



Канцерогенез. Механизмы опухолевого роста

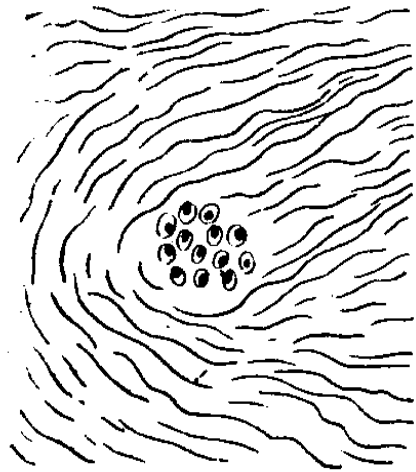
«Опухоль – это типический патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки»

(М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, 2001).

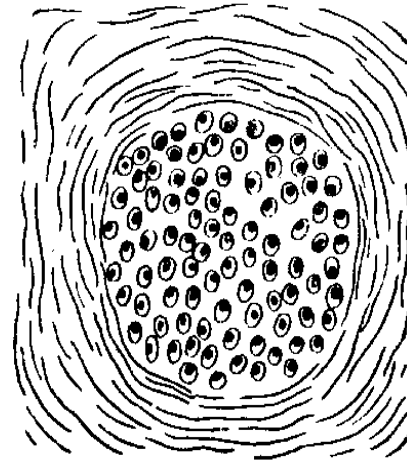
Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

	Злокачественные опухоли	Доброкачественные опухоли
1.	Быстрый рост	Сравнительно медленный рост
2.	Инфильтративный рост	Экспансивный рост
3.	Метастазируют	Не метастазируют
4.	Рецидивируют	Как правило, не рецидивируют

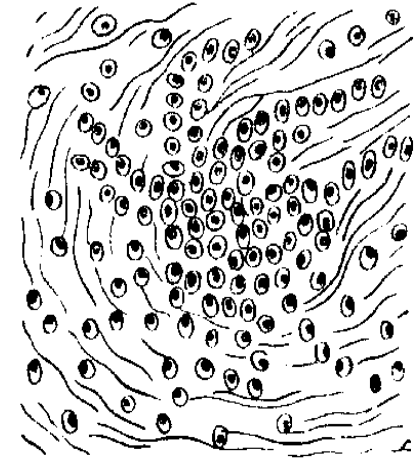
5.	Кахексия	Кахексия не характерна
6.	Иммунодепрессия	Иммунодепрессия не выражена
7.	Атипизм клеточный и тканевой	Атипизм тканевой
8.	Увеличена площадь капиллярного русла	Сосуды сформированы нормально
9.	Полиморфизм клеток и ядер	Отсутствие полиморфизма



a



b



c

- *a* —————> *b*- *Expansive growth*
- *a* —————> *c*- *Infiltrative growth*



Свойства злокачественных опухолевых клеток

1) Самодостаточность в пролиферативных сигналах

Пониженная потребность
в растворимых факторах роста

Способность к пролиферации
без прикрепления к соединительно-
тканному матриксу

АВТОНОМНОСТЬ РОСТА



2) Пониженная чувствительность к ростингибирующим факторам

Растворимые/ soluble
(ТФР- β , TGF- β)
(кейлоны)

контактного торможения

Многослойный рост



3) Отсутствие репликативного старения
(иммортализации)

The absence of replicative aging (immortalization)



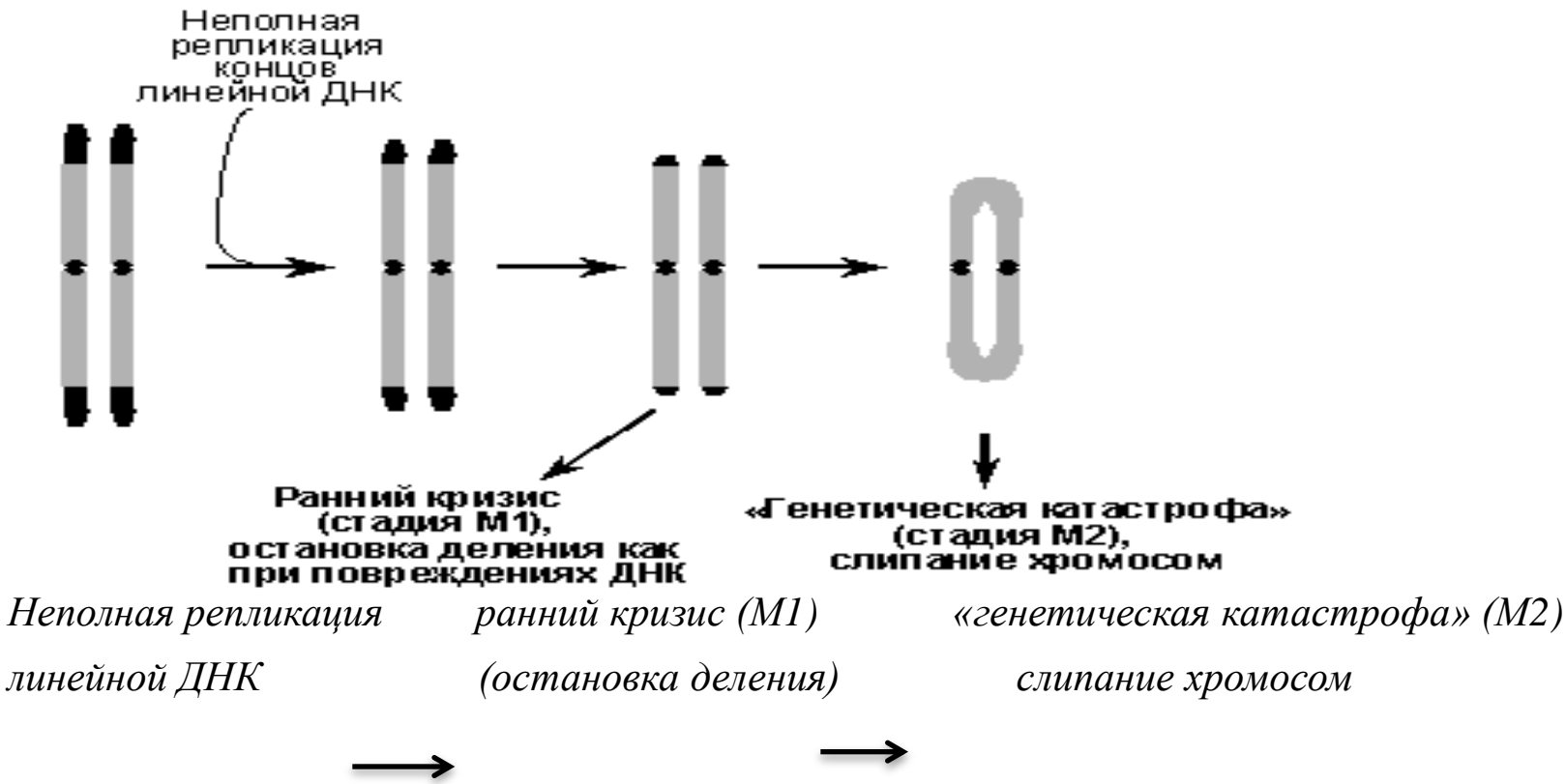
Наличие теломеразы, достраивающей недореплицированные теломеры и препятствующей их укорочению

The presence of telomerase, which finish building not fully replicated telomeres and prevents them from shortening

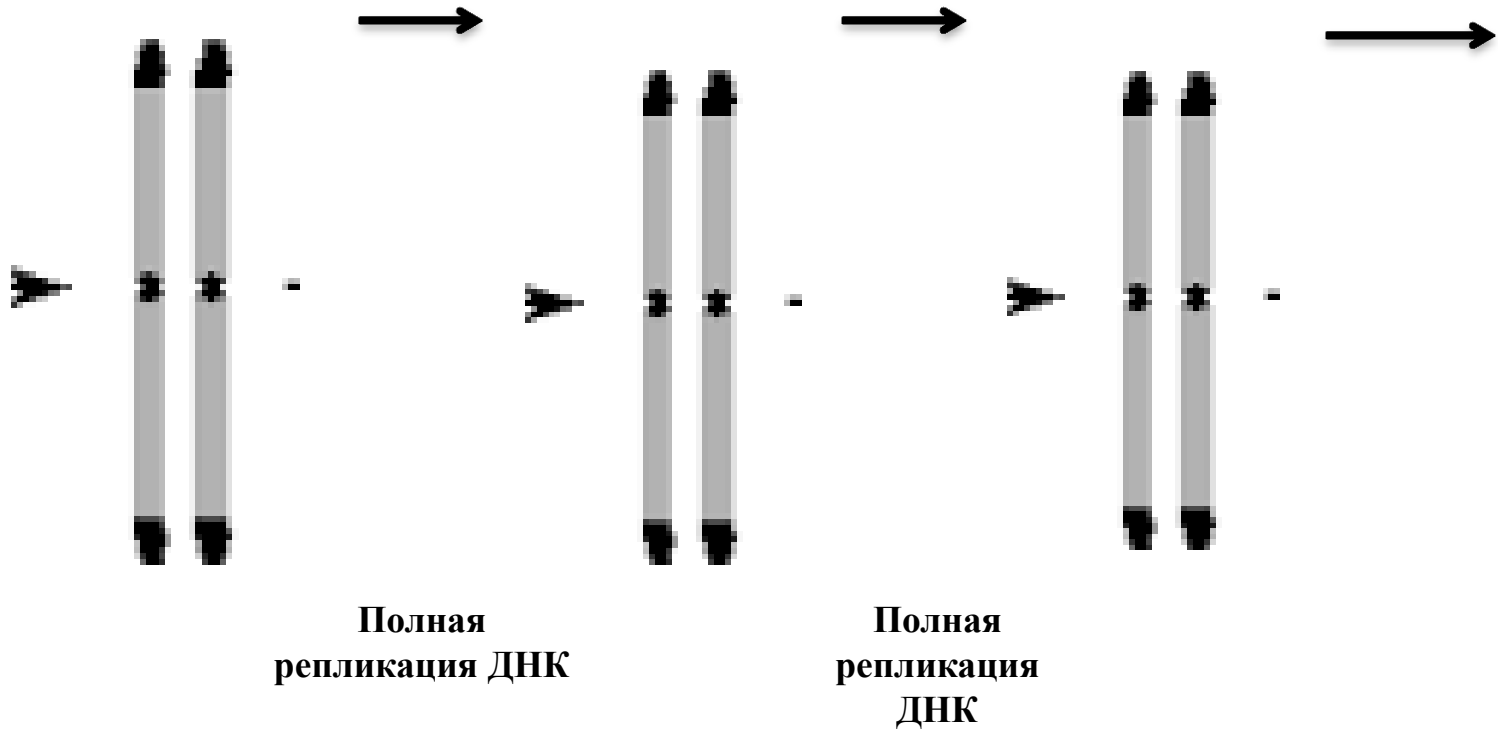


Постоянное нахождение в клеточном цикле
(Постоянное деление)

Нормальные клетки



Опухолевые клетки



4) Уход от индукции апоптоза /

Стимуляция продукции
антиапоптотических факторов

Ингибирование продукции
проапоптотических факторов

Бессмертие

5) Способность стимулировать неоангиогенез/
Рост новых кровеносных и лимфатических сосудов/



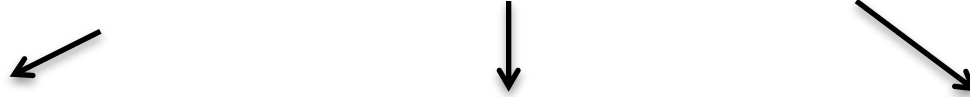
Самообеспечение энергетическими и пластическими
субстратами



Возможность дальнейшего увеличения размеров
опухолевых узелков, достигших в диаметре
2-4 мм

б) Изменения морфологии и подвижности/

Changes in the morphology and motility



Снижение адгезивных взаимодействий клеток друг с другом и с матриксом

Дезорганизация системы активированных филаментов

Повышение способности к образованию псевдоподий



Способность к инвазии
(проникновению в здоровые ткани)

Способность к метастазированию
(образование вторичных очагов опухолевого роста)

7) *Нарушение клеточной дифференцировки*
(не универсальный признак)

«замораживание» дифференцировки на той или иной
стадии созревания
(лейкоз)

АТИПИЗМ

-

8) Генетическая нестабильность

←
-уменьшение точности
воспроизведения
аппарата




- нарушение копирования

→
- нарушение механизмов контроля
стабильности генетического



-нарушение механизмов выявления дефектов генома;
-нарушение механизмов репарации;
-нарушение механизмов выбраковки дефектных клеток;

НЕУКЛОННОСТЬ ОПУХОЛЕВОЙ ПРОГРЕССИИ



Канцерогенез – многостадийный процесс накопления в клетке генетических дефектов, вызывающих дискретные и необратимые изменения её генотипа и фенотипические проявления в виде избыточности роста, инвазии и метастазирования.

Генетические дефекты должны затрагивать как минимум 3 группы регуляторных генов

- Онкогены /Протоонкогены
- Гены- супрессоры опухолевого роста (Rb, APC, p53; мутаторные гены)
- Гены, контролирующие белки-участники апоптоза (белки Bcl, каспаза)


***Онкогены* - гены (последовательности нуклеиновых кислот), обуславливающие неконтролируемый опухолевый рост клеток (*in vivo*) и их трансформацию в культуре (*in vitro*).**

Oncogenes

**вирусные (*viral oncogenes*)
(*v-onc*)**

**клеточные (*cellular oncogenes*)
(*c-onc*)**


- ***Вирусные онкогены*** - трансформирующие гены в составе высокоонкогенных **РНК** и **ДНК**-содержащих вирусов.

- 
- ***Онкогены* ДНК-содержащих
опухолеродных вирусов
вирусспецифичны, клеточных аналогов не
имеют и нужны для репликации вирусов**

- ***Онкогены РНК-содержащих опухолеродных вирусов (ретровирусов) - исходно не вирусного происхождения и не нужны для размножения вирусов. Они происходят из протоонкогенов, захваченных вирусом из генома позвоночных во время инфекционного цикла.***

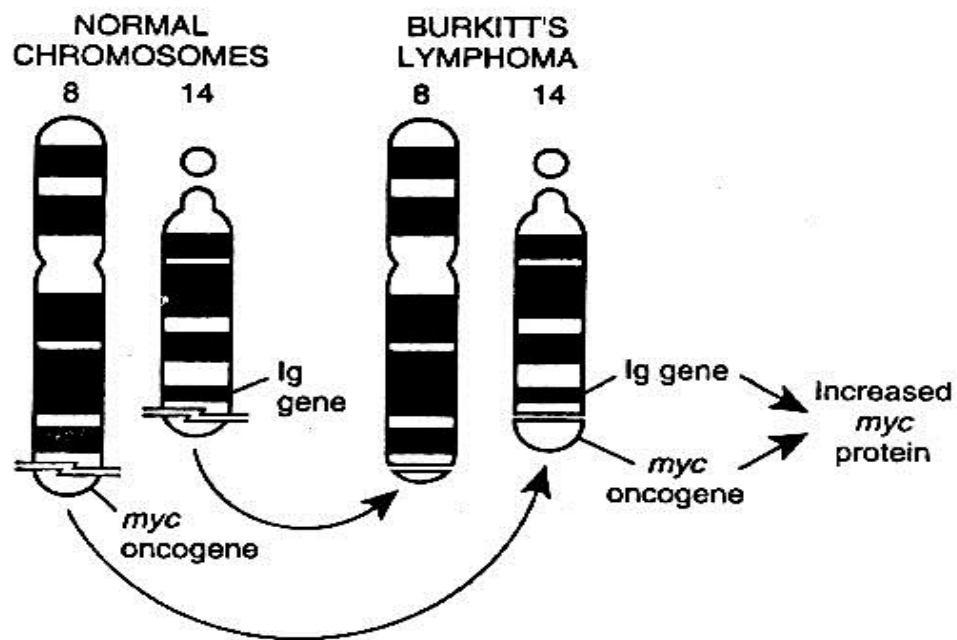
- ***Протоонкогены*** - клеточные гомологи вирусных (ретровирусы) онкогенов в геноме позвоночных. **Это нормальные гены**, контролирующие синтез факторов роста, белков-рецепторов, белков-трансдукторов митогенного сигнала, факторов транскрипции, а через них - процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и морфогенеза.

Протоонкогены - элементы позитивной регуляции клеточного деления. Они являются его акселераторами.

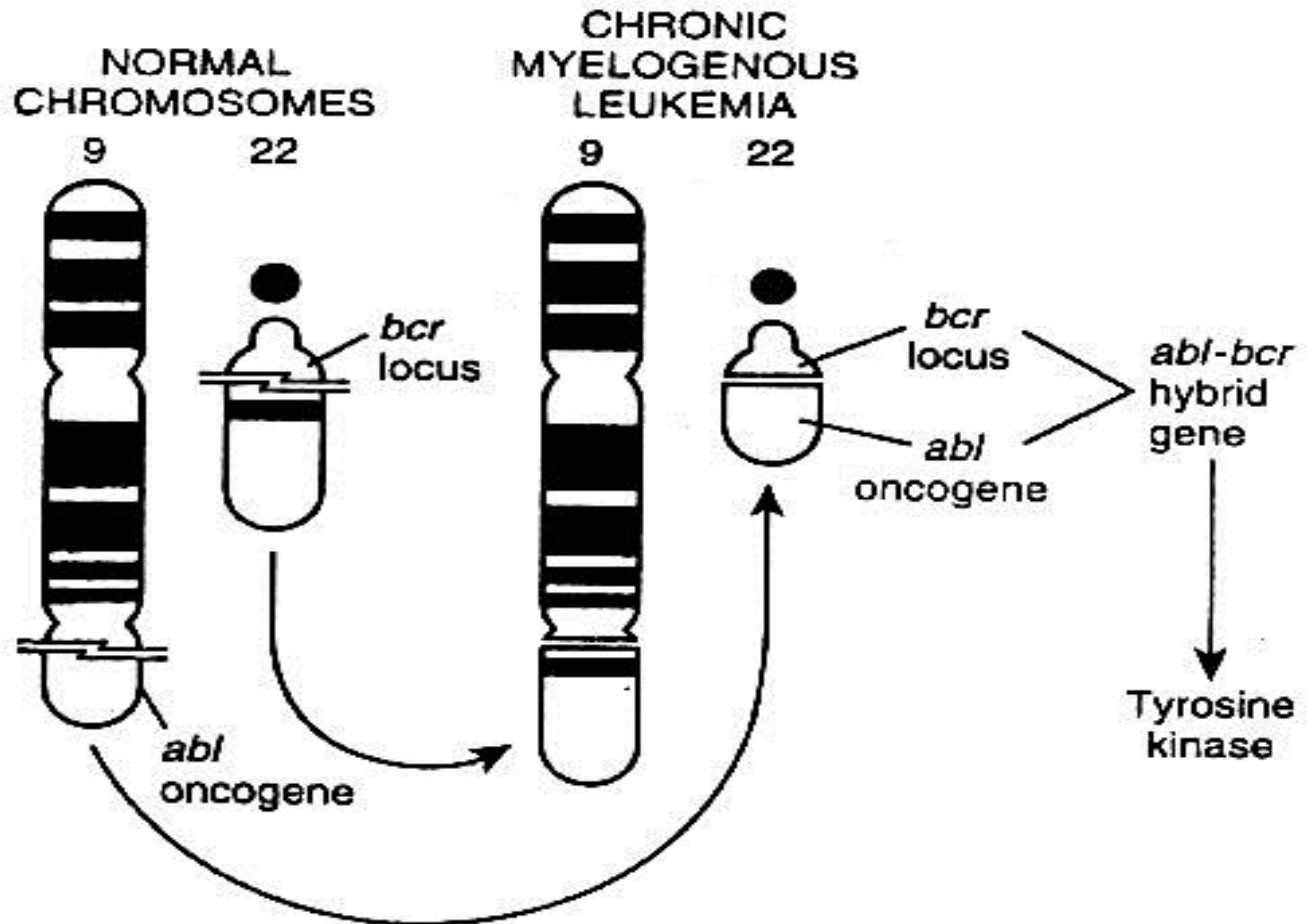
- 
- **Переход протоонкогенов в перманентно активное состояние вне зависимости от поступающих сигналов вызывает неконтролируемый рост и трансформацию клетки. В этом случае их называют *клеточными онкогенами (с-онс)*.**
 - **Активированные *с-онс* независимы от клеточного генома.**

- **Протоонкогены, в том числе гомологичные вирусным онкогенам, могут активироваться как с участие вирусов, так и без участия вирусов - в результате процессов хромосомных транслокаций, амплификаций, мутаций.**

ХРОМОСОМНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ОНКОГЕНЫ ЛИМФОМЫ БЕРКИТТА



ХРОМОСОМНЫЕ ТРАНСЛОКАЦИИ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ ОНКОГЕНЫ ХРОНИЧЕСКОЙ МИЕЛОИДНОЙ ЛЕЙКЕМИИ



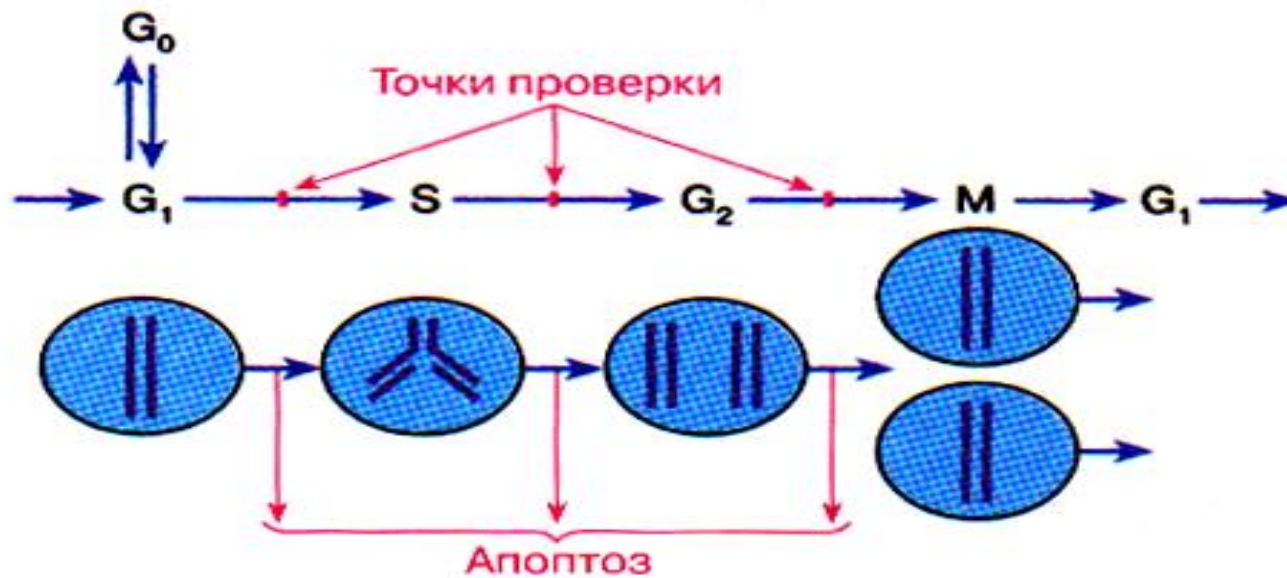
При реципрокной транслокации между хромосомами 9 и 22, онкоген *abl* встраивается в хромосому 22 в участке разрыва локуса *bcr*. В результате формируется аномальная т.н. филадельфийская хромосома с укороченным длинным плечом (Ph^+), а из гена *abl* и локуса *bcr* образуется гибридный ген *abl/bcr*.

Онкосупрессоры (Oncosuppressors)

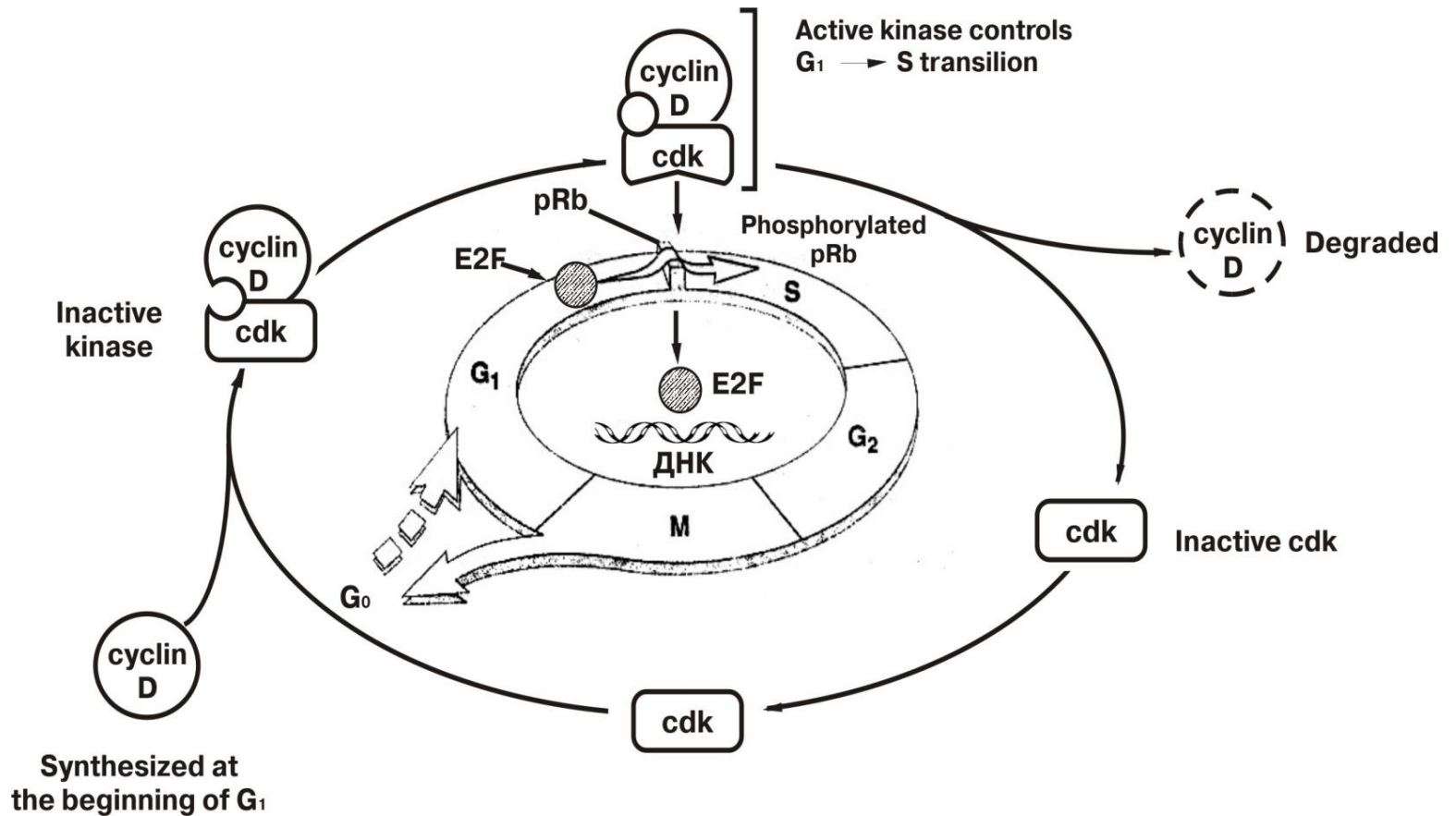
- В нормальных клетках присутствуют белковые *факторы негативной регуляции клеточного деления*. Кодирующие их гены носят название *генов-супрессоров (Rb, p53, APC и др.)*.

Реализация эффектов онкогенов находится в прямой зависимости от супрессии механизмов негативной регуляции клеточного деления.

СТАДИИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА И ТОЧКИ ЕГО ПРОВЕРКИ



РЕГУЛЯЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА. РОЛЬ БЕЛКА Rb (pRb) КАК СУПРЕССОРА КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ




ГЕН *p53* И ЕГО РОЛЬ В ОБЕСПЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕНОМА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИЯХ ДНК

- **Сенсором повреждения ДНК и нарушений в клеточном цикле является ген *p53*.**

Этот ген, располагающийся на коротком плече хромосомы 17.

Механизмы нарушения функции белка p53

- 1) Мутация гена p 53
- 2) Нарушение транспорта белка p53 из цитоплазмы в ядро
- 3) Инактивация продуктами клеточных (остеосаркома) и вирусных (папиллома) онкогенов



**Таким образом, при участии белка
(p53) обеспечивается защита
организма от накопления
генетически дефектных клеток.**

ОНКОСУПРЕССОРНЫЙ БЕЛОК APC.

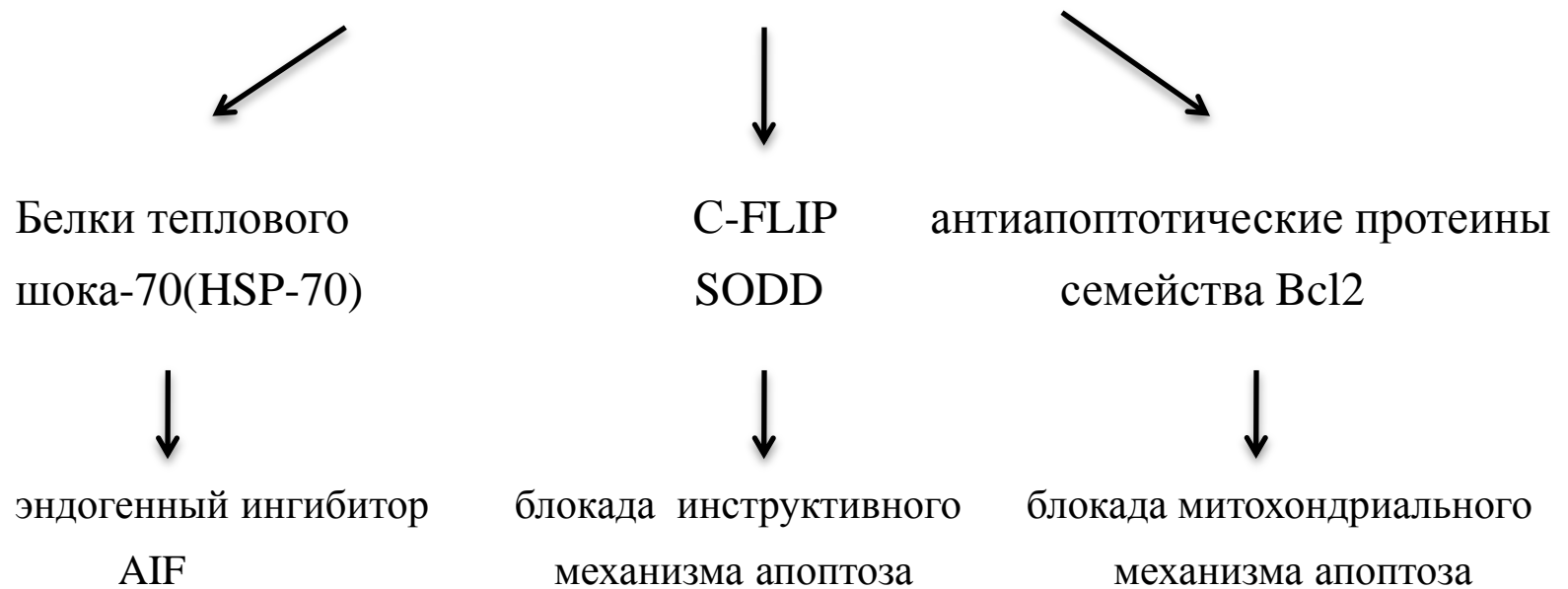
РОЛЬ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

- *Ген APC является геном - супрессором опухоли*
- **Мутации гена APC вызывают наследуемое онкологическое заболевание - семейный аденоматозный полипоз толстого кишечника, переходящий в инвазивный рак**

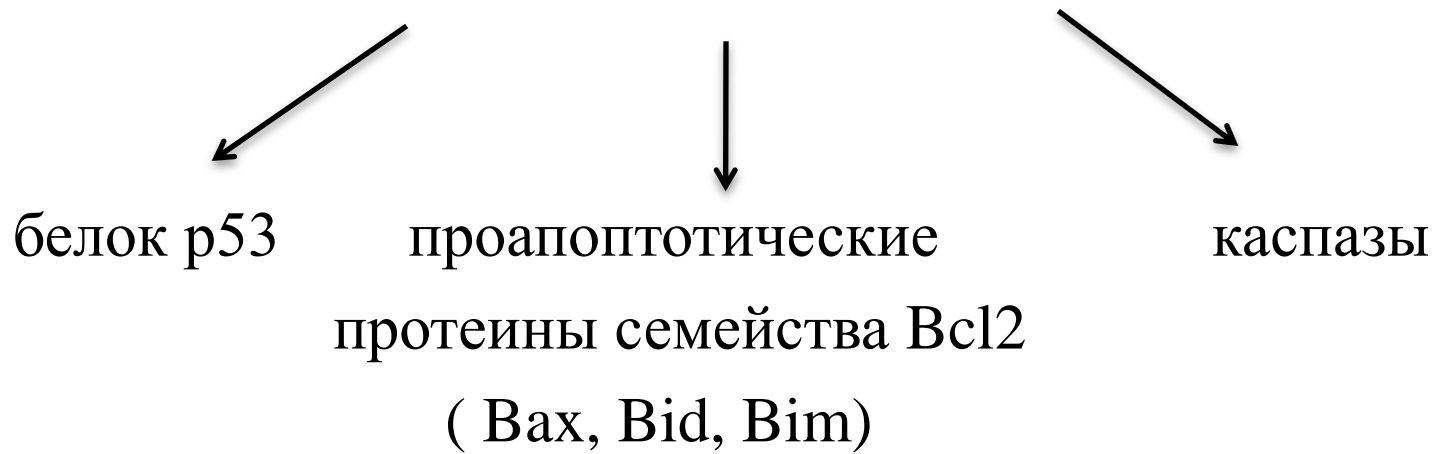


КАНЦЕРОГЕНЕЗ И НАРУШЕНИЯ АПОПТОЗА

Мутации, сопровождающиеся усилением экспрессии генов, кодирующих антиапоптотические факторы



Мутации, сопровождающиеся ослаблением экспрессии генов, кодирующих проапоптотические факторы



Канцерогены

- *«Канцероген (физический, химический, вирусный)- это агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразования».*



Физический канцерогенез

ФИЗИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕННЫЕ АГЕНТЫ

- рентгеновское излучение
- поток нейтронов
- радиоактивное излучение веществ, содержащих ^{32}P , ^{131}I , ^{90}Sr и др.
- α -, β - и γ - частицы
- ультрафиолетовые лучи



ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Генотоксические химические канцерогены



- **Все прямые химические генотоксические канцерогены прямо реагируют с клеточной ДНК, образуют многочисленные аддукты (комплексы, модифицирующие ее структуру), индуцируют одно- и двунитевые разрывы ДНК.**
- **Непрямые канцерогены предварительно подвергаются метаболическим превращениям**

Негенотоксические химические канцерогены

- Пестициды, гормоны, волокнистые материалы. Не способны связываться с ДНК и трансформировать клетки. Являются промоутерами двухстадийного канцерогенеза, обеспечивая рост трансформированных клеток.



ВИРУСНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Опухолеродные РНК-содержащие вирусы

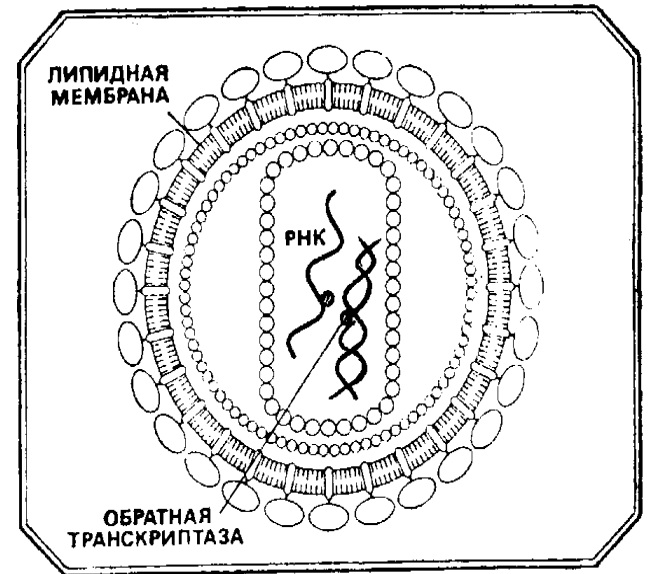
РНК - содержащие вирусы

Обратная транскрипция

Вирусная ДНК в интегративной форме

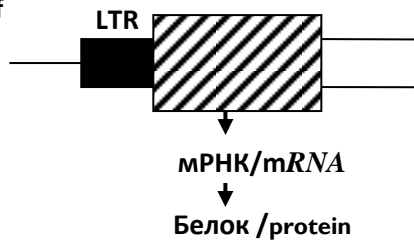
Цис-активация клеточных генов

Транс-активация клеточных генов



геном вируса
genome of virus

клеточный геном
cellular genome

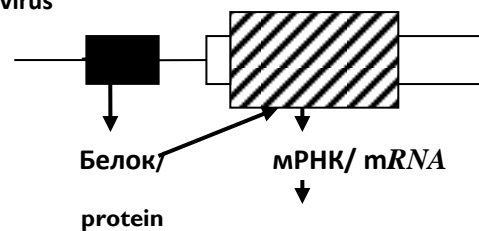


genome of virus

ген

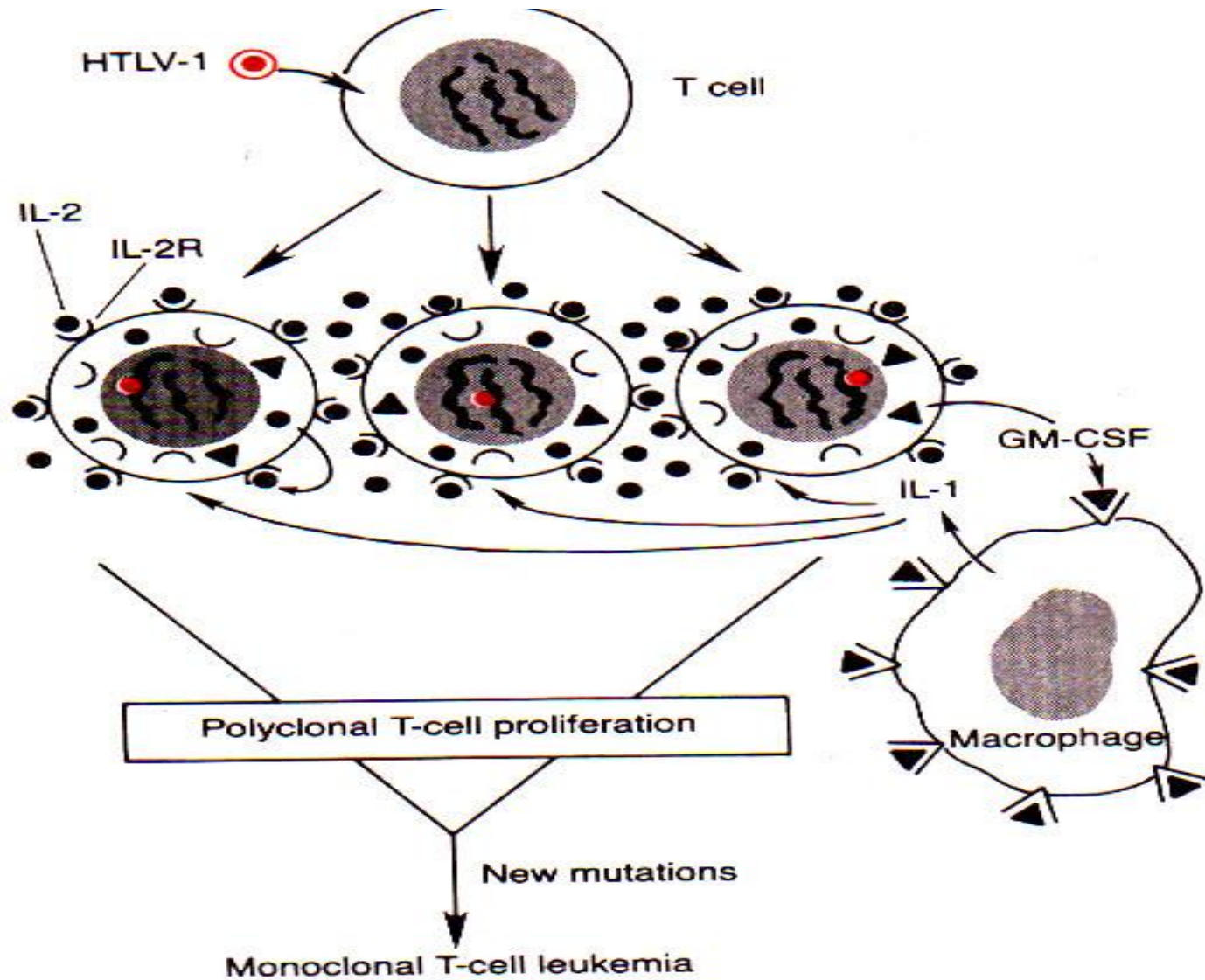
клеточный геном

cellular genome



белок /protein

ПАТОГЕНЕЗ Т-КЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ, ИНДУЦИРОВАННОЙ HTLV-1



Опухолеродные ДНК-содержащие вирусы

- **Вирус папиллом**
- **Вирус Эпштейна-Барра**
- **Вирус гепатита В**





СТАДИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

ИНИЦИАЦИЯ

- **Инициация** – начальная опухолевая трансформация генома клеток под действием канцерогена.


Стойкое, необратимое изменение ДНК (мутация), которое имеет генетическую память.

ПРОМОЦИЯ

- **Промоция** – стадия реализации опухолевого фенотипа обусловлена влиянием различных факторов – промоторов, не обладающих способностью вызывать повреждения ДНК, не являющихся канцерогенами.


ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

- **«Опухолевая прогрессия» - генетически закрепленные, наследуемые опухолевой клеткой и необратимые изменения одного или нескольких ее свойств.**

- 
- **Основа опухолевой прогрессии – нестабильность генома, обусловленная множественными мутациями.**

- **Результатом прогрессии является способность к инвазии и метастазированию**

- **Инвазия** – способность опухолевых клеток к постоянному проникновению в глубину окружающих здоровых тканей, включая систему микроциркуляции.

- 
- **Метастазирование** – появление вторичных опухолевых очагов