



ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНИТЕТ. ТЕОРИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Выполнила: Забунова Д., Группа 306 «А», ОМ

Проверила: Шуратова С.Г.

План

1. Противоопухолевой иммунитет.

Введение

1.1 Опухолевые антигены

1.2 Трансформация нормальных клеток в опухолевые

1.3 Проонкогены

1.4 Иммунные реакции на опухоли

1.5 Механизмы уклонения опухоли от иммунной защиты организма

1.6 Иммунодиагностика рака

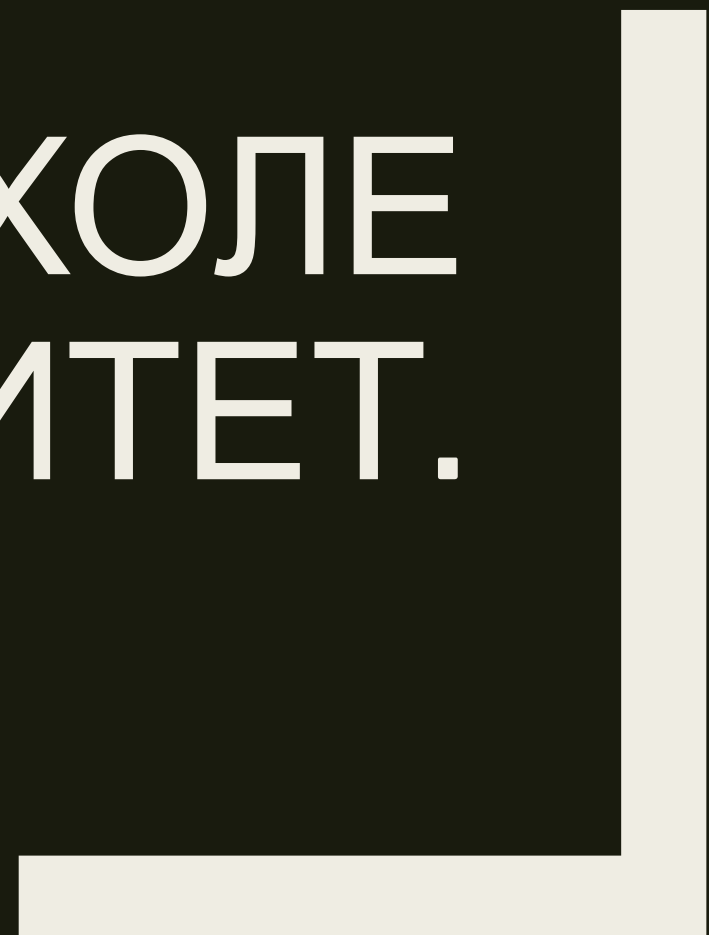
2. Теории канцерогенеза

Введение

Вывод

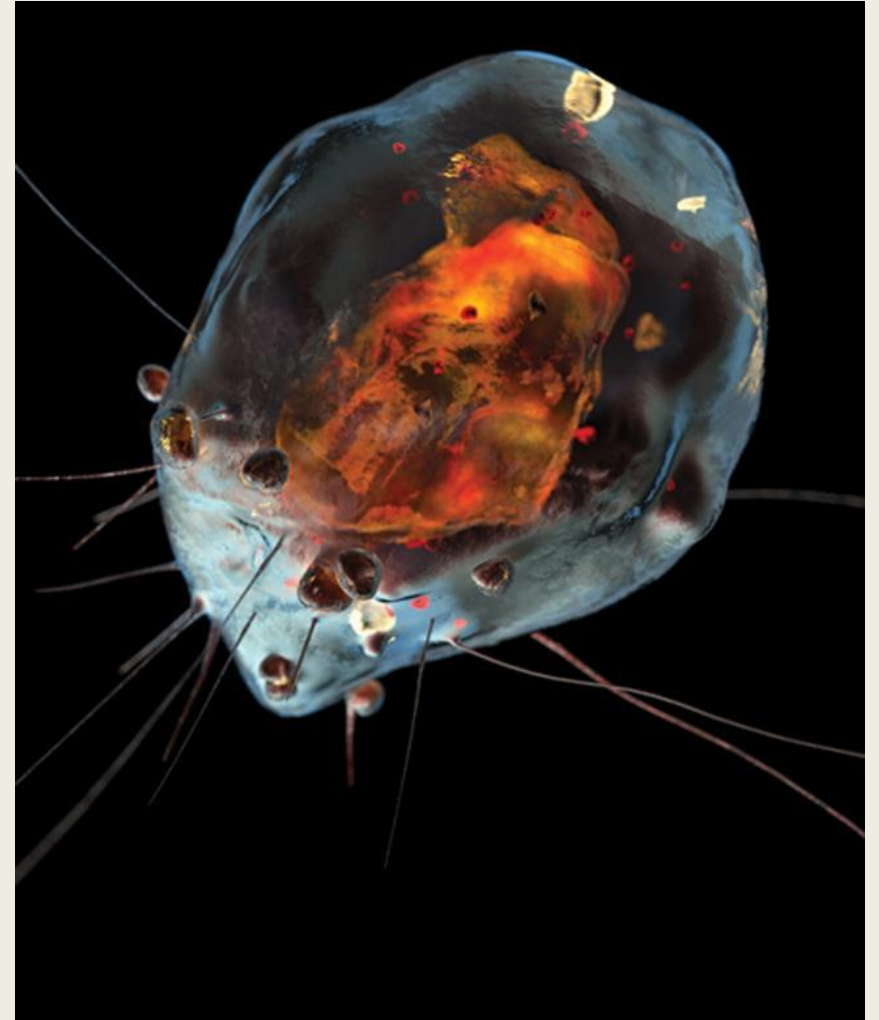
Использованная литература

ПРОТИВООПУХОЛЕ
ВОЙ ИММУНИТЕТ.



Введение

- Онкопатология занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний среди причин смерти в цивилизованных странах. Опухоли (новообразования) возникают, когда по каким-либо причинам наблюдается неконтролируемая избыточная пролиферация клеток. Обычно во всех органах и тканях поддерживается баланс между процессами гибели клеток и их новообразованием. Это обеспечивается механизмами контроля и регуляции гомеостаза тканей.



Главной отличительной особенностью опухолевых клеток от нормальных является способность к неограниченному росту и потеря механизмов аутокринной и паракринной регуляции. Для злокачественных клеток также характерна инвазия окружающих тканей и метастазирование в отдаленные участки организма. Распространение опухолевых клеток происходит по лимфатическим путям и через кровоток.

Опухоли способны возникать спонтанно, без видимых на то причин, а также могут быть индуцированы. У человека, как правило, появляющиеся опухоли – это спонтанные, хотя отличить спонтанно возникшую опухоль от индуцированной чрезвычайно трудно. Опухоли, искусственно вызванные, называются индуцированными. Индуцировать канцерогенез способны различные химические вещества (метилхолантрен, бензпирен, афлатоксин В1), физические факторы (ультрафиолетовый свет, ионизирующая радиация), вирусы (папова-, герпес-, адено- и ретровирусы). У человека 3 типа вирусов тесно связаны с опухолями, это вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркита), цитомегаловирус (саркома Капоши) и вирус папилломы.

Опухолевые антигены

- Иммунологические исследования показали, что на опухолевых клетках могут быть представлены два вида антигенов: опухолеспецифические антигены и опухолеассоциированные антигены. Опухолеспецифические антигены являются уникальными молекулами для организма и не присутствуют ни в один из периодов развития, в том числе и эмбриональный, на нормальных клетках организма. Полагают, они являются результатом мутаций в геноме опухолевых клеток, приводящих к формированию новых клеточных белков, которые, подвергаясь процессингу в цитозоле клетки, дают начало опухолевым пептидам, представленным на клеточной поверхности в комплексе с молекулами HLA-1 класса. Опухалеассоциированные белки (антигены), в свою очередь, не являются строго специфическими для опухолевых клеток, и, как правило, являются белками, которые были экспрессированы на нормальных клетках в эмбриональный период или являются молекулами, которые экспрессированы обычно на нормальных клетках, но в очень малых количествах, а при злокачественной трансформации клеток экспрессируются в высокой плотности. Реэкспрессия эмбриональных генов или чрезмерная активация регуляторных генов в нормальных зрелых клетках, вероятно, является результатом тех изменений, которые происходят в геноме при злокачественной трансформации клеток. Известные к настоящему времени некоторые опухолеспецифические антигены суммированы в таблицах

Некоторые опухолеспецифические антигены, экспрессируемые при онкопатологии

Антигены	Заболевания
SCC	Плоскоклеточный рак легкого, пищевода, прямой кишки
CA-125	Рак яичника
CA-19-9	Рак ЖКТ
CA-15-3	Рак молочной железы
PSA Р-53 (белок с мол. массой $5,3 \cdot 10^3$ D)	Рак предстательной железы Опухоль мочевого пузыря

Некоторые раково-эмбриональные антигены,
выявляемые при онкопатологии

Антигены	Заболевания
Альфа-фетопротеин	Первичный рак печени, рак предстательной железы
РЭА	Рак толстой кишки, поджелудочной железы
Бета-хорионический гонадотропин	Трофобластические опухоли матки, яичников, яичек

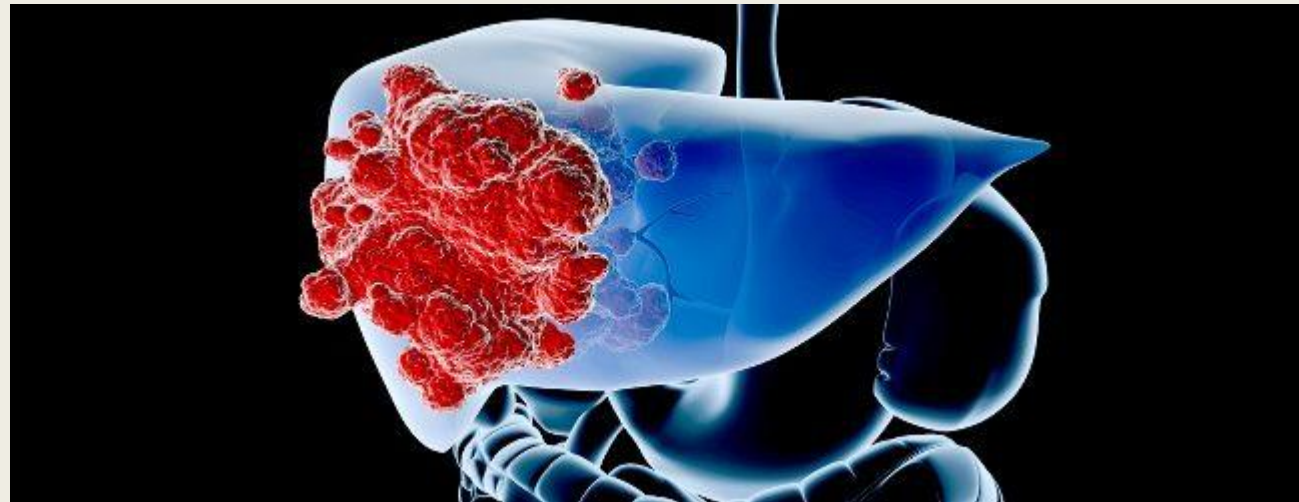
! Исследования показали, что гены, кодирующие опухолеспецифические антигены, часто отличаются от нормальных генов только одной точечной мутацией. Преобладающее большинство опухолевых антигенов не являются мембранными белками клеток, а представляют собой пептиды, прошедшие процессинг в цитозоле клетки и представленные молекулами HLA- 1 класса

Опухолевые антигены

- Специфические антигены вирусиндуцированных опухолей, как правило, представлены вирусными пептидами. Это подтверждается множеством данных. Так, установлено, что отдельный штамм вируса (например, SV-40) индуцирует одинаковые опухолевые антигены на различных тканях и у различных видов организмов. Эти антигены одинаковы для всех трансформированных клеток. Другой пример — мыши, которым были ранее введены убитые клетки из опухоли, индуцированной вирусом полиомы, при повторном введении им живых клеток любой другой опухоли, индуцированной этим же вирусом, способны элиминировать их с помощью иммунных механизмов. Более того, при переносе лимфоцитов от животных с вирус-индуцированной опухолью нормальным сингенным животным, у последних развивалась невосприимчивость к трансплантатам всех опухолей, индуцированных тем же вирусом. У человека клетки лимфомы Беркета экспрессируют ядерный антиген вируса Эпштейн-Барра, который, как полагают, является опухолеспецифическим для этого вида опухоли. На раковых клетках шейки матки более чем в 90% случаев выявляются белки E6 и E7 вируса папилломы человека (HPV).
- Опухولةассоциированные белки (антигены) не являются уникальными для опухолевых клеток. Они представлены антигенами двух типов. Представителями первого типа являются раково-эмбриональные антигены. Из них наиболее изучены альфа-фетопротейн (АФП) и раковоэмбриональный антиген (РЭА). Эти антигены (белки) появляются в норме в эмбриональном периоде развития индивидуума и участвуют как регуляторные белки в дифференцировке тканей и развитии органов.
- Следует заметить, что тип опухолевых антигенов определяет иммуногенность и антигенность опухолей.

Альфа-фетопротеин

- Альфа-фетопротеин впервые был обнаружен в фетальной сыворотке теленка. Он вырабатывается преимущественно гепатоцитами, а также клетками желудочно-кишечного тракта. Представляет собой гликопротеин м.м. 70 кD. У плода человека его концентрация составляет 3000 мкг/мл, у взрослого 0,02 мкг/мл. Повышение содержания АФП в сыворотке больного в 80 % случаев свидетельствует о первичном раке печени. Повышение концентрации АФП может также выявляться у 20% лиц, страдающих гепатитом и циррозом печени. Повышение его количества во время беременности может служить сигналом нарушения развития плода.



РЭА

- Раково-эмбриональный антиген является мембранным гликопротеином. Экспрессируется в норме на гастроинтестинальных клетках и клетках печени плода на 2-6 месяце внутриутробного развития. У взрослых в норме не выявляется. Его появление в сыворотке свидетельствует с 90% вероятностью о карциноме толстой кишки, а также карциноме поджелудочной железы.



Трансформация нормальных клеток в опухолевые

- В основе злокачественной трансформации клеток лежат изменения в их геноме. К озлокачествлению клеток могут приводить мутации, изменяющие генетический материал, либо реактивация «молчащих» эмбриональных генов, усиление или подавление функционирования «нормальных» генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку клеток, а также появление новых генов, как это наблюдается при вирусной индукции канцерогенеза. Гены, связанные с опухолевой трансформацией клеток, получили название онкогенов; в нормальных клетках они представлены в виде проонкогенов. Проонкогены в нормальных клетках функционируют как важные регуляторы их жизнедеятельности. Они кодируют молекулы, контролирующие и регулирующие клеточный рост, дифференцировку клеток, процессы проведения регуляторных (активационных и супрессирующих) сигналов внутрь клетки, процессы трансляции, нуклеинового обмена, апоптоза.

Проонкогены

Известные к настоящему времени проонкогены и кодируемые ими молекулы. По своим функциональным особенностям они могут быть разделены на три категории:

- 1) гены, индуцирующие клеточную пролиферацию;
- 2) гены, подавляющие клеточную пролиферацию, опухолесупрессирующие гены;
- 3) гены апоптоза.

Гены, индуцирующие клеточную пролиферацию

- Первая категория проонкогенов и их онкогенных копий кодирует белки, которые функционируют как факторы роста (тромбоцитарный фактор роста (PDGF) или рецепторы к факторам роста (рецептор колониестимулирующего фактора 1 (R-CSF1)), рецептор эпидермального фактора роста (R-EGF), рецептор тиреоидного гормона). Обычно одна популяция клеток продуцирует ростовые факторы, а другая экспрессирует рецепторы к ним. В нормальных условиях эти процессы тщательно регулируются и тонко сбалансированы. Установлено, что повышенная продукция факторов роста или повышенная экспрессия рецепторов, их воспринимающих, способны приводить к повышенному и неконтролируемому клеточному росту.

Гены, кодирующие факторы, способствующие клеточной пролиферации

Гены	Кодируемые продукты
1. Ростовые факторы	
sis	тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)
2. Рецепторы факторов роста	
fms	рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1)
erbB	рецептор эпидермального фактора роста (EGF)
neu	белок (HER2), связанный с EGF- рецептором
erbA	рецептор тиреоидного гормона
3. Трансдукторы	
Srs, abl	тирозинкиназа
Ha-ras	ГТФ-связанные белки с ГТФ-азной активностью
4. Факторы транскрипции	
myc	ДНК-связанные белки
jun	компонент фактора транскрипции AP1
fos	компонент фактора транскрипции AP1

Гены, подавляющие клеточную пролиферацию, опухолесупрессирующие гены

- Вторая категория проонкогенов – антионкогены кодируют белки, подавляющие клеточный рост. Инактивация этих генов приводит к развитию опухоли. К ним относятся гены Rb, p53, DCC, APC, NF1. Например, известно, что инактивация гена Rb приводит к развитию у детей редкого наследственного заболевания, такого, как ретинобластома. Опухоль развивается из предшественников нервных клеток сетчатки. Мутация в гене p53, который кодирует ядерный фосфопротеин, приводит к развитию в 90% случаев мелкоклеточного рака легкого и более чем в 50% случаев рака груди и рака толстой кишки.

Гены, кодирующие продукты, подавляющие клеточную пролиферацию

Гены	Кодируемые продукты
Rb	ингибитор ретинобластомы
p53	ядерный белок, подавляющий образование мелкоклеточного рака легких и толстой кишки
DCC	супрессор карциномы толстой кишки
APC	супрессор аденоматозного полипоза
NF1	супрессор нейрофиброматоза

Гены апоптоза

- Третья категория проонкогенов кодирует белки, регулирующие запрограммированную клеточную смерть (подавляющие или индуцирующие апоптоз). В этой категории генов хорошо изучен ген *bcl-2*. Установлено, что *bcl-2* является важным регулятором продолжительности жизни гемопоэтических клеток, Т- и В-лимфоцитов. Интересно, что вирус Эпштейна-Барр также содержит ген, подобный *bcl-2*, и через инкорпорацию этого гена способен вызывать супрессию апоптоза в инфицированных клетках и тем самым нарушать баланс между процессами естественной гибели клеток и их новообразованием.

Гены	Кодируемые продукты
<i>bcl-2</i>	супрессор апоптоза

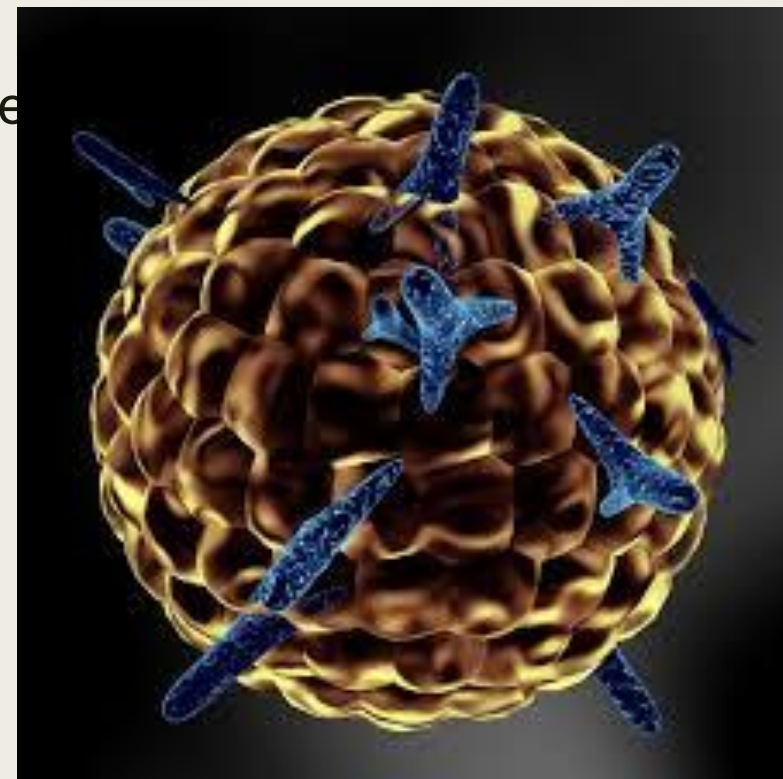
- Также онкогены были выявлены у ряда вирусов. Так, у вируса саркомы Роус был идентифицирован онкоген, названный v-src, который кодирует протеинкиназу 60-кD, которая катализирует присоединение фосфата к остаткам тирозина на белках. При переносе этого онкогена в нормальные клетки последние подвергаются злокачественной трансформации.
- Серией работ показано, что превращение нормальных клеток в опухолевые может происходить в результате хромосомной транслокации.
- Суммируя накопленный к настоящему времени материал, можно заключить, что трансформация нормальных клеток в опухолевые может происходить в результате встраивания вирусных онкогенов в геном клетки, хромосомных транслокаций проонкогенов, что приводит к их активации и трансформации клеточных проонкогенов в онкогены под влиянием химических канцерогенов, физических факторов, вирусной инфекции. Все эти процессы сопровождаются нарушением нормального функционирования генов, которые в нормальных условиях выполняют важные регуляторные функции. В результате изменения функциональной активности генов происходит изменение количества (увеличение или снижение) регуляторных молекул и их активности, что в итоге приводит к расбалансировке между процессами размножения клеток и их гибелью.
- Приведенное заключение подтверждается тем, что во многих опухолевых клетках, в отличие от нормальных, содержатся множественные копии клеточных онкогенов, ответственных за клеточную пролиферацию, что в свою очередь способно приводить к увеличению продукции молекул, усиливающих клеточный рост. Так, во многих раковых клетках выявляется повышенная экспрессия рецепторов к эпидермальному фактору роста, который кодируется геном c-erbB, а при раке груди наблюдается усиленный синтез рецепторов к фактору роста, кодируемого c-neu.

Иммунные реакции на опухоли

- Эксперименты на животных показали, что организм на опухолевые антигены способен развивать как гуморальные, так и клеточные иммунные реакции. При этом следует учитывать, что развитие иммунного ответа происходит только в случае, если опухолевые клетки содержат антигены, чужеродные организму хозяина (например, опухоли-специфические антигены). Достоверно установлено развитие иммунных реакций на вирус-индуцированные опухоли и опухоли, вызванные химическими веществами и облучением. Опухоли, экспрессирующие раковоэмбриональные антигены или опухолиассоциированные белки, которые представлены рецепторными молекулами или факторами роста, как правило, не индуцируют иммунные реакции.
- Основную роль в противоопухолевом иммунитете играют клеточные реакции.
- В эксперименте на животных показано, что опухоли способны индуцировать образование специфических эффекторных Т-киллеров, которые, распознавая опухолевые антигены на клетках, представленные в комплексе с молекулами HLA- 1 класса, вызывают их цитолиз. Лизис опухолевых клеток происходит за счет продукции лимфоцитами перфоринов, фрагментинов и индукции апоптоза через Fas-лиганды. Способность Т-цитотоксических лимфоцитов вызывать разрушение опухолевых клеток также показана в экспериментах *in vitro*

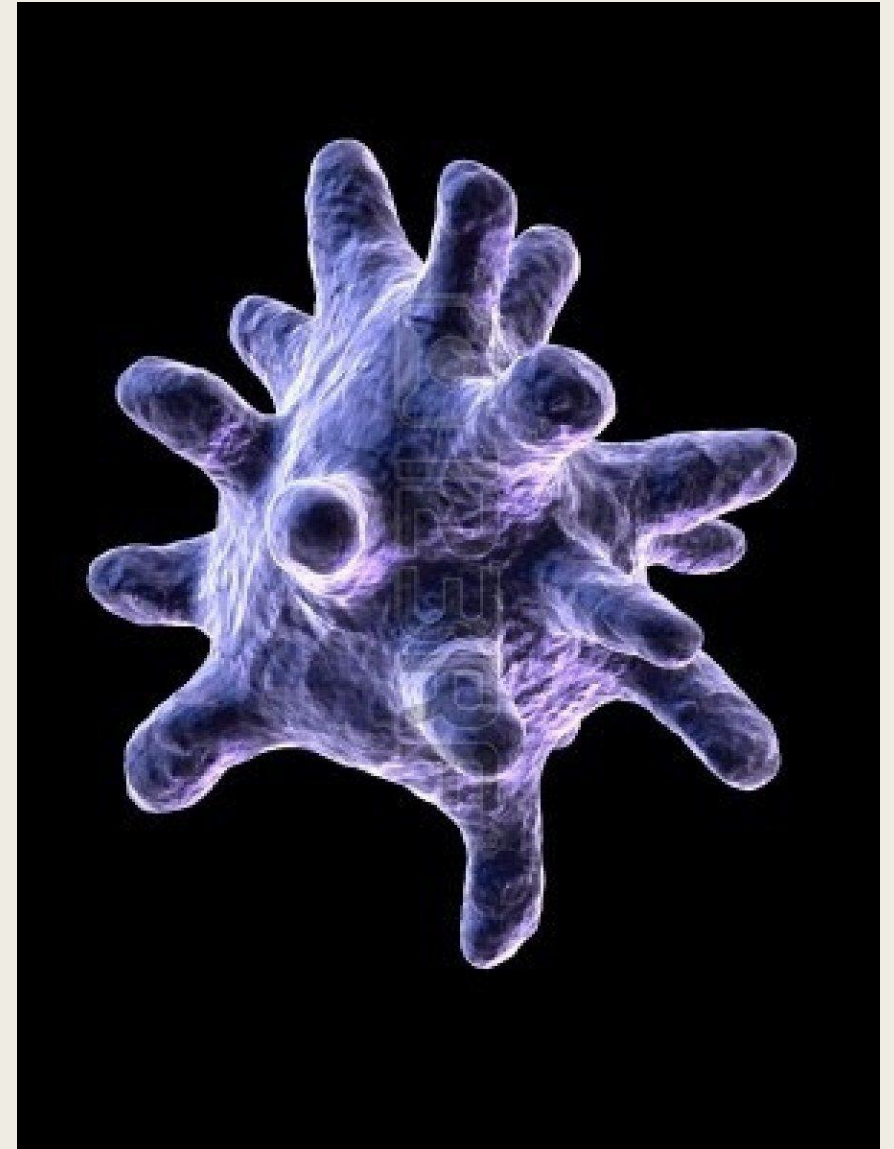
НК – Клетки

- В отличие от Т-цитотоксических лимфоцитов, распознавание НК-клетками опухолевых антигенов не рестриковано антигенами HLA. Их цитотоксическая активность не снижается с уменьшением экспрессии этих молекул. Они способны оказывать как прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки, так и через развитие реакции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ), в которой специфические противоопухолевые антитела своим активным центром соединяются с опухолевой клеткой, а через Fc-фрагмент присоединяют НК-клетку. Механизм цитолиза клеток НК-лимфоцитами аналогичен тому, который используют Т-киллеры.



Макрофаги

- свое цитотоксическое действие на опухоли оказывают через развитие реакции АЗКЦ, либо в процессе прямого контакта с опухолевой клеткой. При этом гибель клеток происходит в результате воздействия на них активных форм кислорода, оксида азота, литических энзимов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО?), который обладает высокой противоопухолевой активностью. Известно, что введение животным с опухолью ФНО? приводит к развитию множественных геморрагий в опухоли и ее некрозу. Действие ФНО? усиливается интерфероном-альфа. В активации макрофагов и концентрировании их вокруг опухоли большую роль играют ИНФ-? и Т-лимфоциты хелперы. Интерферон-гамма также активирует НК-клетки. Важную роль в стимуляции противоопухолевой активности Т-цитотоксических лимфоцитов, макрофагов и НК-клеток играет ИЛ-12.



Гуморальный иммунитет

- Гуморальные иммунные реакции при опухолевом росте могут как способствовать регрессии опухоли, так и стимулировать ее развитие. Установлено, что взаимодействие антител с некоторыми опухолевыми клетками приводит к активации комплемента и лизису опухолевых клеток. Антитела также выступают индукторами реакции антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. Проведенные опыты на инбредных мышах показали, что антительный иммунный ответ может быть более эффективным в защите от химически индуцированных опухолей, чем макрофагальная противоопухолевая активность.
- Вместе с тем, было замечено, что усиление гуморальной иммунной реакции часто способствует росту опухоли. Это отмечалось как при попытках защитить животных от опухолевого роста с помощью активной иммунизации опухолевыми антигенами, так и при пассивной иммунизации животных путем введения специфических антиопухолевых антител
- Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что рост опухоли может происходить:
- 1) либо в результате прорыва иммунной защиты организма, как это справедливо в отношении вирус-индуцированных опухолей;
- 2) либо в результате «иммунной невидимости» опухолевых клеток, как это отмечается при большинстве спонтанных опухолей, которые не несут опухолеспецифических антигенов.

Механизмы уклонения опухоли от иммунной защиты организма

- Ежегодно от рака умирает большое количество людей, что свидетельствует о том, что иммунные реакции на опухолевые клетки часто являются неэффективными
- Вместе с тем, в экспериментах по трансплантации опухолей показано, что иммунные реакции способны эффективно отторгать и элиминировать несколько миллионов раковых клеток. Большое количество раковых клеток способны вызывать «срыв» иммунной реактивности и создавать условия для роста опухоли.
- Для объяснения роста опухолей, несущих чужеродные антигены в условиях нормальной иммунореактивности организма, предложены следующие гипотезы:

1. Гипотеза иммунного усиления

- Согласно гипотезе, появляющиеся в ходе развития опухоли антиопухолевые антитела экранируют опухолевые детерминанты, тем самым защищая опухоль от атаки цитотоксических клеток.

2. Гипотеза иммунной селекции

- Суть гипотезы заключается в том, что в процессе роста опухоли число и плотность опухолевых антигенов сильно варьирует. Опухолевые клетки с большим числом антигена разрушаются механизмами клеточного иммунитета, а опухолевые клетки с низкой плотностью антигена выживают и продолжают пролиферировать. Часто злокачественная трансформация клеток и их рост сопровождаются снижением или полным прекращением экспрессии молекул HLA 1 класса. Известно, что эти структуры представляют опухолевые пептиды, и они играют ведущую роль в генерировании специфических Т-цитотоксических лимфоцитов. Отсутствие молекул HLA на опухолевых клетках является показателем неблагоприятного прогноза.

3. Гипотеза слабой иммуногенности опухолевых антигенов

- Из-за слабой иммуногенности опухолевых антигенов иммунный ответ оказывается недостаточным, чтобы препятствовать росту опухоли и ее метастазированию. Полагают, что причиной низкой иммуногенности опухолей может быть недостаточная (или отсутствие) экспрессии на клетках ко-стимулирующих молекул (например, B7). В условиях отсутствия ко-стимулирующего сигнала антигенная активация клеток приводит к клональной анергии, что может способствовать развитию толерантности к опухоли. Рядом исследований показано, что развитие опухолей сопровождается также генерированием Т-супрессорных клеток.

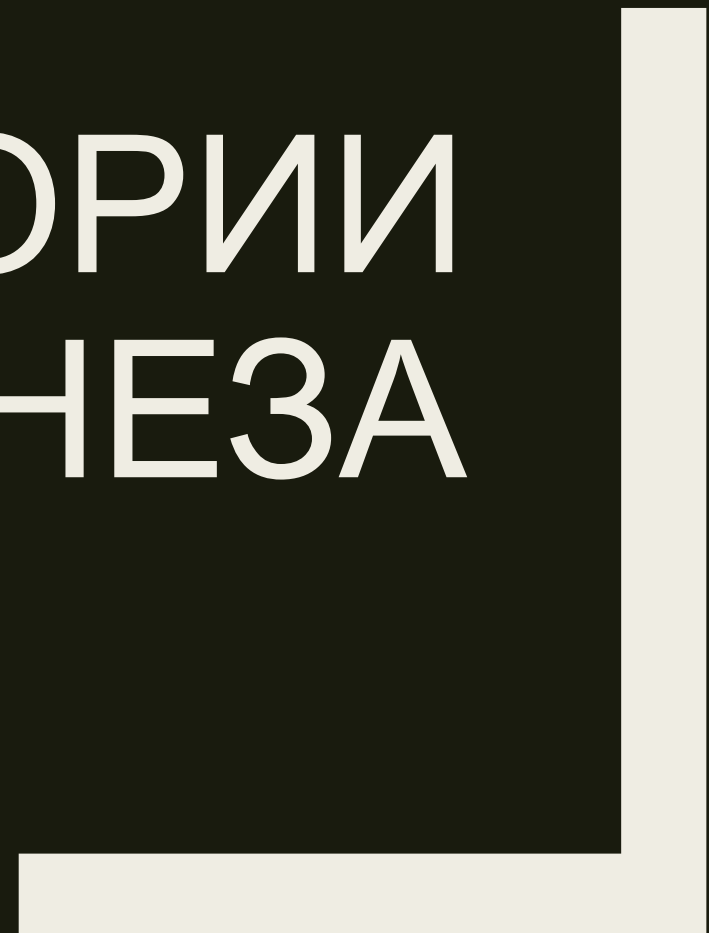
Иммунодиагностика рака

В настоящее время иммунодиагностика опухолей основана на выявлении в сыворотке и жидкостях больного опухолеспецифических антигенов или маркеров опухолевого роста (опухолеассоциированных белков). Для их выявления используется иммуноферментный анализ, метод двойного сэндвича.

Промышленностью производятся следующие тест-системы:

- СЕА; используется для выявления РЭА, положительный тест при карциноме толстой кишки и поджелудочной железы.
- АFР; используется для выявления альфа-фетопротеина, положительный тест при первичном раке печени.
- СА-125; содержит маркер рака яичника.
- СА-15-3; содержит маркер рака молочной железы.
- СА-19-9; содержит маркер рака ЖКТ.
- СА-242; содержит маркер рака поджелудочной железы, толстой и прямой кишки.
- PSA EIA; содержит специфический антиген простаты.
- PSA Free; содержит специфический антиген простаты, используется для определения свободного PSA.
- NSE; содержит маркер мелкоклеточного рака легких.
- UBC; содержит маркер рака мочевого пузыря.
- CASA; содержит маркер рака яичника.
- MSA; содержит маркер рака молочной железы.
- Chromogranin A; содержит маркеры опухолей эндокринного происхождения.
- CD30 (Ki-1 Antigen); используется в диагностике опухолей лимфопролиферативного происхождения.

ТЕОРИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА



Введение

- Теоретические предположения о природе опухолей высказывались давно, но гипотезы, на основании которых могли выполняться научные исследования, появились только в XVIII-XIX вв. с возникновением микроскопии и появлением гистологии. Представления о структуре тканей и возможность изучения их глубоких слоев с помощью лучей Рентгена были также серьезным стимулом для развития онкологии.
- Ранний этап представлений о природе онкологических заболеваний связан с именами Вирхова, Конгейма, Фишера-Вазельса и др.
- На основе большого клинического материала Р. Вирхов (1867) высказал предположение об этиологическом значении повторных механических и химических повреждений для возникновения раковых опухолей.
- Конгейм (1877) высказал предположение о дистопии зародышевых зачатков как причине развития опухолей. По
- теории Фишера-Вазельса (1929) особое значение в процессе онкогенеза придавалось регенерации, которая может спровоцировать трансформацию клеток в опухолевые. Теория химического канцерогенеза подтверждалась клиническими наблюдениями.
- Еще в конце XVIII века П. Потт описал рак мошонки у трубочистов. В 1916 г. опубликованы классические исследования Ямагивы и Ичикавы, показавших возможность получения индуцированных каменноугольным дегтем опухолей животных.



Мутационная теория происхождения рака

- Согласно этой теории рак в организме человека возникает вследствие накопления мутаций в специфических участках клеточной ДНК, которые приводят к образованию дефектных белков.
- Основоположник теории — немецкий биолог Теодор Бовери. Ещё в 1914 году он высказал предположение о том, что нарушения в хромосомах могут привести к возникновению рака. Также в поддержку этой теории выступали следующие учёные: Герман Мюллер, Альфред Кнудсон, Роберт Уэйнберг, Берт Фогельштейн, Эрик Фэрон, которые в разное время на протяжении 1914 – 2003 гг. находили подтверждения, доказательства того факта, что рак является следствием генетических мутаций.

Теория случайных мутаций

- Автор — Лоренс Леб (учёный из Вашингтонского университета).
- Генетики утверждают, что в любой клетке за время её жизни случайная мутация возникает в среднем всего в одном гене. По предположению Лоренса Леба иногда под действием канцерогенов, оксидантов, или же в результате нарушения системы репликации и репарации ДНК частота мутаций резко возрастает. Вывод – рак возникает вследствие огромного числа мутаций — от 10 000 до 100 000 на клетку. Но Лоренс Леб признаёт, что подтвердить или опровергнуть это предположение очень трудно.
- Таким образом, канцерогенез – как следствие возникновения мутаций, обеспечивающих клетке преимущества при делении. Хромосомные перестройки в рамках этой теории рассматриваются лишь как случайный побочный продукт канцерогенеза.

Теория ранней хромосомной нестабильности

- Основоположники - Кристоф Лингаур и Берт Фогельштейн. В 1997 г. они обнаружили, что в злокачественной опухоли прямой кишки очень много клеток с изменённым числом хромосом и выдвинули идею, что ранняя хромосомная нестабильность приводит к появлению мутаций в онкогенах и генах-онкосупрессорах.
- Основная идея теории - нестабильность генома. Этот генетический фактор вместе с давлением естественного отбора может привести к появлению доброкачественной опухоли, которая иногда трансформируется в злокачественную опухоль, дающую метастазы.

Теория анеуплоидии

- Автор — Питер Дюсберг (учёный из Калифорнийского университета в Беркли) создал теорию, согласно которой рак является следствием исключительно анеуплоидии, а мутации в специфических генах не играют абсолютно никакой роли в канцерогенезе.
- Анеуплоидия — изменения, вследствие которых клетки содержат число хромосом, не кратное основному набору хромосом. В последнее время под анеуплоидией понимают также укорочение и удлинение хромосом, перемещение их крупных участков (транслокации).
- Большинство анеуплоидных клеток сразу же погибают, но у немногих выживших доза тысяч генов оказывается не такой, как у нормальных клеток. Слаженная команда ферментов, обеспечивающих синтез ДНК и её целостность, распадается, в двойной спирали появляются разрывы, ещё больше дестабилизирующие геном. Чем выше степень анеуплоидии, тем нестабильнее клетка и тем больше вероятность того, что появится клетка, способная расти где угодно.
- Гипотеза изначальной анеуплоидии в этой теории полагает, что зарождение и рост опухоли в большей степени связаны с ошибками в распределении хромосом, чем с возникновением в них мутаций.

Теория эмбриональных клеток

В разные годы разные учёные выдвигали гипотезы насчёт развития рака из эмбриональных клеток.

- В 1875 году Конгейм (J.Cohnheim) высказал гипотезу о том, что раковые опухоли развиваются из эмбриональных клеток, оказавшихся ненужными в процессе эмбрионального развития.
- В 1911 году Рипперт (V.Rippert) предположил, что измененная окружающая среда позволяет эмбриональным клеткам ускользать от контроля со стороны организма над их размножением.
- В 1921 году Роттер (W.Rotter) высказал предположение о том, что примитивные зародышевые клетки «поселяются» в других органах в процессе развития организма.

Тканевая теория онкогенеза

- Одним из авторов тканевой теории онкогенеза можно по праву назвать Ю.М. Васильева.
- Причиной появления раковых клеток по этой теории является нарушение тканевой системы контроля пролиферации клоногенных клеток, обладающих активизированными онкогенами.
- Основным фактом, который подтверждает механизм, основанный на нарушении тканевого гомеостаза, является способность опухолевых клеток нормализоваться при дифференцировке. Лабораторные исследования на мышах показали, что даже клетки с хромосомными нарушениями при дифференцировке нормализуются.
- В своих работах Ю.М.Васильев исследует обратимость трансформации на молекулярно-генетическом уровне. Делая заключение, Ю.М.Васильев (1986) пишет: «Таким образом, между нормальным и трансформированным фенотипом клетки возможны обратимые переходы, вызываемые внешними факторами. Достижения последних лет привели к появлению принципиально новых взглядов на механизм автономии опухолевых клеток. Теперь известно, что такая независимость возникает не как следствие необратимой утраты клеткой способности реагировать на воздействие внешней среды, но как результат чрезмерной стимуляции клетки эндогенными онкобелками, имитирующими один из нормальных типов клеточной реакции, а именно реакции мембраны на молекулы - лиганды, не связанной с субстратом».
- При повышенном режиме пролиферации нарушение структуры тканевого гомеостаза определяет сдвиг в сторону эмбрионализации, что меняет соотношение между стимуляторами и ингибиторами митоза, в результате возникает «сверхстимуляция». Таким образом в тканевой модели связываются канцерогенный профиль, режим пролиферации, степень омоложения, искажение структуры и функции гомеостаза, а также неконтролируемый рост клоногенных клеток. В конечном итоге это может привести к злокачественным новообразованиям – раковым клеткам.

Теория Выпадения

- при малигнизации из клетки исчезают белки, необходимые для регулирования клеточной жизнедеятельности. При действии вирусов, вероятнее всего, происходит направленное изменение наследственных свойств под влиянием нуклеиновой кислоты вируса; о прямом характере действия вирусов свидетельствуют опыты по трансформации опухолеродными вирусами клеток в тканевых культурах. Предполагают, что вирус может изменять наследственность клетки, включаясь в ее генетический аппарат (включение вируса в геном). Однако доказательства того, что такое включение действительно имеет место при малигнизации, пока недостаточны.

Вывод

- Общепринятой теории этиологии и патогенеза опухолей пока не существует. Сторонники полиэтиологических представлений считают, что каждый из рассмотренных канцерогенных факторов (физические, химические, биологические) может являться причиной малигнизации клетки. Напротив, согласно вирусной теории, непосредственной причиной малигнизации клетки всегда является действие опухолеродных вирусов, тогда как физические и химические агенты сами по себе малигнизации не вызывают, а лишь активируют вирусы, содержащиеся в клетке или в организме в латентном состоянии, и создают благоприятные условия для проявления их действия.

Использованная литература

- <http://podskazok.net>
- «Справочник по онкологии»
- Под редакцией доктора медицинских наук Б. Е. Петерсона.
- Издательство «Медицина», Москва, 1964 г.
- OCR Wincancer.Ru
- <http://immuninfo.ru/>
- <http://neurovita.ru>