

# ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ(

МАНАСОВА З.Ш.

**Опухоль** — это патологический процесс, характеризующийся безудержным размножением клеточных элементов без явлений их созревания.

Клетки опухолей имеют не прекращающийся рост, в процессе роста они не созревают, сохраняя характер эмбриональных элементов.

«Формула» опухоли выглядит так: «плюс рост, минус дифференцировка».

*Термин «доброкачественные опухоли» несколько условен, поскольку по существу они представляют собой очаговую гиперплазию ткани.*

# Проблема опухолевого роста

- Ежегодно в мире опухолями болеет свыше 5 млн. человек, а 2 млн. из них ежегодно умирают;
- Опухолевый рост — это одно из самых загадочных явлений биологии и медицины;
- Пока не существует достаточно эффективных радикальных методов лечения опухолей;
- В последние десятилетия произошло значительное увеличение частоты заболеваний опухолями.

*В нашей стране «показатель запущенности» (выявление опухолей на 4 стадии развития) составляет 25%!*

# СТРОЕНИЕ ОПУХОЛИ

Опухоль состоит из **ПАРЕНХИМЫ** (клеток) и **СТРОМЫ** (интерстициальной ткани).

Клетки и строма опухоли отличаются от нормальных структур ткани из которой она возникла.

Отличие опухоли от здоровой ткани носит название  
**АТИПИЗМ**

Выделяют три вида атипизма

**ТКАНЕВОЙ АТИПИЗМ**

**КЛЕТОЧНЫЙ АТИПИЗМ**

**ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АТИПИЗМ**

## **КЛЕТОЧНЫЙ АТИПИЗМ**

Клетки опухоли **НЕ ДОСТИГАЮТ ЗРЕЛОСТИ**,  
не способны к дифференцировке

Клеточный атипизм называется **АНАПЛАЗИЯ**

**БИОХИМИЧЕСКАЯ  
АНАПЛАЗИЯ**

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ  
АНАПЛАЗИЯ**

**ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ  
АНАПЛАЗИЯ**

## **БИОХИМИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ**

В клетках опухоли изменён обмен веществ: усилен анаэробный гликолиз, развивается ацидоз. Клетки опухоли активно синтезируют липиды, поглощают аминокислоты (опухоль - «ловушка азота») и воду; накапливают калий и не задерживают кальций, в результате ткань опухоли непрочная, что способствует метастазированию.

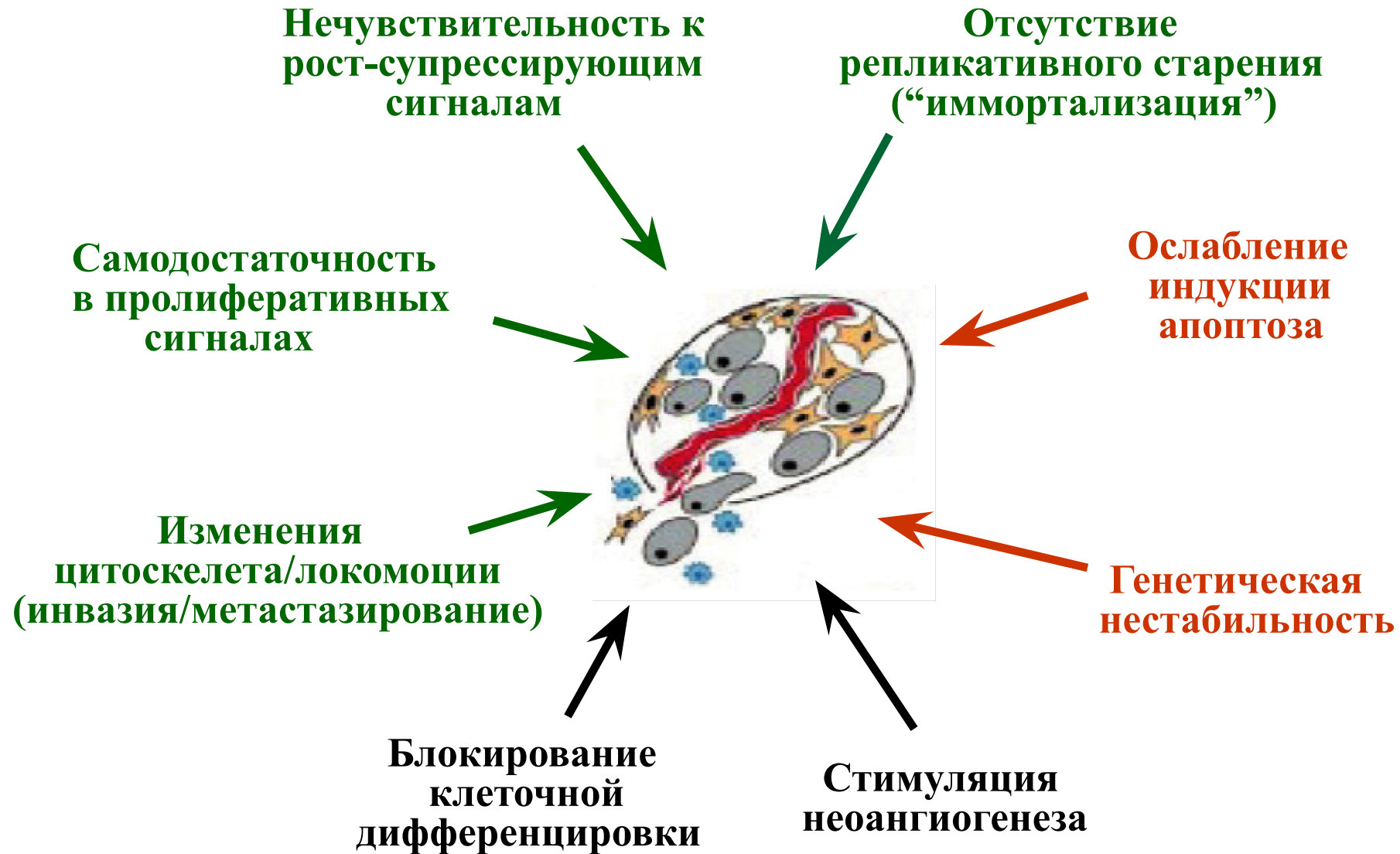
## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ**

Клетки опухоли отличаются большим размером, неправильной формой, имеют различные включения; их ядра значительно увеличены, гиперхромны, с множеством ядрышек; митохондрии, рибосомы и эндоплазматическая сеть также увеличены.

## **ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ АНАПЛАЗИЯ**

Клетки опухоли имеют свойства антигенов, они чужеродны собственному организму и в нормальных условиях атипичные клетки уничтожаются иммунными лимфоцитами. Опухоль образуется при снижении активности иммунной системы организма.

# Важнейшие свойства неопластической клетки



**Апоптоз - важнейший физиологический механизм элиминации из организма нежелательных клеток.**

**Ослабление индукции апоптоза в какой-либо из клеток:**

- а) увеличивает вероятность образования из нее неопластического клона;**
- б) понижает ее чувствительность к цитотоксическому действию терапевтических средств.**

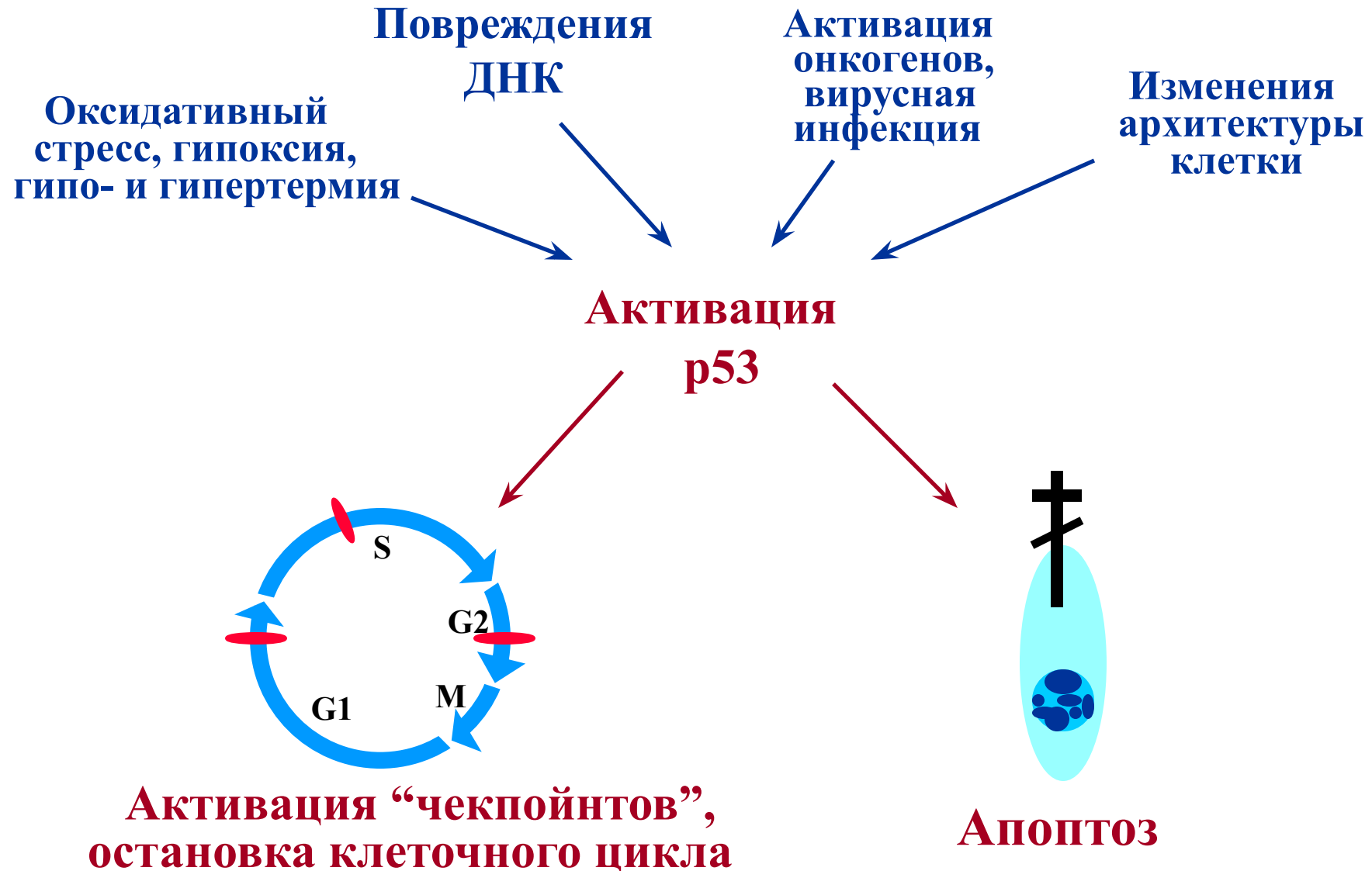


# Нарушения функции p53 ответственны за важнейшие свойства неопластической клетки



# **p53 - ключевой компонент внутриклеточной охранной системы, предотвращающей накопление в организме аномальных клеток**

---



## **Нарушения функции p53**



**Нормальная  
клетка**



**Резкое увеличение вероятности  
возникновения новообразования  
(синдром Ли-Фраумени и др.)**

**Опухолевая  
клетка**



**Прогрессия новообразования  
(увеличение агрессивности,  
устойчивость к химиотерапии)**

# Мутации p53 - наиболее универсальное молекулярное изменение в опухолях человека

Число случаев (x1000) с мутациями p53

Развивающиеся страны

Развитые страны

250 200 150 100 50 50 100 150 200 250

% опухолей с мутациями p53



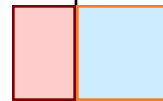
70%



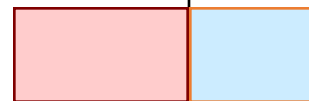
65%



45%



60%



30%

Рак молочной железы

# Иммунология опухолей

## Типы опухолевых антигенов:

- Антигены опухолей, которые индуцированы канцерогенными факторами. Эти антигены строго индивидуальны.
- Антигены вирусных опухолей. Эти антигены идентичны как для нескольких опухолей у одного объекта, так и для опухолей у разных особей, если они индуцированы одним и тем же вирусом.
- Опухлеассоциированные трансплантационные антигены. Для этих антигенов характерны особенности, свойственные антигенам пересаженных органов.
- Эмбриональные антигены. У ряда опухолей обнаружены антигены, характерные для эмбриональной ткани (карциноэмбриональные антигены, КЭА).
- Гетероорганные антигены. В некоторых опухолях встречаются антигены, свойственные другим органам (например, в гепатоме — органоспецифический почечный антиген; в аденокарциноме почки — антигены, типичные для печени, легких и др.).

В иммунной защите организма против развивающейся опухоли решающая роль принадлежит не гуморальным факторам (антителам), а клеточным (лимфоцитам).

# Причины неэффективного иммунного ответа при опухолях

- Иммунная реактивность организма подавляется какими-то неспецифическими (не онкогенными) факторами (хр. заболевания, СПИД, радиационное воздействие и т.д.).
- Циркулирующие в крови противоопухолевые антитела вызывают «феномен усиления» опухоли.
- «Противоопухолевые» рецепторы Т-лимфоцитов блокируются опухолевыми антигенами, циркулирующими в крови.
- Если опухолевые клетки образовывались еще в организме плода и даже если они не стали инициаторами канцерогенеза, то к их антигенам возникает иммунологическая толерантность → в постнатальном периоде при их новом возникновении эти антигены воспринимаются не как «чужие», а как «свои».
- Опухоли выделяют субстанции, обладающие выраженным иммунодепрессивным действием (это дискутабельно).
- Скорость роста опухоли опережает скорость развития иммунного ответа.
- Баланс взаимодействия иммунной системы и опухоли определяется генетическими факторами.

**Биологические особенности, характерные для доброкачественных и злокачественных опухолей**

## **1. АТИПИЯ РАЗМНОЖЕНИЯ**

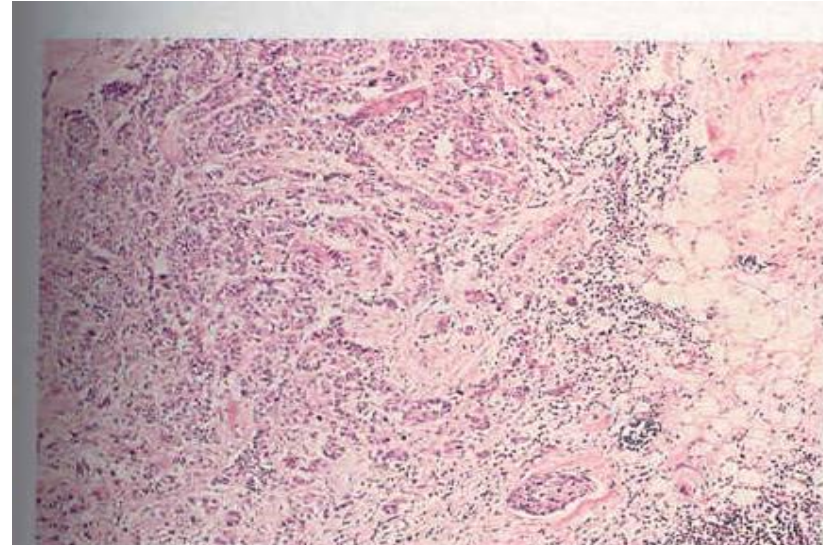
- **Нерегулируемый, беспредельный рост (первичный признак опухолей), утрата верхнего “лимита” числа делений клетки (лимит Хейфлика).**

### **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.**

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ.

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



**Экспансивный рост (фиброаденома молочной железы)**

**Капсула**

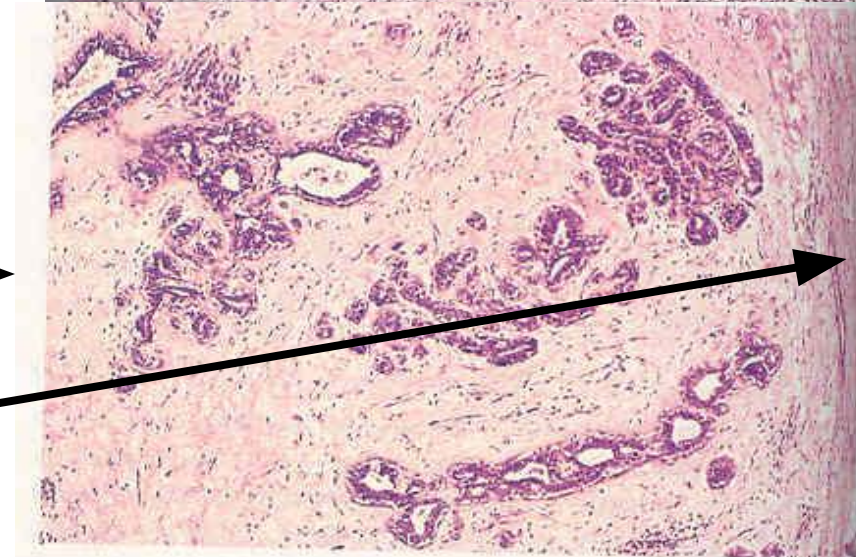


FIGURE 7-15 Microscopic view of fibroadenoma of the breast.



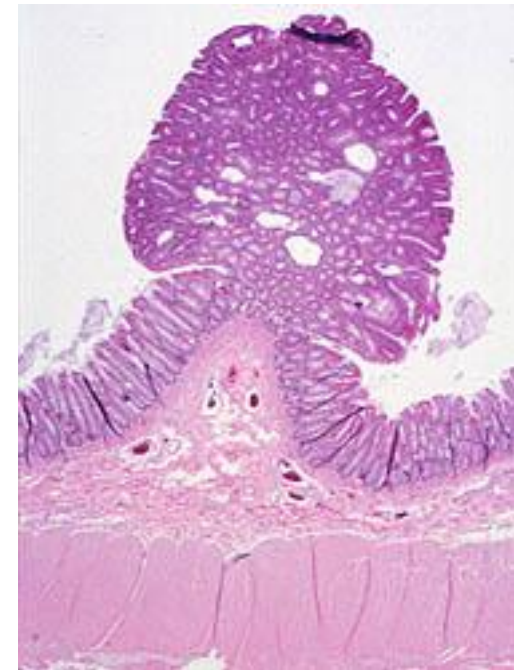
# МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ АТИПИЯ

клеточная



тканевая

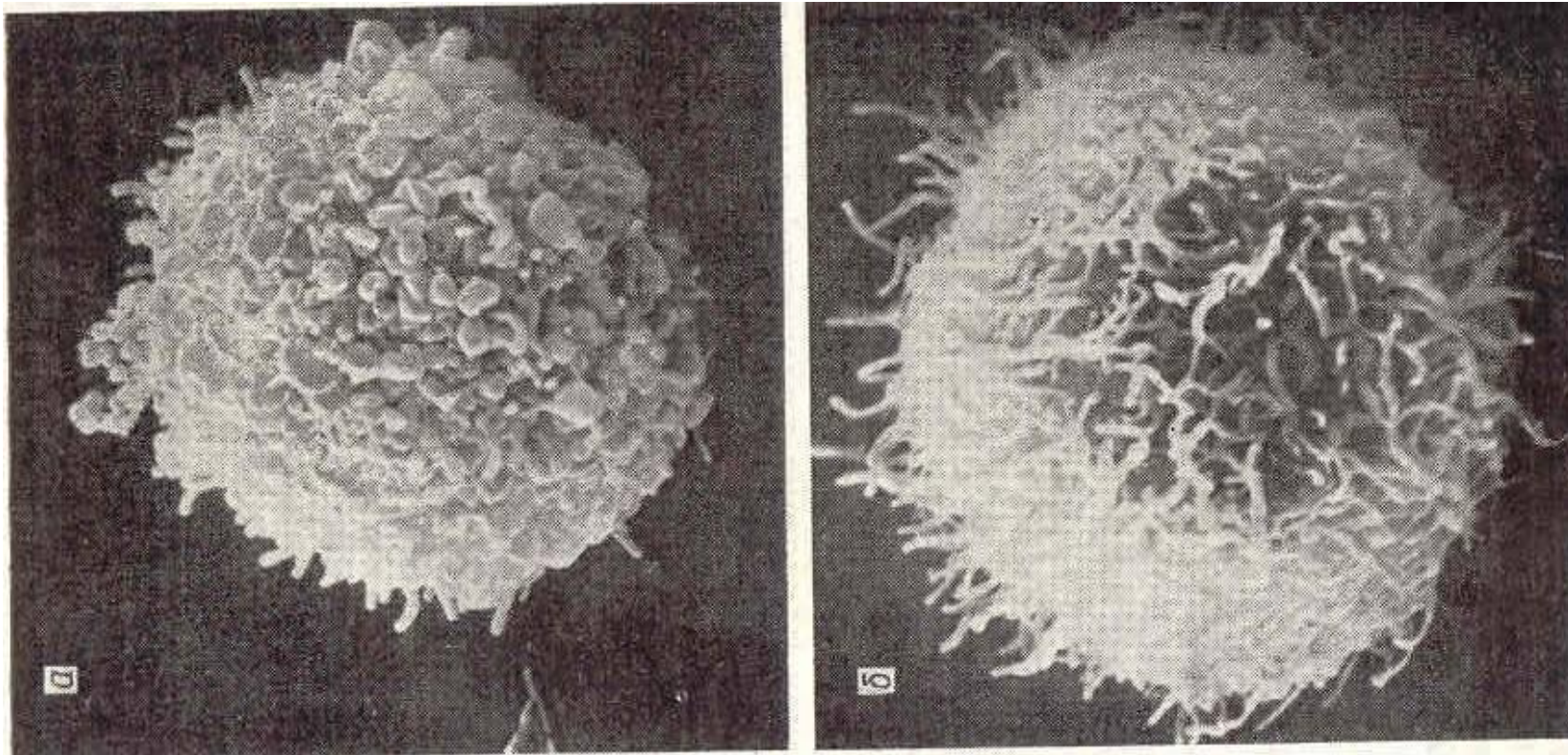
- Тканевая атипия
- Нарушение нормального соотношения тканевых структур (паренхимы и стромы).



# 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



# 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).**

## ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ АТИПИЗМ

Опухолевые клетки не способны адекватно функционировать, они

- либо **ЧРЕЗМЕРНО АКТИВНЫ**  
(гормональные опухоли эндокринных желёз)
- либо **НЕ СПРАВЛЯЮТСЯ С ФУНКЦИЕЙ** данной ткани  
(опухоли кроветворной ткани при лейкозах)
- либо **ПРОДУЦИРУЮТ НЕСВОЙСТВЕННЫЕ** для данной ткани **ВЕЩЕСТВА** (при миеломной болезни образуются ненужные белки – парапротеины).

# **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 жирового обмена***

- а) опухолевые клетки захватывают из крови ЛПНП (липопротеиды низкой плотности) и антиоксиданты ( $\alpha$ -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 → взаимодействие 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 (фетопротейн, раково-эмбриональный антиген)

# РОСТ ОПУХОЛИ

Опухоль отличается **БЕСПРЕДЕЛЬНЫМ** и **НЕРЕГУЛИРУЕМЫМ РОСТОМ**, обусловленным постоянным размножением (пролиферацией) клеток.

Выделяют несколько видов роста опухоли:

По отношению к просвету полого органа  
опухоль может иметь рост

## **ЭКЗОФИТНЫЙ**

Опухоль растёт  
в просвет  
полого органа

## **ЭНДОФИТНЫЙ**

Опухоль прорастает  
в стенку  
полого органа

По отношению к окружающим тканям  
опухоль может иметь рост

## **ЭКСПАНСИВНЫЙ**

Опухоль растёт в своих пределах, хорошо видны её границы. Увеличиваясь в размерах она сдавливает окружающие ткани, которые атрофируются, превращаются в капсулу опухоли. Опухоль легко вылуцивается из капсулы.

## **ИНВАЗИВНЫЙ (ИНФИЛЬТРИРУЮЩИЙ)**

Границы опухоли не видны. Клетки опухоли выходят за её пределы, врастают в окружающие ткани и разрушают их. Клетки опухоли также разрушают кровеносные и лимфатические сосуды, проникают в кровотоки и переносятся в другие участки тела.

В каждой группе опухоли делятся на:

## ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ

Имеют окончание **-ОМА**

- Состоят из зрелых, дифференцированных клеток.
- В них нет клеточного атипизма, только тканевой атипизм.
- Они имеют экспансивный медленный рост.
- Сдавливают соседние органы.
- Могут переродиться в злокачественные - малигнизировать

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ

Имеют окончание **-САРКОМА - КАРЦИНОМА**

Эпителиальные называются **РАК**

- Состоят из не зрелых, анаплазированных клеток.
- Имеют клеточный и тканевой атипизм.
- Имеют инфильтративный быстрый рост.
- Вызывают нарушение обмена веществ в организме, сопровождаются кахексией
- Дают метастазы в отдалённые органы и рецидивируют

# Механизмы инвазивного роста



# Нейрогуморальные влияния на развитие опухолей

Опухоли, обладая значительной автономией в организме, все же подчиняются как гуморальным, так и нервным влияниям и находятся в тесной связи с деятельностью эндокринной и нервной систем. Введением больших доз мужских половых гормонов можно затормозить развитие опухолей женской половой сферы (и наоборот).

- Установлено наличие в опухолевой ткани нервных окончаний, что делает неизбежными и процессы рецепции.
- Сильные воздействия на те или иные участки нервной системы могут привести к развитию опухолей. Показано, что повреждение соответствующих симпатических нервов у устойчивых по отношению к опухолям животных (морские свинки), нередко вызывает у них опухоли слюнных желез.
- Развитие опухоли во многом зависит от функционального состояния коры головного мозга. При невротизации животных у них возникают опухоли.

# Предраковые состояния

**Предрак** — это патологическое состояние, характеризующееся *длительным сосуществованием атрофических, дистрофических и пролиферативных процессов*, которое предшествует развитию злокачественной опухоли и в большом числе случаев с нарастающей вероятностью в нее переходит.

Облигатные (обязательные) предраки всегда переходят в злокачественные опухоли, например, пигментная ксеродерма. Прекарциноматозные состояния, которые не всегда озлокачиваются, являются факультативными (необязательными) предраками.

*Л.М. Шабад «Всякий рак имеет свой предрак, но не всякий предрак переходит в рак».*

## Наиболее типичные предраковые состояния

### Хронические пролиферативные воспаления

- *Например, каллезная язва желудка.* Эрозия шейки метки, в основе которой лежит хроническая воспалительная реакция, характеризующаяся атрофией ткани в месте эрозии и пролиферацией окружающего эпителия.

### Гиперпластические процессы.

- Длительно существующие в органах очаги гиперплазий, т. е. разрастания клеток тканей, но без явлений клеточного и тканевого атипизма. Из наиболее распространенных процессов этого известна кистозно-фиброзная мастопатия — заболевание молочной железы, при котором наблюдается очаговое разрастание железистой ткани с образованием довольно крупных полостей — кист, окруженных плотным

### Доброкачественные опухоли.

- Папилломы могут переходить в рак, доброкачественные миомы матки — в злокачественные, пигментные пятна — в меланому.



# Этиология злокачественных опухолей

- Наиболее ранней является воспалительная теория опухолевого генеза (Вирхов). Принимается в той части, которая касается значения хронических пролиферативных воспалительных процессов как предраковых состояний.
- Теория эмбриональных зачатков (Конгейм). Суть → в процессе эмбриогенеза некоторые клетки или группы клеток могут «заблудиться» и попасть в совершенно другой орган. Иногда эти клетки могут начать бурно размножаться и дать основу возникновения злокачественной опухоли. Гипотеза Конгейма вполне применима к опухолям-уродствам (тератомам).
- Теория химического канцерогенеза. Наиболее мощным канцерогенным действием обладают производные циклических углеводов (метилхонантрен, дибензопирен и др.). Канцерогенным действием обладают и некоторые физические факторы (проникающая радиация, ультрафиолетовое излучение, озон и др.).
- Вирусная теория (Роуз, 1911). Сейчас обнаружено только 3 вируса, связанные с опухолями человека: вирус Эпштейн–Барр, вирус цитомегалии, вирус папилломы.

# Канцерогены

**Канцерогенными** называют факторы, способные при воздействии на организм превращать нормальную соматическую клетку в опухолевую.

- Когда у определенного химического вещества выявляют свойство вступать в реакцию с ДНК, меняя ее структуру и вызывать мутации генов как причину озлокачествления различных клеток, то его относят к ДНК-реактивным или генотоксическим канцерогенам (их большинство).
- Канцерогены, чье действие не затрагивает генетический материал клетки (выступают исключительно в роли промоторов), называют эпигенетическими канцерогенами. Они вызывают злокачественные новообразования и клоны малигнизированных клеток через свои цитотоксические эффекты, хроническое травмирование тканей, при эндокринопатиях, приводя к иммунодефициту и другим расстройствам функциональных систем.

# Патогенез злокачественных опухолей

**Мутационная теория**. Химический или физический фактор является канцерогенным если он приводит к **деполимеризации молекулы ДНК**. ► образуются отдельные группы нуклеотидов, которые затем, в силу способности ДНК к самосборке, **рекомбинируются в новую молекулу ДНК**, в которой могут быть закодированы и **новые наследственные свойства**, в том числе и способность к **безудержному росту и размножению клетки без явлений ее созревания**.

При **вирусном канцерогенезе** также происходит мутация. Вирус либо «встраивается» в молекулу ДНК, либо «переписывает» на нее свою информацию, после чего данная клетка начинает воспроизводить себе подобные согласно уже не своему генетическому коду, а в соответствии с генетическим кодом данного вируса.

# Молекулярные механизмы канцерогенеза

- **Канцерогенез** — ряд изменений генетического материала клетки, которые окончательно придают ей фенотипические признаки злокачественной (малигнизированной).
- **Протоонкоген** — это нормальный ген, который приобретает свойства онкогена в результате изменения нуклеотидной последовательности ДНК.
- *Изменение структуры ДНК служит причиной мутации определенных генов (протоонкогенов) и генов-супрессоров опухолей. Экспрессия измененного генома клетки, содержащего онкогены и инактивированные гены-супрессоры опухолей, патологически меняет клеточный фенотип. В результате клетка приобретает свойства, характеризующие ее как злокачественную.*
- *Протоонкогены кодируют белки (протоонкопротеины), необходимые для нормальной регуляции клеточного роста (влияют на экспрессию генов или участвуют в передаче сигнала геному от цитокинов — факторов клеточного роста). Мутация протоонкогенов ведет к их активации, т. е. к приобретению продуктами их экспрессии свойств онкопротеинов. Онкопротеины — это белки, чье действие на клетку на уровне наружной мембраны, цитоплазматических рецепторов и ядра может вызвать канцерогенез.*

# Молекулярные механизмы канцерогенеза

Кроме точечных мутаций, механизмом активации протоонкогенов могут быть цитогенетические аномалии: *транслокация, амплификация генов, а также потеря хромосомами своих частей (делеция).*

- Процесс возникновения выявляемых при обследовании больного раковых опухолей или клона злокачественных клеток из одной малигнизированной или группы озлокачествленных клеток называют промоцией (от англ. — содействие).
- Экзогенное вещество или эндогенный агент эндокринной природы, пара- или аутокринной регуляции, чье действие на клетки обуславливает промоцию, называют промотором.
- *Промотор не может вызывать рак без предшествующего многоэтапного и комплексного изменения генетического материала клетки. !!*

# Стадии патогенеза опухолей

Превращение протоонкогенов в активные клеточные онкогены.  
Механизмы: мутации, включение промотора, амплификация, транслокация  
и др.

Экспрессия активных клеточных онкогенов (↑ синтеза онкобелков или синтез структурно измененных онкобелков).

Трансформация нормальной клетки в опухолевую.

а) онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, генерирующие сигналы к делению клеток;

б) онкобелки ↑ чувствительность рецепторов к факторам роста или ↓ чувствительность к ингибиторам роста;

в) онкобелки действуют как факторы роста.

4. Размножение опухолевой клетки и образование первичного опухолевого узла (моноклоновой опухоли).

5. Дальнейший рост и прогрессия опухоли.

# 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

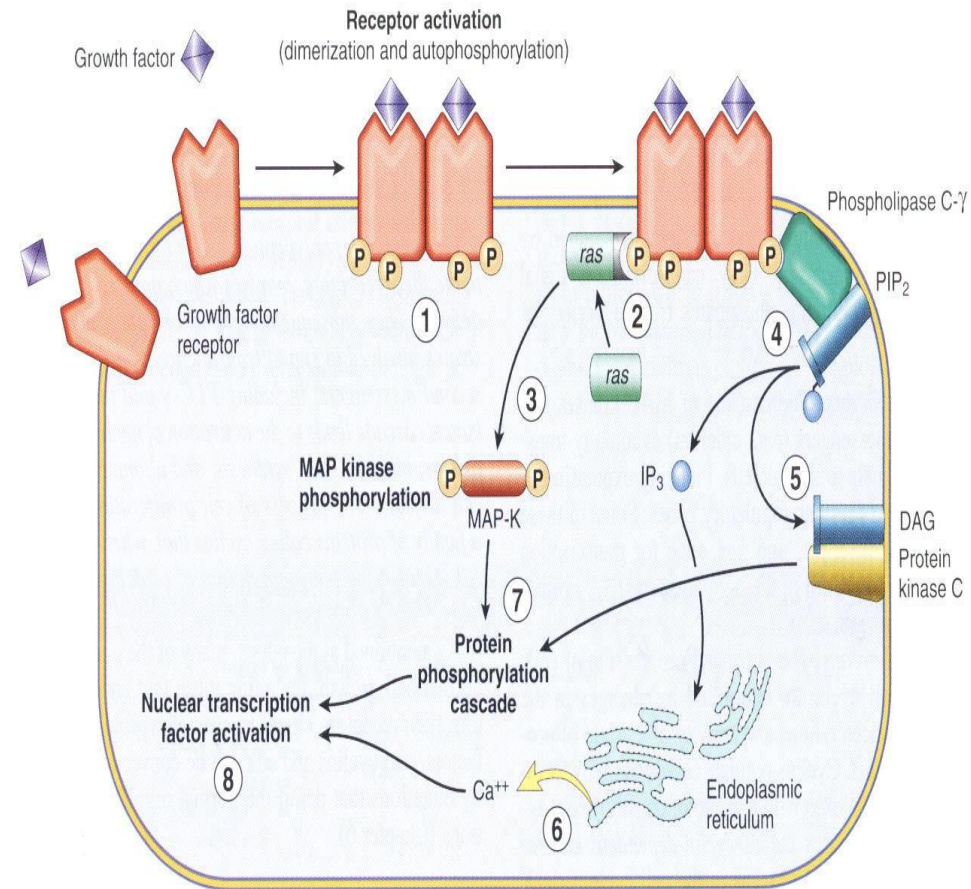


Figure 3-3



# ПРОГРЕССИЯ- нарастание злокачественных свойств

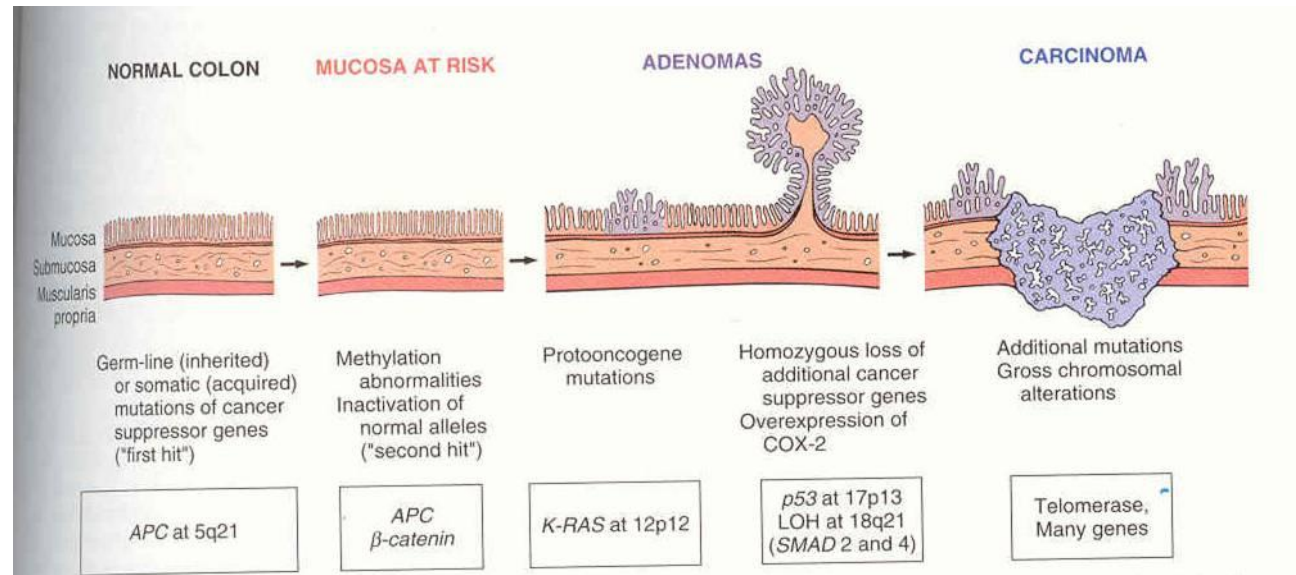
- неустойчивость генома



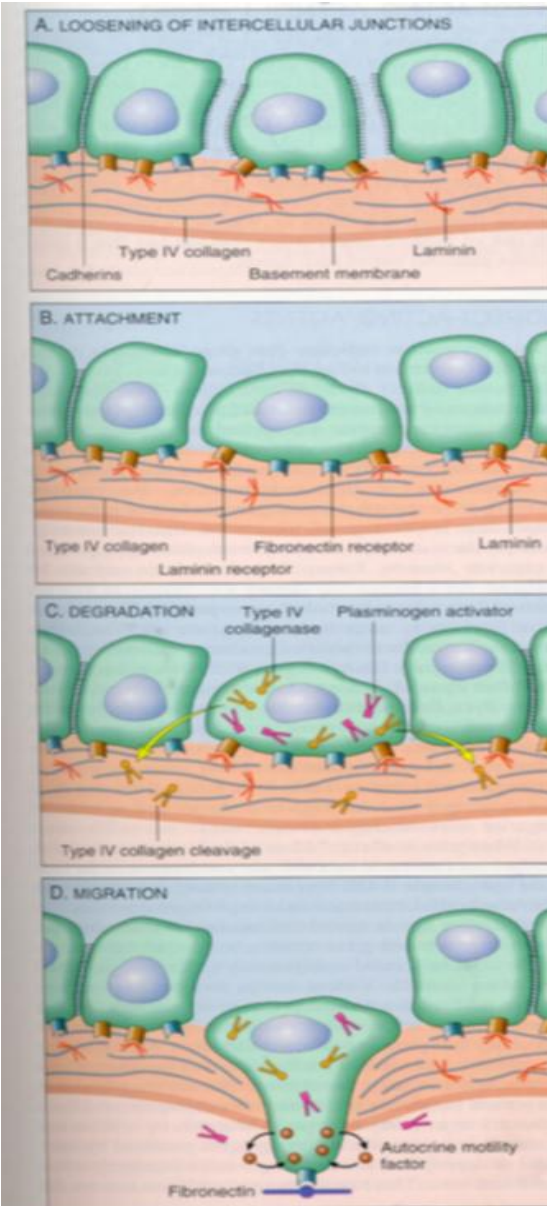
- продолжающиеся мутации



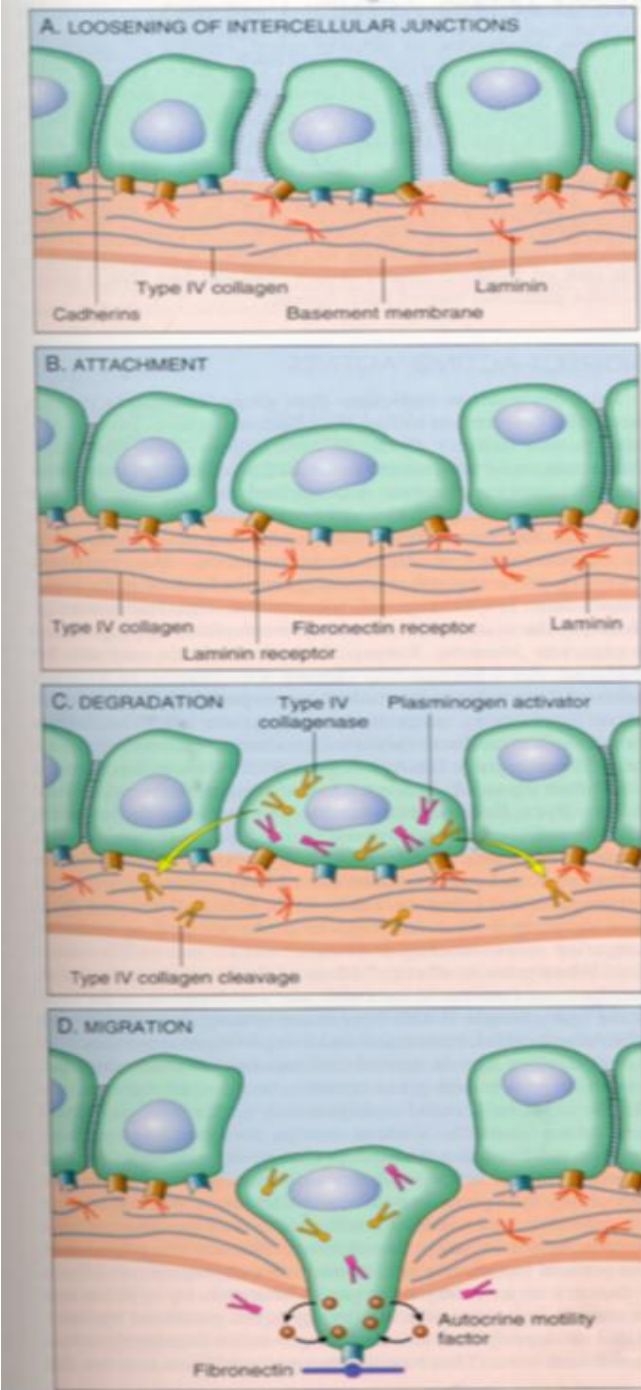
- появление более злокачественных клонов



## 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**

**(греч. metastasis - перемещение)**

- \* перенос клетки опухоли на расстояние от основного (“материнского”) узла и**
- \* развития опухоли того же гистологического строения**
- \* в другой ткани или органе.**

## **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.

# Метастазирование

**Метастазирование** – перемещение опухолевых клеток из первичной опухоли на расстояние с образованием вторичных опухолевых узлов (метастазов).

Пути метастазирования:

- гематогенный → по кровеносным сосудам;
- лимфогенный → по лимфатическим сосудам (наиболее частый);
- тканевой → от одной ткани к другой или по межтканевым пространствам.

# Причины метастазирования

- В стенку кровеносных и лимфатических сосудов, проходящих через опухоль, входят клетки опухолевой ткани, вследствие чего эти клетки легко попадают в крово- и лимфоток.
- Вследствие ослабления сцепления между опухолевыми клетками они легко отрываются от опухоли.
- Опухоли имеют довольно рыхлую строю, что облегчает отрыв клеток.

*Метастазирование — не просто пассивный процесс переноса опухолевых клеток, а активный *

- Для превращения метастаза в опухолевый очаг необходим определенный латентный период между попаданием опухолевой клетки в орган и развитием новообразования.
- Метастаз превращается в опухоль далеко не в каждом органе, в который он попадает, а только в некоторых.

# Раковая кахексия

- Быстрорастущие опухоли «перехватывают» у других тканей предшественников пиримидиновых нуклеотидов, стремительно вовлекая их в образование собственных нуклеиновых кислот. Ослабляется синтез белков в тканях и масса последних ↓.
- Опухоли являются «ловушками» аминокислот, в том числе и незаменимых, что сказывается на биосинтезе белков в тканях.
- Опухоли успешно конкурируют с нормальными тканями за витамины, поглощая их значительно интенсивнее.
- Глюкоза в опухоли с аномально высокой скоростью метаболизируется до молочной кислоты. Концентрация глюкозы в опухолевой ткани ↓ практически до нулевого уровня, и глюкоза начинает из организма насасываться в опухоль, а другие ткани лишаются главного энергетического субстрата.
- Организм включает все возможные механизмы для предотвращения возникновения гипогликемии, резко активируется глюконеогенез, в процессе которого глюкоза синтезируется из аминокислот. Защитный в отношении синтеза глюкозы глюконеогенез приводит к ↓ количества аминокислот и ↑ нарушений процессов белкового синтеза.



# ПУТИ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ КЛЕТОК ОПУХОЛ

И

ЛИМФОГЕННЫ

Й

\* чаще карциномы

ГЕМАТОГЕННЫЙ

\* чаще саркомы

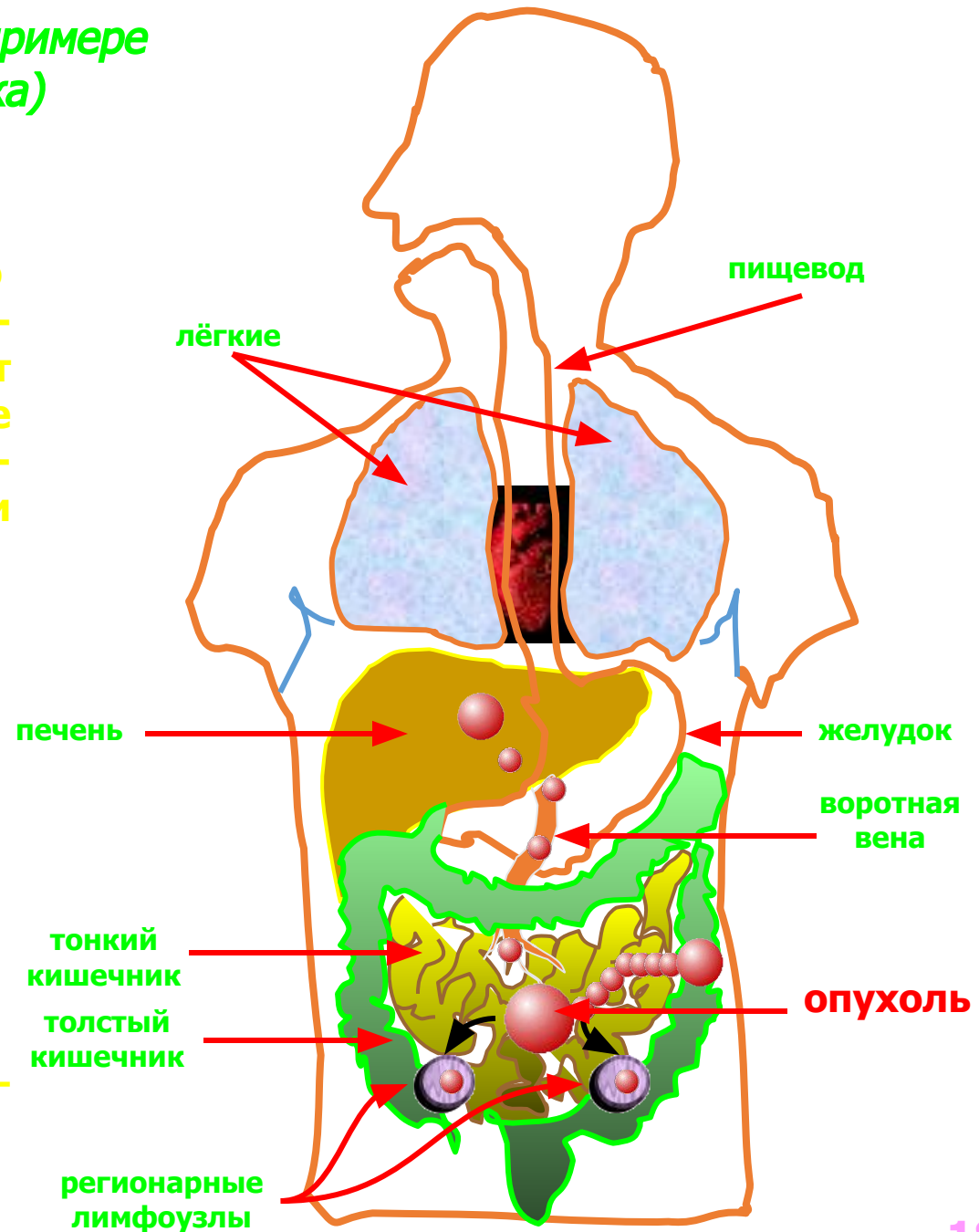
ТКАНЕВОЙ  
(имплантационный)

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

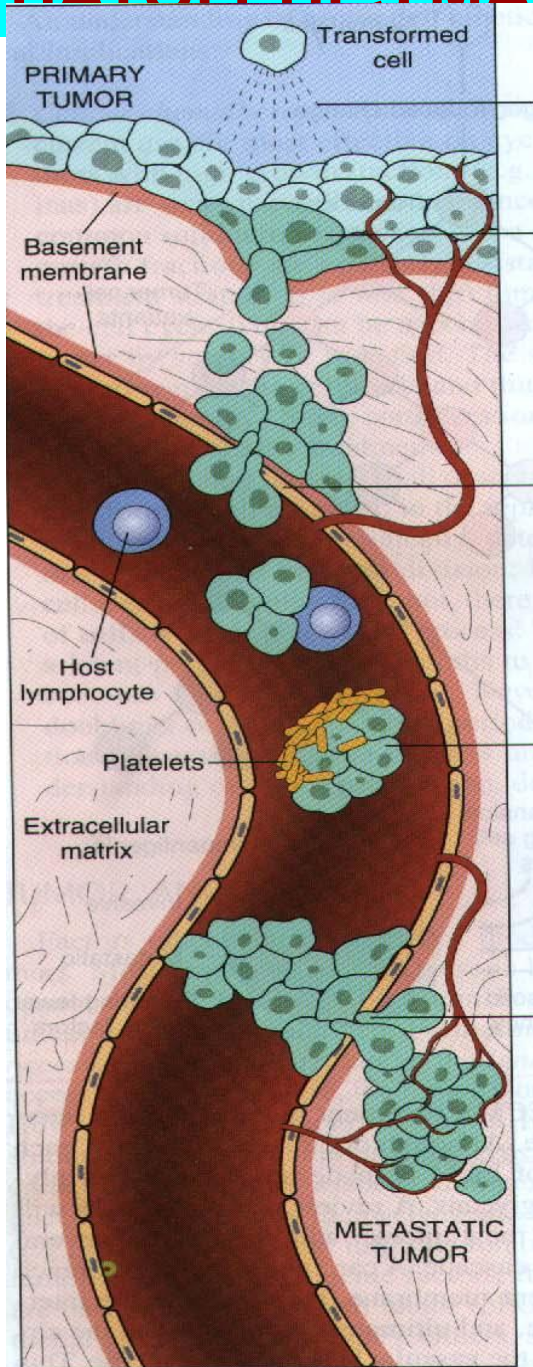
**МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ** – это способность клеток злокачественных опухолей к отрыву от опухоли, переносу их в другие органы с последующим развитием на месте их имплантации аналогичного новообразования.

Существуют три пути метастазирования:

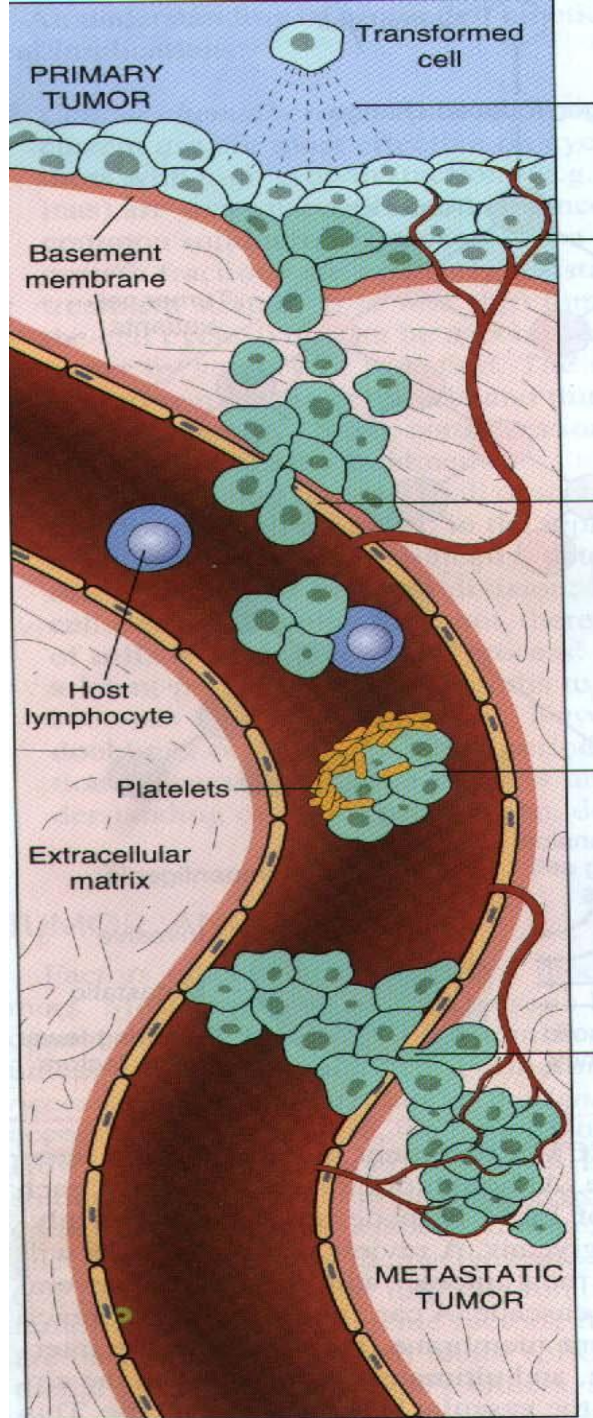
1. **Тканевой** – непосредственно от одной ткани к другой или – по межтканевым пространствам.
2. **Лимфогенный** – по лимфатическим сосудам.
3. **Гематогенный** – по кровеносным сосудам.



# ПАТОГЕНЕЗ МАТАСТАЗИРОВАНИЯ

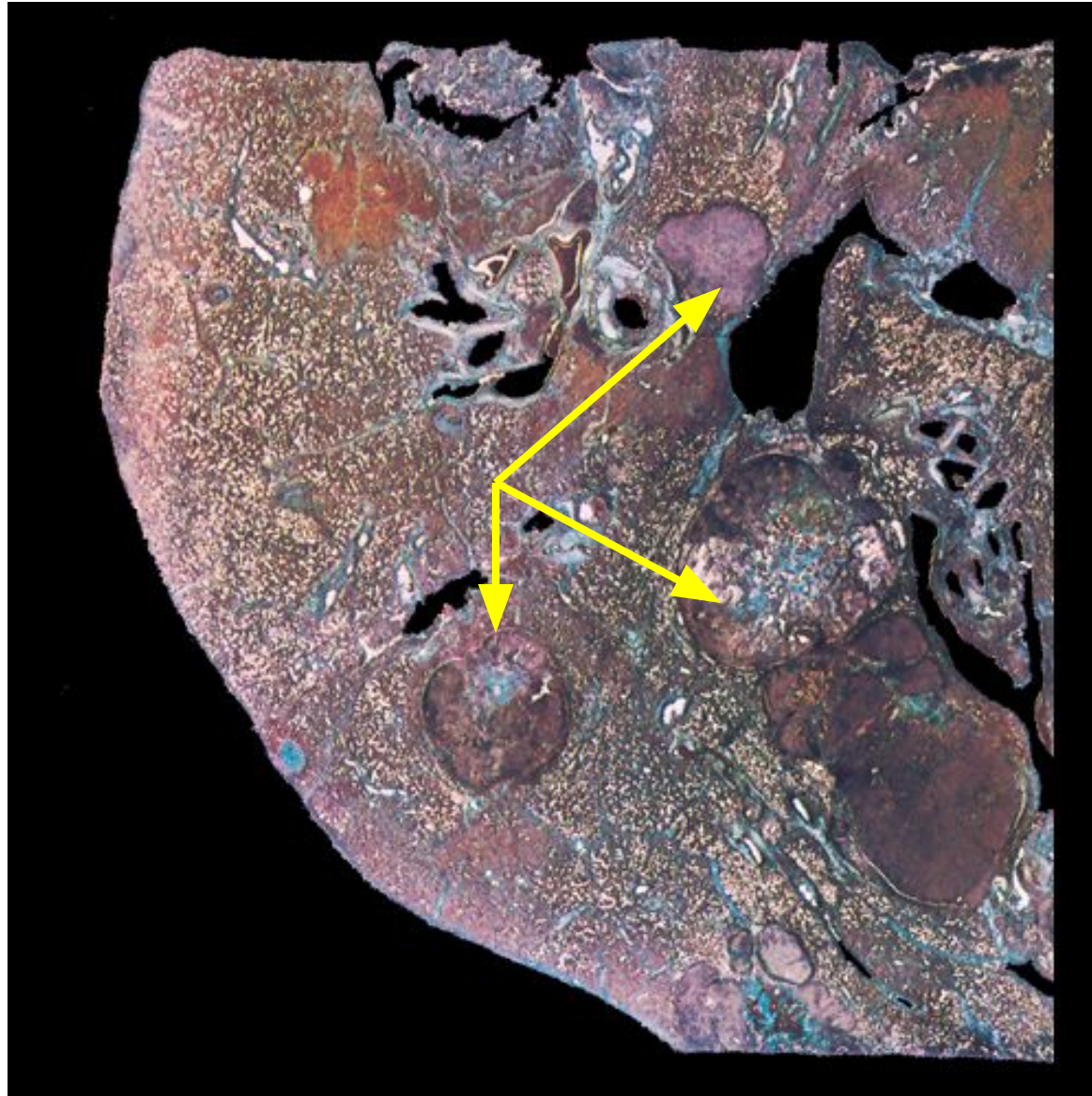


- **1. Стадия инвазии – проникновение опухолевых клеток через стенку кровеносного или лимфатического сосуда в его просвет**
- **а) инфильтративный**
- **в) наличие рецепторов к коллагену IV типа, ламинину, фибронектину**
- **г) неполноценность сосудов опухолей, которые устроены по типу капилляров.**
- **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)*



# ЭТАПЫ И УСЛОВИЯ ЛИМФО- И ГЕМАТОГЕННОГО ПУТЕЙ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ

**ОТДЕЛЕНИЕ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКИ**

**ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ИЛИ  
КРОВЕНОСНОГО СОСУДА (ИНТРАВАЗАЦИЯ)**

**Условие:**

**\* Факторы инвазии**

**ЭМБОЛИЯ И ПОСЛЕДУЮЩАЯ ИМПЛАНТАЦИЯ КЛЕТКИ  
НА СТЕНКЕ МИКРОСОСУДА**

**Условия:**

- \* Дефект антицеллюлярных механизмов ПОЗ**
- \* "Экранирование "АГ"**
- \* Антигенное "упрощение"**

**ИНВАЗИЯ КЛЕТКИ В СТЕНКУ СОСУДА  
И В ОКРУЖАЮЩУЮ ЕГО ТКАНЬ (ЭКСТРАВАЗАЦИЯ)**

**Условия:**

- \* Факторы инвазии**
- \* Дефект местных факторов ПОЗ**
- \* Факторы тканевой "тропности"**

**ФОРМИРОВАНИЕ МЕТАСТАЗА**

# ЭТАПЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ("метастатический каскад")



- Клональная экспрессия
- Опухолевая прогрессия
- Рост
- Ангиогенез

Метастазирующий пул клеток

✓ Инвазия через базальную мембрану

✓ Проникновение через внеклеточный матрикс

✓ Интравазация

Взаимодействие с лимфоцитами

✓ Эмбол опухолевых клеток

✓ Адгезия к базальной мембране сосуда

✓ Экстравазация

**МЕТАСТАЗ ОПУХОЛИ**

✓ Ангиогенез

**ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ  
МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ  
ОПУХОЛЕЙ В ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ОРГАНЫ**

**СПЕЦИФИКА  
ОБМЕНА  
ВЕЩЕСТ  
В  
ОРГАНЕ**

**ОСОБЕННОСТИ  
ЛИМФО- И  
КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ**

**НИЗКАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
МЕХАНИЗМОВ  
АНТИБЛАСТОМНОЙ  
РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

**НАЛИЧИЕ  
"ОНКОХЕМО-  
ТАКСИНОВ"**



# **РЕЦИДИВИРОВАНИЕ**

**(лат. recidivus - возобновляющийся)**

- \* повторное развитие новообразования**
- \* того же гистологического строения**
- \* на прежнем месте**  
**после его удаления или деструкции.**

# 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



# **АНТИБЛАСТОМНАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ:**

- \* свойство организма**
- \* препятствовать проникновению канцерогенных агентов в клетку, её ядро и/или их действию на геном;**
- \* обнаруживать и устранять онкогены или подавлять их экспрессию;**
- \* обнаруживать и разрушать опухолевые клетки, тормозить их рост (*феномен cancer in situ*).**

# МЕХАНИЗМЫ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА

## АНТИ КАНЦЕРОГЕННЫЕ

- препятствие проникновению канцерогенов в организм, клетку, ядро
- препятствие действию канцерогенов на геном клетки

## АНТИ МУТАЦИОННЫЕ

- подавление экспрессии онкогена
- обнаружение и устранение онкогена

## АНТИ ЦЕЛЛЮЛЯРНЫ Е

- обнаружение и разрушение опухолевой клетки
- обнаружение и торможение роста опухолевой клетки.

# МЕХАНИЗМЫ АНТИБЛАСТОМНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ

## • *АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ*

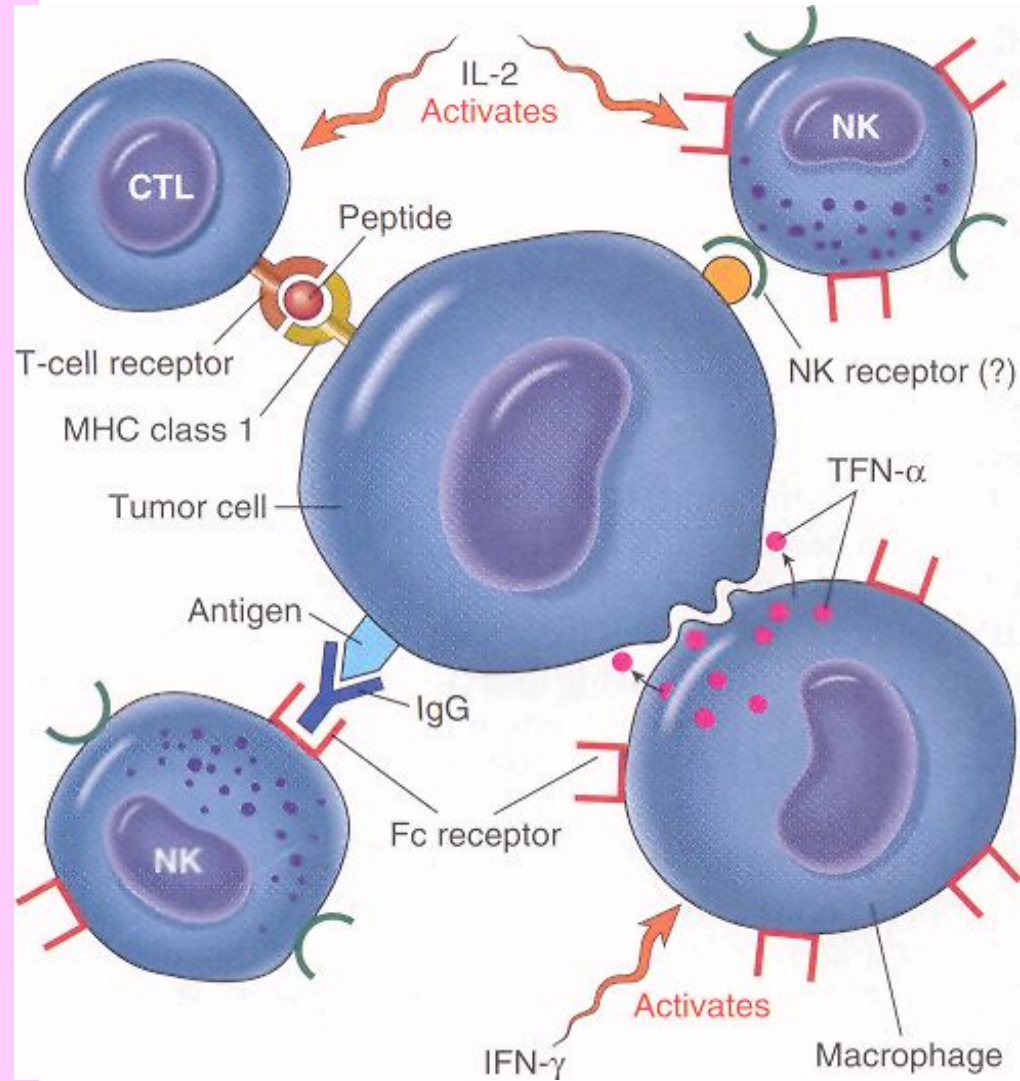
- действуют против канцерогенов
- реакции инактивации канцерогенов (окисление, восстановление, метилирование, ацетилирование, конъюгация с глюкуроновой кислотой);
- элиминация канцерогенов в составе желчи, мочи, кала;
- образование антител против канцерогенов
- активация антиоксидантной системы и торможение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

- ***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)



# 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.**

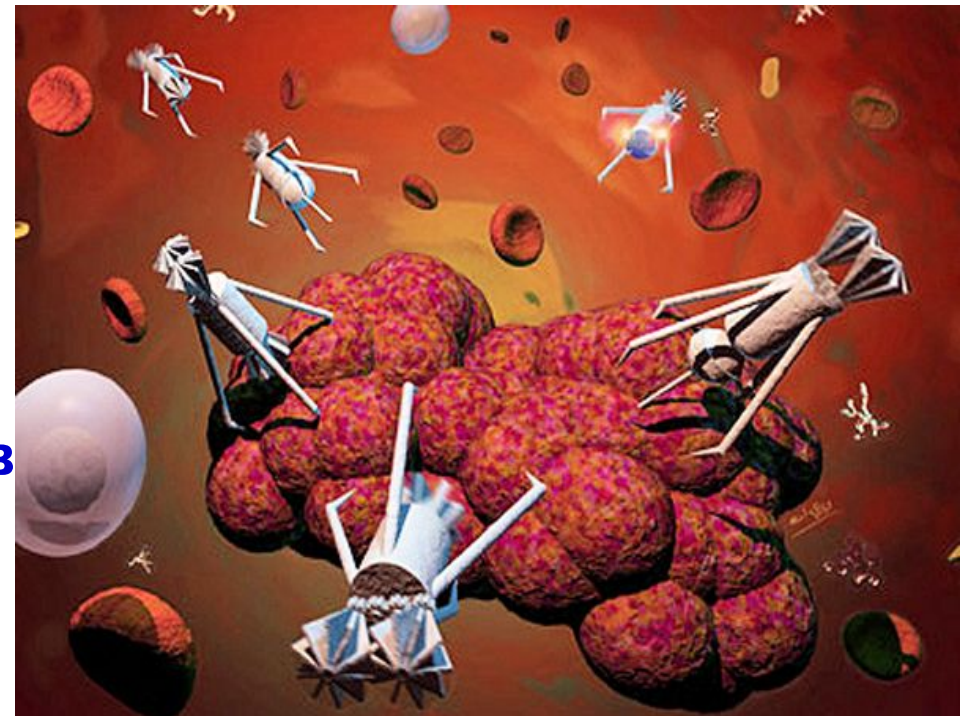
Третьим, методом является лекарственная терапия (**гормоно- и химиотерапия**). Однако при этом раковые клетки **быстро приобретают устойчивость** к лекарствам.

## 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.

# **Иммунотерапия**

**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**.

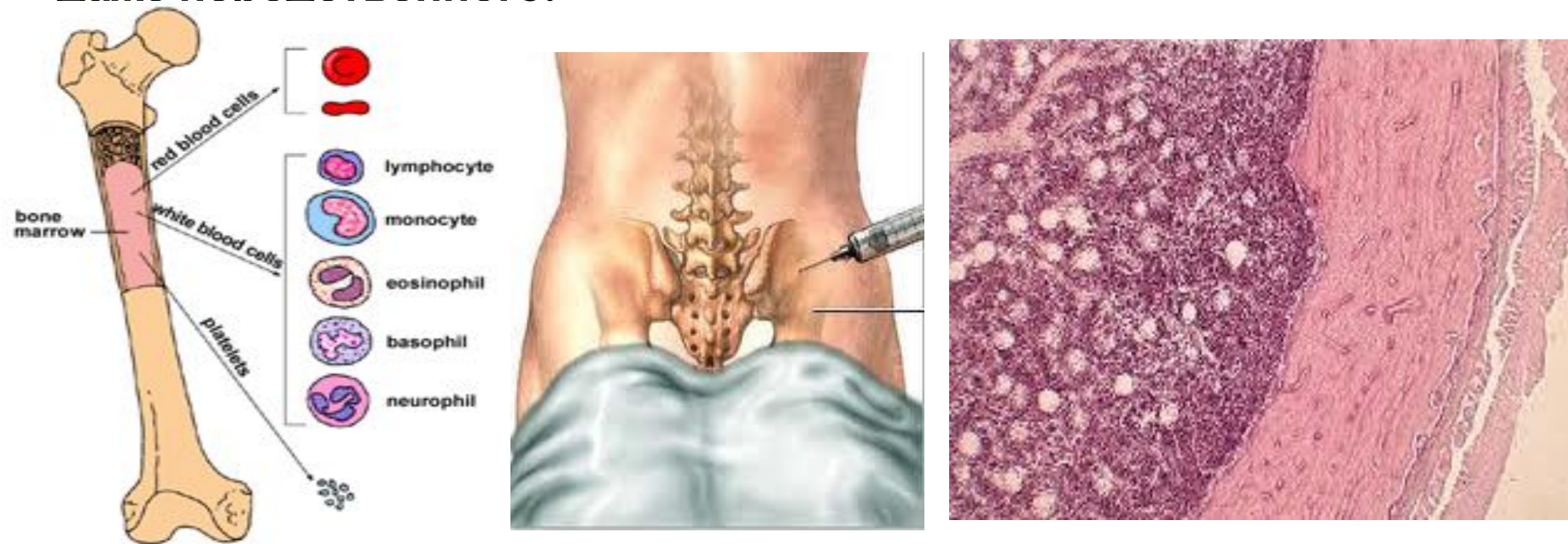
Необходимо искать химические ингибиторы этого онкобелка.

## **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.



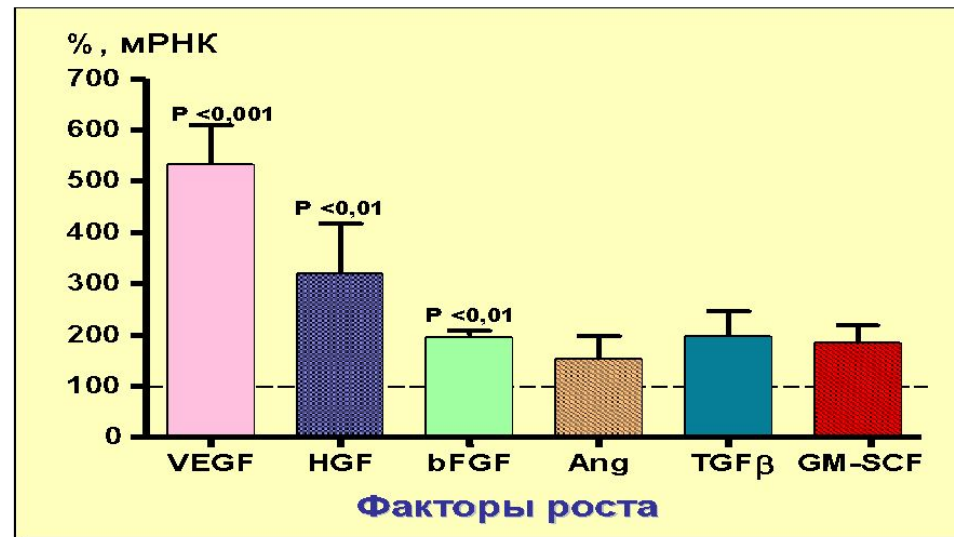
**Костный мозг, периферическая или пуповинная кровь** используются как источник стволовых клеток. Пересадка стволовых клеток используется при лечении пациентов, не зависимо от возраста. Эта пересадка **резко повышает иммунную систему** организма, которая начинает бороться с чужеродными опухолевыми клетками.



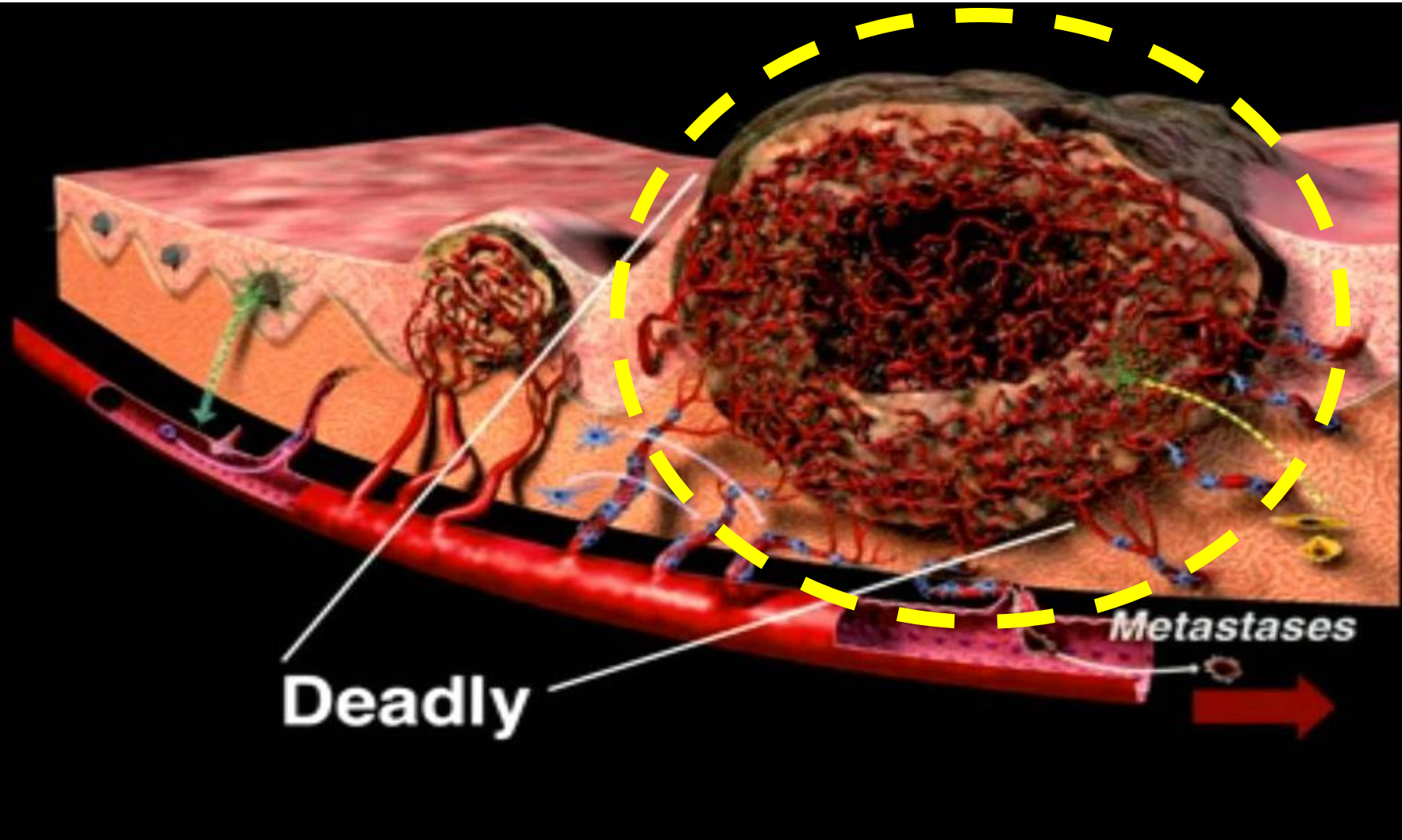
## Терапия, связанная с ингибированием ангиогенеза

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.**

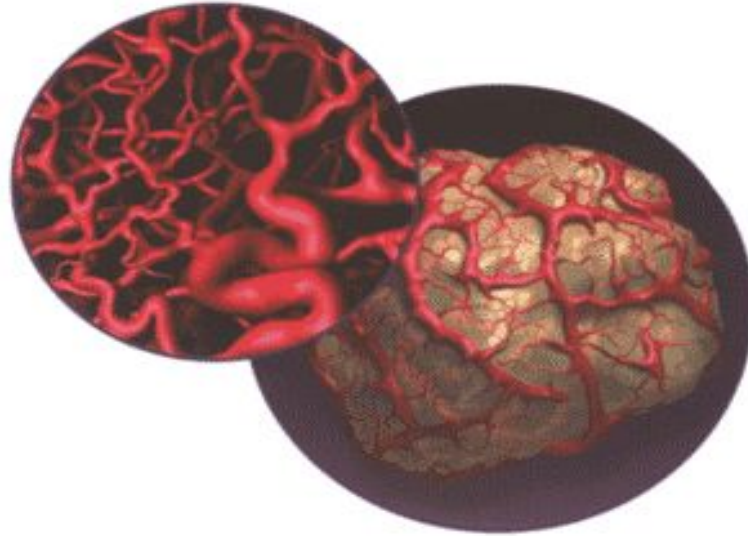
**Кровеносные сосуды опухоли в функциональном отношении незрелы, и по многим важным аспектам отличаются от обычных кровеносных сосудов.**

**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

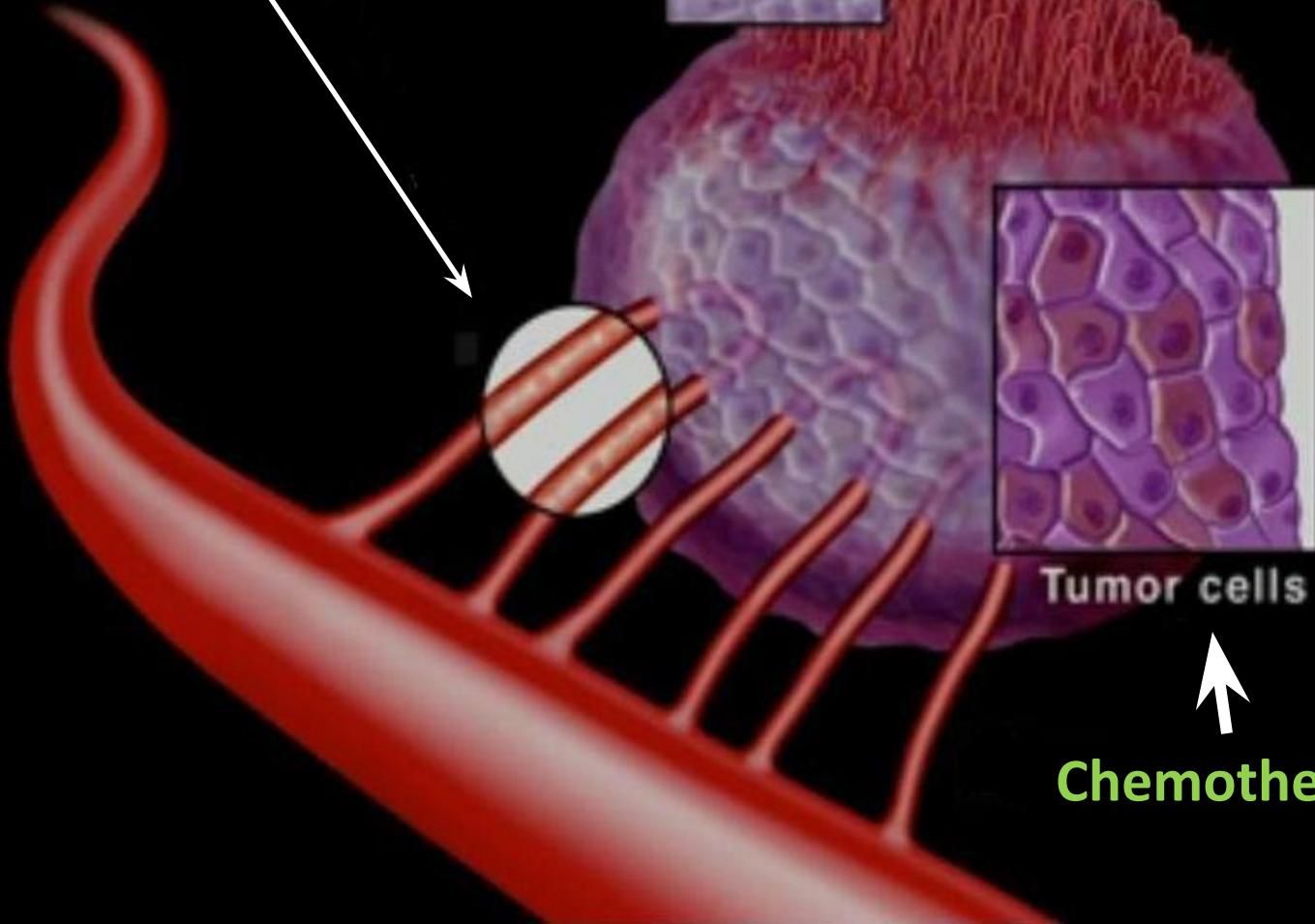
- **VEGF стимулирует образование лимфатических сосудов**

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.

**Antiangiogenic  
c**

**Therapy**



Tumor cells



**Chemotherapy**

# **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 найдены киназы, ингибирующие эти ферменты

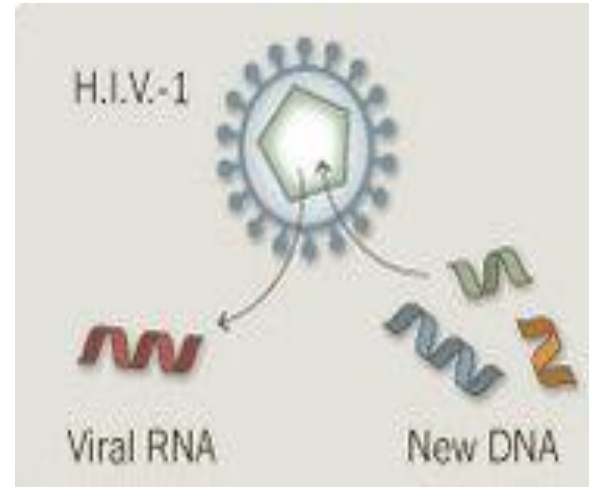
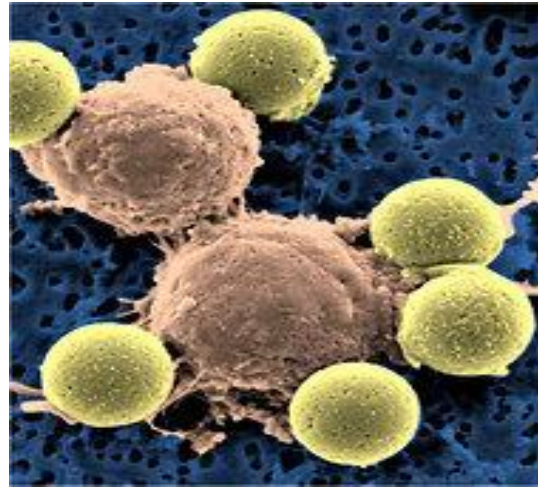
.

- *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

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 **миелоидная 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**

