

Современный взгляд на механизмы канцерогенеза



Геномная нестабильность

В результате воздействия:

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

Врожденные мутации (BRCA1 и BRCA2).

DNA damage
Cell cycle abnormalities
Hypoxia

mdm2

p53



p53



Cell cycle arrest

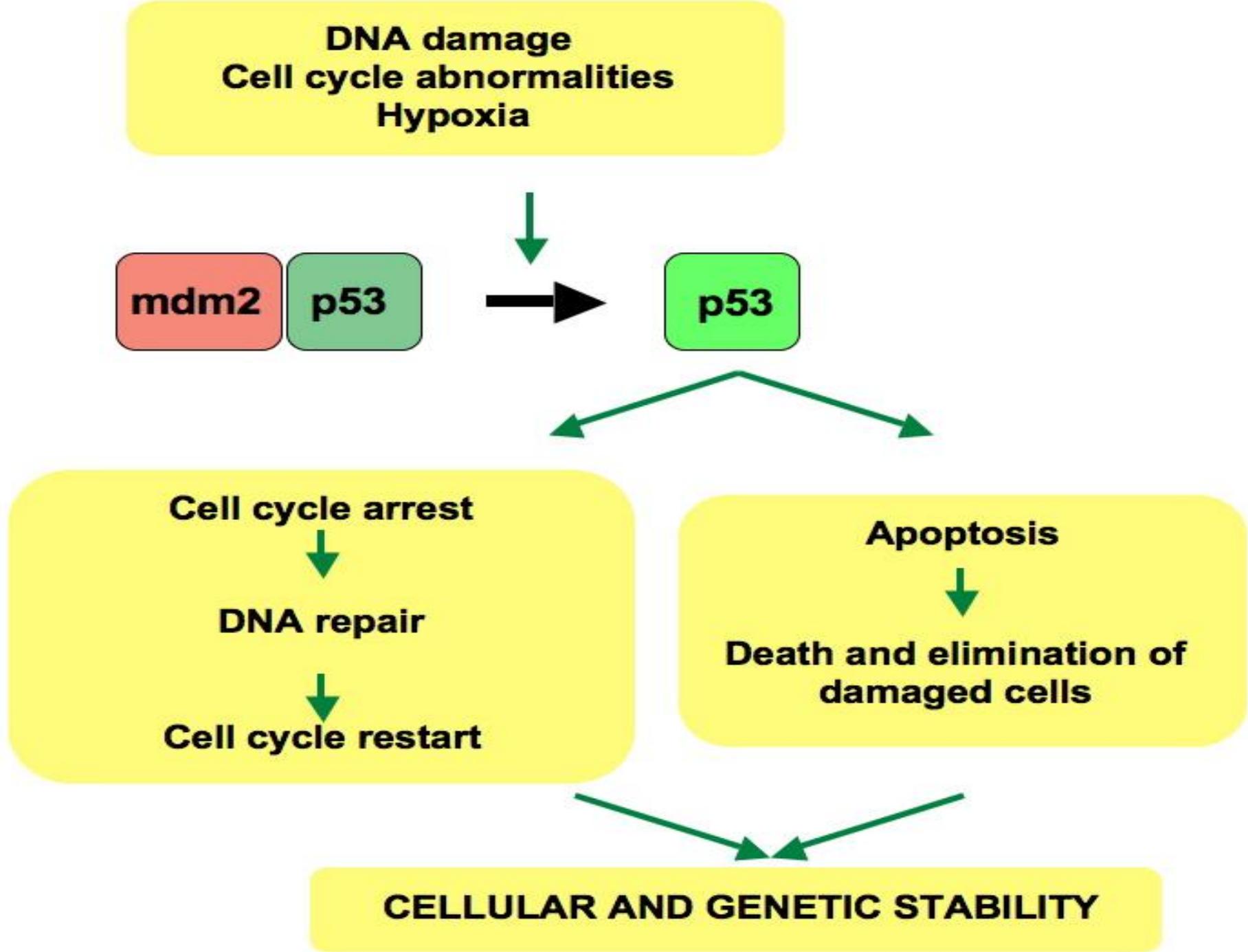
DNA repair

Cell cycle restart

Apoptosis

**Death and elimination of
damaged cells**

CELLULAR AND GENETIC STABILITY



Normal P53



**Repair and
Proliferate**



Cell Death



Mutant P53



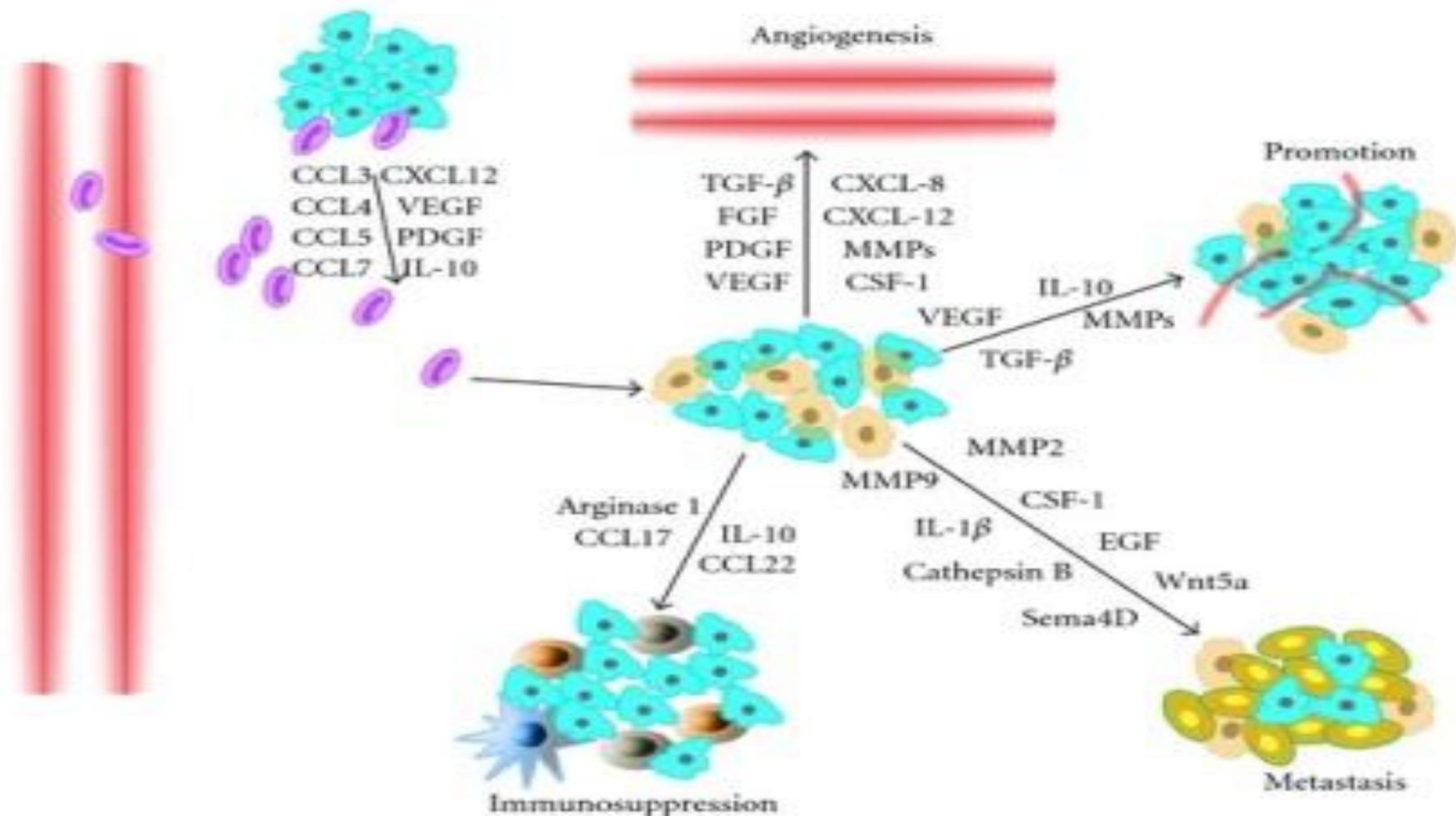
**Damaged Cells
Proliferate**



Tumour

Стимулирующее опухоль воспаление

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



-  Monocyte
-  T cell
-  TAM
-  Treg cell

-  Tissue cell
-  DC cell
-  Tumor cell
-  Vessel

Иммунное ускользание

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

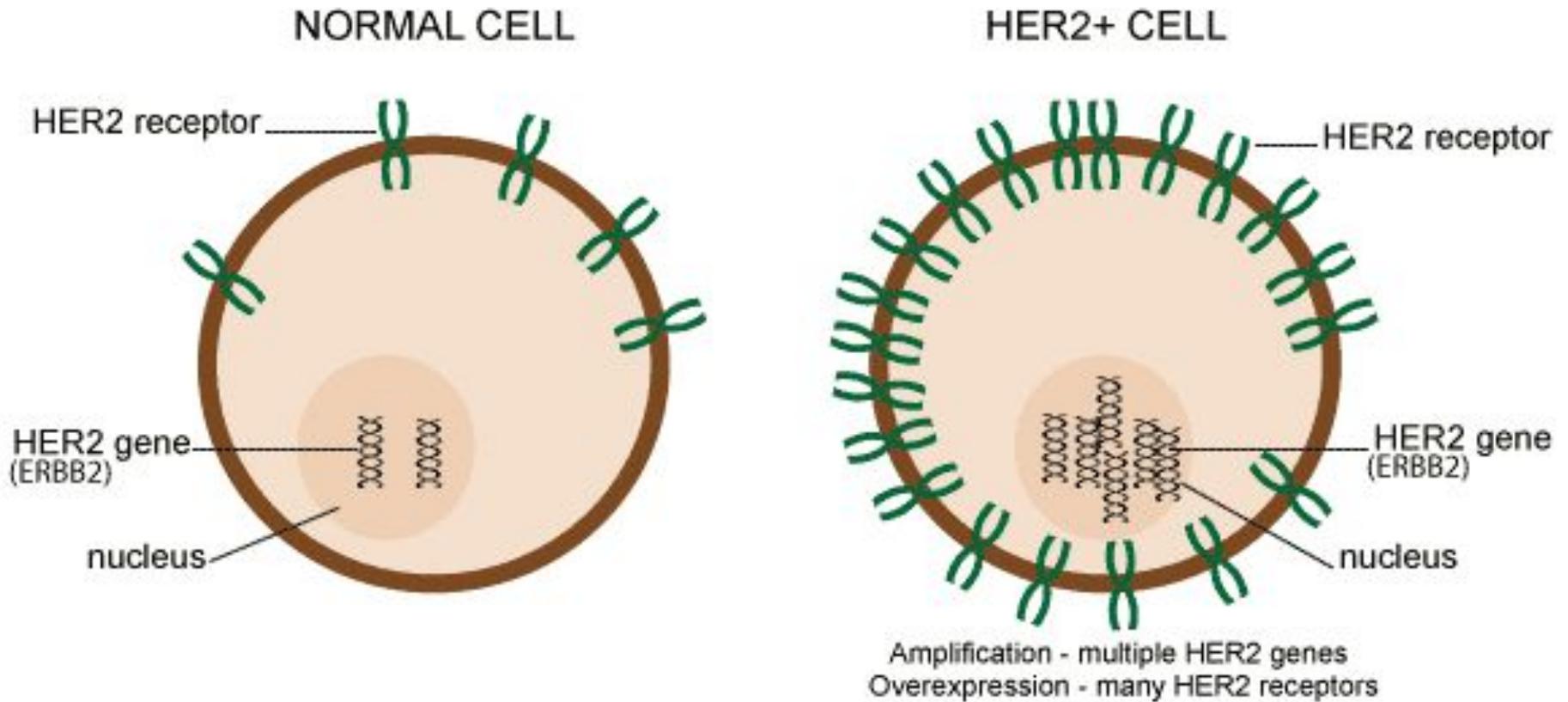
Поддержание пролиферативного сигнала

- Фундаментальный признак опухолевого роста.

Механизмы поддержания пролиферативного сигнала

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

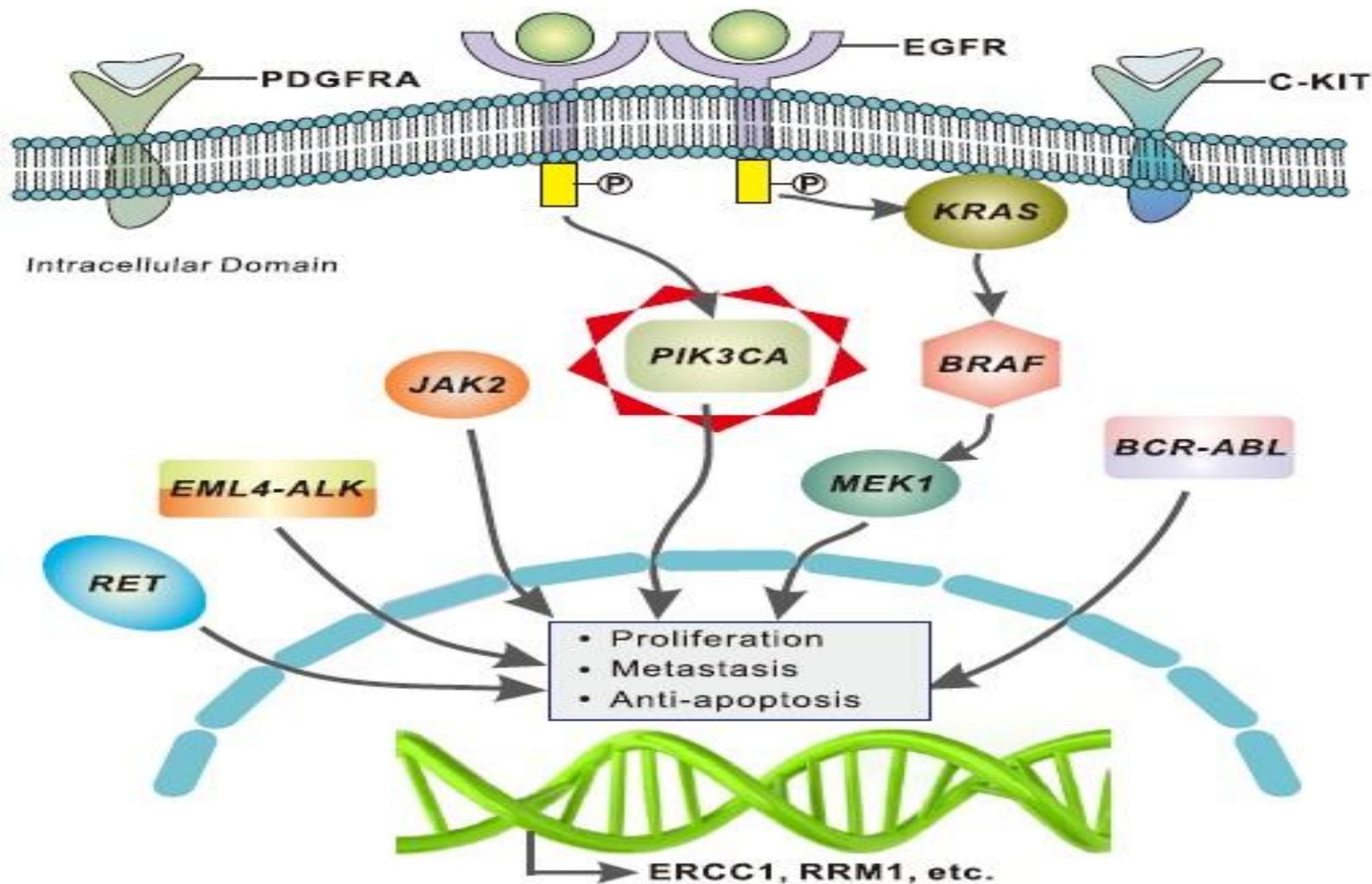
Гиперэкспрессия мембранных рецепторов к факторам роста



Механизмы поддержания пролиферативного сигнала

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

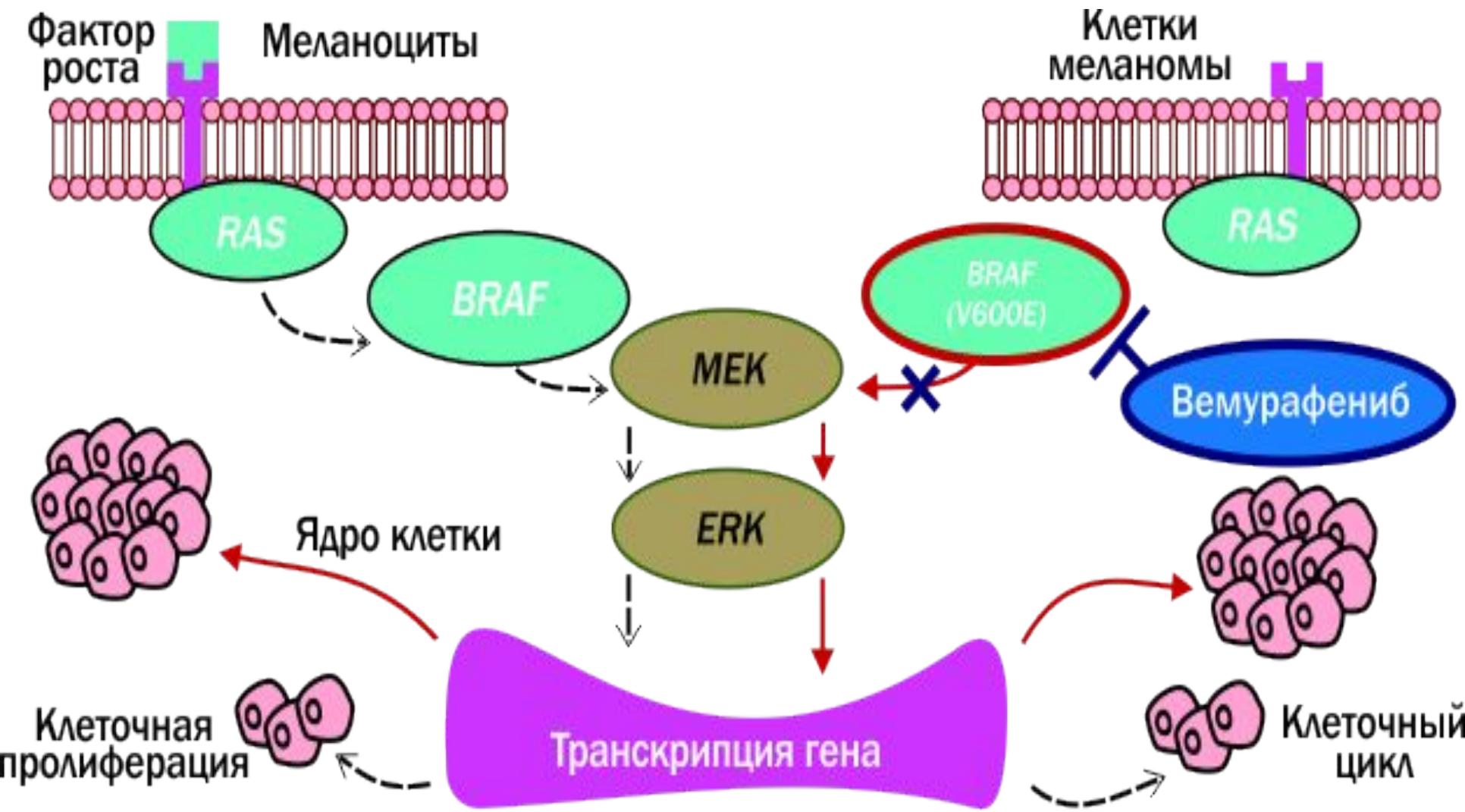
Лиганд-независимая активация рецептора (активирующая мутация)



Механизмы поддержания пролиферативного сигнала

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

Активирующая мутация КОМПОНЕНТОВ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ



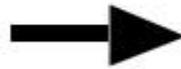
Избегание супрессоров клеточного роста

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

DNA damage
Cell cycle abnormalities
Hypoxia

mdm2

p53



p53

Cell cycle arrest

DNA repair

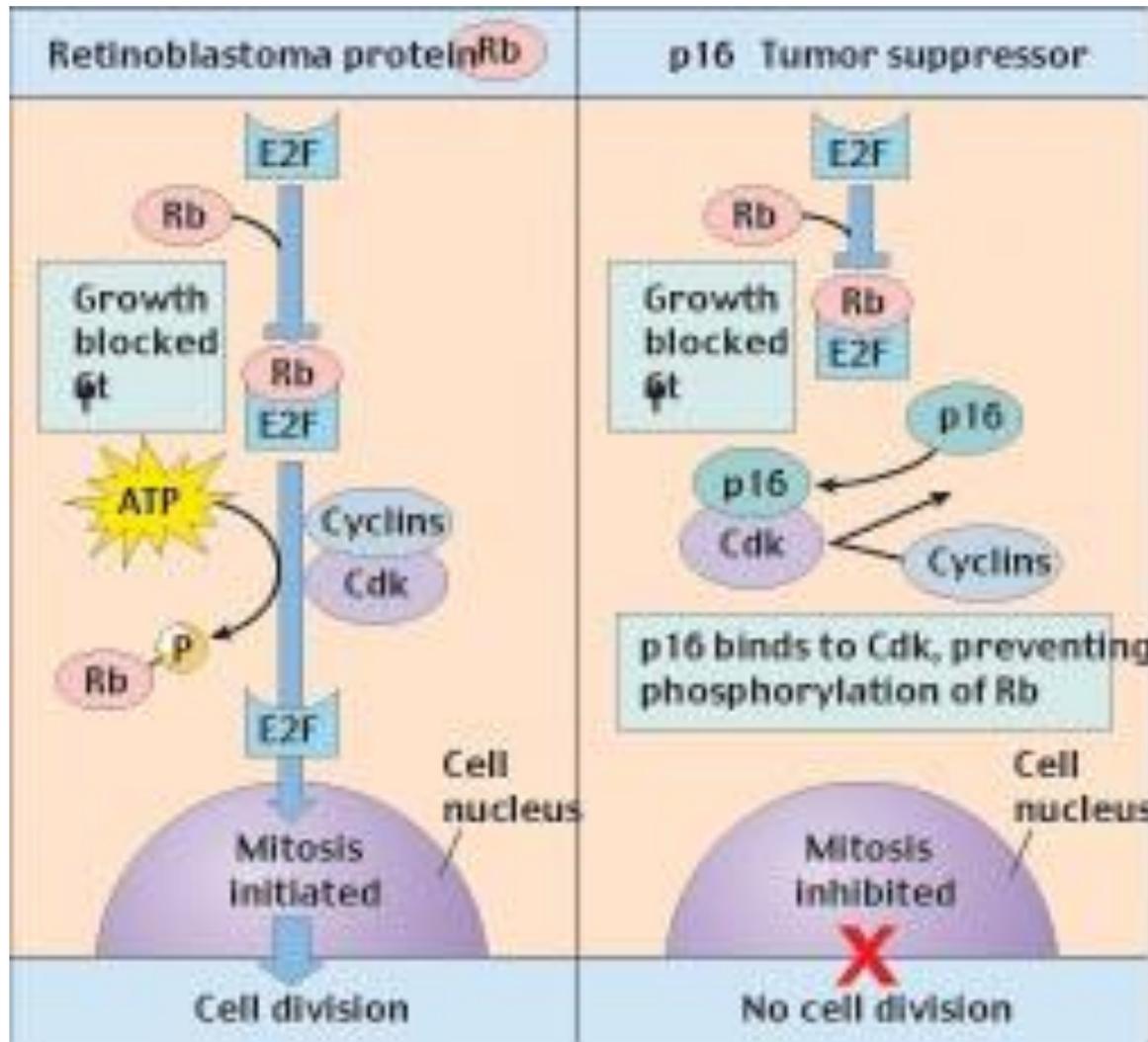
Cell cycle restart

Apoptosis

**Death and elimination of
damaged cells**

CELLULAR AND GENETIC STABILITY

Онкосупрессор Rb



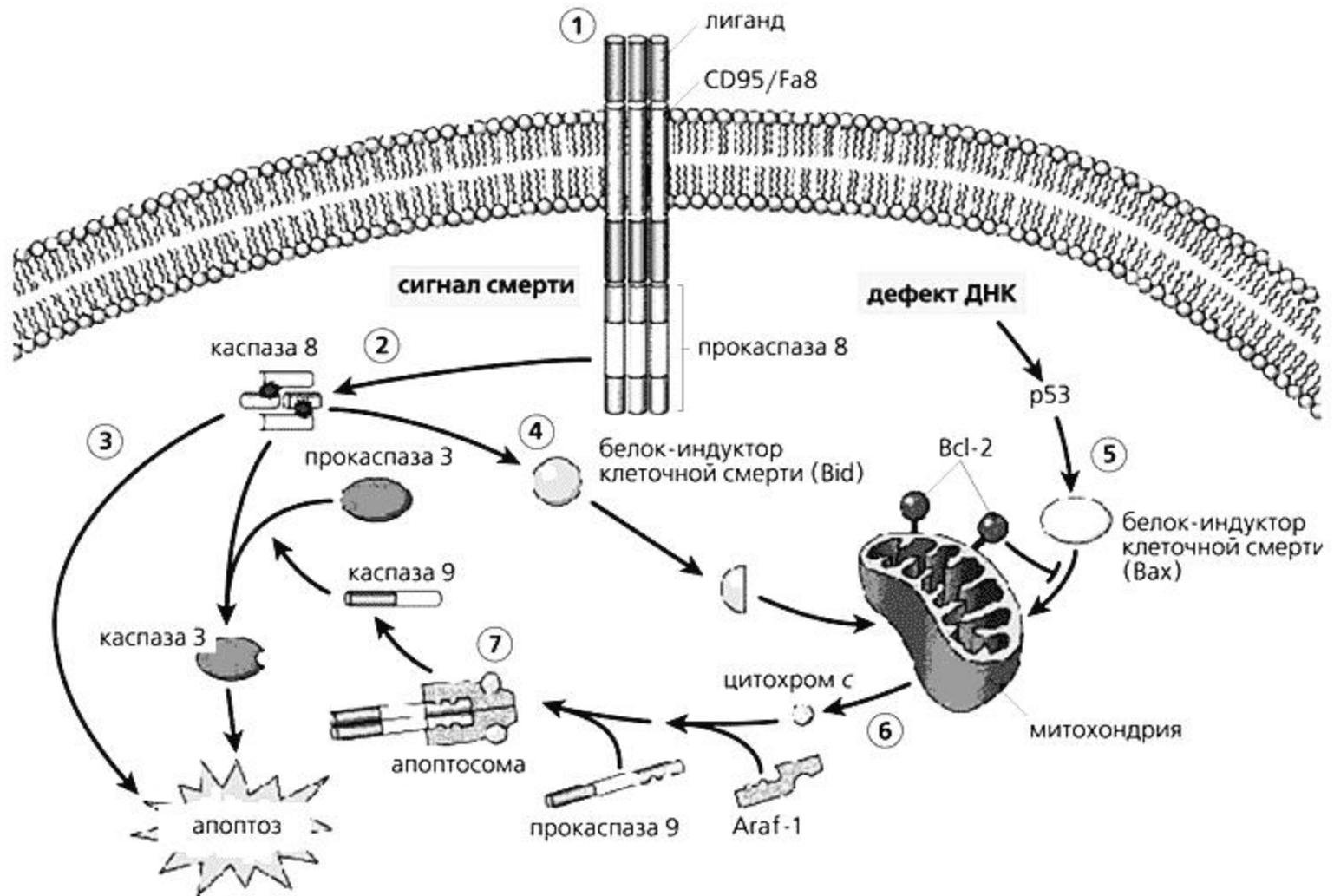
Сопротивление клеточной гибели

Апоптоз – барьер для развития рака.

Должен происходить в опухолевых клетках, потому что:

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

Биохимический механизм апоптоза



Но не происходит

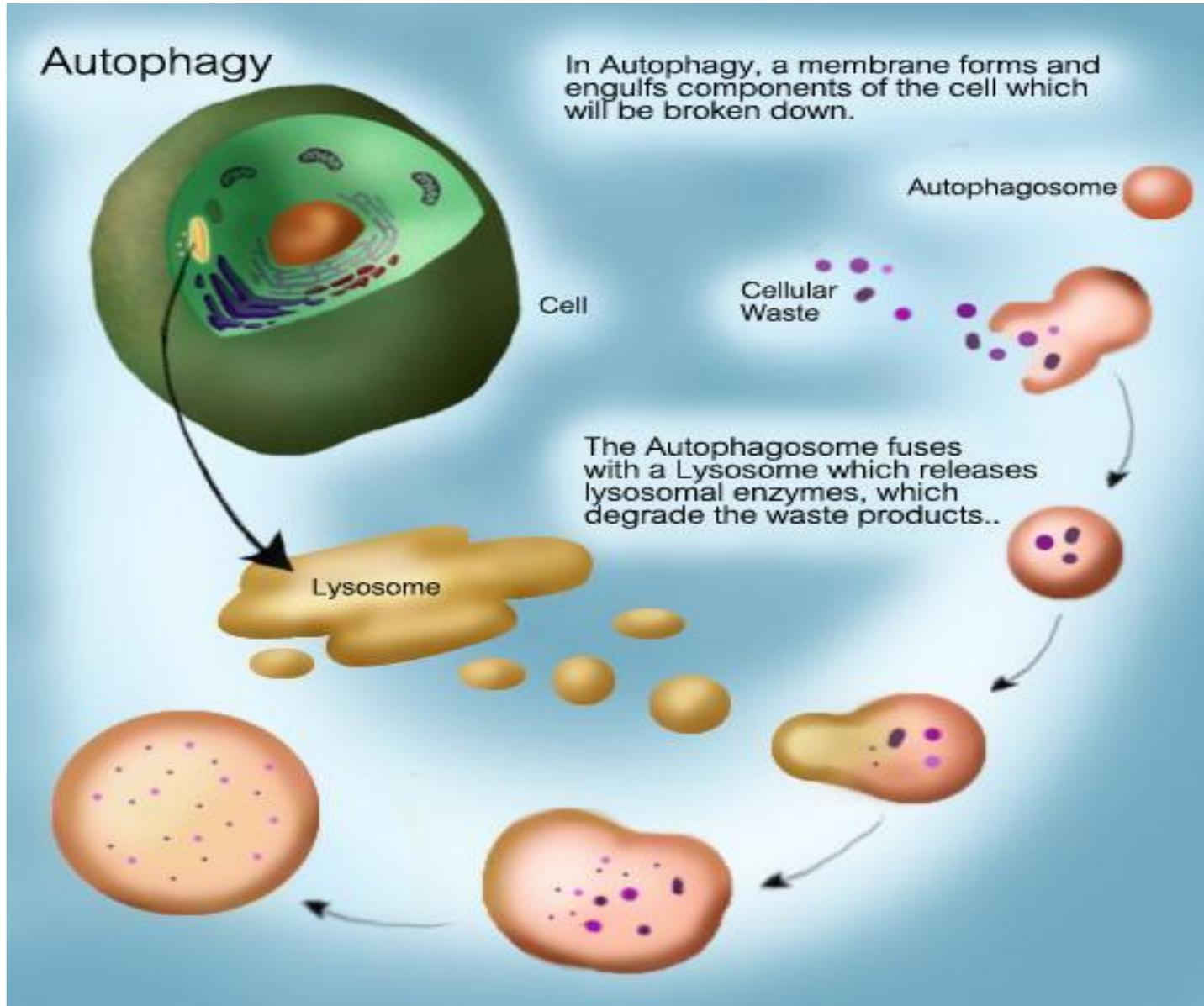
Потому что:

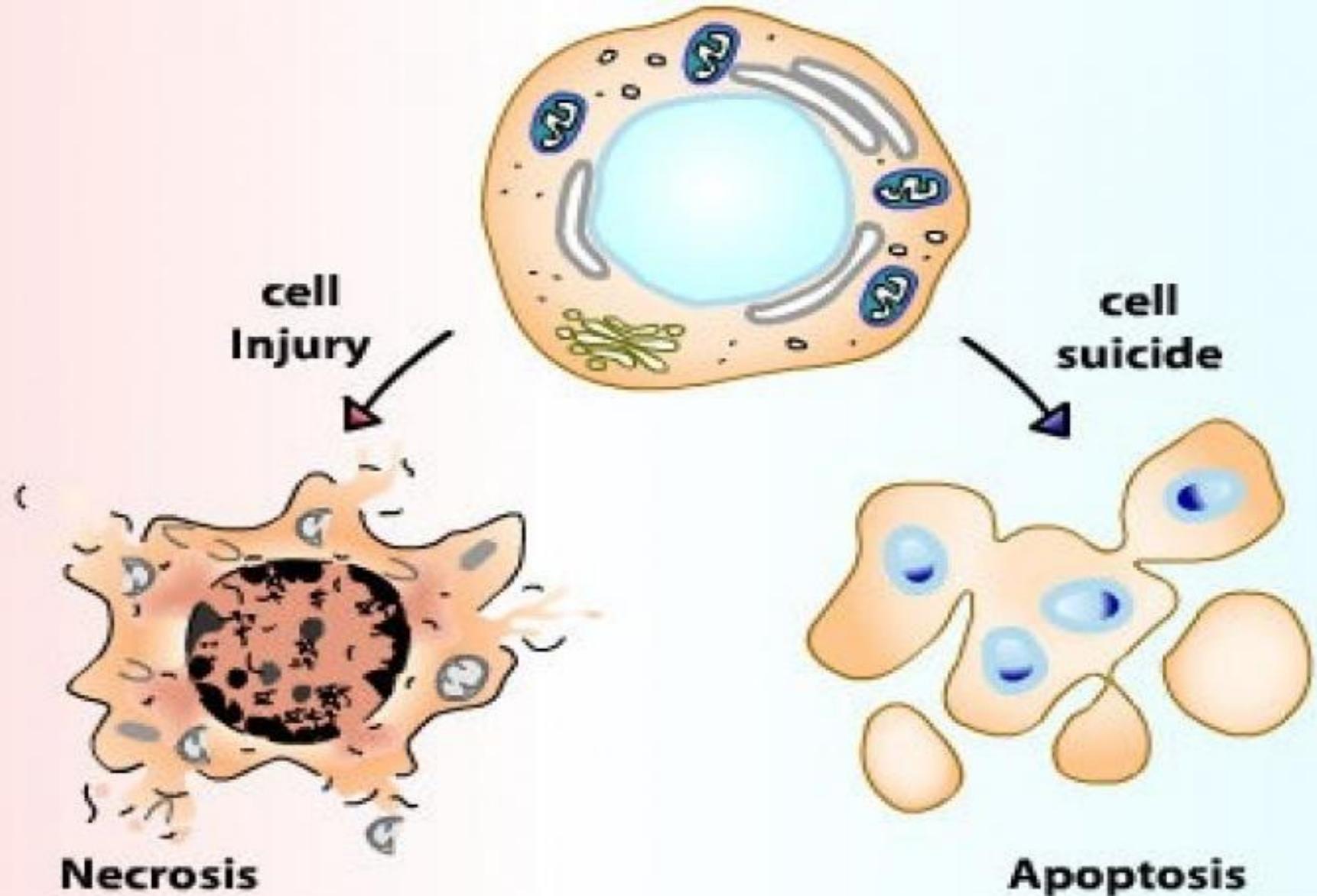
- Теряется функция TP53
- Опухолевое микроокружение вырабатывает много ИЛ-3, PgE2
- Теряется функция внешнего контура (FAS-рецептор)
- Усиливается экспрессия bcl-2

Аутофагия

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

Схема

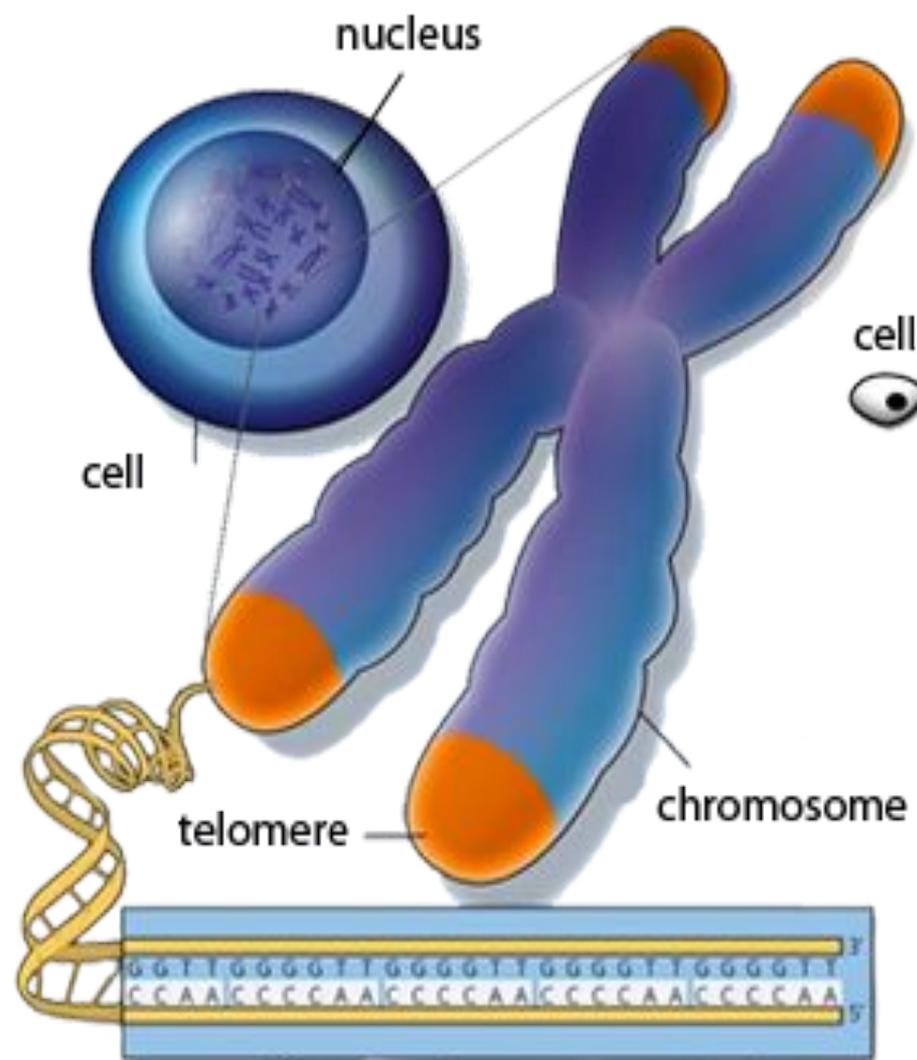




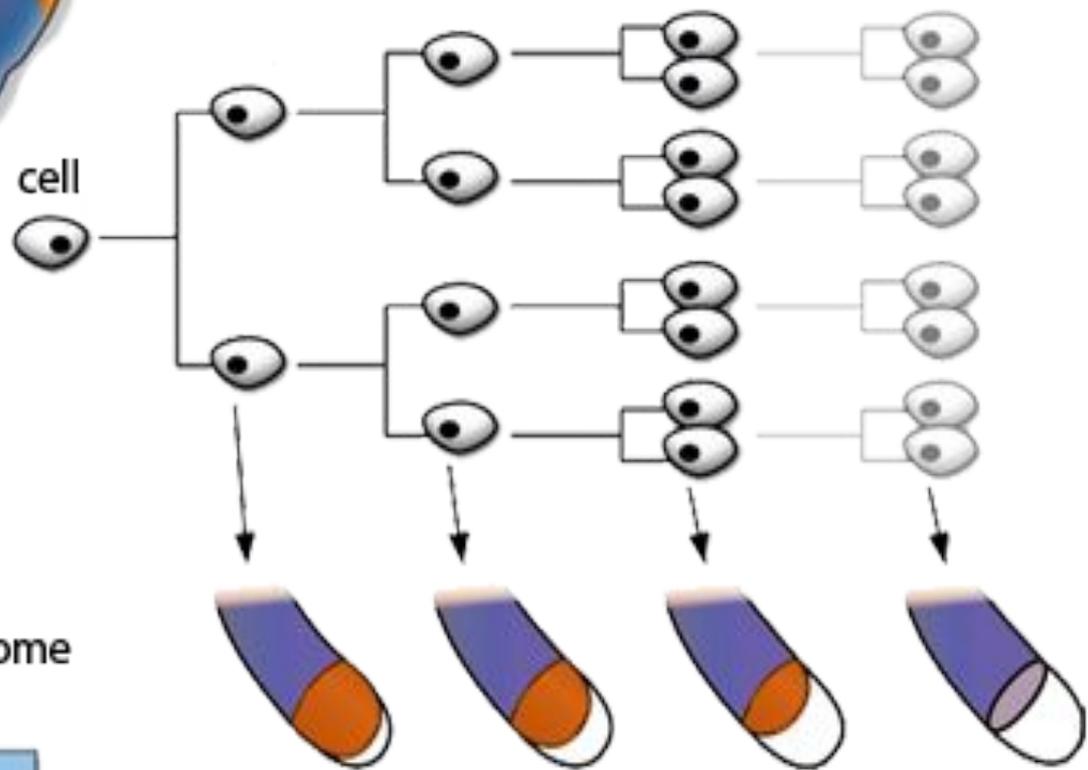
CELL DEATH:
NECROSIS VS. APOPTOSIS

Обретение клеточного бессмертия

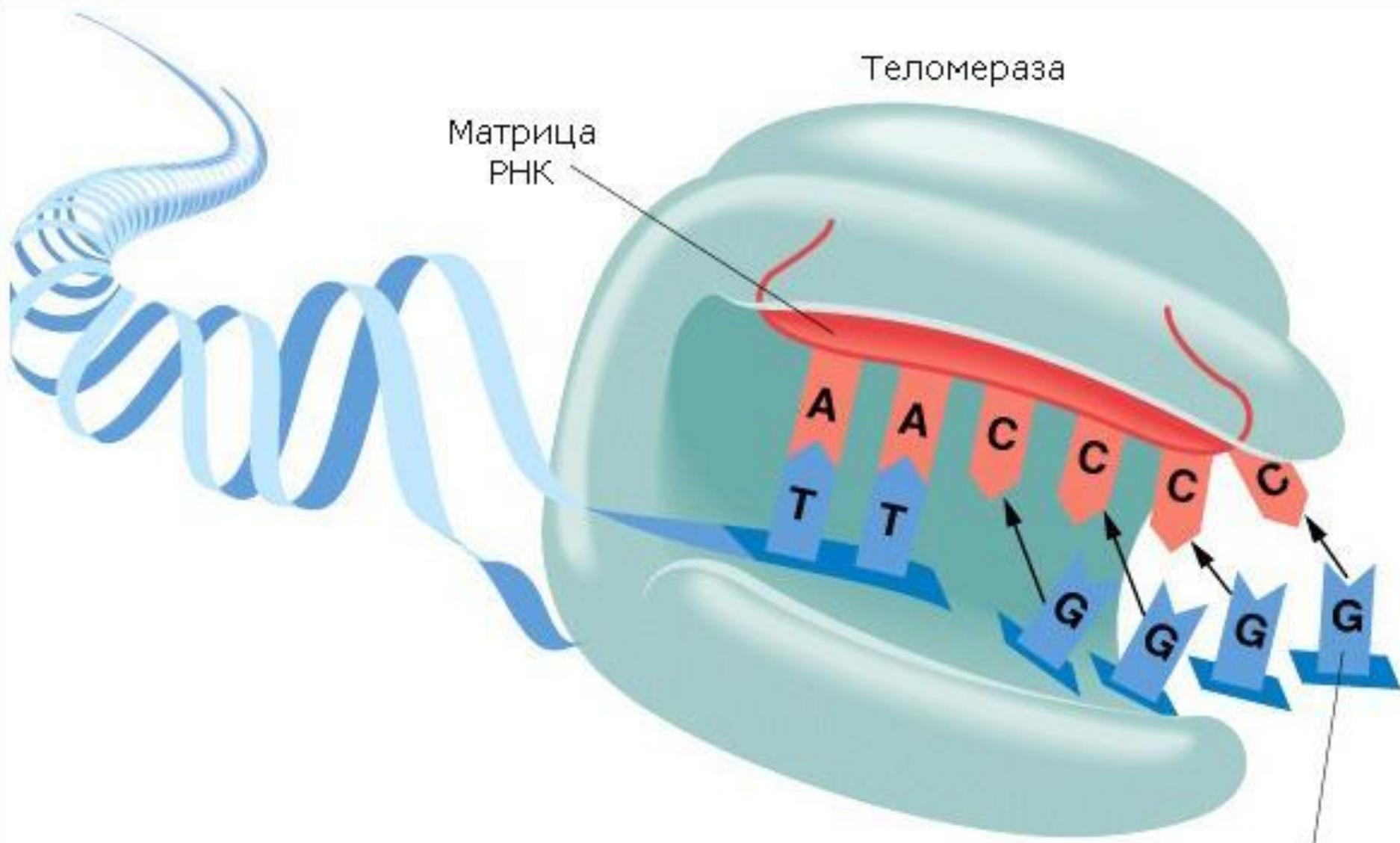
- Или феномен «иммортализации».
- Нормальные клеточные линии организма могут пройти лишь через ограниченное число последовательных циклов деления (предел Хейфлика).



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



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



Теломераза

Матрица РНК

Нуклеотид

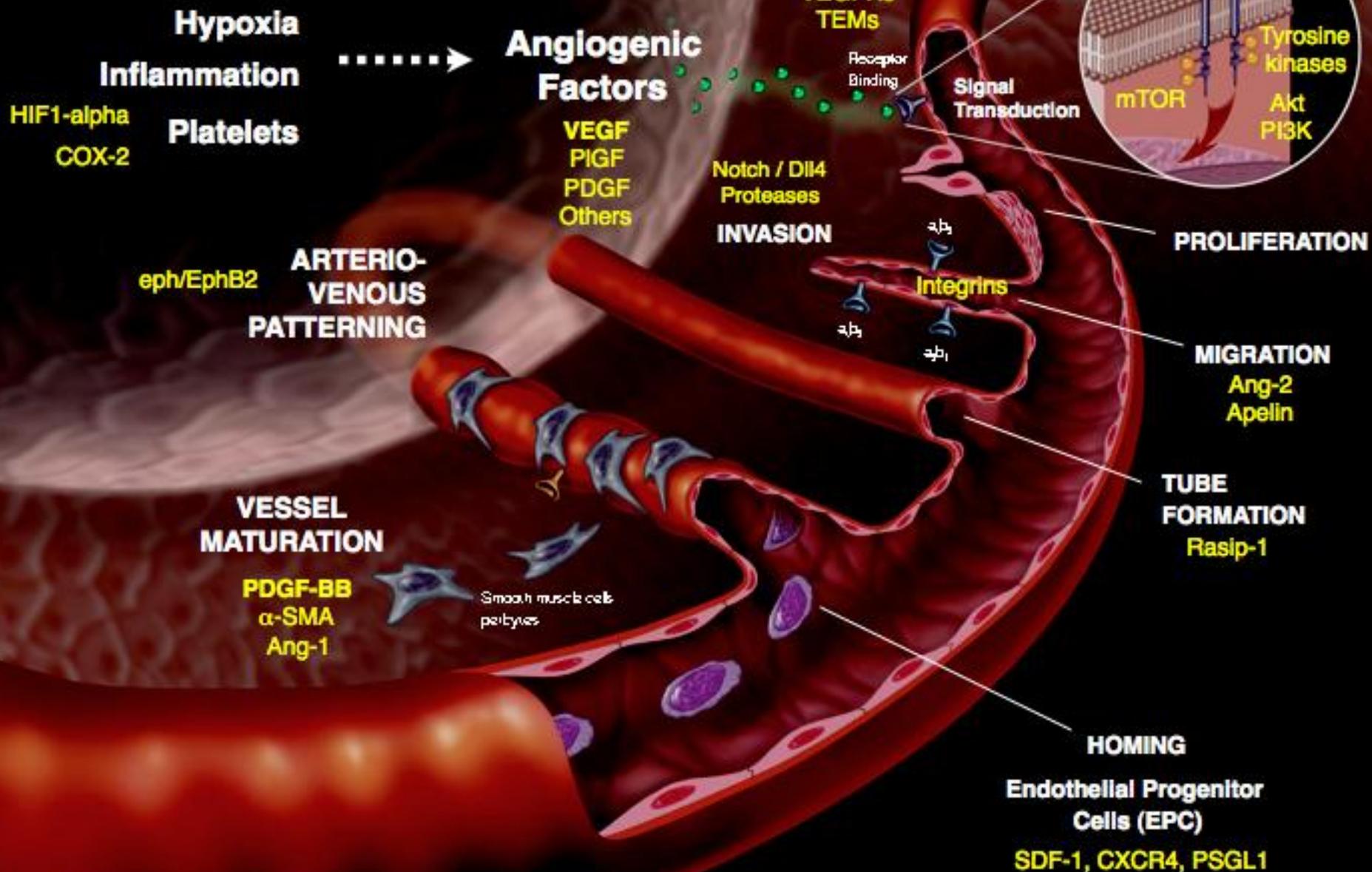
Иммортализация

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

Индукцирование ангиогенеза

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

Multiple targets in angiogenesis

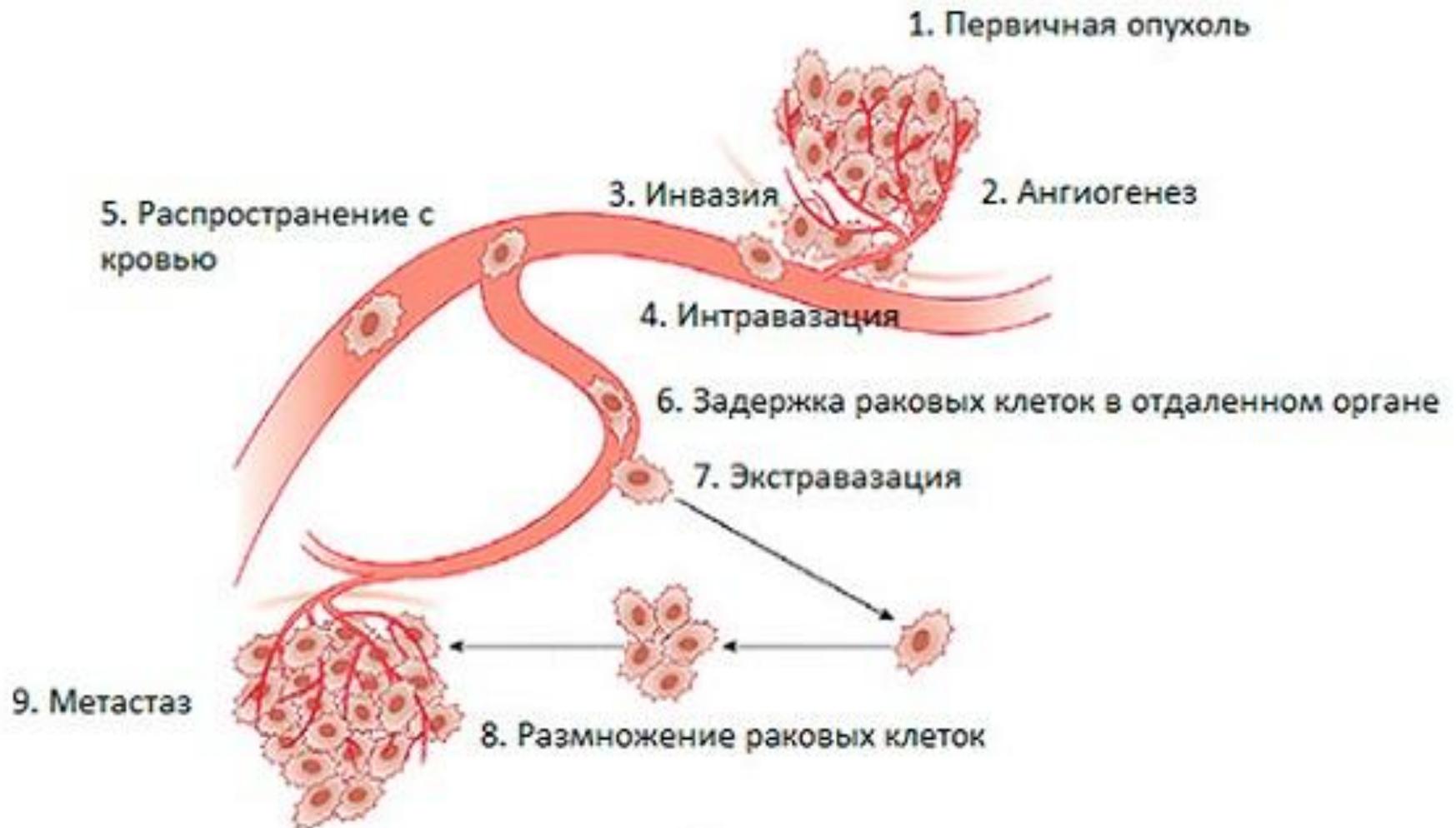


Характеристики сосудистой сети опухоли

Кровеносные сосуды в опухолях аномальны:

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

Активация инвазии и метастазирования

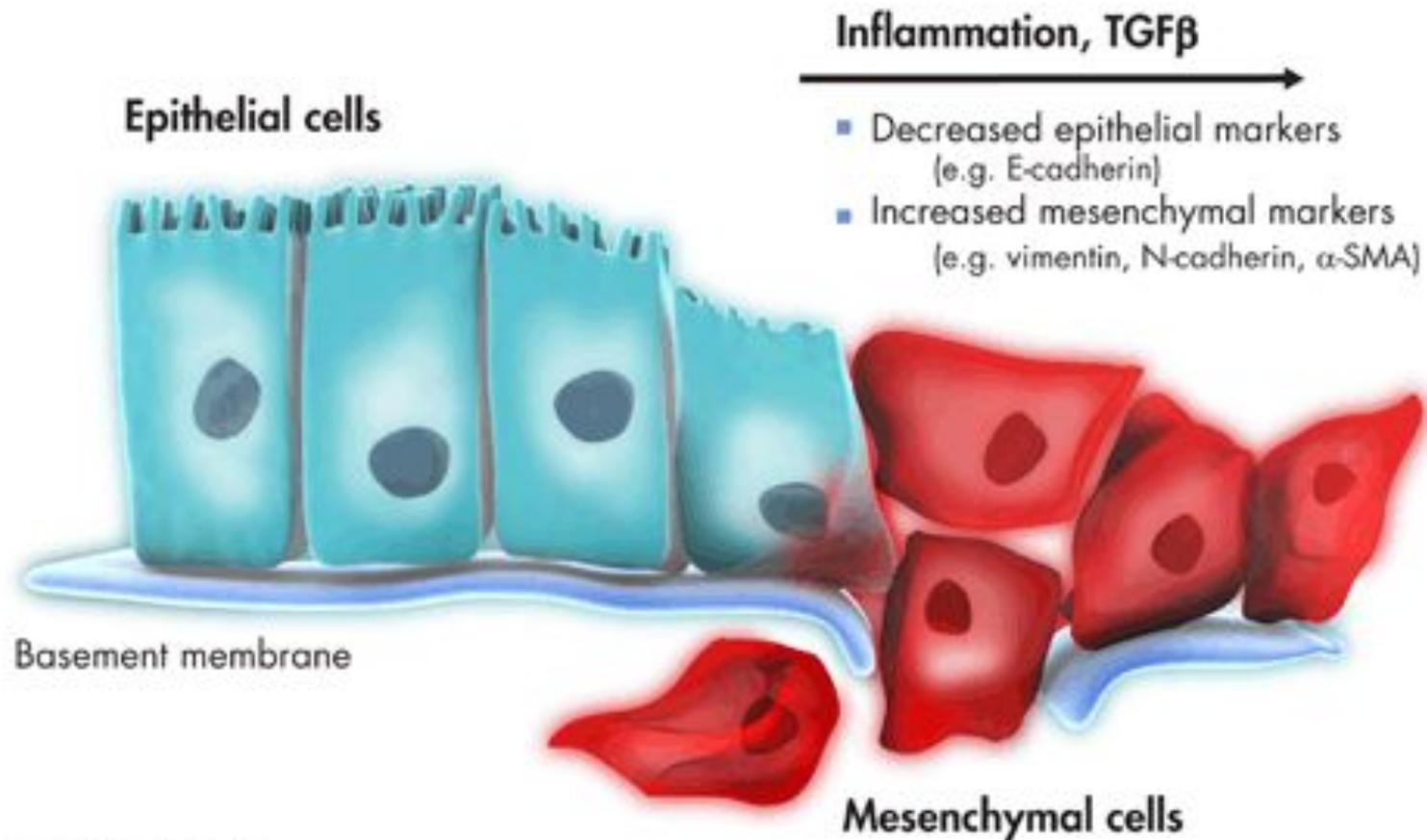


Эпителиально-мезенхимальный переход

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

Эпителиально-мезенхимальный переход

Epithelial-Mesenchymal Transition

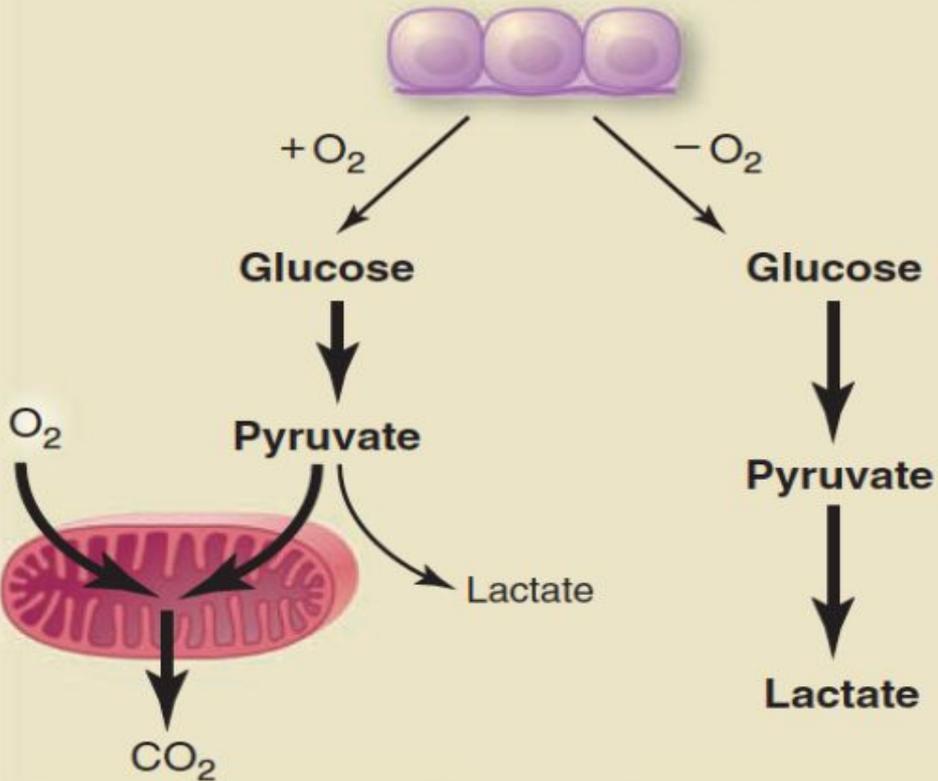


Энергетическое перепрограммирование

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

Эффект Варбурга

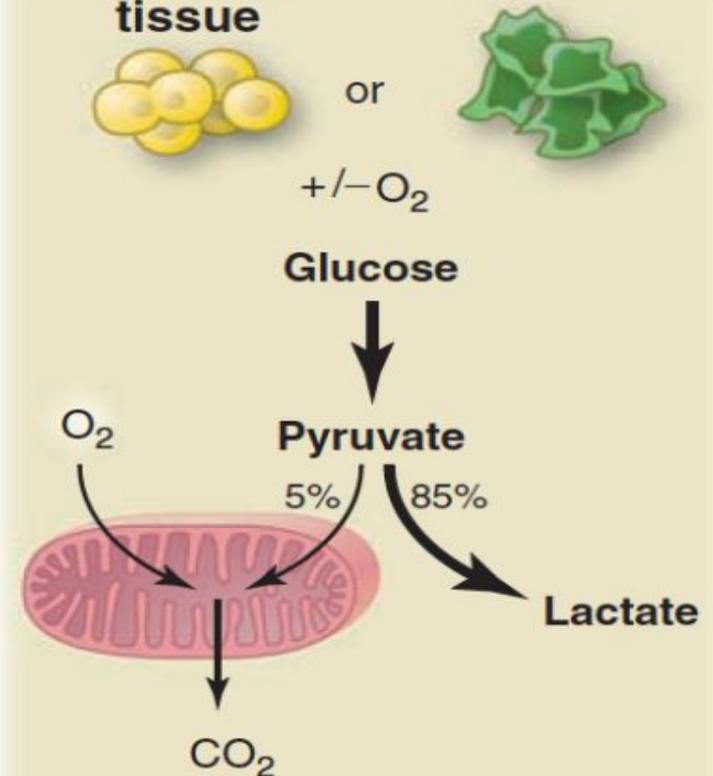
Differentiated tissue



Oxidative phosphorylation
~36 mol ATP/
mol glucose

Anaerobic glycolysis
2 mol ATP/
mol glucose

Proliferative tissue



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

Эффект Варбурга

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

