) (Т-киллеры), которые обычно борются с опухолями. Этим клеткам *in vitro* ввели новый ген, который способствует связыванию этих Т-лимфоцитам с патологически изменёнными В-лимфоцитами, имеющими **CD19 рецептор**, чтобы разрушить эти больные клетки.

Результаты генно-иммунной терапии:

- через 10 дней у больных резко повышалась температура
- через 2-3 недели у больных температура снизилась, а у двух из них при анализе было обнаружено, что все патологически изменённые В- лимфоциты исчезли из крови, из костного мозга и лимфатических желёз;
- при этом у каждого больного было разрушено 2 фунта раковых клеток. Однако, этим больным пока требуется периодически вводить гамаглобулины для поднятия иммунитета.
- Самочувствие больных после генной терапии значительно улучшилось, они стали физически подвижными и могли продолжать заниматься теннисом и выполнять другие физические нагрузки.
- До настоящего времени двое больных чувствуют себя хорошо. У третьего больного ремиссия была частичной. Учитывая плохой прогноз у всех исследуемых больных до лечения, **использование этого метода генной инженерии, по мнению многих учёных, должно быть продолжено, хотя пока только на безнадежных больных.**

Эта работа показывает, что достигнутые к настоящему времени успехи в области нано- и молекулярной биологии, уже начали давать свои плоды.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ

**УМЕНЬШЕНИЕ
СОДЕРЖАНИЯ
КАНЦЕРОГЕНОВ
В ОКРУЖАЮЩЕЙ
СРЕДЕ**

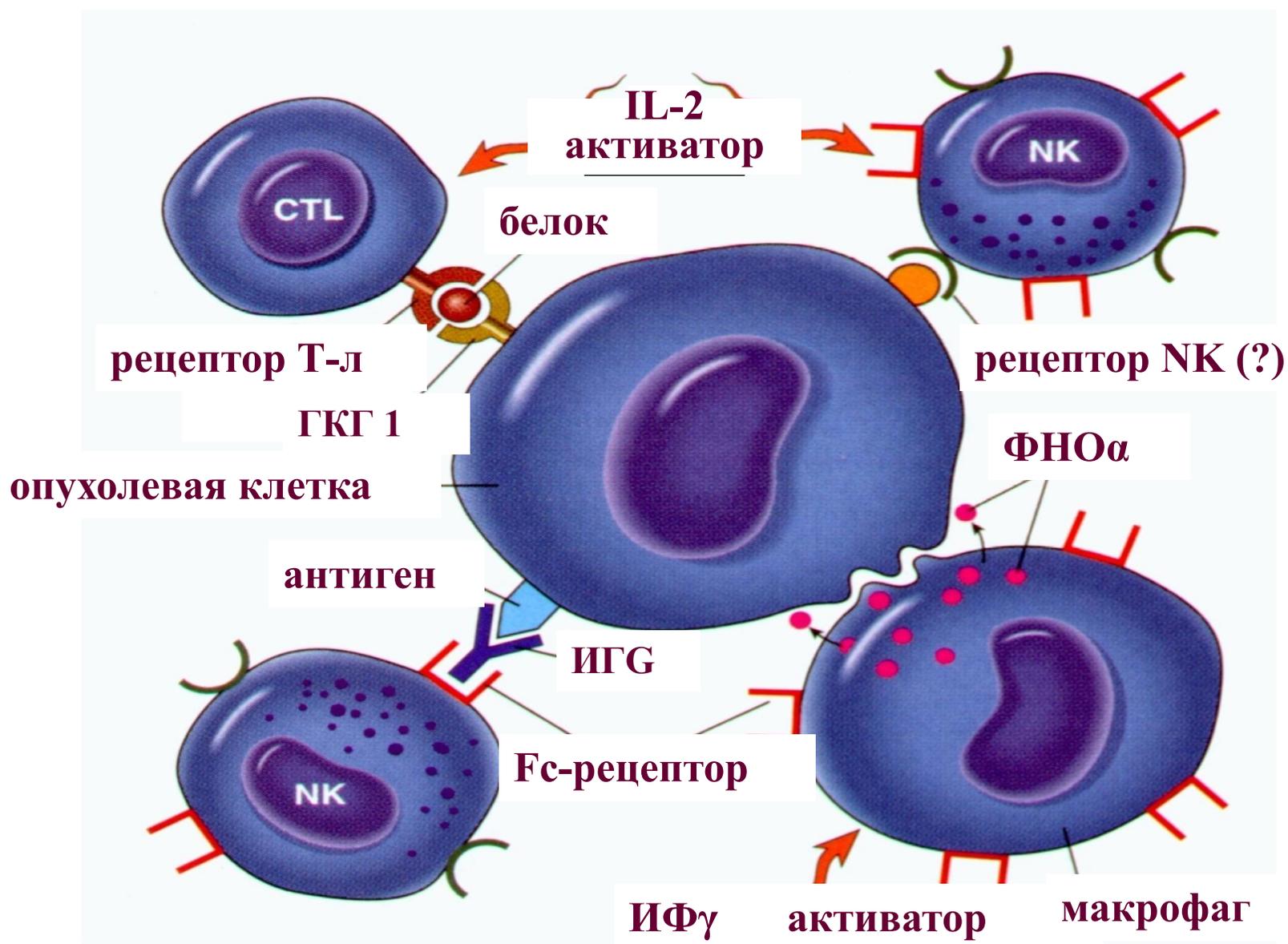
**ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ
КОНТАКТА
КАНЦЕРОГЕНОВ
С ОРГАНИЗМОМ**

**ПОВЫШЕНИЕ
ОБЩЕЙ И
АНТИБЛАСТОМНОЙ
РЕЗИСТЕНТНОСТИ
ОРГАНИЗМА**

**РАННЕЕ
ВЫЯВЛЕНИЕ
И ЛЕЧЕНИЕ
ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ
СОСТОЯНИЙ**



КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ

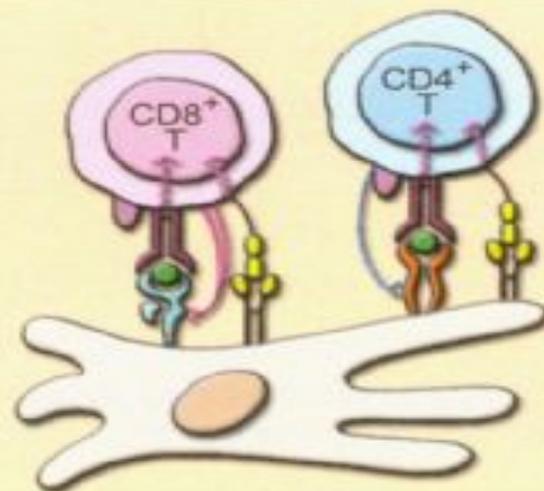


1. Захват и процессинг
опухолевого антигена

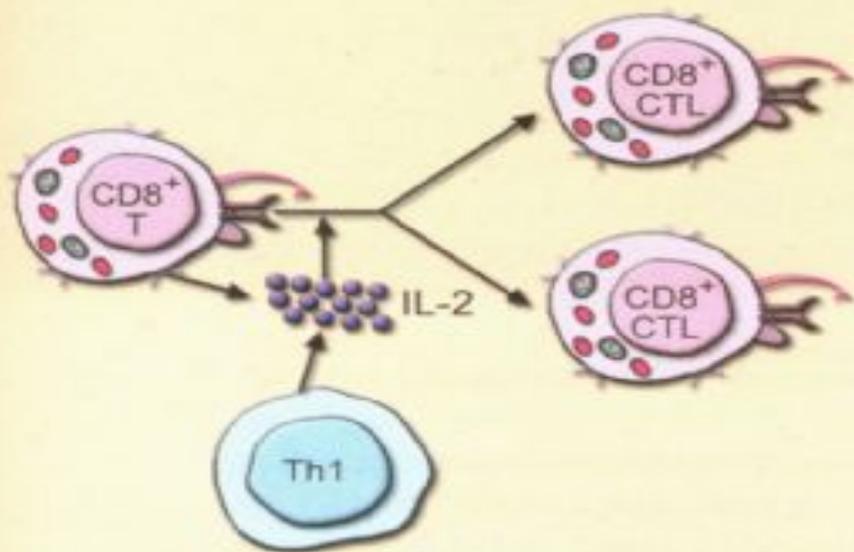


Антигенпрезентирующая клетка

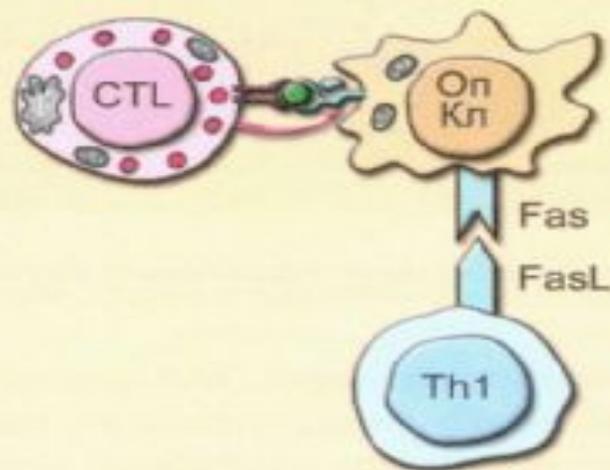
2. Презентация антигена
CD8⁺ и CD4⁺ T-клеткам



3. Дифференцировка и пролиферация
опухолеспецифических CTL



4. Распознавание опухолевого
антигена CTL и Th1



5. Лизис опухолевой
клетки-мишени



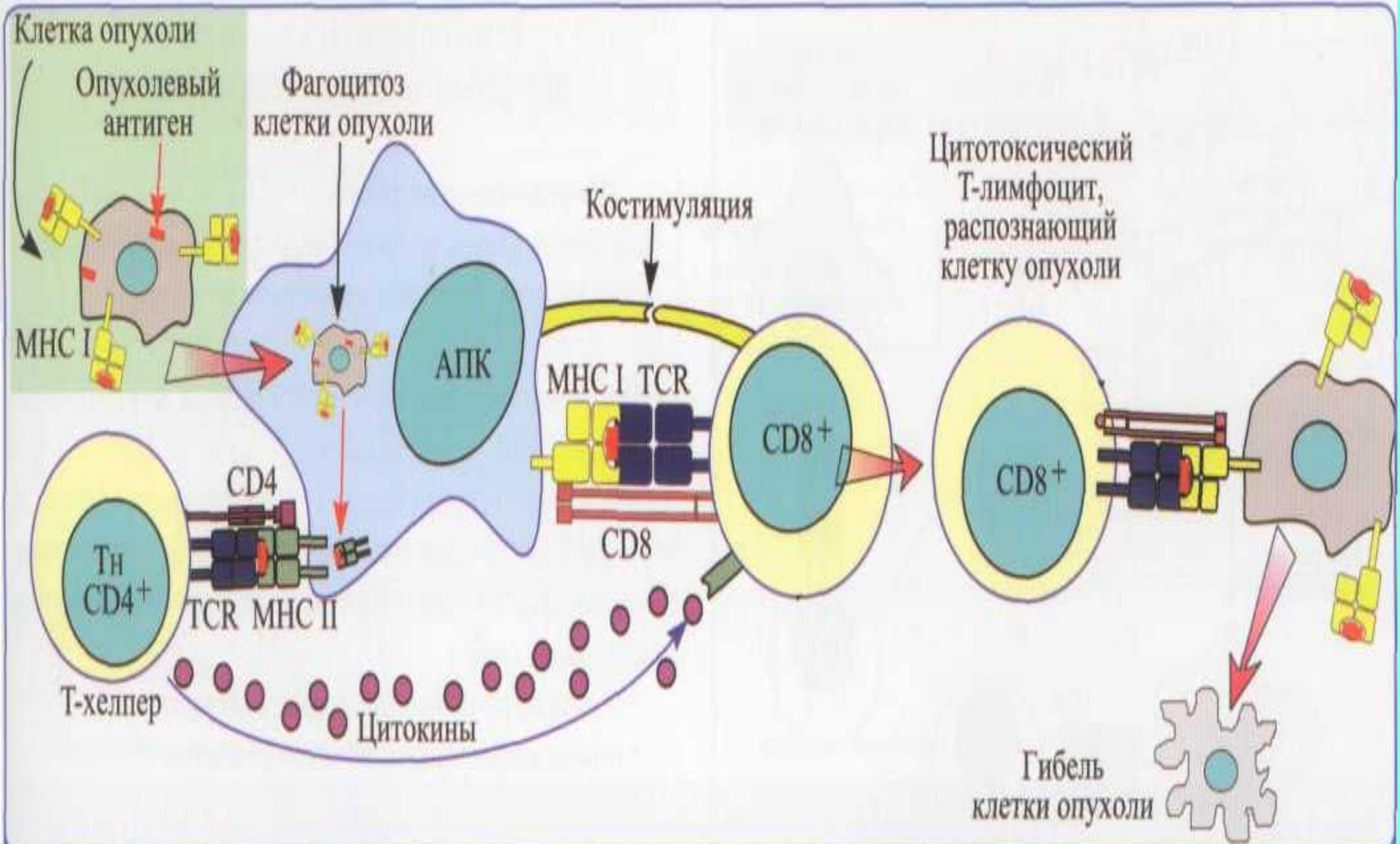


Рис. 7.37. Участие CD8⁺ Т-цитотоксических лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете

Вопросы

- 1 Дайте характеристику типам иммунного ответа в зависимости от типа патогена.
- 2 Дайте характеристику роли АПК в определении типа иммунного ответа.
- 3 Дайте краткую характеристику инфекционному иммунитету.
- 4 Иммунный ответ на внеклеточные бактерии.
- 5 Противовирусный иммунный ответ.
- 6 Иммунный ответ на внутриклеточные бактерии.
- 7 Противоопухолевый иммунный ответ: клетки-эффекторы.
- 8 Что такое «онкомаркеры»?
- 9 Трансплантационный иммунный ответ: механизмы распознавания «чужого».
- 10 Типы и характеристики реакций отторжения трансплантата.

Тестовые вопросы

Ответ иммунной системы на опухолевый рост включает:

- Активность естественных киллеров (врожденный иммунитет).
- Активность клонов CD 8+лимфоцитов, распознающих опухолевые антигены.
- Активность Т-хелперов 1 типа (ГЗТ).
- Активность Т-хелперов 2 типа (противоопухолевые антитела – чаще класса М).
- Активность Т-и В-клеток памяти.

Онкомаркеры –это:

- Продукты активации естественных киллеров.
- Классы иммуноглобулинов.
- Компоненты системы комплемента.
- Опухолевые антигены.
- Продукты опухолевых клеток.

