

ПОДДЫХАЕТ. . .

или всё, что нужно знать о ключевых признаках рака



Андрей Исаев, онколог-химиотерапевт, ординатор I года СПбГПМУ, резидент Высшей школы онкологии

ais1828@mail.ru, +7(911)266-11-46

О чем мы будем говорить

О том, как молодой опухолевый клон, развивающийся из одной клетки, выживает в среде, где все вокруг пытается его убить – организме человека

И не просто выживает, а еще и развивается, растет и метастазирует, ежедневно сводя в могилы тысячи людей по всему миру

Дисклеймер: я не молекулярный биолог, поэтому буду делать акцент на клиническое значение всей этой истории, а низкий уровень собственной компетентности буду прикрывать мемами разной степени качества

Зачем мы будем об этом говорить

Чтобы научиться побеждать, нужно понять своих врагов. Знание механизмов канцерогенеза и выживания опухолевых клонов уже сейчас кардинально изменило представления о лечении рака. И это только начало



Правда, об этом уже давно рассказали другие



REVIEW | [VOLUME 100, ISSUE 1, P57-70, JANUARY 07, 2000](#)

The Hallmarks of Cancer

[Douglas Hanahan](#)   • [Robert A Weinberg](#)

[Open Archive](#) • DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)

<https://medach.pro/post/885>



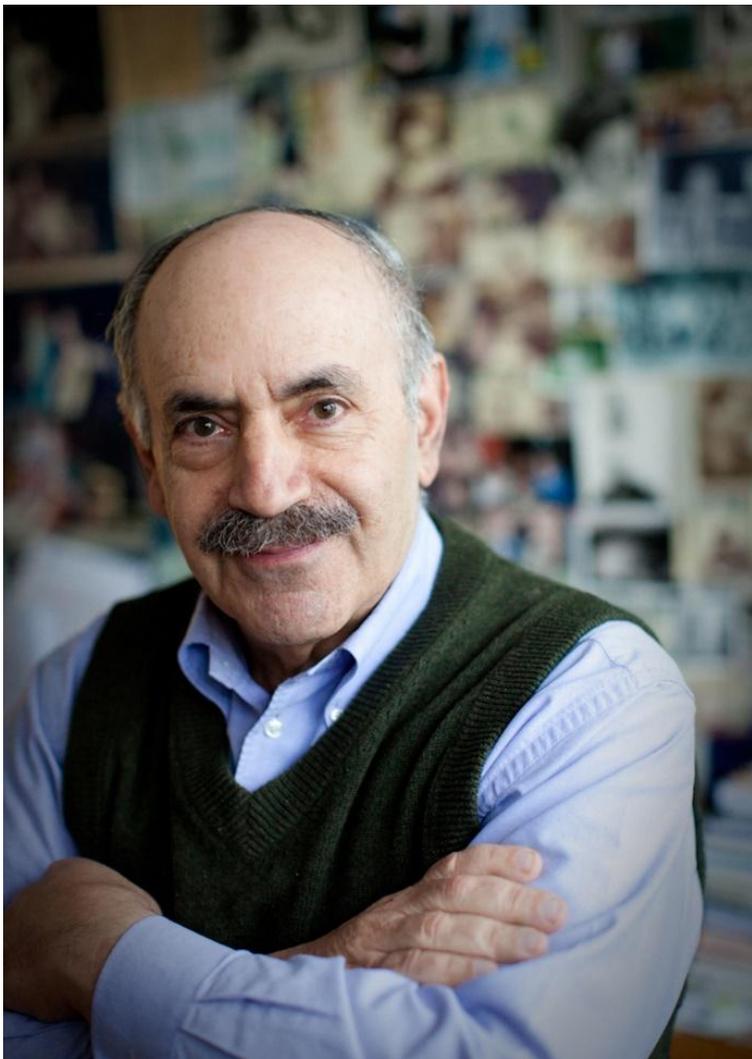
REVIEW | [VOLUME 144, ISSUE 5, P646-674, MARCH 04, 2011](#)

Hallmarks of Cancer: The Next Generation

[Douglas Hanahan](#)   • [Robert A. Weinberg](#)  

[Open Archive](#) • DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

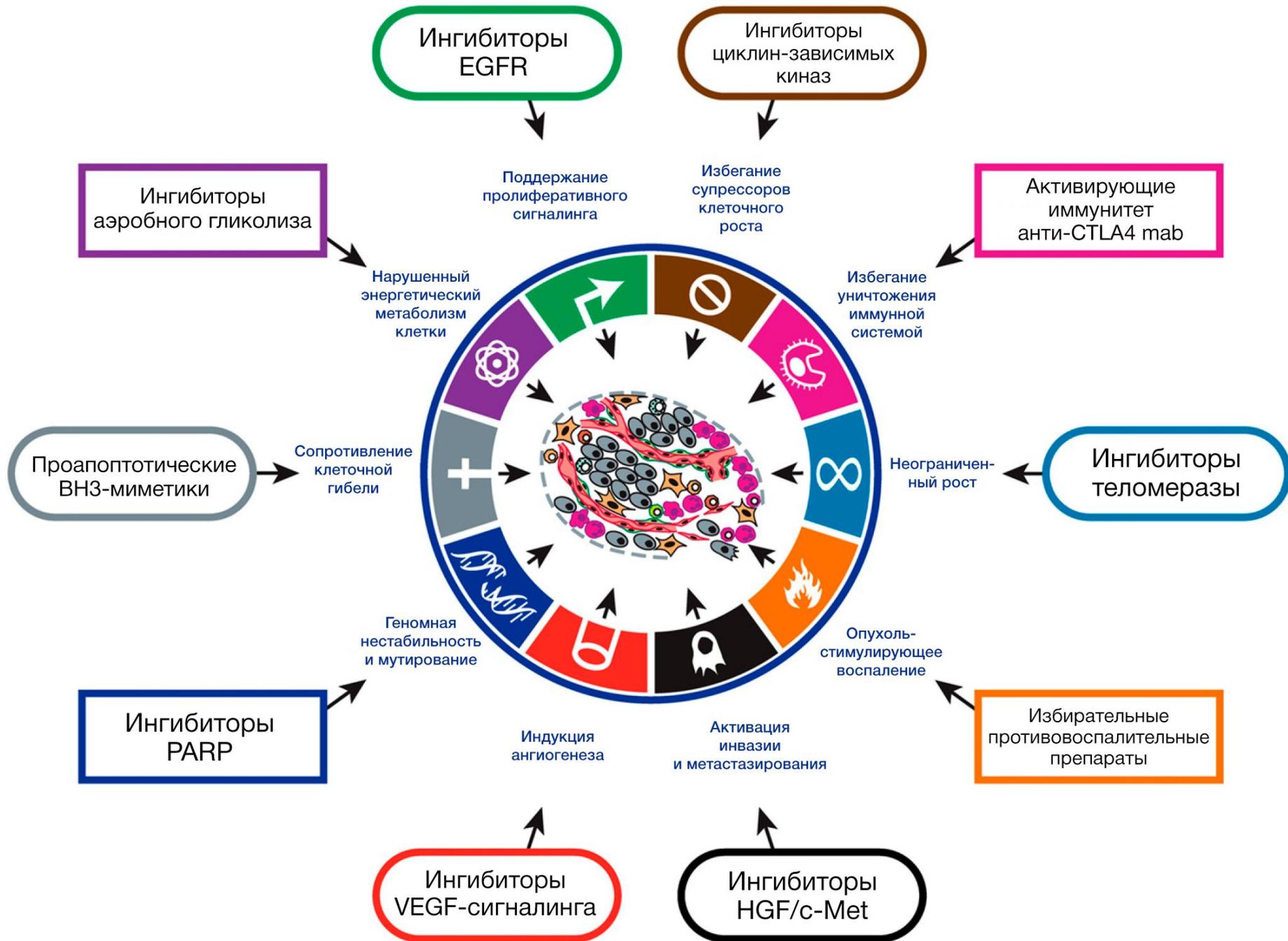
<https://medach.pro/post/895>



Роберт Вайнберг
Массачусетский
технологический колледж, США



Дуглас Ханаан
Швейцарский институт
экспериментальных
исследований в области
ОНКОЛОГИИ



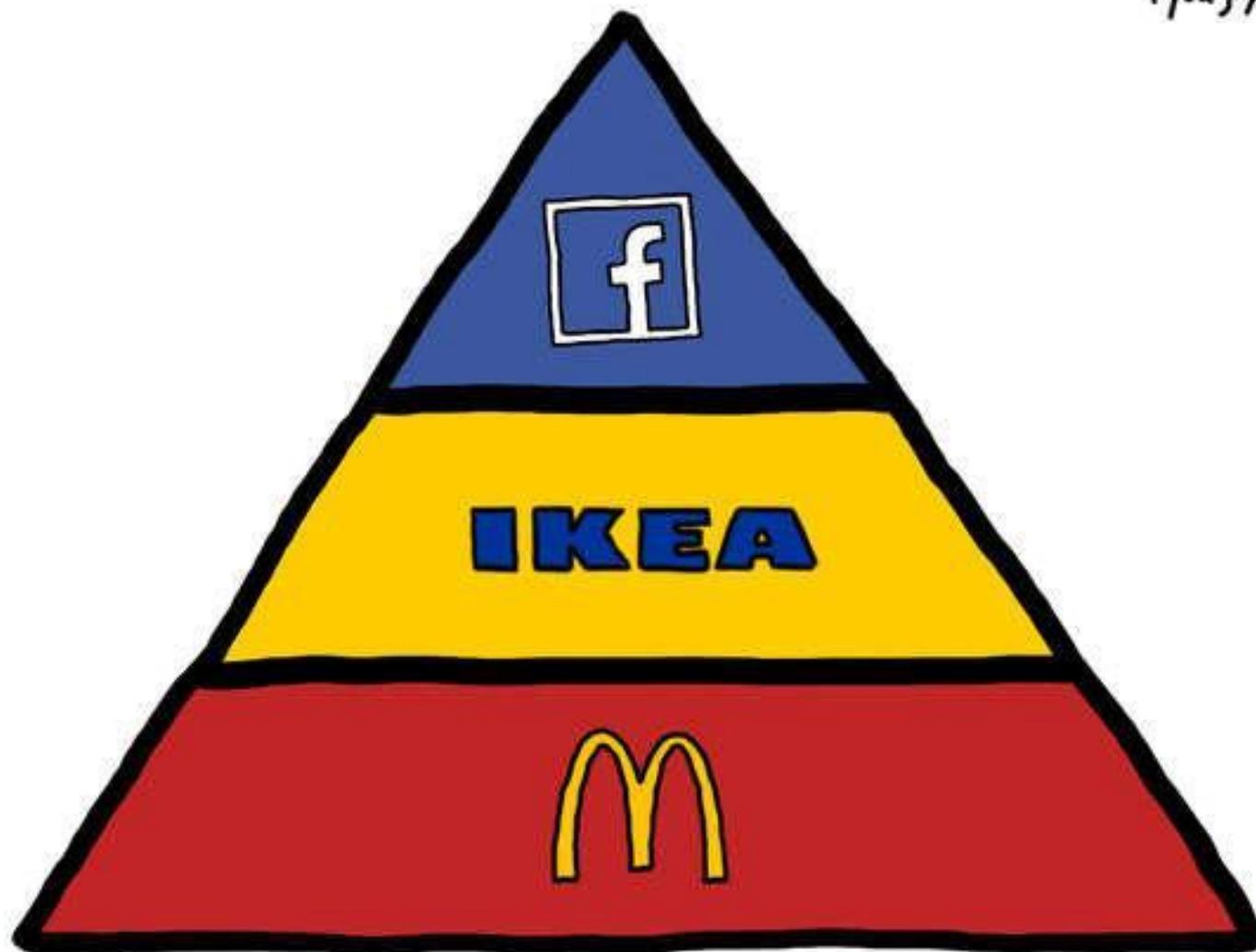
Ключевые признаки рака

- 1. Поддержание пролиферативного сигналинга**
- 2. Избегание супрессоров клеточного роста**
- 3. Избегание уничтожения иммунной системой**
- 4. Неограниченный рост**
- 5. Опухоль-стимулирующее воспаление**
- 6. Инвазия и метастазирование**
- 7. Индукция ангиогенеза**
- 8. Геномная нестабильность и мутирование**
- 9. Сопротивление клеточной гибели**
- 0. Перепрограммирование клеточного метаболизма**

Ключевые признаки рака (если просто)

rybagdyba.pl

1. **Выжить**
2. **Кушать**
3. **Размножаться**



Ключевые признаки рака

1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Избегание супрессоров клеточного роста
3. Избегание уничтожения иммунной системой
4. Неограниченный рост
5. Опухоль-стимулирующее воспаление
6. Инвазия и метастазирование
7. Индукция ангиогенеза
8. Геномная нестабильность и мутирование
9. Сопротивление клеточной гибели
0. Перепрограммирование клеточного метаболизма

Выжить!

Не быть съеденным, убитым или принужденным к гибели от рук суровой матушки-природы



1. Неограниченный рост
2. Избегание апоптоза
3. Избегание уничтожения иммунной системой
4. Избегание супрессоров клеточного роста

Неограниченный рост

Проблема:

Все клетки, проходя через определенное количество делений, достигают **конечного репликативного потенциала** (тот самый предел Хейфлика) и перестают пролиферировать - это называется старением.

Даже если *in vitro* отрубить у клетки супрессоры роста, она, хоть и продолжит делиться, но спустя определенное количество циклов войдет в состояние кризиса, которое в культуре клеток проявляется массивной клеточной гибелью и грубыми нарушениями кариотипа.

Большинство клеток достигают предела Хейфлика после 60-70 делений, и субстратом этого предела являются **теломеры хромосом** (концевые участки хромосом, состоящие из тысяч повторений коротких последовательностей). Постепенно обрезаюсь, теломеры в конце концов оказываются неспособны защищать концы ДНК от сшивания, что приводит к нарушениям кариотипа и запуску апоптоза.

ЭТО НЕ ФОТОШОП: Леонард Хейфлик демонстрирует теорию старения на себе



Неограниченный рост

Решение:

Злокачественные клетки преодолевают это с помощью, в первую очередь, гиперэкспрессии фермента **теломеразы**, добавляющего новые повторы на концы хромосом.

Другой вариант - альтернативный путь удлинения хромосом, когда длина хромосом поддерживается при помощи межхромосомной рекомбинации.

Теломераза экспрессируется на 90% клеток, приобретающих бессмертие

Что нам дает эта информация:

Пока ничего. Ингибиторы теломеразы на данный момент не показали особых успехов. Зато экспрессия гена TERT, кодирующего ее белковую субъединицу, оценивается в контексте рака мочевого пузыря как прогностический фактор.



Избегание апоптоза

Проблема:

Апоптоз запрограммирован в геноме всех клеток, являясь основным фактором клеточной убыли и важнейшим элементом гомеостаза. Система, обеспечивающая апоптоз, состоит из **сенсоров** (осуществляют мониторинг условий внеклеточной и внутриклеточной среды), которые связаны с **эффекторами**, регулирующими выживание или гибель клетки. Положительным или отрицательным лигандом для сенсора апоптоза может стать цитокин, циркулирующий во внеклеточном матриксе (IGF, TNF α). Наряду с наружными сигналами, сенсоры контролируют внутриклеточные сигналы на предмет аномалий (повреждения ДНК, дисбаланс в передаче сигналов, недостаточность факторов выживания и гипоксию). Примерами эффекторов служат важнейшие онкосупрессоры, такие, как p53 и bcl-2 - именно они передают сигнал о необходимости самоубийства в нисходящие структуры клеточных путей.

Большинство сигналов, активирующих апоптоз, направлены на митохондрии. В случае запуска самоубийства клетки именно митохондрии выделяют мощный катализатор апоптоза - цитохром С. Цитохром С и другой важнейший рецептор смерти, FAS, активируют каспазы (внутриклеточные протеазы), окончательно запускающие механизм апоптоза, разрушающие органеллы и геном умирающей клетки.



Избегание апоптоза

Решение:

Раковая клетка решает вопрос апоптоза гиперэкспрессией онкогенов, инактивацией онкосупрессоров и нарушением передачи сигнала смерти в пути FAS.

Наиболее часто встречается потеря проапоптотического компонента в гене p53 или нехватка опухолевого супрессора pTEN

Иногда инактивация апоптоза обусловлена активацией молекулярного пути PI3 киназы АКТ/ПКВ, передающей клетке сигнал выживания

Кроме того, злокачественная клетка может выделять внеклеточные антиапоптотические факторы (IGF-1/2, IL-2, Bcl-2, Bcl-xL), изменять внутриклеточные каскады (Ras, Raf)

Еще один возможный механизм - связывание молекул FAS-пути по типу конкурирующего ингибирования, что предотвращает возможность их взаимодействия с рецептором.

Что нам дает эта информация:

Некоторые таргетные препараты (иматиниб, EGFR ингибиторы и т. д.) влияют на баланс онкогенов и онкосупрессоров и способствуют инициации апоптоза. Но все пока что все равно не очень хорошо.



Избегание уничтожения иммунной системой

Проблема:

В норме иммунная система постоянно распознает опухолевые клетки и убивает их – в этом суть иммунологического надзора.

Иммунологический надзор может быть успешным (элиминация), когда НК-клетки и Т-киллеры вовремя и поголовно уничтожают молодые опухолевые клоны, а может быть неэффективным (ускользания), когда опухолевым клеткам удается преодолеть иммунный надзор и развиться до таких масштабов, когда иммунная система будет уже бессильна справиться с клоном.

Очень часто опухоль-иммунное взаимодействие находится в состоянии равновесия, когда иммунная система контролирует опухолевый рост, но полностью элиминировать опухолевые клетки не может – такое состояние может длиться годами, пока чаша весов не сместится в ту или иную сторону.



Избегание уничтожения иммунной системой

Решение:

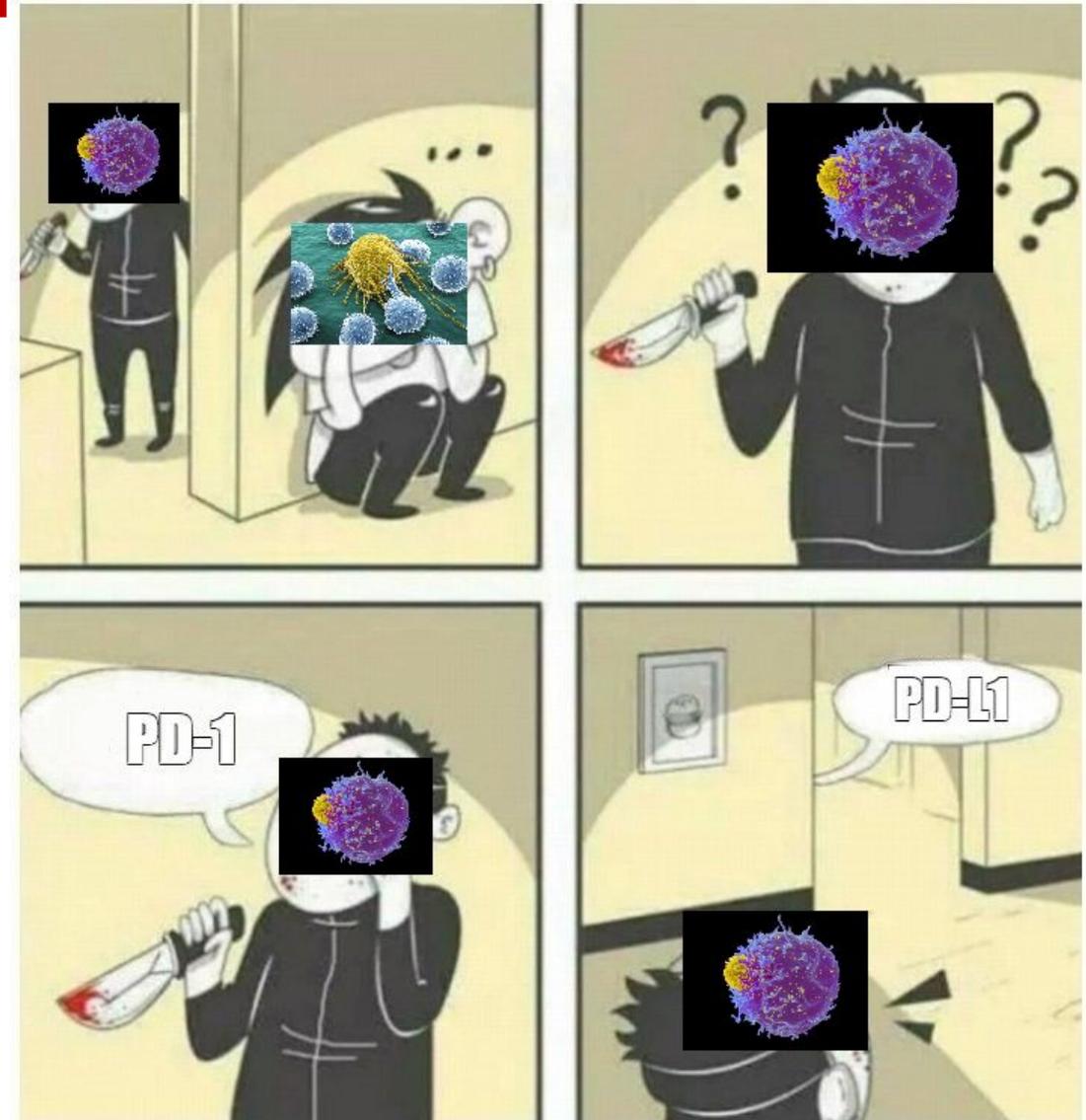
Опухоль снижает экспрессию, презентацию и мутацию опухолевых антигенов и теряет главный комплекс гистосовместимости – эффекторные Т-лимфоциты перестают распознавать опухолевые клетки.

Кроме того, опухолевый клон продуцирует иммуносупрессивные факторы и цитокины, подавляющие иммунный ответ организма (TGF- β , IL-10, VEGF, IFN γ , PgE2). При этом опухоль в целом становится устойчива к апоптозу.

Важнейшую роль играет блокада рецепторов запрограммированной клеточной смерти (PD-L1, CTLA-4).

Что нам дает эта информация:

Иммунотерапия, нувыче. Иммунотерапевтические препараты на данный момент являются самыми прогрессивными и во многих случаях эффективными лекарственными методами лечения



Избегание супрессоров опухолевого роста

Проблема:

Антипролиферативные сигналы представляют собой растворимые ингибиторы роста, циркулирующие вне клетки и иммобилизованные ингибиторы, встроенные во внеклеточный матрикс и на поверхность окружающих клеток.

Подавлять рост и деление клетки необходимо для тканевого гомеостаза, и осуществляется этот процесс либо с помощью перевода в фазу G0, либо через введение клетки в постмитотическое состояние, близкое к терминальной дифференцировке, когда клетка навсегда теряет свой пролиферативный потенциал.

Кроме того, функцию предотвращения опухолевого роста выполняют **онкосупрессоры** – гены общего контроля (p53, MSH, BRCA) и гены-хранители клеточного цикла (Rb1, p16, VHL, NF1)



Избегание супрессоров опухолевого роста

Решение:

В нормальной клетке главный тормозящий деление каскад - это "сторожевой путь" pRb: сигнальная молекула TGF β в ответ на внешние и внутренние сигналы предотвращает фосфорилирование и деактивацию Rb, что не позволяет клетке переходить из S в G1 и другие фазы клеточного цикла.

В арсенале раковой клетки есть несколько способов нарушения передачи сигналов через pRb путь: подавление экспрессии TGF β -рецепторов или синтез дефектных рецепторов, элиминация промежуточных белков, таких как Smad4, прямая и опосредованная инактивация pRb.

Кроме того, раковая клетка делает все возможное, чтобы не перейти в фазу терминальной дифференцировки. Один из таких способов - активация онкогена c-myc (Myc вместе с другим фактором, Max, контролирует транскрипцию клетки, тормозя дифференцировку клетки и способствуя росту - ему противостоит онкосупрессивная комбинация факторов Mad-Max).

Что нам дает эта информация:

Много чего! В онкологии активно используются CDK4/6 и PARP ингибиторы; исследуется применение CRISPR/Cas технологий в отношении Rb пытаются пробиться в фазу клинических испытаний препараты, ассоциированные с активацией TP53



Кушац

Раковая клетка нуждается в постоянном субстрате, чтобы делиться и метастазировать. Аппетиты у нее – значительно выше, чем у обычной соматической клетки.



1. Индукция ангиогенеза
2. Перепрограммирование клеточного метаболизма

Индукция ангиогенеза

Проблема:

В период эмбриогенеза развитие сосудистой системы включает в себя появление новых эндотелиальных клеток и их слияние в трубки (васкулогенез) наряду с прорастанием (ангиогенез) новых сосудов. Во взрослом организме формирование новых сосудов происходит при определенных ситуациях и наблюдается преимущественно при заживлении ран.

Чтобы делиться и увеличиваться в размерах, зарождающиеся опухоли должны развивать свои ангиогенные свойства для обеспечения себя необходимым объемом питательных веществ.

Когда позволяешь опухоли запустить ангиогенез, думая, что это эмбриональная ткань



Индукция ангиогенеза

Решение:

Примерами молекул, активирующей ангиогенез в здоровой ткани, служат фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также кислый и основной факторы роста фибробластов (FGF1/2). Ингибиторами ангиогенеза являются такие вещества, как тромбоспондин-1. Известно более двух десятков различных индукторов и супрессоров ангиогенеза.

Гиперэкспрессия факторов, стимулирующих ангиогенез и угнетение супрессоров этого процесса - один из ключевых моментов выживания молодой опухоли.

Что нам дает эта информация:

Один из наиболее популярных таргетных препаратов бевацизумаб, которым в наше время лечат рак легкого, кишки, яичника, молочной железы, уротелия и т.д., а также последующий за ним афлиберцепт основаны на принципе ингибирования ангиогенеза.



Перепрограммирование клеточного метаболизма

Проблема

В норме распад глюкозы происходит, преимущественно, по аэробному пути – подобный процесс называется клеточным дыханием. Привлечение к процессу распада молекул кислорода позволяет получать наибольшее количество молекул АТФ (эквивалента энергии) с каждой молекулы глюкозы. Однако, в этом случае на получение АТФ требуется достаточно большое количество времени. При нехватке кислорода (гипоксии) клетки могут разлагать глюкозу в экстренном порядке – по механизму гликолиза; в этом случае АТФ образуется очень быстро, но в значительно меньшем количестве.

Решение

Опухолевые клетки способны разлагать глюкозу по механизму гликолиза вне зависимости от уровня кислорода – это позволяет получать энергию значительно быстрее. Снижение эффективности в образовании АТФ клетка компенсирует многократным повышением количества переносчиков глюкозы.

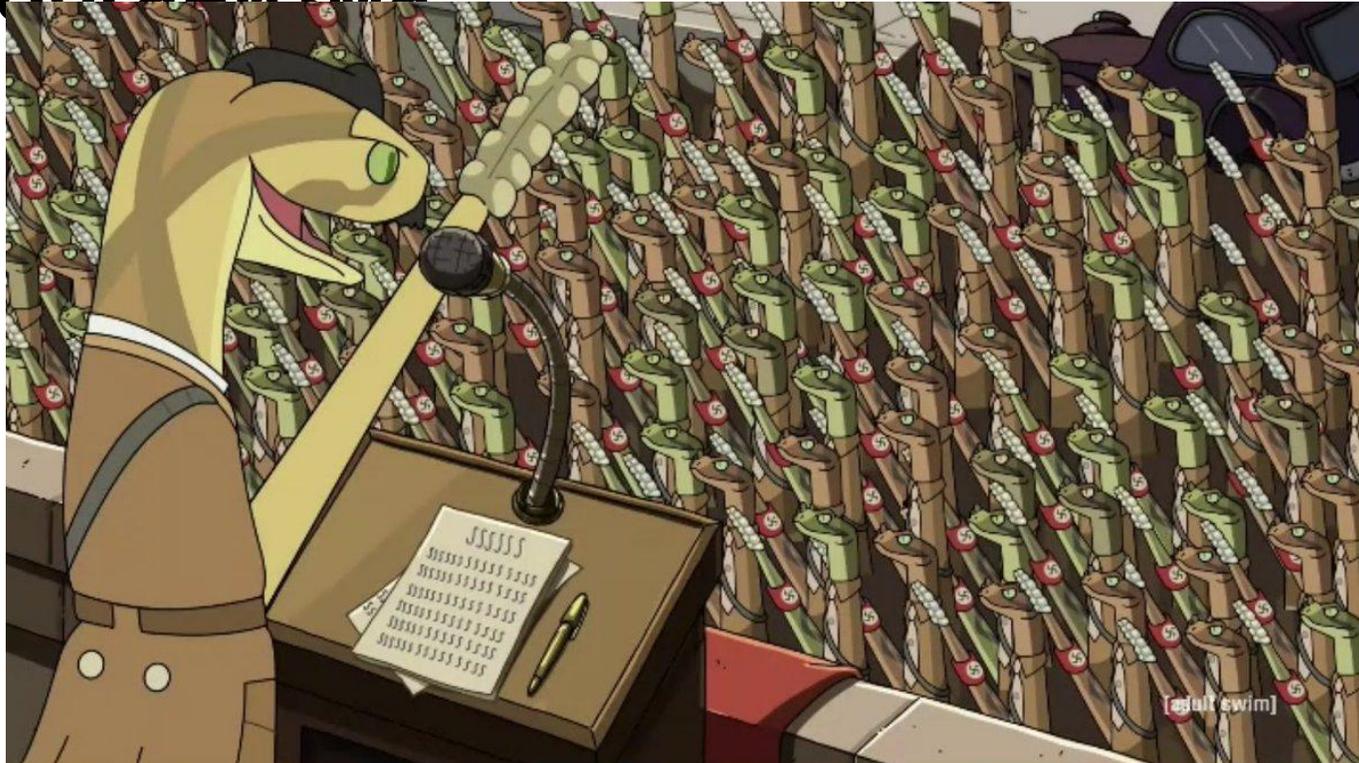
Что нам дает эта информация

Принцип ПЭТ основан на том, что опухолевые клетки любят глюкозу значительно больше, чем обычные клетки; Кроме того, определение в крови ЛДГ является прогностическим фактором для некоторых локализаций рака. Определение IDH-мутации в глиомах позволяет предположить возможный тип метаболизма глюкозы в опухоли и также служит прогностическим фактором.



Размножаться

Основные свойства опухолевого клона – деление и метастазирование. Именно экспансивный рост опухолей приводит к столь тяжелым последствиям для всего организма



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Инвазия и метастазирование
3. Геномная нестабильность и мутирование
4. Опухоль-стимулирующее воспаление

Поддержание пролиферативного сигналинга

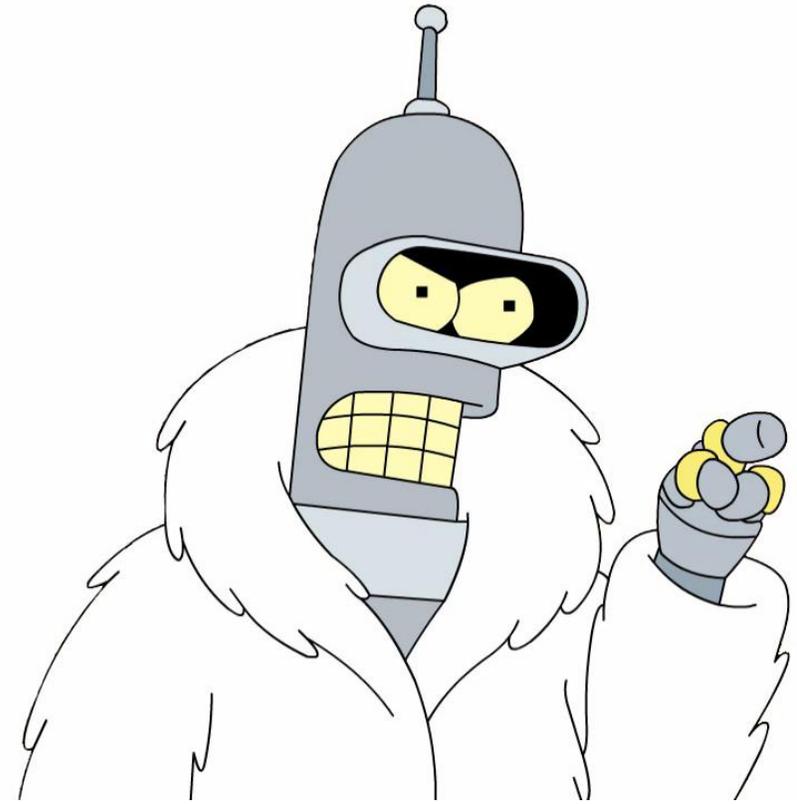
Митогенные сигналы необходимы для того, чтобы клетка могла перейти из состояния покоя в фазу пролиферации. Они передаются в клетку через трансмембранные рецепторы. Ни один тип соматических клеток не может пролиферировать без стимулирующего сигнала.

Раковые клетки в экзогенных факторах роста не нуждаются. **Они сами генерируют собственные сигналы пролиферации.**

Эта независимость обеспечивается **пятью** основными способами, которые будут перечислены ниже.

Что дает нам эта информация

На процессах блокировки пролиферативного сигналинга построена практически вся таргетная терапия (HER2, BRAF, EGFR и т.п.)



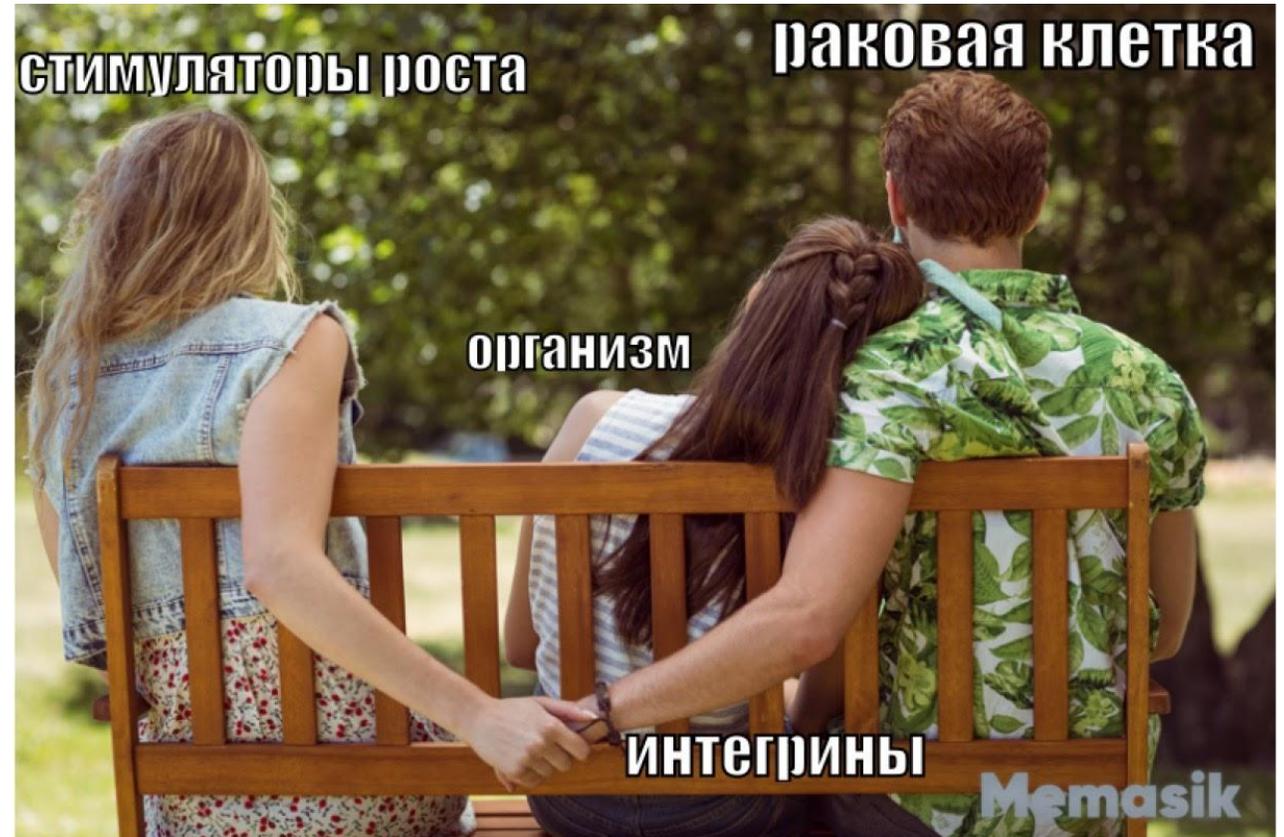
Поддержание пролиферативного сигналинга

1. **Смена гетеротопической сигнализации** (когда одни типы клеток стимулируют пролиферацию других) на **аутокринную стимуляцию** (когда опухолевые клетки стимулируют сами себя). В здоровых тканях синтезом пролиферативных факторов занимаются специальные клетки, воздействующие на окружающие ткани, раковая же клетка синтезирует факторы роста, чтобы самой же быть ими активированной.



Поддержание пролиферативного сигнала

2. Изменение внеклеточных сигналов роста. К примеру, раковые клетки изменяют тип экспрессируемых ими рецепторов внеклеточного матрикса - интегринов. Интегрины находятся на поверхности клеток и связывают их внеклеточным матриксом, участвующим в передаче того или иного сигнала. В злокачественных клетках интегрины меняются исключительно на те, что способны воспринимать сигналы роста, что делает клетку более подвижной, резистентной к апоптозу и обладающей повышенным пролиферативным



Поддержание пролиферативного сигнала

3. Изменение трансмембранных проводников. Гиперэкспрессия тирозинкиназных рецепторов к факторам роста (EGFR, HER2/neu, etc) характерна для многих видов рака. В результате чувствительность раковых клеток к факторам роста увеличивается, и они приобретают способность реагировать даже на фоновые концентрации стимулирующих молекул. Кроме того, гиперэкспрессия рецепторов приводит к лиганд-независимой передаче сигналов.

Фоновые сигналы деления:

обычная клетка



зигота



раковая клетка

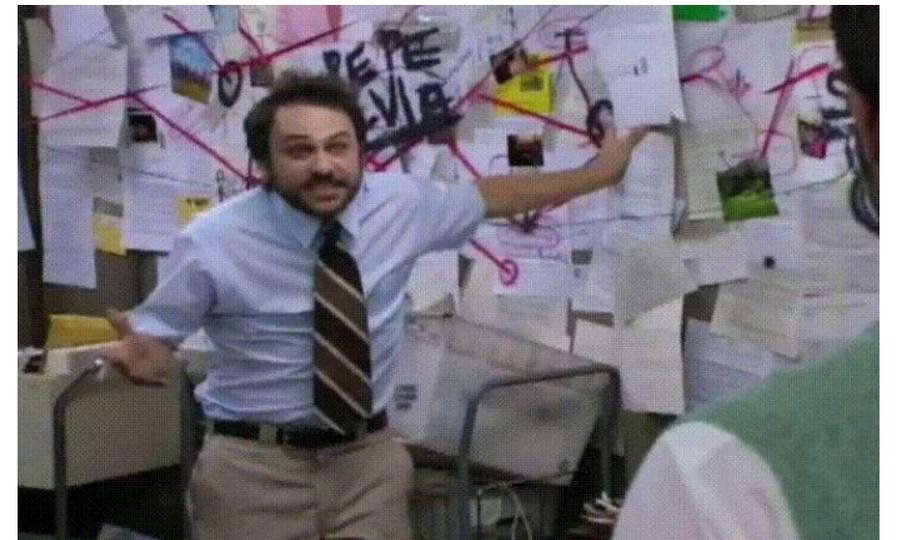
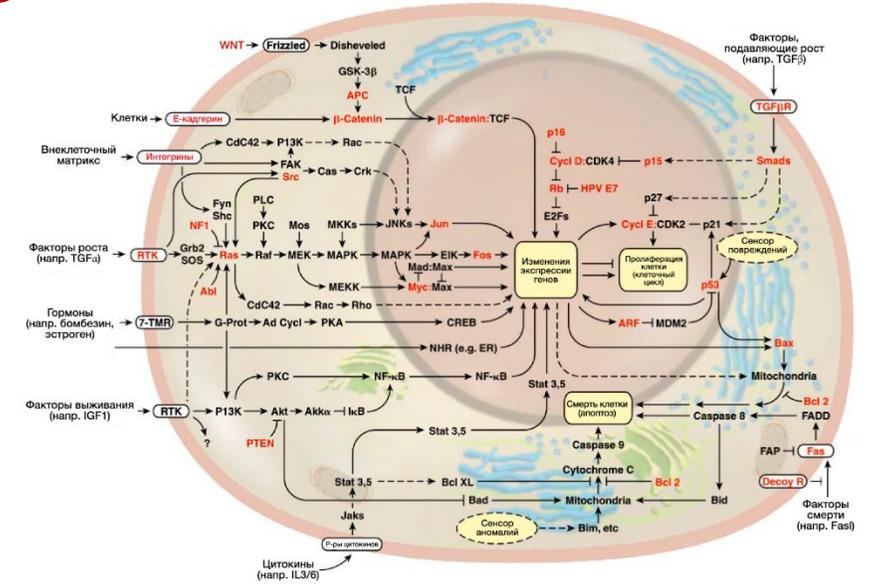


(кто скажет, что мем слишком пошлый = тот зануда)

Поддержание пролиферативного сигналинга

4. Изменение внутриклеточных путей.

Наиболее важную роль в изменении внутриклеточных каскадов в раковой клетке играет путь SOS-Ras-Raf-MAPK. Ко всем звеньям этого онкогенного пути на данный момент разработаны лекарственные средства, как и ко многим другим. Суть внутриклеточных путей такова: каскад сигналов проводится от клеточной стенки до ядра, в конечном итоге влияя на экспрессию генов и, как следствие, пролиферации клетки. Нарушение этой структуры позволяет проводить внутрь клетки большое количество митогенных сигналов, заглушая при этом тормозящее действие восходящих регуляторов. Внутриклеточные каскады устроены очень сложно и активно пересекаются друг с другом. На данный момент изучено множество внутриклеточных путей, но постоянно обнаруживаются новые элементы и молекулы.



Поддержание пролиферативного сигналинга

5. Использование раковыми клетками здорового клеточного микроокружения. Такие клетки, не имеющие отношения к опухоли, как фибробласты и эпителиоциты вносят в онкогенез существенный вклад: все опухоли существуют благодаря гетеротипическому взаимодействию клеток разных типов. Злокачественная клетка достигает эволюционного превосходства только когда заставляет обычные клетки “работать на себя”. Раковые клетки, используя мембранные и внеклеточные сигналы, “вербуют” здоровые клетки, которые помогают им разрастаться и получать питательные вещества. Воспалительные и иммунокомпетентные клетки, мигрирующие в зону опухоли, также зачастую становятся невольными “союзниками” и вместо уничтожения раковых клеток, стимулируют их рост.



Инвазия и метастазирование

Метастазирование является самым фатальным последствием развития опухоли - метастазы оказываются причиной смерти 90% больных раком людей. Способность к инвазии и диссеминации позволяет раковым клеткам покинуть основной опухолевый массив и колонизировать новые места в теле.

Метастазирование – это поэтапный процесс, состоящий из инвазии, интравазации, переходе в кровеносное русло, экстравазации и собственно метастазирования. Начальные этапы каскада метастазирования реализуются с помощью программы **эпителиально-мезенхимального перехода** (ЭМП). Благодаря ЭМП эпителиальные клетки приобретают свойства, характерные для мезенхимальных клеток, в частности, способность к передвижению, и, таким образом, способность к инвазии. Одним из важных механизмов ЭМП является утрата молекулы E-кадгерина, которая в норме обеспечивает адгезионное соединение между эпителиальными клетками.

Для инвазии опухоли также необходимо разрушение матрикса, которое реализуется за счёт ферментов металлопротеиназ. Они могут вырабатываться самой опухолью или рекрутированными опухолью клетками воспаления. Кроме того, эти клетки могут способствовать инвазии опухоли и другими путями

А вообще, вам про это расскажут в следующем докладе.

Абсолютно никто:
Любая здоровая ткань:

Пришедшая раковая клетка:



Геномная нестабильность и мутирование

Геномная нестабильность опухолевого клона обусловлена несколькими факторами: затрагиванием в процессе канцерогенеза компонентов защиты ДНК («хранителей») генома; приобретением мутантных генов, необходимых для адекватного опухолегенеза; повышения чувствительности к мутагенным агентам; потеря теломерной ДНК и т.д.

Опухолевый клон при этом получает селективное преимущество над обычными клетками, где процессы мутагенеза ограничены. Высокая частота нарушений генома обуславливает значительное присутствие выгодных для опухоли мутаций – предопухолевые и опухолевые клетки быстрее накапливают необходимые им генотипы.

Разнообразные дефекты, которые вовлекают компоненты механизма защиты ДНК («хранителей») включают: прямое повреждение ДНК и нарушение репарации; активация мутагенных молекул, повреждающих ДНК. Гены-хранители во многом сходны с генами-супрессорами опухолей, что объединяет в единый механизм причинно-следственной связи появление опухоли как таковое и механизмы ее дальнейшего выживания.

Что дает нам эта информация

Большинство существующих цитостатиков созданы с расчетом на геномную нестабильность опухоли, и, как следствие, ее большую

Генетическое разнообразие опухолевого клона, электронная микроскопия



Опухоль-стимулирующее воспаление

Практически в каждом очаге неоплазии имеются иммунные клетки врожденного и приобретенного иммунитета, симулирующие состояние, подобное воспалению в обычных тканях.

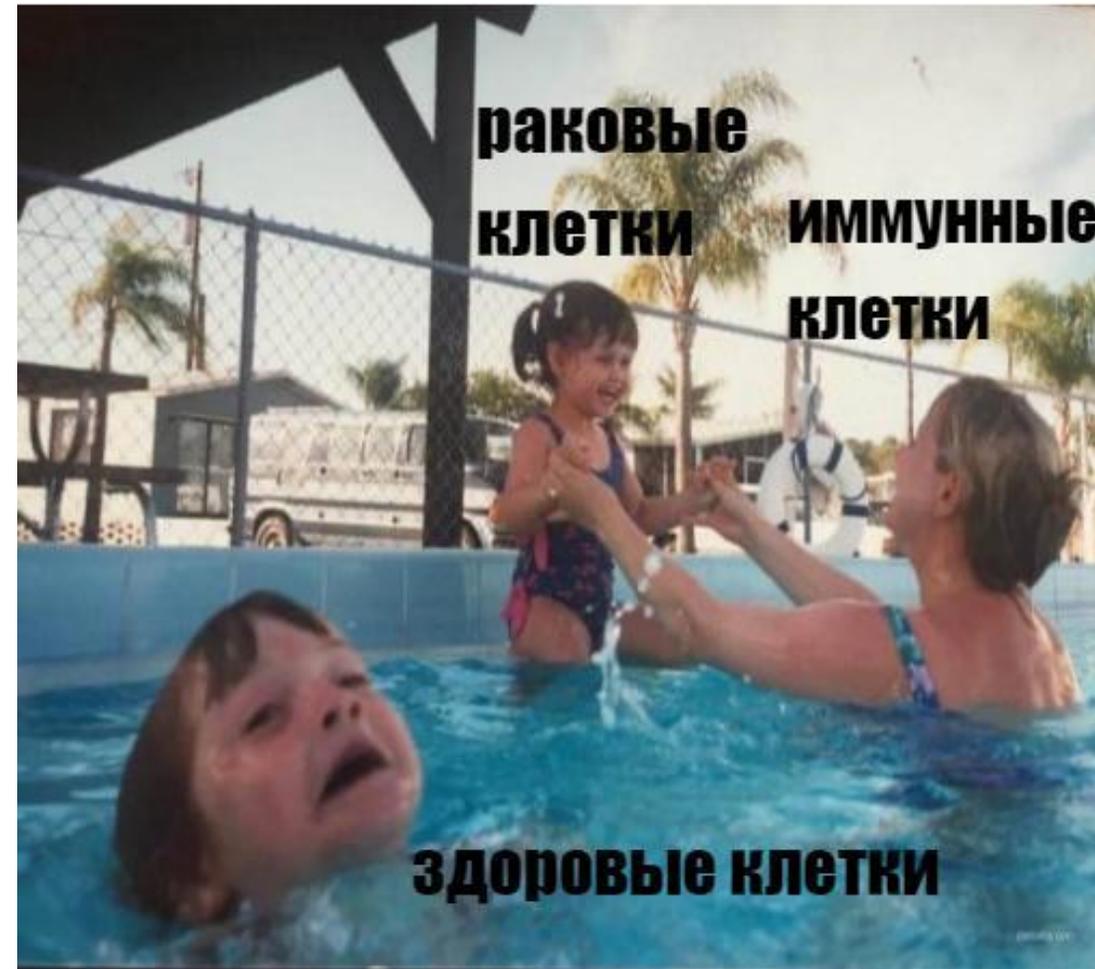
Иммунные клетки обладают опухоль-стимулирующим действием, обеспечивая биоактивными молекулами опухолевое микроокружение: факторами роста, факторами выживания, факторами выживания, которые иммуногенные клетки выделяют обычно для здоровых клеток, проангиогенные факторы и различные ферменты, способствующие инвазии, метастазированию и питанию клетки.

Кроме того, клетки воспаления высвобождают активные формы кислорода, которые являются сильными мутагенами и ускоряют генетическую эволюцию опухолевого клона.

В целом, реестр опухоль-стимулирующих воспалительных клеток включает макрофаги, лимфоциты, тучные клетки и нейтрофилы. Их деятельность и продуцируемые ими цитокины и факторы роста помогают опухоли расти и развиваться.

Что дает нам эта информация

Доказана связь ЦОГ-ингибиторов и развития злокачественных опухолей: аспирин в низких дозировках официально одобрен для профилактики колоректального рака; исследуется влияние ЦОГ-ингибиторов на развитие ОГиШ; противовоспалительное действие метформина также достоверно снижает риск развития рака; исследуются и другие противоопухолевые агенты, ориентированные



Что еще почитать и посмотреть

- Hallmarks of cancer от Пеммы Арслановой:
<https://vk.com/@-177591840-hallmarks-of-cancer-universalnye-priznaki-zlokachestvennyh-o>
- Про метастазирование: <https://medach.pro/post/2267>
- Тоже про метастазирование:
<https://www.coursera.org/learn/cancer-metastasis>
- Канцерогенез от университета Джона Хопкинса:
https://vk.com/away.php?to=https%3A%2F%2Fwww.coursera.org%2Flearn%2Fcancer&post=-178806594_297&cc_key=
- Молекулярная онкология от Stepik:
<https://stepik.org/course/4836/promo>
- И деВиту, если любите пожещце

Спасибо!



Меня можно найти тут: https://vk.com/the_lies_i_have_created

А мой паблик, который я рекламирую везде и всегда – вот здесь: <https://vk.com/hsotalks>