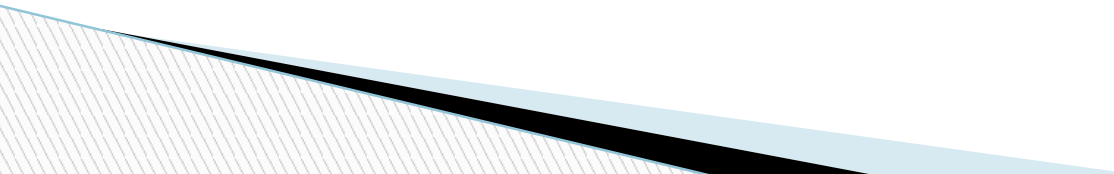


Тканевые и молекулярные основы онкологии.
Клеточный цикл и его регуляция. Ключевые признаки
рака (Hallmarks of cancer).

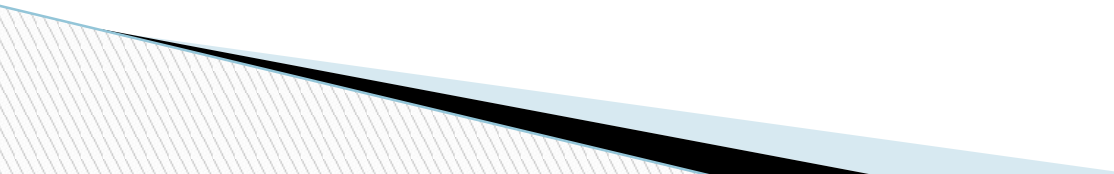
Выполнил: студент 4 курса лечебного факультета
Шилин Владимир Александрович

- ▣ **Опухоль** (новообразование, лат. tumor, blastoma, греч. Neoblastoma) – избыточное, продолжающееся после прекращения действия вызвавших его причин, не координированное с организмом патологическое разрастание тканей, состоящее из клеток, ставших атипичными в отношении дифференцировки и роста и передающих эти свойства своим потомкам.

Атипизм

- ▣ **Атипизм** – это совокупность биологических свойств, отличающих новообразованную ткань от исходной ткани.
 - 1. Морфологический (тканевой и клеточный)
 - 2. Антигенный
 - 3. Метаболический
 - 4. Гистохимический
 - 5. Ультраструктурный
 - 6. Функциональный
- 

Тканевой атипизм характеризуется нарушением размеров, формы и взаимоотношений тканевых структур.

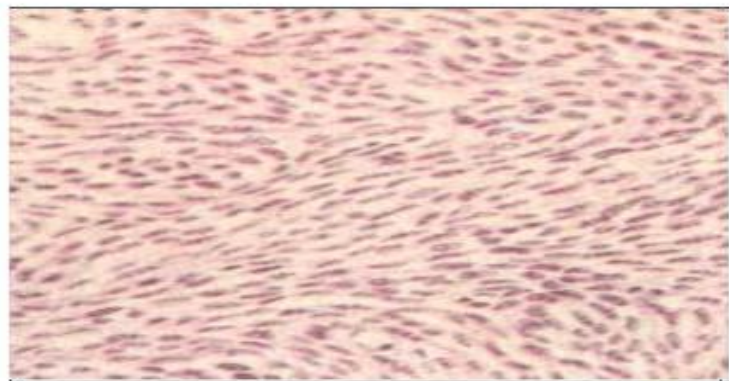


тканевой атипиизм

В опухоли нарушено

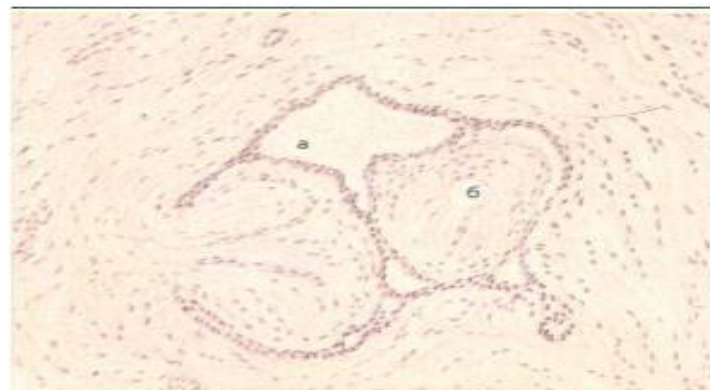
Соотношение паренхимы и стромы.

Клетки и интерстициальная ткань опухоли **располагаются хаотично.**



Лейомиома.

Пучки мышечных клеток
различной толщины,
расположены неравномерно.



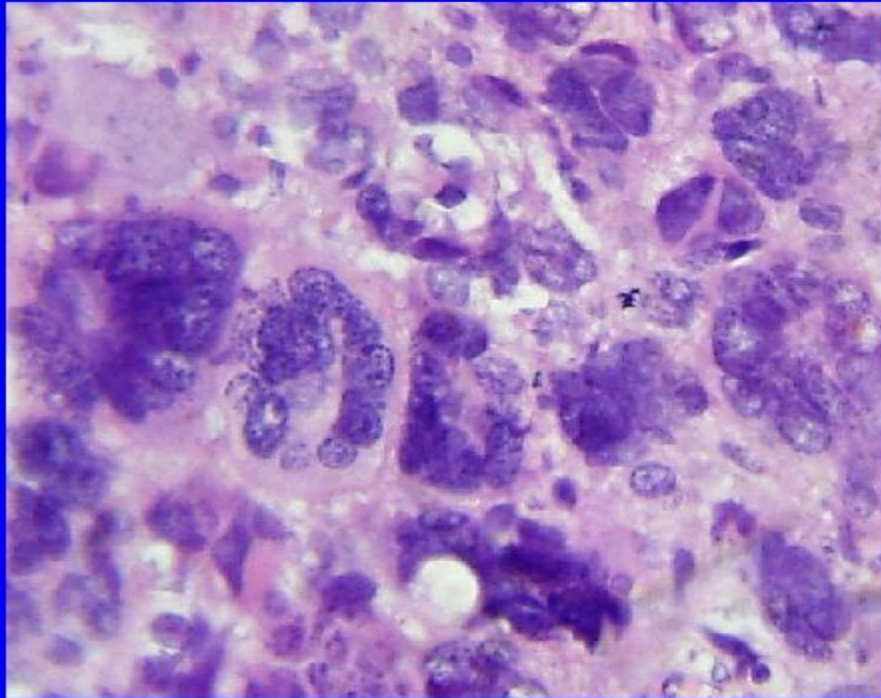
Фиброаденома молочной
железы.

Клеточный атипизм

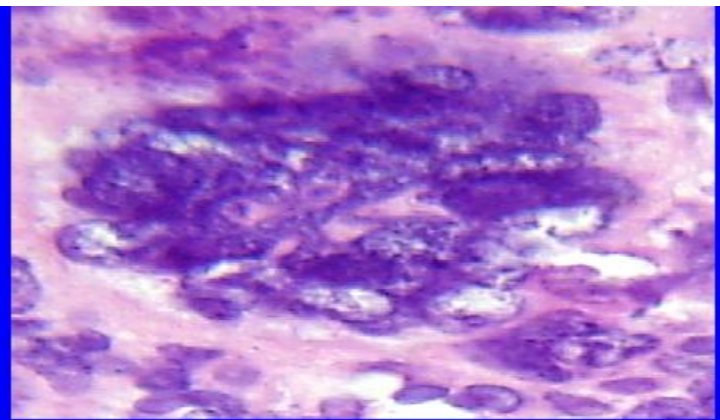
Полиморфизм. Клетки опухоли и их ядра отличаются значительным полиморфизмом — выраженной вариабельностью по размерам и форме

- ▣ нарушение структуры ядра (гиперхромия, укрупнение, изменение формы, крупные ядрышки, увеличение ЯЦС до 1:1 вместо 1:4, 1:6 в норме)*
- ▣ Большое количество митозов, атипичные митозы.
- ▣ Утрата полярности клеток
- ▣ Образование гигантских многоядерных клеток

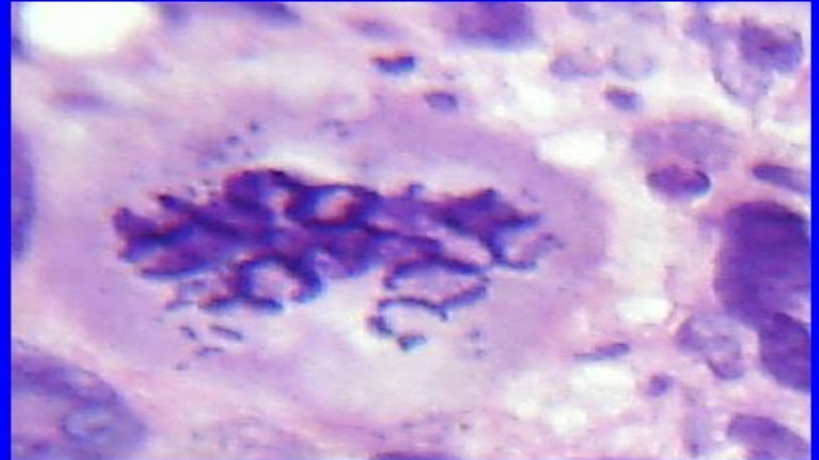
Клеточный атипизм - саркома матки



Ядерный полиморфизм



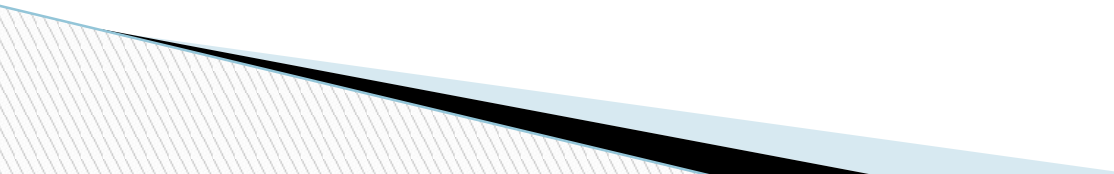
Гигантская клетка



Патологический митоз

- ▣ **Метаплазия** — это процесс замены одного типа клеток другим. Метаплазия наблюдается в местах повреждения тканей, репарации и регенерации.
- ▣ **Дисплазия** — термин, буквально означающий «нарушение роста».
- ▣ Дисплазия встречается в основном в эпителиальной ткани и характеризуется утратой единообразия отдельных клеток и их ориентации в тканевых структурах. Клетки в очагах дисплазии содержат гиперхромные ядра крупных размеров и отличаются полиморфизмом, а также высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением.

Степень дифференцировки паренхиматозных опухолевых клеток определяется по их морфологическому и функциональному сходству с нормальными зрелыми клетками тканей; отсутствие дифференцировки носит название ***анаплазии***.



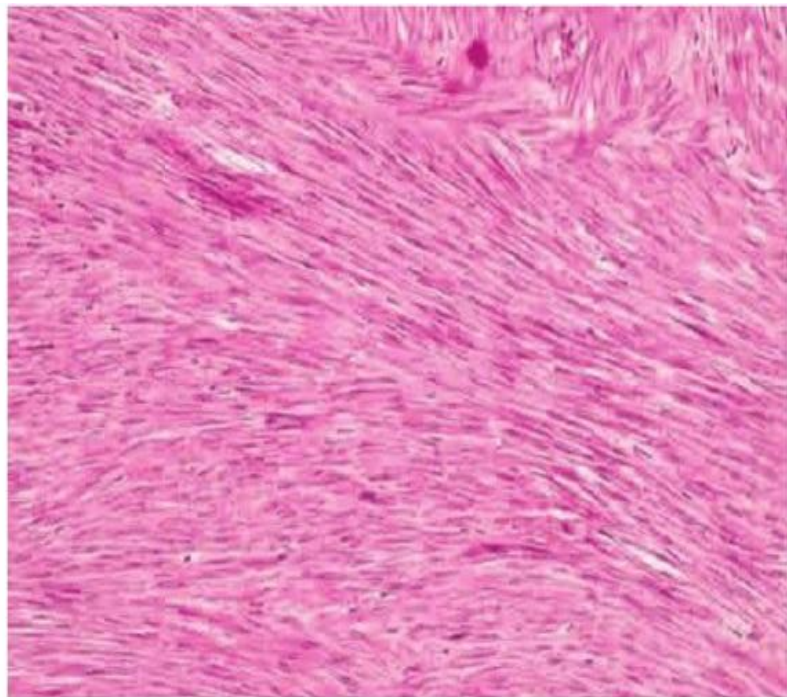


РИС. 7.4 Лейомиома матки. Доброкачественная, хорошо дифференцированная опухоль содержит переплетающиеся пучки опухолевых клеток гладких мышц, которые по внешнему виду идентичны нормальным лейомиоцитам миометрия.

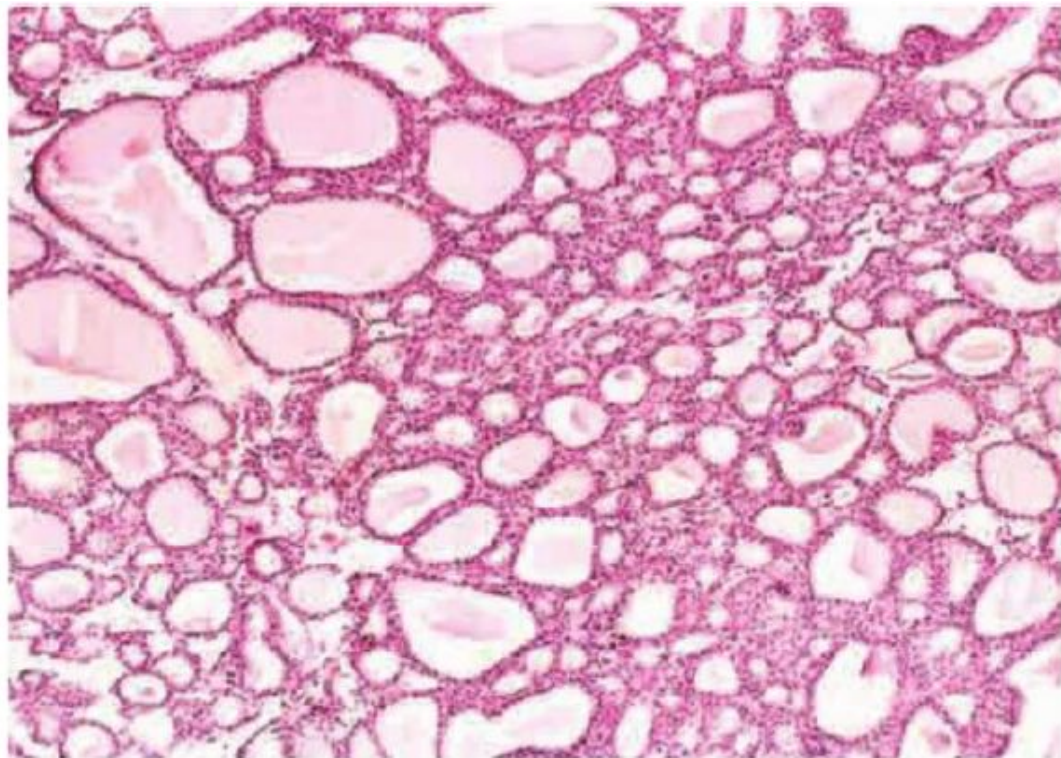


РИС. 7.5 Доброкачественная опухоль (аденома) щитовидной железы. Обращает на себя внимание нормальный вид (хорошо дифференцированный) фолликулов щитовидной железы, заполненных коллоидом [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

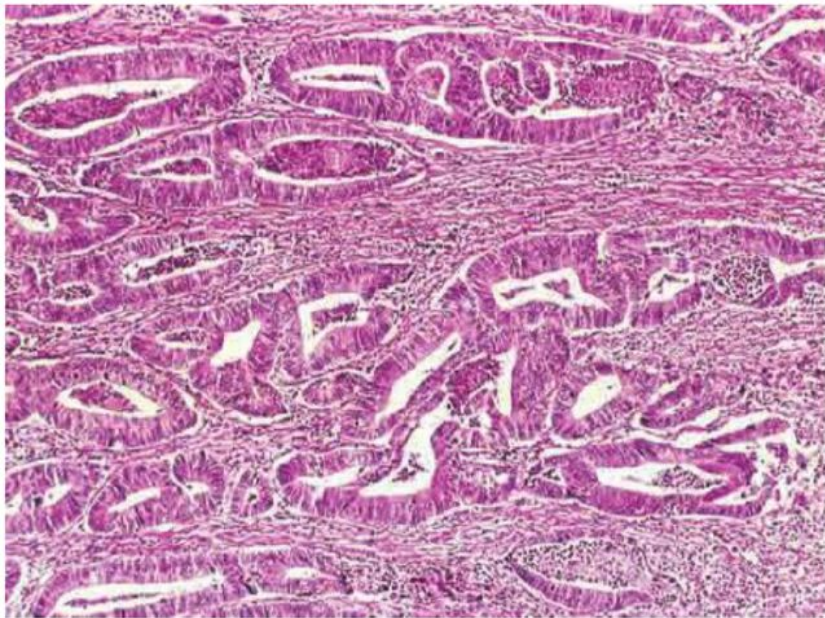


РИС. 7.6 Злокачественная опухоль (аденокарцинома) толстой кишки. Обратите внимание, что по сравнению с нормальными железами доброкачественной опухоли, имеющими правильную форму (см. рис. 7.5), железы, пораженные злокачественной опухолью, отличаются неправильной формой и размерами. Эта опухоль относится к дифференцированным, поскольку в ней сохраняется способность образовывать железистые структуры. Железы, пораженные злокачественной опухолью, инфильтрируют мышечную пластинку толстой кишки [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

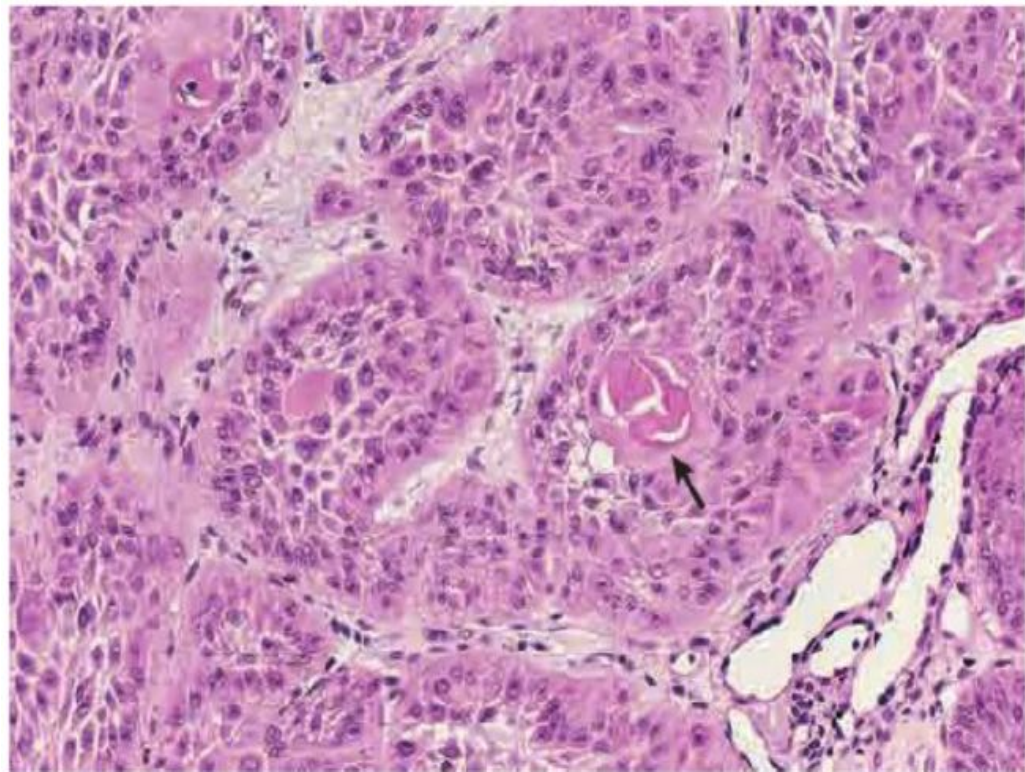
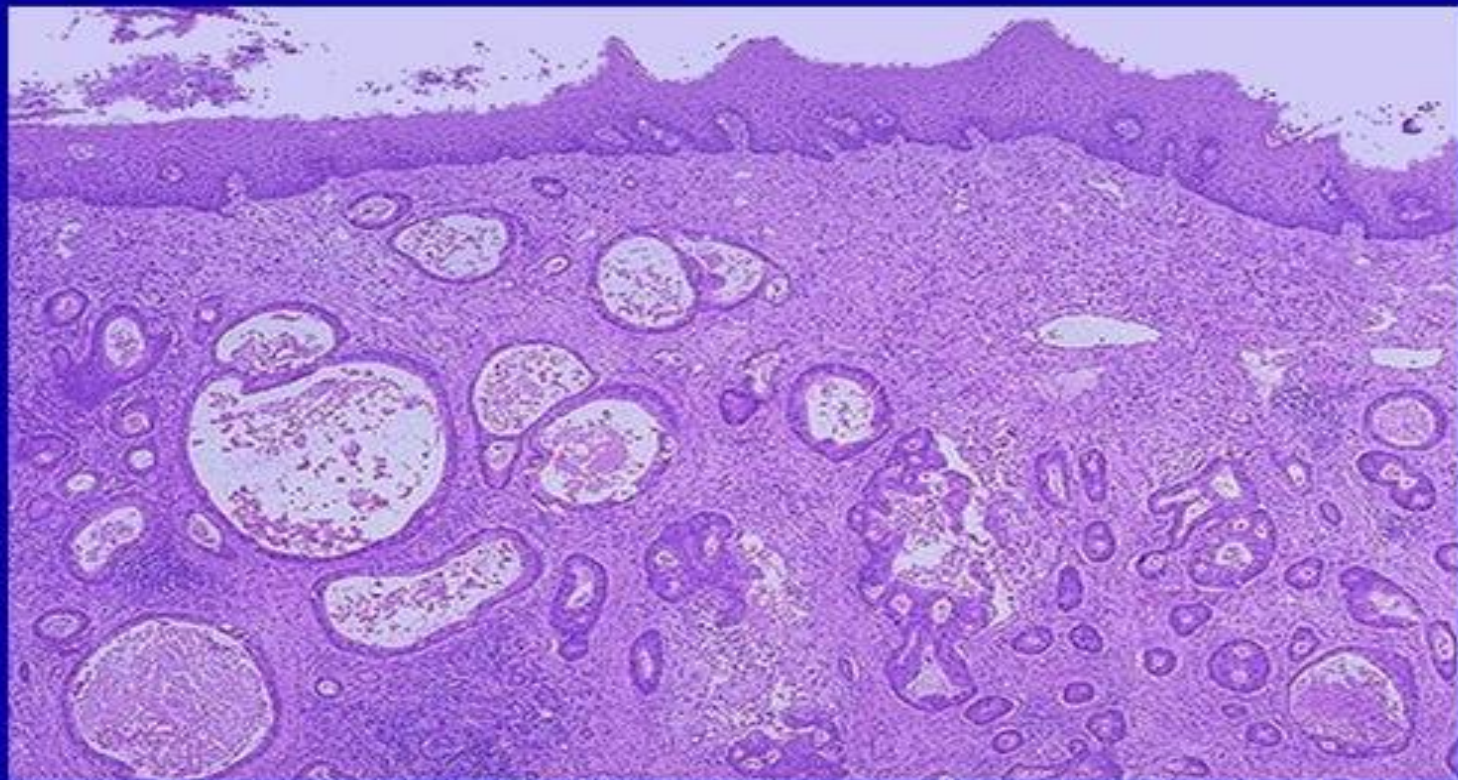


РИС. 7.7 Высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома кожи. Клетки опухоли паразитально похожи на нормальный плоский эпителий, содержат межклеточные мостики и скопления кератиновых «жемчужин» (стрелка) [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].



Умеренно дифференцированная аденокарцинома желудка, прорастающая в подслизистую оболочку. Неопластические железы различаются по размеру

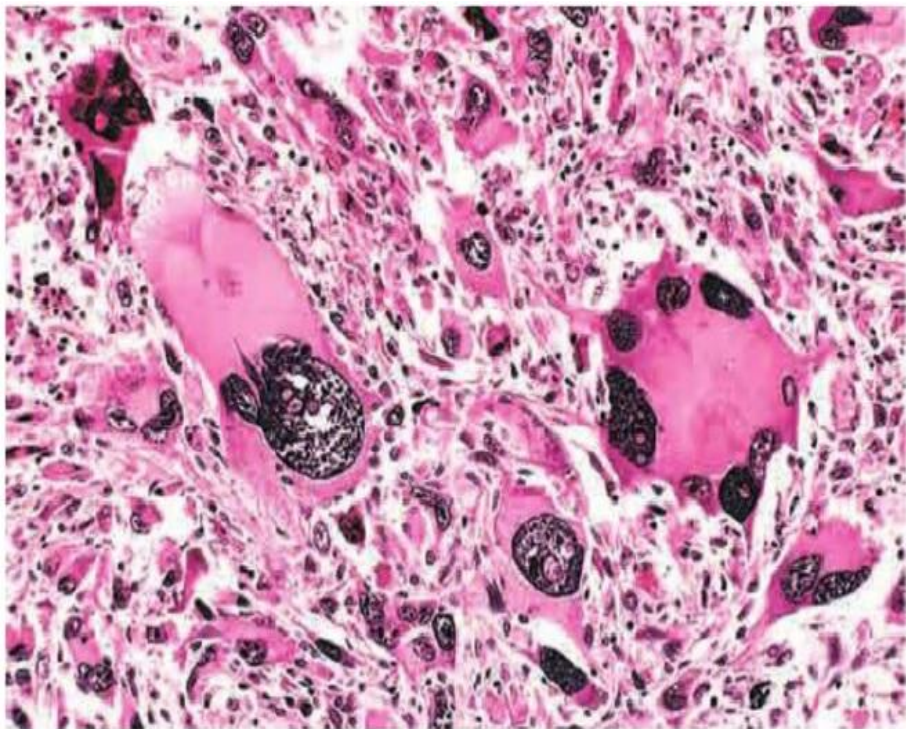


Рис. 7.8 Анаплазированная опухоль скелетных мышц (рабдомиосаркома). Обратите внимание на выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, гиперхромацию ядер и наличие опухолевых гигантских клеток [предоставлено Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX].

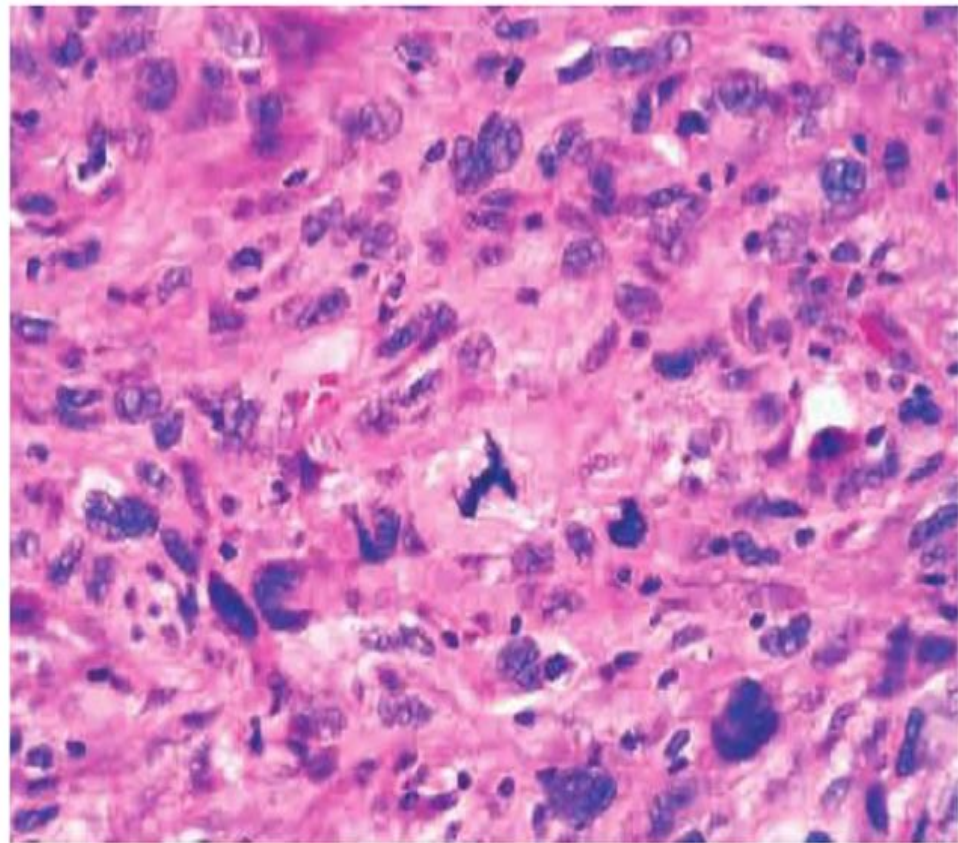
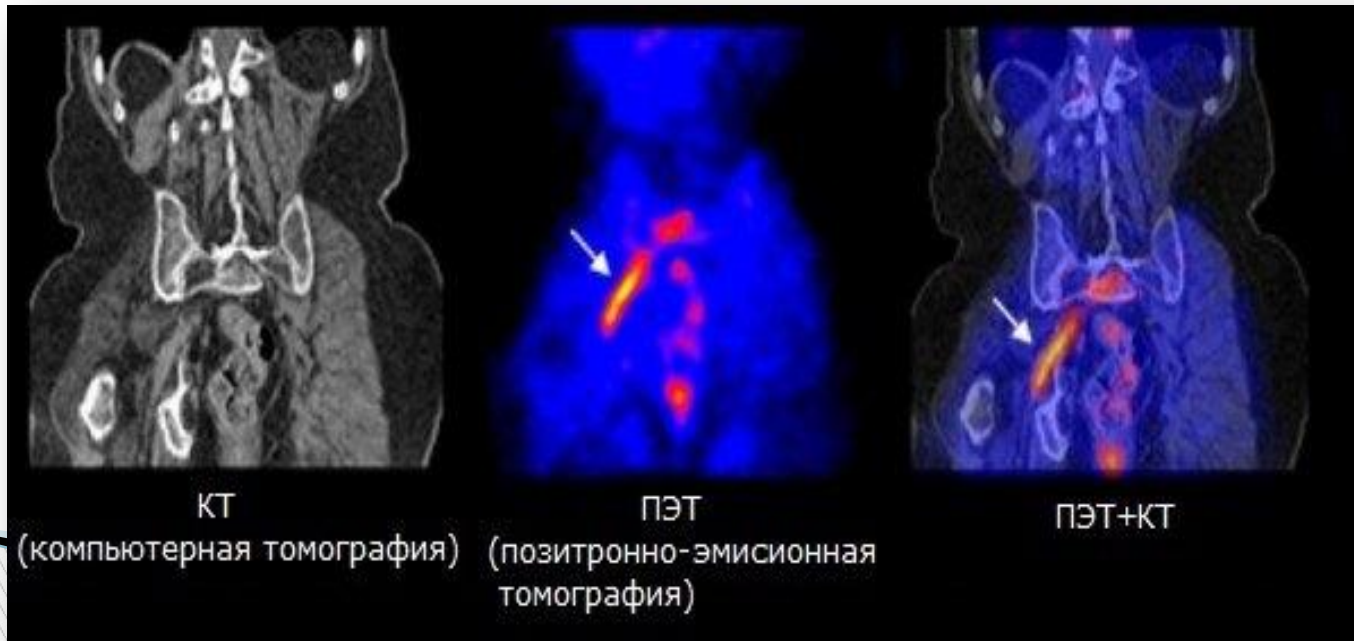


Рис. 7.9 Анаплазированные опухолевые клетки, различные по величине и форме, при большом увеличении. В центре выделяется опухолевая клетка с атипичным триполярным веретеном.

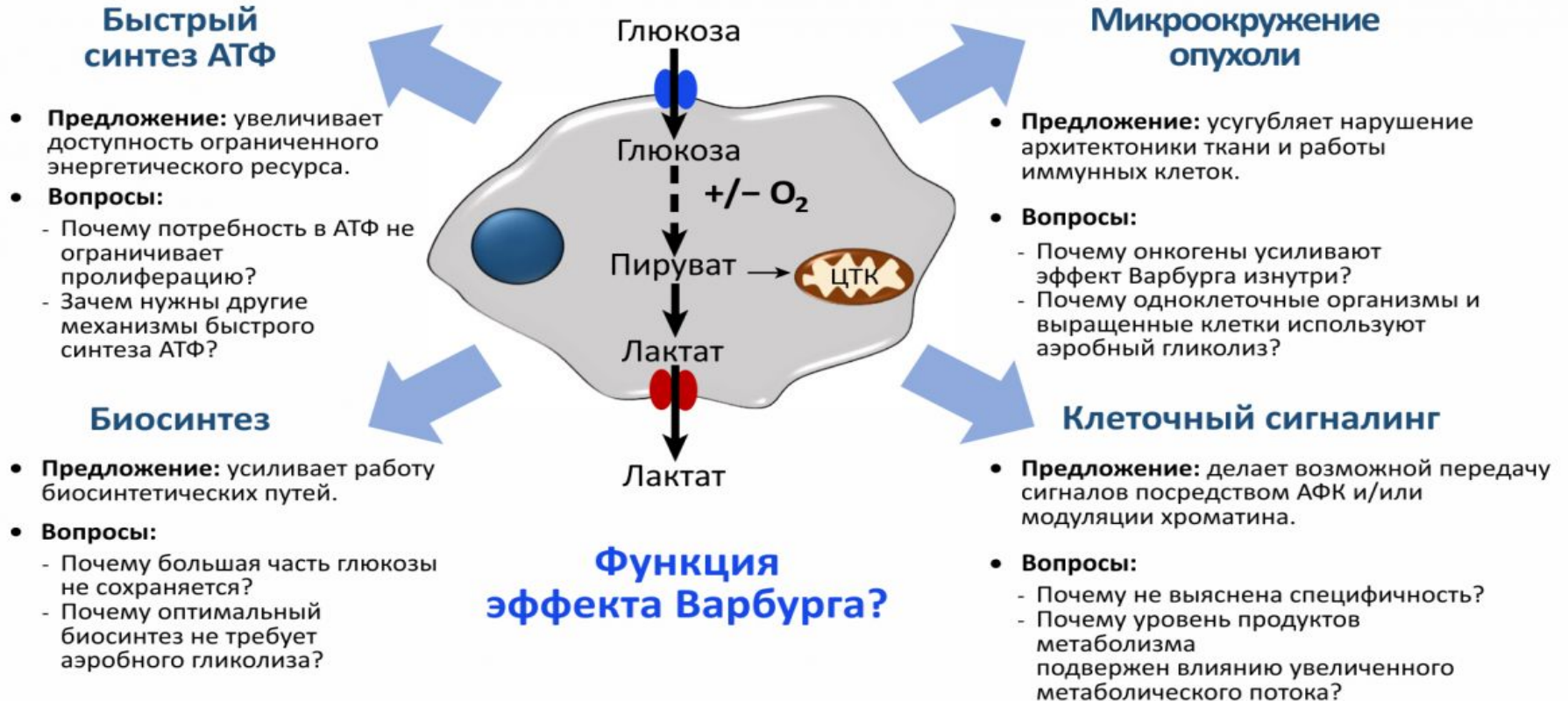
Эффект Варбурга

- ▣ Метаболизм глюкозы позволяет вырабатывать энергию в виде АТФ посредством окисления и образования углеродных связей. Конечным продуктом может являться лактат или, при полном окислении глюкозы, CO_2 .
- ▣ В опухолях и других пролиферирующих клетках уровень поглощения глюкозы резко повышен, вследствие чего производится лактат даже в присутствии кислорода и функционирующей митохондрии. Этот процесс назван эффектом Варбурга.

- В клинике способность опухоли выступать в роли «ловушки глюкозы» используют для визуализации методом позитронно-эмиссионной томографии. Для этого пациенту вводят ^{18}F -фтордезоксиглюкозу (не-метаболизируемое производное глюкозы), которая в основном захватывает опухолевые клетки (а также нормальные, активно делящиеся клетки костного мозга). Позитронно-эмиссионная томография позволяет обнаружить большинство опухолей, особенно быстрорастущие.

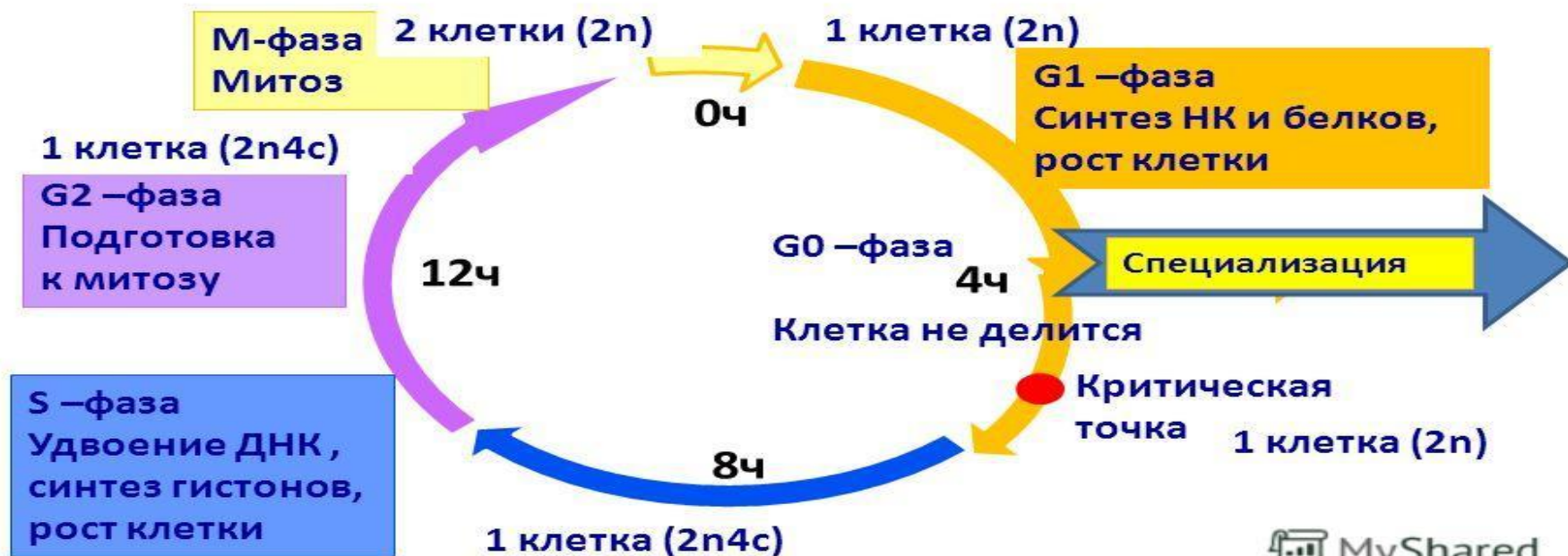


Предлагаемые функции эффекта Варбурга



Клеточный цикл

Клеточный цикл - это период существования клетки от момента ее образования путем деления материнской клетки до собственного деления или смерти.



Регуляция клеточного цикла

- ▣ Плавное прохождение цикла обеспечивается последовательной сменой активированных cyclin-зависимых киназ (Cdk) – каталитических субъединиц холоферментного комплекса, для активации которых необходимы циклины.
- ▣ Специфические комплексы Cyclin+Cdk фосфорилируют регуляторные белки, контролирующие протекание данной фазы клеточного цикла.

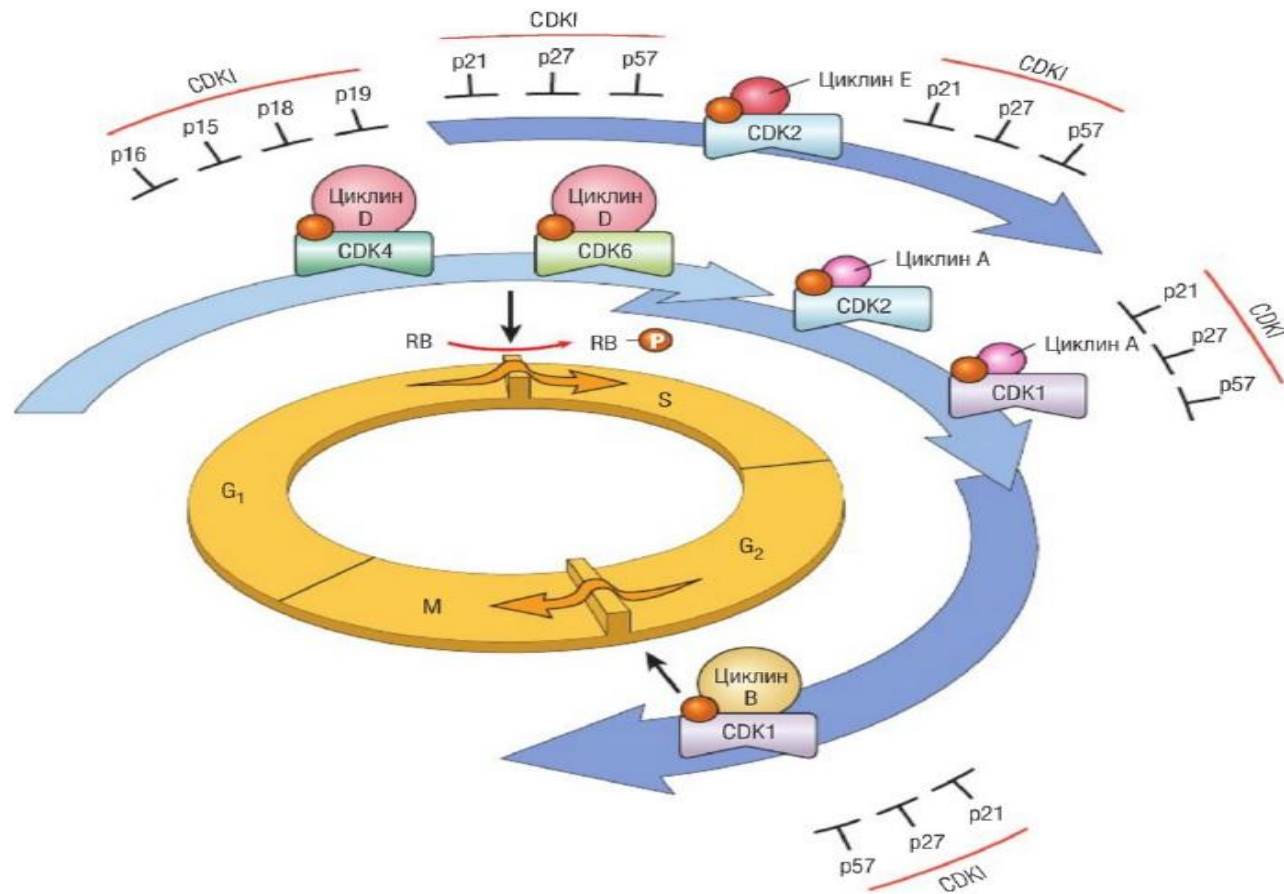


РИС. 7.29 Схема участия циклинов, CDK и CDKI в регулировании митотического цикла клетки. Голубые стрелки представляют фазы клеточного цикла, во время которых определенные комплексы циклин–CDK являются активными. Комплексы циклин D–CDK4, циклин D–CDK6 и циклин E–CDK2 регулируют переход из фазы G₁ в фазу S за счет фосфорилирования белка RB (pRB). Комплексы циклин A–CDK2 и циклин A–CDK1 в фазе S активны. Комплекс циклин B–CDK1 необходим для перехода из фазы G₂ в фазу M. Два семейства ингибиторов CDK (CDKI) могут заблокировать деятельность CDK и цикл клетки. Ингибиторы INK4 (p16, p15, p18 и p19) действуют на комплексы циклин D–CDK4 и циклин D–CDK6. Другое семейство CDKI (p21, p27 и p57) может заблокировать все CDK. CDK — циклин-зависимые киназы.

Регуляция клеточного цикла

- Точки контроля клеточного цикла (checkpoint) – системы передачи внутриклеточных сигналов, с помощью которых клетка контролирует завершение одних событий цикла и готовность инициировать следующие.
- Точка рестрикции – стадия КЦ, на которой клетка чувствительна к действию факторов роста.

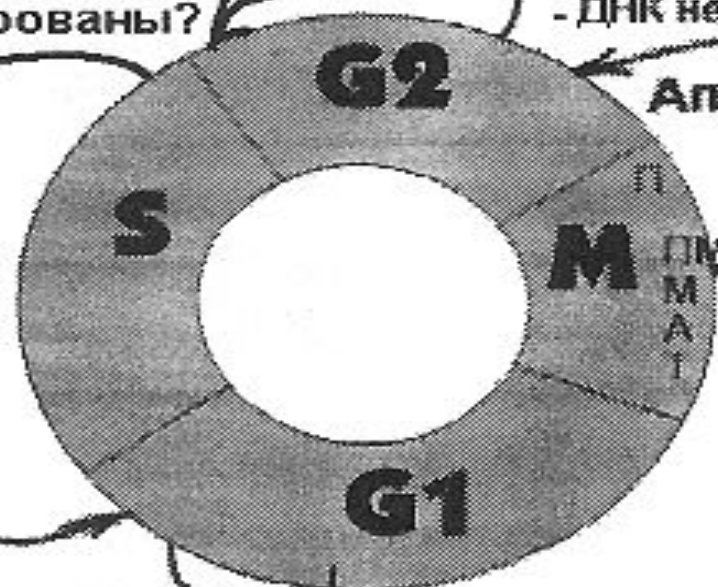
- **Контрольная точка G1-периода.** Остановка цикла осуществляется в случае обнаружения двухцепочечных разрывов в ДНК, неправильной сегрегации хромосом или разрушение системы микротрубочек.
- **контрольная точка S-периода.** Остановка цикла осуществляется в случае недостатка нуклеотидов в клетке.
- **Контрольная точка G2-периода.** Остановка цикла в случае незавершенности репликации каких-либо участков хромосом, либо крупных повреждений ДНК, оставшихся с прошлого периода.
- **Контрольная точка метафазы митоза.** Остановка цикла осуществляется в случае неправильной сборки веретена деления.

Точки контроля клеточного цикла

Контроль выхода из S-фазы:
- все районы реплицированы?

Контроль входа в митоз:

- Объем клетки достаточен?
- Среда благоприятна?
- ДНК реплицирована полностью?
- ДНК не повреждена?



Апоптоз

Контроль перехода в анафазу:

- Все хромосомы связаны с веретеном?

Апоптоз

Точка Start:

- Размер клетки достаточен?
- Среда благоприятна?
- ДНК не повреждена?

R-точка рестрикции:

- Делиться или не делиться?
(ростовые факторы)

G0

Гены-онкосупрессоры

Отслеживают повреждение ДНК в checkpoint:

- ✓ ген p53
- ✓ Ген pRb
- ✓ Ген BRCA

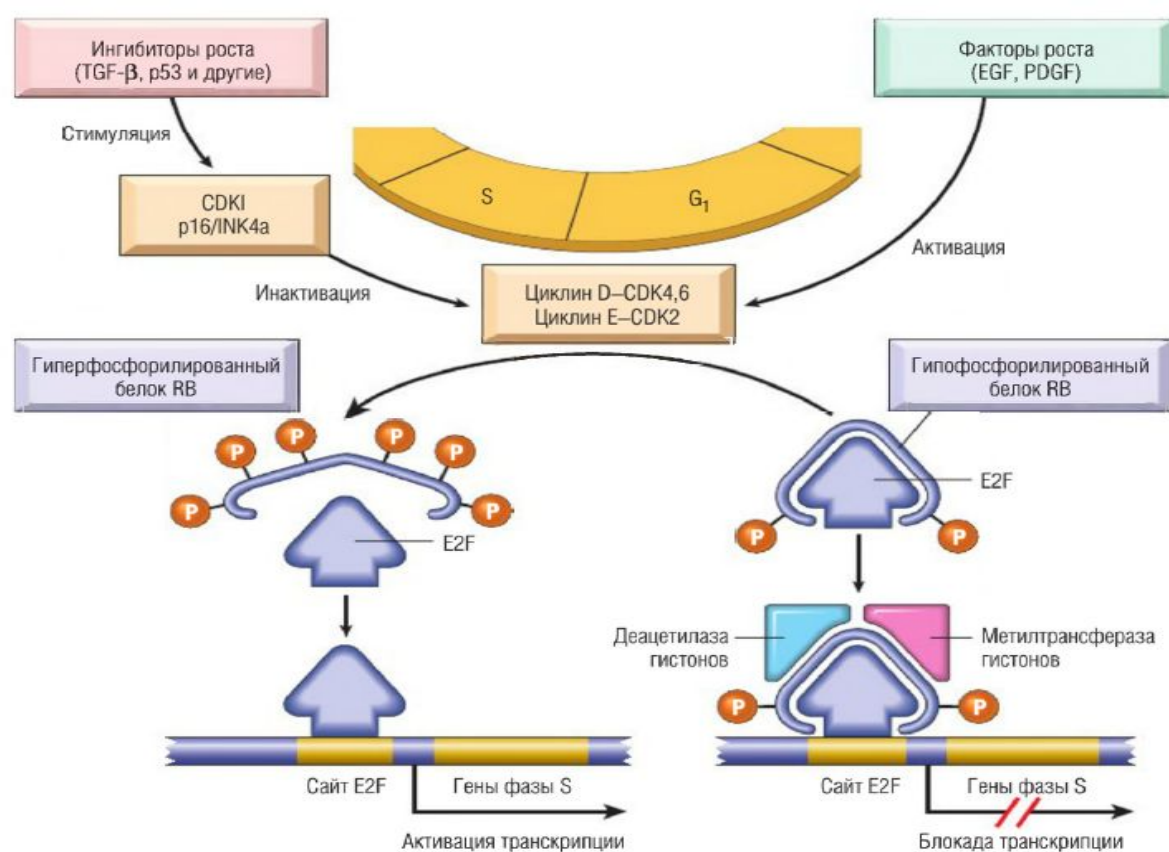
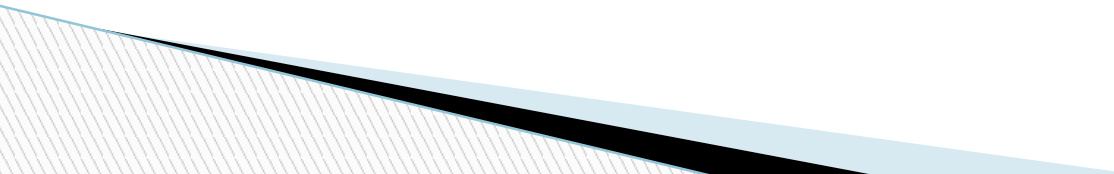


Рис. 7.31 Роль RB в регулировании точки контроля перехода G₁/S клеточного цикла. Гипофосфорилированный белок RB в комплексе с факторами транскрипции E2F связывается с ДНК, рекрутирует белки, осуществляющие реконструкцию хроматина (деацетилазы гистонов и метилтрансферазы гистонов), блокирует транскрипцию генов, продукты которых нужны для фазы S клеточного цикла. При фосфорилировании RB комплексами циклин D–CDK4, циклин D–CDK6 и циклин E–CDK2 происходит высвобождение E2F. Он активирует транскрипцию генов фазы S. Фосфорилирование RB ингибируется CDK1, поскольку они инактивируют комплексы циклин–CDK. Фактически во всех опухолевых клетках обнаруживается нарушение регуляции в точке контроля перехода G₁/S в результате мутации в одном из четырех генов, регулирующих фосфорилирование RB: *RB1*, *CDK4*, гены, кодирующие белок циклина D, и *CDKN2A* (p16). CDK — циклин-зависимые киназы; CDK1 — ингибитор циклин-зависимых киназ; EGF — эпидермальный фактор роста; PDGF — тромбоцитарный фактор роста; RB — ретинобластома; TGF — трансформирующий фактор роста.

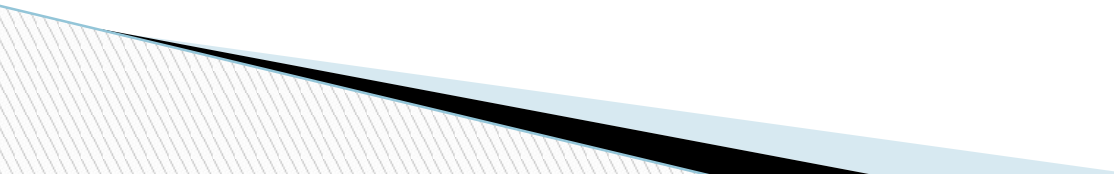
Внешние факторы

- Факторы роста – сигналы одних клеток, воспринимаемые другими клетками, имеющими потребность делиться.

Канцерогенез

- Канцерогенез – это многоступенчатый процесс накопления мутаций и других генетических изменений, приводящих к нарушениям регуляции клеточного цикла (гиперактивация стимуляторов и инактивация супрессоров), апоптоза, дифференцировки, движения и морфогенетических реакций клетки, а также контроля над целостностью генома.
- 

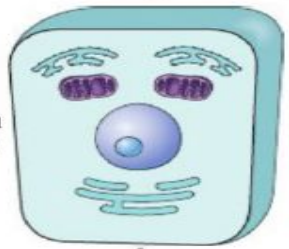
Стадии канцерогенеза

- ✓ Инициация (повреждения генома, мутации)
 - ✓ Промоция (стимуляция деления клеток, индукция экспрессии онкогенов)
 - ✓ Опухолевая прогрессия (малигнизация опухоли, дальнейшая трансформация генетического материала, появление новых субклонов клеток, нестабильность генома)
- 

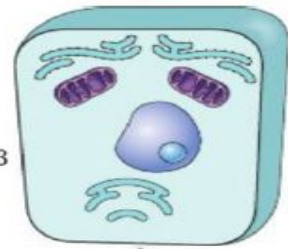
- ▣ *геномная нестабильность в результате нарушения восстановления ДНК. Под действием канцерогенов или при нерегулируемой клеточной пролиферации в опухолевых клетках может нарушаться восстановление ДНК, что приводит к геномной нестабильности, мутациям в протоонкогенах и генах-супрессорах злокачественных опухолей.*

Ионизирующая радиация,
канцерогены, мутантные гены

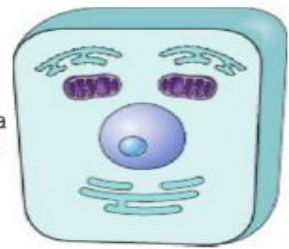
Нормальная клетка
(нормальный p53)



Клетка
с мутациями
или утратой p53



Нормальная клетка
(нормальный p53)



Гипоксия

Повреждение ДНК

Повреждение ДНК

Повреждение ДНК

Активация p53
и связывание с ДНК

p53-зависимые
гены не активируются

Активация p53
и связывание с ДНК

Зависимое и независимое
от транскрипции влияние на мишени

Отсутствие
остановки
клеточного цикла

Отсутствие
восстановления ДНК
и старения клетки

Транскрипция miR34
и процессинг

p21
(ингибитор CDK)

GADD45
(восстановление ДНК)

BAX
(проапоптотный ген)

Ингибирование
трансляции
генов-промоторов роста
(например, MYC, CDK4)

Ингибирование
трансляции
антиапоптотных
генов (Bcl-2)

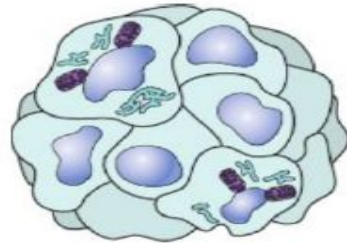
Остановка клеточного
цикла в фазе G₁

Успешное
восстановление ДНК

Неудачное
восстановление ДНК

Мутантные клетки

Экспансия
и дополнительные
мутации



Нормальные клетки

Апоптоз

Злокачественная опухоль

Покой/старение

Апоптоз

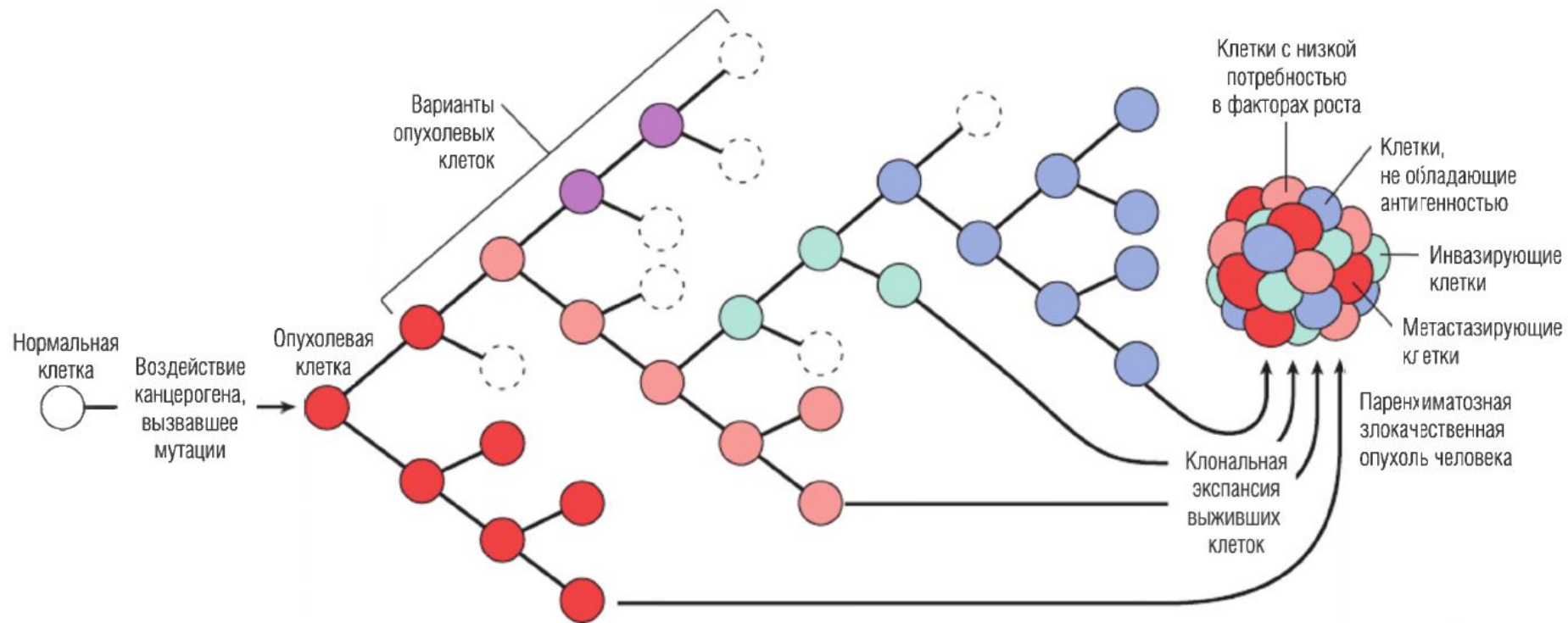


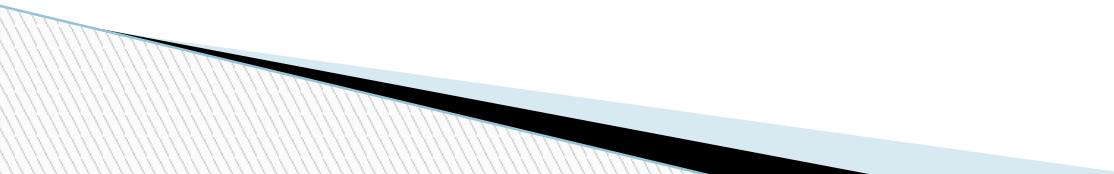
РИС. 7.24 Прогрессирование опухоли и поколение гетерогенности опухолевых клеток. Новые субклоны являются потомками клетки, трансформированной в результате накопления многократных мутаций. В опухоли появляется множество клеток, способных лучше уклоняться от действия механизмов защиты организма-хозяина, и, вероятно, опухоль становится более агрессивной.

Темпы роста

- Исходная трансформированная клетка (диаметр = 10 мкм) и ее производные должны пройти путь по крайней мере 30 удвоений клеточной популяции для достижения количества 10^9 клеток (масса = 1 г), что соответствует минимальному размеру клинически диагностируемой опухоли. Для увеличения опухоли до 10^{12} клеток (масса = 1 кг) нужно всего 10 удвоений клеточной популяции, что соответствует максимальному размеру опухоли, совместимому с жизнью пациента.

Темпы роста

Темпы роста опухолей определяются тремя факторами:

- 1) временем удвоения опухолевых клеток;
 - 2) фракцией опухолевых клеток, составляющих репликативный пул;
 - 3) скоростью выхода клеток из митотического цикла или их смерти.
- 

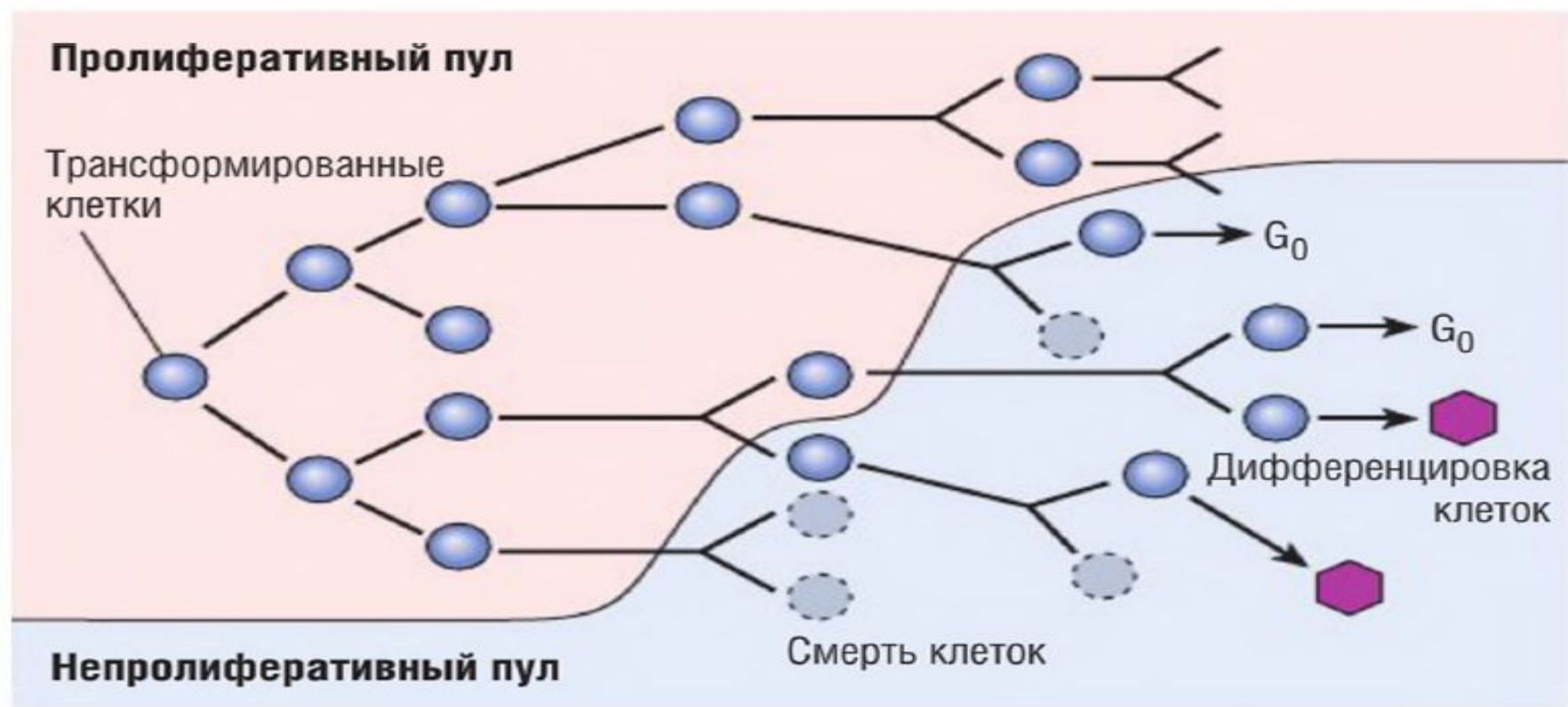
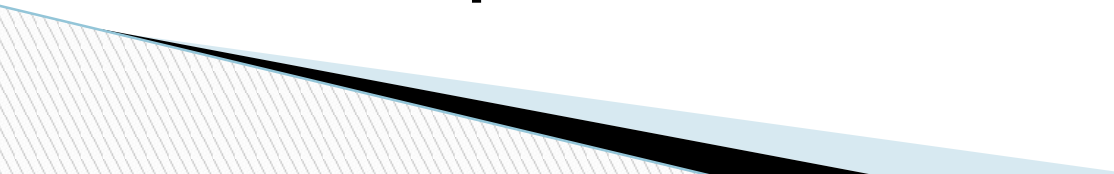


РИС. 7.11 Схема роста опухоли. По мере роста популяции опухолевых клеток все большее их количество покидает делящийся пул, переходит в непролиферативную фазу клеточного цикла (G_0) и дифференцируется, другие погибают.

- ▣ **в быстрорастущих опухолях происходит быстрое обновление клеток при наличии высокого уровня пролиферации и апоптоза клеток, т.е. если опухоль растет, то уровень пролиферации опухолевых клеток выше уровня их смерти;**
 - ▣ **фракция роста чрезвычайно чувствительна к химиотерапии.**
- 

Признаки опухоли

HALLMARKS OF CANCER



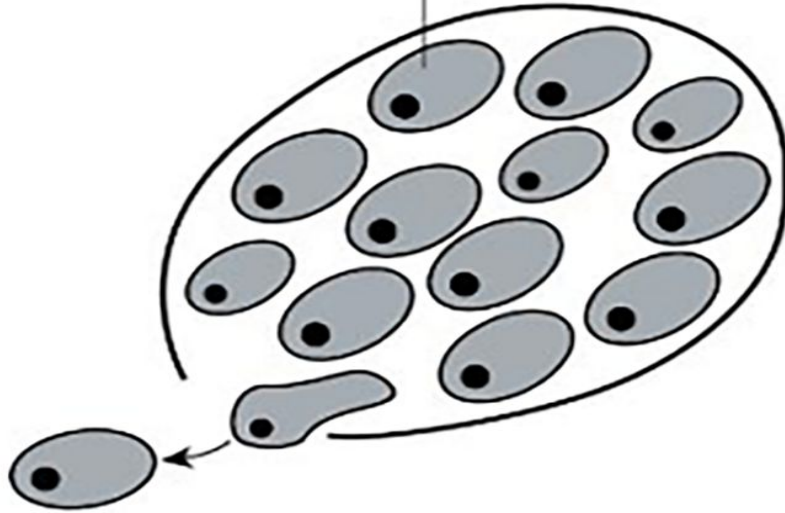
1. Самообеспеченность МИТОГЕННЫМИ СИГНАЛАМИ

- 3 механизма:
- ✓ Изменение внеклеточных сигналов роста
- ✓ Изменение трансмембранных проводников сигналов
- ✓ Изменение внутриклеточных путей, которые приводят эти сигналы в действие.

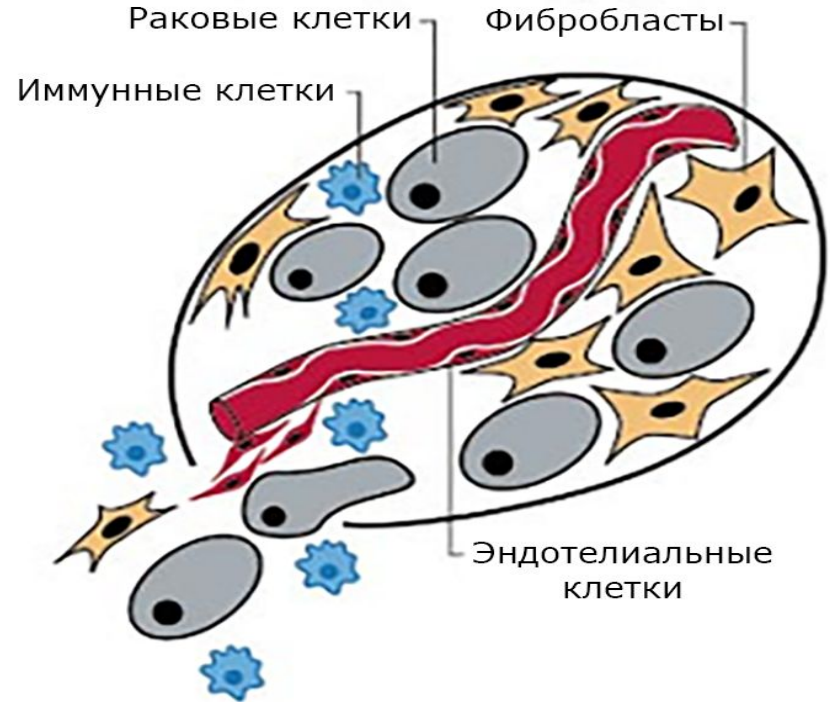
- Большая часть *растворимых факторов роста* (РФР) производится одним типом клеток и стимулирует пролиферацию других (**гетеротипическая сигнализация**), однако многие раковые клетки способны синтезировать РФР, к которым они чувствительны, создавая замкнутый цикл положительной обратной связи (**аутокринная стимуляция**)

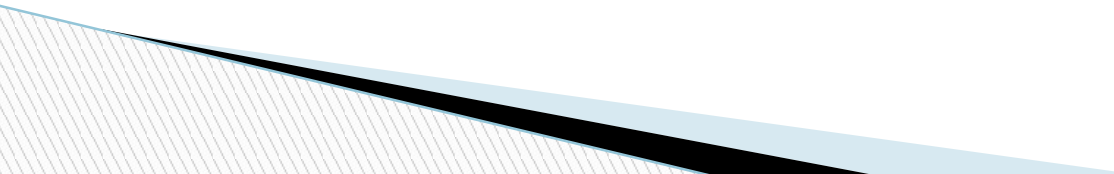
Упрощенный вид

Раковые клетки

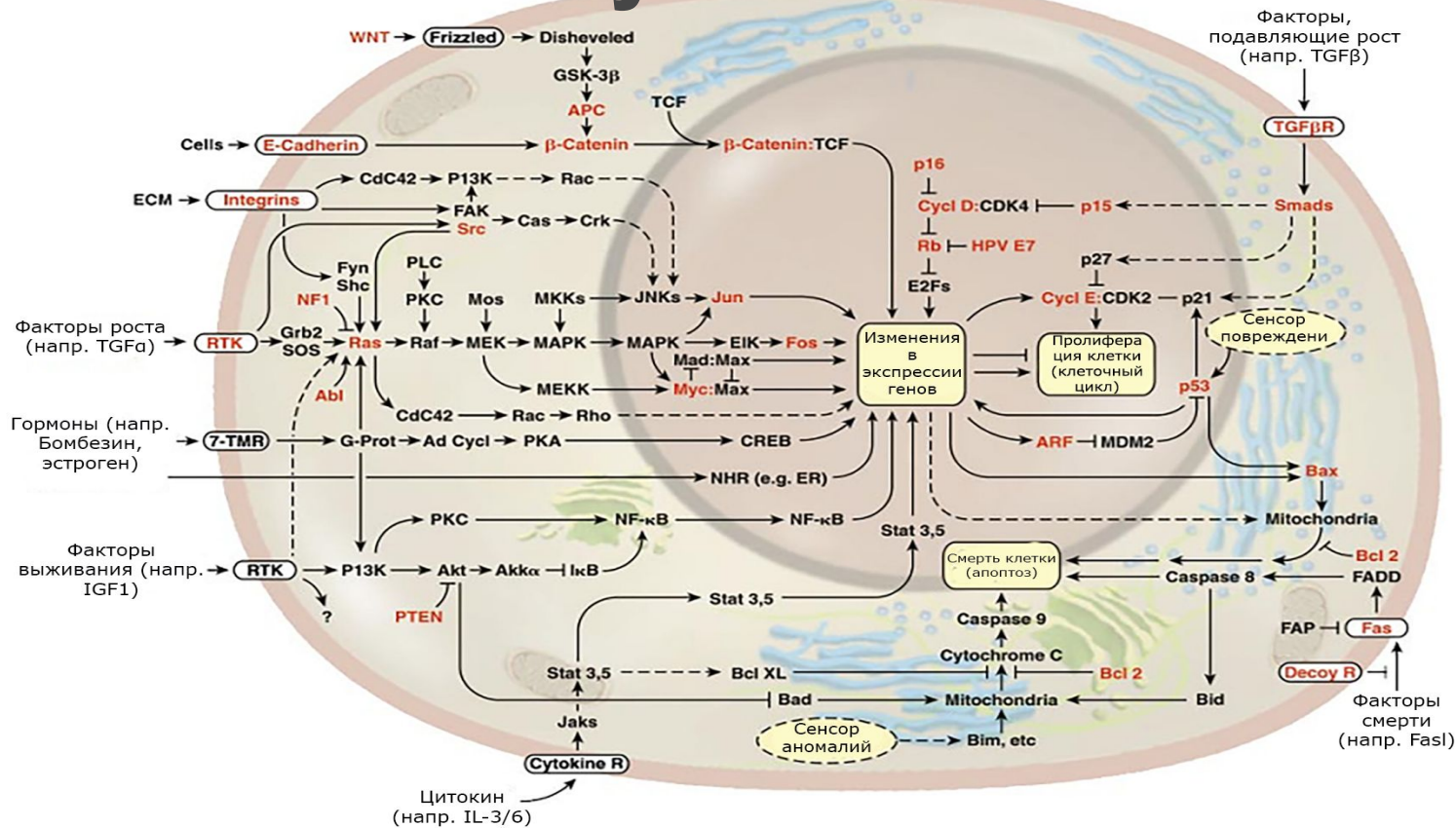


Гетеротипическая биология



- В качестве примеров можно привести производство **PDGF** (Тромбоцитарного Фактора Роста) и **TGF α** (Трансформирующего Фактора Роста α) клетками глиобластомы и саркомы соответственно
 - При многих видах рака происходит **гиперэкспрессия** обладающих тирозинкиназной активностью **рецепторов к факторам роста**. При избыточной экспрессии рецепторов чувствительность раковых клеток к ФР увеличивается, и они **начинают реагировать на фоновую концентрацию ФР**, которая в норме не приводит к началу пролиферации.
 - Раковые клетки также могут сменить тип экспрессируемых ими **рецепторов внеклеточного матрикса (интегринов)**, выбирая те, которые передают **сигналы роста**
- 

Нарушение внутриклеточных сигнальных путей



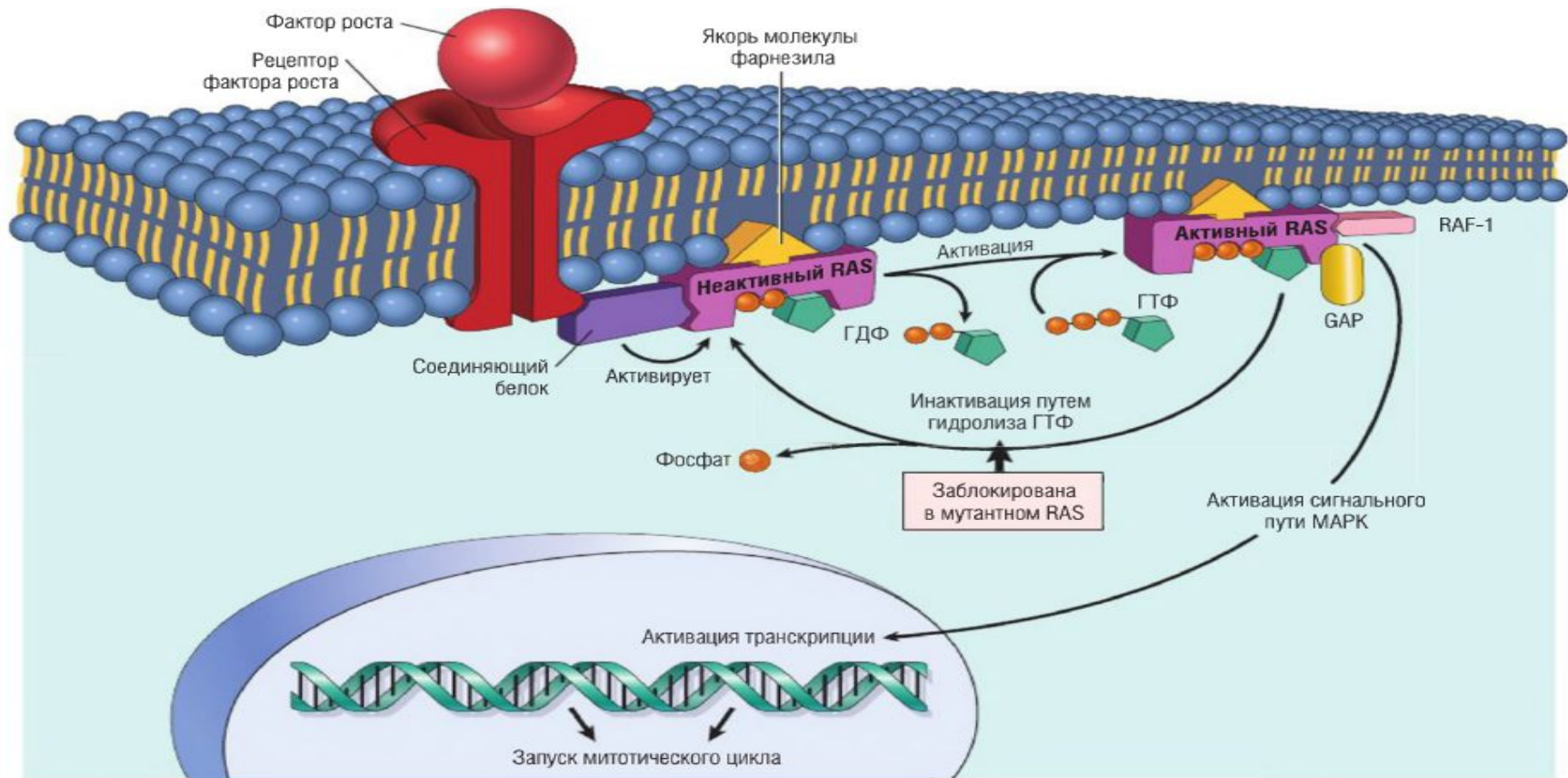
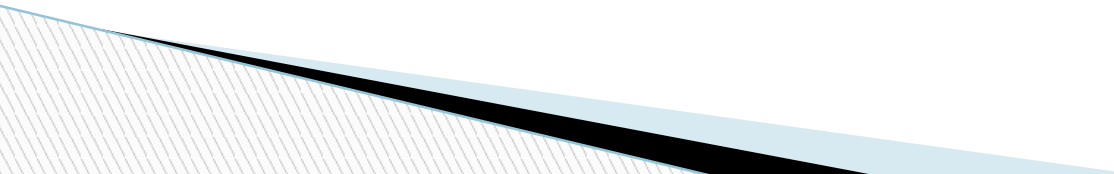


РИС. 7.26 Модель функционирования генов *RAS*. При стимулировании нормальной клетки через рецептор фактора роста неактивный (ГДФ-связанный) белок *RAS* активируется, связываясь с ГТФ. Активированный *RAS* вовлекает онкопротеин *RAF* и стимулирует сигнальный путь *MAPK*, по которому сигнал роста передается в ядро. Мутантный белок *RAS* постоянно находится в активированном состоянии, т.к. не способен гидролизовать ГТФ, что приводит к непрерывной стимуляции деления клеток без какого бы то ни было внешнего триггера. Прикрепление *RAS* к мембране клетки частью молекулы фарнезила является существенным моментом для его функционирования. *GAP* — белки-активаторы гуанозинтрифосфатазы; *MAPK* — митоген-активируемая протеинкиназа; ГДФ — гуанозиндифосфат; ГТФ — гуанозинтрифосфат.

2. Невосприимчивость к Сигналам, Подавляющим Рост

- Гиперэкспрессия рецепторов к факторам роста и уменьшение экспрессии рецепторов к факторам, подавляющим рост
- Нарушение работы белка ретинобластомы (pRb)

- белок ретинобластомы (pRb)
 - - блокирование функции транскрипционных факторов E2F
 - - контроль экспрессии групп генов, необходимых для перехода от фазы G1 к фазе S
- 

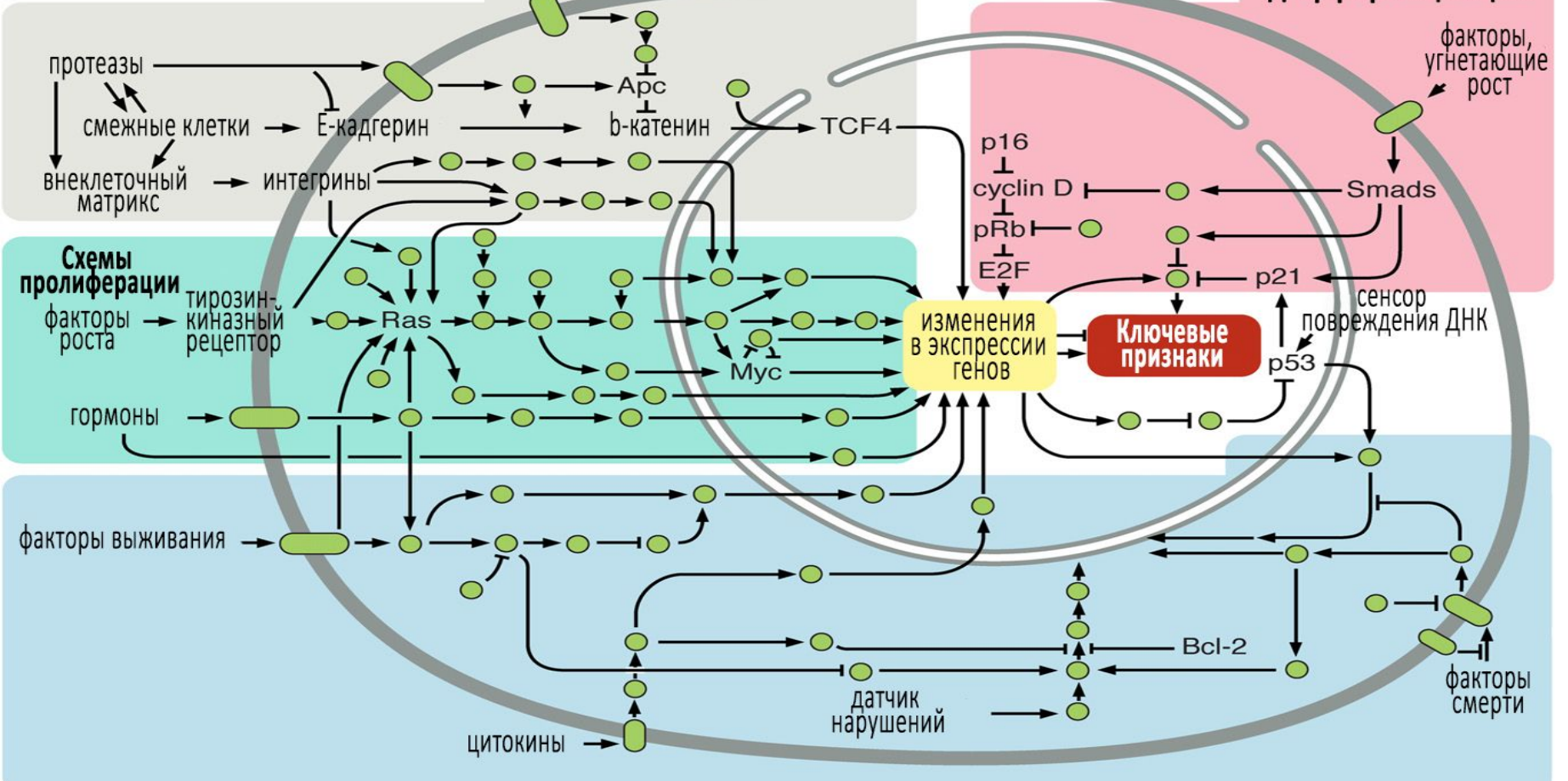
Нарушение pRb-пути
освобождает E2F



Клетка может
пролиферировать

Схемы обеспечения подвижности

Схемы цитостаза и дифференциации



Схемы жизнеспособности

3. Избегание апоптоза

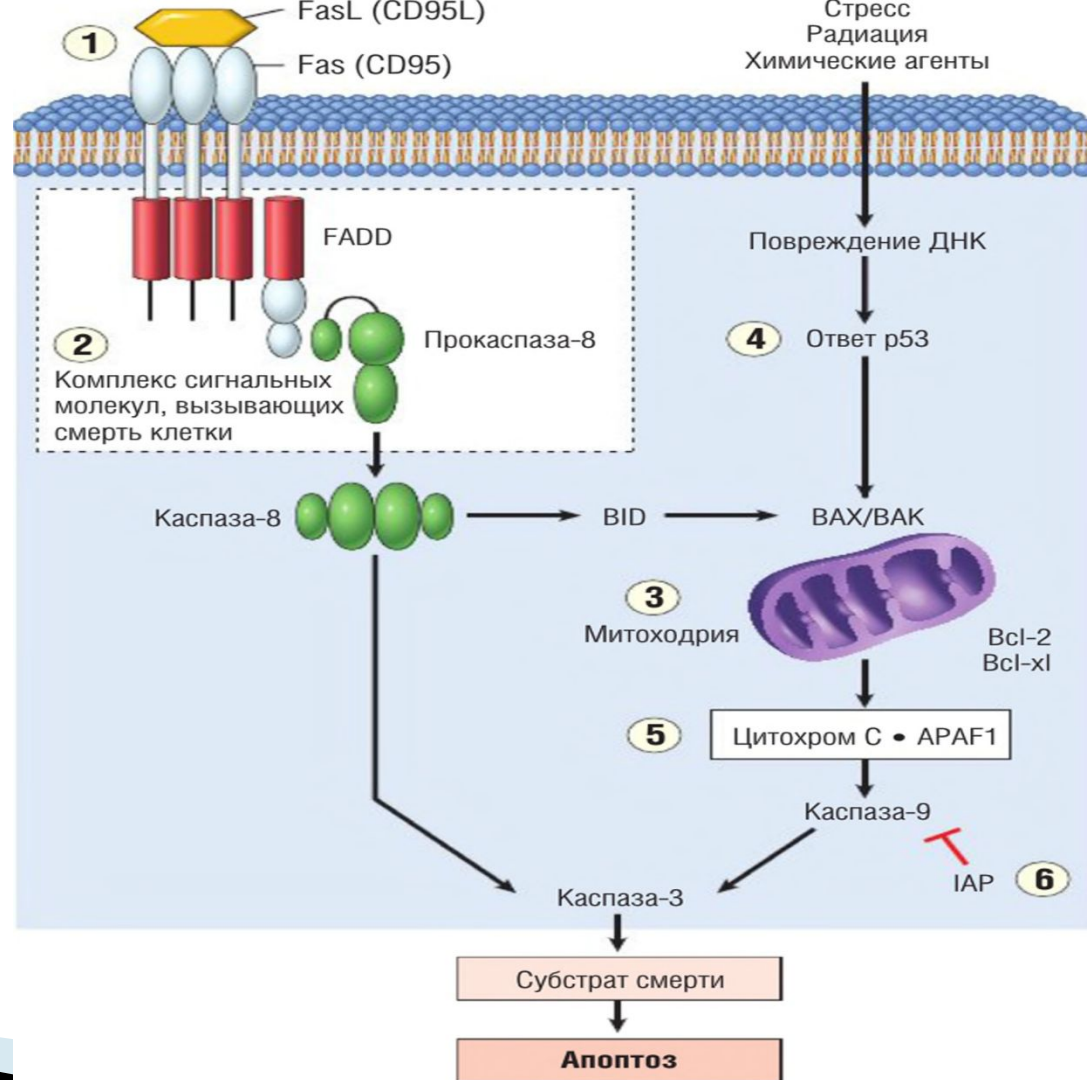
- Апоптоз - программированная клеточная гибель, энергетически зависимый, генетически контролируемый процесс, который запускается специфическими сигналами и избавляет организм от ослабленных, ненужных или повреждённых клеток.

- 2 пути:
- Внешний - Нормальное либо ненормальное состояние условий среды влияет на то, будет ли клетка жить или же умрет. Факторы выживания: **IGF-1/IGF-2** с их рецептором — **IGF-1R** и **IL-3** и соответствующий рецептор **IL-3R**. Сигналы смерти: лиганд **FAS**, который связывается с **FAS** рецепторами, и **TNF α** , который связывается с **TNF-R1**

- Внутренний:
- Белки семейства **Bcl-2**:
- проапоптотические (**Bax, Bak**) – стимулируют высвобождения цитохрома C митохондриями
- антиапоптотические (**Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-W**)

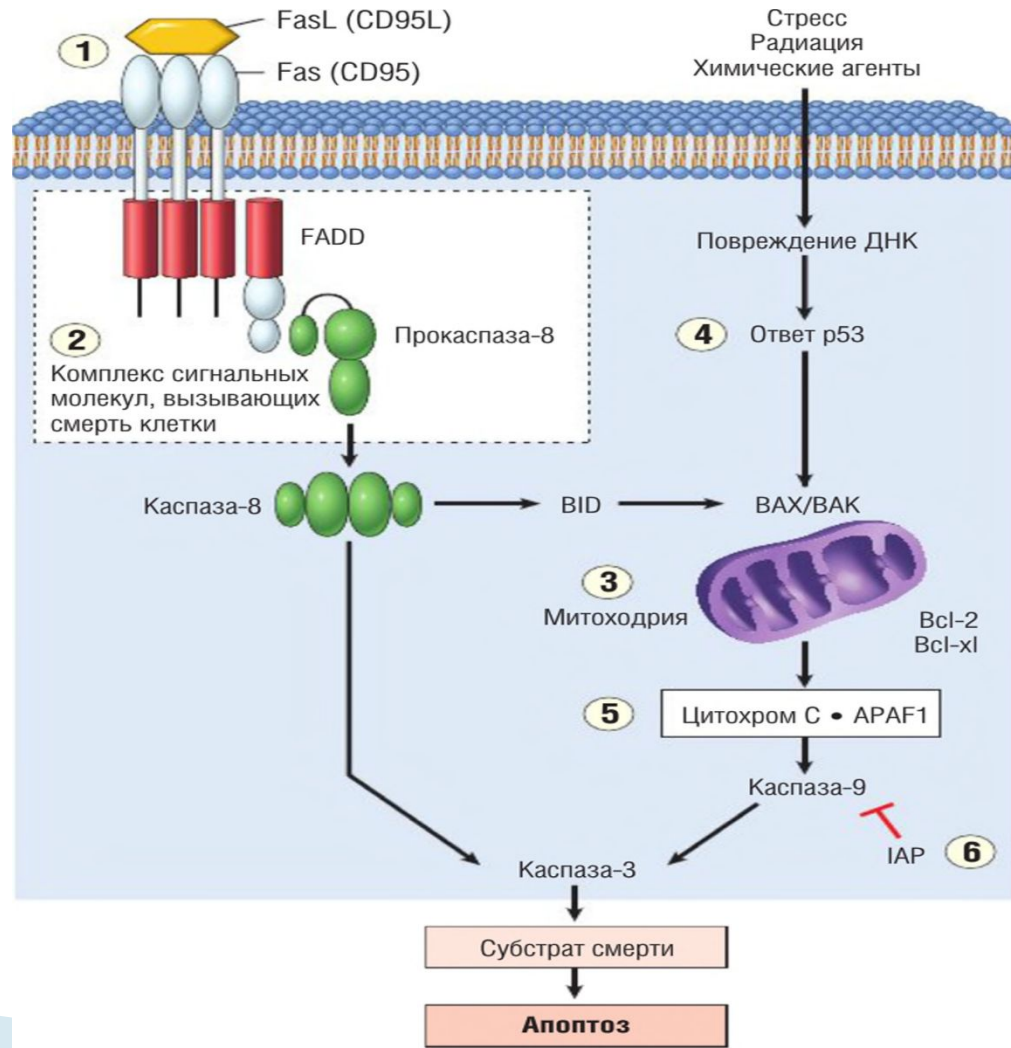
- BH3-only (BAD, BID и PUMA) - стимулируют апоптоз путем нейтрализации действия антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-xL

p53 — важный проапоптотный ген, который вызывает апоптоз клеток, не способных восстанавливать поврежденную ДНК. Действия p53 опосредуются частично транскрипционной активацией BAX



В опухоли апоптоз может быть нарушен за счет

- 1) мутаций в проапоптозных сигнальных путях (нарушения рецепторов Fas, гиперэкспрессия Bcl2 за счет транслокации)
- 2) в результате потери молекул-контролеров целостности генома, таких как p53.



4. Неограниченный Репликативный Потенциал

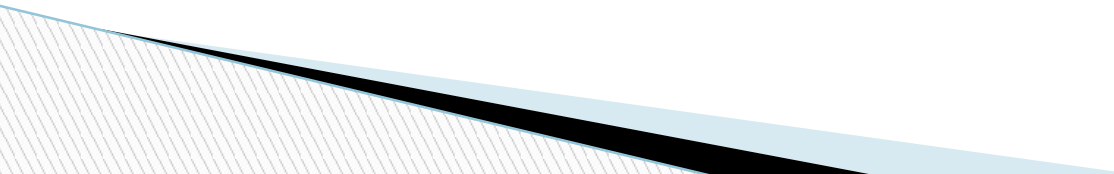
- нормальные клетки человеческого организма обладают лимитом в 60-70 удвоений

Когда лимит исчерпан, клетки перестают расти и начинают стареть.

- Данный феномен ассоциируется с прогрессирующим укорочением *теломер*, располагающихся на концах хромосом.
- Процесс старения активируют *p53* и *Rb*

85-90% опухолевых клеток имеют фермент теломеразу, которая достраивает теломеры

У других опухолевых клеток есть АПУТ (альтернативный путь удлинения теломер), при котором длина теломер поддерживается на должном уровне с помощью межхромосомной рекомбинации



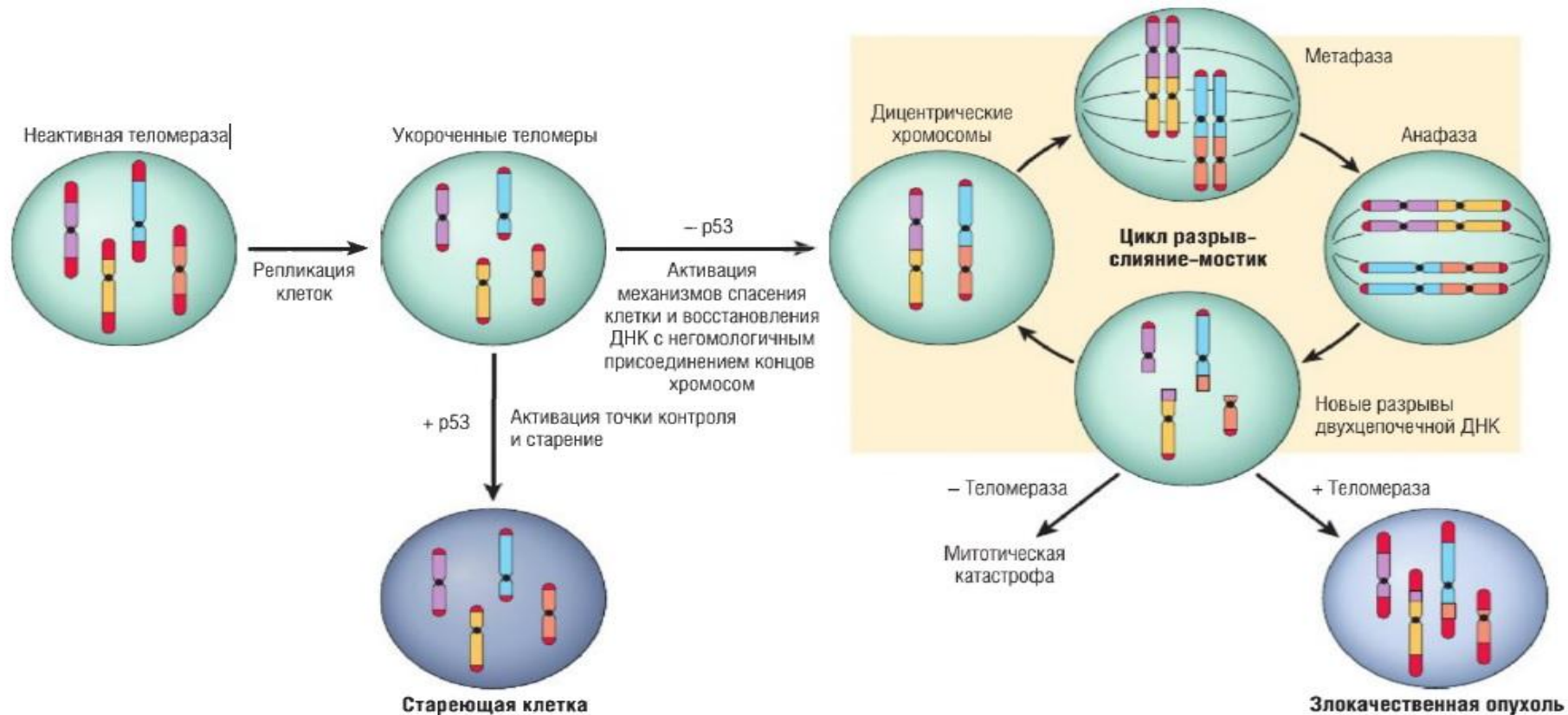
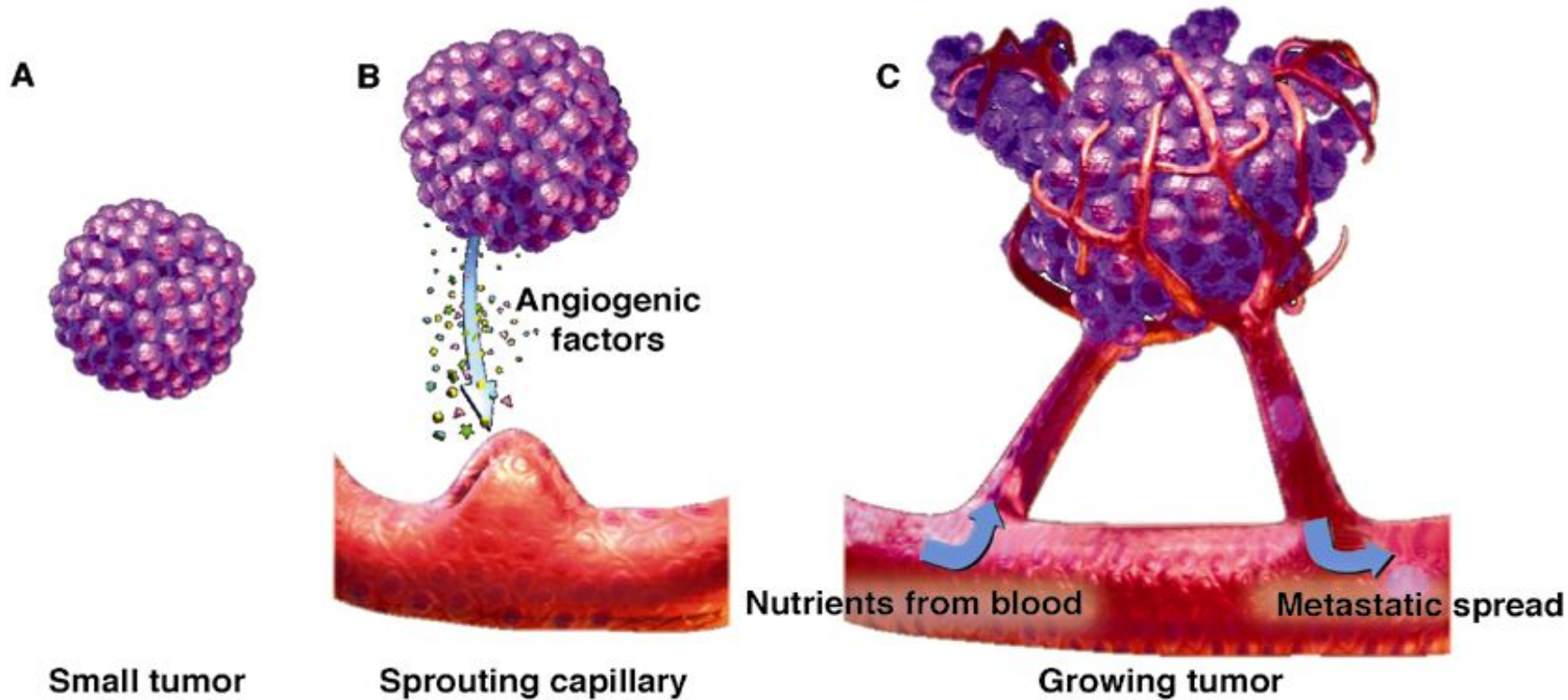
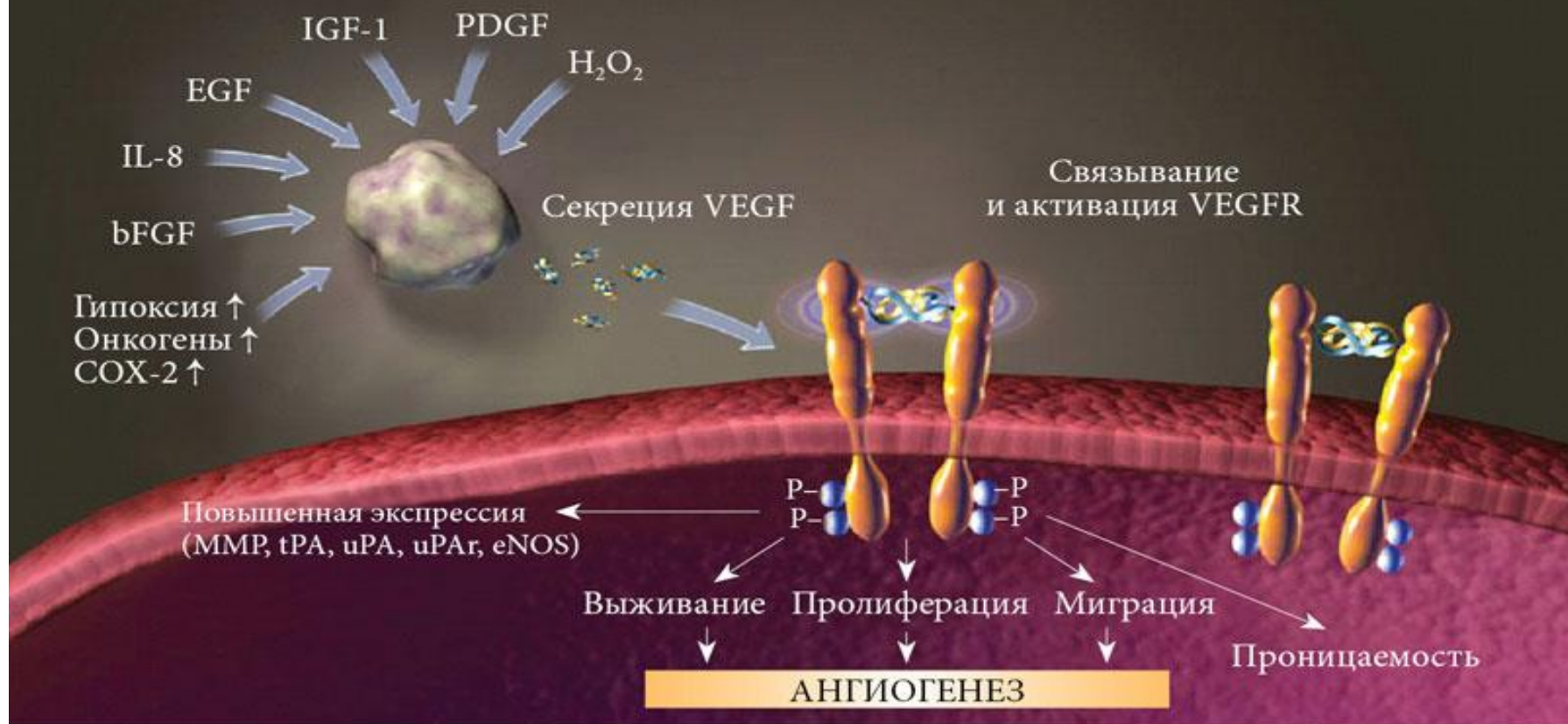


РИС. 7.35 Схема последовательности событий в развитии безграничного потенциала репликации. Репликация соматических клеток, которые не экспрессируют теломеразы, приводит к укорочению теломер. При функционирующих точках контроля клетки с укороченными теломерами входят в фазу старения. В отсутствие функционирующих точек контроля активируется неадекватный путь восстановления ДНК, приводя к формированию дицентрических хромосом. Во время митоза эти хромосомы растягиваются, в результате происходят разрывы двухцепочечной ДНК, которые активируют восстановление ДНК, приводя к случайным соединениям концов хромосом. Клетки подвергаются многочисленным повторениям этого цикла, что приводит к массивной хромосомной нестабильности и многочисленным мутациям. Если клетка не в состоянии повторно экспрессировать теломеразу, то наступает митотическая катастрофа и смерть. Резэкспрессия теломеразы позволяет клеткам избежать цикла поломки и восстановления ДНК с присоединением концов хромосом, таким образом сохраняется жизнеспособность и стимулируется онкогенез.

5. Устойчивый ангиогенез





MMP – матриксные металлопротеазы, tPA – тканевой активатор плазминогена, uPA – активатор плазминогена урокиназного типа, uPAR – рецептор урокиназы, eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота, COX-2 – циклооксигеназа-2, bFGF – основной фактор роста фибробластов, IL-8 – интерлейкин 8, EGF – эпидермальный фактор роста, IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, H₂O₂ – перекись водорода.

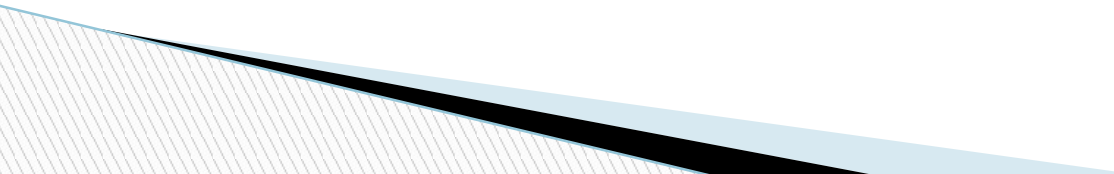
Ангиогенные факторы

- фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)
- основной фактор роста фибробластов (bFGF)
- трансформирующий фактор роста- α (TGF- α)
- трансформирующий фактор роста- β (TGF- β)
- фактор некроза опухоли (TNF- α)
- тромбоцитарный фактор роста эндотелия (PDECGF)
- колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов (GM-CSF)
- плацентарный фактор роста (PLGF)
- интерлейкин-8 (IL-8)
- ангиопоэтин-1 (Ang-1)
- ангиопоэтин-2 (Ang-2)

- ✓ Неоваскуляризация оказывает двойной эффект на рост опухоли: с одной стороны, обеспечиваются перфузия ткани и доставка необходимых питательных веществ и кислорода; с другой — недавно сформированные эндотелиальные клетки стимулируют рост прилежащих клеток опухоли, секретируют такие факторы роста, как инсулиноподобные факторы роста (IGF), PDGF и колониестимулирующий фактор роста макрофагов и гранулоцитов.
- ✓ Сосуды злокачественной опухоли обладают повышенной проницаемостью, расширены и имеют неупорядоченные связи.
- ✓ Ангиогенез обеспечивает не только постоянный рост опухоли, но также возможность проникать в сосудистое русло, что является основой метастазирования.

6. Инвазия в Ткани и Метастазы

□ Инвазия:

1. нарушение межклеточных соединений (отделение опухолевых клеток друг от друга);
 2. **деградация ВКМ;**
 3. **прикрепление к новым компонентам ВКМ;**
 4. **миграция опухолевых клеток (возможна также амебовидная миграция, без деградации ВКМ)**
- 

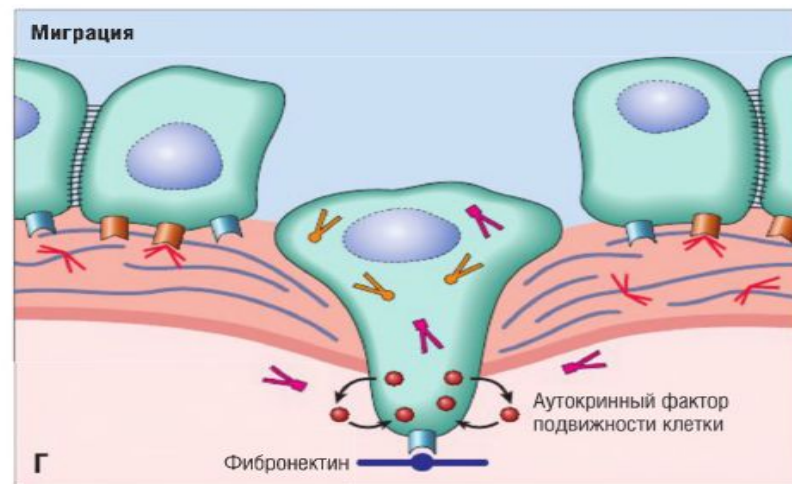
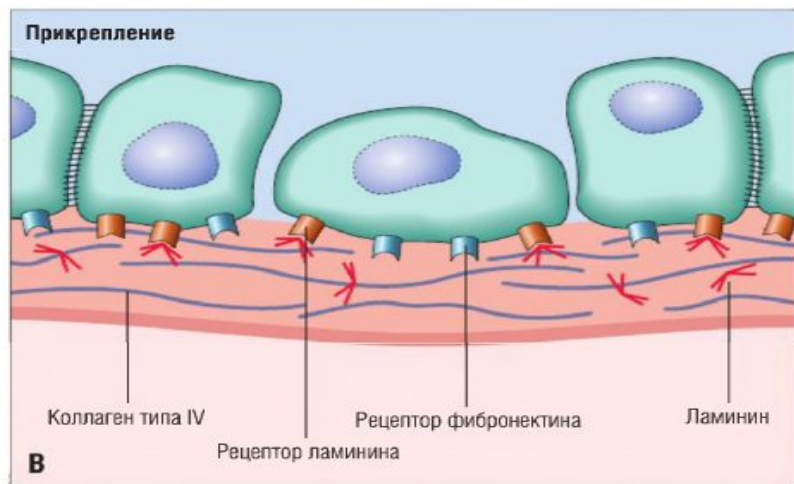
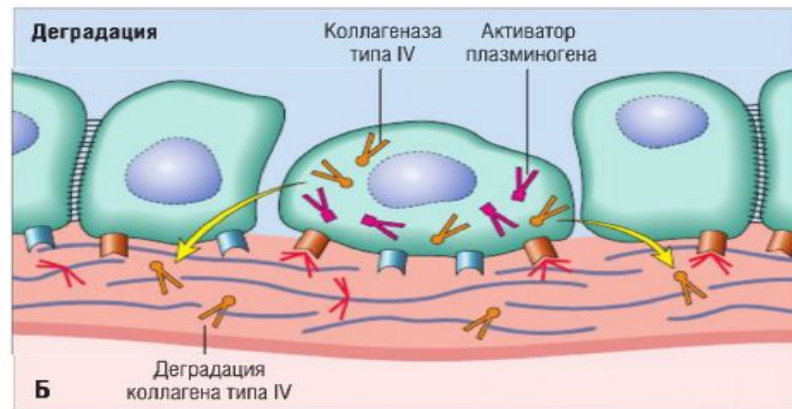
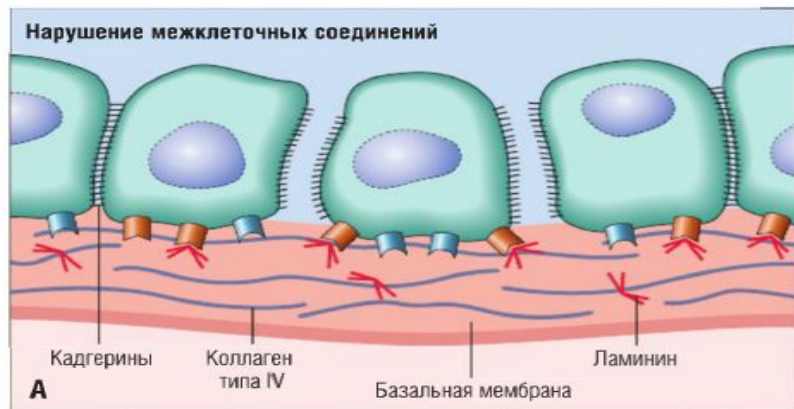


РИС. 7.37 (А-Г) Последовательность событий инвазии эпителиальных базальных мембран клетками опухоли. Клетки опухоли отделяются друг от друга из-за снижения адгезии, затем секретируют протеолитические ферменты, разрушающие базальную мембрану. Прикрепляясь к протеолитически деградированным участкам, опухолевая клетка мигрирует.

Метастазы

Попавшие в сосуд опухолевые клетки переносятся с током крови и прикрепляются к эндотелию в другом месте.

Определенные виды опухоли имеют специфическую тропность к различным тканям, что обуславливает закономерность метастазирования разных опухолей.

Например, карцинома предстательной железы часто дает метастазы в кости, карцинома легкого — в надпочечники и головной мозг, а нейробластома — в печень и кости.

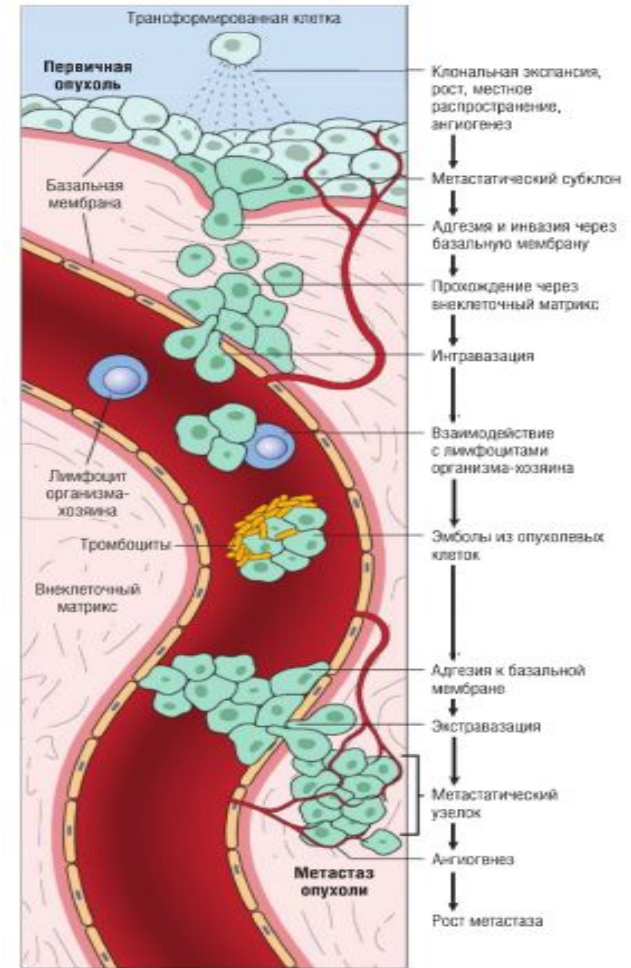
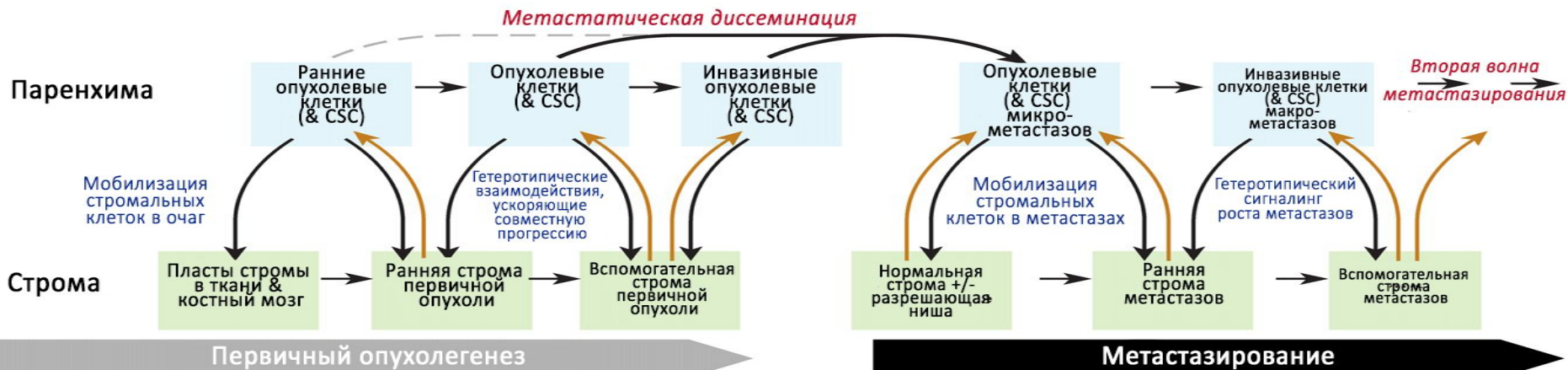
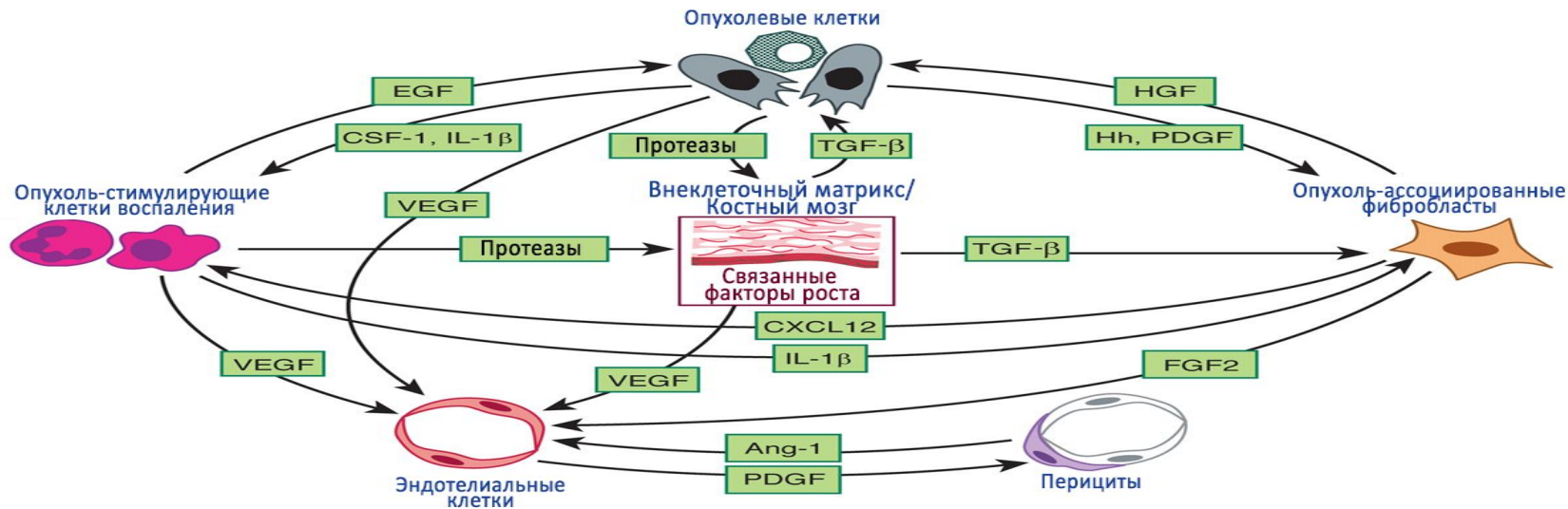
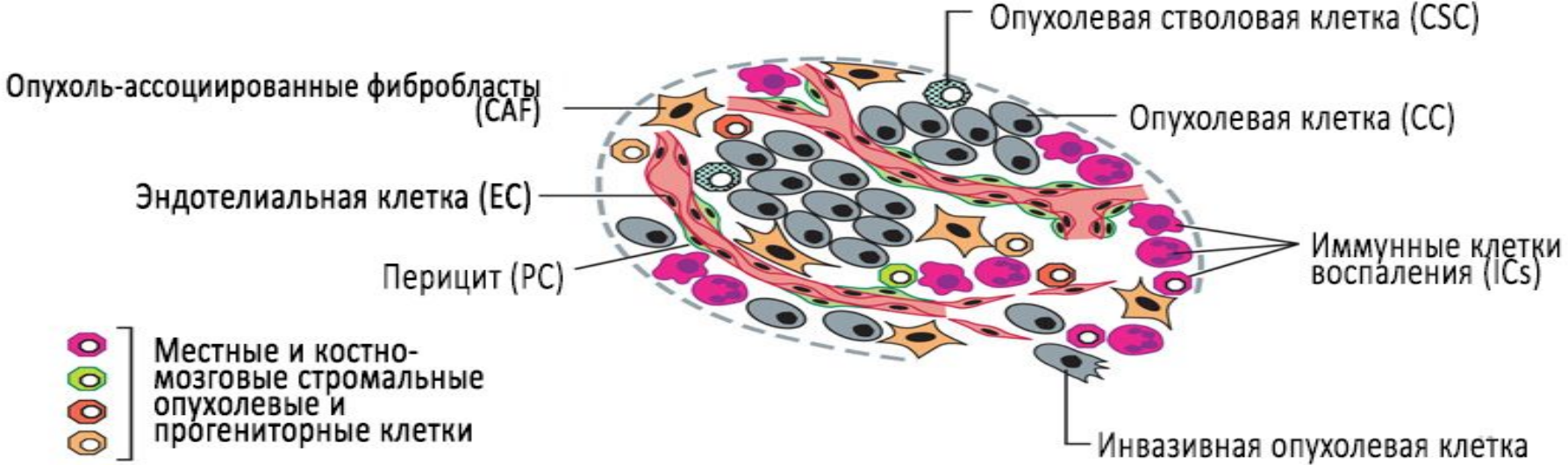


Рис. 7.36 Метастатический каскад. Схема последовательных стадий гематогенного распространения злокачественной опухоли.

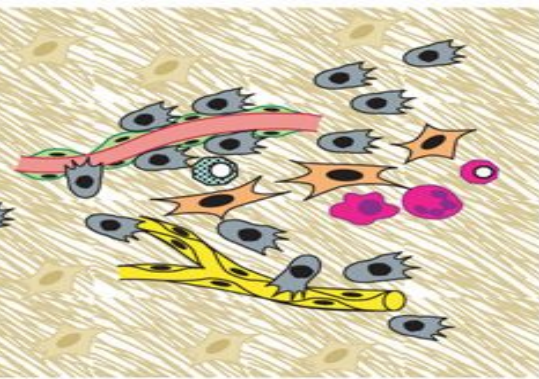
- Причины тропизма:
- опухолевые клетки могут экспрессировать молекулы адгезии, лиганды для которых экспрессирует преимущественно эндотелий органов-мишеней

- хемокины выполняют важнейшую функцию в определении органа-мишени для метастазирования. Например, клетки рака молочной железы человека экспрессируют высокие уровни хемокиновых рецепторов CXCR4 и CCR7. Хемокины, которые связываются с этими рецепторами, содержатся в больших количествах только в тех органах, куда и метастазирует рак молочной железы.

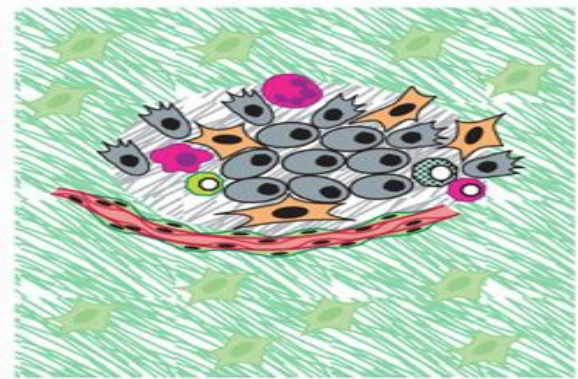




Основа первичного микроокружения опухоли



Инвазивное опухолевое микроокружение



Метастатическое опухолевое микроокружение

A
компонент

Приобретенные способности

Пример механизма



Самообеспеченность митогенными сигналами

Активация H-Ras онкогена



Нечувствительность к сигналам, подавляющим рост

Потеря супрессора ретинобластомы



Избегание апоптоза

Производство IGF факторов выживания



Неограниченный репликативный потенциал

Активация теломеразы



Поддерживаемый ангиогенез

Производство VEGF



Инвазия в ткани и метастазы

Деактивация E-кадгерина

B



Факторы возникновения рака

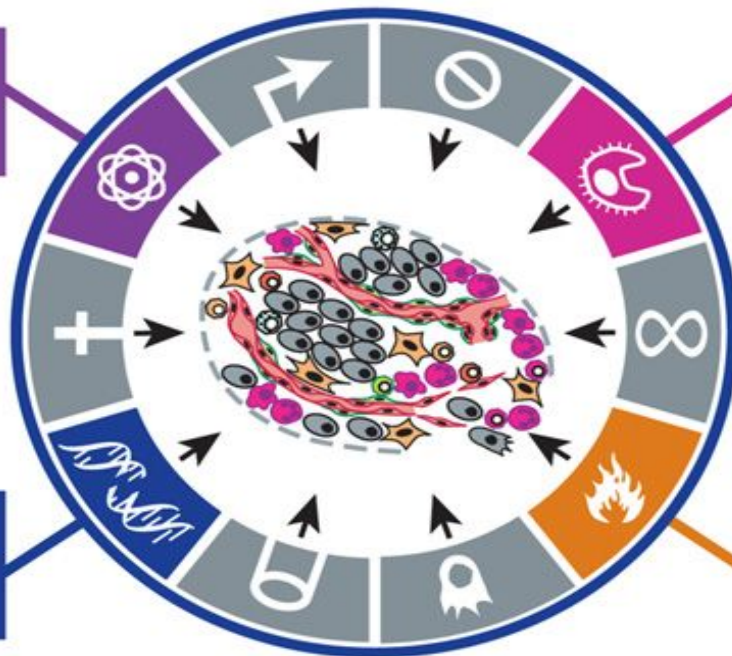
Нарушенный энергетический
метаболизм клетки

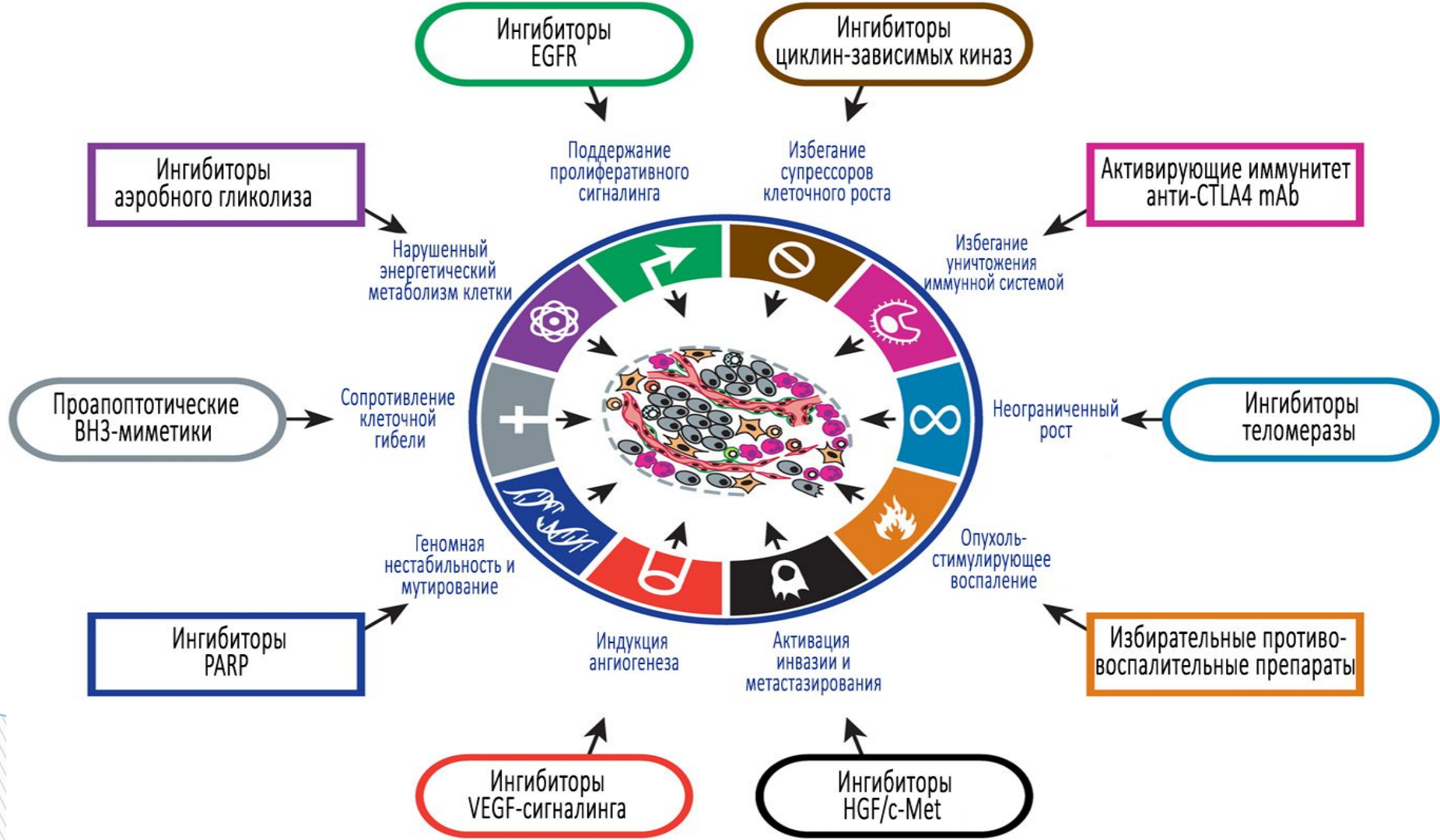
Избегание уничтожения
иммунитетом

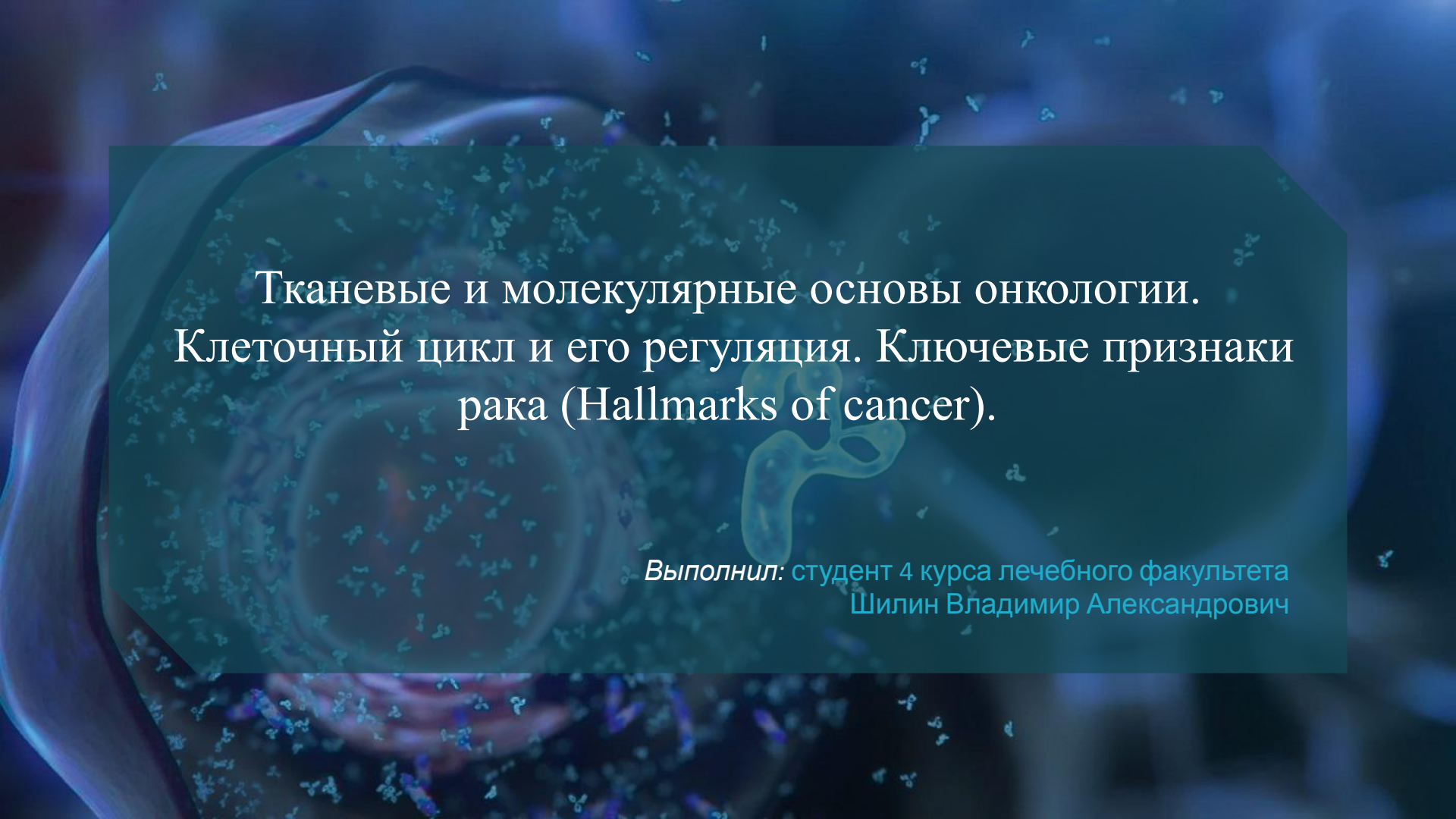
Нестабильность генома
и мутирование

Опухоль-стимулирующее
воспаление

Проявляющиеся признаки







Тканевые и молекулярные основы онкологии.
Клеточный цикл и его регуляция. Ключевые признаки
рака (Hallmarks of cancer).

Выполнил: студент 4 курса лечебного факультета
Шилин Владимир Александрович