

Кафедра хирургических болезней

Презентация на тему: «Тканевая теория канцерогенеза»

Выполнил: Куанышов Р. 457-ОМ

Проверил: Опенько В. Г.

Астана 2015

Тканевой механизм

Относительно новой является теория **тканевого** механизма канцерогенеза. Она основана на нарушении тканевого гомеостаза в результате длительной хронической пролиферации, вызывающей нарушение дифференцировки клеток.

Тканевая теория канцерогенеза является альтернативной к господствующей в настоящее время мутационной (клонально-селекционной) концепции рака, согласно которой опухолевые клетки - результат мутаций и последующей селекции и клонирования клеток, имеющих кардинальные отличия не только от клетки-предшественника, но и от стволовой клетки, входящей в состав данной ткани. Есть достаточно данных о том, что стволовые клетки и клетки-предшественники («коммитированные» клетки) обладают определенной «злокачественностью» даже в отсутствие канцерогенного воздействия на ткань.

- Суммарно основные положения тканевой теории канцерогенеза выглядят следующим образом. Канцерогенное (повреждающее) воздействие на ткань вызывает, с одной стороны, гибель определенного количества клеток, а с другой - стимулирует компенсаторную хроническую пролиферацию. В ткани резко увеличивается кон-
- Центрация факторов роста и снижается концентрация кейлонов, контролирующая деление стволовых клеток. Количество стволовых и коммитированных клеток в ткани возрастает. Возникает так называемая «эмбрионализация» ткани, клетки теряют трансмембранные рецепторы и молекулы адгезии, а «злокачественность» стволовых и коммитированных клеток проявляется в полной мере в отсутствие тканевого контроля над митотическим циклом. Возникает злокачественная опухоль, развивается процесс метастазирования.

- Тканевая теория канцерогенеза логично обосновывает происхождение опухолей на фоне некоторых предраковых состояний, но вряд ли она может быть в полной мере привлечена для объяснения вирусного канцерогенеза и опухолевых трансформаций клеток в результате достоверных мутаций ДНК под влиянием, например, радиационных факторов. В тканевой теории рака решающее значение придается изменению межклеточных и межтканевых соотношений, что не отрицается и в полиэтиологической теории, но в последней этим факторам не придается столь решающего значения. Как это чаще всего бывает, истина, очевидно, лежит посередине: мутационная и тканевая теории канцерогенеза дополняют одна другую и могут быть использованы для создания единой теории происхождения злокачественных опухолей.

- Рост и развитие опухоли находятся в несомненной зависимости от состояния реактивности организма. Устойчивость к воздействию канцерогенов индивидуальна, в целом зависит от иммунитета и коррелирует с общей сопротивляемостью организма. Доказана способность организма обезвреживать канцерогены до определенных пределов, чем и определяется различие в дозе и сроках их воздействия, вызывающих в итоге развитие опухоли. Это стало совершенно очевидным, когда в опухолевых клетках были открыты специфические опухолевые антигены, причем разные в различных опухолях. Клетки опухоли, содержащие чужеродные организму антигены, вызывают в нем образование гуморальных противоопухолевых антител, однако их роль в развитии защитного противоопухолевого иммунитета незначительна.

- Гораздо большее значение имеет клеточный иммунитет, развивающийся по типу трансплантационного иммунитета. Морфологически этот процесс проявляется накоплением в строме опухоли и особенно в пограничной с опухолью ткани иммунокомпетентных клеток: Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Клинико-морфологические наблюдения показывают, что в тех случаях, когда строма опухоли богата иммунокомпетентными клетками, опухоль развивается медленно. При отсутствии такой инфильтрации опухоли растут быстро, и рано наблюдается метастазирование. Кроме того, замечено, что на ранних стадиях развития опухоли, еще до появления метастазов, отмечаются признаки антигенной стимуляции в регионарных лимфатических узлах в виде гиперплазии лимфатических фолликулов с увеличением размеров их центров размножения. Установлено также, что лимфоциты крови больных с опухолевым процессом обладают непосредственным цитотоксическим действием по отношению к клеткам опухоли, разрушая их в культуре ткани.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНО-ТКАНЕВАЯ ТЕОРИЯ

- Основным постулатом молекулярно-генетической теории канцерогенеза является утверждение о том, что в основе возникновения злокачественной опухоли лежат необратимые изменения онкогенов ДНК в определенной популяции генов. Концепция онкогенов, сформулированная И.Ф. Сейцем в 1990 г., заключается в том, что источник злокачественного роста заключен в геноме нормальной клетки, а импульс, инициирующий канцерогенез, приходит извне. В контексте теории онкогенов причиной трансформации является активация посредством химических, физических и биологических факторов собственных генов клетки (протоонкогенов), в обычных условиях контролирующей дифференцировку, созревание и пролиферацию клеток. Активация протоонкогенов заключается в количественном или качественном изменении их собственной структуры, а затем и структуры кодируемых ими белков.

- При этом молекулярно-генетическая теория не раскрывает механизмы контроля клеточной пролиферации и не показывает уровня, на котором происходит этот контроль. Для построения универсальной теории общего канцерогенеза необходимо было выявить общий патогенетический механизм, унифицирующий действие различных онкогенов, нивелирующий эффекты различных стимулирующих факторов и приводящий к единому конечному результату.
- Было установлено, что искомый патогенетический механизм «общего знаменателя» заключен не в геноме клетки, как предполагалось ранее, а связан с тканевым гомеостазом и его неспецифической реакцией в виде компенсаторной пролиферации

- Известно, что в основе канцерогенеза лежит нарушение контроля пролиферации. Молекулярно-генетическая теория объясняет это явление повреждением генома клетки: мутациями в 3–4 онкогенах или необратимыми изменениями генома. При этом прямой связи между нарушениями пролиферации и изменениями генома не прослежено.
- Определено, что контроль клеточной пролиферации осуществляется не только при помощи генома, но и надклеточными механизмами тканевого гомеостаза, который регулирует и синхронизирует митотическую активность различных групп клеток относительно друг друга, что принципиально невозможно на уровне генома одной клетки. Собственные данные, полученные автором в ходе исследование деградации РНК злокачественных опухолей яичников, демонстрируют ярко выраженную разнородность генетического материала не только основной опухоли и её метастазов, но даже различных участков одной опухоли [9]. Данный факт невозможно объяснить с точки зрения молекулярно-генетической теории канцерогенеза, при этом он чётко укладывается в теорию тканевого канцерогенеза

- Коренное различие молекулярно-генетической и тканевой теории канцерогенеза заключается и в том, что согласно тканевой теории опухолевая трансформация клетки является обратимым явлением. При условии индукции дифференцировки злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность. Молекулярно-генетическая теория постулирует необратимость озлокачествления клетки. Слабым местом теории онкогена является то, что даже очевидные факты нормализации клеток в русле этой теории объясняются фенотипической нормализацией, отвергая возможность полной генетической нормализации, так как иная трактовка опровергала бы основные постулаты теории онкогена.

- Согласно тканевой теории канцерогенеза последовательность событий при канцерогенезе такова:
- 1) канцерогенный фактор действует в соответствии с канцерогенным профилем;
- 2) канцерогенный профиль вызывает повреждение и (или) гибель клеток либо оказывает митогенное воздействие;
- 3) в ответ на действие канцерогенного профиля развивается хроническая компенсаторная пролиферация;
- 4) возникает обратимое нарушение дифференцировки клеток, формируется репопуляция клеток в сторону всё менее дифференцированных клеток, формируется пул дедифференцированных клеток;
- 5) происходит эмбрионализация ткани, из-за которой клетки теряют черты, свойственные дифференцированным «подконтрольным» надклеточной регуляции клеткам. Исчезают молекулы адгезии и рецепторы на клеточной мембране (что обеспечивает мобильность эмбрионализированной клетки и последующее метастазирование, а также автономность клетки и невосприимчивость к внешним регуляторным сигналам);
- 6) эмбрионализация ткани приводит к нарушению структуры и функции тканевого гомеостаза, нарушению отрицательной обратной связи (кейлоны), контролирующей деление стволовых (клоногенных) клеток. Происходит сдвиг равновесия «факторы роста–кейлоны»;
- 7) клоногенные клетки (стволовые и коммитированные) выходят из-под тканевого контроля, действие их собственных активизированных онкогенов приводит к злокачественному росту, инвазии и метастазированию на фоне потери ими адгезивных свойств.

- Представляется целесообразным сформулировать основные принципы интегральной микроциркуляторно-тканевой теории канцерогенеза:
- 1. Пусковым механизмом канцерогенеза является нарушение тканевого гомеостаза вследствие воздействия на ткань механического, физического, химического, биологического или иммунного повреждающего фактора, обладающего канцерогенным профилем воздействия.
- 2. Изменения генома опухолевой клетки являются вторичными и возникают вследствие нарушения пролиферации под действием канцерогенного профиля воздействия внешнего фактора.
- 3. Интегрированным фактором, который определяет согласованную, синергичную и однонаправленную клиническую картину развития злокачественного процесса на основе дедифференцировки (эмбрионализации) клеток, является надклеточное (тканевое) нарушение регуляции клеточной пролиферации.
- 4. Тканевая гипоксия является не только одним из важнейших условий возникновения, существования и прогрессирования злокачественной опухоли, но и одним из основных патогенетических механизмов возникновения и развития токсических эффектов противоопухолевых препаратов.
- 5. Вторичная микроциркуляция, возникающая в тканях опухоли и опухоленосителя, изменения антиокислительной активности, смена типа дыхания злокачественной клетки и ткани обеспечивают принципиально необходимые для канцерогенеза условия: изоляцию опухоли от организма опухоленосителя и тканевую гипоксию.
- 6. При условии индукции дифференцировки на тканевом (надклеточном уровне) злокачественные клетки могут нормализоваться, теряя злокачественность.
- Следовательно, можно считать, что увеличение интенсивности тканевой фильтрации и повышение парциального давления кислорода в крови являются теми механизмами, которые позволяют восстанавливать тканевый гомеостаз и приводят к управляемой дифференцировке злокачественных клеток, потенцируя лечебный эффект стандартного противоопухолевого лечения, одновременно уменьшая проявления токсических свойств цитостатической терапии.