ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Цель лекции **: Рассмотреть основные современные положения об этиологии, механизмах развития, биологических особенностях опухолевого роста и факторах антибластомной резистентности организма.**

Содержание лекции:

- **Проблема опухолевого роста;**
- **Биологические особенности опухолей (опухолевый атипизм);**
- **Причины и механизмы метастазирования;**
- **Раковая кахексия.**
- **Предраковые состояния;**
- **Патогенез злокачественных опухолей;**
- **Молекулярные механизмы канцерогенеза;**
- **Антибластомная резистентность.**

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 > 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%!

Биологические особенности опухолевого роста (опухолевый атипизм)

Совокупность характерных признаков, отличающих опухолевую ткань от нормальной и составляющих биологические особенности опухолевого роста, носит название *атипизм.*

Виды опухолевого атипизма.

- ***Морфологический*. Для злокачественных опухолей характерен *клеточный* (**необычная величина, форма и строение клеток) *и тканевой* (**нарушение нормальных взаимоотношений паренхимы и стромы тканей) **атипизм**.
- Если морфологический атипизм выражен слабо, и опухоль напоминает ткань, из которой развивается ☞это ***гомотипические или гомологические опухоли***. Если атипизм выражен сильно, нельзя сказать, из какой ткани развилась опухоль ☞ ***гетеротипические или гетерологические опухоли*.**

Биологические особенности опухолевого роста (опухолевый атипизм)

Метаболический атипизм. ***В опухолях процессы анаэробного расщепления углеводов преобладают над процессами их аэробного превращения (отрицательный эффект Пастера).***

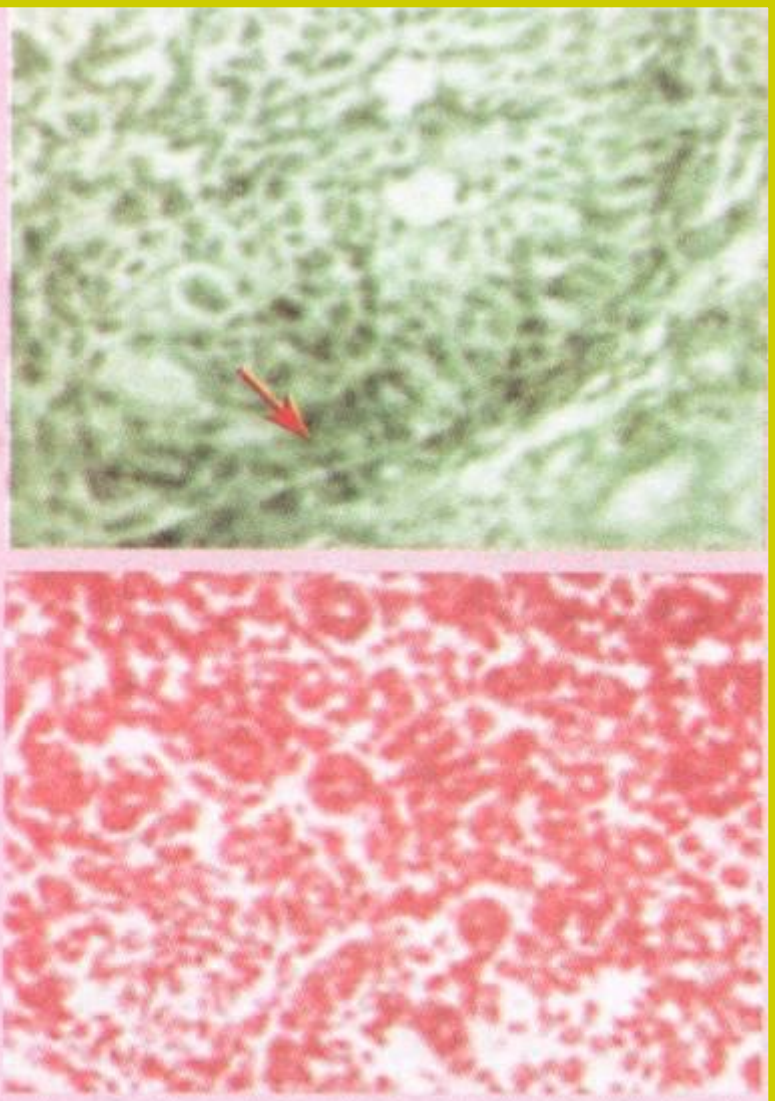
- **В опухолях интенсивно идут пластические процессы**, синтез белка в них преобладает над распадом (в организме в целом наоборот).
- **Извращен липидный обмен**. ↑ утилизация тканями СЖК, а вследствие этого ↑липолиз и больной худеет. Интенсифицируется ПОЛ. СР повреждают мембраны, в том числе и эритроцитов→ гемолиз и анемия.
- **Нарушается электролитный обмен**. Происходит обеднение опухолей кальцием и накопление в них калия.
- **Нарушается функция кейлонов**. Один из механизмов действия их заключается в активации белка репрессора митоза. В отсутствии кейлонов белок неактивен и происходят митозы.

Биологические особенности опухолевого роста (опухолевый атипизм)

- **Функциональный атипизм**. (↑,↓, извращение функции или чаще всего, ее неподчиненность регуляторным влияниям).
- **Иммунологический (антигенный) атипизм.**

1. **Антигенное упрощение** (↓количества синтезируемых опухолевой клеткой органоспецифических антигенов);
2. **Антигенная дивергенция** (синтез антигенов, не свойственных клеткам здоровой ткани).
3. **Антигенная реверсия** (синтез эмбриональных антигенов).

- **Атипизм роста опухолей** (инвазивный, деструктивный рост и метастазирование, вместо экспансивного роста у доброкачественных опухолей)



Инвазивный и деструктивный рост злокачественной опухоли (граница между опухолью и интактной тканью размыта)

Механизмы инвазивного роста:

- Уменьшение адгезивности цитолеммы злокачественных клеток;
- Увеличение поверхностного заряда клеточных мембран;
- Увеличение подвижности опухолевых клеток (синтез AMF /autocrine motility factor/ — аутокринный двигательный фактор);
- Разрыхление межклеточного вещества ферментами;
- Снижение контактного торможения деления ...

Метастазы рака кишечника в печени (указаны стрелками)

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 строму, 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.

Отличия злокачественных опухолей от доброкачественных

- В доброкачественных опухолях нет клеточного атипизма, а есть только тканевой, т. е. клетки «доброкачественной опухоли» нормальны.
- В злокачественной опухоли наблюдается извращение обмена веществ; в «доброкачественных опухолях» обмен веществ такой же, как и в нормальной ткани.
- Злокачественные опухоли не имеют капсулы, а доброкачественные опухоли такую капсулу, как правило, имеют.
- Злокачественные опухоли обладают инфильтрирующим ростом. Доброкачественные опухоли обладают оттесняющим ростом.
- Злокачественные опухоли обладают способностью к метастазированию
- Опухоли злокачественные обладают способностью к рецидивированию (могут после хирургического удаления повторно возникать), но доброкачественные рецидивируют значительно реже.
- Злокачественные опухоли могут вызывать кахексию, доброкачественные кахексии, как правило, не вызывают (исключение некоторые опухоли ЖКТ).

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 озлокачествляются, 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*** *(каллезная язва желудка).* **Относится эрозия шейки матки, 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 фиброзным барьером.**
- ***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 углеводородов (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 Эпштеин–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*** (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. 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 обусловливает промоцию, называют промотором.**

- ***Промотор не может вызывать рак без предшествующего многоэтапного и комплексного изменения генетического материала клетки !!***

Стадии патогенеза опухолей

1. ***Превращение протоонкогенов в активные клеточные онкогены.*** **Механизмы: мутации, включение промотора, амплификация, транслокация и др.**
2. ***Экспрессия активных клеточных онкогенов*** **(↑синтеза онкобелков или синтез структурно измененных онкобелков).**
3. ***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.***

Опухолевая прогрессия (по Фулдсу)

Нормальные клетки ткани (органа)

Клетка, подвергшаяся опухолевой трансформации после воздействия канцерогенного фактора

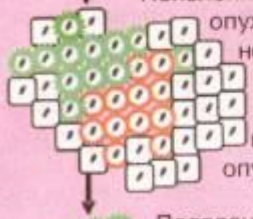
Это стволовая опухолевая (основная, родоначальная, клонобразующая) клетка

Нормальный эмбриональный фибробласт (электронная микроскопия)

Формирование гомогенной (по свойствам клеток) моноклональной (первичной) опухоли

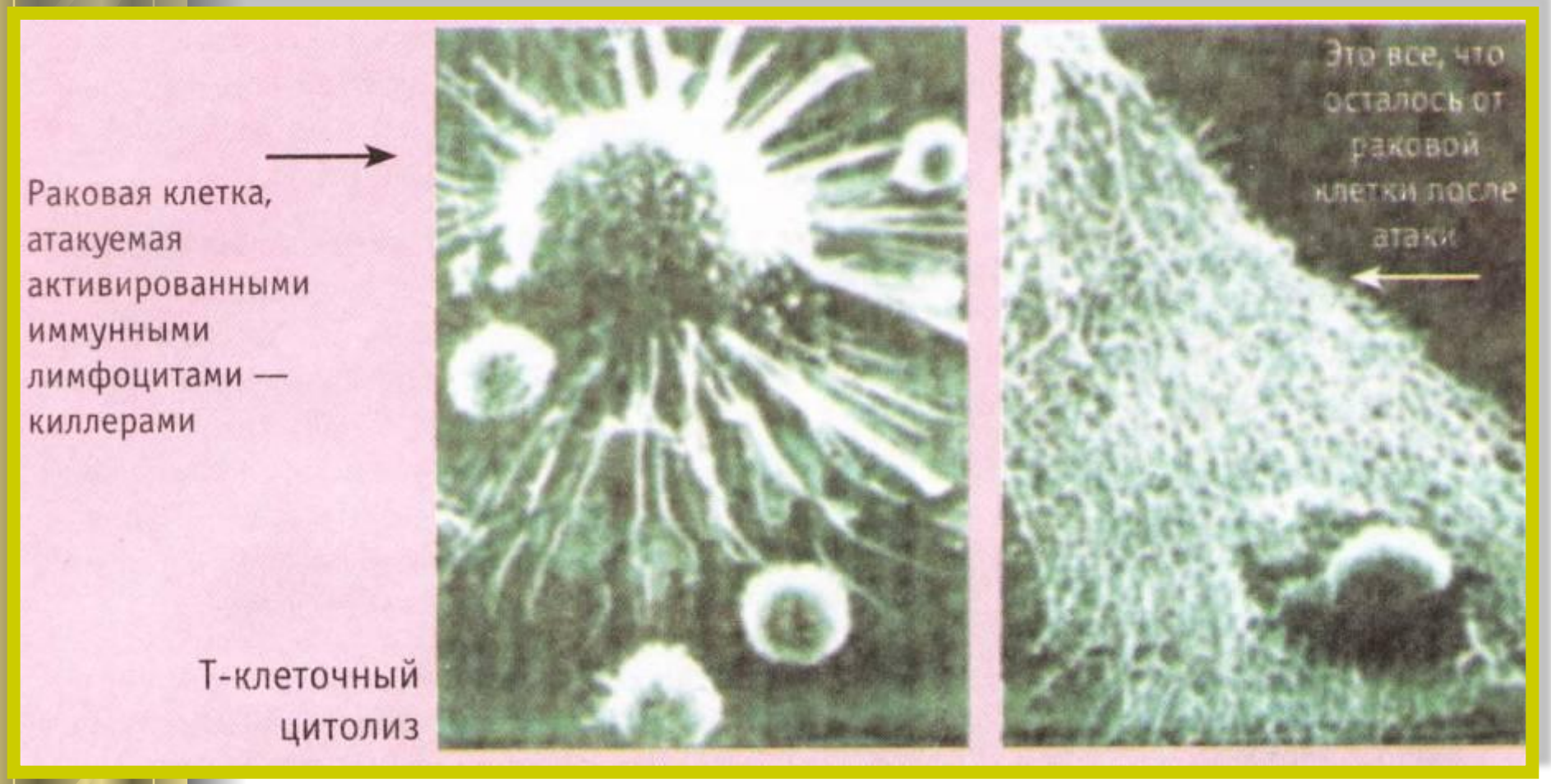
Фибробласт, подвергшийся опухолевой трансформации

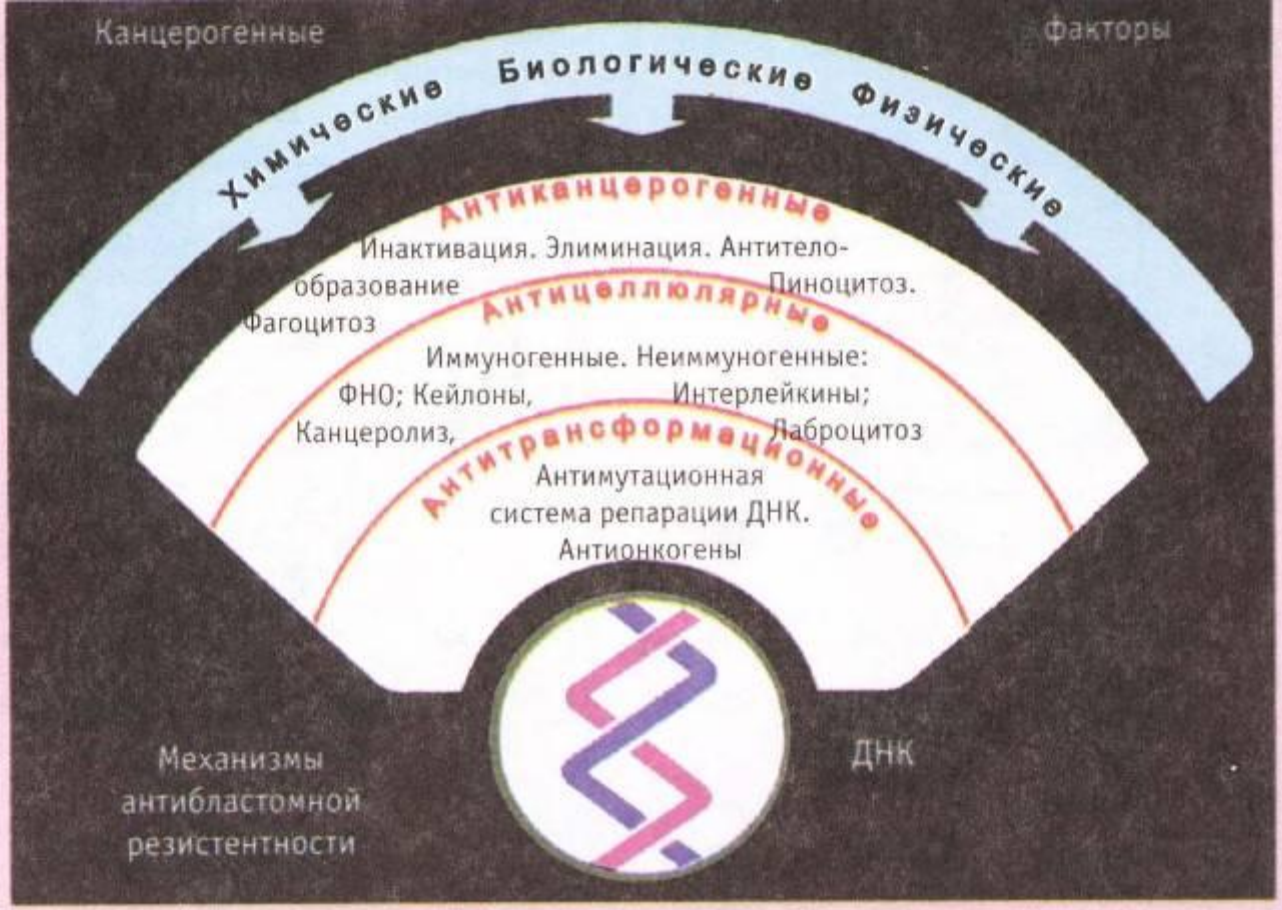
Появление вторичной стволовой опухолевой клетки на основе нестабильности генетического аппарата предшествующего клона клеток с формированием новой субпопуляции опухолевых клеток



Появление очередной сублинии клона опухолевых клеток вследствие мутации предшествующих клеток. Формирование гетерогенной (по свойствам клеток) «поликлональной» опухоли

Антибластомная резистентность





Макрофаги атакуют опухолевую клетку (сканирующая электронная микроскопия)

Опухолевая клетка

Макрофагальная реакция

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.**
- **Опухолеассоциированные** 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 иммуннодепрессивным действием (это дискутабельно).**
- **Скорость роста опухоли опережает скорость развития иммунного ответа.**
- **Баланс взаимодействия иммунной системы и опухоли определяется генетическими факторами.**