

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского
Минздрава России
Кафедра патологической физиологии
им. академика А.А. Богомольца

Лекция

Патофизиология опухолевого роста



Зав. кафедрой,
докт.мед.наук, доцент
Афанасьева Г.А.

Классификация опухолей по источнику опухолевого роста

- Опухоли из прогаметных тотипотентных клеток (**тератомы**)
- Опухоли из эмбриональных полипотентных клеток (**эмбриомы, бластомы**)
- Опухоли из дифференцированных клеток
 - эпителиальные (**аденомы, карциномы** и др.)
 - мезенхимальные (**липомы, саркомы** и др.)

Классификация опухолей по значению для организма носителя

- Доброкачественные
- Злокачественные

Виды опухолей (по Гиппократу)

- карцинозы
- карциномы

Процессы «плюс-ткань» (по Галену)

- Натуральные
- Сверхнатуральные
- Контрнатуральные

Гипербиотические процессы

- Гипертрофия

- рабочая
- заместительная
- корреляционная

- Гиперплазия

- Регенерация

(фиброплазия, атипическая,
метаплазия)

- физиологическая
- патологическая

- Дисплазия
(предопухоловое
состояние)

- Неоплазия

Основные характеристики опухолей

доброкачественных

- медленный рост
- экспансивный рост
- тканевой атипизм
- метастазы не типичны
- рецидивы редки
- местное влияние на организм

злокачественных

- быстрый рост
- инфильтративный рост
- тканевой и клеточный атипизм
- метастазирование
- частые рецидивы
- истощение организма

Основные характеристики опухолей

Доброкачественных

- Кровеносные сосуды нормальные
- Поверхность гладкая, бывает капсула
- Дегенеративные изменения минимальны
- Размер любой

Злокачественных

- многочисленные, аномальные
- неровная, без капсулы
- Выражены, бывает некроз, кровоизлияния
- Не бывают очень большими

Признаки клеточного атипизма

- Анаплазия (катаплазия)
- Дисдифференцировка
 - Автономность

Отождествление
злокачественности с
дифференцировкой представляет
собой слишком грубое упрощение

Хигер (1958 г.)

Теория эмбриональной дистопии

Рекамье, Лобштейн

Конгейм (1882 г.)

Теория хронического
неспецифического
раздражения

Вирхов (1885 г.)

- Модели «механического» канцерогенеза при имплантации инородных тел и при раздражении полых органов

Лэйч, Буйорд

Поппенгейм, Лэримор

- Dhoti-cancer

Серебров, Данецкая (1976 г.)

Теория химического канцерогенеза

- Везалий (1543)
- Рамаццини (1700)
- Персиваль Потт (1775)

Химические канцерогены

1. Полициклические ароматические углеводороды (3,4-бензпирен, метилхолантрен)*
2. Ароматические амины (анилин, бензидил, 2-нафтиламин)
3. Нитрозосоединения (нитрозамины, нитрозамиды, N-нитрозодиметиламин, N-нитрозометилмочевина)
4. Металлы и металлоиды (никель, хром, мышьяк, бериллий)
5. Лекарственные канцерогены (фенацитин, фенобарбитал, циклофосфамид, цитостатики, диэтилстильбэстрол)
6. Афлотоксины (афлатоксин В1, сафрол)

Эндогенные канцерогены

- Ароматические аминокислоты и их производные
- Стероидные гормоны и их производные
- Желчные кислоты и их производные (дезоксихоевая кислота – метилхолантрен)
- Гидразин никотиновой кислоты
- Цитокины
- Активные формы кислорода

Теория физического канцерогенеза

- Mala metallicorum (Саксония)
- Парацельс (1493-1541 гг.)
- Агрикола (1490-1555 гг.)
- X-лучи
 - Рентген (1895 г.)
- Экспериментальная модель рентгеновского онкогенеза
 - Роло-Лапуэнт, Ключе, Мари (1912 г.)

Факторы, влияющие на локализацию и характер опухолей, возникающих в результате воздействия ионизирующего излучения

- **Вид излучения**
- **Доза**
- **Интенсивность облучения (острое, хроническое, дробное)**
- **Характер воздействия (внешнее, внутреннее облучение)**
- **Возраст в момент облучения**

Физические канцерогены

Рентгеновские лучи

Ультрафиолетовые излучения

УФ-лучи (290-320 нм)

Инфракрасные лучи (кангри-рак)

Химические повреждения

Ультрафиолетовое излучение

- «СВЕТОВОЙ РАК»

- Дюбрюиль, Унн (1834 г.)

- Теория УФ-канцерогенеза

- Финдлей (1925 г.)

- Модели УФ-рака кожи животных

- Вадова (1951 г.)

- Вайдель, Абрикосов (1927 г.)

- Роффо (1936 г.)

Теория инфекционно-паразитарного и вирусного канцерогенеза

- Неопластическая трансформация при шистосоматозе

Бильгарц (1851 г.)

Эберт (1868 г.)

при цистицеркозе

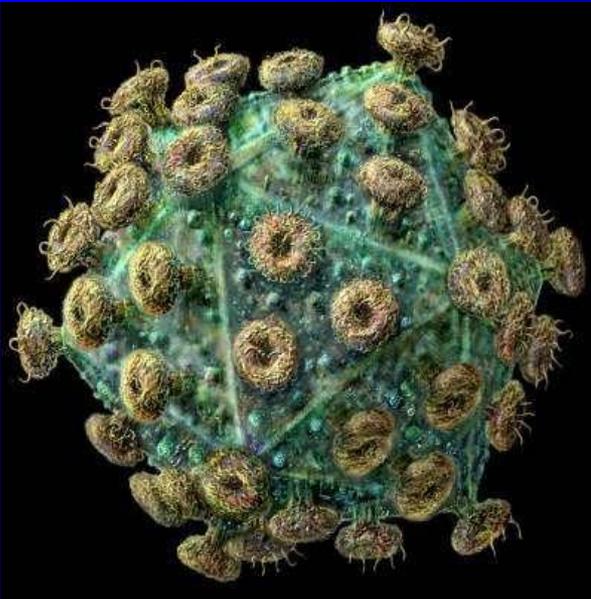
Боррель (1906 г.)

при спироптероз

Фибигер (Нобелевская премия, 1926 г.)

Вирусно-генетическая теория канцерогенеза

**Л.А. Зильбер
(1946 г.)**



- «Весьма вероятно, что раковые заболевания обязаны своим происхождением какому-нибудь вирусу, который усердно ищут, но еще не обнаружили»

● **И.И. Мечников (1909 г.)**

Фильтрующийся вирус табачной мозаики
Ивановский (1892 г.)

«контагиозный фермент»

Саймон (1876 г.)

Первая гипотеза о значении вирусов в
происхождении опухолей

Боррель, Боск (1903 г.)

Перевитие опухолей птиц
бесклеточным фильтратом

Эллерман, Банг

Раус (1910 г.)

Биологические канцерогены

ДНК-содержащие вирусы

- Вирусы группы папова (папилломы, полиомы, вакуолизирующий вирус) – доброкачественные и злокачественные опухоли кожи, гениталий, ануса, прямой кишки и др.)
- Вирусы герпеса, вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта, В-лимфома, назофарингеальный, анально-генитальный рак)
- Цитомегаловирус (В-лимфома и др.)
- Вирусы гепатита (гепатоцеллюлярная карцинома)

Механизмы интеграции ДНК- содержащих вирусов в клетки

Дульбекко, Уэстфал (1966-1969 гг.)

Георгиев

Бишоп (1987 г.), Уайт (1988 г.)

Левин (1988 г.)

РНК-содержащие вирусы (Oncornaviridae или ретровирусы)

Род C

- Вирусы лейкозов, лимфом, сарком птиц и млекопитающих
- Вирус Т-клеточного лейкоза человека – HTLV-I
- Вирус хронического лимфолейкоза человека – HTLV-II
- Вирус Т-клеточного лейкоза человека – HTLV-III

Род D

- Вирусы рака молочной железы приматов

Теория онкогенов

(1969)

R. Huebner

Р. Хюбнер

G. Todaro

Дж.Тодаро

**Теория онкогенов-
антионкогенов**

**Бишоп, Вармус
(1989 г.)**

Теория соматических мутаций

The somatic mutation
theory (SMT)

Теория нарушения
организации ткани

The tissue organization
field theory (TOFT)

SMT

TOFT

под действием канцерогенов

возникают мутации в соматической клетке, которые приводят к нарушению клеточного цикла, пролиферации и дифференцировки
мутации = причина

- нарушаются структура и функции клеток, межклеточные взаимодействия, которые сопровождаются возникновением мутаций
мутации = следствие

уровень повреждения

- клеточный

- тканевой

биологическое значение неоплазии

необратимый процесс, излечение практически невозможно

- обратимый процесс, возможно эффективное лечение

Теория соматических мутаций

The somatic mutation
theory (SMT)

Канцерогены

Экзогенные

Эндогенные

(стероидные гормоны,
желчные кислоты,
производные триптофана,
тирозина, холестерин,
свободные радикалы и др.)

Генотропные
Эпигенетические

Канцерогены

```
graph TD; A[Канцерогены] --> B[химические<br/>физические<br/>биологические]; A --> C[местного действия<br/>общего действия]; A --> D[прямого действия<br/>непрямого действия];
```

химические
физические
биологические

местного действия
общего действия

прямого действия
непрямого действия

факторы, способствующие развитию опухоли

- 1. Наследственная предрасположенность**
- 2. Иммунодепрессия**
- 3. Гормональный статус** (промоторный эффект половых и др.)

3. Социо-географические, этнические факторы

(вредные привычки, особенности диеты, традиции, социо-профессиональные особенности, эндемические инфекции, особенности репродуктивного поведения и др.)

4. Наличие вялотекущих деструктивно-воспалительных патологических процессов, хроническая травматизация тканей

5. возраст *«Человек доживает до своего рака»*

Давыдовский (1967 г.)

6. Наличие гиперпластических процессов *(очаги гиперплазии железистого эпителия)*

Рак – эксцесс роста автономного
характера
Л. Ашофф

- Атипизм опухолевых клеток
связан с мутациями в них

● Боувери (1914 г.)

Стадии канцерогенеза

- **Ст. трансформации (инициации)**
- **Ст. активации (промоции)**
- **Ст. опухолевой прогрессии**
- **Ст. исхода опухолевого процесса**

Причины нерегулируемой экспрессии протоонкогенов

- **Мутации** (*освобождение протоонкогена от подавляющего влияния генома*)
 - **хромосомные** (амплификация, транслокация, инверсия, делеция)
 - **генные** (мутации гена-регулятора, гена-промотора, влияние транспозонов и др.)

Причины нерегулируемой экспрессии протоонкогенов

- **Эпигенетические причины** (*влияния вирусных онкогенов*)
 - трансдукция
 - инсерция
 - внесение вирусного гена-промотора и др.
- **Деметилирование ДНК** (под влиянием химических канцерогенов и радикалов)

Виды онкогенов

- Кодирующие **факторы роста**
- Кодирующие **рецепторы к факторам роста**
- Кодирующие **передачу сигнала** в клеточной цитоплазме
- Кодирующие **ядерные белки**, участвующие в транскрипции и репликации ДНК

Протоонкогены Онкогены

- **PDGF** – ген ростового фактора тромбоцитов
- **EGF-R** – ген рецепторов эпидермального роста
- **c-RAS** – ген белка, входящего в систему передачи сигнала в клетку
- **c-SRC** – ген тирозинкиназы
- **c-MYC** – ген ядерного транскрипционного фактора
- **sis** – онкоген вируса саркомы обезьян
- **erbB** – онкоген вируса эритробластоза птиц
- **ras** - онкоген вируса саркомы и многих опухолей животных и человека
- **src** – онкоген вируса саркомы птиц и млекопитающих
- **myc** – онкоген вируса лейкоза птиц, многих опухолей человека и животных

Механизмы интеграции РНК-содержащих вирусов в клетки

- Теория провируса

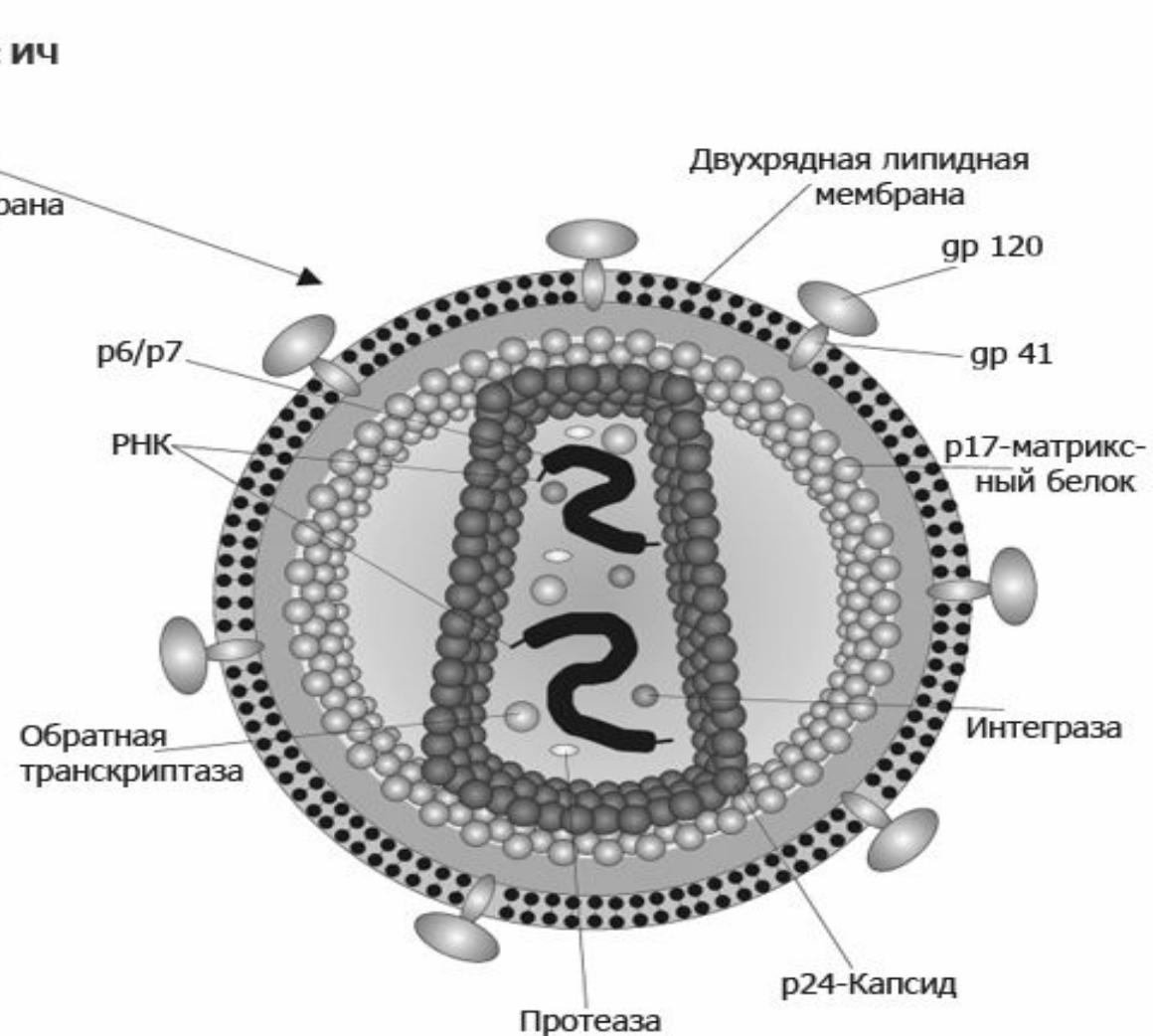
Темин (1971 г.)

- Сборка вирионов РНК-вируса в клетках

Хилл, Хилова, Свобода (1972 г.)

- Обнаружение обратной транскриптазы

Темин, Мицутани, Батимор (1972 г.)



ВИДЫ ОНКОБЕЛКОВ

- **ГОМОЛОГИ ФАКТОРОВ РОСТА (ФР)**
 - амфирегулин (гомолог эпидермального ФР)
 - гомолог ФР фибробластов
 - тромбоцитарный ФР- β , - α
 - ФР сосудистого эндотелия (VEGF)

ВИДЫ ОНКОБЕЛКОВ

- **МЕМБРАННЫЕ**
- (гомологи рецепторов ростовых стимуляторов)
 - c-erb
 - тирозиновые протеинкиназы плазматической мембраны

ВИДЫ ОНКОБЕЛКОВ

- **ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКИЕ** (аналоги клеточных адаптеров, сопрягающих рецепторы с внутриклеточными эффекторами)
- - ГТФ-связывающие G-белки (H-ras, Ki-ras)
- - серинтреониновые протеинкиназы (raf-1, -2)

ВИДЫ ОНКОБЕЛКОВ

- **ЯДЕРНЫЕ** (активаторы транскрипции – посредники действия ростовых факторов, включающих экспрессию ядерных ферментов и рецепторов)
 - - myc - erbA
 - - myb - jun
 - - fos - β -lym

Антионкогены

• ПРЕРЫВАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

- Ген p53 - регулирует апоптоз
- Rb-1 - регулирует транскрипцию ДНК
- MTS1 (p16)

• ГТФ-азные АКТИВАТОРЫ и G-БЕЛКИ

- NF1(17q11) –выключатель G-белков и ras
- MCC (5q21) – ослабляет передачу ростового сигнала G-белками

• РЕПАРАТОРЫ ДНК

- hMSH2, hMSH1, PMS1, PMS2 - цены- супрессоры, кодирующие синтез ДНК-репарирующих ферментов

• БЛОКАТОРЫ ГОРМОНАЛЬНОГО РОСТОВОГО СИГНАЛА

Антионкогены

- Гены, контролирующие целостность ДНК
- APC-ген (Adenomatous Polyposis Coli)
 - обеспечивает постоянство числа клеток в ткани
 - поддерживают межклеточные контакты
- Гены, кодирующие синтез проапоптотических белков Bcl-x_s, Bax, Bad, Bag
- NF-1 - кодирует ГТФ-азный

p 53

(p-protein, 53- молекулярная масса, 53КД)

- Ядерный фосфопротеин
- Блокирует митотический цикл в **G₁**-фазе (периоде, предшествующему синтезу ДНК) и клетка не переходит в **S**-фазу (период синтеза, репликации ДНК).
- Активирует ДНК-репарирующие ферменты
- **p53** дает сигнал для запуска апоптоза в случае нерепарируемости повреждения в ДНК
- Мутация **p53** – наиболее частое генетическое нарушение, регистрируемое в различных опухолях человека

Промоция

- **Моноклоновая стадия**

медленный рост:

1 клетка – 1 грамм - необходимо деление 30-ти поколений клеток в течение минимального срока 90 дней

быстрый рост:

1 грамм – 1 гк – деление 10-ти поколений клеток в течение минимального срока 30 дней

Поликлоновая стадия

опухолевая прогрессия

- наследуемое дивергентное
необратимое качественное
изменение свойств
неопластического клона в сторону
увеличения его разнообразия и
приспособительной
жизнеспособности

Фоулдс (1948 г.)

опухолевая прогрессия

Новые черты фенотипа клеток доминирующего клона

- Ускользание от иммунного контроля
- Инвазия и расселение (метастазирование)
- Лекарственная устойчивость (синтез онкобелка MDR1)
- Усиленный ответ на ростовые факторы и ослабленный – на ростоингибирующие факторы

Этапы метастазирования

1. инвазия

- **ангиогенез в опухоли** (миграция и пролиферация эндотелиоцитов под влиянием макрофагального фактора роста фибробластов, α -, β -ТФР, ФРТр, сосудисто-эндотелиальный фактор роста и др.)
- **отрыв клеток от опухолевого очага** (снижение экспрессии кадгеринов, увеличение «-»дзета-потенциала опухолевых клеток),
(образование псевдоподий, сокращение филаментов актомиозина)

1. ИНВАЗИЯ

- **фиксация опухолевой клетки к базальной мембране** (взаимодействие с фибронектином, ламинином, коллагеном и др. за счет экспрессии и секреции в растворимой форме протеинов интегринового семейства),
- **разрушение экстрацеллюлярного матрикса («форсирование базальной мембраны»)** (желатиназа, коллагеназа, катепсин Д, протеазы, гликозидазы и др. опухолевых клеток и макрофагов)

1. ИНВАЗИЯ

- - **хемотаксис, аутохемотаксис опухолевых клеток**

(локомоция за счет распознавания компонентов матрикса интегринами и адгезивными молекулами типа HERMES опухолевых клеток + эффекты хемокинов + работа цитоскелета опухолевых клеток)

- - **интравазация**

Этапы метастазирования

2. транспорт опухолевых клеток

-  **гематогенный** - саркомы, лейкозы, карциномы - (образование вокруг опухолевых клеток агрегатов тромбоцитов и фибрина при участии тромбогенного муцина, формирование микроэмболов, транспорт в отдаленные органы)
-  **лимфогенный** - карциномы, меланомы — (в регионарные лимфоузлы, отдаленные — «вирховский» метастаз)
- **тканевый, трансцеломический** (контактное распространение в ближайшие органы и ткани, в серозных полостях)

Этапы метастазирования

3. имплантация

- **экстравазация, адгезия опухолевых клеток к эндотелию сосудов** (активация фибринолиза активатором плазминогена опухолевых клеток, лизис микроэмбола)
- **имплантация, хемотаксис, аутохемотаксис опухолевых клеток**

4. активация метастаза

Определяется способностью опухолевых клеток:

- **Отвечать** на регионарные ростовые стимулы и хемокины
- **Экранироваться** от факторов местной тканевой резистентности и иммунных механизмов
- Возможностями регионарного **ангиогенеза** (эфффекты ИЛ-8, ФНО- α , VEGF, фактор роста гепатоцитов и др.)

Паранеопластические синдромы

- para (греч.) – около;
- neos (греч.) – новый;
- plasma (греч.) - нечто образованное

Причины развития ПНС

- секреторные
- иммунные
- метаболические
- токсические
- инкреторные

Механизмы системных эффектов опухоли

продукция опухолью

- **токсинов** (продукты распада ткани)
- **метаболитов**
- **антител** (эритро-, тромбоцитопении, с. Ламберта-Итона)
- **эмбриональных антигенов** (раково-эмбрионального антигена, альфа-фетопротеина)
- **ферментов** (простатическая кислая фосфатаза – рак простаты)
- **БАВ** (полипептиды, простагландины)
- **медиаторов** (карциноиды – серотонин)
- **цитокинов** (факторы роста, интерлейкины)
- **гормонов**

Неспецифические проявления ПНС

● Вторичные метаболические нарушения

- гипогликемия
- отрицательный азотистый баланс
- гиперурикемия
- дефицит аспарагина, глутамина
- гипераминоацидемия, аминоацидурия
- гиперлипопротеинемия
- лактацидемия
- гиперкалиемия, гиперфосфатемия
- гиповитаминозы (аскорбиновая кислота, тиамин, и т.д.)

Истощение организма (кахексия)

- Нарушения метаболических процессов
- Активация катаболизма
- Сдвиги гормонального статуса
- Торможение анаболических эффектов инсулина
- Снижение аппетита
- Нарушения процессов пищеварения и функций ЖКТ
- Эффекты цитокинов (ФНО-а и др.)

Интоксикация

- Деструкция опухолевой ткани
- Эффекты цитокинов
- Метаболические расстройства
- Накопление недоокисленных продуктов
- Нарушение синтеза мочевины
- Нарушение выделительных механизмов

Лихорадка

- Продукция пирогенов
(провоспалительные цитокины и др.)
- Накопление стероидных гормонов

Иммунодефицитное состояние

- Токсическая иммуносупрессия
- Сдвиги цитокинового статуса
- Аутоиммунные процессы
- Продукция опухолью аутоантител, БАВ
- Гиперкортицизм
- Противоопухолевое лечение
(цитостатики, лучевая терапия и др.)

Анемия

- Эндогенная интоксикация
- Аутоиммунные процессы
- Подавление эритропоэза (сдвиги цитокинового, гормонального статусов, метапластические процессы в костном мозге и др.)
- Внутрисосудистый гемолиз
- Хроническая и острая кровопотеря
- Дефицит железа, микроэлементов, витаминов

Рецидивизирующий тромбофлебит (с. Труссо)

- Повышение тромбогенных свойств эндотелия
- Ослабление тромборезистентности сосудистой стенки
- Гиперэкспрессия молекул адгезии на поверхности эндотелия

ДВС-синдром

- Прокоагулянтные эффекты цитокинов, кортикостероидов, белков острофазного воспалительного ответа и др.
- Продукция опухолью тромбогенного муцина и др. прокоагулянтов
- Усиление продукции адгезивных молекул (ICAM-1, VCAM-1, HERMES и др.)
- Гиперпродукция тканевого тромбопластина, урокиназы, плазминогена и др.
- Токсическое, аутоиммунное повреждение эндотелия сосудов

- Подагрический синдром

- Накопление уратов при распаде опухоли
- Эффекты цитостатической терапии
- Нарушения выделительных механизмов

Нарушения водно-электролитного обмена (отечный синдром)

- Гипопротеинемия
- Гиперкортицизм
- Гиперальдостеронизм
- Гиперпродукция АДГ
- Нарушение баланса макроэлементов
- Нарушение выделительных механизмов

Кожный зуд

- повышение возбудимости полимодальных ноцицепторов
- снижение уровня эндогенных опиатов
- продукция цитокинов
- Нарушение обмена БАВ

Остеопороз и гиперкальциемия

- Опухоли костях и костные метастазы
- Гиперпродукция паратгормона, АКТГ, кортикостероидов
- Дефицит витамина Д
- Нарушения белкового обмена

Аутоиммунные процессы

- периферическая сенсомоторная нейропатия
- мозжечковая дегенерация
- боковой амиотрофический склероз
- дерматомиозит и др.)

Гипертрофическая остеоартропатия

(симптомы «часовых стекол»
и «барабанных палочек»)

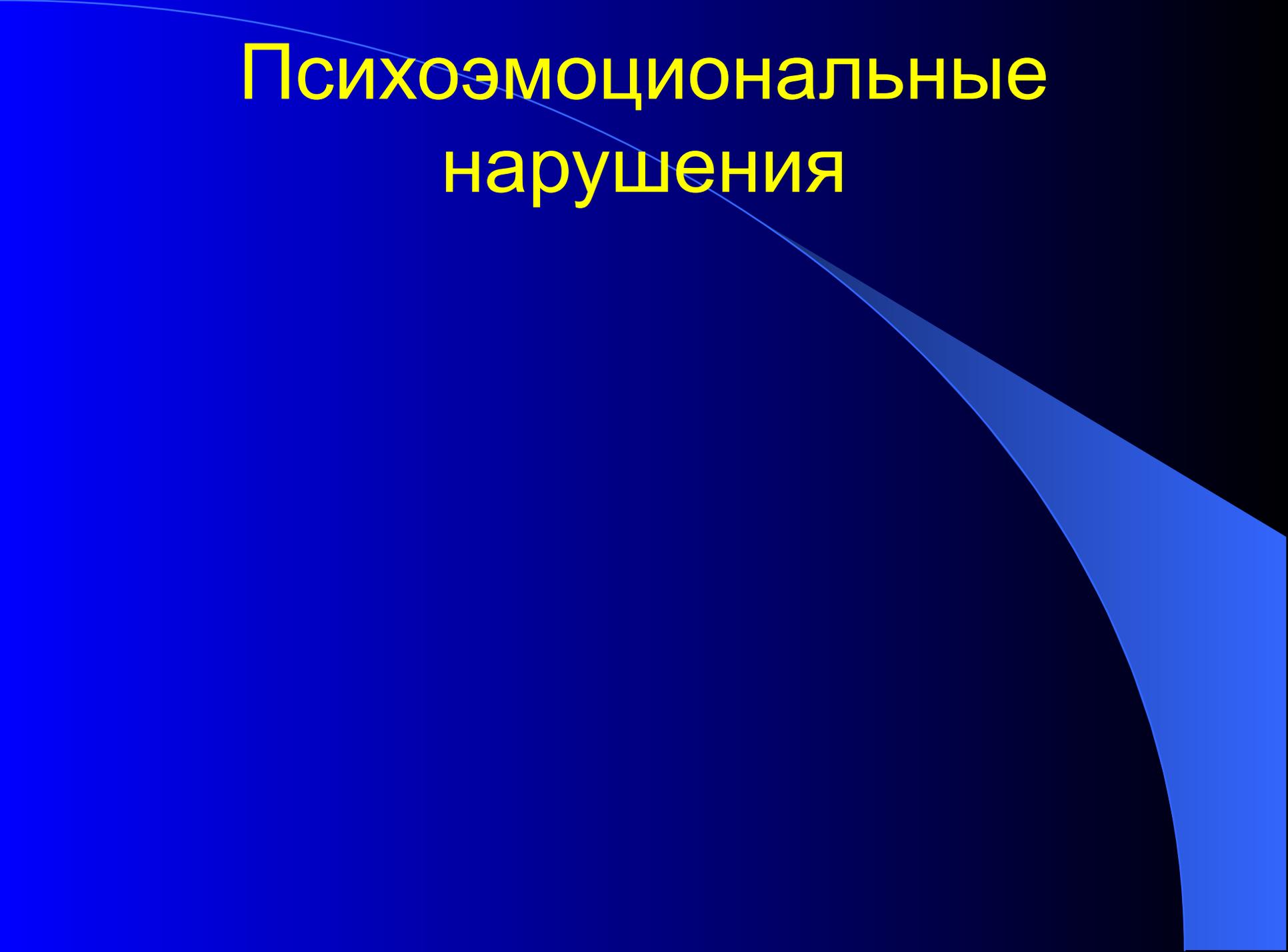
- Продукция ростовых факторов
- Сердечно-легочная недостаточность

Поражения кожи

(себорейный кератоз, инфильтраты и др.)

- Аутоиммунные механизмы
- Метаболические расстройства

Психоэмоциональные нарушения

A decorative graphic element consisting of a large, curved, blue shape that starts from the top left and curves towards the bottom right, set against a black background.

Противоопухолевые механизмы

- **Неспецифические** - доминируют на начальных этапах (количество опухолевых клеток – 10^3)
- **Специфические** (количество клеток 10^6 и более)

**Перечень субъектов Российской Федерации,
участвовавших в мероприятиях, направленных на
совершенствование организации онкологической
помощи населению**

**(Федеральная национальная онкологическая
программа 2009- 2014 гг.)**

- Республика Башкортостан
- Республика Чувашия
- Ивановская область
- Новосибирская область
- Ярославская область
- Белгородская область
- Калужская область
- Омская область
- Пензенская область
- Тюменская область
- Республика Татарстан
- Алтайский край
- Липецкая область
- Рязанская область
- Челябинская область
- Волгоградская область
- Кировская область
- Оренбургская область
- Тульская область
- Хабаровский край

В Национальной стратегии по борьбе с онкологическими заболеваниями на период до 2030 г.

определены приоритеты, цели и основные направления государственной политики в области борьбы с онкологическими заболеваниями, *направленные на снижение общей смертности от онкологических заболеваний, профилактику и снижение уровня инвалидизации* на основе обеспечения раннего выявления, повышения доступности и качества медицинской помощи, включая лекарственное обеспечение, высокотехнологичную специализированную помощь, медицинскую реабилитацию и паллиативную медицинскую помощь, *с целью сохранения и укрепления национального человеческого капитала на долгосрочный период.*

Спасибо за внимание!