



Цель:
Изучить этиологию и патогенез
опухолевого роста:

План лекции

- 1. Опухоли, определение понятия, общая характеристика. Доброкачественные и злокачественные опухоли. Сходство и различие.**
- 2. Этиология опухолей. Роль химических, физических, биологических канцерогенов в возникновении опухолей.**
- 3. Роль нервной, эндокринной, иммунной систем в возникновении опухолей. Роль наследственности в возникновении опухолей.**

5. Патогенез опухолевого роста.
6. Антибластомная резистентность, понятие, механизмы антибластомной резистентности.
7. Влияние опухоли на организм, паранеопластические процессы.
8. Принципы лечения

ОПУХОЛЬ-

(лат.) tumor, blastoma

(греч.) neoplasma, oncos

- **патологическая неконтролируемая организмом пролиферация клеток с относительной автономией обмена веществ и существенными различиями в строении и свойствах**

-

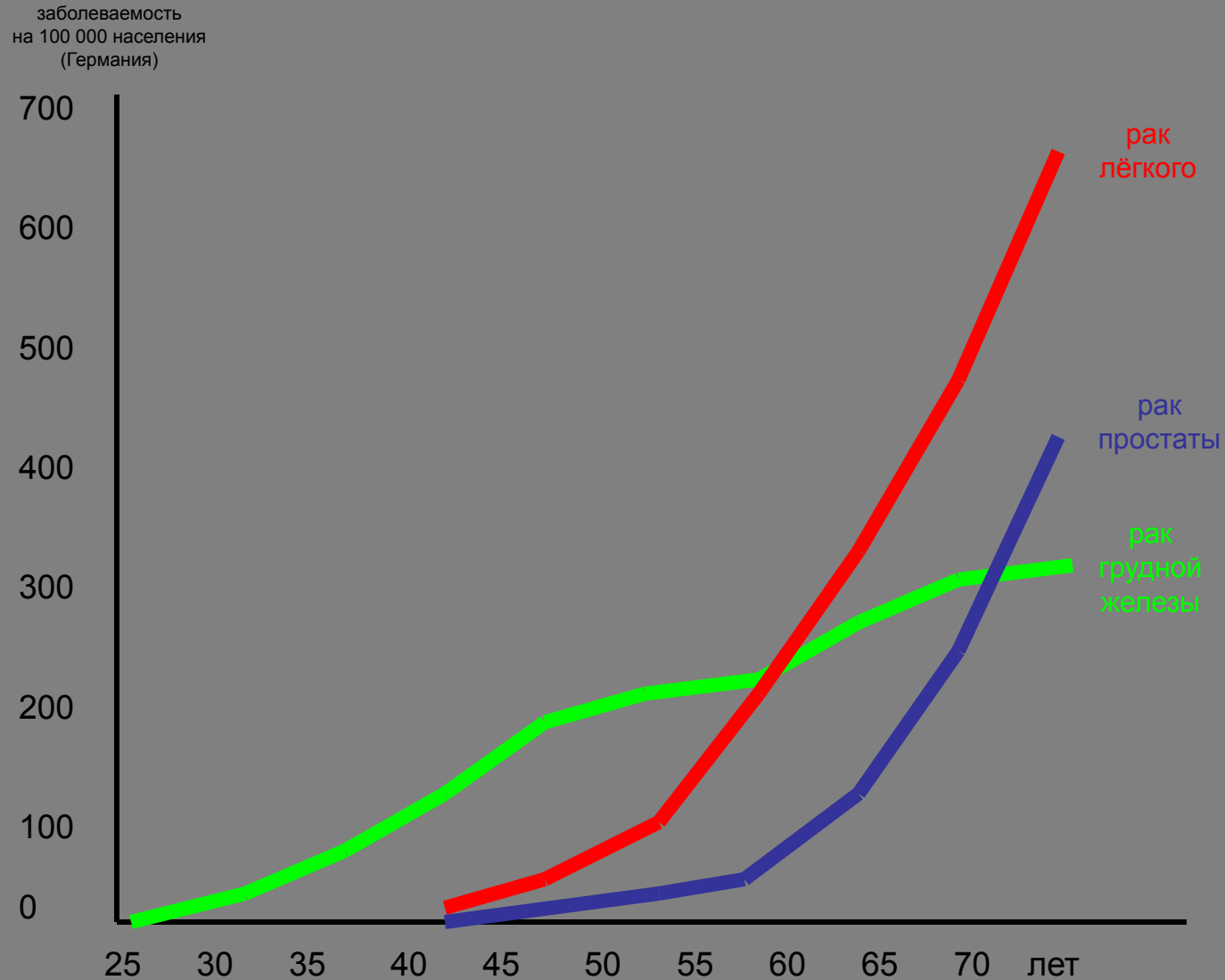


География злокачественных опухолей (1). Распространенность различных видов рака (по данным ВОЗ. 1997)



Возраст человека и онкология (2)

(по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



Частота заболеваемости раком различных органов тела (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)



Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

<i>Характерные черты</i>	<i>Доброкачественные Опухоли</i>	<i>Злокачественные Опухоли</i>
Атипия	Небольшая	Значительная
Быстрота роста	Медленный	Быстрый
Характер роста	Экспансивный	Инфильтративный Инвазивный
Границы с окружающими тканями		
Метастазы	Не дают	Закономерны
Кахексия	Нет	Закономерна
Рецидивы	Нет	Возможны

ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

КАНЦЕРОГЕНЫ

(физические, химические, биологические)

ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- По происхождению:
 - *экзогенные*
 - *эндогенные*
- По механизму действия:
 - *прямые*
 - *непрямые*

ПРЯМЫЕ

Вызывают опухоли без
метаболических
превращений

- алкилирующие соединения, способные присоединять алкильные группы к ДНК:
- пропиолактон, диметилсульфат, циклофосфамид, хлорамбуцил, диметилкарбамилхлорид и др.

НЕПРЯМЫЕ

(проканцерогены,
(преканцерогены)

Индукцируют опухоли
после метаболических
превращений в
организме с участием
P-450-зависимых
монооксигеназ.

* Проканцерогены (по: W.Böcker, H.Denk, Ph.U.Heitz)

а) Проканцероген: бензпирен

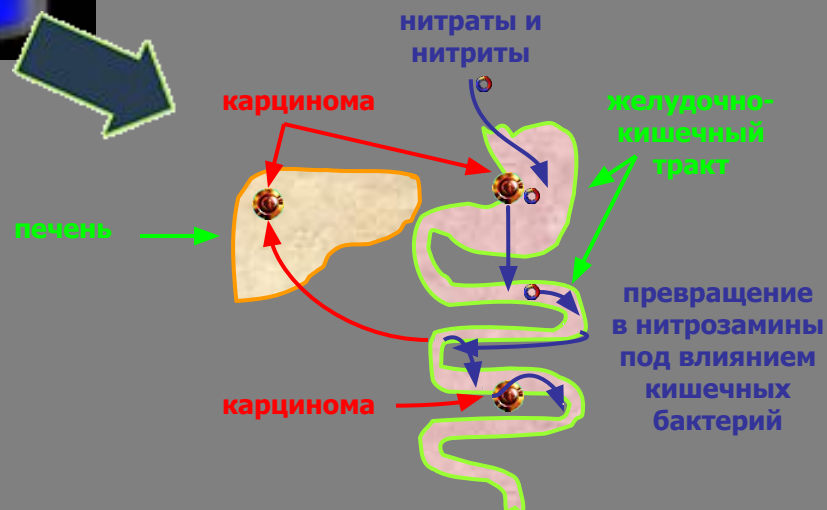


Проканцерогены (различные химические вещества), попадая в организм, проявляют канцерогенный эффект или непосредственно, или превращаясь в процессе метаболизма в другие вещества, обладающие прямым канцерогенным эффектом. На схеме рассмотрены такие вещества, как бензпирен, ароматические амины, нитраты и нитриты. Однако химических канцерогенов гораздо больше: достаточно сказать, что канцерогенным эффектом обладают многие пластмассы.

б) Проканцерогены: ароматические амины



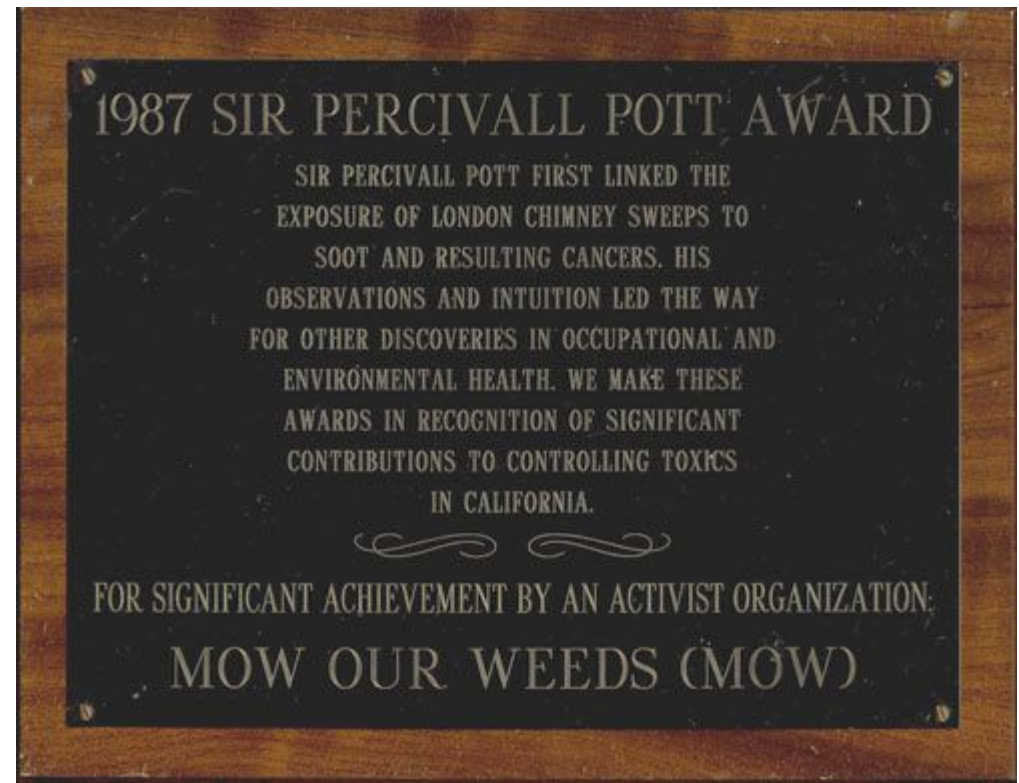
в) Проканцерогены: нитраты и нитриты



- **КОКАНЦЕРОГЕНЫ (ПРОМОТОРЫ)** - агенты, усиливающие действие канцерогенов, но сами не вызывающие опухоли (форболовые эфиры, входящие в состав кротонового, персикового и др. масел; вещества, облегчающие клеточное деление)
- **СИНКАНЦЕРОГЕНЫ** - совместно действующие и взаимоусиливающие канцерогены

ЭКЗОГЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

- их роль в происхождении опухолей выяснили Персиваль Потт (1775)
- Ямагива и Ичикава (1913-1915)



ЭКЗОГЕННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

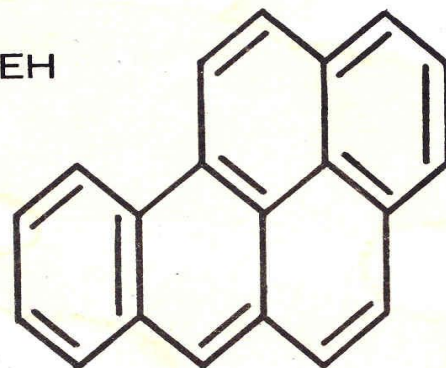
- их роль в происхождении опухолей выяснили Персиваль Потт (1775)
- Ямагива и Ичикава (1913-1915)



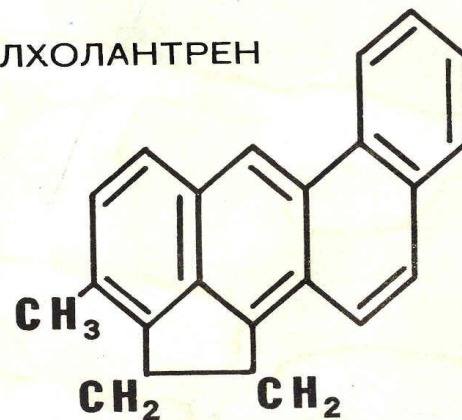
Полициклические ароматические углеводороды:

- 3,4-Бензпирен
- Диметилбенз-антрацен
- Метилхолантрен

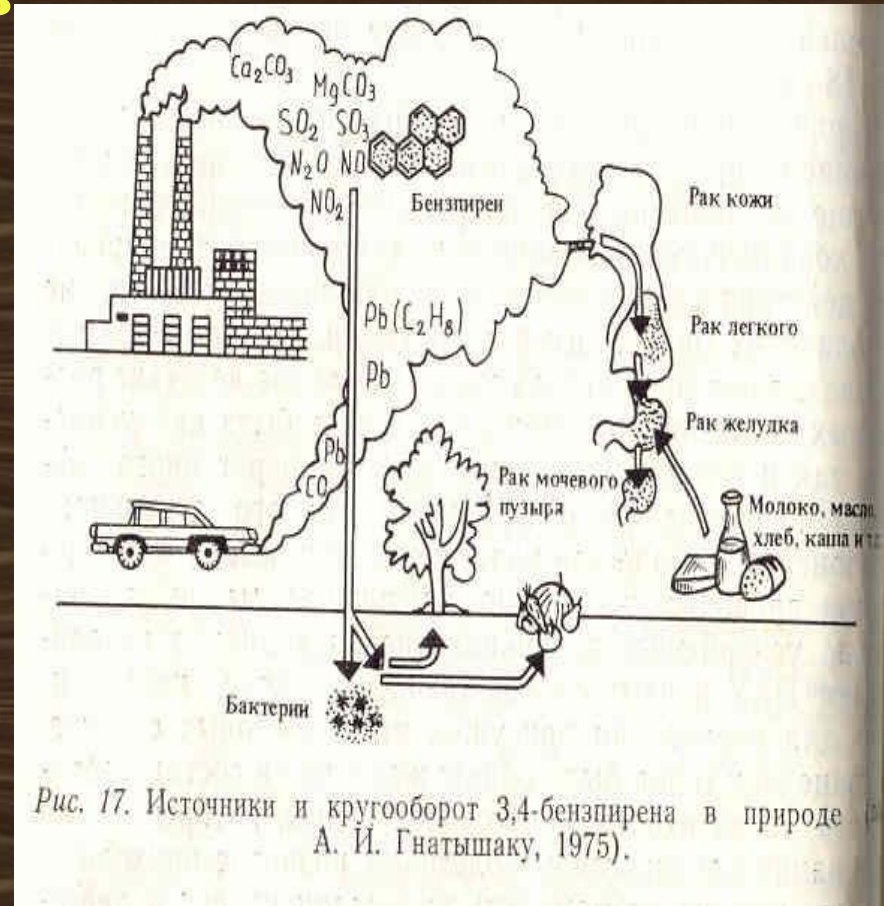
3, 4—БЕНЗПИРЕН



20—МЕТИЛХОЛАНТРЕН



- Обладают местным действием
- Широко распространены в природе (почва, выбросы вулканов),
- являются продуктами неполного сгорания,
- находятся в выхлопных газах, битуме, асфальте, дыме и смоле табака, пережаренном масле, в копченых продуктах



Аминоазосоединения

- диметиламиноазобензол

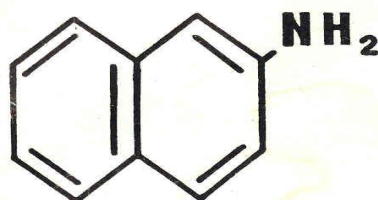
Б) ДИМЕТИЛАМИНОАЗОБЕНЗОЛ (ДАБ)



- β-нафтиламин и др

А) 2—НАФТИЛАМИН

(вызывает рак мочевого пузыря)



- Обладают органотропностью, вызывают рак мочевого пузыря, печени.
- Входят в состав анилиновых и некоторых пищевых красителей

Нитрозамины

- диэтилнитрозамин
- Метилнитрозомочевина и др.
- Обладают органотропностью.
- Могут синтезироваться в желудке из неканцерогенных предшественников (нитратов и аминов) в присутствии соляной кислоты.

Афлатоксины

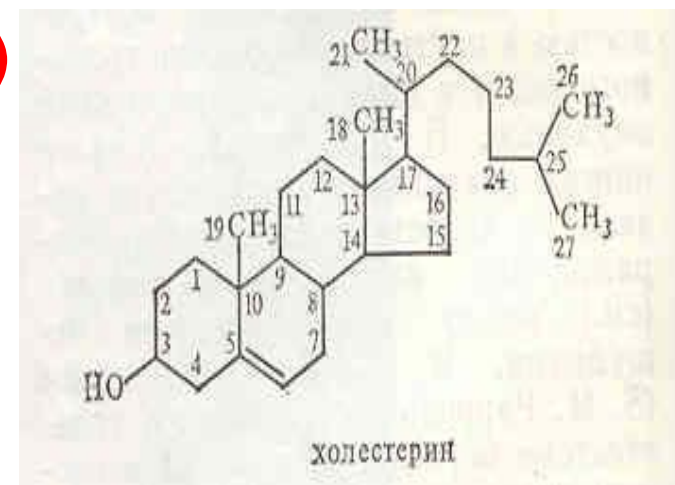
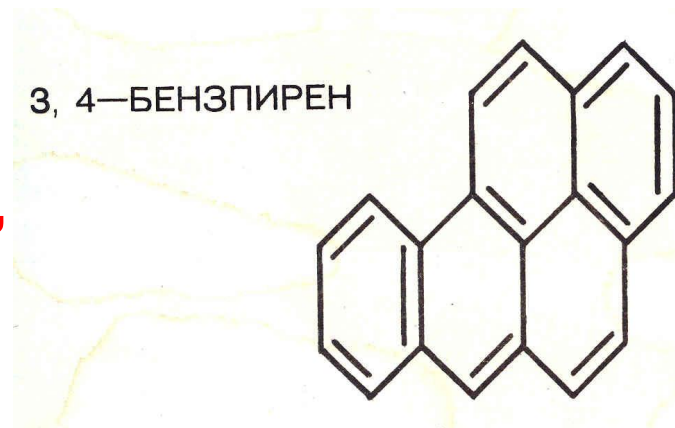
- **Образуются плесенью *Aspergillus flavum*, которая поражает пищевые продукты (особенно арахис). Совместное действие с вирусом гепатита В вызывает рак печени.**

ЭНДОГЕННЫЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

(их роль в возникновении опухолей доказал

Л.М. Шабад (1937)

- Производные тирозина (параоксифенилмолочная и параоксифенилпировиноградная кислоты) – вызывают опухоли легких, печени, мочевого пузыря, матки, яичников, лейкозы
- Производные триптофана (3-оксикинурунин, 3-оксиантраниловая кислота – рак мочевого пузыря, в эксперименте – лейкозы и др. опухоли)
- холестерин и его метаболиты
- свободные радикалы и перекиси липидов
- оксид азота (**NO.**), его производные (пероксинитрит – ONOO-)
- некоторые гормоны в больших дозах (эстрогены)



Эстрогены оказывают двойное действие на клетки:

- **промоторное (т.е. являются коканцерогенами) - стимулируют пролиферацию в органах-мишенях**
- **генотоксическое**

Для эндогенных канцерогенов характерно:

- **образование в организме**
- **слабое канцерогенное действие**
- **длительный латентный период**

- **Все химические канцерогены электрофильны, поэтому легко вступают во взаимодействие с РНК и ДНК, вызывая точечные мутации генов, регулирующих деление клеток**

ФИЗИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

Ионизирующая радиация

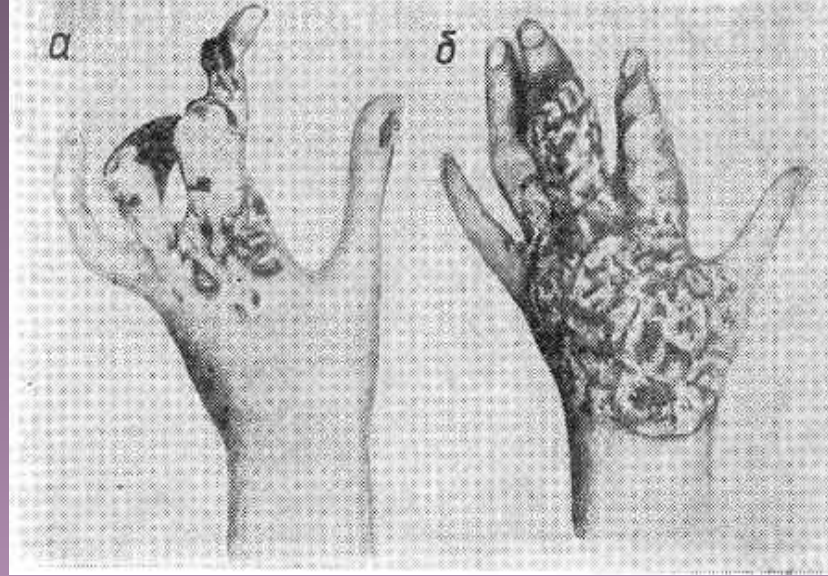
**рентгеновское излучение – квантовое,
электромагнитное с длиной волны от 250
до 0,024 Å**

α - излучение

β - излучение – поток электронов

**γ- излучение – квантовое электромагнитное
излучение с длиной волны меньшей, чем у
рентгеновского излучения**

**поток нейтронов, протонов и
радиоактивные изотопы**



ИОНИЗИРУЮЩАЯ РАДИАЦИЯ

а)рак кожи рентгентехника; б) Рак кожи после рентгенотерапии

Ионизирующая радиация обладает мутагенным действием: вызывает разрывы нитей ДНК, транслокации

Физические канцерогены

- **Ультрафиолетовые лучи (280-320 нм)**
(образуют пиримидиновые димеры ДНК)
→ в 2000 раз повышен риск рака кожи при делеции генов эксцизионной репарации ДНК
- **Повторные ожоги** (рак «кангри» у людей, которые используют для согревания наполненные горячими углями глиняные горшки, укрепляемые на коже живота;
- **рак пищевода** при употреблении чрезмерно горячей пищи).
- **Повторное механическое воздействия** (неправильно подогнанные протезы).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ КАНЦЕРОГЕНЫ

Онковирусы, *Helicobacter Pylori*.

- Роль вирусов в происхождении опухолей доказал Фрэнсис Роус
Роус (Роус)
(1908-1911)
- Создатель вирусогенетической теории опухолей - Л. А. Зильбер



ОНКОВИРУСЫ

- РНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ
- Вирусы молока Битнера (рак молочных желез), лейкоза кур, мышей, вирусы саркомы Рауса
- Вирус HTLV-I (вызывает Т-клеточный лейкоз у людей.)

ДНК-СОДЕРЖАЩИЕ ВИРУСЫ

- Вирусы группы Папова (папилломы Шоупа, полиомы у мышей и вакуолизирующий вирус обезьян)
- Герпес-вирусы: вирус Эпштейна-Барр (вызывает лимфому Беркитта, назофарингеальный рак), вирус папилломы (вызывает рак шейки матки, бородавки)
- Вирус гепатита В (вызывает рак печени, особенно при совместном воздействии с афлатоксином)



- Быстротрансформирующие вирусы встраивают онкоген в геном клетки-хозяина
- Медленнотрансформирующие вирусы являются промоторами
- Вирусы папилломы блокируют Rb антионкоген

факторы риска опухолей

Факторы риска опухолей

- ***Вредные привычки***

- ✓ **Курение**

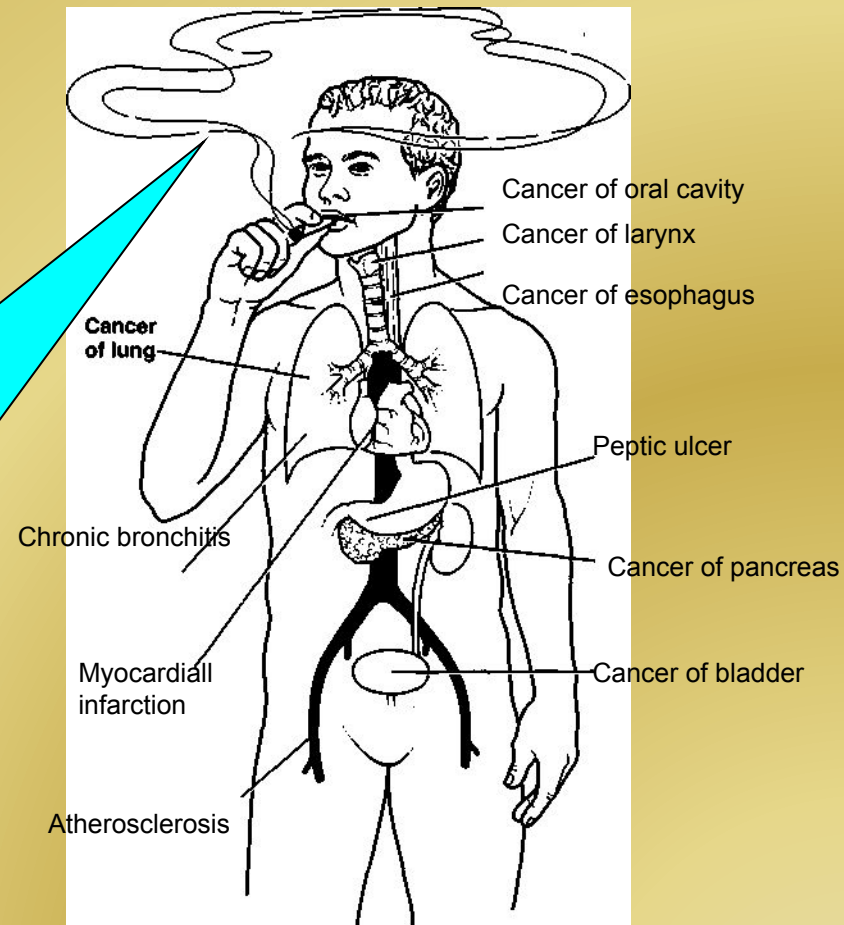
- ✓ **Алкоголизм**

- ✓ **Жевание бетеля наса (смесь табака, извести, золы и масла)**

Роль курения в возникновении опухолей

- Табакокурение – причина 90% случаев рака легкого

**Бензпирен
бензантрацен
As, Ni**





МИНЗДРАВ ПРЕДУПРЕЖДАЕТ: КУРЕНИЕ ОПАСНО ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Роль алкоголизма в возникновении опухолей

- По данным американских исследователей опасность заболеть раком для алкоголиков на 30% выше
- Французская статистика:
 - ✓ Риск возникновения рака у некурящих и непьющих – 1,0
 - ✓ У пьющих -1,23
 - ✓ У курящих – 1.53
 - ✓ У курящих и пьющих - 5,71



Промискуитет (беспорядочные половые
связи)

увеличивает риск опухолей вирусной
ЭТИОЛОГИИ



Нерациональное питание



Загрязнение окружающей среды

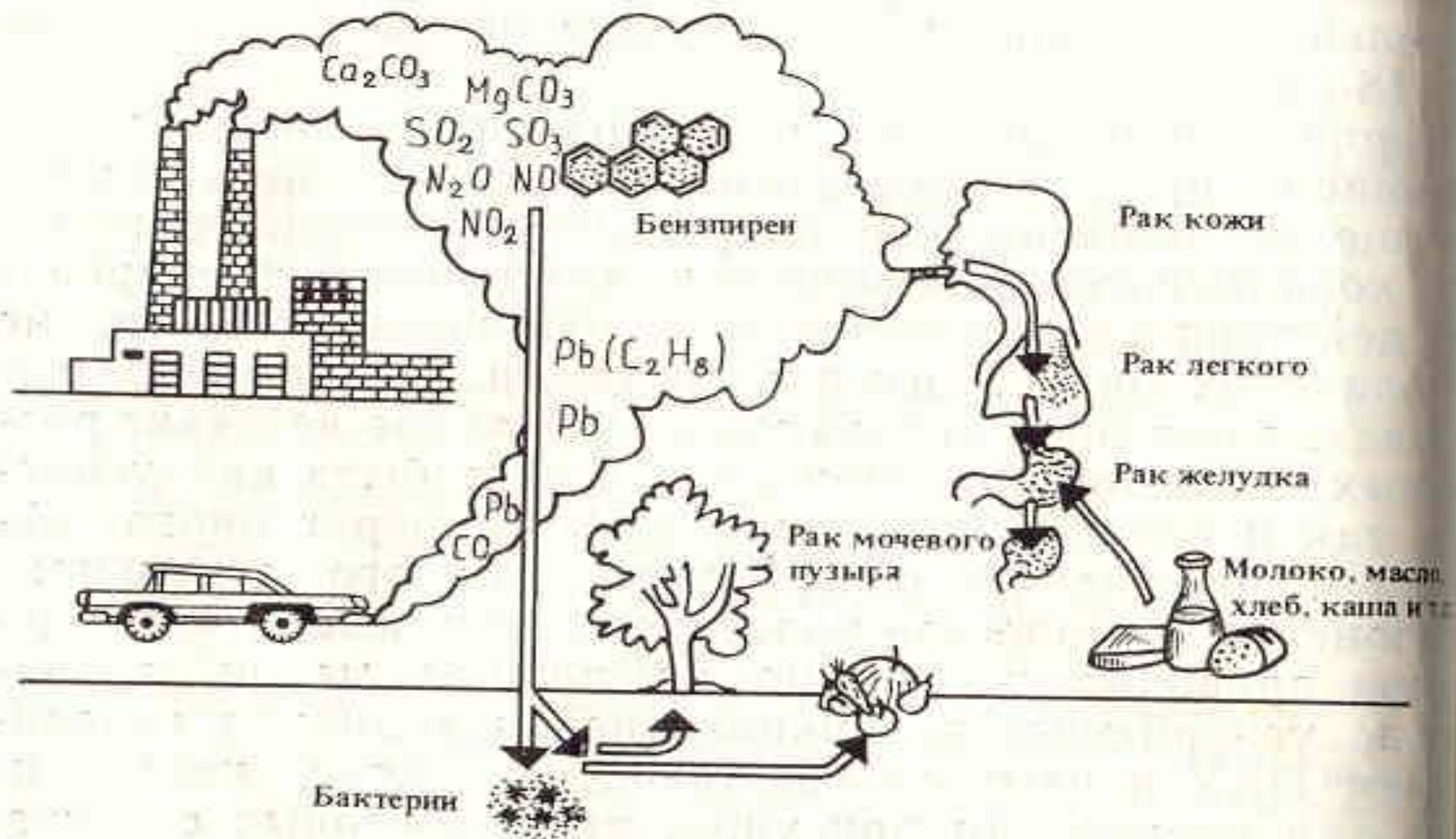


Рис. 17. Источники и кругооборот 3,4-бензпирена в природе



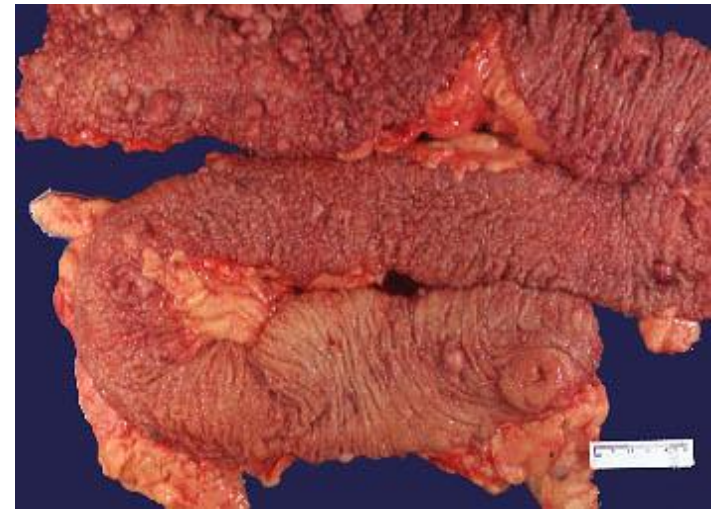
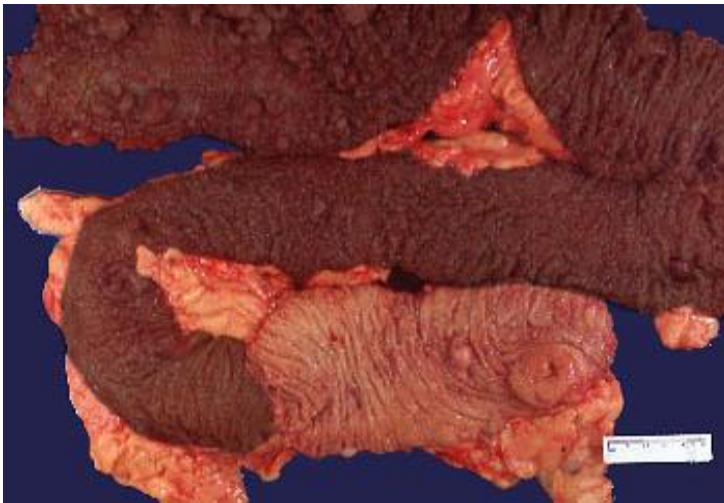
РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

- **Наследственная предрасположенность – 90-95% опухолей**
- **До 100% частота возникновения злокачественных опухолей при:**
 - ✓ **Пигментной ксеродерме (делеция генов репарации ДНК)**
 - ✓ **Анемии Фанкони**

**Ретинобластома (делеция
гена Rb)**

**Полипоз толстой кишки
(наследуется делеция
гена – APC)**

**Нейрофиброматоз –
(наследуется делеция
гена – NF)**



Роль нервной, эндокринной и иммунной системы в возникновении опухолей

- Легче моделируются опухоли при экспериментальных неврозах, в денервированных тканях
- Денервированная ткань утрачивает дифференцировку, нарушаются процессы регенерации и внутриклеточной регуляции

- Росту опухоли способствует:

Недостаточность инсулина, тиреоидных гормонов

- При иммунодефицитных состояниях значительно увеличивается частота опухолевых заболеваний

Механизмы канцерогенеза



ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА – КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Основные положения современной теории канцерогенеза

- В основе канцерогенеза лежат нелетальные генные мутации соматических клеток, которые возникают под действием канцерогенов**

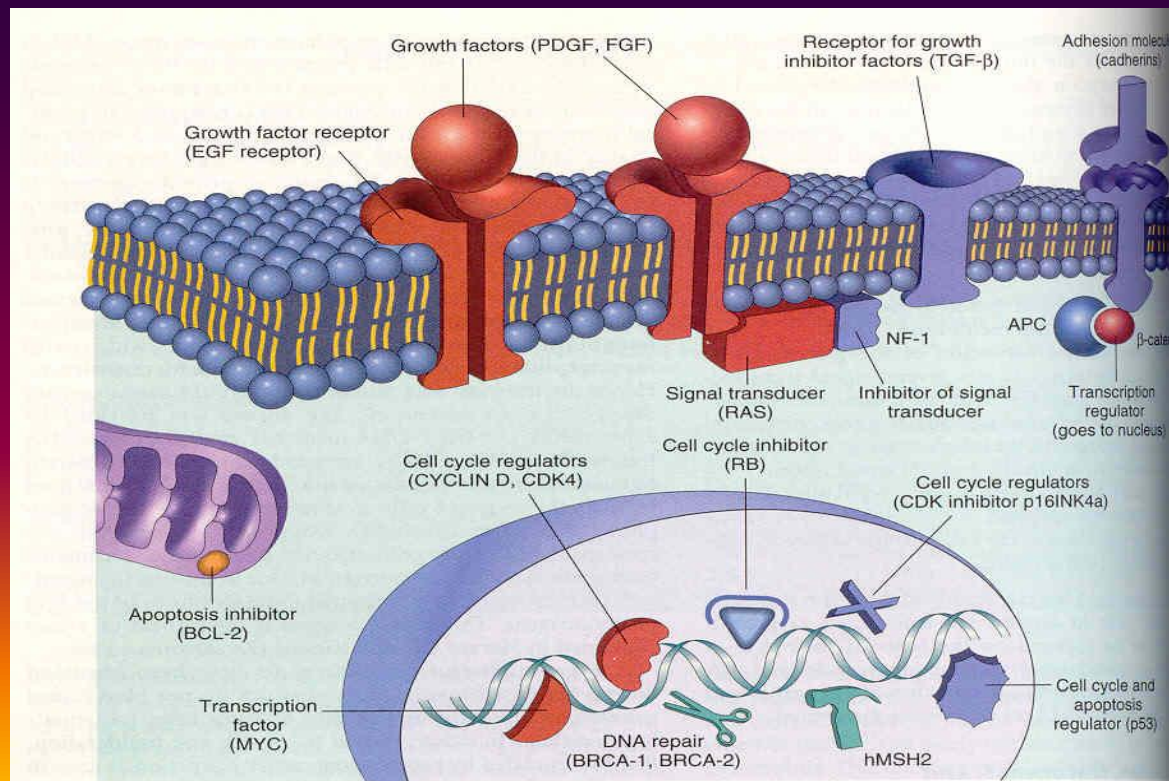
Мутации затрагивают нормальные регуляторные гены:

• протоонкогены

• антионкогены

• гены, регулирующие апоптоз

• гены репарации ДНК



- Опухоль имеет клональное происхождение, т.е. первичный опухолевый очаг есть результат размножения одной трансформированной клетки
- Канцерогенез – сложный многоступенчатый процесс, как на генном, так и на фенотипическом уровнях

ПАТОГЕНЕЗ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА – КАНЦЕРОГЕНЕЗ

Инициация

трансформация нормальной клетки в опухолевую



Промоция

размножение опухолевых клеток



Прогрессия

Нарастание злокачественных свойств

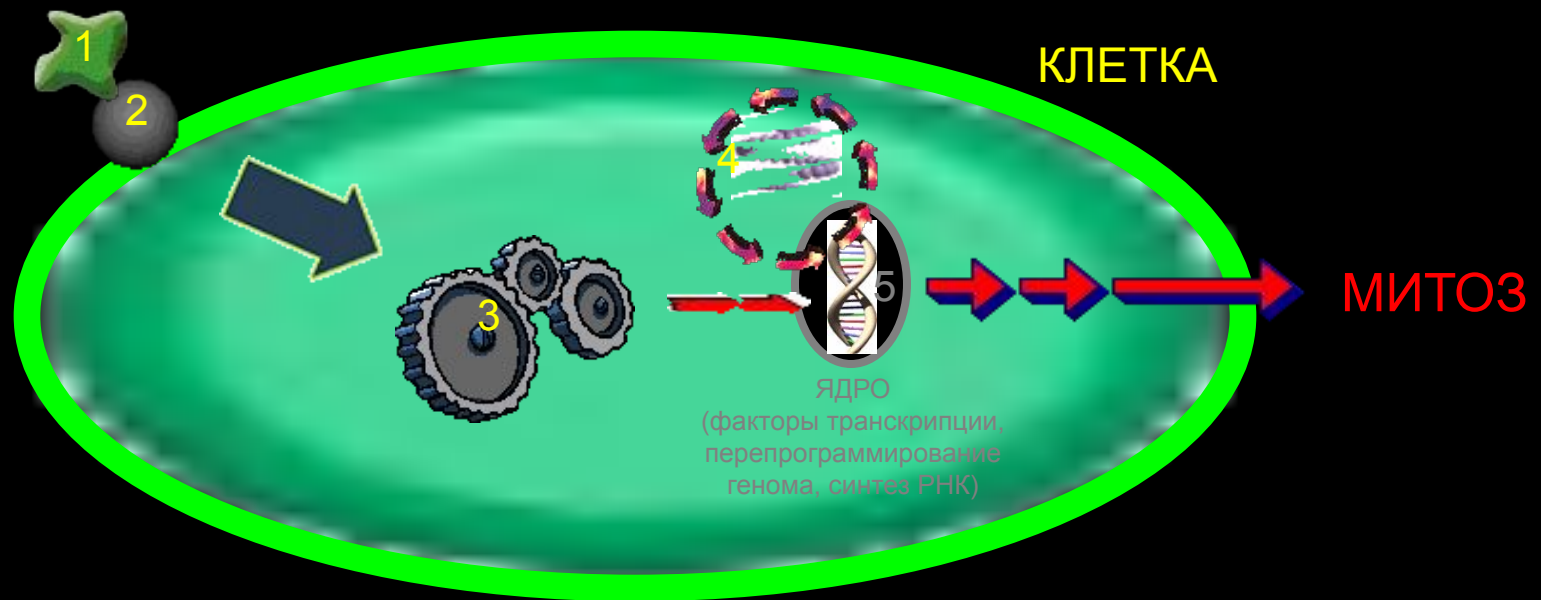
Инициация
трансформация нормальной клетки в
опухолевую

МУТАЦИИ ГЕНОВ, РЕГУЛИРУЮЩИХ
КЛЕТОЧНУЮ ПРОЛИФЕРАЦИЮ:

- Протоонкогенов**
- Антионкогенов**
- Генов, регулирующих апоптоз**
- Генов репарации ДНК**

**Протоонкогены –
гены, стимулирующие пролиферацию.
Белки, кодируемые этими генами, участвуют
в передаче сигналов, обеспечивающих
деление клетки**

Схема реализации клеткой митогенного сигнала (по: А.В.Лихтенштейн, В.С.Шапот)



- 1 – фактор роста; 2 – активация рецептора;
3 – каскад фосфорилирования;
4 – синтез белков;
5 – синтез и репликация ДНК

- Мутация протоонкогенов приводит к образованию онкогенов. Такое превращение называют активацией онкогена
- Онкогены – это гены, вызывающие нерегулируемое клеточное деление.
- Онкогены напоминают протоонкогены, но лишены контроля.

- Онкогены обнаружены в геноме остротрансформирующих вирусов лауреатами Нобелевской премии
- **Harold Varmus, Michael Bishop (1989г)**
- Онкогены обозначаются тремя буквами по названию опухоли, из которой были выделены
- V-virus
- V-SIS – SIMIAN SARCOMA;
V- FES – FELINE SARCOMA;
- C-ERB (c-cellular)

МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ОНКОГЕНОВ

- *Точечная мутация протоонкогена*
- *Транслокация протоонкогенов*
- *Амплификация протоонкогена - увеличение числа протоонкогенов, обладающих в норме небольшой активностью*
- *Включение (вставка) промотора – участка ДНК, активирующего рядом расположенные гены.*

Точечная мутация протоонкогена (мутации гена *Ras*)

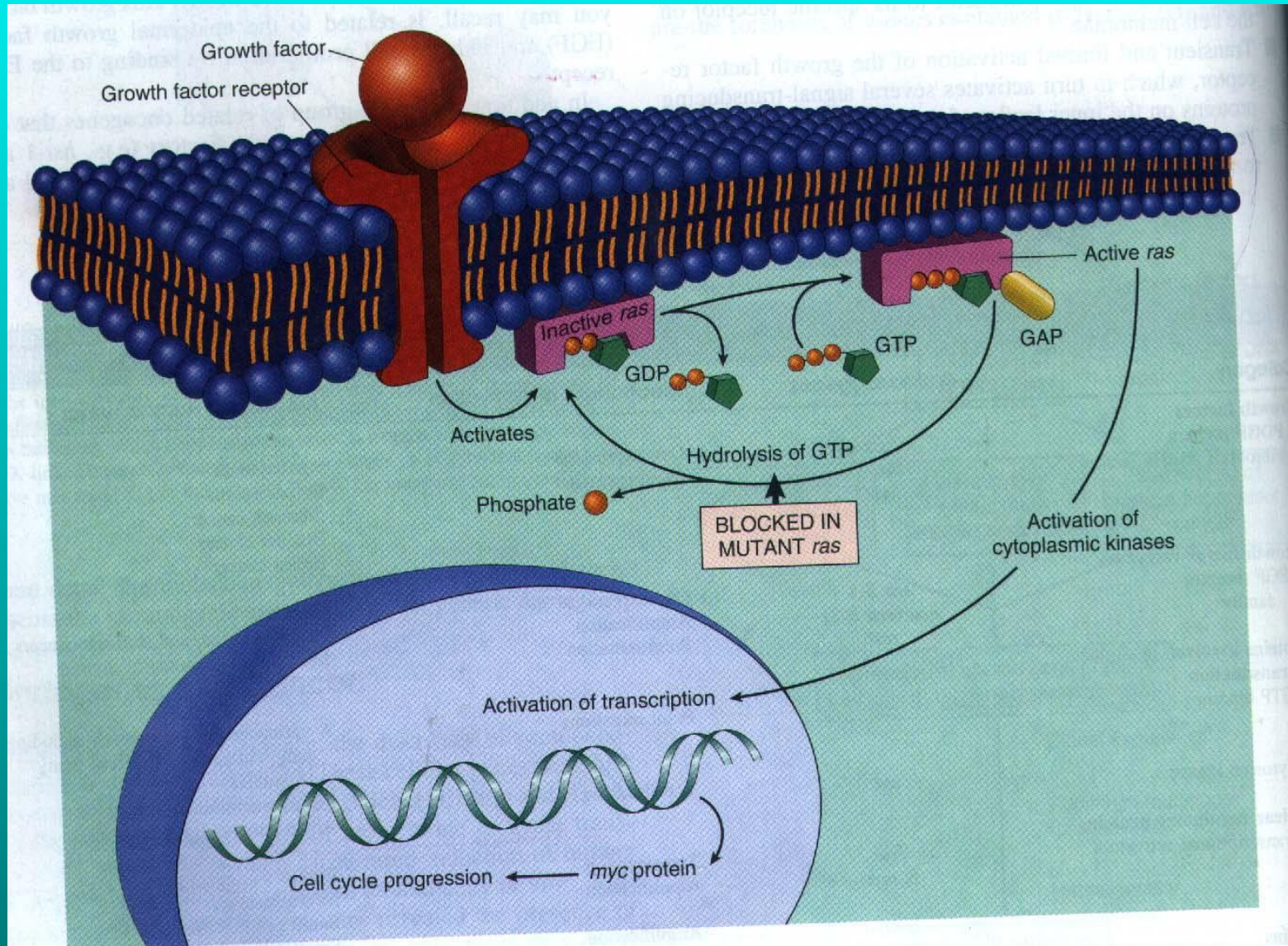
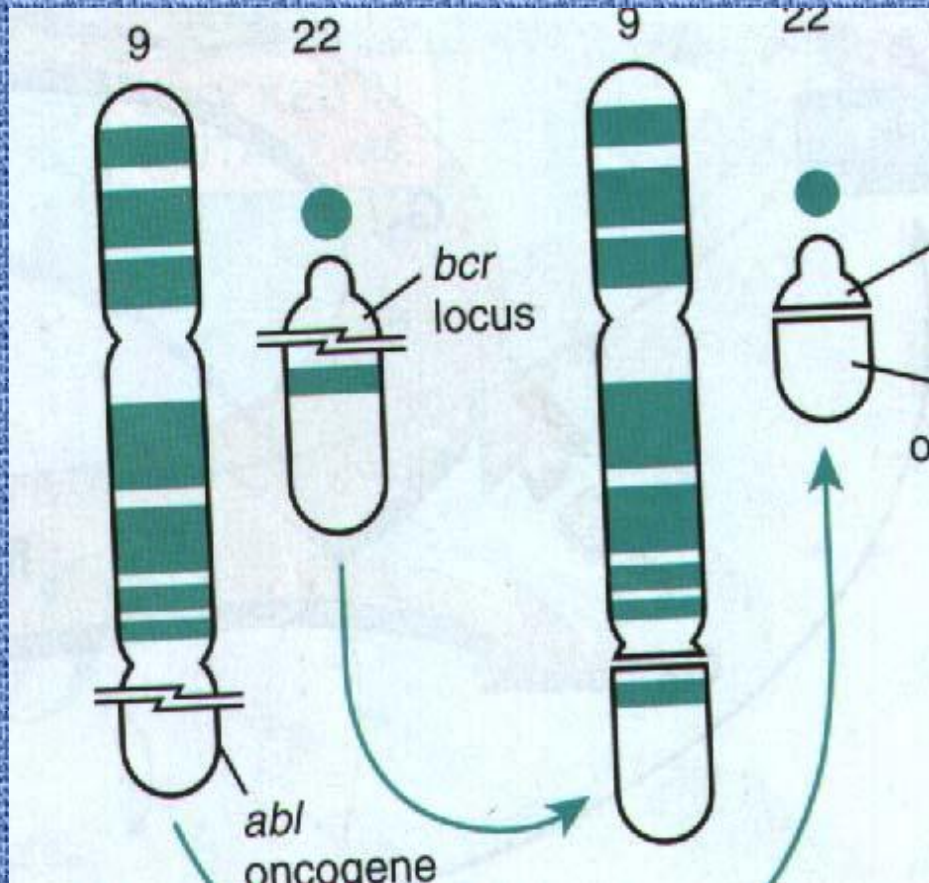


Figure 6-17

Хромосомные транслокации в патогенезе активации онкогенов



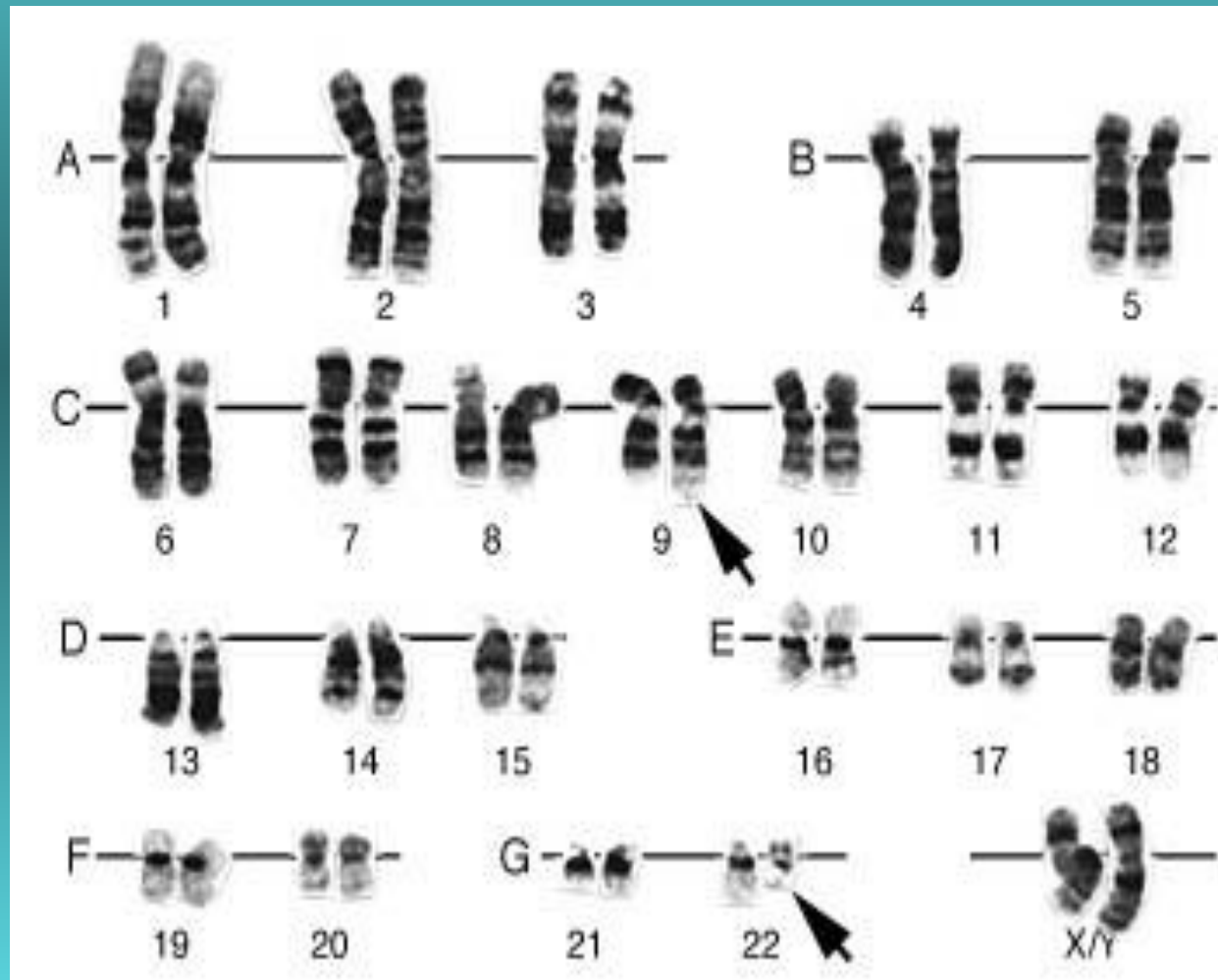
***bcr-abl* гибридный ген**



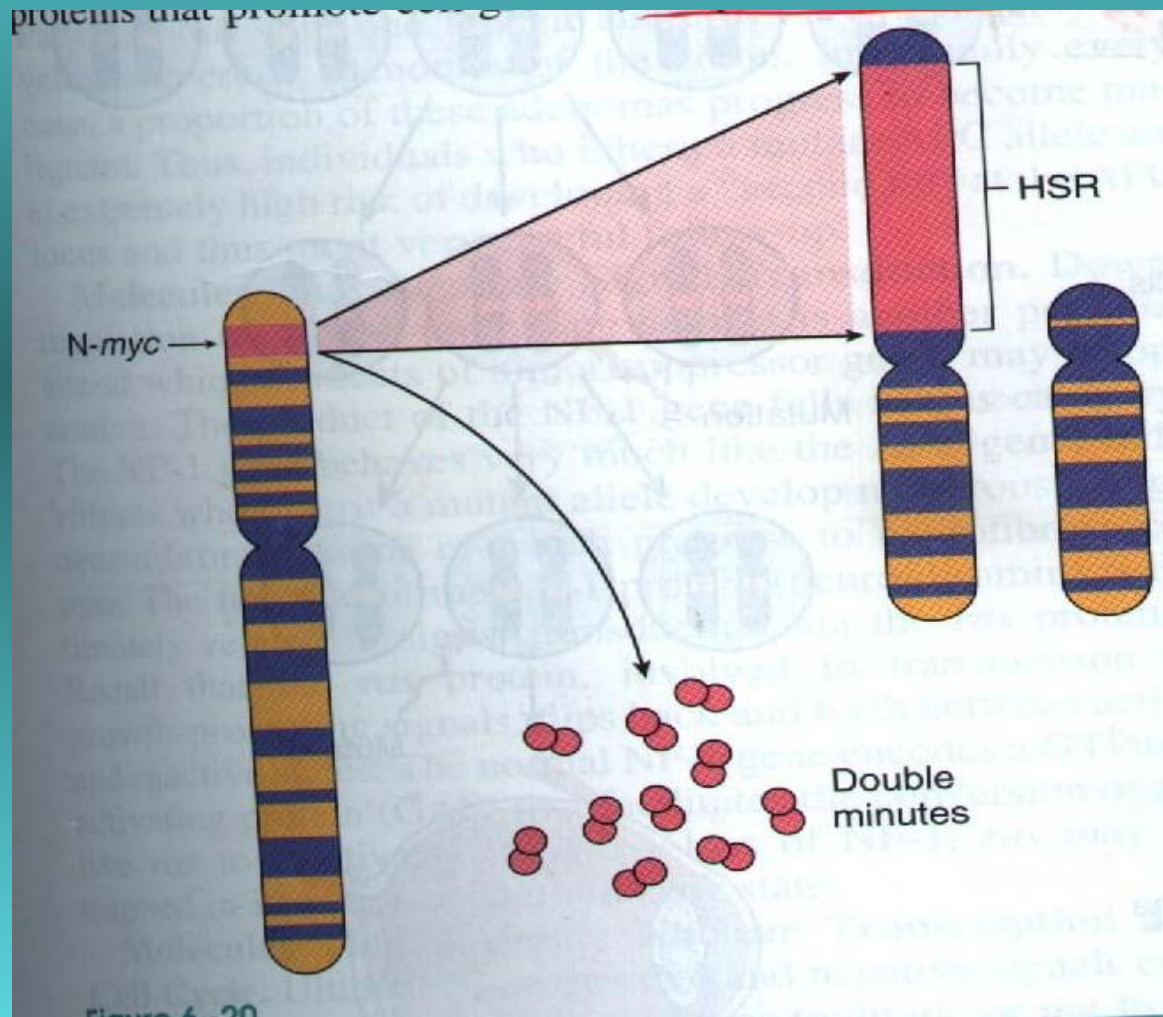
тирозин киназная активность

Филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе

Филадельфийская хромосома при хроническом миелолейкозе



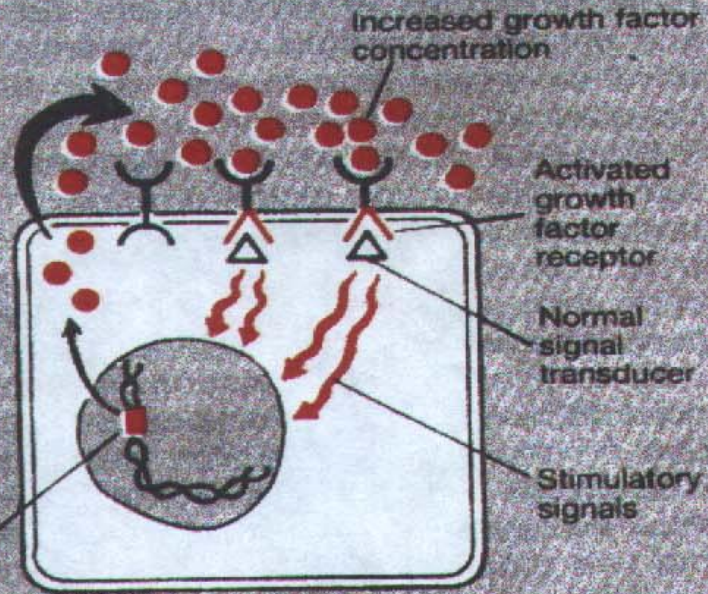
Амплификация гена N-мус при нейробластоме



ОНКОГЕНЫ → СИНТЕЗ ОНКОБЕЛКОВ

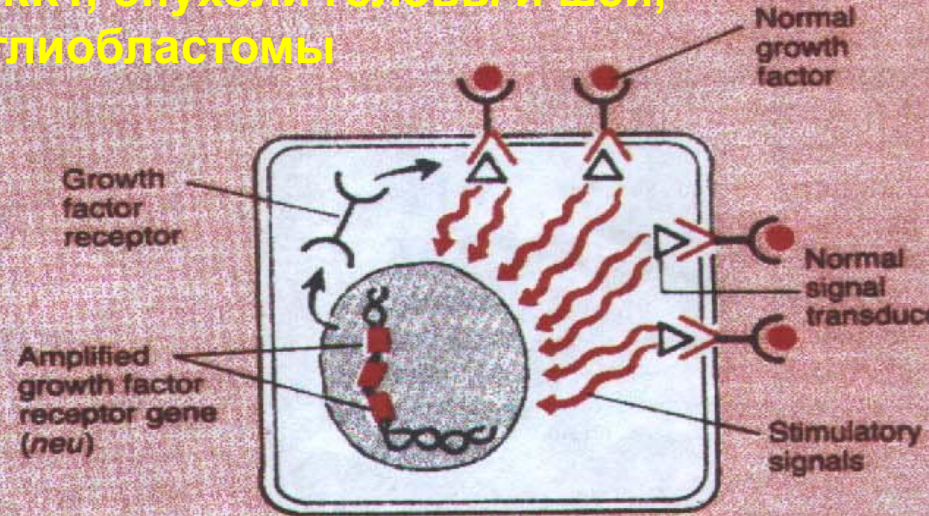
фибро-
ма,
стеосар-
кома, рак
ЖКТ

A. INCREASED GROWTH FACTOR PRODUCTION



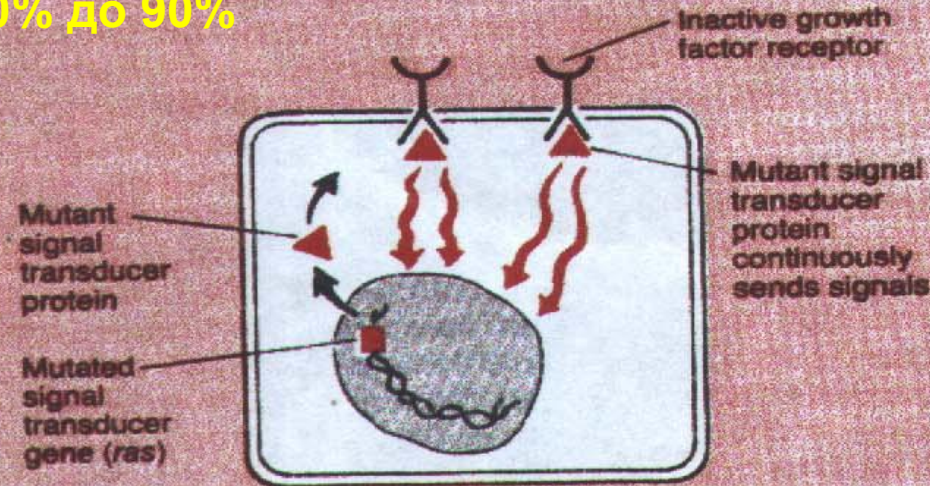
B. INCREASED GROWTH FACTOR RECEPTORS

рак легких, рак молочной железы, ЖКТ, опухоли головы и шеи, глиобластомы



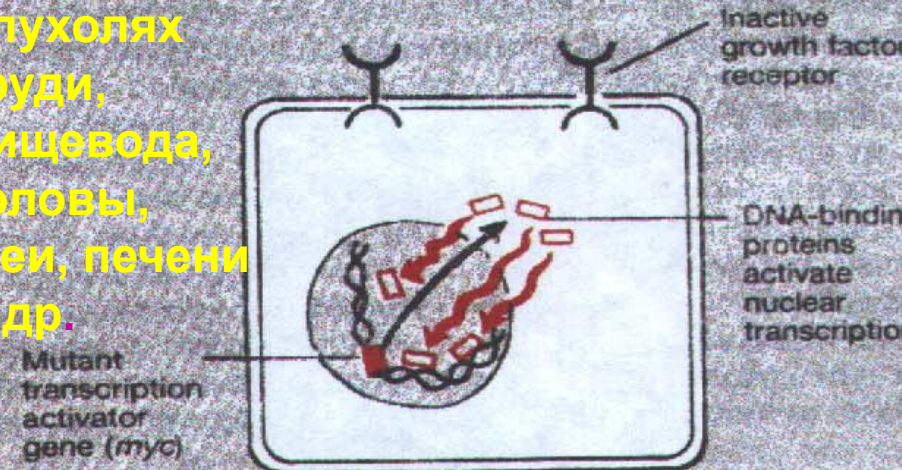
0% до 90%

C. TRANSDUCER MUTATIONS

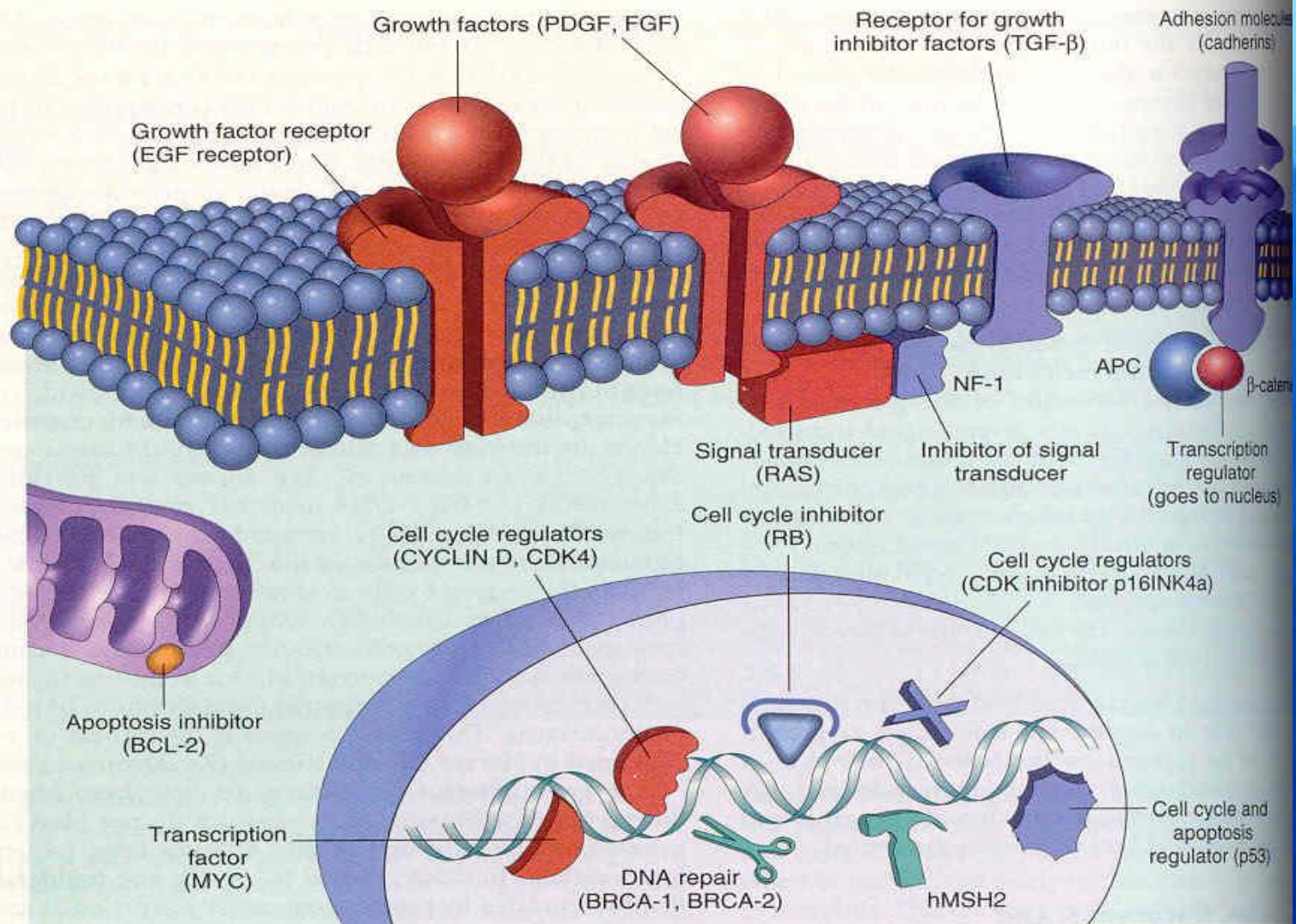


D. MUTANT TRANSCRIPTION FACTORS

опухолях груди, пищевода, головы, шеи, печени и др.

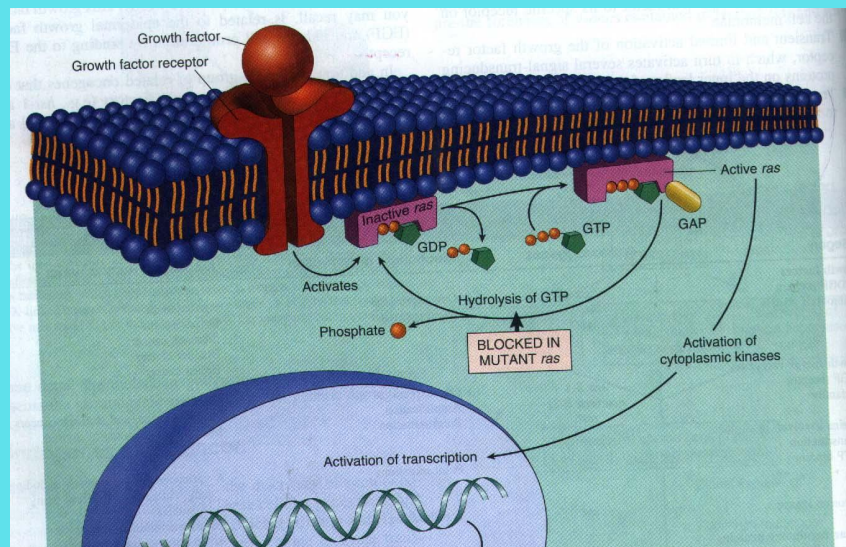


антионкогены – ингибиторы клеточного деления, кодируют синтез белков, предотвращающих пролиферацию



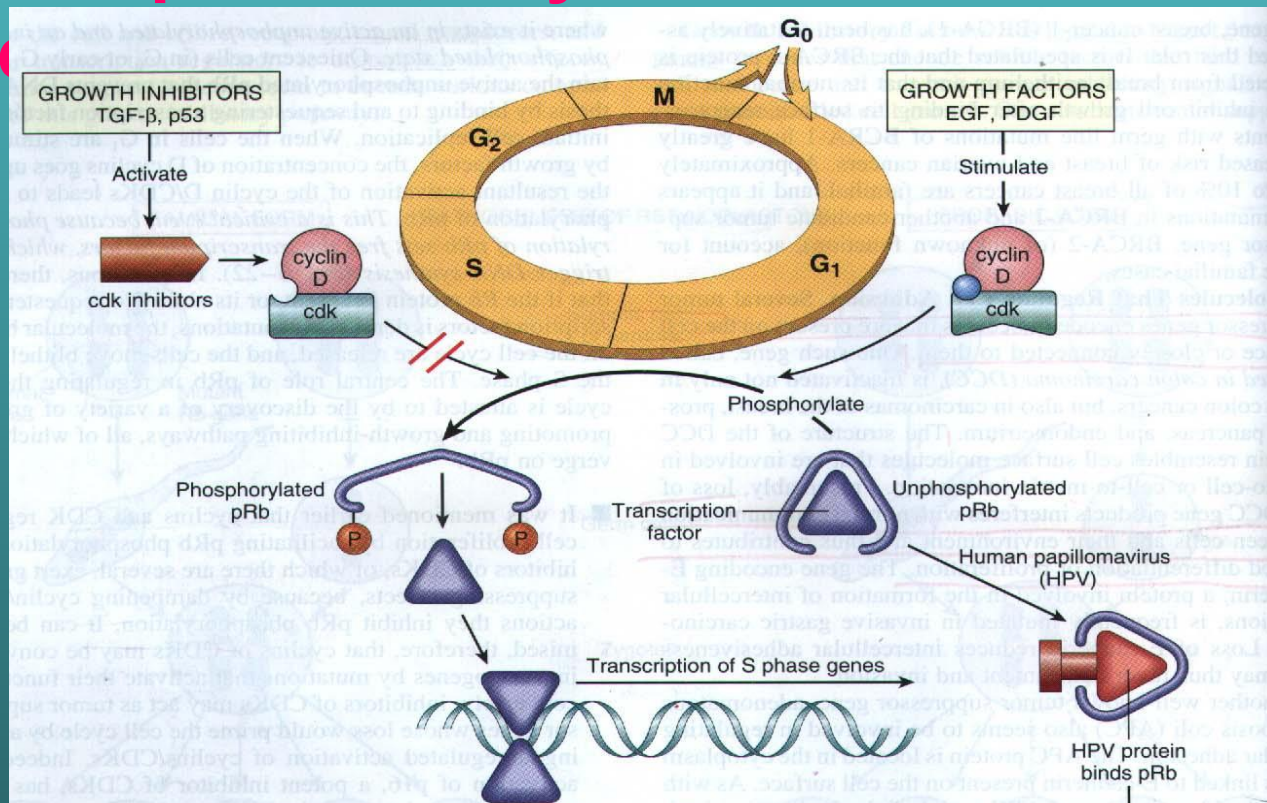
АНТИОНКОГЕНЫ КОДИРУЮТ СИНТЕЗ

- *Ингибиторов роста*
- *Адгезивных молекул на поверхности клеток (кадгерины, (DCC)- deleted in colon carcinoma)*
- *Ингибиторов передачи сигнала от мембран к ядру (NF-1 -neurofibromin)*

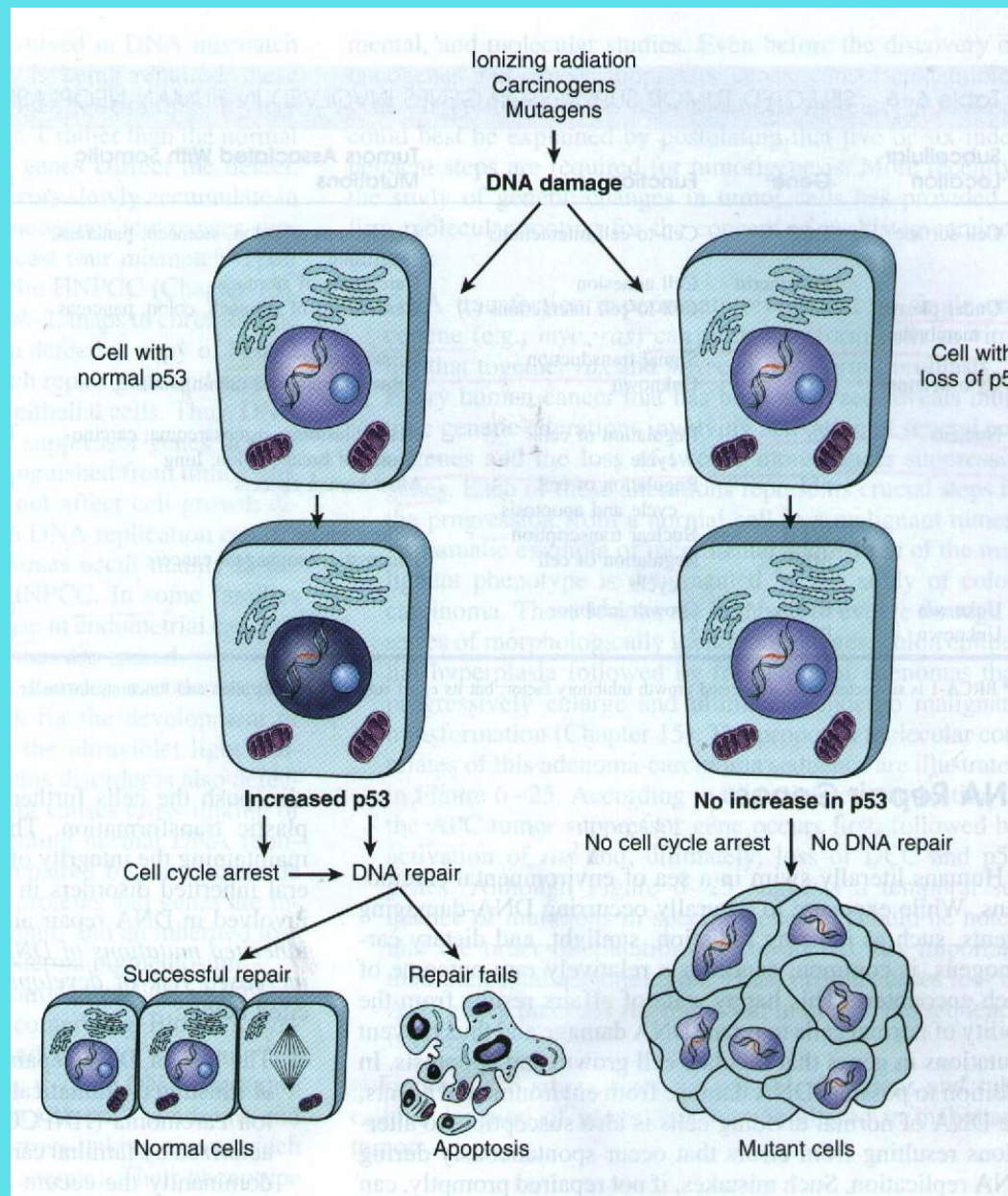


Ингибиторов транскрипции и клеточного цикла:

- Rb – контролирует клеточный цикл,
- Делеция Rb-гена определяется при остеосаркомах, опухолях молочной железы



- **p53 – полицейский клеточного генома**
- **Мутации гена p53 обнаружены почти во всех злокачественных опухолях.**



Повреждение генов,
регулирующих апоптоз
(В-гены: **bax**, **BCL-2** и др)

□ Инактивация генов апоптоза
(**bax**);

□ Активация генов антиапоптоза
(**bcl-2**)

ΑΠΟΠΤΩΣ

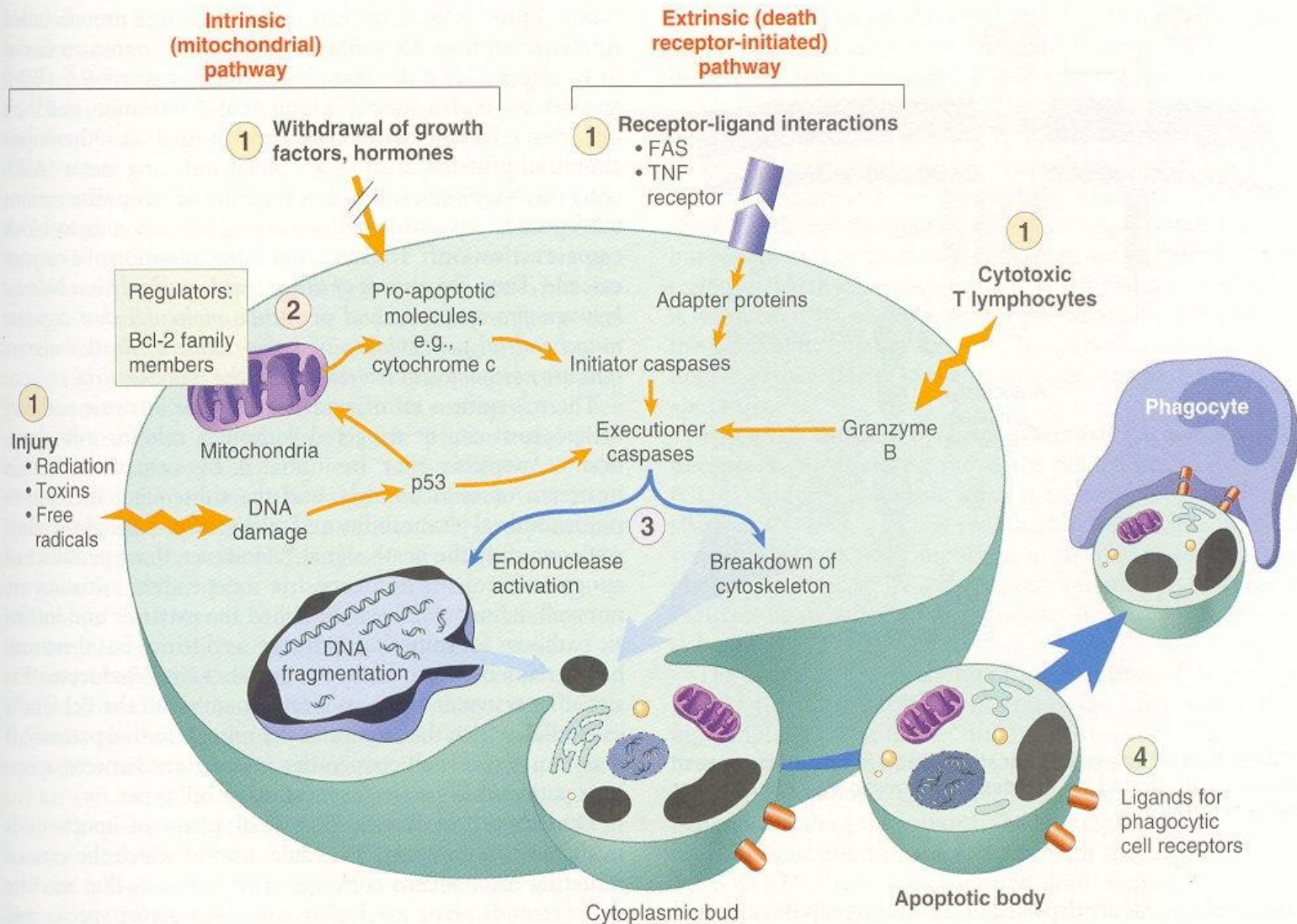


FIGURE 1-28 Mechanisms of apoptosis. Labeled (1) are some of the major inducers of apoptosis. These include specific death ligands (tumor necrosis factor [TNF] and Fas ligand), withdrawal of growth factors or hormones, and injurious agents (e.g., radiation). Some

Повреждение генов репарации ДНК

- гены репарации неспаренных оснований (mismatch repair) → карцинома толстого кишечника:
- гены эксцизионной репарации ДНК (пигментная ксеродерма) → рак кожи под действием УФ-лучей.
- Гены рекомбинационной репарации → склонность к радиационному повреждению и повреждению свободными радикалами

Инициация

Генетические мутации соматических клеток

**Активация
Онкогенов**



**Синтез
онкобелков**

**Инактивация
Антионкоге-
нов**



**Утрата
репрессоров
деления**

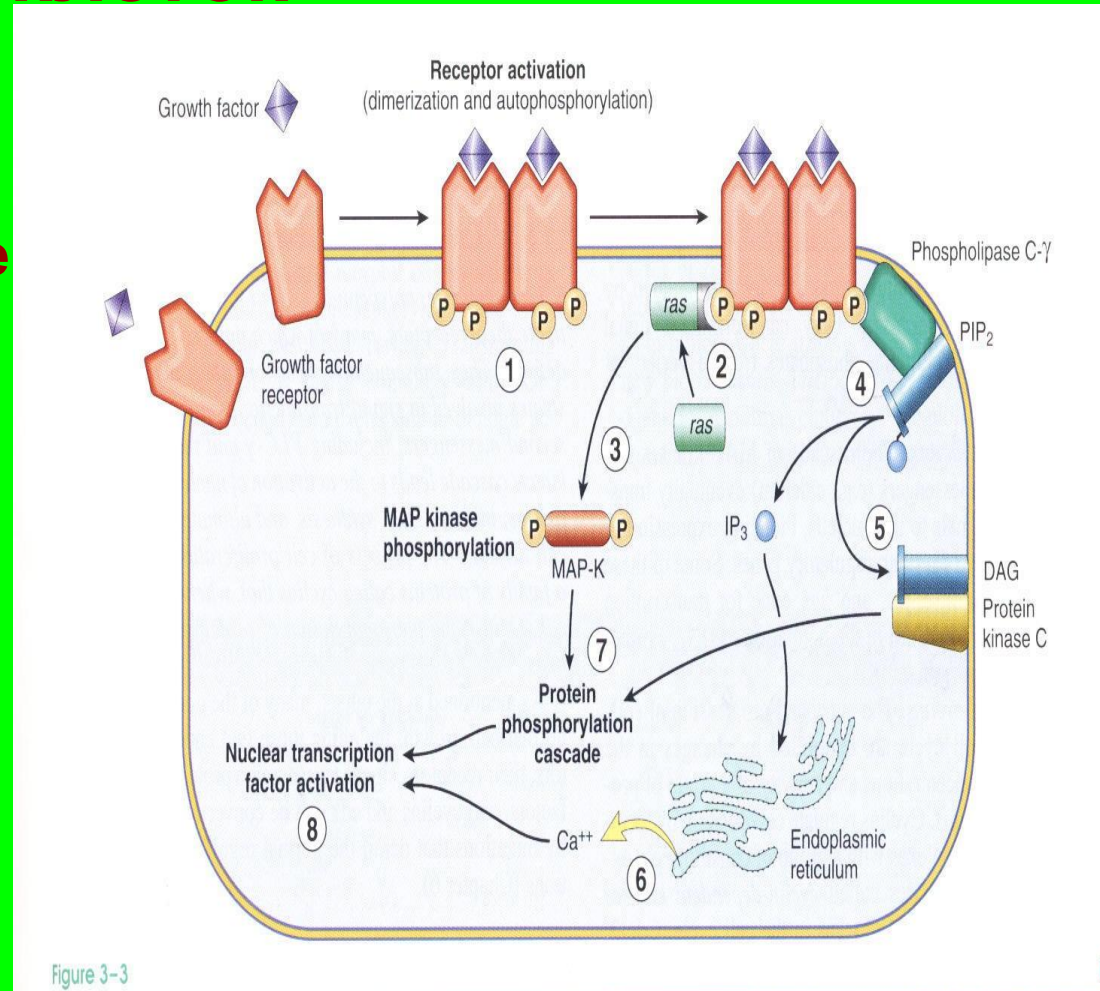
**Повреждение
генов,
Регулирую-
щих апоптоз:
- инактивация
генов
апоптоза
- активация
генов
антиапоптоза**

**Поврежде-
ние генов
репарации
ДНК**

ПРОМОЦИЯ

Размножение трансформированных клеток

- амплификация активированных онкогенов, дополнительные генные и хромосомные абберации
- Стимуляция клеточного деления
- Потеря тканевого контроля



ПРОГРЕССИЯ- нарастание злокачественных свойств

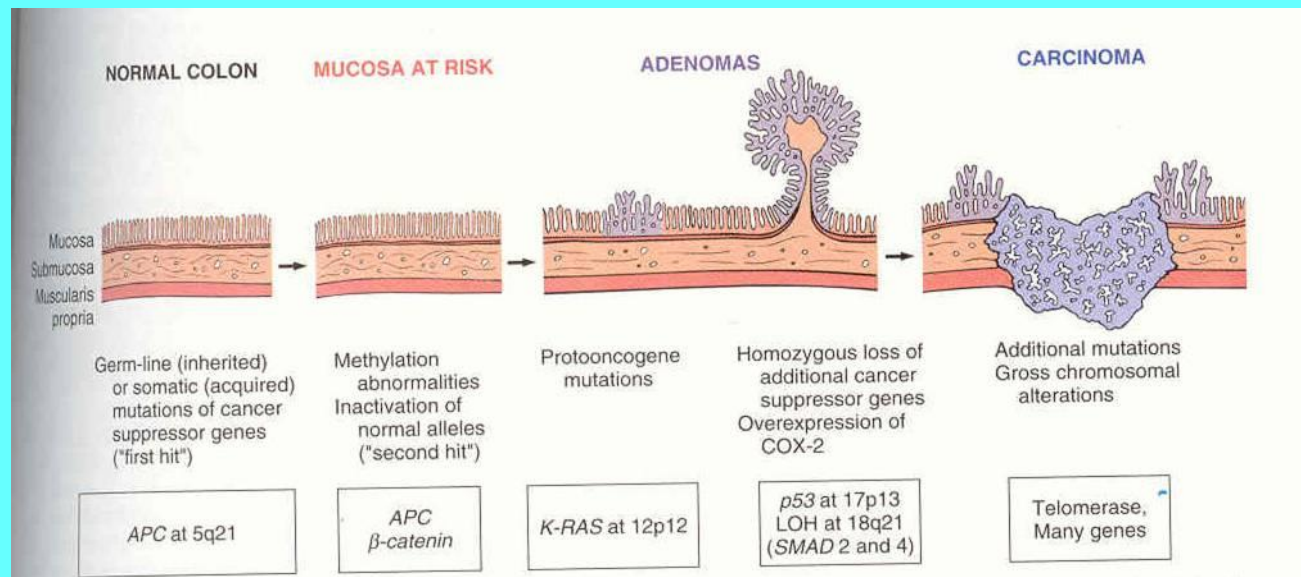
- нестабильность генома



- продолжающиеся мутации



- появление более злокачественных
КЛОНОВ



Caretaker Pathway

Mutation of a caretaker gene allele (e.g., hMSH2)

Mutation of the second caretaker gene allele

GENETIC INSTABILITY

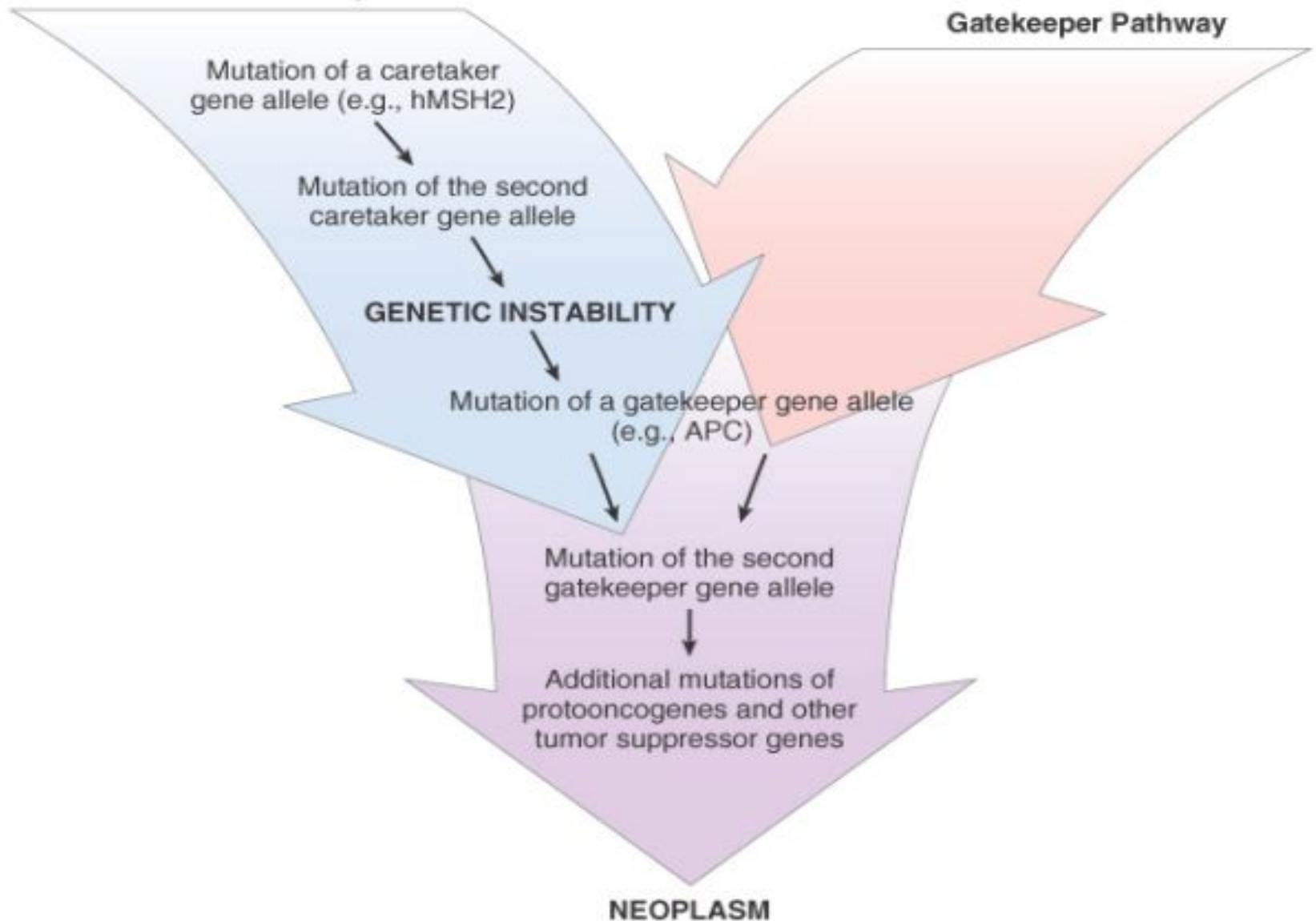
Mutation of a gatekeeper gene allele (e.g., APC)

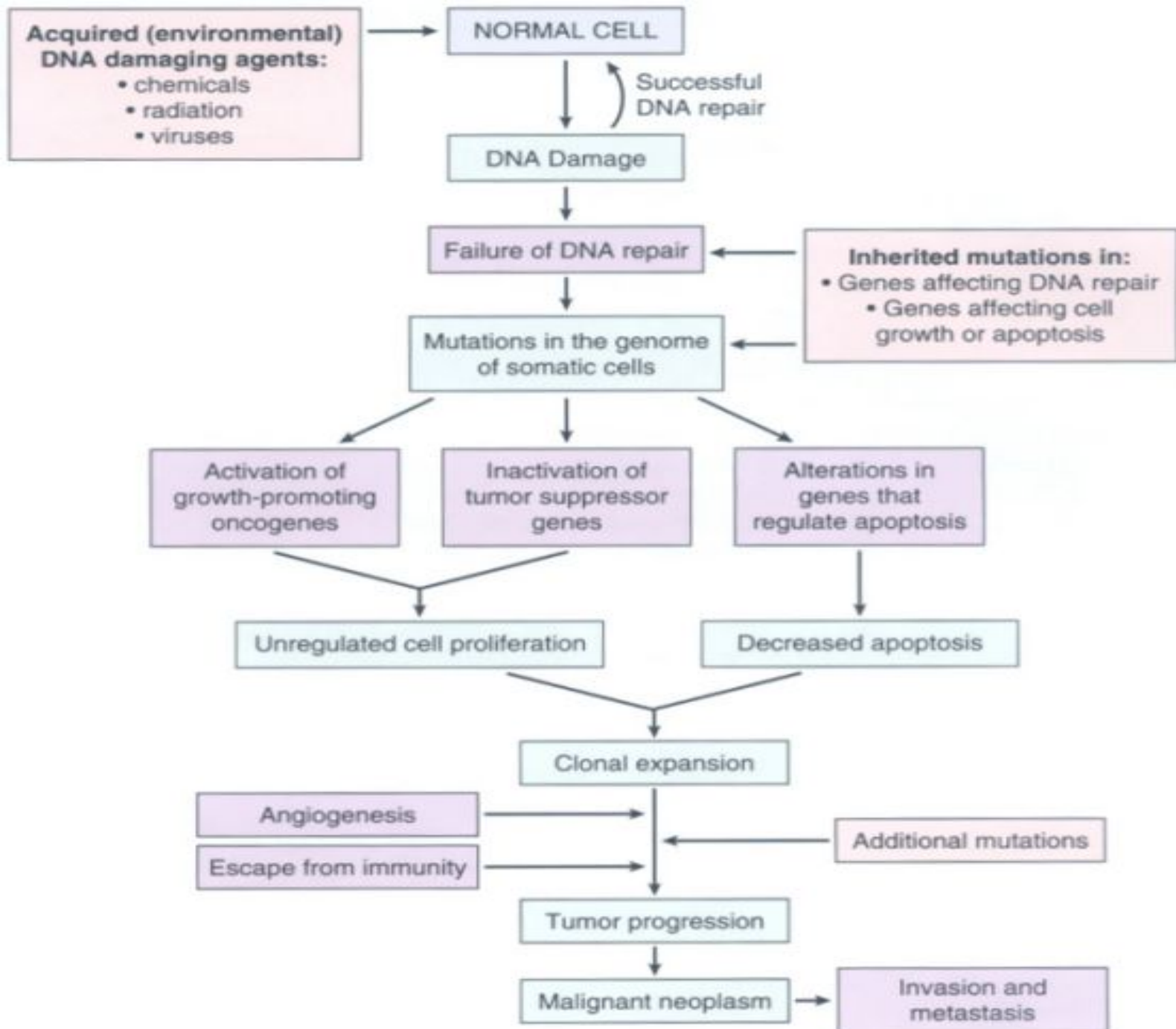
Gatekeeper Pathway

Mutation of the second gatekeeper gene allele

Additional mutations of protooncogenes and other tumor suppressor genes

NEOPLASM





Биологические особенности опухолевых клеток - атипии

- характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей
- характерные только для злокачественных опухолей

Биологические особенности, характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей

1. АТИПИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ

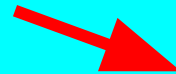
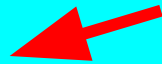
- Нерегулируемый, беспредельный рост (первичный признак опухолей), утрата верхнего “лимита” числа делений клетки (лимит Хейфлика).

Патогенез:

- Активация онкогенов и синтез онкобелков
- Изменение структуры и функции мембран опухолевых клеток
- Потеря антионкогенов
- изменение функции генов, регулирующих апоптоз
- активация теломеразы - фермента, восстанавливающего теломеры на концах ДНК.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

клеточная



тканевая

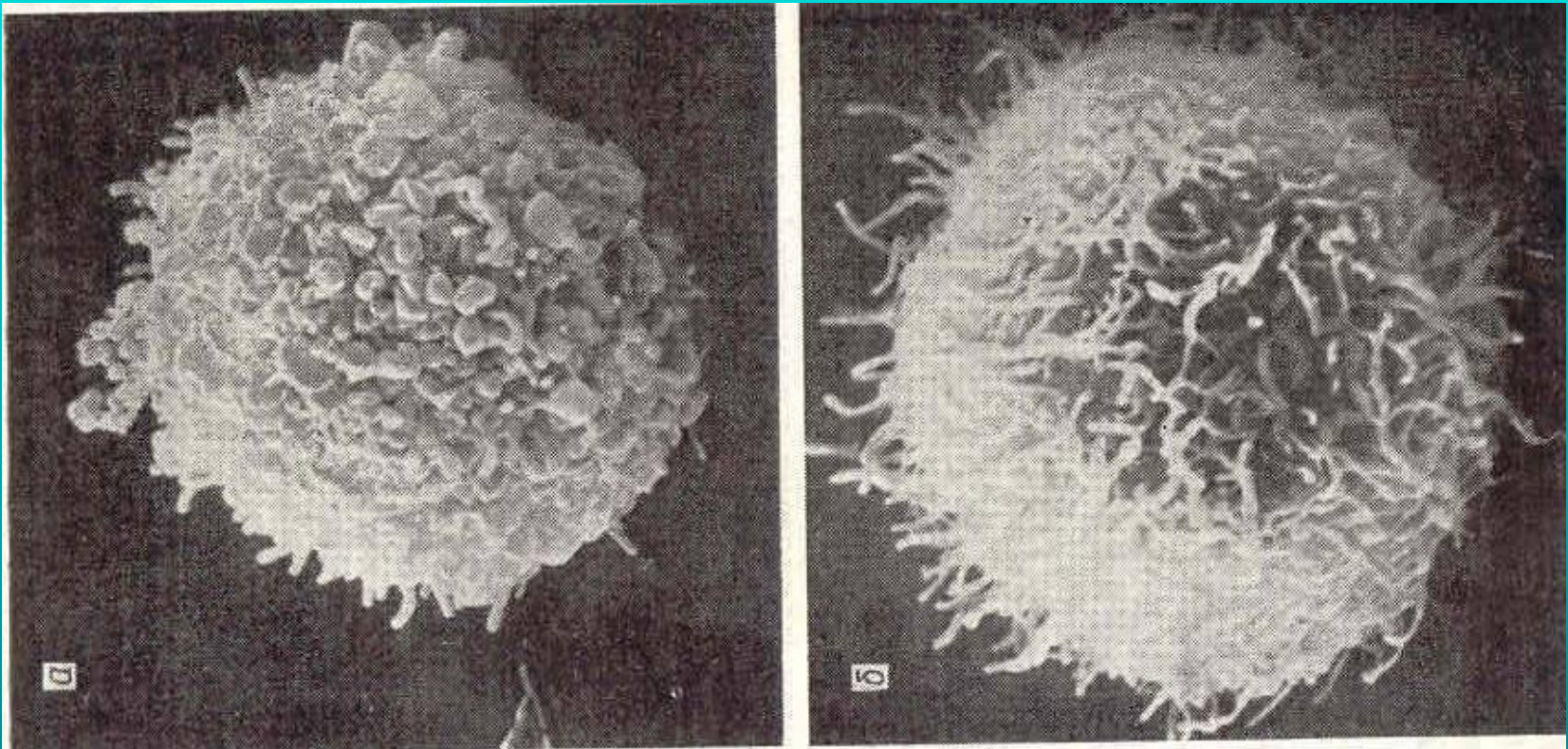
- Тканевая атипия
- Нарушение нормального соотношения тканевых структур (паренхимы и стромы).



Клеточная атипия

- Опухолевые клетки имеют разную форму и размеры, ядра клеток увеличены, содержат большое количество хроматина, гиперхромны, увеличено количество ядрышек, изменено число, форма и размеры хромосом.
- Изменяется структура внутриклеточных органелл
- Изменяется структура наружной мембраны – на ней появляется множество микроворсинок и выростов.

Нормальный и трансформированный фибробласт



Анаплазия -

- **частичное или полное прекращение дифференцировки клеток**

БИОХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ (особенности обмена веществ в опухолевой ткани)

- 1) Особенности углеводного обмена.
- а) опухоль – “ловушка” глюкозы крови
- б) усиление анаэробного гликолиза – эффект Варбурга
- в) ослабление эффекта Пастера
- Распад углеводов до пирувата и его превращение в лактат в опухолевых клетках может происходить в присутствии кислорода
- г) активация пентозофосфатного пути окисления глюкозы

Особенности белкового обмена.

- а) опухолевые клетки —“ловушка” азота крови
- Клетки опухоли интенсивно захватывают азотсодержащие вещества из крови (аминокислоты, азотистые основания) и используют их для синтеза собственных белков.
- б) синтез белка преобладает над распадом
- Резко повышен синтез ДНК, РНК.
- в) интенсивный синтез онкобелков
- г) синтез эмбриональных белков (α -фетопротеина)

- д) уменьшение синтеза и содержания гистонов – белков – супрессоров синтеза ДНК.
- е) Изоферментное упрощение.
- В опухолевых клетках сокращается число изоферментов, а их набор становится примерно одинаковым у клеток различных опухолей.
- ж) Уменьшается содержание ц-АМФ, оказывающей, как правило, тормозящее влияние на клеточное деление; увеличивается содержание ц-ГМФ, стимулирующей пролиферацию клеток.

Особенности жирового обмена

- а) опухолевые клетки захватывают из крови ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) и антиоксиданты (α -токоферол)**
- б) ослаблен синтез жирных кислот, усилен синтез измененных фосфолипидов мембран**

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

- а) ↑ содержание калия и воды,
↓ содержание кальция и магния;
- б) ацидоз (↑ анаэробный гликолиз → ↑
содержание молочной кислоты);
- в) ↑ величина отрицательного заряда
поверхности клеток →
взаимоотталкивание клеток

АНТИГЕННАЯ АТИПИЯ

антигенное упрощение

- ↓ число органоспецифических белков-антигенов
- (на поверхности многих клеток исчезают антигены главного комплекса гистосовместимости.)

антигенное усложнение

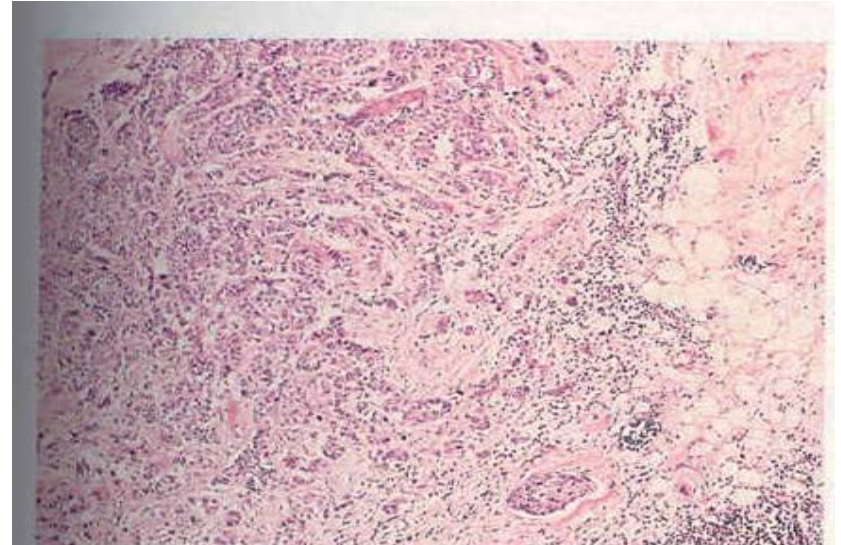
- антигенная дивергенция- синтез антигенов, свойственных другим тканям
- антигенная реверсия- синтез эмбриональных антигенов (фетопротеин, раково-эмбриональный антиген)

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АТИПИЯ

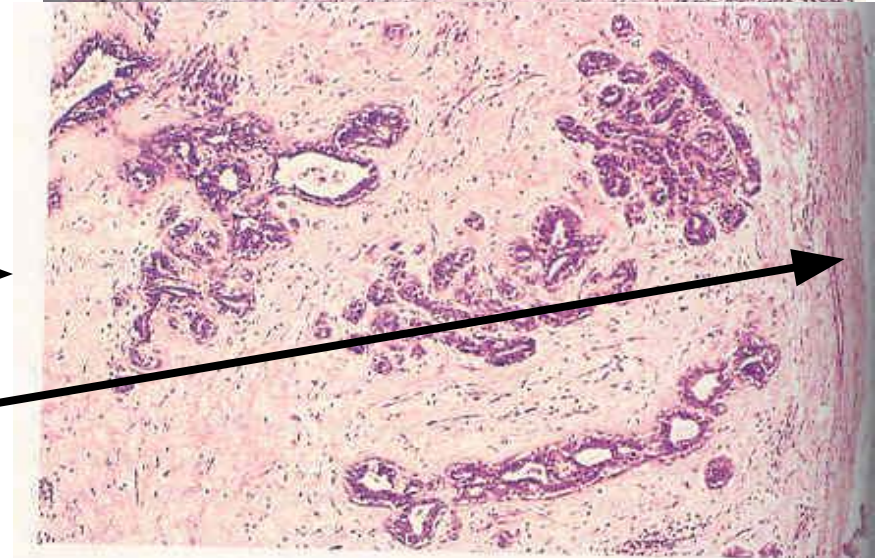
- Снижение функции ткани (при раке желудка снижается секреция желудочного сока; при лейкозах незрелые лейкоциты не способны фагоцитировать)
- **2)** Повышение функции ткани (аденомы эндокринных желез усиливают синтез гормонов)
- **3)** Выполнение функции, не характерной для ткани, из которой происходит опухоль (клетки опухоли легких, бронхов могут синтезировать гормоны гипофиза).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.

- **ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ
(инвазивный) рост**
– коренной признак
злокачественных
опухолей (рак
молочной железы)



**Экспансивный рост
(фиброаденома
молочной железы)**



Капсула

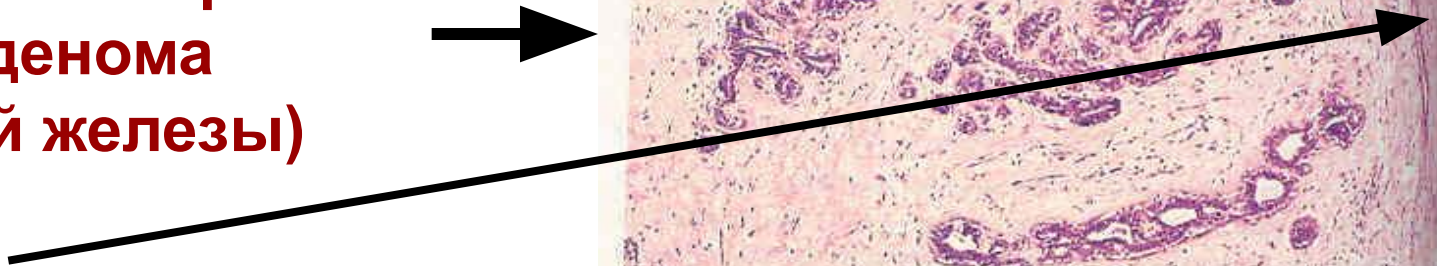
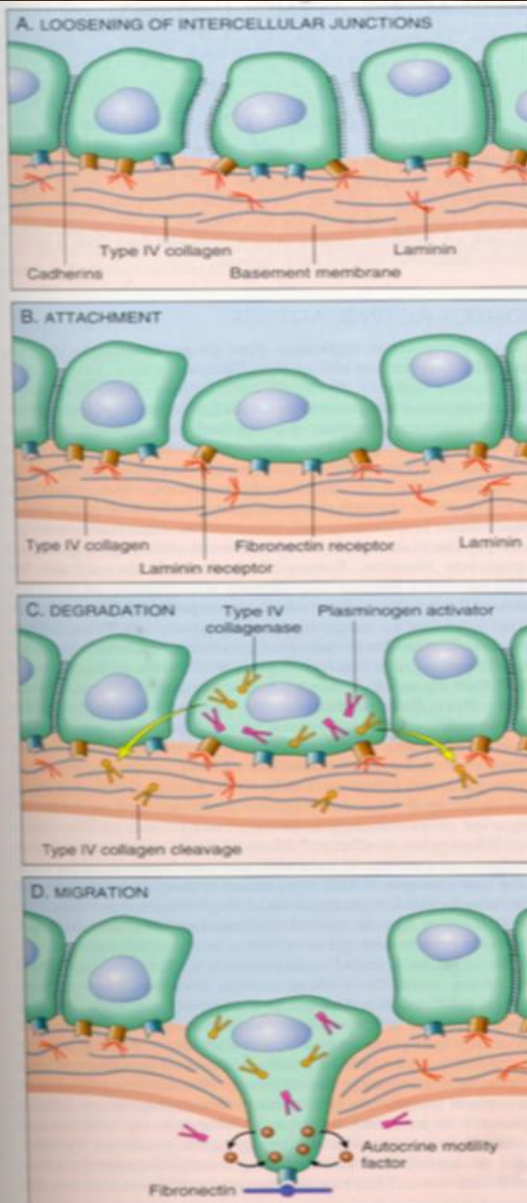
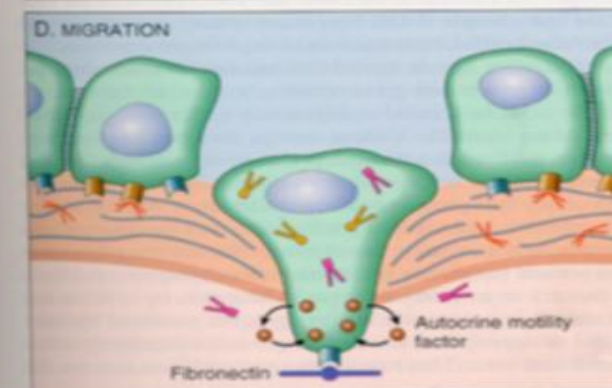
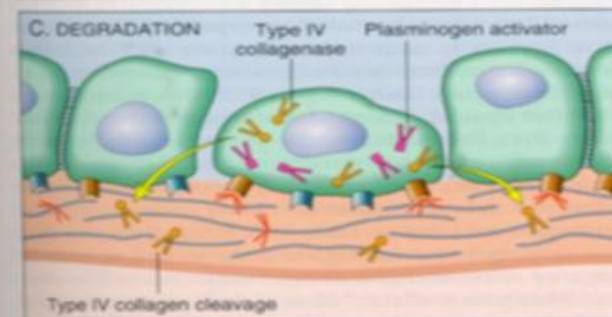
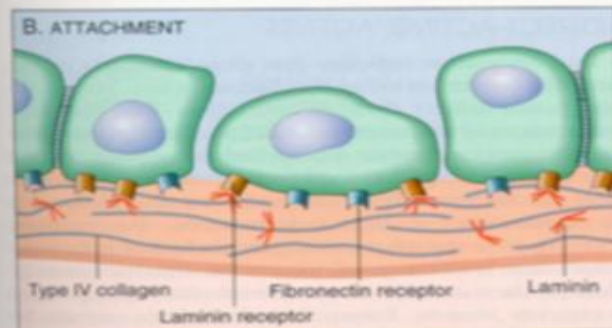
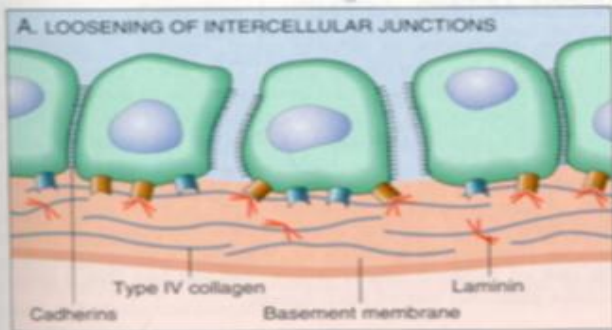


FIGURE 7-15 Microscopic view of fibroadenoma of the breast. The capsule is visible on the right side of the image.

ПАТОГЕНЕЗ ИНФИЛЬТРАТИВНОГО РОСТА



- а) Снижение сил сцепления между опухолевыми клетками: уменьшение количества адгезивных молекул – кадхеринов (E-cadherin), интегринов на поверхности опухолевых клеток, обеспечивающих сцепление клеток друг с другом.
- Изменение расположения рецепторов к белкам соединительной ткани.



- б) Повышенная подвижность опухолевых клеток.
- Движение клеток стимулируется факторами роста, продуктами разрушения соединительной ткани.
- Опухолевые клетки синтезируют цитокины и онкобелки, обладающие свойствами хемоаттрактантов.
- в) Выделение гидролитических ферментов опухолевыми клетками и клетками хозяина (фибробластами).
- Снижение активности тканевых ингибиторов гидролаз
- г) Нарушение нейроэндокринной регуляции опухолевых клеток

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

(от греч. metastasis перемещение, перенос) – процесс переноса отдельных клеток опухоли в другие органы и развитие в них вторичных опухолевых узлов той же гистологической структуры.

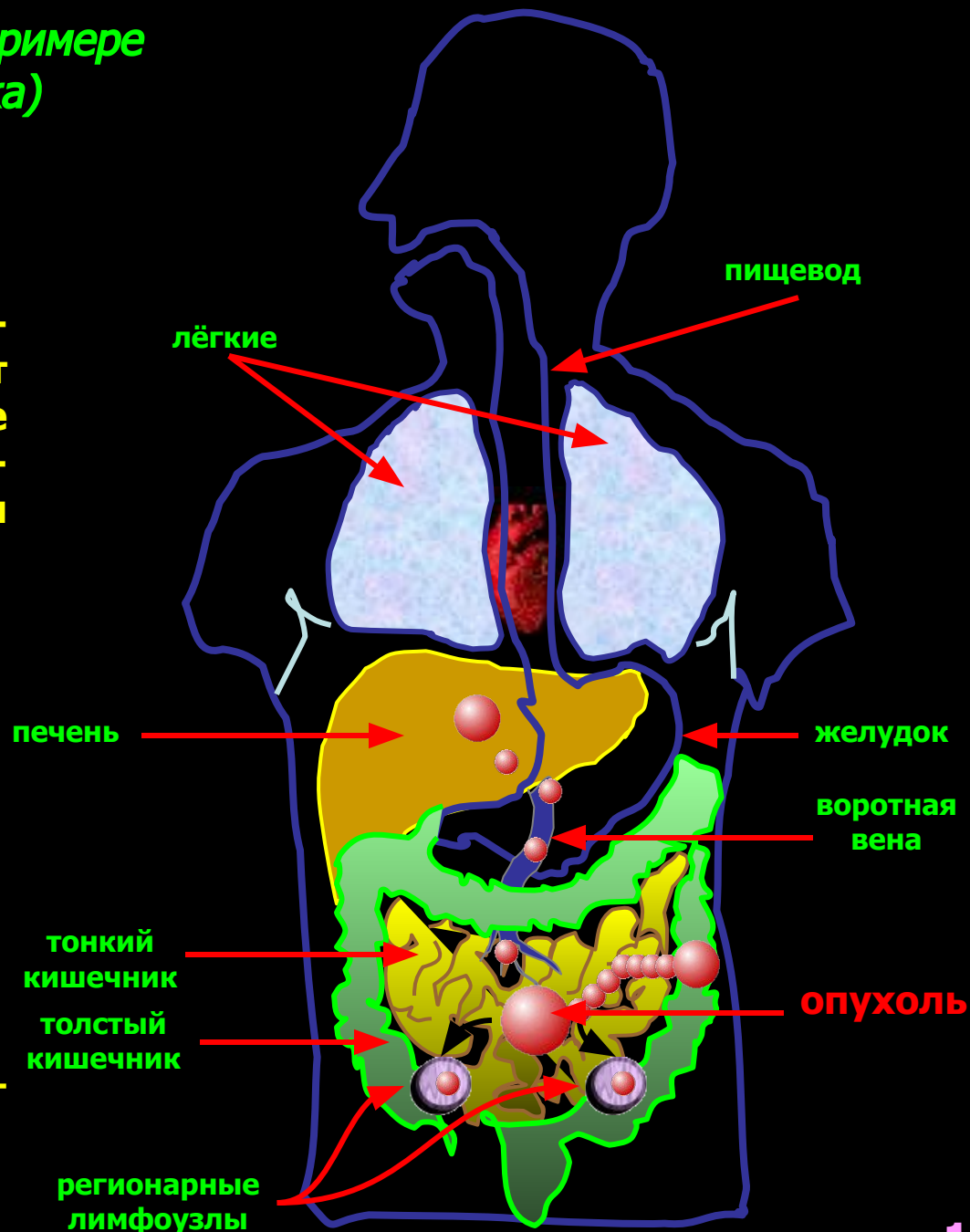
- Пути метастазирования опухолевых клеток:
 - лимфогенный (перенос клеток лимфой по лимфатическим сосудам)- характерен для карцином
 - гематогенный (по кровеносным сосудам) – характерен для сарком
 - гематолимфогенный
 - «полостной» (перенос клеток опухоли жидкостями в полостях тела, например цереброспинальной жидкостью)
 - имплантационный – прямой переход опухолевых клеток с поверхности опухоли на поверхность органа или ткани, с которым она контактирует.

*** Виды метастазирования (на примере опухоли тонкого кишечника)**

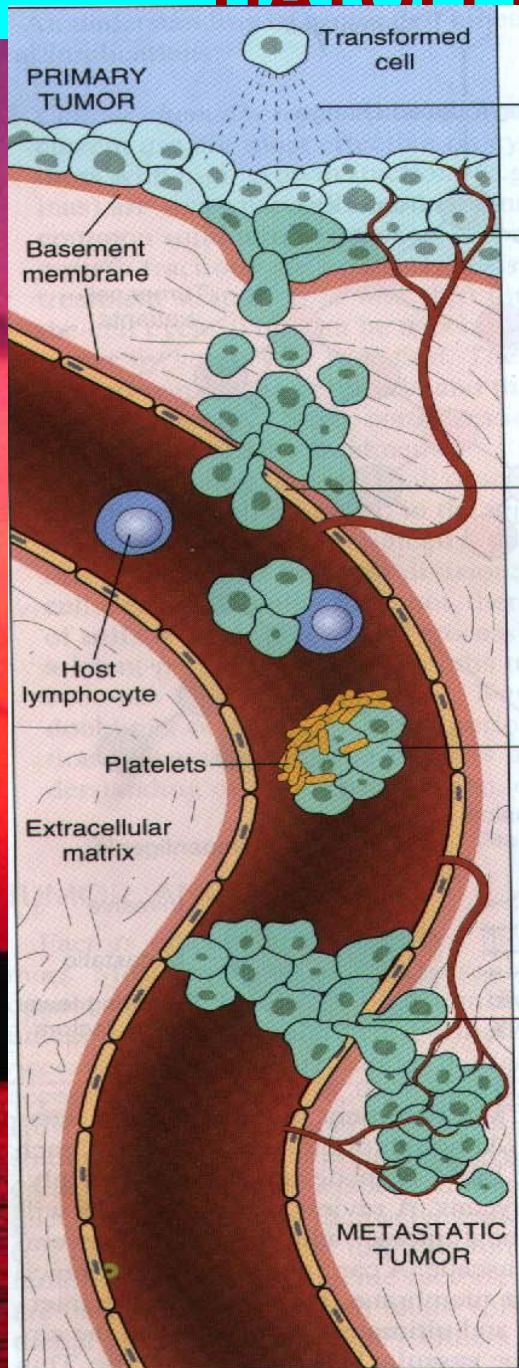
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ — это способность клеток злокачественных опухолей к отрыву от опухоли, переносу их в другие органы с последующим развитием на месте их имплантации аналогичного новообразования.

Существуют три пути метастазирования:

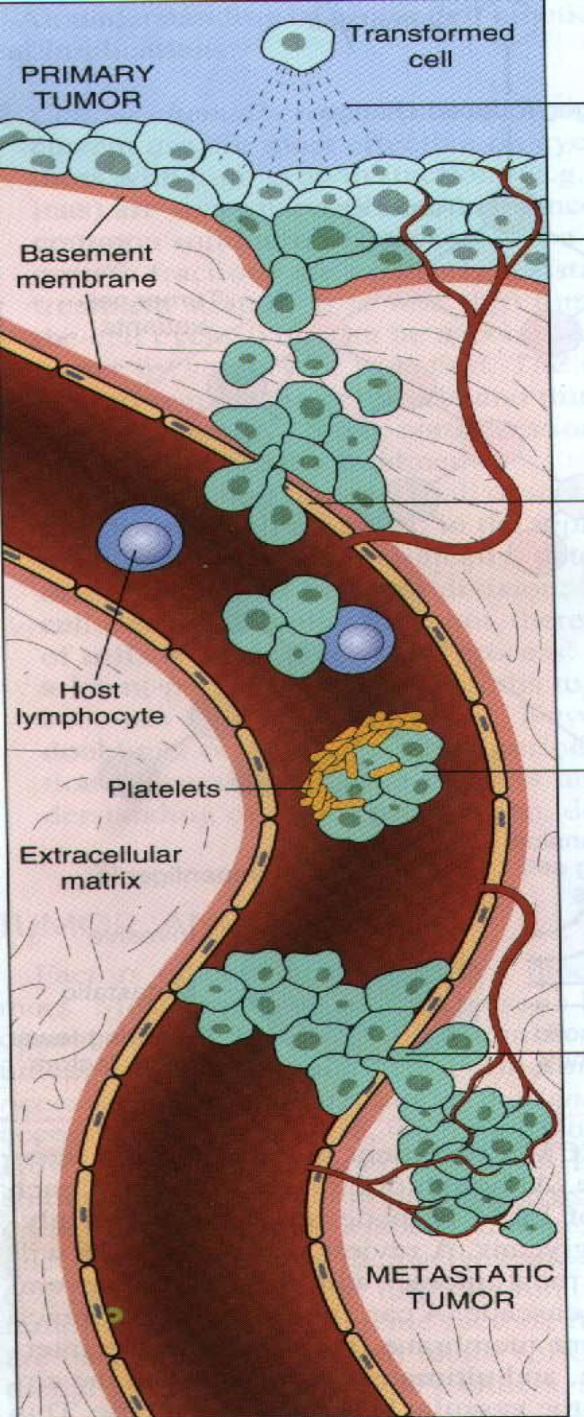
1. **Тканевой** — непосредственно от одной ткани к другой или — по межтканевым пространствам.
2. **Лимфогенный** — по лимфатическим сосудам.
3. **Гематогенный** — по кровеносным сосудам.



ПАТОГЕНЕЗ МАТАСТАЗИРОВАНИЯ

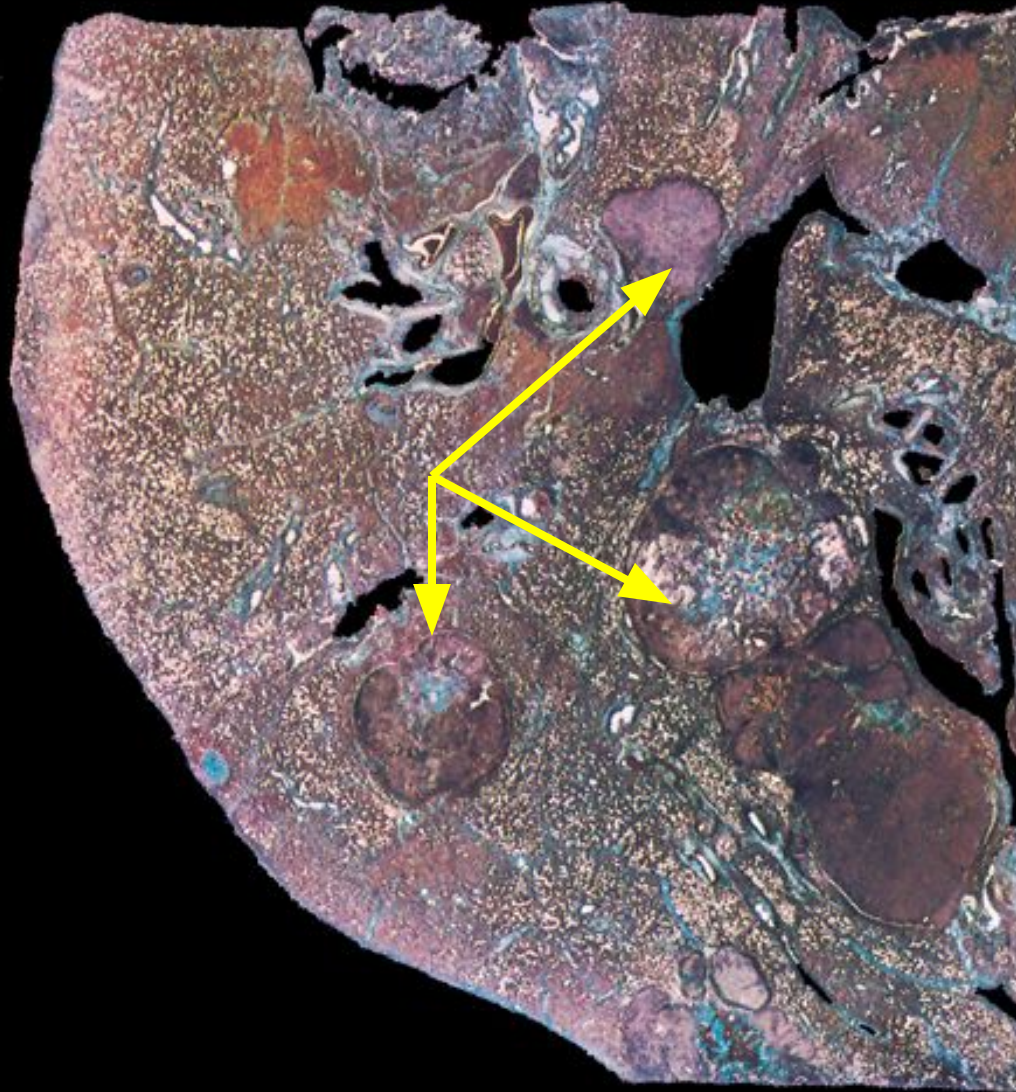


- **1. Стадия инвазии** – проникновение опухолевых клеток через стенку кровеносного или лимфатического сосуда в его просвет
- а) инфильтративный
- в) наличие рецепторов к коллагену IV типа, ламинину, фибронектину
- г) неполноценность сосудов опухолей, которые устроены по типу капилляров.
- д) ангиогенез – новообразование сосудов:
- Опухолевые клетки и строма синтезируют фактор роста фибробластов и фактор роста эндотелия сосудов, Р-53 ингибирует ангиогенез через тромбоспондин-1



- **2. Стадия клеточной эмболии -**
транспортировка
опухолевых клеток по
сосудам и образование
клеточных эмболов.
-
- **3. Стадия проникновения**
опухолевых клеток в
нормальную ткань,
размножение их и
образование новых
опухолевых узлов.

Метастазы остеосаркомы (указаны стрелками) в лёгкое (по: W.Doerr)



РЕЦИДИВИРОВАНИЕ

(от лат. *recidivas*- возврат, повторное развитие болезни) – повторное развитие опухоли на месте удаления.

- Причины рецидивов:
- а) неполное удаление опухолевых клеток.
- б) имплантация клеток опухоли в нормальную ткань при грубых массивных хирургических вмешательствах.
- в) иммунодепрессия.
- г) продолжающееся действие канцерогенов или сохранение причинных факторов опухолевого роста.

КАХЕКСИЯ (от греч. kakos– плохой, дурной + hexis- состояние) синдром истощения и общей слабости организма

Патогенез:

- а) Феномен «субстратных ловушек».
- б) Образование опухолевыми клетками и макрофагами интерлейкина-1 и фактора некроза опухолей, которые оказывают системное действие на организм (снижение аппетита, распад мышечных белков, лихорадку)
- в) Нарушение нейро-эндокринной регуляции обмена веществ организма-носителя опухоли.
- г) Интоксикация продуктами распада опухоли

Патогенез раковой кахексии



ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ



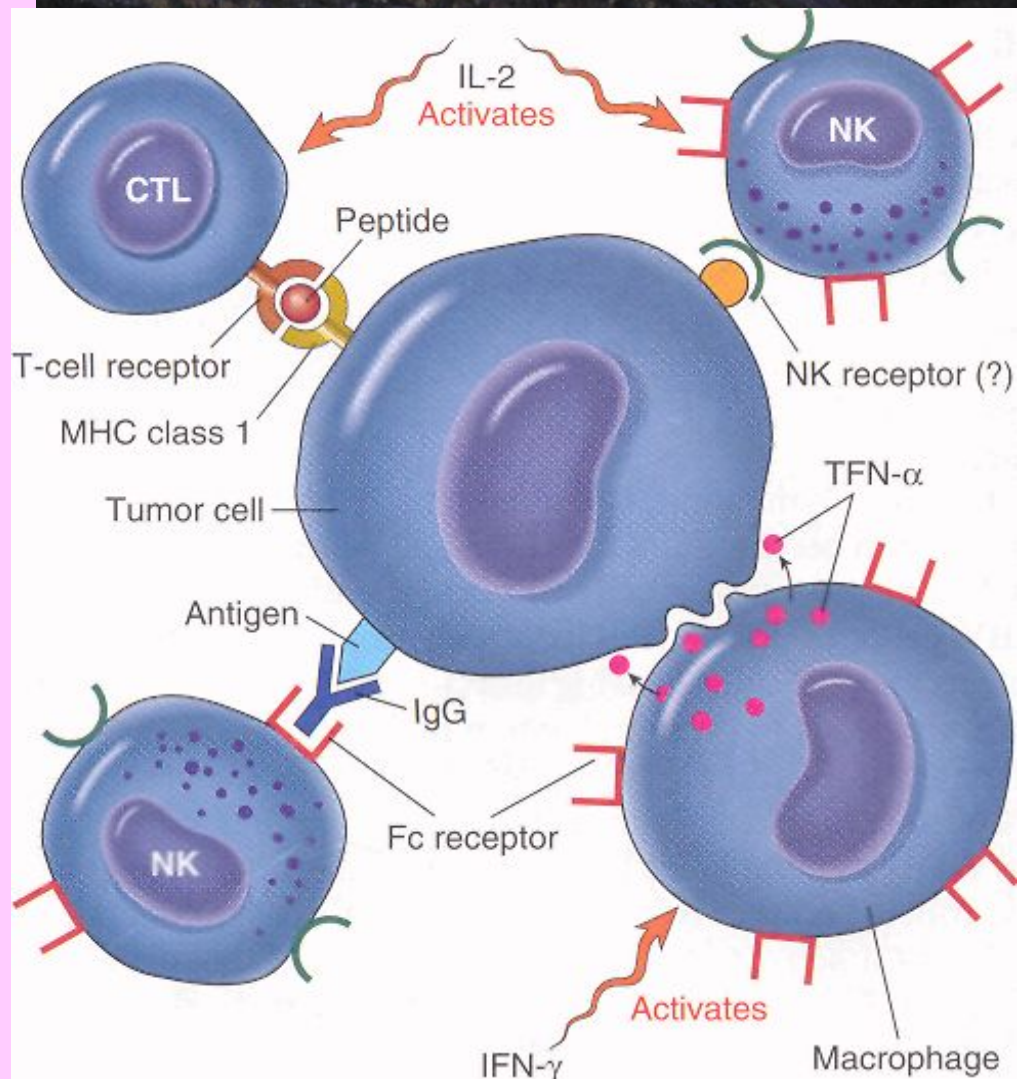
МЕХАНИЗМЫ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

- *АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ*
- действуют против канцерогенов
- реакции инактивации канцерогенов (окисление, восстановление, метилирование, ацетилирование, конъюгация с глюкуроновой кислотой);
- элиминация канцерогенов в составе желчи, мочи, кала;
- образование антител против канцерогенов
- активация антиоксидантной системы и торможение образования свободных радикалов.
- уничтожение онкогенных вирусов;

- 
- A nighttime photograph of a city skyline. In the foreground, a blue rectangular box contains yellow text. The background shows several modern buildings with illuminated facades. On the left, a tall, thin tower with a large, glowing spherical top is visible. To its right, a bridge with a single pylon and cables is partially visible. The sky is dark blue with some stars or distant lights.
- ***АНТИТРАНСФОРМАЦИОННЫЕ***
 - предотвращают превращение нормальной клетки в опухолевую
 - (функция ферментов репарации ДНК, антионкогенов, генов апоптоза)
 -

АНТИЦЕЛЛЮЛЯРНЫЕ

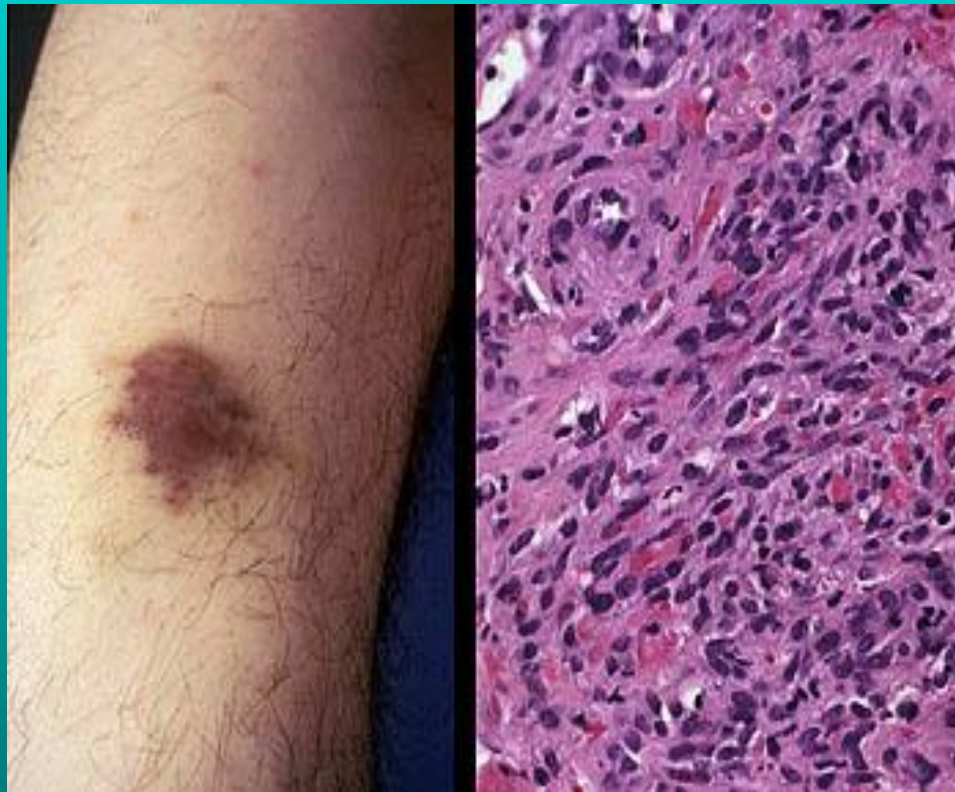
направлены на
уничтожение или
подавление роста
опухолевых клеток
(натуральные киллеры
(NK-клетки),
сенсibilизированные
т-лимфоциты,
макрофаги и
выделяемые ими
интерфероны и фактор
некроза опухолей,
иммуноглобулины,
гепарин)



Паранеопластический синдром- проявления генерализованного воздействия опухоли на организм

- **Раковая кахексия**
- **Состояние иммунодепрессии и повышенная подверженность инфекционным заболеваниям**
- **Тенденция к повышенному свертыванию крови и развитие тромбоза вен, особенно выраженные при опухолях легких и поджелудочной железы.**
- **Мышечная дистрофия (влияние интерлейкинов, фактора некроза опухолей, глюкокортикоидов)**

- Некоторые редкие дерматозы, например *acanthosis nigricans*, (в основе лежат аутоиммунные процессы), встречаются при опухолях желудочно-кишечного тракта.



- **Остеоартропатии и гиперкальциемия (в патогенезе синтез паратгормон-подобного белка клетками опухоли легких, почек, а также синтез трансформированного фактора роста- α , который активирует остеокласты)**
- **Синдром Иценко-Кушинга обусловленный синтезом АКТГ или АКТГ-подобных полипептидов клетками опухолей (опухоли легких, поджелудочной железы)**

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПОИСК НОВЫХ СПОСОБОВ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Классическая **триада** используемая для лечения онкологических заболеваний.

Основным радикальным методом лечения рака **является хирургическое вмешательство.**

Широко используется **лучевая терапия**, которая основана на различной радиочувствительности нормальных и опухолевых клеток, т.к. у опухолевых клеток повышены процессы синтеза ДНК.

Третьим, методом является лекарственная терапия (**гормоно- и химиотерапия**). Однако при этом раковые клетки **быстро приобретают устойчивость** к лекарствам.

Эффективные способы лечения некоторых видов рака

Различные типы рака являются по сути различными заболеваниями. Успехи, достигнутые в последние годы в изучении механизмов развития заболевания **позволили разработать эффективные способы лечения некоторых видов рака.**

Среди них:

- **лимфома Ходжкина,**
- **рак яичек,**
- **хорионкарцинома,**
- **некоторые виды лейкозов**



Новые методы лечения онкологических заболеваний

В последнее время в связи с успехами достигнутыми в молекулярной биологии для лечения опухолей стали использовать такие современные методы лечения как:

- иммунотерапия,
- трансплантационная терапия,
- терапия связанная с ингибированием ангиогенеза,
- фотодинамическая терапия,
- генная терапия,
- сопряжённую с генной, терапия, направленная на активацию в опухолевых клетках генов-супрессоров и проапоптотических генов.

Иммуноterapia

Интерлейкин –2 стал успешно использоваться для лечения больных с метастатической меланомой или раком почки **вместе со специфическими для данного больного антигенами (онкобелками)**

Выявление и использование специфических для больного раковых антигенов, открывает новые возможности для иммунотерапии рака.

Антираковые лимфоциты могут быть **наработаны** путем клонирования *in vitro* и затем **введены в кровь.**

Использование **низких доз химиотерапии и наиболее эффективной иммунотерапии** значительно снижают **немедленный и отдаленный токсических эффект и смертность.**

Показана возможность использования **новой вакцины к опухолевым клеткам,** повышающих и стимулирующих иммунную систему пациента.

Ингибирование онкобелка РТР1В

В феврале 2011 года канадские учёные, изучая фермент тормозящий работу иммунной системы (РТР1В), показали, что если этот фермент активен, то иммунная система больного не в состоянии противостоять росту раковых клеток.

РТР1В синтезируется онкогеном **HER -2** и если этот ген в эксперименте в результате мутации активируется, то практически все исследованные животные становятся **склонными к развитию рака молочной железы и легких.**

После того как из организма был **удалён РТР1В** (онкобелок) уровень роста и **развития опухолей заметно снизилось.**

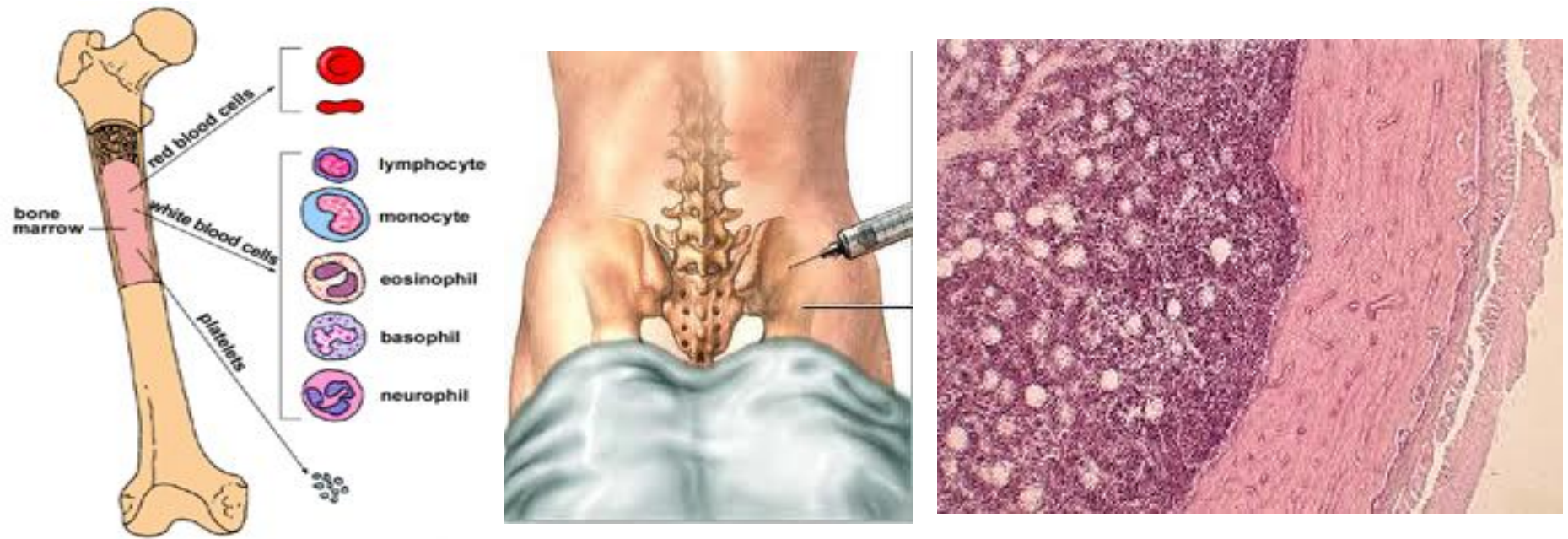
Необходимо искать химические ингибиторы этого онкобелка.

Фотодинамическая терапия

- Эта терапия применяется при лечении **поверхностных раков**, например меланом и рака предстательной железы.
- В организм **вводят фотосенсибилизаторы**, например **гематопорфирины** и эти вещества избирательно накапливаются в опухолевых клетках.
- Затем поражённую поверхность **обрабатывают лазером** с определённой длиной волны, в зависимости от использованного фотосенсибилизатора и опухолевые клетки разрушаются.
- Эта терапия широко используется в странах Средней Азии и в Москве

Трансплантационная терапия

В мире уже существуют **Центры Трансплантации Костного Мозга** и Иммунобиологических методов лечения онкологических заболеваний. **Лечение включает пересадки** костного мозга с использованием материала пациента или донора, родственного или даже неродственного.

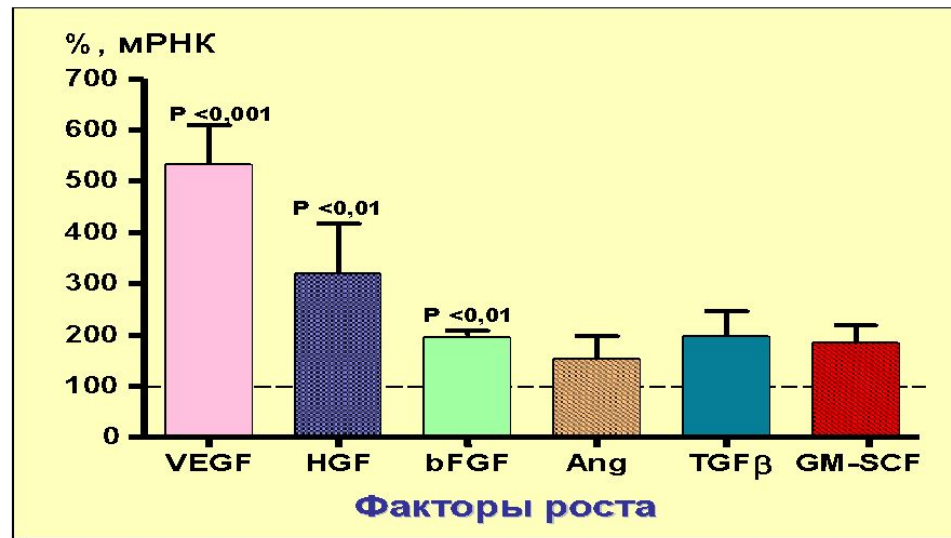


Костный мозг, периферическая или пуповинная кровь используются как источник стволовых клеток. Пересадка стволовых клеток используется при лечении пациентов, не зависимо от возраста. Эта пересадка **резко повышает иммунную систему** организма, которая начинает бороться с чужеродными опухолевыми клетками.

Терапия, связанная с ингибированием ангиогенеза

Как было сказано выше, в месте новообразования начинают интенсивно синтезироваться новые сосуды, вероятно за счёт создания здесь гипоксии из-за перенаселённости клеток. При этом экспрессируется больше всего фактор роста сосудов VEGF

Гипоксия стимулирует экспрессию ангиогенных факторов роста



Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF - мощный регулятор сосудистой проницаемости, механизм его действия

При экспрессии VEGF наблюдается подтекание белков плазмы через стенку сосуда и формирование экстравазального фибринового геля. Этот гель представляет собой подходящую среду для роста клеток эндотелия.

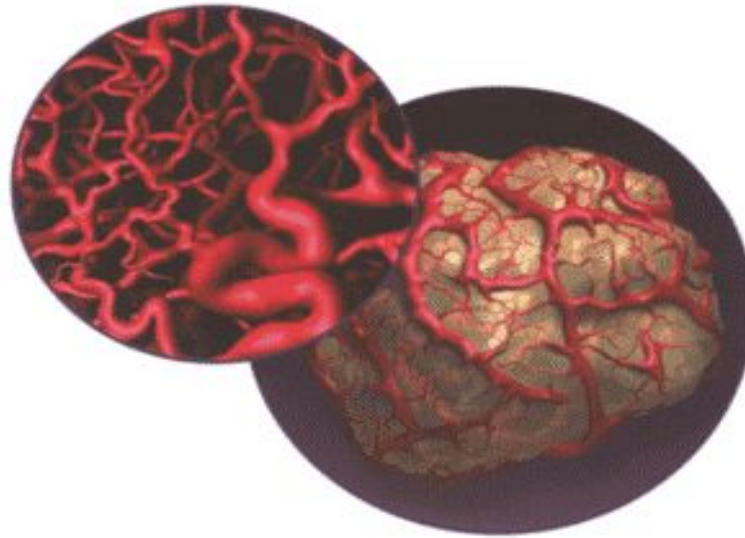
Кровеносные сосуды опухоли в функциональном отношении **незрелы**, и по многим важным аспектам отличаются от обычных кровеносных сосудов.

Для выживания эндотелиальных клеток **незрелых опухолевых** кровеносных сосудов **необходимы** внешние сигналы, такие как **VEGF**; в отсутствие таких сигналов эндотелий подвергается апоптозу.

В отличие от этого, **эндотелиальные клетки здоровых сосудов** **окружены перицитами**, которые поддерживают их и избавляют от необходимости в VEGF

Кровеносные сосуды опухоли по многим важным аспектам отличаются от обычных кровеносных сосудов

- **Блокада VEGF** вызывает обратное развитие этих незрелых сосудов, не влияя при этом на зрелые, полноценные сосуды.



Сосудистая сеть опухоли имеет аномальное строение, характеризуется дезорганизацией, неравномерным распределением и чрезмерной извитостью

- **VEGF стимулирует образование лимфатических сосудов**

Установлено, что **VEGF индуцирует как лимфоангиогенез, так и распространение опухолевых клеток в регионарные лимфатические узлы.**

Экспрессия ростовых факторов типа VEGF может определять способность опухоли к метастазированию.

Блокада VEGF - обоснованный метод противоопухолевой терапии

Ингибирование VEGF представляет собой новаторский подход к противоопухолевой терапии и может:

- привести к обратному развитию незрелых кровеносных сосудов, типичных для опухолей**
- снизить проницаемость сосудов и, тем самым, внутриопухолевое давление**
- Уменьшить вероятность метастазирования опухоли.**

Было установлено, что анти-ангиогенезные препараты останавливают рост сосудов опухолей и, тем самым, лишая её питания и развития.

Один из наиболее перспективных подходов к блокаде VEGF - создание моноклональных антител к VEGF. Одной из разновидностей таких антител - препарат **бевацизумаб.**

Генетическая терапия опухолей

- *Выделение специфичных для определённых тканей онкобелков*

Ведутся работы по **выделению онкобелков-ростовых факторов (РФ)** из разных тканей и **поиску агентов, блокирующих работу онкогенов.**

- *Обнаружение ферментов участвующих в копировании генетической структуры*

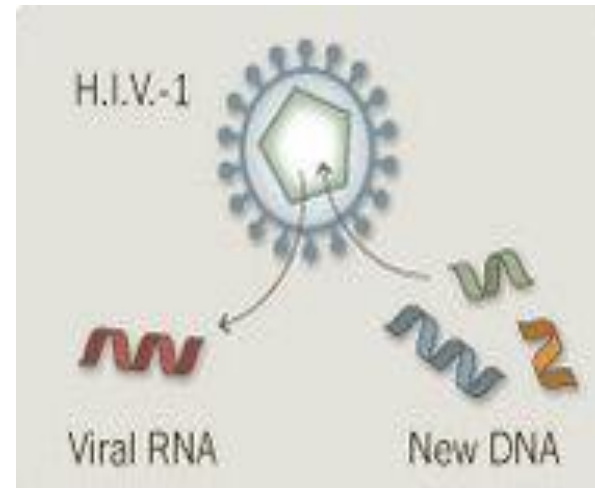
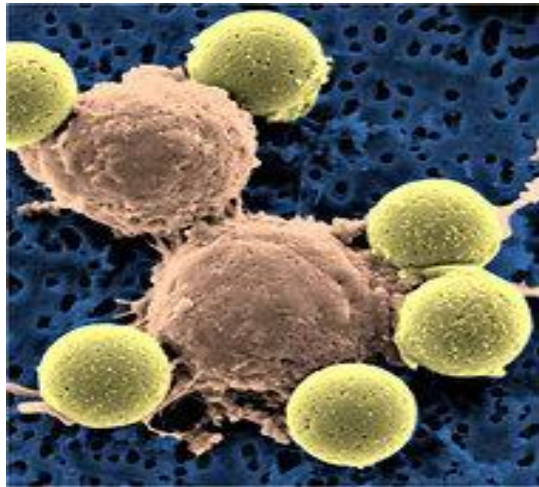
Активация онкогенов часто связана с **мутацией генов, кодирующих ферменты, участвующие в копировании генетической структуры.** Были **найжены киназы, ингибирующие эти ферменты**

- *Использование анти-смысловых олигануклеотидов*

Для ингибирования онкогена стали использоваться **антисмысловые олигонуклеотиды.** Они встраиваются в **определённые участки ДНК.** При этом **генетическая структура не подвергается изменению,** а подавляется **только активность онкогенов.**

При лечении заболеваний, характеризующихся иммунодефицитом, проводится работа по применению обработанных стволовых клеток и Т-лимфоцитов.

Примером подобного рода работ, описанная в августовском номере журнала **New England J Medicine 2011; 365:725.**



В Университете Пенсильвания (США) было прооперировано 3 больных, у которых была **миэлоидная лейкемия**, в стадии не поддающейся лечению. Эти больные уже не могли самостоятельно двигаться. У них, с помощью специальных магнитных шариков удалили из крови все Т-лимфоциты (биллион!) (Т-киллеры), которые обычно борются с опухолями. Этим клеткам *in vitro* ввели новый ген, который способствует связыванию этих Т-лимфоцитам с патологически изменёнными В- лимфоцитами, имеющими **СД19 рецептор**, чтобы разрушить эти больные клетки.

Результаты генно-иммунной терапии:

- через 10 дней у больных резко повышалась температура
- через 2-3 недели у больных температура снизилась, а у двух из них при анализе было обнаружено, что все патологически изменённые В-лимфоциты исчезли из крови, из костного мозга и лимфатических желёз;
- при этом у каждого больного было разрушено 2 фунта раковых клеток. Однако, этим больным пока требуется периодически вводить гамаглобулины для поднятия иммунитета.
- Самочувствие больных после генной терапии значительно улучшилось, они стали физически подвижными и могли продолжать заниматься теннисом и выполнять другие физические нагрузки.
- До настоящего времени двое больных чувствуют себя хорошо. У третьего больного ремиссия была частичной. Учитывая плохой прогноз у всех исследуемых больных до лечения, **использование этого метода генной инженерии, по мнению многих учёных, должно быть продолжено**, хотя пока только на безнадежных больных.

Эта работа показывает, что достигнутые к настоящему времени успехи в области нано- и молекулярной биологии, уже начали давать свои плоды.

