

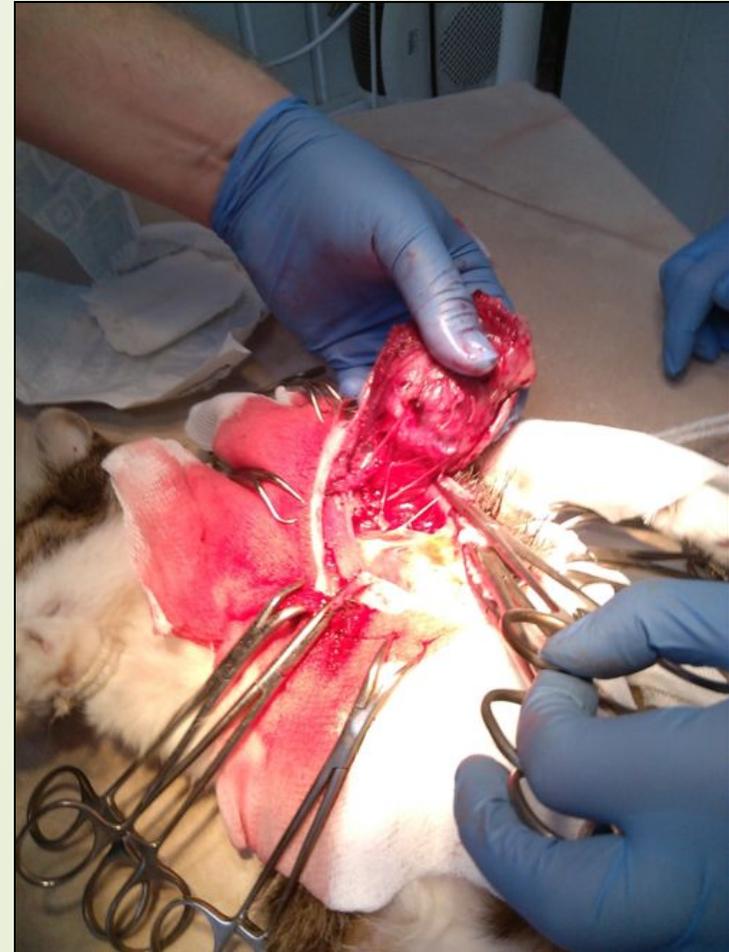


Молекулярные основы рака

Ассистент кафедры общей и клинической биохимии №2

Вакуленко Майя Юрьевна.

CANCER



Что такое рак?

▣ **РАК** – это группа заболеваний, обусловленных бесконтрольным размножением одной или нескольких клеток, которые, умножаясь в числе, занимают все большее пространство и образуют опухоль. Эти заболевания называют онкологическими, а их изучением занимается медико-биологическая наука – онкология (от греч. *ónkos* – опухоль). Опухоли, или новообразования, бывают **доброкачественными** и **злокачественными**. Доброкачественные опухоли обычно растут медленно и не распространяются на другие органы. Злокачественные же растут быстрее и, инфильтрируя соседние ткани, разрушают их; кроме того, они способны образовывать метастазы, т.е. распространяться по кровеносным или лимфатическим сосудам в отдалённые части тела, где возникают новые точки опухолевого роста.



Отличия доброкачественных и злокачественных опухолей

- **Доброкачественные опухоли**
 - Клетки повторяют клетки ткани, из которой развилась опухоль
 - Рост экспансивный
 - Не дают метастазов
 - Практически не дают рецидивов
 - Не оказывают влияния на общее состояние (за исключением редких форм)
- **Злокачественные опухоли**
 - Атипия и полиморфизм клеток
 - Рост инфильтрирующий
 - Склонны к метастазированию
 - Склонны к рецидивированию
 - Вызывают интоксикацию, кахексию

Основные проблемы онкологии.

На сегодняшний день 30-50 миллионов больных раком в мире. Каждый пятый мужчина и каждая шестая женщина заболеют раком на каком-либо этапе жизни. Об этом сообщают из Всемирной организации здравоохранения, исходя из показателей 2018 года. Вероятность рака увеличивается с возрастом.

- 1- диагностировать.
- 2- вылечить.

По статистике в развитых странах мира заболеваемость в несколько раз выше, чем в развивающихся, но это связано с лучшей диагностикой и большей продолжительностью жизни в развитых странах.

Рак это не приговор!!!

Успехи в медицине позволяют продлить жизнь многих людей с онкологическими заболеваниями, но для этого необходимо диагностировать рак на ранних стадиях.

5 СТРАН

С НАИБОЛЬШИМ ЧИСЛОМ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1. Дания

338,1 на 100 тысяч человек

2. Франция 324,6

3. Австралия 323,0

4. Бельгия 321,1

5. Норвегия 318,3



Что вызывает развитие раковых опухолей. Канцерогены.

- Этиологические факторы способные вызвать развитие опухоли называются **канцерогенными**. Выделяют три основные группы канцерогенных факторов – химические, физические и вирусные.
- **Вирусно-генетическая теория канцерогенеза.** Основоположником вирусной теории возникновения рака является выдающийся русский учёный Л.А. Зильбер (1968). Который доказал, что ряд опухолей развиваются в организмах поражённых определёнными вирусными инфекциями. Такие вирусы стали называть онкогенными. Папиллома вирус, герпес вирус, вирус гепатитов, СПИД.
- **Физический канцерогенез.** К физическим канцерогенам относятся три группы факторов: ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация и радиоактивные вещества. Ультрафиолетовое излучение или солнечная радиация является одним из самых признанных канцерогенных факторов.



Что вызывает развитие раковых опухолей. Канцерогены.

- **Химический канцерогенез.** Впервые теория химического канцерогенеза была предложена J. Hill, который описал развитие полипоза слизистой оболочки носа у людей вдыхающих лекарственные препараты и P. Pott., который описал рак мошонки у трубочистов (Percival Pott, 1775). В дальнейшем были описаны тысячи различных химических канцерогенов, но только 20 из них были официально признаны как вещества достоверно вызывающие канцерогенез у животных.
- В настоящее время доказано, канцерогенное действие радиации может суммироваться с другими канцерогенными агентами – химическими и вирусными. Кроме того радиация может активировать вирусы, например вирус миелоидной лейкемии мышей. Подводя итог нужно заметить, что физические канцерогены, как и химические реализуют своё канцерогенное действие через повреждение ДНК генома клеток.

Классификация канцерогенов

Канцерогенные вещества, в зависимости от их способности взаимодействовать с ДНК, подразделяют на две группы:

- **Генотоксические** соединения, способные вызывать мутации в геноме клетки (полициклические ароматические углеводороды, ароматические амины, нитрозосоединения и др.);
- **Эпигенетические** канцерогенные вещества; они не дают положительных результатов в тестах на мутагенность, но их введение вызывает развитие опухолей (хлорорганические соединения, иммунодепрессанты и др.).

По происхождению канцерогены могут быть:

- **Экзогенные** – включают в себя продукты курения табака, выхлопы двигателей внутреннего сгорания, дым промышленных предприятий и отопительных систем, микотоксины в пищевых продуктах и др.
- **Эндогенные** – холестерин, желчные кислоты, пероксиды липидов. Также к этой категории относятся некоторые гормоны. В частности, избыток эстрогенов у женщин способен приводить к появлению рака молочных желез, матки и яичников, а слишком высокое содержание андрогенов (например, у спортсменов, использующих тестостерон для увеличения мышечной массы) приводит к раку яичек. Их накоплению в организме могут способствовать некоторые заболевания, а также хронические состояния гипоксии.

По характеру действия канцерогены разделяются на три группы:

- **Местного действия** – полициклические ароматические углеводороды, которые часто вызывают рост опухоли в местах частого соприкосновения с кожей. Также местно воздействуют некоторые физические канцерогены, например, большие дозы ультрафиолетового излучения. Кстати, солнечный свет, являющийся основным источником ультрафиолета для человека, наиболее опасен в весеннее время года. После зимы в коже сокращается содержание меланина, защищающего кожу от слишком сильного облучения, поэтому интенсивный загар может привести к появлению опухолей.
- **Органотропные** (поражают определенные органы); например, асбест является опасным канцерогеном, вызывающим у людей и животных злокачественную опухоль плевры – мезотелиому.
- **Множественного действия** (вызывают опухоли в разных органах): сюда относится широкий спектр канцерогенов производственного и бытового происхождения

Лженаука.

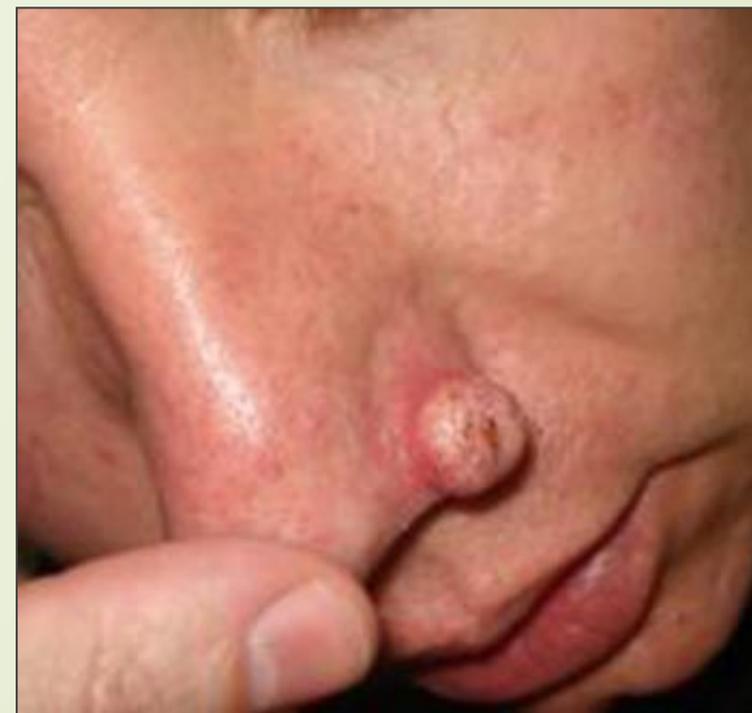
Из истории эпидемиологических исследований: факторы риска для возникновения рака (Jenks S., Nancy Volkers N. Razors and refrigerators and reindeer — Oh My! //J. Natl. Cancer Inst., 1992. — Vol. 84. — No. 24. — P.1863)

- **Электробритвы**
- **Холодильники**
- **Флуоресцентные светильники**
- **ЛЭП – линии электропередач**
- **Аллергия**
- **Содержание певчих птиц**
- **Хот-доги**
- **Разведение северных оленей**
- **Профессия – официант**
- **Высокий рост**
- **Малый рост**
- **И, конечно, мобильные телефоны!**

Обширный перечень зачастую курьезных медицинских заблуждений о разнообразных факторах риска, оказавшихся несостоятельными, приведен в работе:

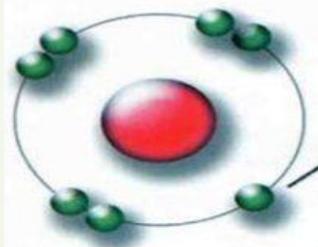
Buchanan A.V., Weiss K.M., Fullerton S.M. Dissecting complex disease: the quest for the Philosopher's Stone? *International Journal of Epidemiology* 2006. — Vol. 35. — P. 562–571.

Лженаука.



ВСЕ МНОГОЧИСЛЕННЫЕ КАНЦЕРОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ВЕДУ К ОДИМ И ТЕМ ЖЕ ИЗМЕНЕНИЯ НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ!

Теория свободных радикалов

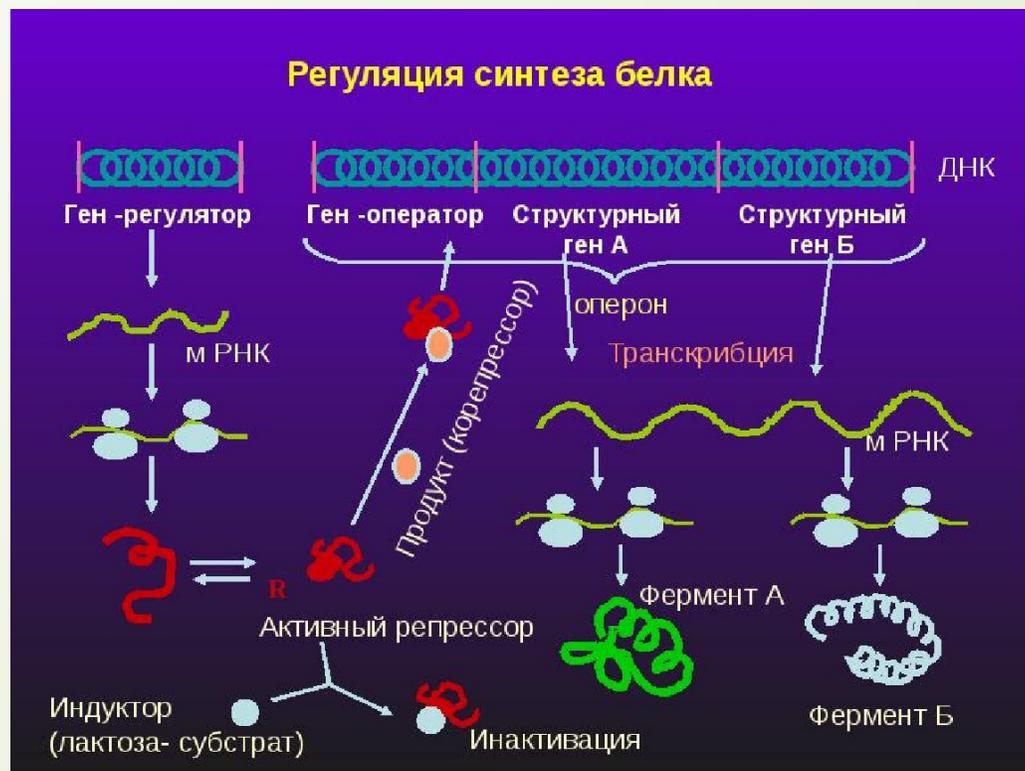


Свободный радикал

Атом имеет один
неспаренный электрон



Регуляция работы генов и синтеза белков.



□ Рак это мультифакторное заболевание.



Молекулярные основы рака

- Специфические онкогены
- Супрессоры опухоли
- Регуляторы апоптоза и репарации ДНК
- Пролиферативный индекс
- Молекулярная адгезия



Теория канцерогенеза

Протоонкогены онкогены антионкогены

- 1. Онкогены-продукция онкобелков, ответственных за малигнизацию клетки.
- 2. Гены роста и пролиферации клеток.
- 3. Антионкогены -потеря функции.
- 4. Гены, отвечающие за программированную смерть клетки
(отменяющие программированную смерть или потеря функций генов запускающих апоптоз).



В геноме человека предполагается наличие около 100 протоонкогенов, выполняющих следующие функции:

- 1) кодирование ростовых факторов, их рецепторов и пострецепторных передатчиков;
- 2) кодирование блокаторов запрограммированной гибели клеток, контактного ингибирования пролиферации.

Трансформация протоонкогенов в онкогены приводит к их экспрессии и синтезу онкобелков. При этом онкобелки продуцируются перманентно в увеличенном количестве или в качественно измененном состоянии.

Протоонкогены и онкогены

Протоонкогены это обычные гены, кодирующие белки, которые регулируют клеточный рост и дифференцировку, например, циклин-зависимые киназы а так же белки, косвенно участвующие в регуляции клеточного цикла, например, белки рецепторы на поверхности мембраны.

SATB1 - глобальный организатор хроматина и фактор транскрипции, один из ключевых факторов возникновения и развития рака груди у женщин. Повышенная экспрессия SATB1 в человеческой медицине связана с неблагоприятным прогнозом течения болезни.

ERBB2- Протоонкоген HER-2 (ERBB2) кодирует трансмембранную рецепторную протеинкиназу, которая является рецептором эпидермального фактора роста. В 25% рака груди у женщин наблюдается повышенная экспрессия ERBB2 и это связано с неблагоприятным прогнозом течения болезни.



Протоонкогены и онкогены

Активность рецептора эстрогена Возможно, излишняя стимуляция эстрогеном этих рецепторов или нарушения структуры белков, входящих в состав рецептора, влияют на рост и клинические проявления рака молочной железы у собак. Общепризнанное предположение о том, что стероидные рецепторы влияют на возникновение рака молочной железы у собак основано на том, что у стерилизованных и молодых сук рак молочной железы встречается крайне редко. Однако, некоторые исследования показали, что с увеличением стадии злокачественности рака уменьшается экспрессия рецепторов эстрогена, по сравнению со здоровой тканью, так что, развитие раковой опухоли может сопровождаться возрастанием резистентности к пролиферативной стимуляции. Поэтому, поведение стероидных рецепторов при появлении и развитии рака молочной железы у собак не может быть использовано как независимый фактор диагностики и мониторинга онкологии молочной железы.



Факторы роста опухоли

Факторы роста опухоли – это группа веществ полипептидной природы, которые регулируют рост опухоли. Действие данных факторов можно сравнить с работой гормонов. В отличие от гормонов, факторы роста, как правило, продуцируются неспециализированными клетками, находящимися во всех тканях, и обладают эндокринным, паракринным и аутокринным действием. **IGF1 и IGF2, EGFR1, PCNA, Ki67.**

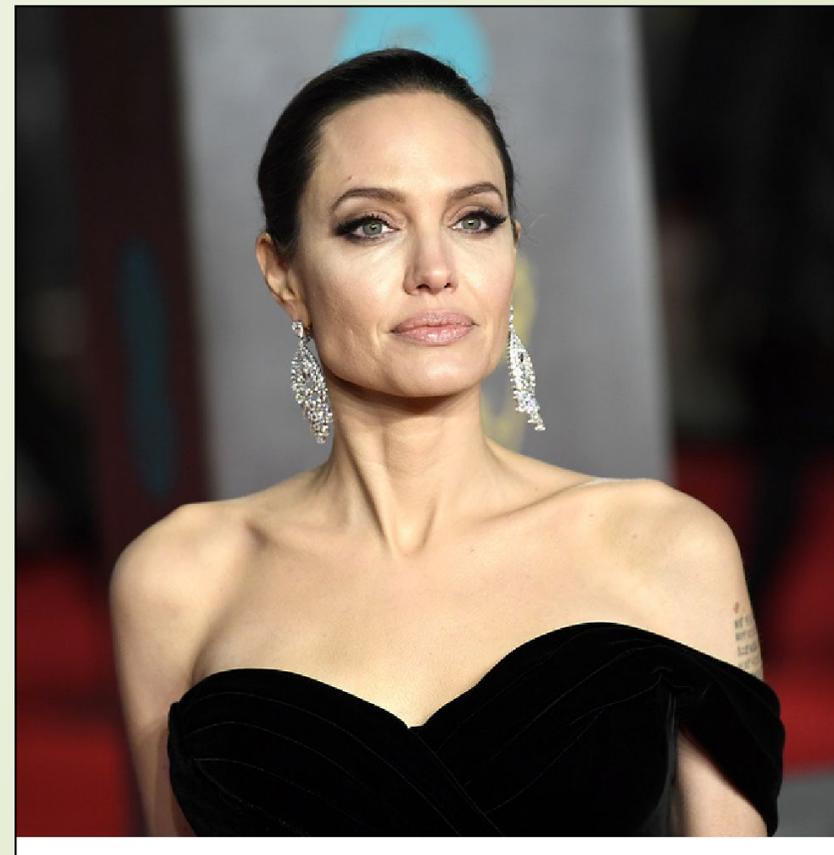
EGFR1 - Эпидермальный фактор роста широко применяется в онкологии, прежде всего для оценки эффективности противораковой терапии.

IGF1 и IGF2 - Инсулиноподобный фактор роста, это белок по структуре и функциям похожий на инсулин. В его функции входит эндокринная, аутокринная и паракринная регуляция процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма.

PCNA - находится в ядре, является кофактором ДНК полимеразы, увеличивает ДНК репликацию. Кроме того, PCNA играет роль в ДНК репарации и ингибировании апоптоза путем регулирования стабильности тирозин киназы.

Супрессоры опухоли

гены **BRCA1** и **BRCA2** кодируют ферменты необходимые для репарационных процессов в клетке и регуляции клеточного цикла, при накоплении большого количества числа повреждений ДНК. Поэтому, уровень экспрессии генов BRCA1 и BRCA2 является важным фактором для предотвращения онкогенеза и клетки с высокой экспрессией BRCA1 и BRCA2 проявляют более высокую устойчивость к агентам которые вызывают разрушение ДНК.





Супрессоры опухоли

Аптапоз. Маркеры аптаптоза p53.

Супрессор опухоли **p53** является транскрипционным фактором регуляции клеточного цикла. P53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, соответственно ген TP53 является антионкогеном. P53 активируется после идентификации повреждения ДНК и индуцирует остановку клеточного цикла и репликацию ДНК. Если повреждения ДНК слишком серьезные, запускается процесс аптаптоза в обратном случае запускается процесс репарации. Так как процессы репарации запускаются после обнаружения геномной нестабильности, причины которой нам не известны, это может быть и гипоксия, и репликационный стресс, вызванный нарушениями клеточного деления, или просто накопление мутаций, экспрессия p53 может рассматриваться, как подходящий параметр оценки степени повреждения ДНК.

(Аптаптоз это -регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.)

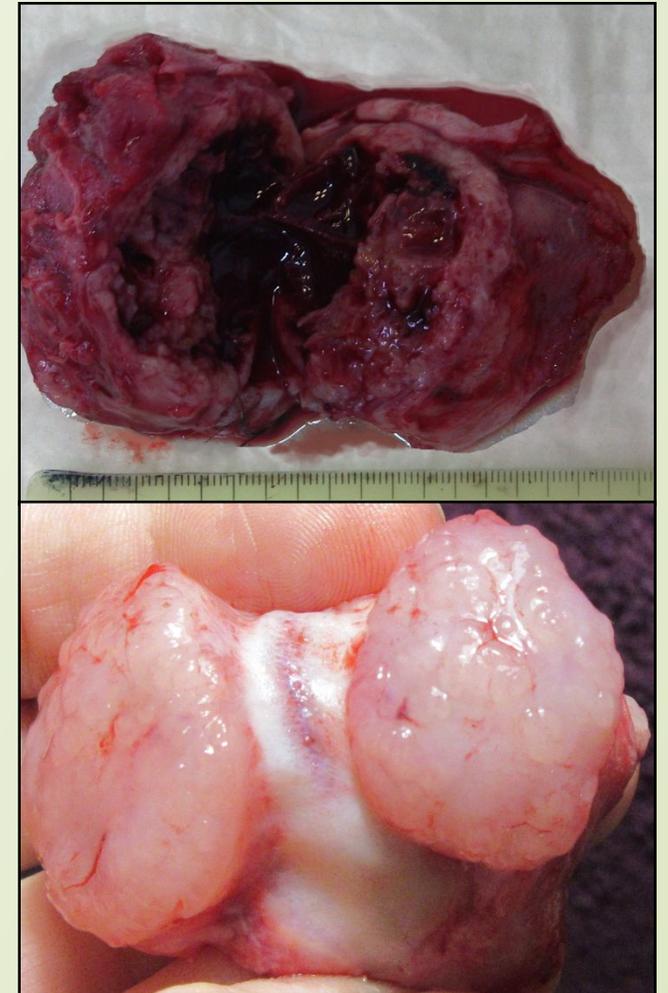


Межклеточные взаимодействия. Белки коннексины.

- Существенный вклад в канцерогенез вносят и нарушения межклеточных взаимодействий. Контактруя между собой, клетки получают разнообразную сигнальную информацию, опосредованно влияющую на практически все аспекты их жизнедеятельности. Адгезивные соединения, десмосомы и плотные контакты - имеют выраженную структурно-механическую функцию, объединяя клетки в ткань. Щелевые контакты напрямую соединяющие цитоплазмы клеток, обеспечивают непосредственный обмен метаболитами и сигнальными молекулами между клетками в пределах данной ткани.
- Основными белками щелевых контактов являются коннектины.
- нарушение функции щелевых контактов существенно влияет на клеточную пролиферацию и дифференцировку.

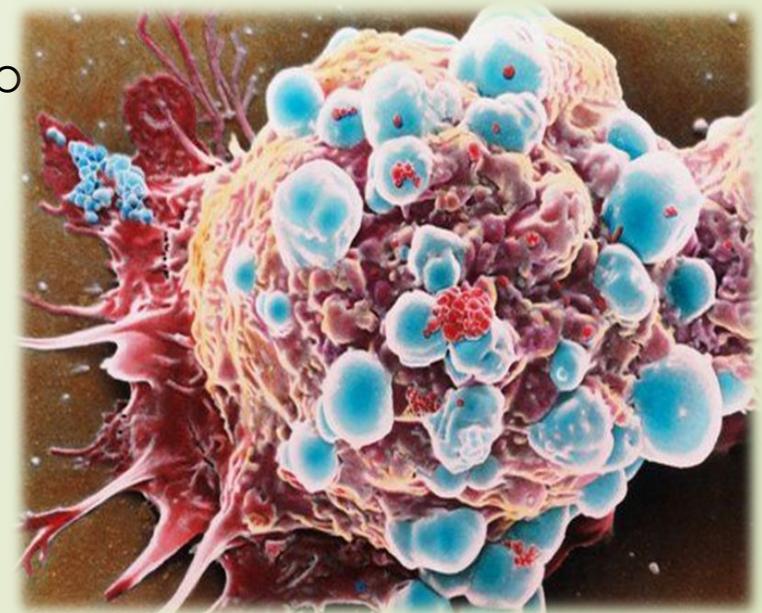
Ангиогенез. Применение иммуногистохимических маркеров эндотелия сосудов (CD34 и CD31) для оценки агрессивности опухоли.

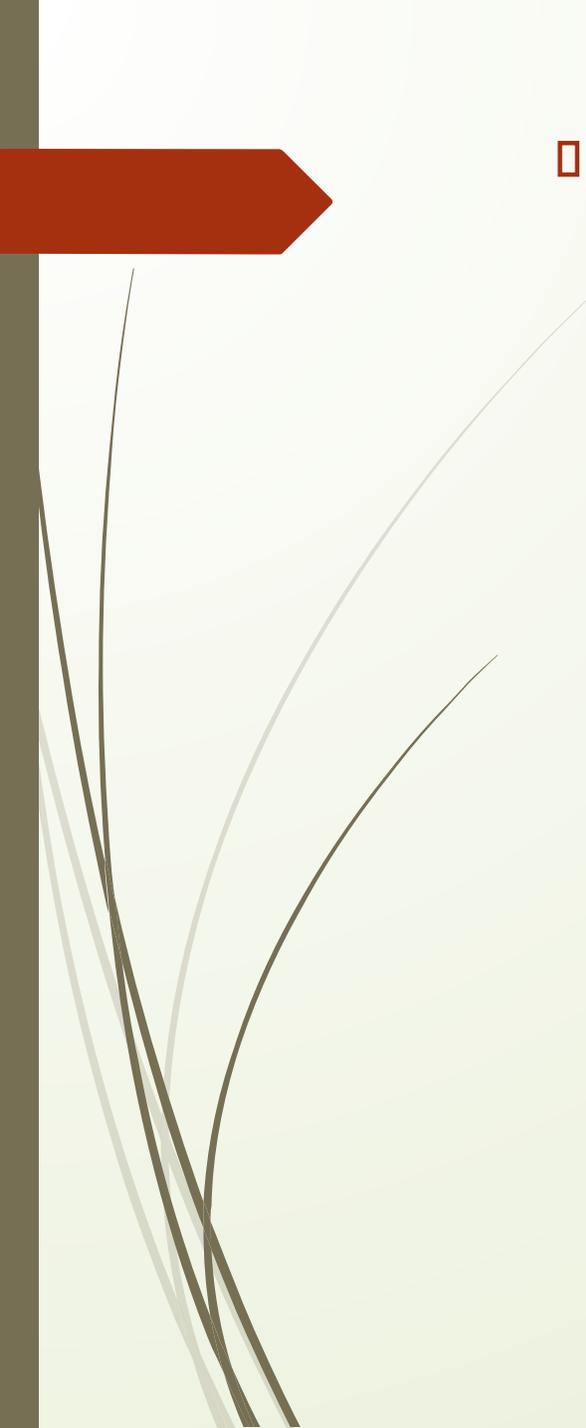
- Ангиогенез — процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани, в ходе которого происходит реорганизация первичной капиллярной сети, которая сокращается до более простой и четкой системы капилляров, артерий и вен. В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации повреждённых тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления, образовании рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма.
- В опухолевых же тканях, особенно в тканях злокачественных опухолей, ангиогенез протекает постоянно и очень интенсивно. Это является одной из причин быстрого роста злокачественных опухолей, поскольку они очень хорошо кровоснабжаются и получают значительные количества питательных веществ, лишая их здоровые ткани организма. Кроме того, усиленный ангиогенез в опухоли является одним из механизмов её быстрого метастазирования, так как опухолевые клетки имеют свойство метастазировать по ходу кровеносных сосудов с током крови.
- Усиленный ангиогенез в опухолевых тканях сделал возможным создание противоопухолевого лекарства, активируемое под действием тимидинфосфорилазы (опухолевого ангиогенного фактора), Лекарственные средства, подавляющие злокачественный ангиогенез, преимущественно имеют своей мишенью факторы роста эндотелия сосудов и их рецепторы.



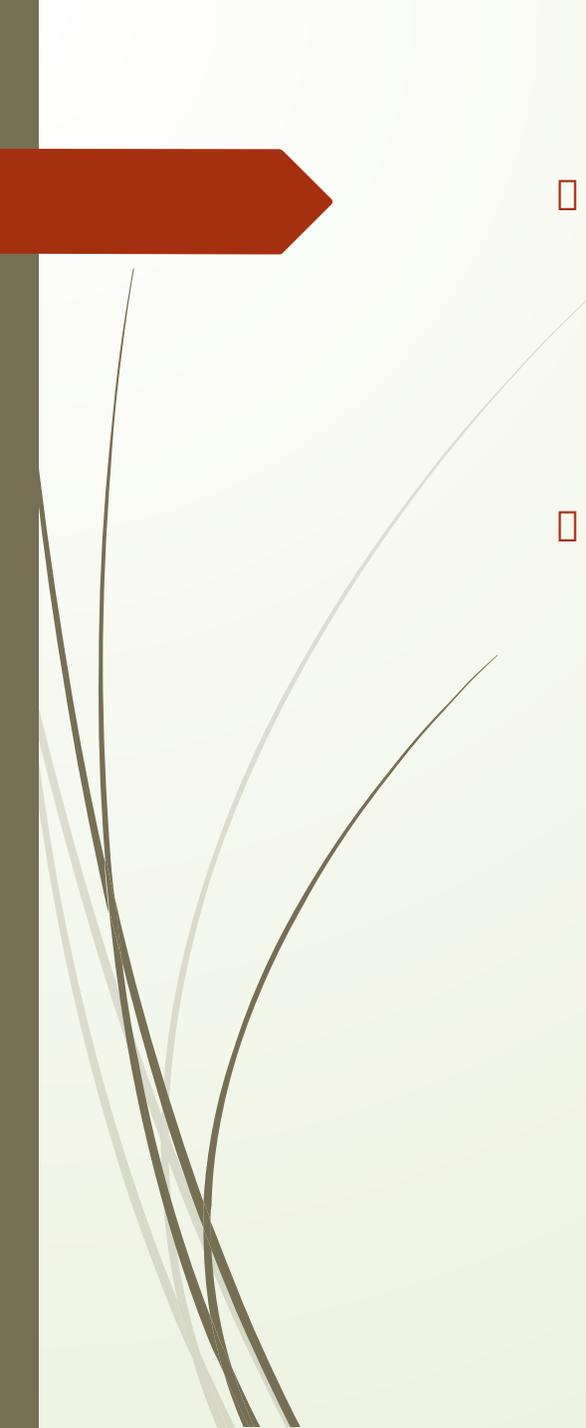
Онкомаркеры.

Онкомаркеры представляют собой группу органических химических веществ, образующихся в организме человека, содержание которых увеличивается при росте и метастазировании злокачественных опухолей, при прогрессировании доброкачественных новообразований, а также при некоторых воспалительных заболеваниях. Поскольку повышение концентрации онкомаркеров в крови происходит при росте злокачественных и доброкачественных опухолей, определение концентраций данных веществ производится с целью диагностики новообразований, а также контроля эффективности проводимой противоопухолевой терапии (химиотерапии, лучевой терапии и т.д.). Таким образом, онкомаркеры – это вещества, по увеличению концентрации которых можно выявить злокачественные опухоли на ранних стадиях.





▣ **Онкомаркеры** – это название целой группы биомолекул, которые имеют различную природу и происхождение, но объединены одним общим свойством – их концентрация в крови повышается при развитии в организме человека злокачественных или доброкачественных опухолей. В этом смысле онкомаркеры представляют собой совокупность показателей со специфичностью к опухолям. То есть онкомаркеры – это лабораторные показатели роста опухолей в различных органах и тканях организма человека. Помимо онкомаркеров, в лабораторной диагностике существуют также маркеры заболеваний различных органов, например, маркеры гепатитов (активность АсАТ, АлАТ, ЩФ, уровень билирубина и т.д.), панкреатитов (активность альфа-амилазы в крови и моче) и т.д. В принципе, все показатели лабораторных анализов являются маркерами каких-либо заболеваний или состояний. Причем для отнесения вещества к маркеру какого-либо заболевания необходимо, чтобы именно его концентрация изменялась при определенной патологии. Например, для отнесения показателей к маркерам заболеваний печени, нужно чтобы концентрации веществ уменьшались или увеличивались именно при печеночной патологии.

- 
- То же самое справедливо и в отношении онкомаркеров. То есть, для отнесения того или иного вещества к онкомаркерам, его концентрация должна повышаться при развитии новообразований в каком-либо органе и ткани организма человека. Таким образом, можно сказать, что онкомаркеры – это вещества, уровень содержания которых в крови позволяет выявлять злокачественные опухоли различной локализации.
 - Назначение определения концентрации онкомаркеров точно такое же, как и маркеров других заболеваний, а именно – выявление и подтверждение патологии. **В настоящее время известно более 200 онкомаркеров, но в клинической лабораторной диагностике проводится определение только 15 – 20 показателей**, поскольку именно они обладают диагностической ценностью. Остальные онкомаркеры не обладают диагностической ценностью – они недостаточно специфичны, то есть их концентрация изменяется не только при наличии очага опухолевого роста в организме, но и при многих других состояниях или заболеваниях. В зависимости от происхождения и структуры онкомаркеры могут представлять собой антигены опухолевых клеток, антитела к опухолевым клеткам, белки плазмы крови, продукты распада опухоли, ферменты или вещества, образующиеся в процессе обмена веществ в новообразовании. Онкомаркеры могут отличаться от веществ, вырабатываемых нормальными клетками. Качественно отличающиеся онкомаркеры называют опухолеспецифическими, поскольку они продуцируются опухолью и представляют собой соединения, которые в норме отсутствуют в организме.



□ Количественно отличающиеся онкомаркеры (например, альфа-фетопротеин, хорионический гонадотропин и др.) только ассоциированы с опухолями, поскольку данные вещества и в норме имеются в крови, но на некоем базовом уровне, а при наличии новообразований их концентрация резко повышается. Помимо различий в структуре и происхождении (которые имеют небольшое практическое значение), онкомаркеры также отличаются друг от друга специфичностью. То есть различные онкомаркеры свидетельствуют о развитии разных видов опухолей той или иной локализации. Например, онкомаркер ПСА свидетельствует о развитии рака простаты, СА 15-3 – о раке молочной железы, и т.д. Это означает, что специфичность онкомаркеров к определенным видам и локализациям новообразований обладает очень важным практическим значением, поскольку позволяет врачам примерно определить и вид опухоли, и то, какой орган оказался пораженным. К сожалению, в настоящее время нет ни одного онкомаркера со 100% специфичностью к органу, а это означает, что один и тот же показатель может свидетельствовать о наличии опухоли в нескольких органах или тканях. Например, повышение уровня онкомаркера СА-125 может наблюдаться при раке яичников, молочных желез или бронхов. Соответственно, этот показатель может быть повышен при раке любого из этих органов. Но все же среди онкомаркеров имеется определенная органоспецифичность, что позволяет хотя бы очерчивать круг возможно пораженных опухолью органов, а не искать новообразование во всех тканях организма. Соответственно, после выявления повышенного уровня какого-либо онкомаркера для детализации локализации опухоли следует воспользоваться другими методами, позволяющими оценить состояние "подозрительных" органов.

Примеры онкомаркеров

ОНКОМАРКЁРЫ

№	Название	Стоимость
Онкомаркёры		
92	<u>Альфа-фетопротеин (АФП)</u>	430 +
103	<u>ПСА общий (Простатический специфический антиген общий)</u>	470 +
104	<u>ПСА свободный (Простатический специфический антиген свободный)</u>	470 +
141	<u>Раково-эмбриональный антиген (РЭА)</u>	580 +
142	<u>Са 15-3 (Углеводный антиген 15-3)</u>	640 +
143	<u>Са-125 (Углеводный антиген 125)</u>	590 +
144	<u>Са 19-9 (Углеводный антиген 19-9)</u>	640 +
225	<u>Бета-2-микроглобулин (в моче)</u>	810 +
166	<u>Са 72-4 (Углеводный антиген 72-4)</u>	900 +



Определение уровня онкомаркеров в современной медицинской практике используется для решения следующих диагностических задач.

- **Мониторинг эффективности лечения опухоли.** Это означает, что, в первую очередь, концентрация онкомаркеров позволяет оценить эффективность проводимой терапии опухолей. И если лечение неэффективно, то схему терапии можно своевременно заменить другой.
- **Отслеживание рецидивов и метастазирования ранее пролеченной опухоли.** После произведенного лечения периодическое определение уровней онкомаркеров позволяет отслеживать рецидивирование или метастазирование. То есть если после лечения уровень онкомаркеров начинает расти, значит у человека рецидив, опухоль снова начала расти, и в ходе прошлого курса терапии не удалось уничтожить все опухолевые клетки. В этом случае определение онкомаркеров позволяет начать лечение на ранних этапах, не дожидаясь, пока опухоль снова вырастет до больших размеров, при которых ее можно будет выявить другими методами диагностики.
- **Решение вопроса о необходимости применения радио-, химио- и гормональной терапии опухоли.** Уровень онкомаркеров позволяет оценить степень поражения органов, агрессивность роста опухоли и эффективность уже проведенного лечения. На основании этих данных врач-онколог назначит оптимальную схему лечения, которая с наибольшей вероятностью приведет к излечению опухоли. Например, если уровень маркеров слишком высок, хотя опухоль имеет небольшие размеры, то в такой ситуации имеет место очень агрессивный рост, при котором высока вероятность метастазов. Обычно в таких случаях для повышения вероятности полного излечения перед операцией проводят курсы радио- или химиотерапии, чтобы уменьшить риск разнесения опухолевых клеток с кровью во время оперативного удаления опухоли.



00:09 27/09/2014



Дмитрий Писаренко



По капле крови. Новый прибор диагностирует рак на ранней стадии



Статья из газеты: Еженедельник "Аргументы и Факты" № 39 24/09/2014

Экспресс-диагностика на дому - направление медицины, над которым бьются в лучших лабораториях мира. В том числе и в российских.

Shutterstock.com



Учёные стремятся придумать всё новые и как можно более «быстрые» способы постановки диагнозов. Это касается в том числе и онкологических заболеваний. Ведь на данный момент самым точным методом диагностики рака является биопсия - забор образцов ткани с их последующим анализом. Процедура длительная и сложная, затратная и по деньгам, и по времени.