

# Современный взгляд на механизмы канцерогенеза



# Геномная нестабильность

В результате воздействия:

- Экзогенных факторов (ии, инсоляция, бензол, радон, нитрозамины, ВПЧ 16 типа).
- Эндогенных факторов (гормональный дисбаланс, хронические воспалительные патологии)

Врожденные мутации (BRCA1 и BRCA2).

**DNA damage**  
**Cell cycle abnormalities**  
**Hypoxia**

**mdm2**

**p53**



**p53**

**Cell cycle arrest**

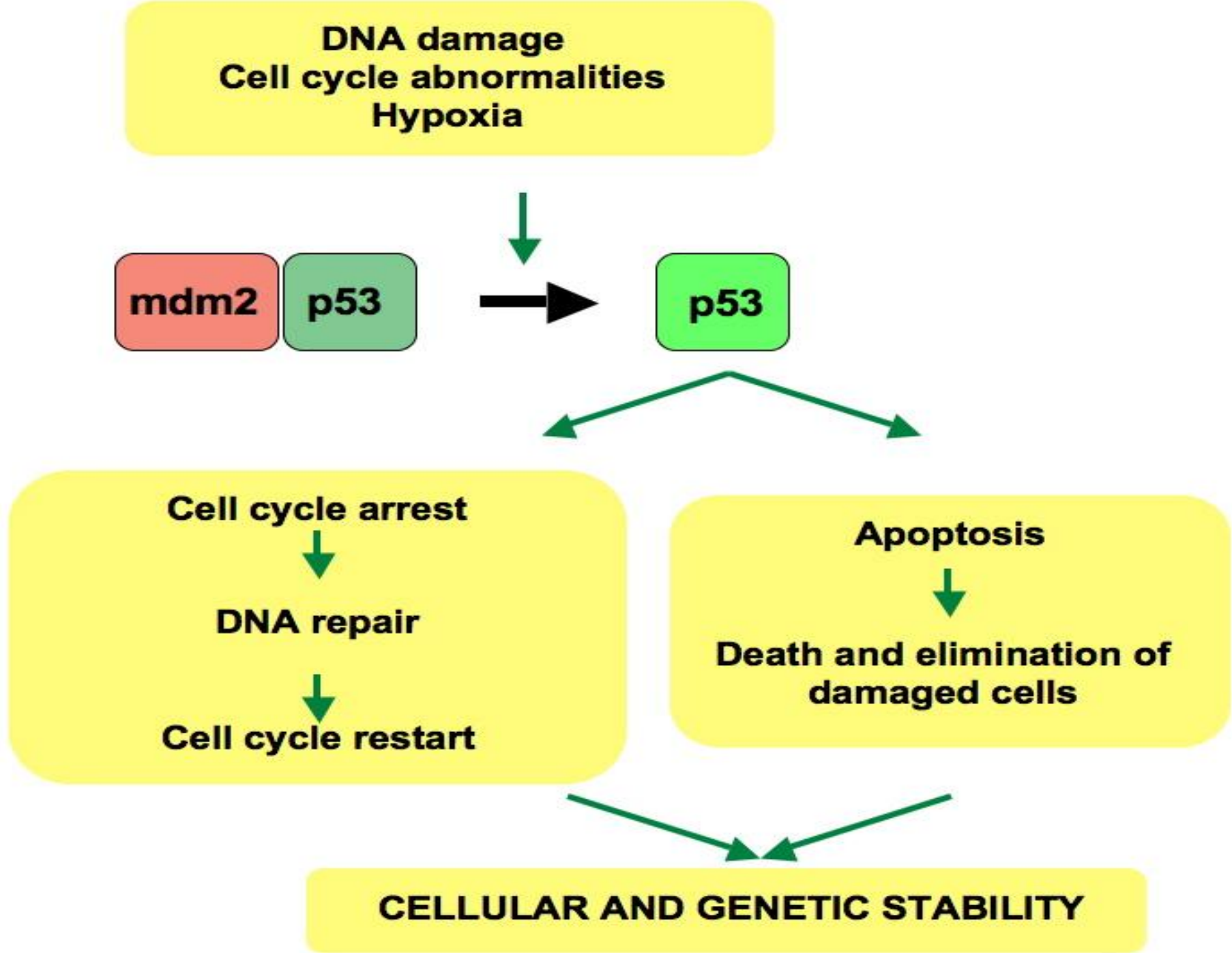
**DNA repair**

**Cell cycle restart**

**Apoptosis**

**Death and elimination of  
damaged cells**

**CELLULAR AND GENETIC STABILITY**



**Normal P53**



**Repair and  
Proliferate**



**Cell Death**



**Mutant P53**



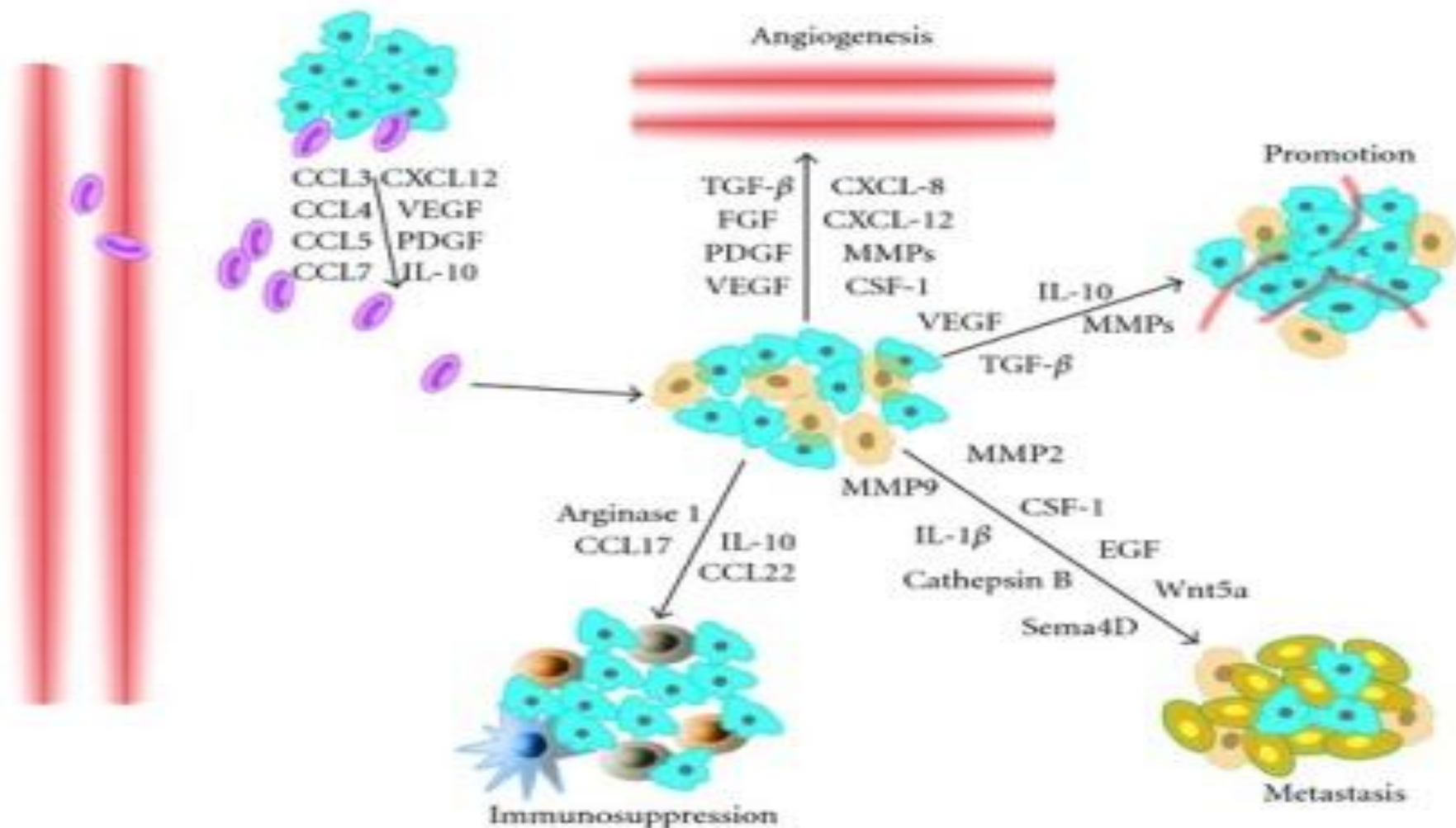
**Damaged Cells  
Proliferate**







**Tumour**

# Стимулирующее опухоль воспаление

- Хроническое воспаление (бактериальное, аутоиммунное, паразитарное) может обуславливать появление канцерогенных мутаций в клеточном геноме.
- В большинстве опухолевых тканей отмечается гиперэкспрессия ЦОГ-2. PgE2 способствует ангиогенезу (VEGF), ингибирует апоптоз.
- Воспаление способствует появлению клеток неспецифического иммунитета в очаге (макрофаги).



-  Monocyte
-  T cell
-  TAM
-  Treg cell

-  Tissue cell
-  DC cell
-  Tumor cell
-  Vessel

# Иммунное ускользание

- Большая часть микроскопических опухолей уничтожаются иммунной системой (CD8+ Т-киллеры; NK-клетки)
- Теория иммунного контроля - клетки и ткани постоянно подвергаются мониторингу иммунной системой, контроль ответственен за распознавание и элиминацию большинства ранних опухолевых клеток.
- Опухоли, ассоциированный с иммунодефицитом (СПИД-ассоциированная Саркома Капоши, В-клеточная лимфома ЦНС)



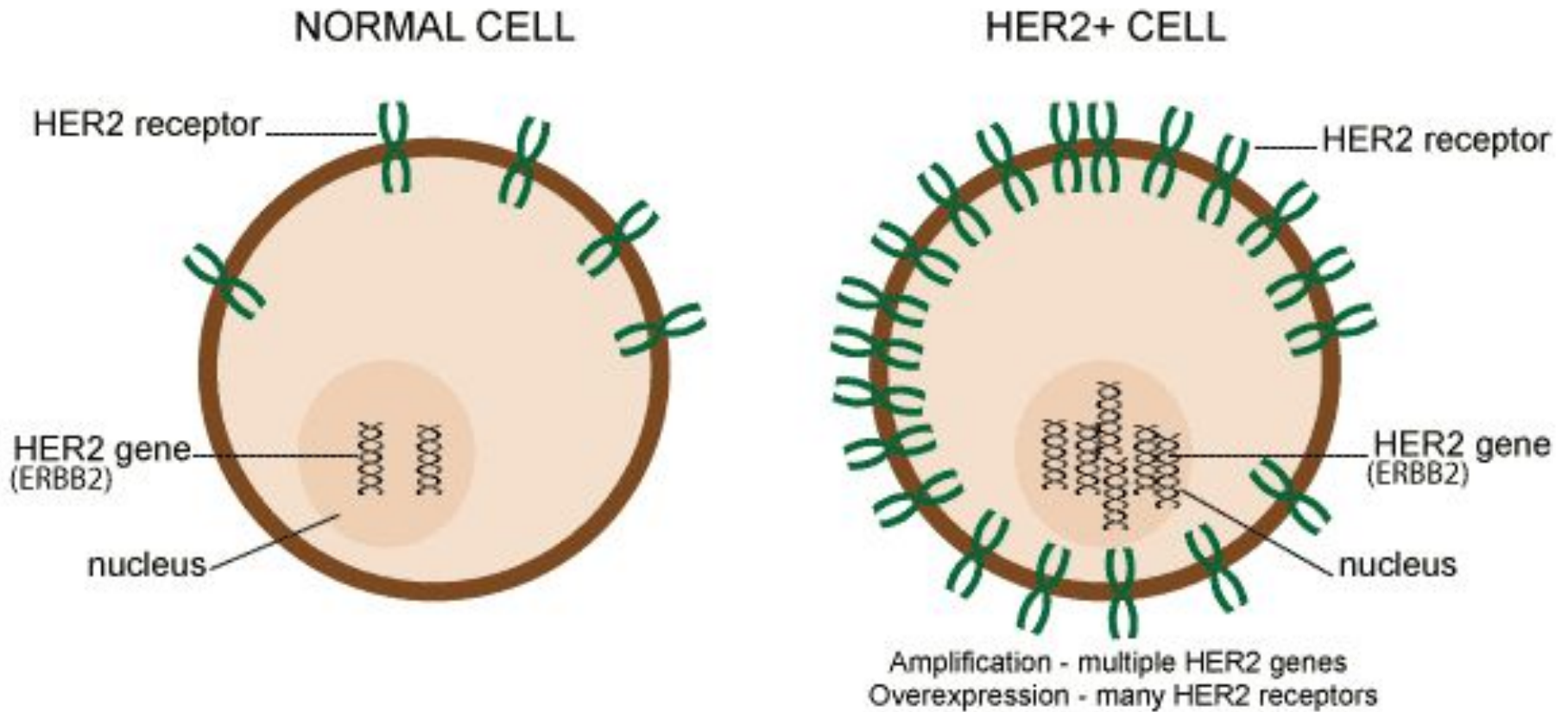
# Поддержание пролиферативного сигнала

- Фундаментальный признак опухолевого роста.

# Механизмы поддержания пролиферативного сигнала

- Аутокринная стимуляция
- Паракринная стимуляция опухоль-ассоциированной стромы
- Гиперэкспрессия мембранных рецепторов к факторам роста

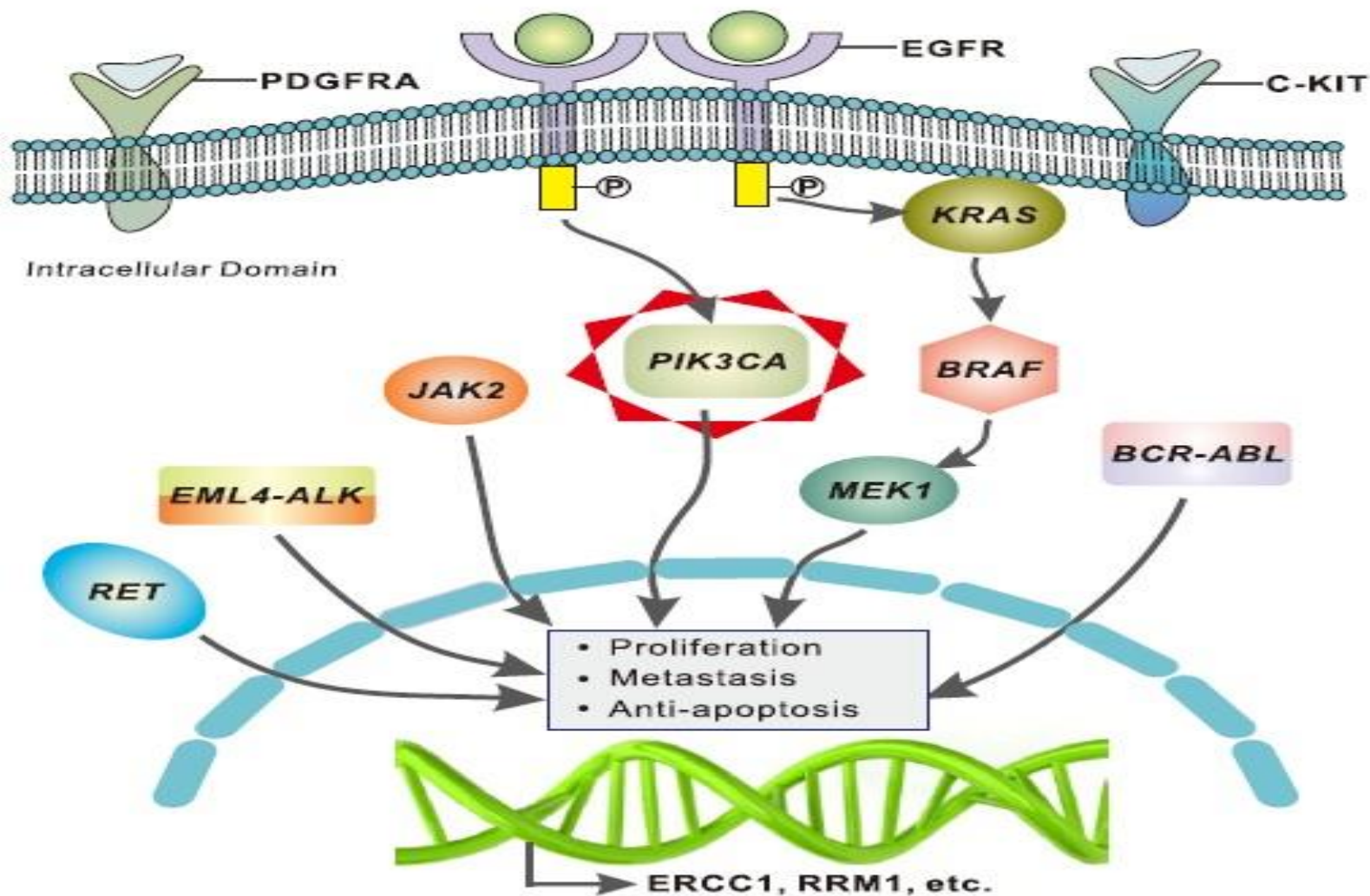
# Гиперэкспрессия мембранных рецепторов к факторам роста



# Механизмы поддержания пролиферативного сигнала

- Аутокринная стимуляция
- Паракринная стимуляция опухоль-ассоциированной стромы
- Гиперэкспрессия мембранных рецепторов к факторам роста
- Лиганд-независимая активация рецептора (активирующая мутация)

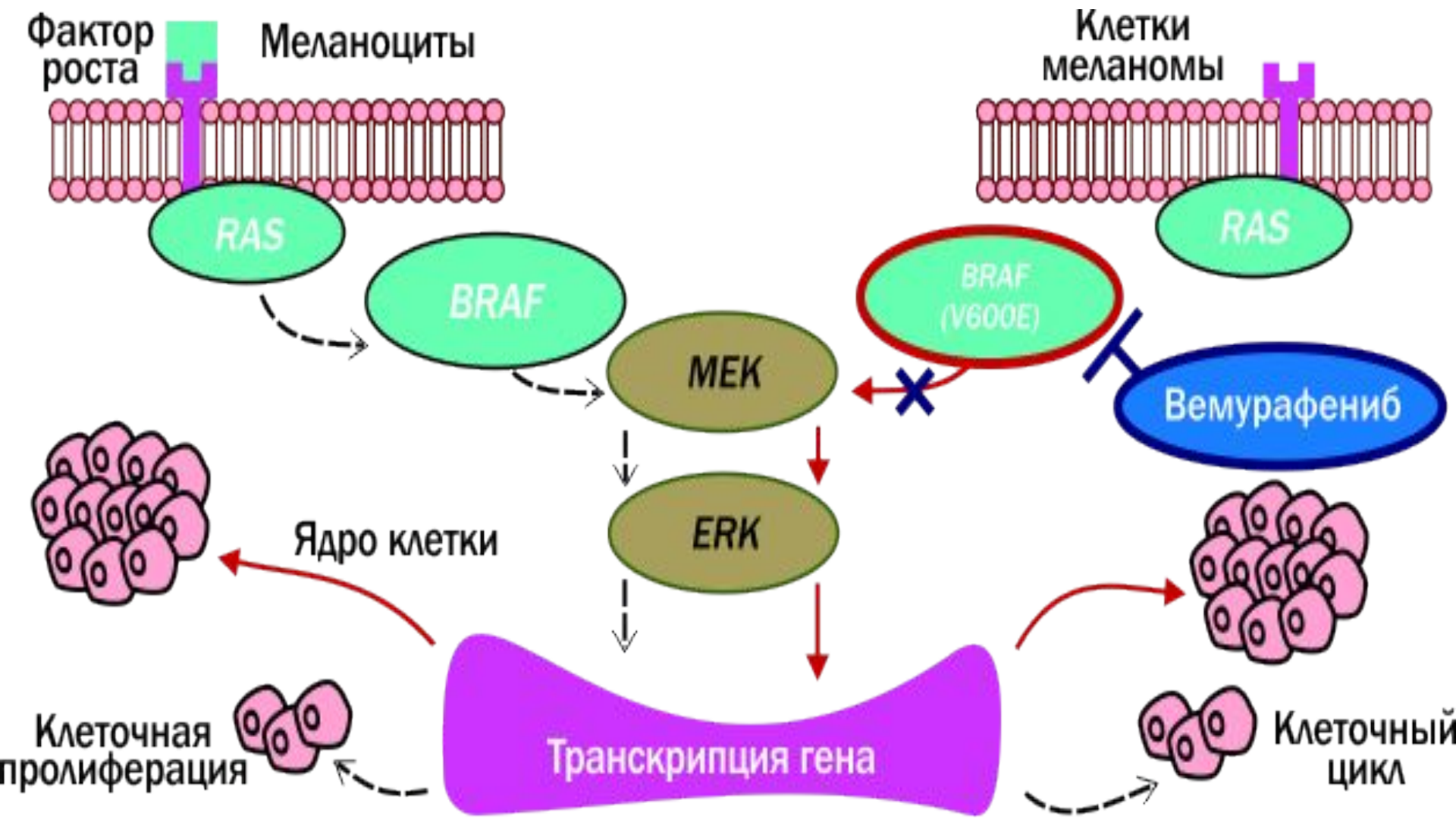
# Лиганд-независимая активация рецептора (активирующая мутация)



# Механизмы поддержания пролиферативного сигнала

- Аутокринная стимуляция
- Паракринная стимуляция опухоль-ассоциированной стромы
- Гиперэкспрессия мембранных рецепторов к факторам роста
- Лиганд-независимая активация рецептора (активирующая мутация)
- Активирующие мутации компонентов сигнального пути

# Активирующая мутация КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ

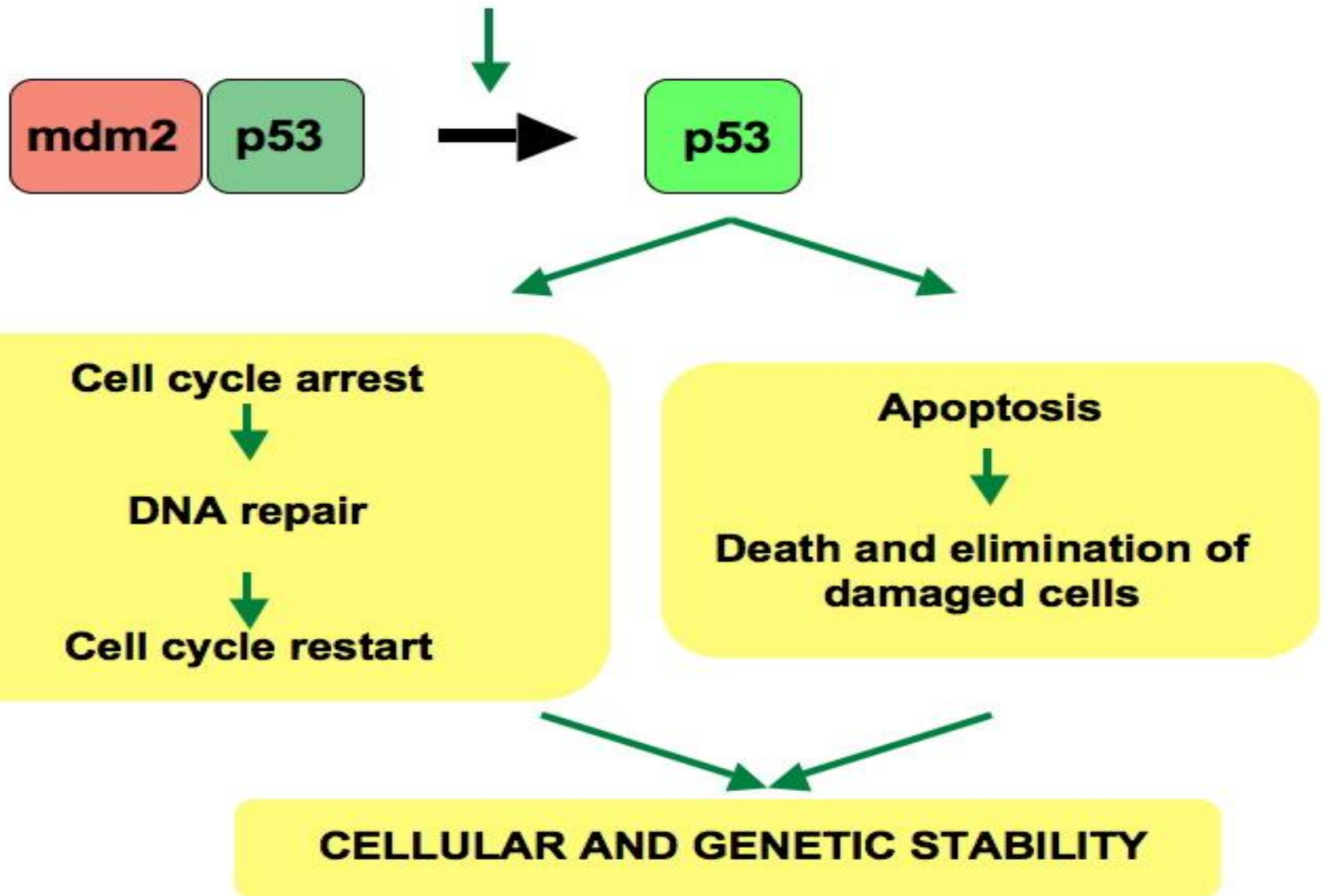


# Избегание супрессоров клеточного роста

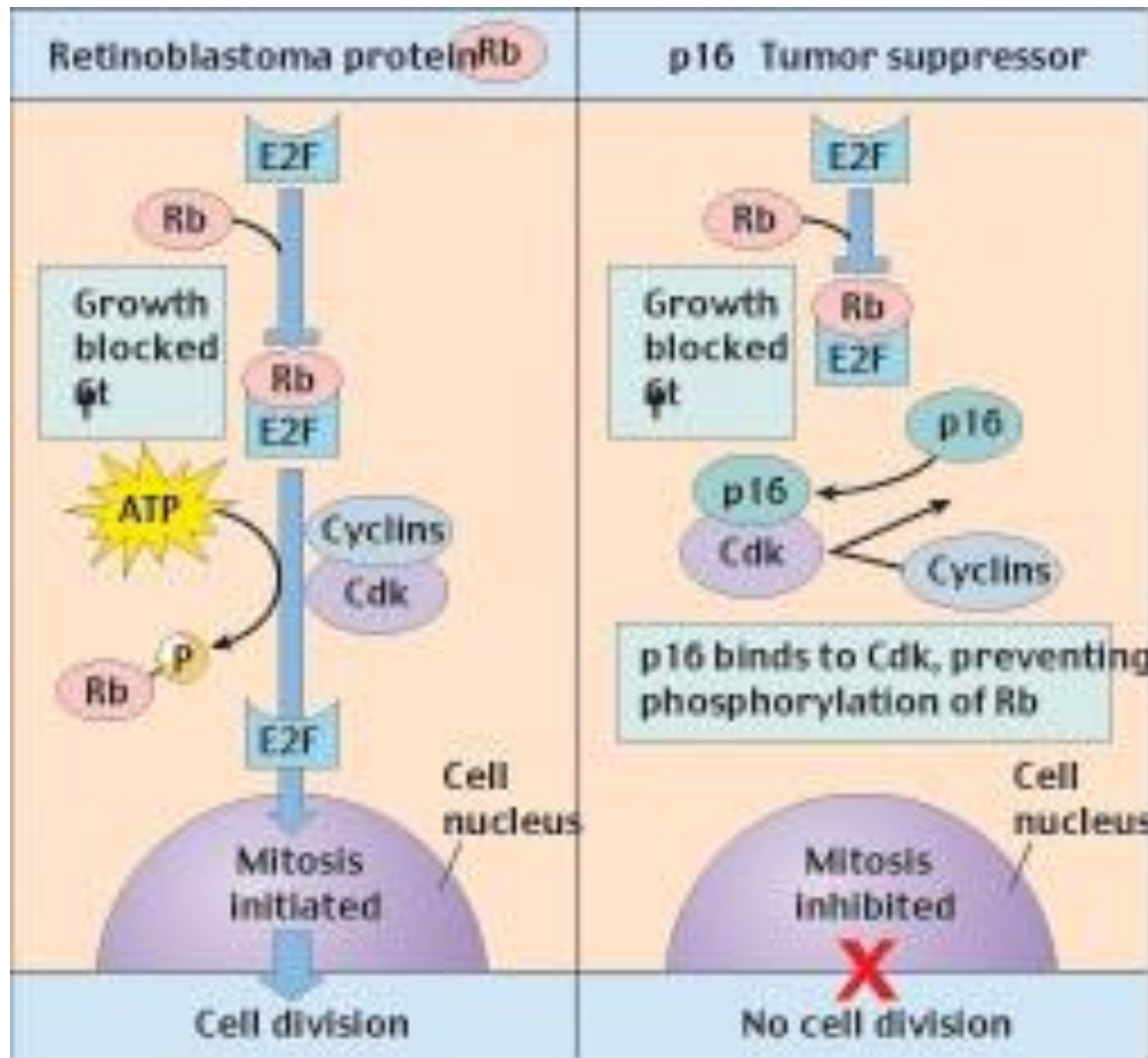
- Действие «канонических» онкосупрессоров (TP53, RB1)
- Действие TGF- $\beta$  (в микроскопических опухолях – антипролиферативное)



**DNA damage**  
**Cell cycle abnormalities**  
**Hypoxia**



# Онкосупрессор Rb



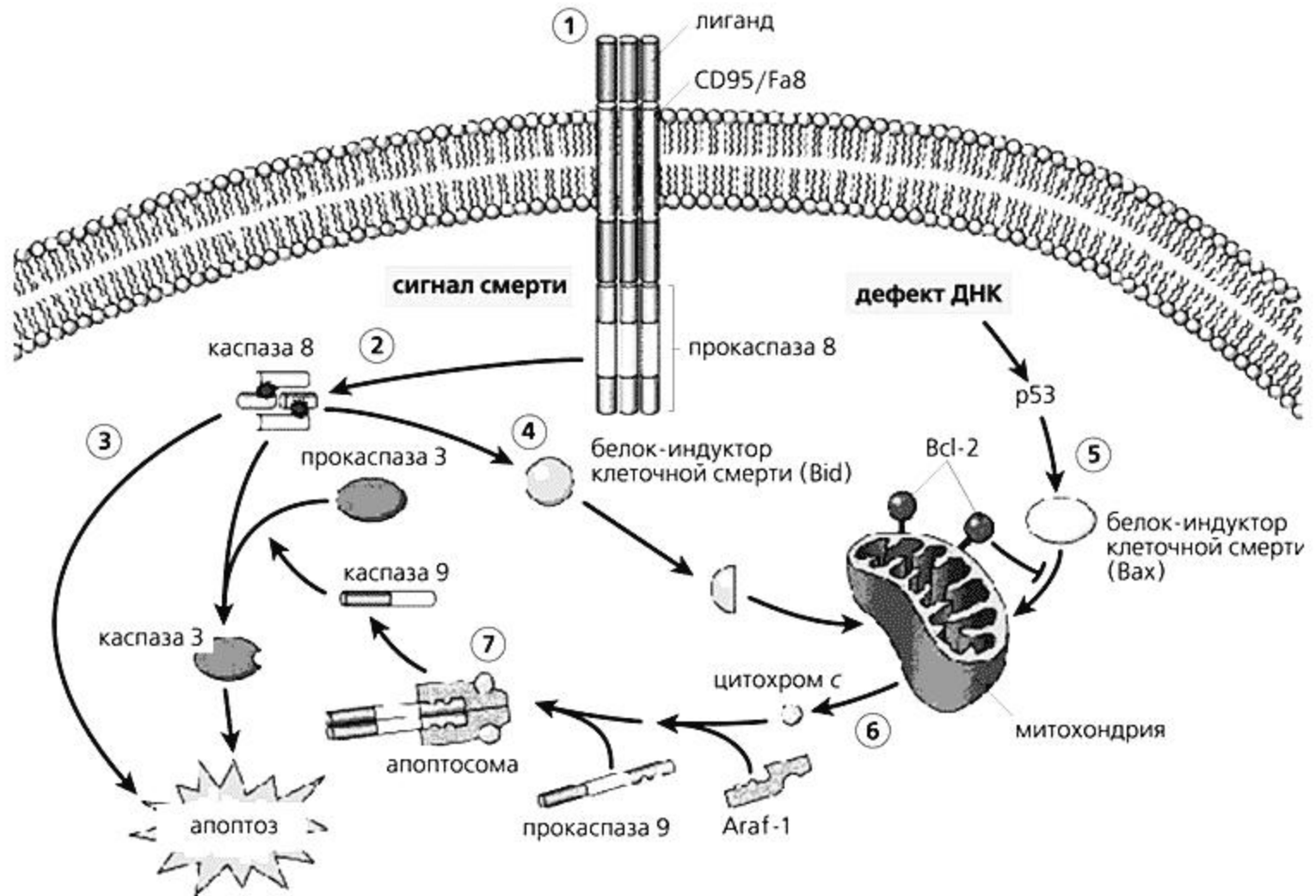
# Сопротивление клеточной гибели

Апоптоз – барьер для развития рака.

Должен происходить в опухолевых клетках, потому что:

- Имеется серьезное повреждение генетического материала (опосредованно TP53)
- Снижается концентрация факторов выживания в растущей опухолевой массе (ИЛ-3)
- Гиперактивация некоторых сигнальных путей может приводить к апоптозу (Myc)

## Биохимический механизм апоптоза



# Но не происходит

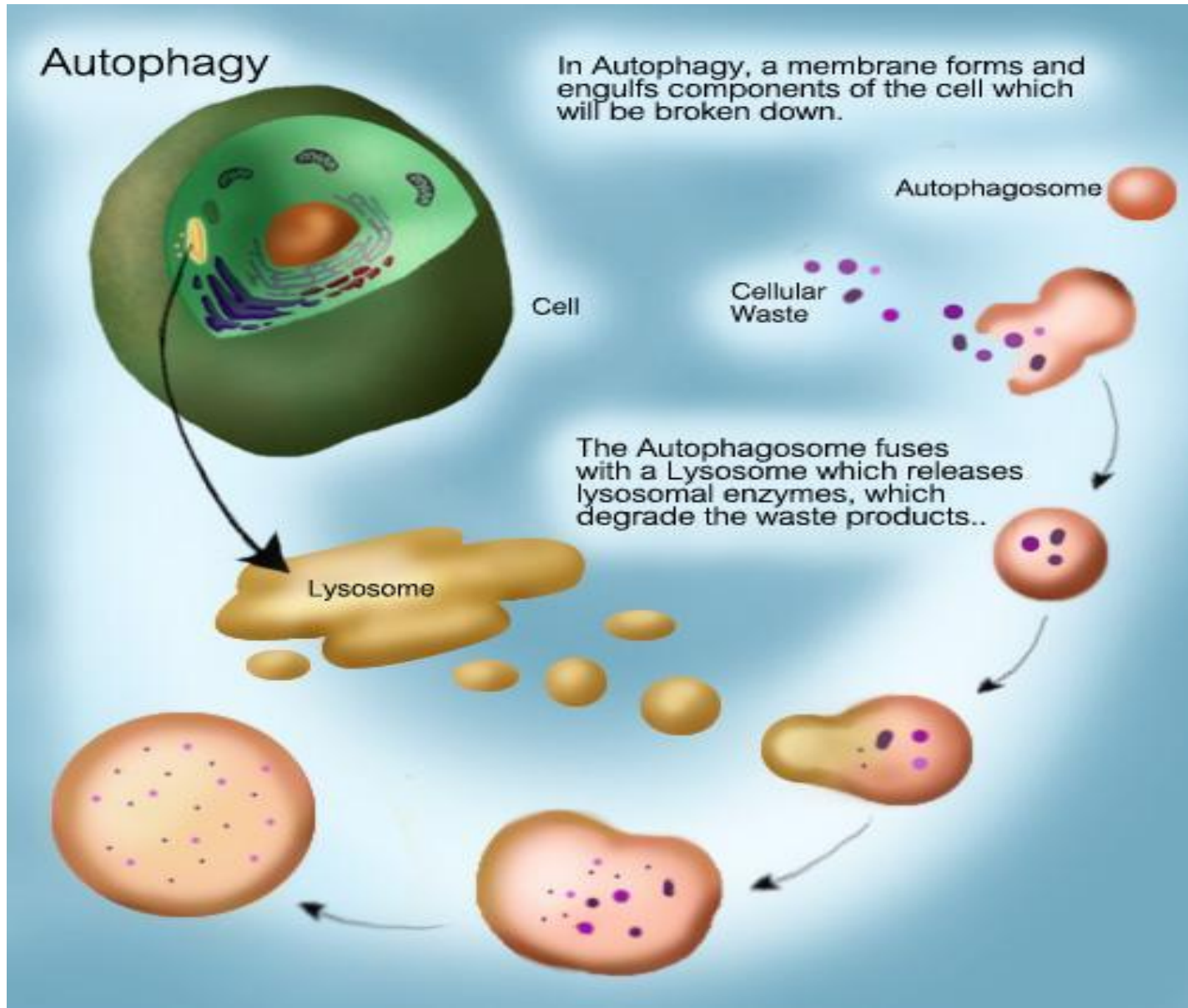
Потому что:

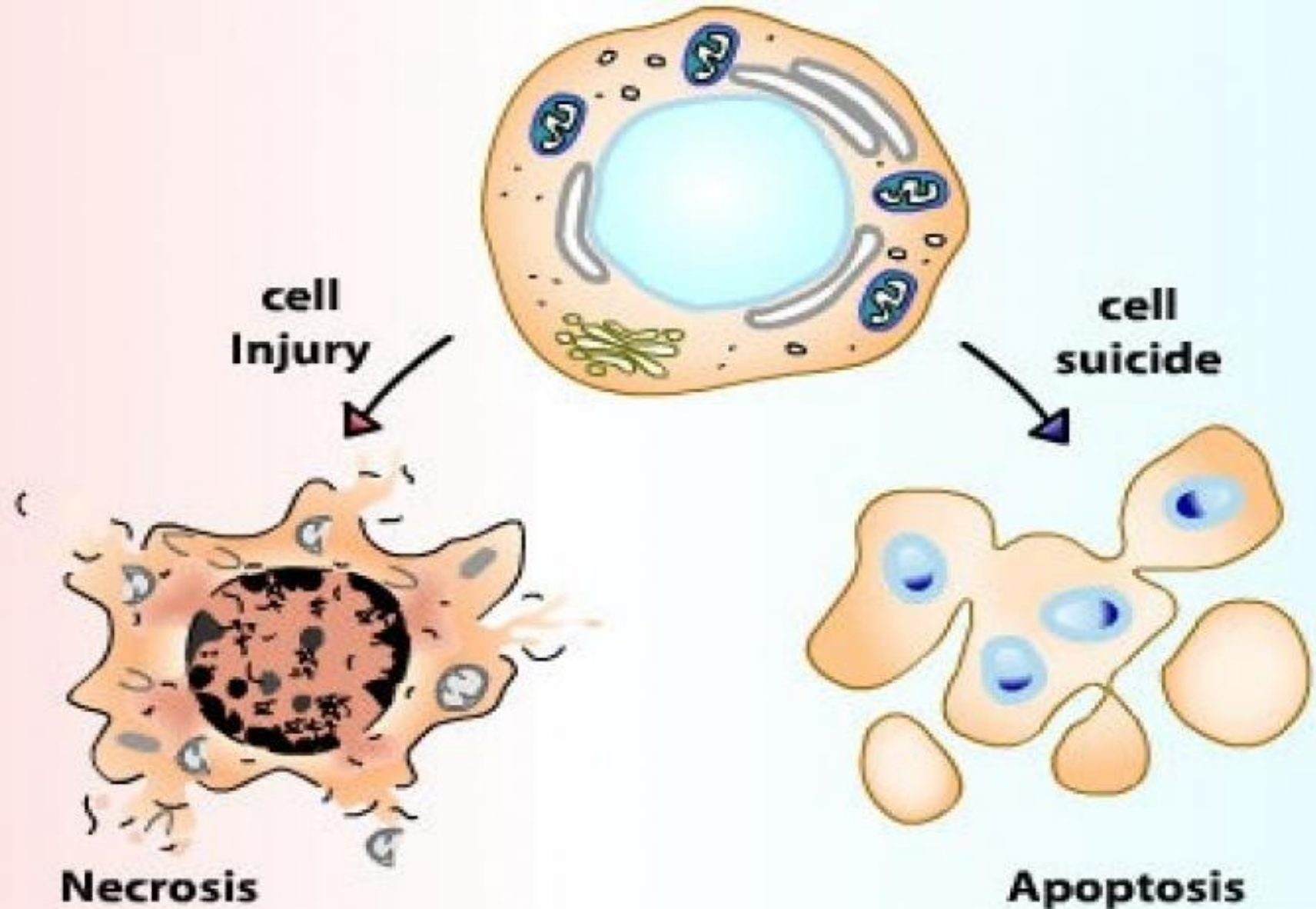
- Теряется функция TP53
- Опухолевое микроокружение вырабатывает много ИЛ-3, PgE2
- Теряется функция внешнего контура (FAS-рецептор)
- Усиливается экспрессия bcl-2

# Аутофагия

- Также форма клеточной смерти.
- Разрушаются органеллы клетки, чтобы получившиеся катаболиты были использованы клеткой для нужд биосинтеза и энергетического метаболизма.
- Может способствовать как гибели опухолевых клеток, так и защите от вредных, стрессовых факторов.

# Схема



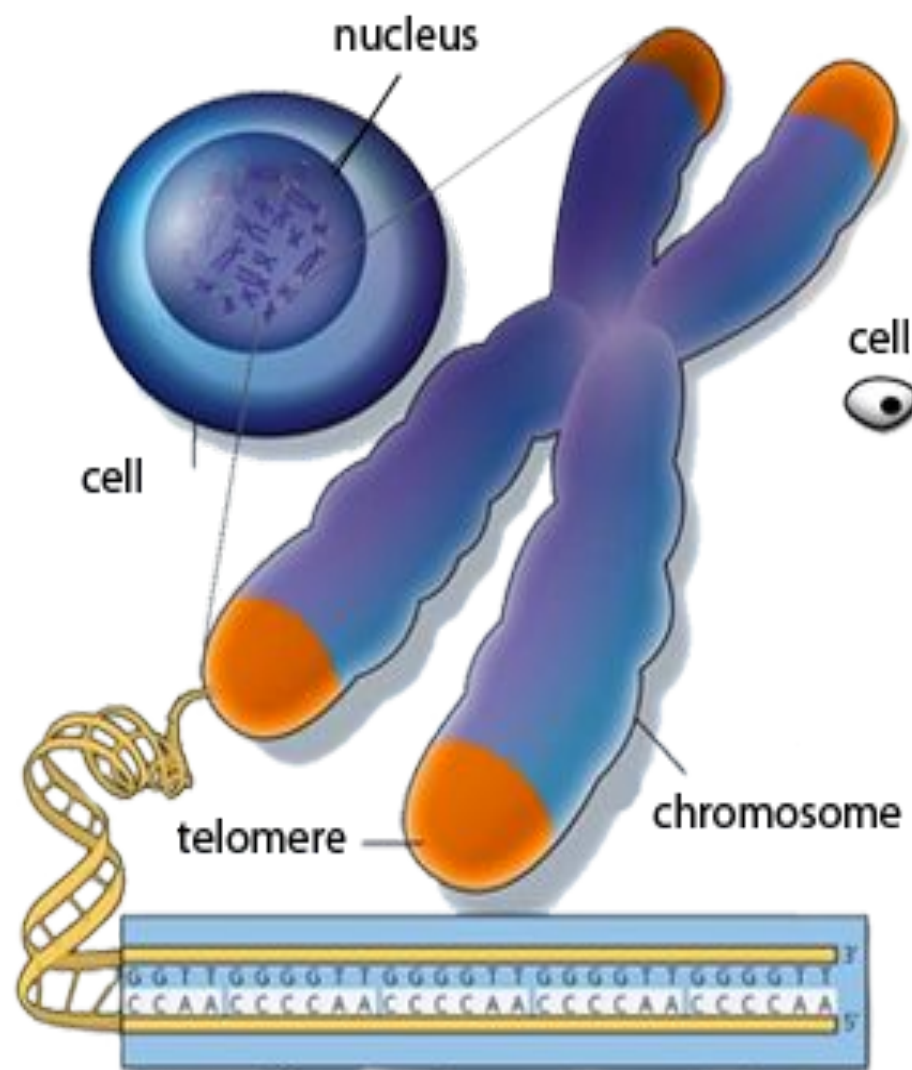


CELL DEATH:  
NECROSIS VS. APOPTOSIS

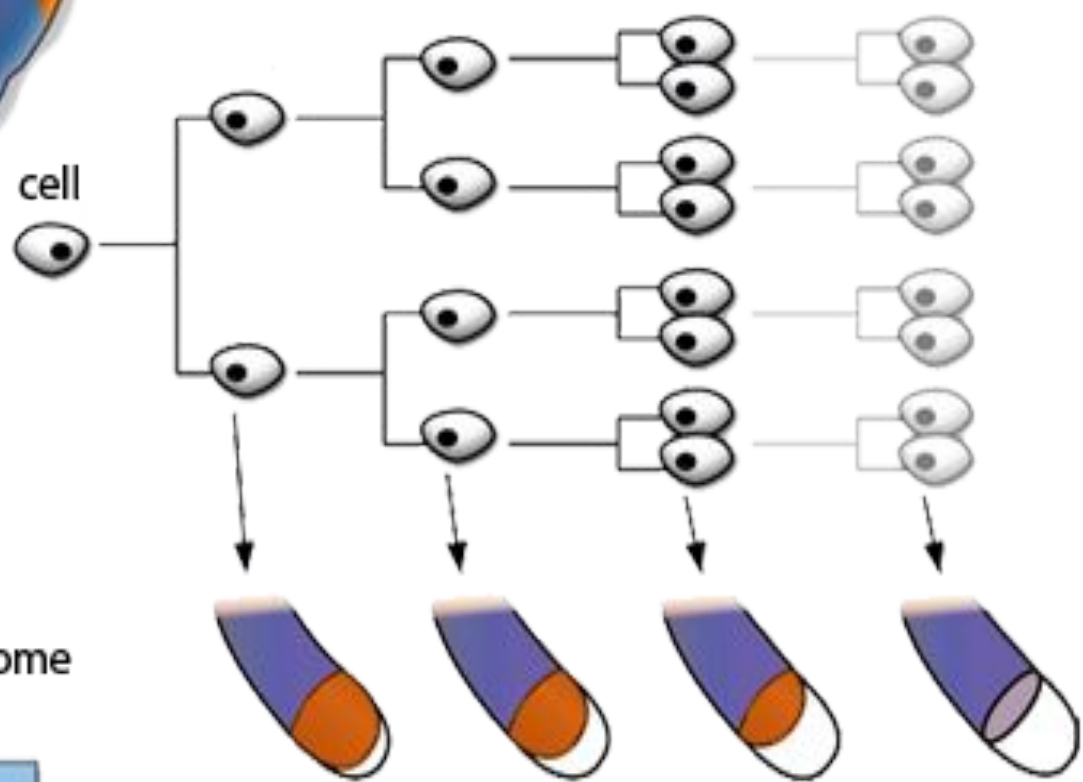


# Обретение клеточного бессмертия

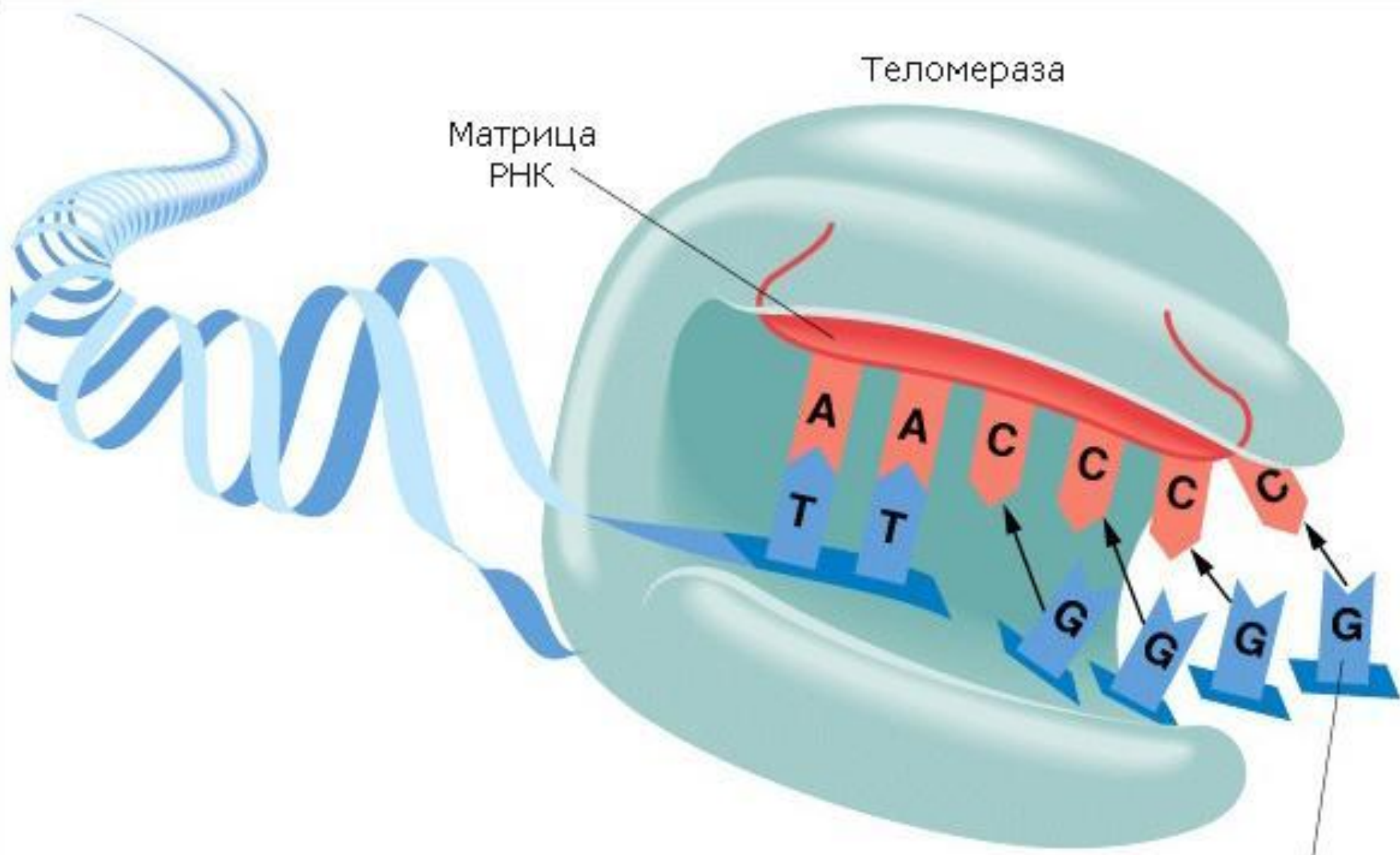
- Или феномен «иммортализации».
- Нормальные клеточные линии организма могут пройти лишь через ограниченное число последовательных циклов деления (предел Хейфлика).



*As the cell divide overtime (healthy cell)...*



*...telomeres shorten until cell division stops (senescence).*



Теломераза

Матрица РНК

Нуклеотид

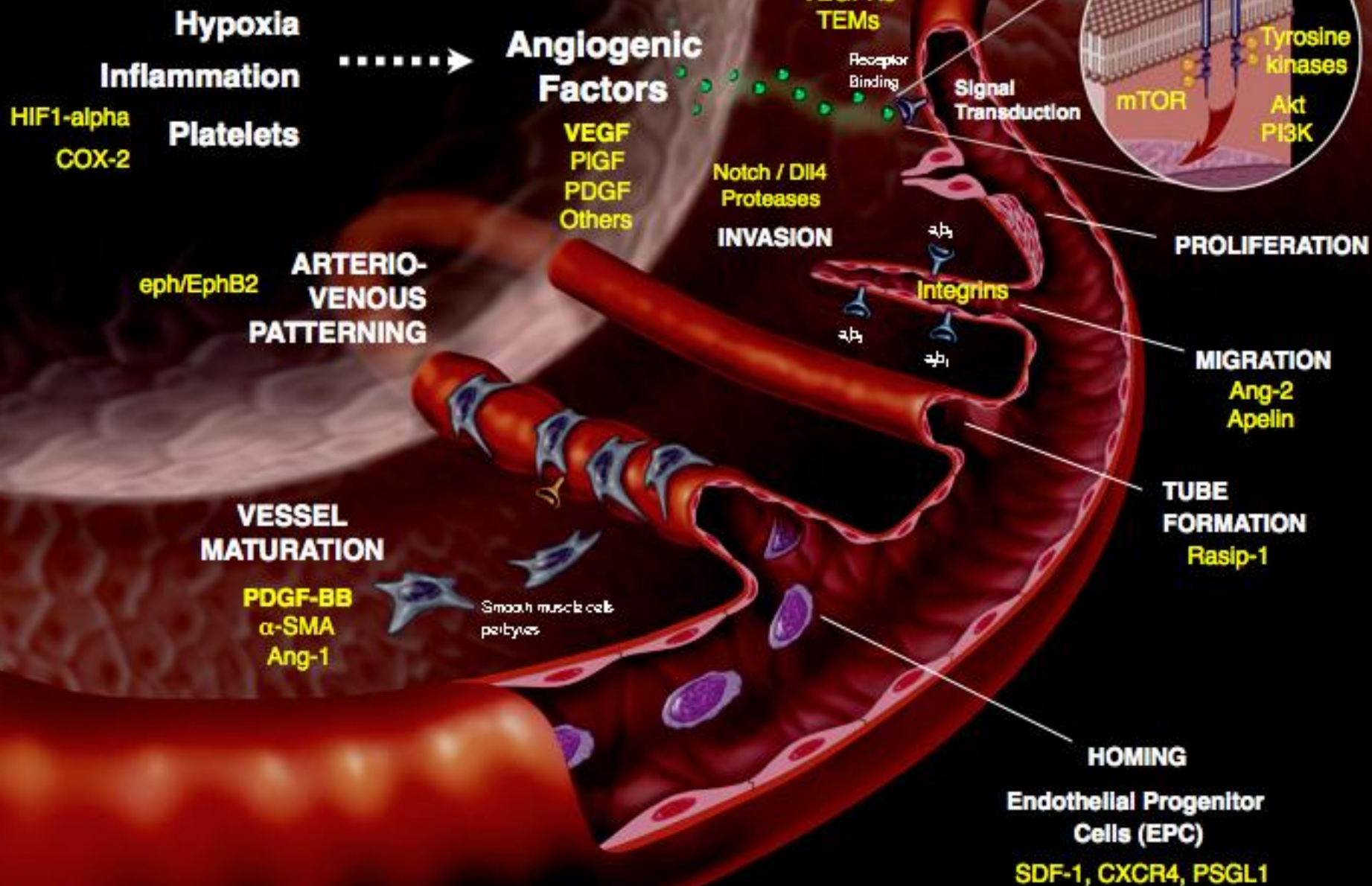
# Иммортализация

- Таким образом, теломераза «достраивает» отделенные фрагменты теломер в ходе деления, предохраняя клетку от перехода в непролиферативное состояние (senescence).
- Нетипичная функция теломеразы – участие в репаративных процессах (TERT-субъединица)

# Индукцирование ангиогенеза

- В опухолевой ткани формируется новообразованная сосудистая сеть.
- Ангиогенез регулируется рядом факторов:  
VEGF, FGF – стимулируют; TSP-1, эндостатин – ингибируют.
- Ангиогенез характеризуется хаотичным образованием сосудов, пролиферацией эндотелиоцитов.

# Multiple targets in angiogenesis



# Характеристики сосудистой сети опухоли

Кровеносные сосуды в опухолях аномальны:

- Они запутанны, чрезмерно ветвятся, искривлены
- Увеличены
- Поток крови абсолютно беспорядочный, турбулентный.
- Помимо этого, характерен ненормальный уровень клеточной пролиферации и апоптоза эндотелиоцитов.

# Активация инвазии и метастазирования



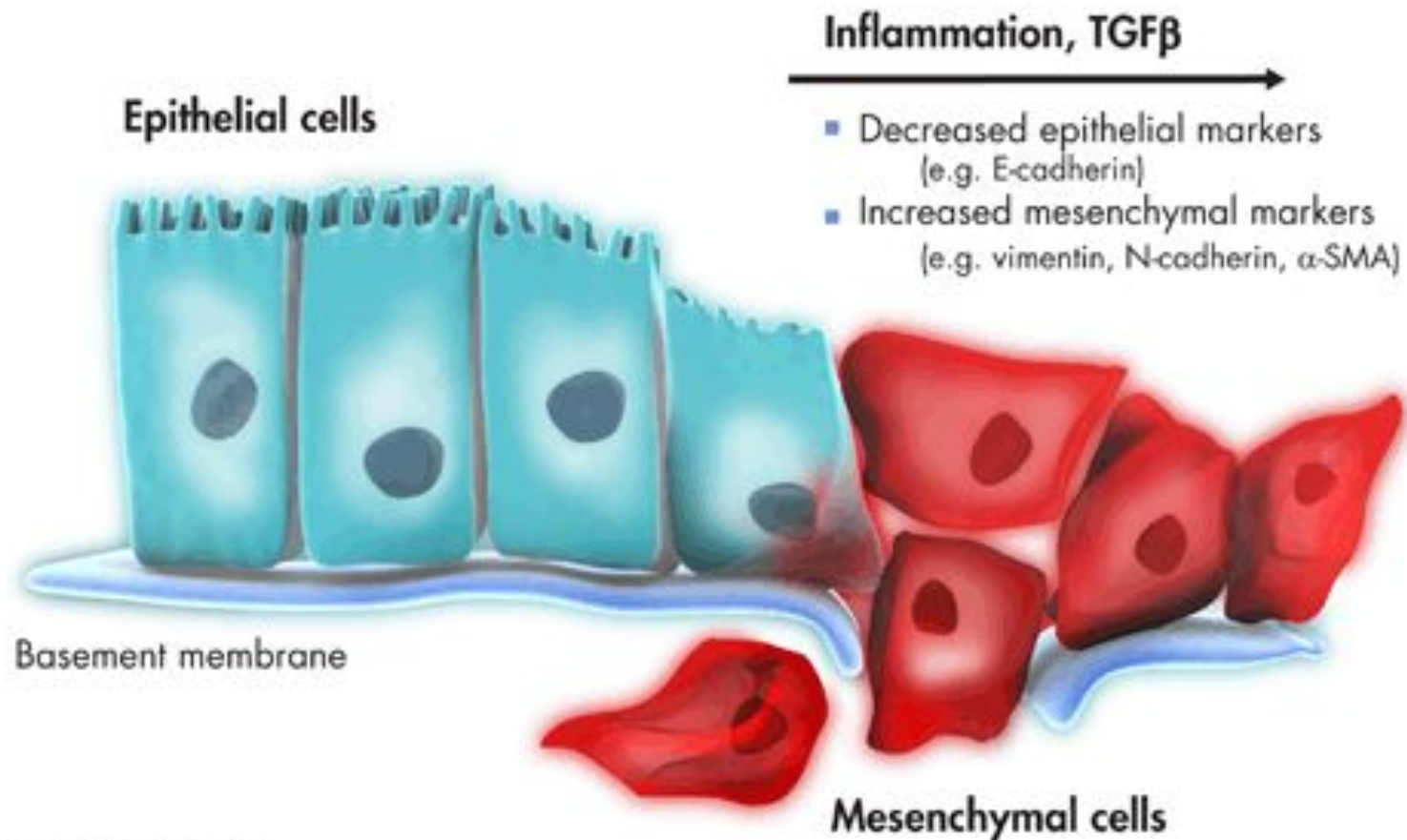


# Эпителиально-мезенхимальный переход

- Приобретение опухолевой клеткой эпителия свойств фибробласта.
- ЭМП – запрограммированный процесс (SNAIL, SLUG, TWIST).
- ЭМП могут способствовать также системы, ответственные за онкосупрессию (TGF- $\beta$ ).
- Процесс ЭМП обратим (ЭМП  $\rightarrow$  МЭП)

# Эпителиально-мезенхимальный переход

## Epithelial-Mesenchymal Transition

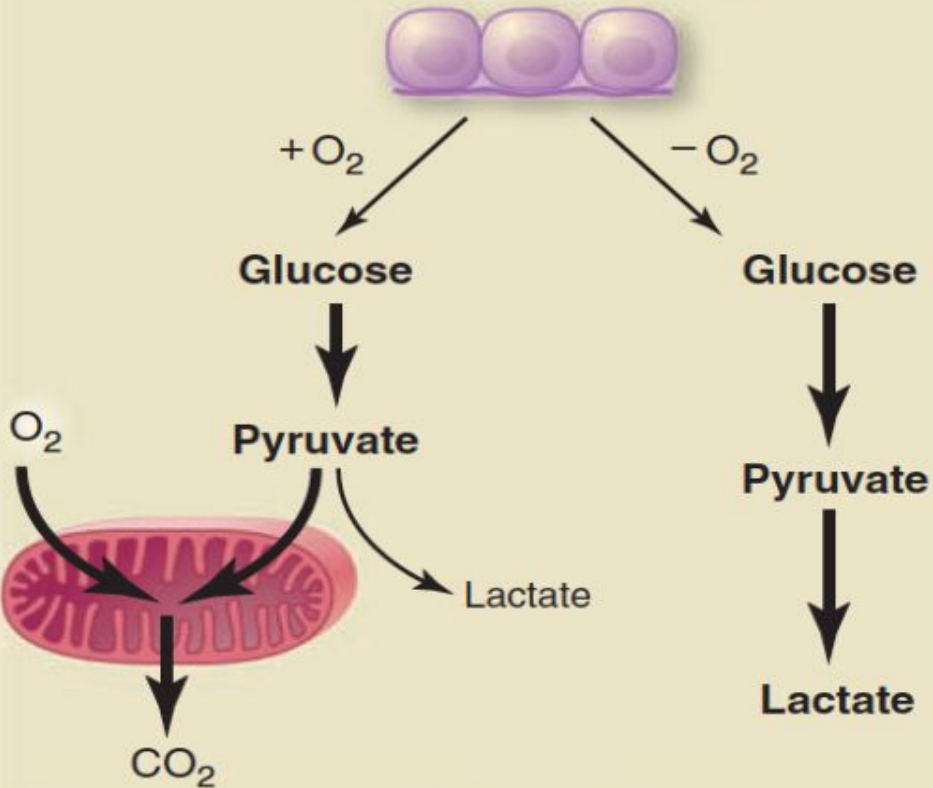


# Энергетическое перепрограммирование

- Длительная гиперпролиферация также включает в себя корректировки в энергOMETАБОЛИЗМЕ, с ориентировкой на то, чтобы ускорять процессы роста и деления.

# Эффект Варбурга

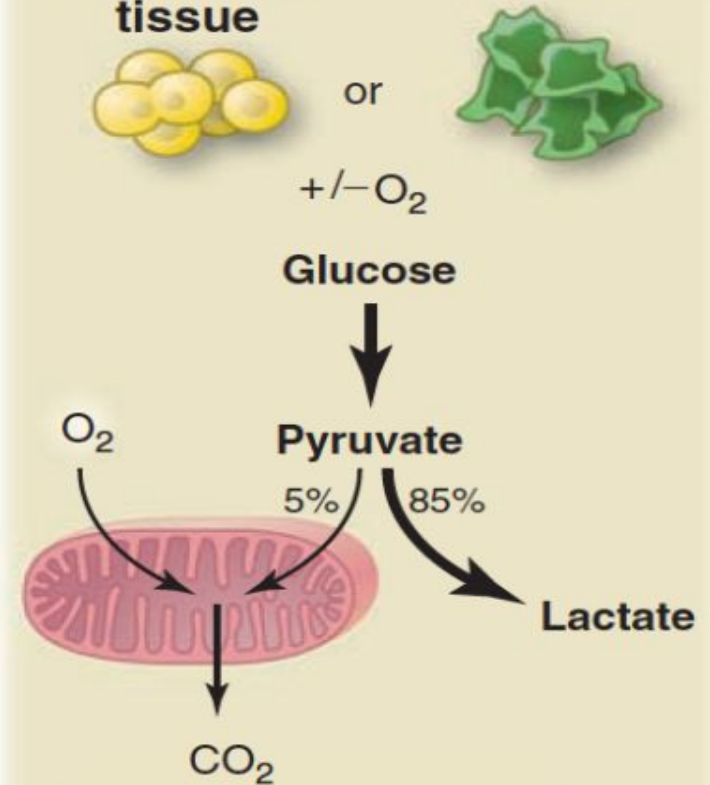
## Differentiated tissue



**Oxidative phosphorylation**  
~36 mol ATP/  
mol glucose

**Anaerobic glycolysis**  
2 mol ATP/  
mol glucose

## Proliferative tissue



**Aerobic glycolysis (Warburg effect)**  
~4 mol ATP/mol glucose

# Эффект Варбурга

- Опухолевые клетки возмещают недостаток энергии, получаемой через аэробный гликолиз, за счет гиперэкспрессии GLUT1.
- А УСИЛЕННЫЙ ГЛИКОЛИЗ переводит многообразие промежуточных метаболитов гликолиза в различные биосинтетические пути, включая ведущие к образованию нуклеозид и аминокислот.

