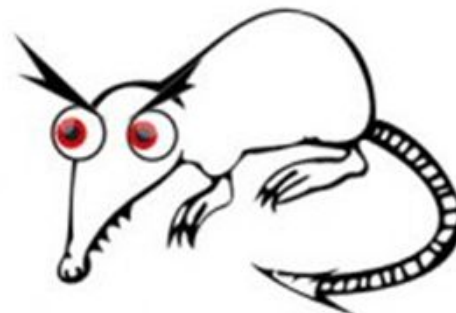


Опухоли



ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ВЫУХОЛЬ



ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ВЫУХОЛЬ



*ВЫУХОЛЬ С ПОДОЗРЕНИЕМ
НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННУЮ*

Определение

«Опухоль – патологическая и избыточная масса ткани, рост которой нескоординирован, превышает таковой в нормальных тканях и сохраняется в той же чрезмерной мере после прекращения действия стимулов, его вызвавших.» (Р.А. Виллис)

Этиология опухолей (бластомогенные факторы)

- Химические канцерогены (асбест, табак) – вызывают 75% всех злокачественных опухолей
- Физические канцерогены (ионизирующее излучение)
- Онкогенные вирусы (вирус простого герпеса 2 типа, вирус гепатита В, вирус Эпштейна-Барр)

УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

- Наследственные факторы
- Низкая активность механизмов противоопухолевой активности
- Географические факторы
- Пол
- Возраст
- Хронические заболевания

**Частота встречаемости злокачественных опухолей
в зависимости от их локализации и пола пациентов (2008)**



А

**Уровень смертности от злокачественных опухолей
в зависимости от их локализации и пола пациентов (2008)**



Б

Структура опухоли

- Паренхима (опухолевые клетки)
- Строма (соединительная ткань + сосуды + клетки воспалительного инфильтрата организма-хозяина)

Паренхиматозные опухолевые клетки определяют:

- биологическое поведение опухоли,
- патологические последствия.

Строма важна для роста неоплазии:

- обеспечивает адекватное кровоснабжение,
- образует структурную основу.

Характерные морфологические изменения опухолевых клеток:

1) Полиморфизм опухолевых клеток и их ядер – характерна выраженная вариабельность по размерам и форме. Клетки в пределах одной опухоли представлены:

- крупными клетками, размеры которых в несколько раз превышают размеры соседних,
- мелкими примитивными клетками.

2) Нарушение структуры ядра

Характерно обилие хроматина в ядрах и их выраженное темное окрашивание (гиперхромия).

Ядра имеют диспропорционально крупные размеры, ядерно-цитоплазматическое соотношение может достигать 1:1 вместо 1:4.

Ядра неправильной формы, хроматин ядер грубый и крупноглыбчатый.

3) Митозы — отмечается большое количество митозов, что связано с высокой пролиферативной активностью клеток. Характерно обнаружение атипичных, уродливых митотических фигур с триполярным, четырехполярным или мультиполярным митотическим веретеном.

4) Утрата полярности

Небольшие и крупные комплексы опухолевых клеток растут анархично и дезорганизованно. Клетки не способны поддерживать взаимную ориентацию.

5) Образование опухолевых гигантских клеток, содержащих одно или множество гиперхромных ядер.

1. Модификация и утрата поверхностных гликолипидов и гликопротеинов

2. Нарушение структуры межклеточных каналов

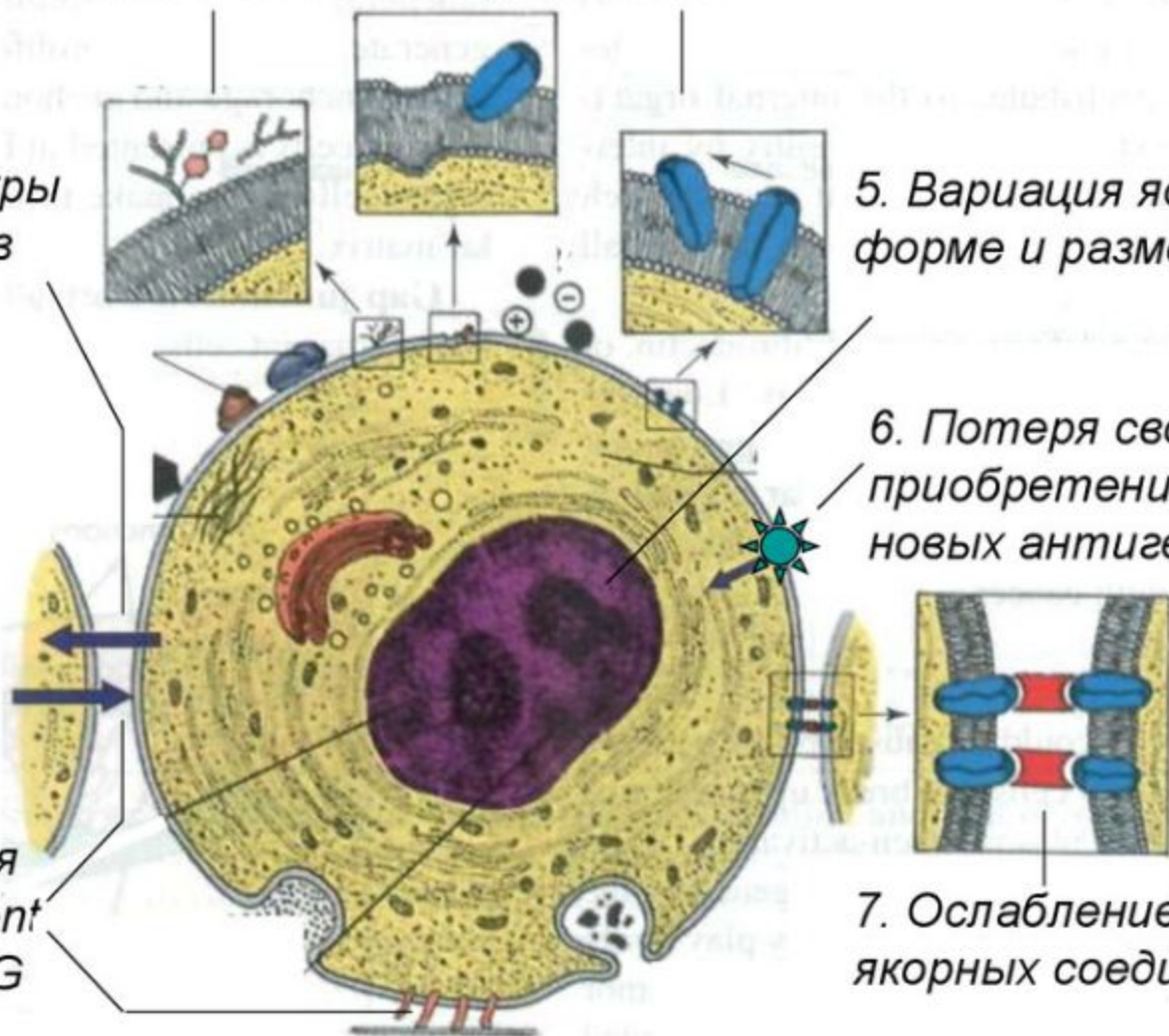
3. Независимость от внешних факторов роста

4. Блокирование механизма ограничения роста, density-dependent inhibition of growth, DDIG

5. Вариация ядер по форме и размеру

6. Потеря своих и приобретение новых антигенов

7. Ослабление якорных соединений



Номенклатура опухолей

I. Паренхима представлена одним типом клеток (опухоли мезенхимального происхождения, производные эндотелиальных и связанных с ними клеток, производные кроветворной и лимфоидной ткани, мышечной ткани, опухоли из эпителия, меланоцитарные опухоли)

II. Паренхима представлена несколькими типами клеток – производными одного зародышевого мешка, смешанные опухоли. (слюнные железы, почечная бластома)

III. Паренхима представлена несколькими типами клеток – производными нескольких зародышевых листков (тератогенные опухоли)

В клинической практике используется классификация злокачественных опухолей по системе TNM

- Т (tumor) – характеризует распространение первичной опухоли
 - N (nodulus) – характеризует состояние регионарных лимфатических узлов
 - М (metastasis) – указывает на наличие или отсутствие метастазов
- Цифры, добавленные к символам, означают:

Т (1-4) – размеры (или распространение) первичной опухоли

Н (1-4) – состояние регионарных лимфоузлов

М (0-1) – наличие или отсутствие отдаленных метастазов

Доброкачественная опухоль

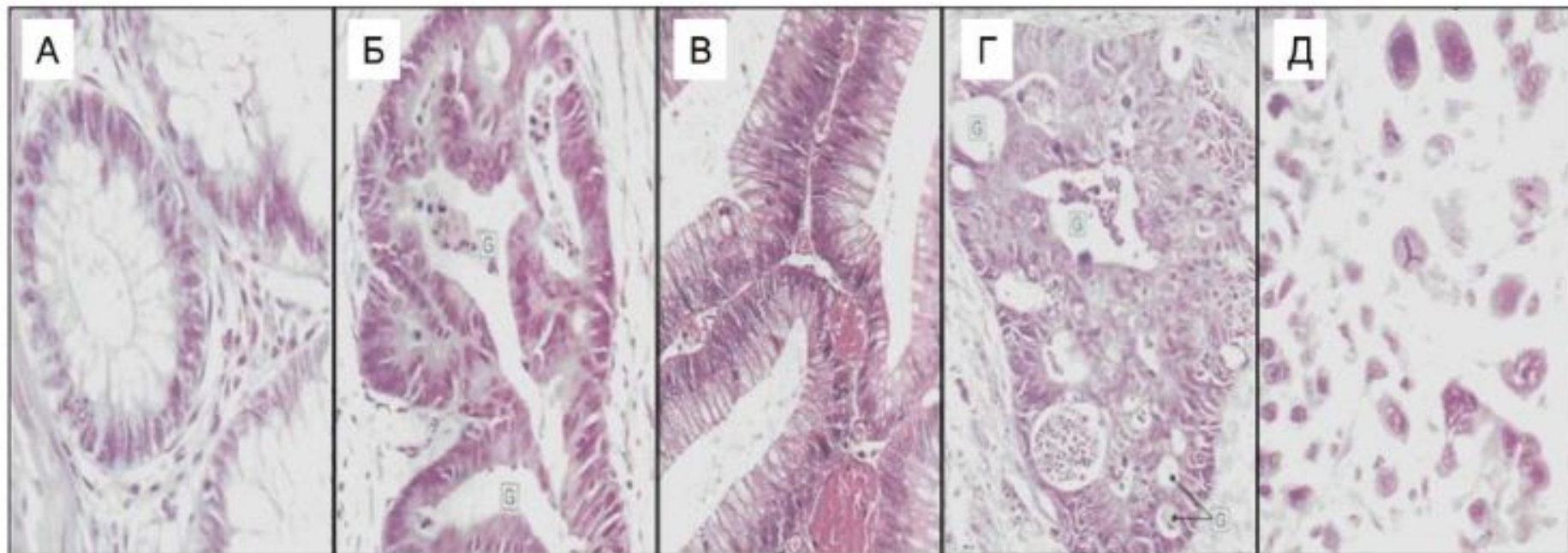
- Локализованная
- Не распространяется на другие участки
- Поддается местному хирургическому удалению
- Не приводит к смерти пациента

Аден^ома - доброкачественная неоплазия из железистого эпителия

Папилл^ома – доброкачественная эпителиальная опухоль

Цистаден^ома – аденома с крупной кистозной полостью

Доброкачественные опухоли могут перерождаться в злокачественные



А - нормальный эпителий кишечника,

Б – хорошо дифференцированная доброкачественная опухоль, клетки напоминают нормальный эпителий, но их количество увеличено,

В – хорошо дифференцированная злокачественная опухоль,

Г – плохо дифференцированная - имеет хаотичное расположение плохо дифференцированных клеток и плохо сформированный просвет,

Д – анапластическая злокачественная опухоль, не имеет нормальных клеток, а просвет отсутствует.

Злокачественная опухоль (раковая, рак, лат. *cancer* — рак, краб)

- Способна инфильтрировать любые ткани (врастать в них)
- Может прорастать и разрушать прилежащие структуры
- Распространяться на отдаленные участки (метастазировать)
- Может вызвать смерть пациента

Саркома (греч. sar — мясо рыбы)

— злокачественная опухоль из мезенхимальных клеток.

Карцинома — злокачественная опухоль эпителиального происхождения из клеток всех трёх эмбриональных листков (эпителий почечных канальцев — мезодермальное происхождение = карцинома)

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

Характеристика	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Дифференцировка/аноплазия	Высокодифференцированные, структура в ряде случаев повторяет тканевый источник	Частичная утрата дифференцировки с проявлениями анаплазии, структурная атипия
Темпы роста	Прогрессируют обычно медленно, могут остановиться в росте или регрессировать, фигуры митоза редки, отсутствуют патологические митозы	Рост автономный, может быть медленным и быстрым, фигуры митоза многочисленны, встречаются патологические митозы
Локальная инвазия	Обычно представляют собой экспансивно растущее, четко отграниченное новообразование, которое не инвазирует и не прорастает в окружающие нормальные ткани	Имеют локальную инвазию, инфильтрируют прилежащие ткани, иногда внешне выглядят как узел с экспансивным характером роста
Метастазирование	Отсутствует	Частое. Чем больше размер и меньше дифференцировка у первичной опухоли, тем вероятнее наличие метастазов

Темп роста опухоли

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

Хроническое воспаление и опухоли

Патологический процесс	Опухоль	Этиология
Злокачественные опухоли, связанные с инфекционными агентами		
Описторхоз, холангит	Холангиосаркома, карцинома толстой кишки	Печеночная двуустка (<i>Opisthorchis viverrini</i>), желчные кислоты
Хронический холецистит	Рак желчного пузыря	Бактерии, камни в желчном пузыре
Гастрит/язва	Аденокарцинома желудка, MALT-лимфома	<i>Helicobacter pylori</i>
Гепатит	Гепатоцеллюлярная карцинома	Вирусы гепатита В и/или С
Мононуклеоз	В-клеточная неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина	Вирус Эпштейна–Барр
СПИД	Неходжкинская лимфома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши	Вирус иммунодефицита человека, вирус герпеса человека 8-го типа
Остеомиелит	Карцинома в функционирующем свище	Бактериальная инфекция
Воспалительные заболевания органов малого таза, хронический цервицит	Карциномы яичников, шейки матки и анальной области	Гонорея, хламидия, вирус папилломы человека
Хронический цистит	Карциномы мочевого пузыря, печени, прямой кишки	Шистосомоз
Злокачественные опухоли, не связанные с инфекционными агентами		
Асбестоз, силикоз	Мезотелиома, карцинома легкого	Асбестовые волокна, частицы кремния
Бронхит	Карцинома легкого	Кремний, асбест, курение (нитрозоамины, пероксиды)
Цистит, воспаление мочевого пузыря	Карцинома мочевого пузыря	Постоянное использование мочевых катетеров
Гингивит, плоский лишай	Плоскоклеточная карцинома полости рта	
Воспалительные заболевания толстой кишки	Колоректальная карцинома	
Склерозирующий лишай	Плоскоклеточная карцинома вульвы	
Панкреатит		
Хронический	Карцинома поджелудочной железы	Алкоголизм
Наследственная форма	Карцинома поджелудочной железы	Мутации в гене трипсинагена
Рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта	Карцинома пищевода	Кислота желудочного сока
Сиалоаденит	Карцинома слюнной железы	
Синдром Шегрена, тиреоидит Хасимото	MALT-лимфома	

Предопухолевые состояния

Хронический атрофический гастрит, солнечный кератоз кожи, хронический язвенный колит, а также лейкоплакия полости рта, вульвы и пениса обладают достоверной ассоциацией со злокачественными опухолями, поэтому такие состояния называли предопухолевыми состояниями.

Предопухолевая патология увеличивает вероятность развития злокачественных опухолей.

Молекулярные основы канцерогенеза

Основные принципы канцерогенеза

- *нелетальное повреждение генома клетки является ключевым событием канцерогенеза;*
- *опухоль формируется из одной клетки-предшественника, являющейся носителем генетического дефекта с последующей экспансией образовавшегося из нее клона, т.е. опухоли моноклональны;*
- *четыре класса нормальных регуляторных генов — стимулирующие рост **протоонкогены**, ингибирующие рост **гены-супрессоры опухолей**, **гены, регулирующие запрограммированную смерть клетки** (т.е. апоптоз), и **гены, осуществляющие восстановление ДНК**, — являются мишенями при повреждении генома клетки, ведущем к опухолевому росту;*
- *канцерогенез — многоступенчатый процесс как на фенотипическом, так и на генотипическом уровне, развивающийся вследствие накопления множественных мутаций.*

В КАКИХ ГЕНАХ ДОЛЖНЫ ПРОИЗОЙТИ МУТАЦИИ, ЧТОБЫ РАЗВИЛСЯ РАК

- Мутации должны затронуть гены, которые контролируют шесть клеточных процессов.
 - восприимчивость к факторам роста,
 - восприимчивость к факторам подавляющих рост,
 - апоптоз,
 - репликация ДНК,
 - ангиогенез,
 - тканевая инвазия и метастазирование.

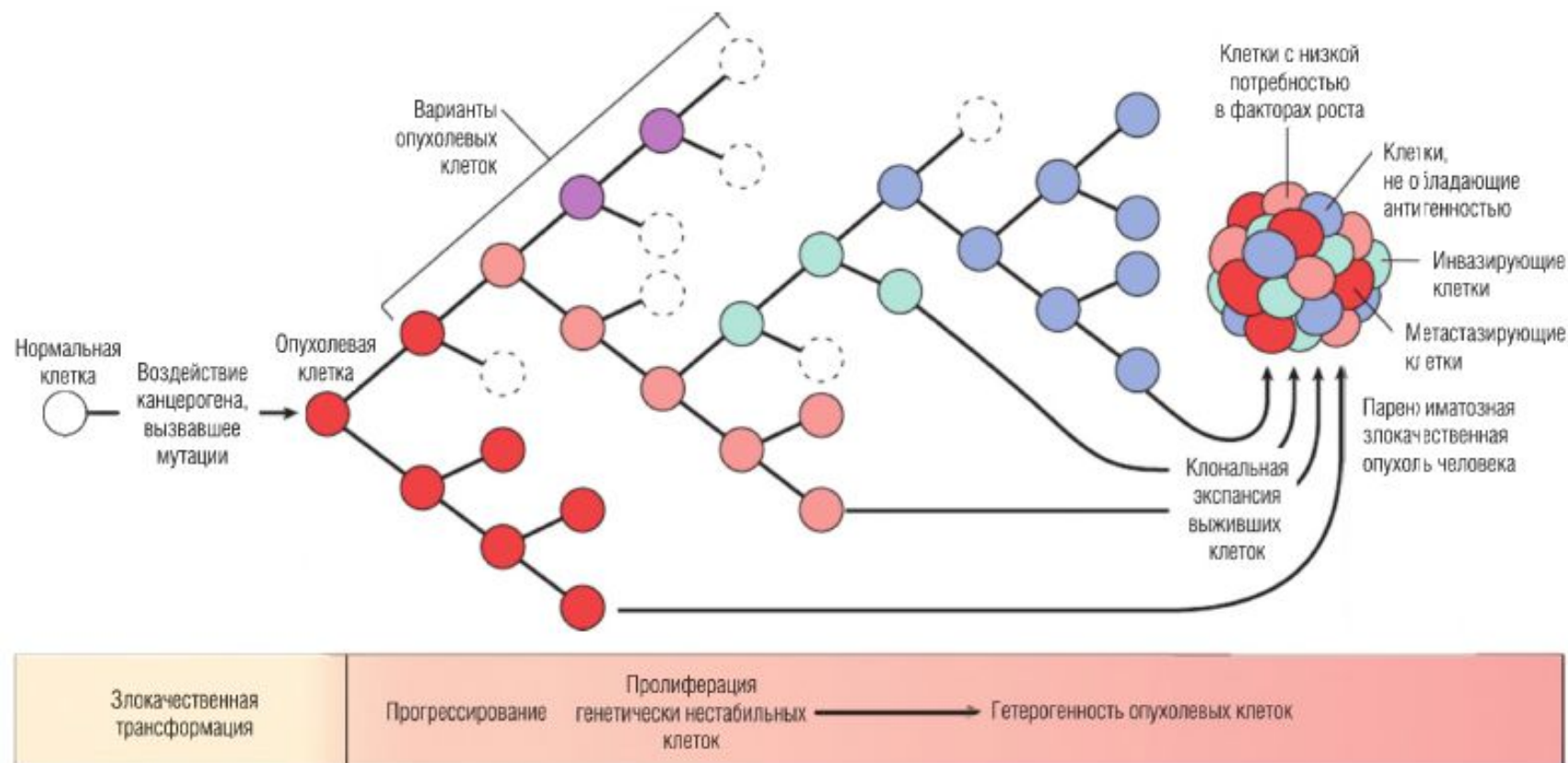


РИС. 7.24 Прогрессирование опухоли и поколение гетерогенности опухолевых клеток. Новые субклоны являются потомками клетки, трансформированной в результате накопления многократных мутаций. В опухоли появляется множество клеток, способных лучше уклоняться от действия механизмов защиты организма-хозяина,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

Основные изменения в физиологии опухолевой клетки:

- 1) **автономность роста.** Опухоль обладает свойством пролиферировать без внешних стимулов, обычно в результате активации клеточных онкогенов;
- 2) **нечувствительность к сигналам, ингибирующим рост.** Опухоль может не отвечать на молекулы, блокирующие рост нормальных клеток, например TGF-Р и ингибиторы циклин-зависимых киназ;
- 3) **уклонение от апоптоза.** Опухолевые клетки обладают резистентностью к апоптозу в результате инактивации *p53* или активации антиапоптоз-ных генов;

Основные изменения в физиологии опухолевой клетки:

4) безграничный потенциал репликации. Опухолевые клетки имеют способность к неограниченной пролиферации, преодолевая клеточное старение и избегая митотической катастрофы;

5) постоянно поддерживаемый ангиогенез. Опухолевые клетки, как и нормальные, не могут расти без доставки к ним питательных веществ и кислорода, а также удаления образующихся метаболитов по сосудам;

Основные изменения в физиологии опухолевой клетки:

6) способность к инвазии и метастазированию. Метастазирование опухолей — основная причина смерти от злокачественных опухолей — инициируется как самой опухолевой клеткой, так и ее микроокружением;

7) 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.

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Атипизм размножения** — бесконтрольное деление опухолевых клеток.
 - 1) **нерегулируемое размножение клеток**
Отсутствие контактного торможения. Оно присуще большинству размножающихся нормальных клеток. Торможение деления клеток при их контакте в норме сочетается с прекращением их движения;
 - 2) **утрата верхнего лимита числа делений клетки - лимит Хайфлика.** Нормальные клетки делятся до определенного максимального предела (у млекопитающих в условиях клеточной культуры — до 30 — 50 делений), после чего они погибают. Опухолевые клетки приобретают способность к бесконечному делению. Это ведет к иммортализации их — «бессмертию» данного вида клеток (но не индивидуального бессмертия отдельной клетки).

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Атипизм дифференцировки** заключается в частичном или полном ингибировании **процесса созревания клеток**. Он резко выражен у злокачественных опухолей и слабо (а иногда отсутствует) — у доброкачественных. Причинами этой разновидности атипизма являются утрата опухолью факторов, стимулирующих дифференцировку ее клеток, или пониженная чувствительность клеток к ним.

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Метаболический и энергетический атипизмы**

- 1) **интенсивный синтез онкобелков**: бесконтрольное деление, утрата лимита деления, иммортализация и др.
- 2) **уменьшение синтеза и содержания гистонов** (белков-супрессоров синтеза ДНК): активация синтеза ДНК- и РНК-матриц.
- 3) **изменение способа ресинтеза АТФ**. В нормальных клетках и тканях в анаэробных условиях усиливается гликолиз. В присутствии кислорода он ингибируется (положительный эффект Пастера). Напротив, в опухолевых клетках интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условий на аэробные не снижается, а сохраняется (отрицательный эффект Пастера). Усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии;
- 4) **феномен субстратных ловушек**: усиленный захват и использование субстратов для энергообразования (глюкозы), для построения цитоплазмы (аминокислот), мембран клеток (холестерина), для защиты от свободных радикалов и стабилизации мембран (например, антиоксиданта — токоферола).
- 5) **снижение содержания в клетках опухолей цАМФ**, оказывающего тормозное влияние на их деление и увеличение цГМФ, стимулирующего пролиферацию клеток.

Проявления атипизма опухолевых клеток

Физико-химический атипизм проявляется **увеличением** содержания в опухолевых клетках **воды, ионов калия** и уменьшением в них кальция и магния. Увеличение содержания воды облегчает диффузию субстратов метаболизма внутрь клеток и его продуктов наружу. Снижение содержания Ca^{2+} уменьшает межклеточную адгезию, а это в свою очередь облегчает «отшнуровывание» клеток от ткани опухоли и движение их в окружающие нормальные ткани при инвазивном росте. Увеличение содержания K^{+} препятствует в определенной мере развитию внутриклеточного ацидоза в связи с усилением гликолиза и накоплением молочной кислоты.

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Функциональный атипизм**
 - а) **снижение**, например, секреции желудочного сока при раке желудка, образования желчи при раке печени и т.д.;
 - б) неадекватное, нецелесообразное **усиление** функций, например повышение синтеза инсулина инсулиномой — опухолью из клеток панкреатических (Лангерганса) островков вызывает гипогликемическое состояние, а в ряде случаев — гипогликемическую кому;
 - в) **извращение** функций, например синтез опухолевыми клетками при раке молочной железы гормона щитовидной железы — кальцитонина; синтез клетками при раке легких некоторых гормонов передней доли гипофиза — АДГ, АКТГ и др.

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Антигенный атипизм** состоит в разнонаправленных изменениях антигенного состава опухолевых клеток — антигенном упрощении или появлении новых антигенов.

Под антигенным упрощением понимают **утрату** опухолевыми клетками антигенов, имеющих в исходных нормальных клетках.

В опухолевых клетках возможно **появление новых** антигенов, отсутствовавших в нормальных (например, эмбрионального антигена — А-фетопротейна в раковых гепатоцитах), или образование новых антигенов. Утрата клетками новообразований органоспецифического антигена и появление в них эмбриональных антигенов (к которым не образуются антитела, так как они воспринимаются иммунной системой как свои) способствуют антигенной маскировке опухолевых клеток и «неузнаваемости» их иммунной системой.

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Морфологический атипизм:** тканевый и клеточный.

Т к а н е в ы й а т и п и з м сам по себе, без клеточного атипизма, характерен только для доброкачественных опухолей.

Заключается он в нарушении нормального соотношения тканевых структур.

Клеточный а т и п и з м в выраженной степени характерен для злокачественных опухолей. Проявляется он полиморфизмом — разной формой и размерами клеток (клеточный полиморфизм) и ядер (ядерный полиморфизм); увеличением ядерно-цитоплазматического отношения; гиперхромией ядер; изменением числа, формы и размеров хромосом (хромосомные аберрации); увеличением количества свободнолежащих в цитоплазме рибосом, участвующих в синтезе белков, увеличением размеров и числа ядрышек в ядрах, увеличением числа митоза, появлением различных по величине и форме митохондрий.

Проявления атипизма опухолевых клеток

- **Атипизм** взаимодействия **клеток** опухоли с организмом заключается в том, что в отличие от нормальных клеток и тканей опухоли не вносят «полезного вклада» в целостную жизнедеятельность организма, а, напротив, часто вызывают нарушения ее. Примерами могут быть иммунодепрессия, которая сочетается со снижением антибластомной резистентности и потенцированием роста опухоли; развитие так называемых эктопических эндокринных синдромов при секреции раковыми клетками гормонов и других биологически активных веществ; лишение организма незаменимых аминокислот, антиоксидантов (токоферола) и др.

Пути метастазирования

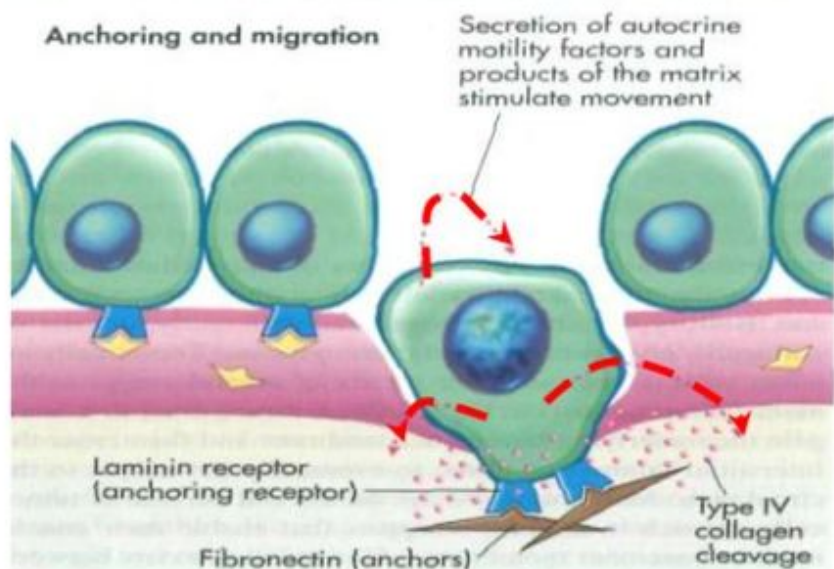
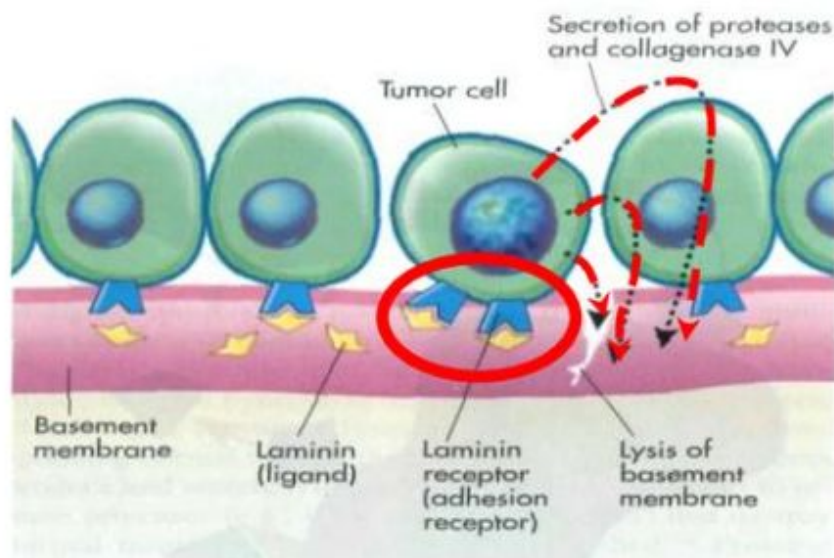
- Лимфогенный - наиболее частый путь метастазирования опухолей, особенно карцином.
- Гематогенный путь наиболее характерен для сарком.
- Тканевой или имплантационный.

Метастазирование осуществляется при врастании опухоли в естественную полость. Наиболее часто имплантация происходит по брюшной полости.

Стадии метастазирования

- 1) и н в а з и и — миграция опухолевых клеток в просвет сосудов.
- 2) к л е т о ч н о й э м б о л и и — перенос током лимфы или крови опухолевых клеток, остановка («заклинивание») их в просвете микрососудов с последующим образованием на их поверхности нитей фибрина, что ведет к превращению клеточного эмбола в клеточный тромбоэмбол, прикрепляющийся к эндотелию. Развитию клеточной эмболии способствует снижение количества и активности Т-киллеров, а также уменьшение неспецифической канцеролитической активности крови и лимфы, заключающейся в их способности в норме лизировать чужеродные клетки, в том числе и опухолевые;
- 3) п р о н и к н о в е н и я опухолевых клеток из клеточного тромбоэмбола через стенку сосудов в окружающие нормальные ткани, размножение их с образованием новых опухолевых узлов. Эта стадия по существу сходна со стадией инвазии, но отличается от нее противоположным направлением движения клеток новообразования: из сосуда в нормальную ткань.

Стадии метастазирования: локальная инвазия; перемещение по лимфатической и кровеносной системе и инвазия в отдаленный орган



Первичная опухоль

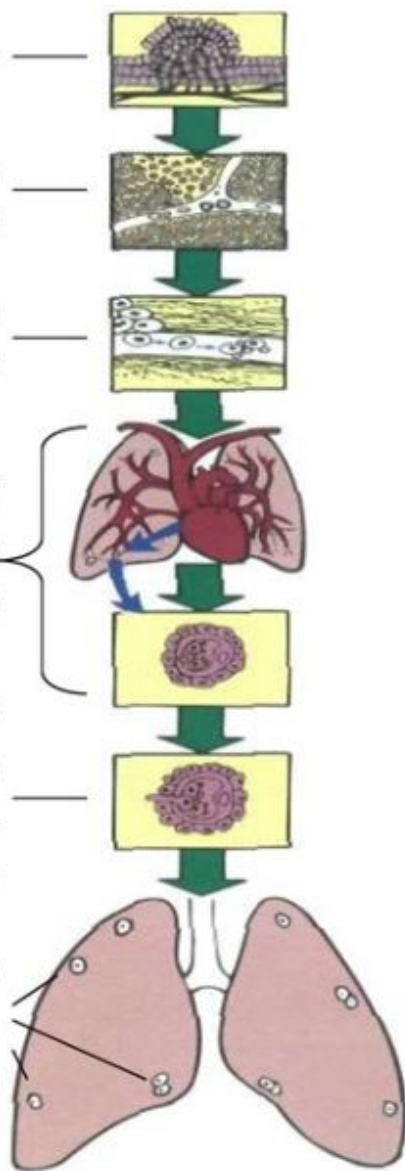
Миграция клетки через
сосуд - интравасация

Распространение по
сосудам

Прикрепление к
внутренней стенке
сосудов

Проникновение через
сосудистую стенку в
паренхиму органа -
экстравазация

Сосудистые ростовые
факторы запускают
рост новых сосудов



- **Рецидивирование** (от лат. *recidivas* — возврат; повторное развитие болезни). Причинами рецидивов являются:
 - а) неполное удаление опухолевых клеток, чему способствует инфильтративный рост новообразования;
 - б) имплантация опухолевых клеток в окружающую нормальную ткань при травматично выполненной операции с нарушением правил асептики;
 - в) предположительно — проникновение нуклеиновых кислот (ДНК онкогенов) в клетки окружающих нормальных тканей. Рецидивированию способствует также иммунодепрессия, возникающая в части случаев после операции.

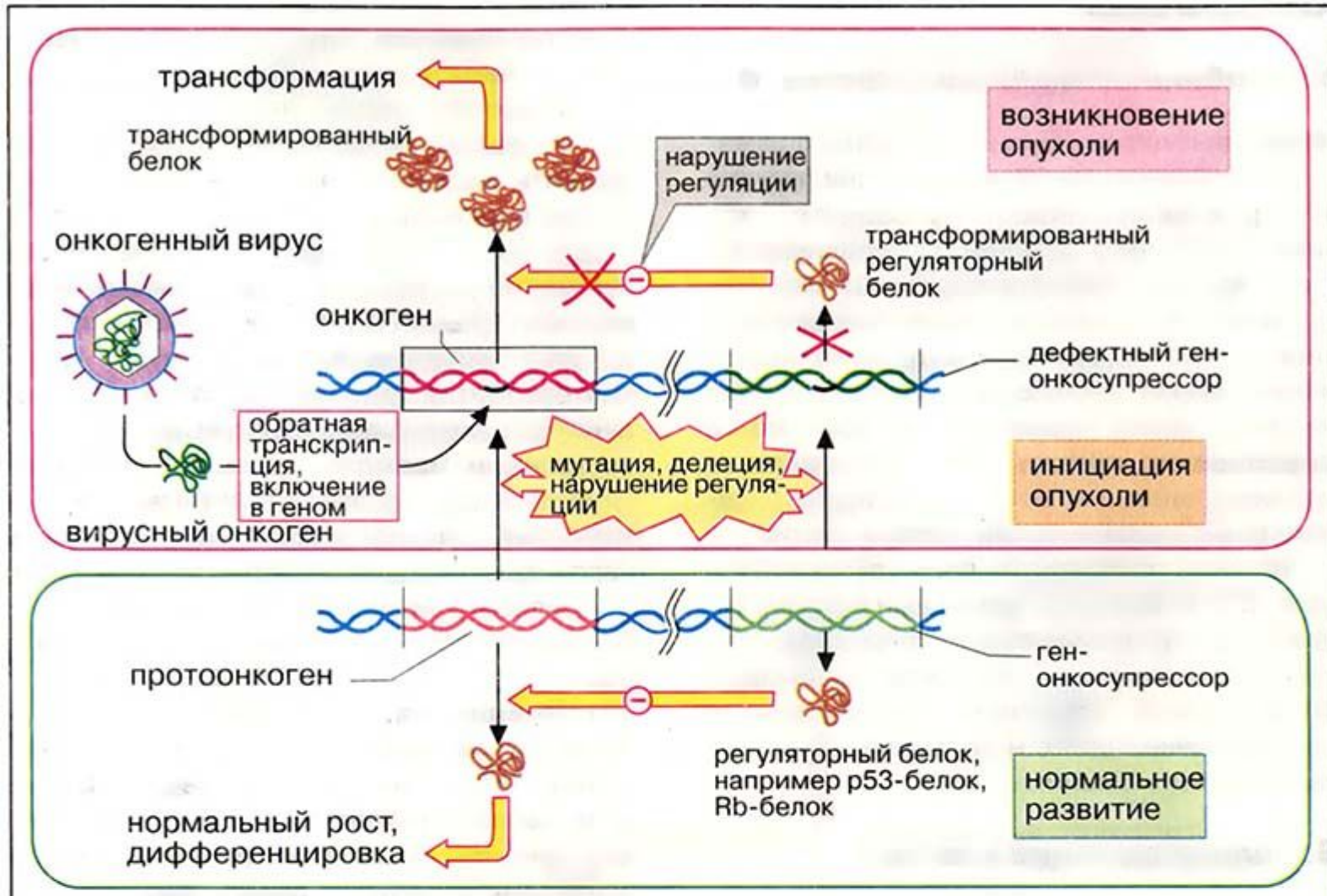


Онкогены

Гены, обеспечивающие автономный рост опухолевых клеток, называют *онкогенами*, а их клеточные предшественники — *протоонкогенами*. Продукты онкогенов — онкопротеины.

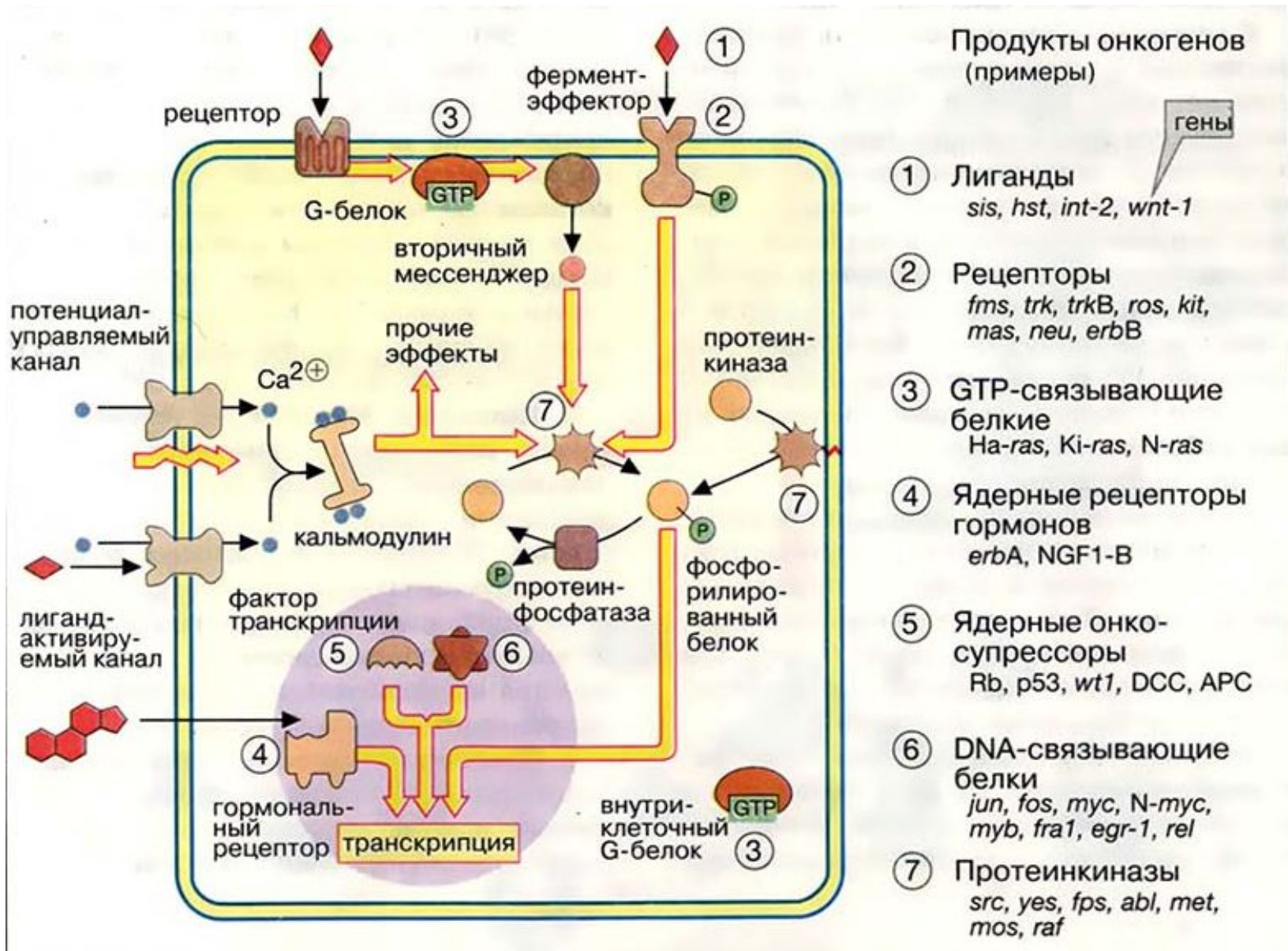
Деятельность онкопротеинов не регулируется факторами роста и др. внешними сигналами, поэтому рост клетки становится бесконтрольным.

Протоонкогены: биологическая роль



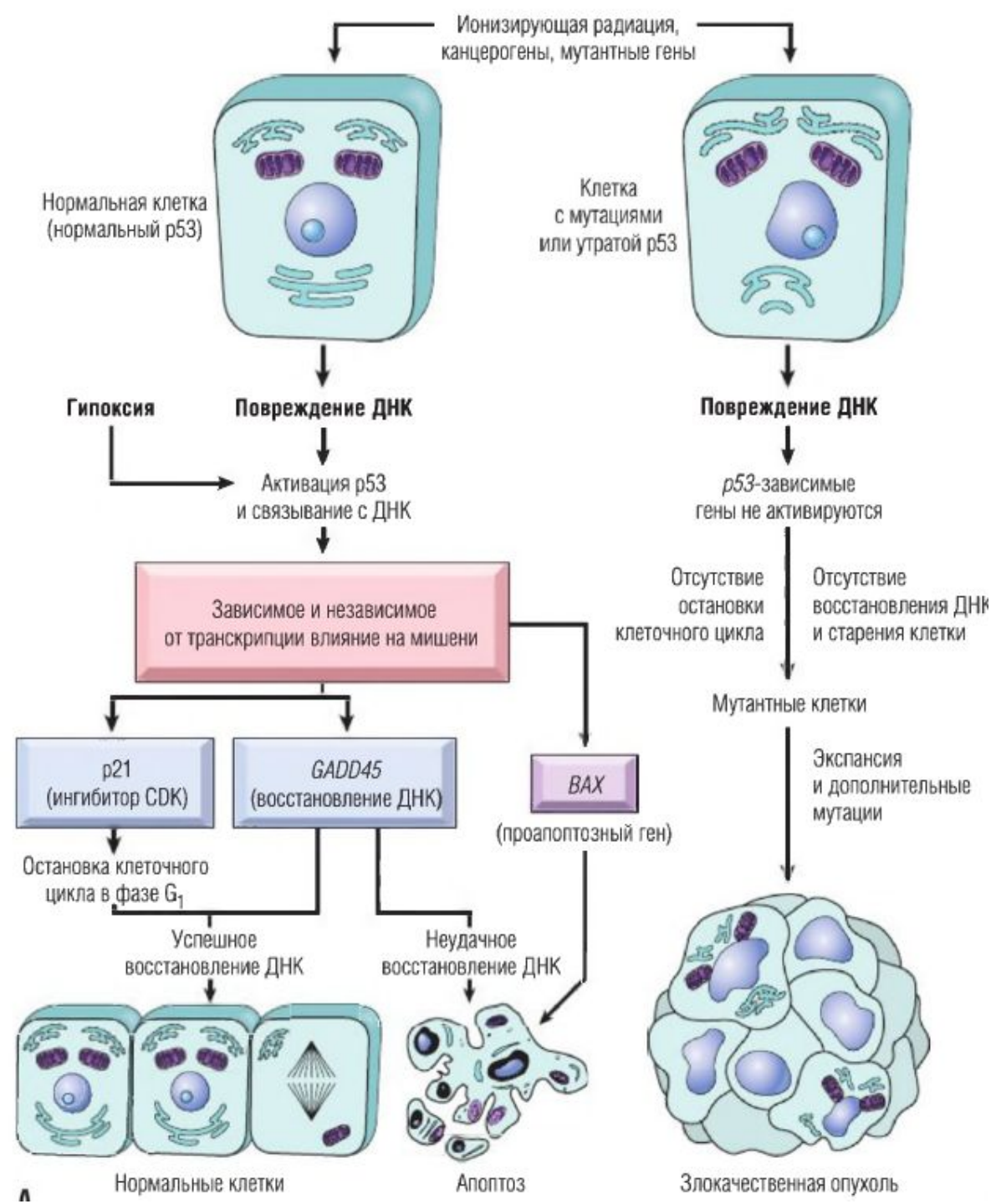
Деятельность протоонкогенов регулируется генами-онкосупрессорами. При мутациях и нарушениях регуляции в этих генах происходит переключение протоонкогена на онкоген, что приводит к **инициации** опухолевого процесса

Продукты онкогенов: биохимические функции



$p53$ – страж генома

Около 80%
точечных мутаций,
обнаруженных в
злокачественных
опухолях человека,
располагаются в
домене $p53$



Онкоген *RAS*

RAS – семейство генов, кодирующих маленькие мембраносвязанные G-белки, функции которых - передача сигнала, регулирование размножения клеток. До 25% опухолей человека содержат мутантный RAS.

Онкоген *RAS*

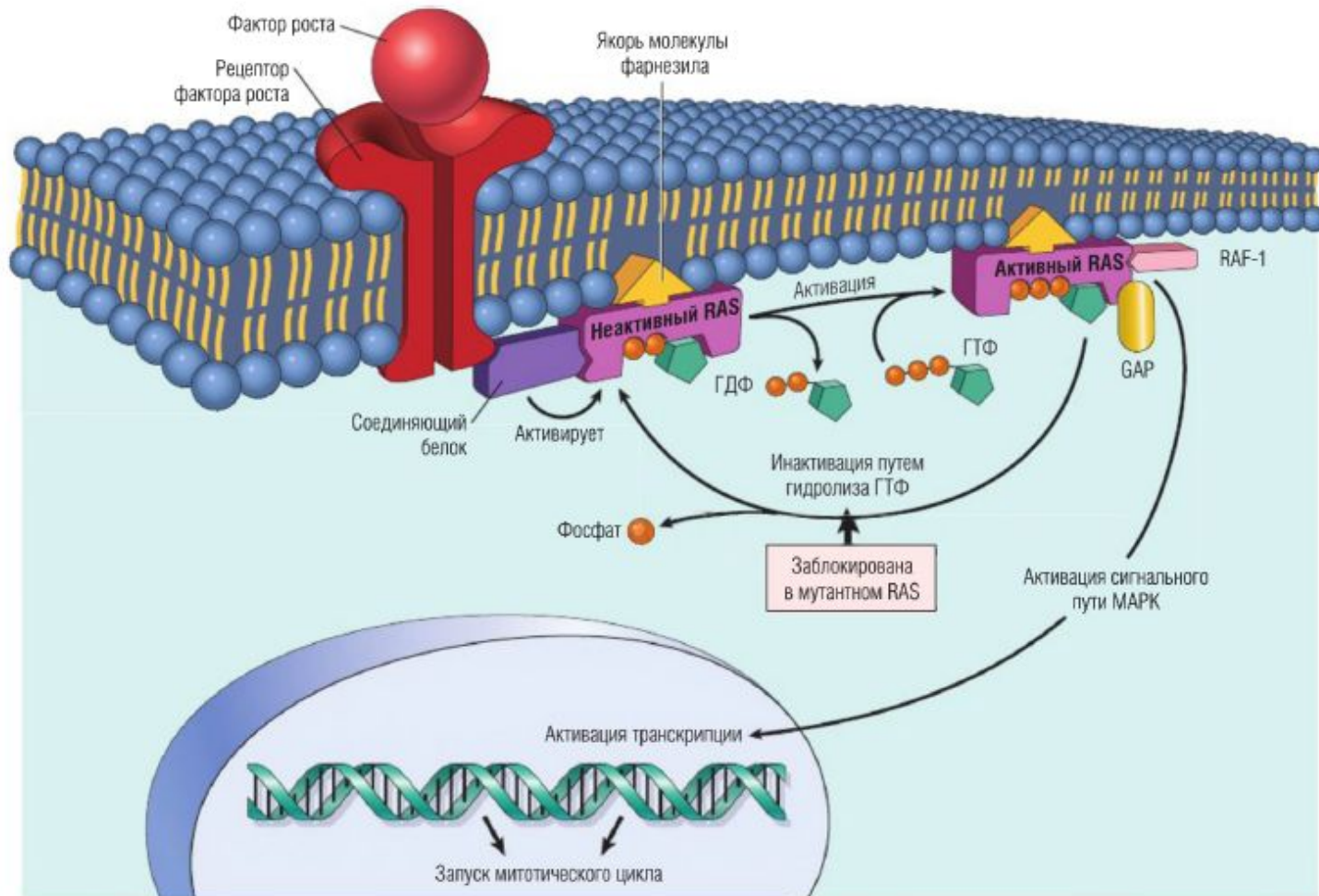
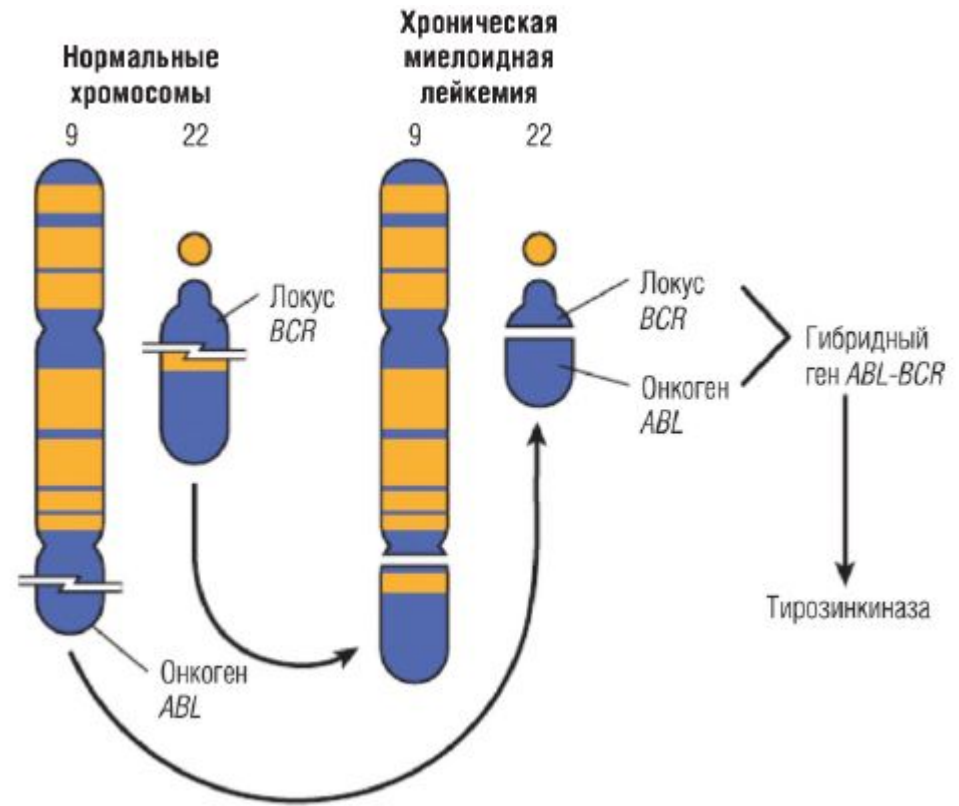


РИС. 7.26 Модель функционирования генов *RAS*. При стимулировании нормальной клетки через рецептор фактора роста неактивный (ГДФ-связанный) белок *RAS* активируется, связываясь с ГТФ. Активированный *RAS* вовлекает онкопротеин *RAF* и стимулирует сигнальный путь *MAPK*, по которому сигнал роста передается 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.

Изменения нерецепторных тирозинкиназ

Тирозинкиназы функционируют в сигнальных путях, регулируют рост клеток. При их чрезмерном синтезе происходит нерегулируемый клеточный рост.



Ядерные онкогены

В семейство ядерных онкогенов входят гены *jun*, *fos*, *myc*, *myb* и *erb A*. Онкопротеины, образующиеся при экспрессии этих генов, связываются со специфическими последовательностями на ДНК и функционируют как транскрипционные факторы.

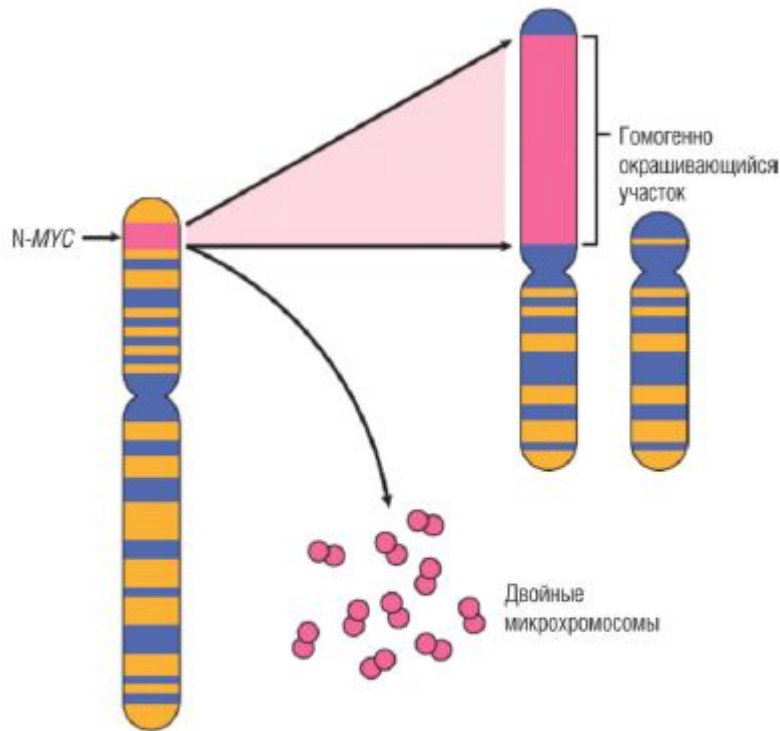
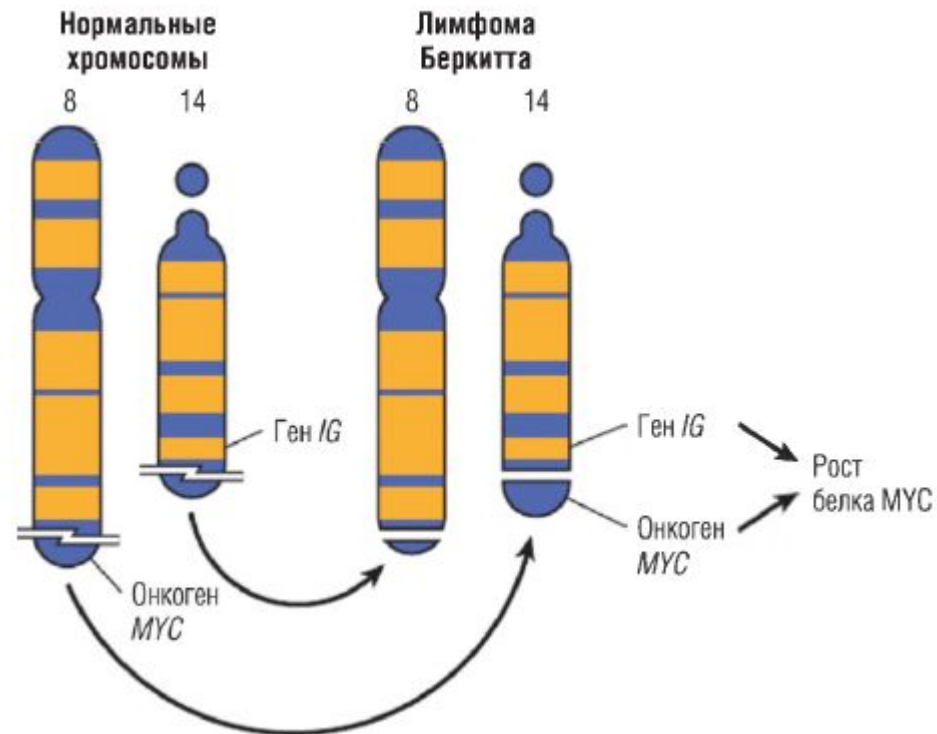


РИС. 7.28 Амплификация N-MYC в нейробластоме человека. Ген N-MYC в норме локализуется на хромосоме 2p, при амплификации выявляется как добавочные двойные микрохромосомы или гомогенно окрашивающийся участок хромосомы, с которой он интегрировался. Интеграция обычно происходит с аутосомами 4, 9 или 13 [Brodeur GM: Molecular correlates of



Циклины и циклин-зависимые киназы

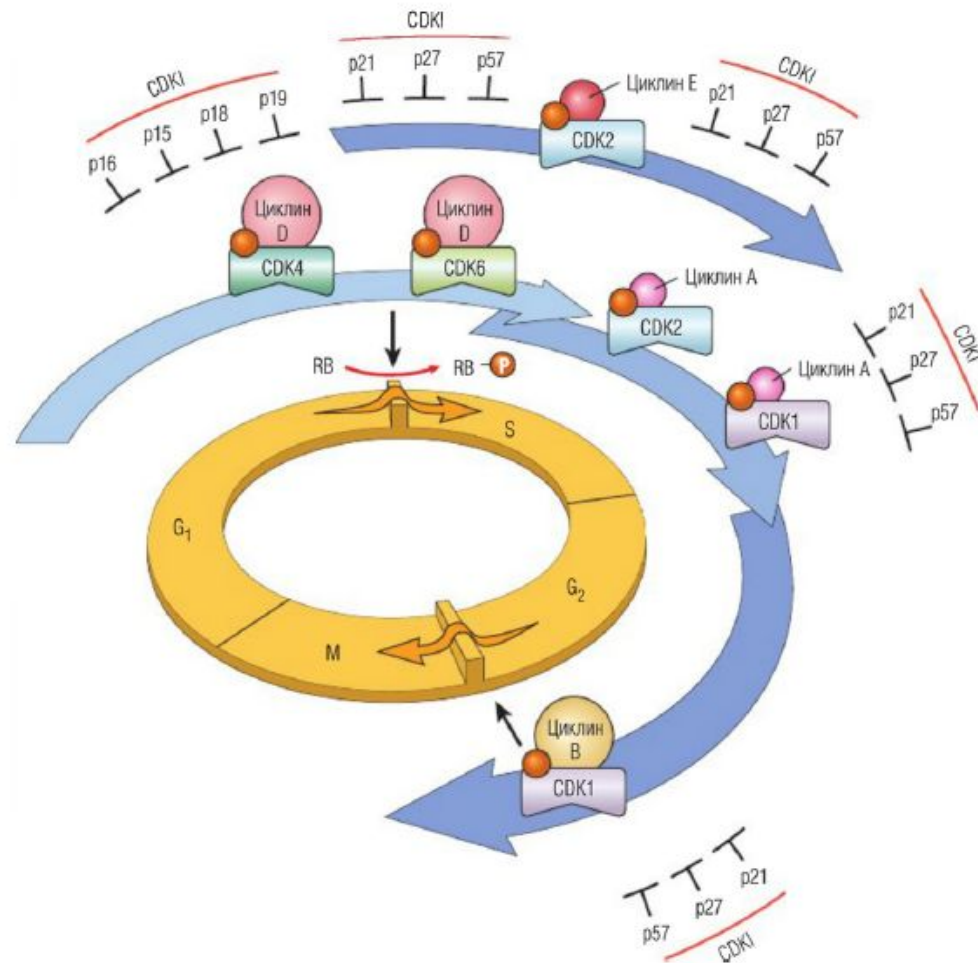


РИС. 7.29 Схема участия циклинов, CDK и CKI в регулировании митотического цикла клетки. Голубые стрелки представляют фазы клеточного цикла, во время которых определенные комплексы циклин-CDK являются активными. Комплексы циклин D-CDK4, циклин D-CDK6 и циклин E-CDK2 регулируют переход из фазы G₁ в фазу 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 (CKI) 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 CKI (p21, p27 и p57) может заблокировать все CDK. CDK — циклин-зависимые киназы.

Химический канцерогенез

Проканцерогены сами по себе не вызывают опухоль. Но трансформируются в организме в **истинные (конечные) канцерогены**.

Конечные канцерогены – алкилирующие вещества, эпоксиды, свободнорадикальные формы ряда веществ.

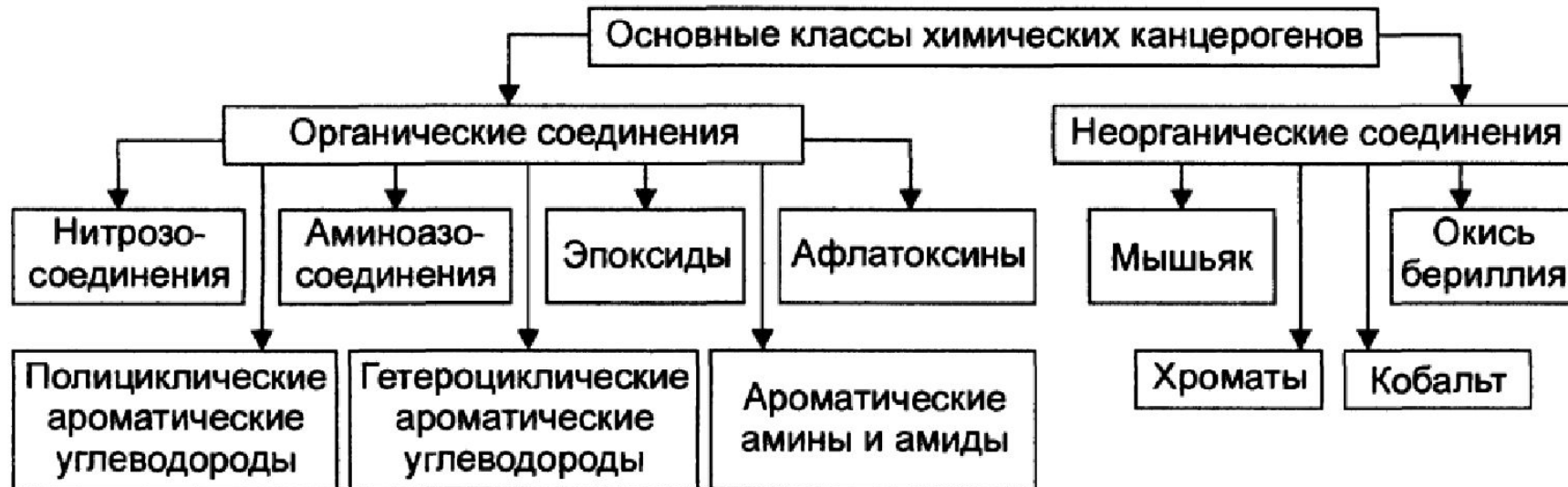
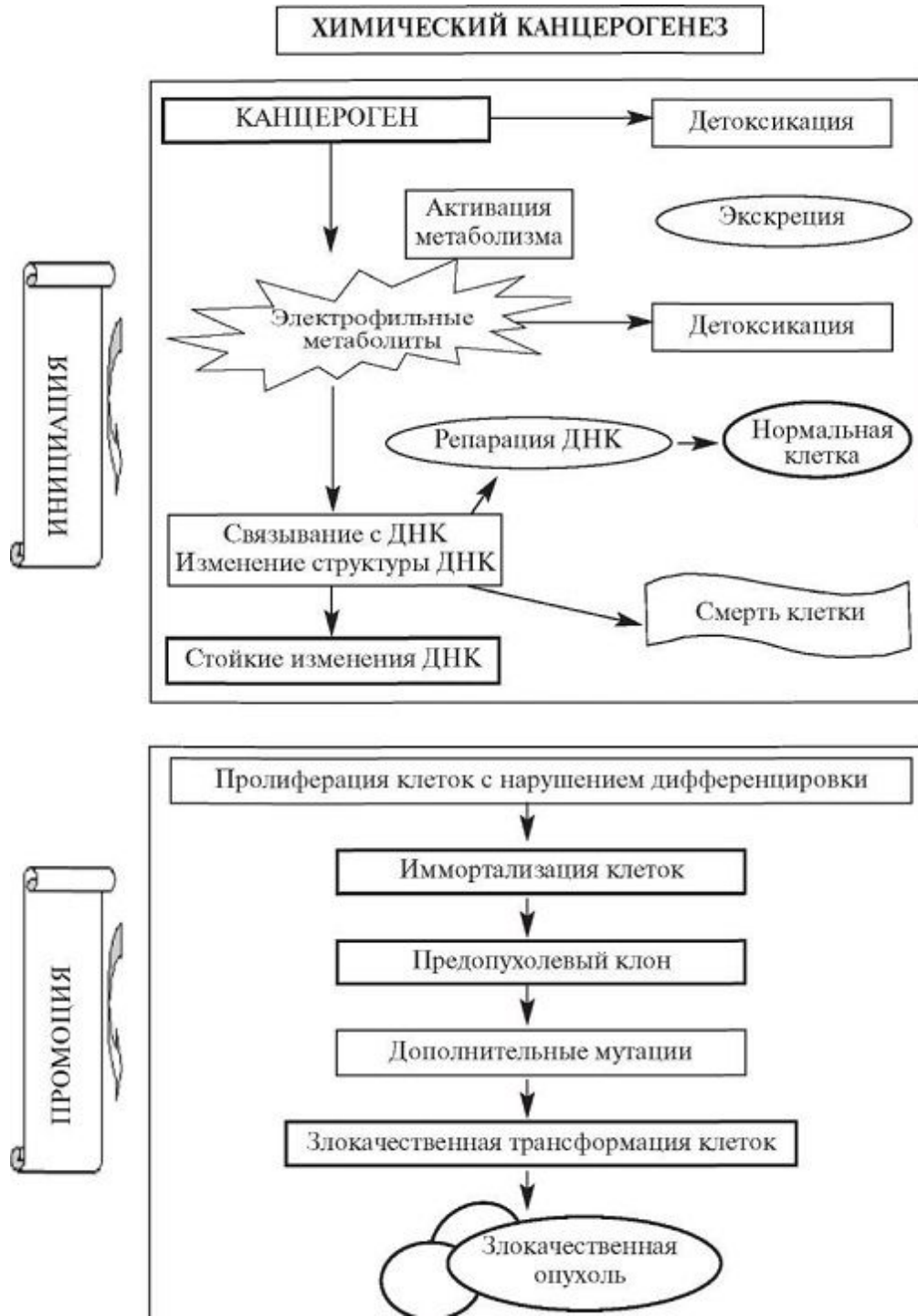


Рис. 17-1. Основные классы химических канцерогенов.

Инициаторы – высокореактивные электрофильные вещества, их мишени ДНК, РНК и белки. Вызывают нелетальные повреждения ДНК, поэтому измененная клетка не погибает, а передает поврежденную ДНК дочерним клеткам.

Промоторы – не канцерогены, но они способны усилить канцерогенность и вызывают пролиферацию инициированных (мутантных) клеток. В ходе пролиферации предопухолевый клон накапливает ещё больше мутаций. Промоторами могут быть гормоны, фенолы, лекарственные средства.



Химические канцерогены

Генотоксические: прямые и непрямые.

Негенотоксические обычно выступают промоторами (пестициды, гормоны).

Способны вызвать оксидативный стресс, цитотоксичность с митогенным эффектом, тормозят апоптоз, нарушают межклеточные щелевые контакты.

Генотоксические химические канцерогены

- Прямые канцерогены – химические агенты, которым для реализации канцерогенного эффекта не нужно метаболическое преобразование (алкилирующие агенты)
- Непрямые канцерогены – химические агенты, для реализации канцерогенного эффекта которых необходимо метаболическое преобразование в окончательное канцерогенное вещество (полициклические углеводороды: сигаретный дым, жареное и копченое мясо; ароматические амины: анилиновые красители).

Молекулярные мишени химических канцерогенов

- Основная мишень – ДНК
- Обычно мутации происходят в онкогенах и генах-супрессорах опухолей (*RAS*, *p53*)

Вирусный канцерогенез

ДНК-вирусы (внедряются в ДНК клетки)

- Вирус Эпштейна-Барр (лимфомы)
- Вирусы гепатита В, С (гепатокарциномы)
- Вирус папилломы человека (типы 16, 18 – плоскоклеточная карцинома шейки матки и аногенитальной области, типы 6, 11 – остроконечные бородавки с небольшим злокачественным потенциалом, типы 19, 22 – доброкачественные кондиломы, бородавки)

РНК-вирусы (создают ДНК-копию и внедряются в ДНК)

- Ретровирусы

Этапы вирусного канцерогенеза

Проникновение онкогенного вируса в клетку



Включение вирусного онкогена в геном клетки



Экспрессия онкогена



Преобразование клетки в опухолевую



Образование опухолевого узла

H. pylori

Причина развития аденокарцином и лимфом желудка
(3% инфицированных)

H. pylori на фоне хронического воспаления усиливает
пролиферацию клеток



воспаление

Продукция генотоксических веществ (АФК)

CagA – ген цитотоксичности *H. pylori*

Радиационный канцерогенез

- 1) УФ лучи
- 2) Ионизирующее излучение

Ультрафиолетовые лучи

Степень риска зависит от типа УФ-лучей, интенсивности и длительности экспозиции, от количества меланина.

Три вида УФ лучей в зависимости от длины волны:

- 1) УФ-А (320-400 нм)
- 2) **УФ-В (280-320 нм)** — рак кожи
- 3) УФ-С (200-280 нм)

Ионизирующая радиация

Все виды электромагнитного излучения оказывают канцерогенное действие.

Наиболее часто развиваются:

- 1) Острая и хроническая миелоидная лейкемия
- 2) Рак щитовидной железы
- 3) Рак молочной железы
- 4) Рак лёгкого
- 5) Рак слюнных желез

Антибластомная резистентность организма

- Наличие причины опухолей и даже включение механизмов канцерогенеза сами по себе еще недостаточны для возникновения и развития опухолей. Для этого необходимо снижение антибластомной резистентности. Без этого условия, как правило, невозможно развитие опухоли. Под антибластомной резистентностью (от лат. *Resistentia* — противодействие, сопротивление) понимают устойчивость организма к возникновению и развитию опухолей.

Антибластомная резистентность организма

Механизмы антибластомной резистентности:

1. Антиканцерогенные
2. Антитрансформационные
3. Антицеллюлярные

Антиканцерогенные механизмы

Против химических канцерогенов:

- 1) реакции инактивации канцерогенов (окислительно-восстановительные и конъюгационные)
- 2) элиминация экзо- и эндогенных канцерогенных агентов из организма в составе желчи, кала, мочи;
- 3) пиноцитоз и фагоцитоз канцерогенных агентов, сопровождающиеся их обезвреживанием;
- 4) образование антител против канцерогенов как гаптенов;
- 5) ингибирование свободных радикалов антиоксидантами.

Антиканцерогенные механизмы

Против биологических этиологических факторов:

- 1) ингибирование онкогенных вирусов интерферонами;
- 2) нейтрализация онкогенных вирусов специфическими антителами.

Антиканцерогенные механизмы

Против физических канцерогенных факторов:
реакции торможения образования и инактивации свободных радикалов (антирадикальные реакции) и перекисей — липидных и водорода (антиперекисные реакции). Антирадикальные и антиперекисные реакции обеспечиваются витамином Е, селеном, глутатион-дисульфидной системой (состоящей из восстановленного и окисленного глутатиона), глутатион-пероксидазой.

Антитрансформационные механизмы

- 1) антимутационные механизмы, являющиеся функцией клеточных ферментных систем репарации ДНК, устраняющих повреждения, ошибки ДНК (генов) и поддерживающих благодаря этому генный гомеостаз;
- 2) антионкогенные механизмы, являющиеся функцией специальных клеточных генов — антагонистов онкогенов и поэтому названные **антионкогенами**. Действие их сводится к подавлению размножения клеток и стимуляции их дифференцировки. О наличии антионкогенов в нормальных клетках свидетельствуют опыты группы Э.Станбридж и сотрудников. Они ввели нормальную хромосому (11-я пара из клетки человека) в клетку опухоли Вильямса. В результате опухолевые клетки подвергались трансформации в нормальные клетки.

Антицеллюлярные механизмы

- Эти механизмы включаются с момента образования первых бластомных клеток. Они направлены на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток и опухолей в целом.
- Факторами, инициирующими включение антицеллюлярных механизмов, являются антигенная и клеточная чужеродность опухолей. Выделяют две группы антицеллюлярных механизмов: иммуногенные и неиммуногенные.

Противоопухолевая защита организма и почему она бывает неэффективной

Две линии противоопухолевой защиты.

- Первая линия защиты направлена на защиту генома клетки. Эту линию защиты составляют caretaker гены, или по-русски гены-смотрители.
 - Гены-смотрители кодируют белки, которые исправляют ошибки, возникающие при репликации ДНК или в результате мутаций.
 - Сами гены-смотрители могут стать объектом мутации. Мутации генов-смотрителей увеличивают уязвимость клеток к ультрафиолету и развитию рака кожи.
- Вторая линия защиты активируется, когда не срабатывает первая и образуются опухолевые клетки. Это - иммунная линия защиты.

Противоопухолевый иммунитет

Теория иммунного надзора подразумевает, что нормальная функция иммунной системы заключается в распознавании и разрушении опухолевых клеток.

Это подтверждается:

- развитием лимфоидных инфильтратов вокруг опухолевой ткани и в дренирующих лимфоузлах;
- увеличением частоты злокачественных опухолей у больных с иммунодефицитом.

Противоопухолевые эффекторные механизмы

Клеточный иммунитет — доминирующий механизм противоопухолевой защиты в естественных условиях.

Эффекторные клетки иммунной системы:

- Цитотоксические Т-лимфоциты (выполняют защитную функцию при неоплазиях, ассоциированных с вирусами)
- Естественные клетки-киллеры (способны разрушать опухолевые клетки, обеспечивают первую линию защиты)
- Макрофаги (оказывают цитотоксические эффекты на опухолевые клетки)

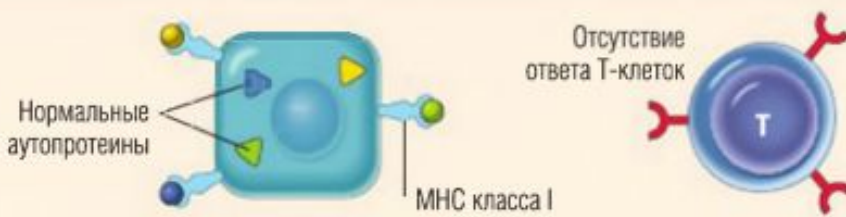
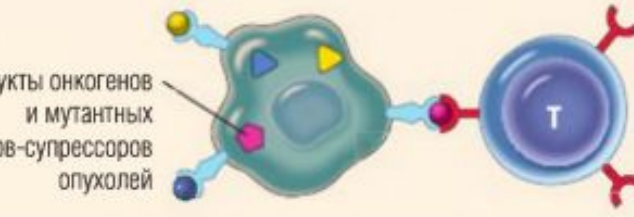
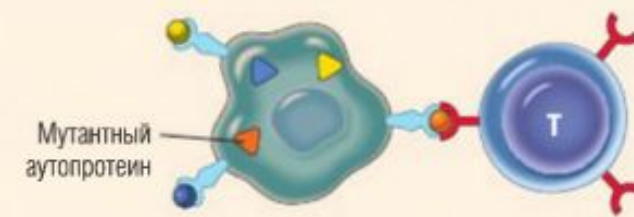
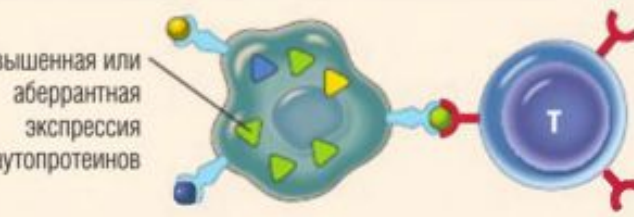
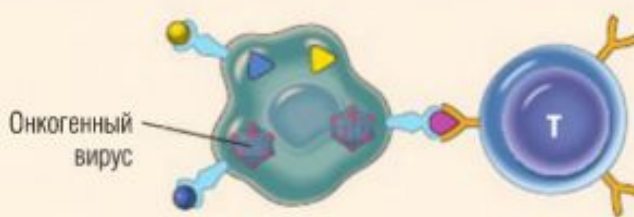
Нормальные клетки организма-хозяина с множеством МНС-ассоциированных антигенов	 Нормальные аутопротеины МНС класса I Отсутствие ответа T-клеток	
Опухолевые клетки, экспрессирующие различные типы опухолевых антигенов	 Продукты онкогенов и мутантных генов-супрессоров опухоли Цитотоксические T-лимфоциты CD8+	Продукты онкогенов: мутантный RAS, химерный белок BCR-ABL. Продукты генов-супрессоров опухолей: мутантный белок p53
	 Мутантный аутопротеин	Различные мутантные белки в экспериментальных опухолях, индуцированных канцерогенами или радиацией; различные мутантные белки в меланомах
	 Повышенная или aberrантная экспрессия аутопротеинов Цитотоксические T-лимфоциты CD8+	Высокая экспрессия: тирозиназы, gp100, MART в меланомах. Аберрантная экспрессия раково-тестикулярных антигенов (MAGE, BAGE)
	 Онкогенный вирус Антиген-специфические T-лимфоциты CD8+	Белки EB и E7 вируса папилломы человека при карциноме шейки матки; белки EBNA при EBV-индуцированной лимфоме

РИС. 7.45 Опухолевые антигены, распознаваемые цитотоксическими T-лимфоцитами CD8+. EBV — вирус Эпштейна–Барр; МНС — главный комплекс гистосовместимости [Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003].

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА

Противоопухолевая иммунная защита основана на том что, на поверхности раковых клеток содержатся специфические антигены, *tumor-specific antigens*, или сокращенно **TSA**.

TSA распознаются иммунной системой организма.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА

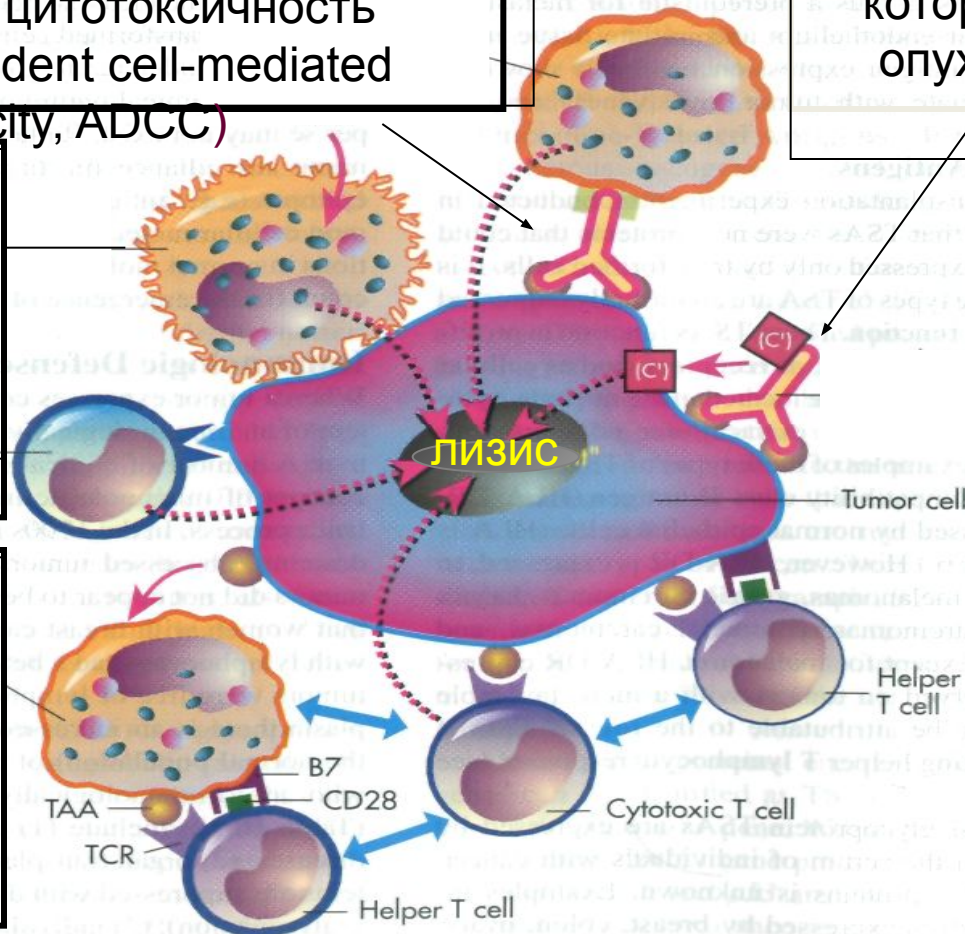
1. TSA-специфичные антитела могут ограничивать опухолевый рост

Зависимая от антител клеточно-опосредуемая цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

Активация комплимента, который уничтожает опухолевую клетку

2. Макрофаги и киллеры, могут непосредственно убивать опухолевые клетки

3. TSA презентация и образование TSA-специфических цитотоксических Т клеток



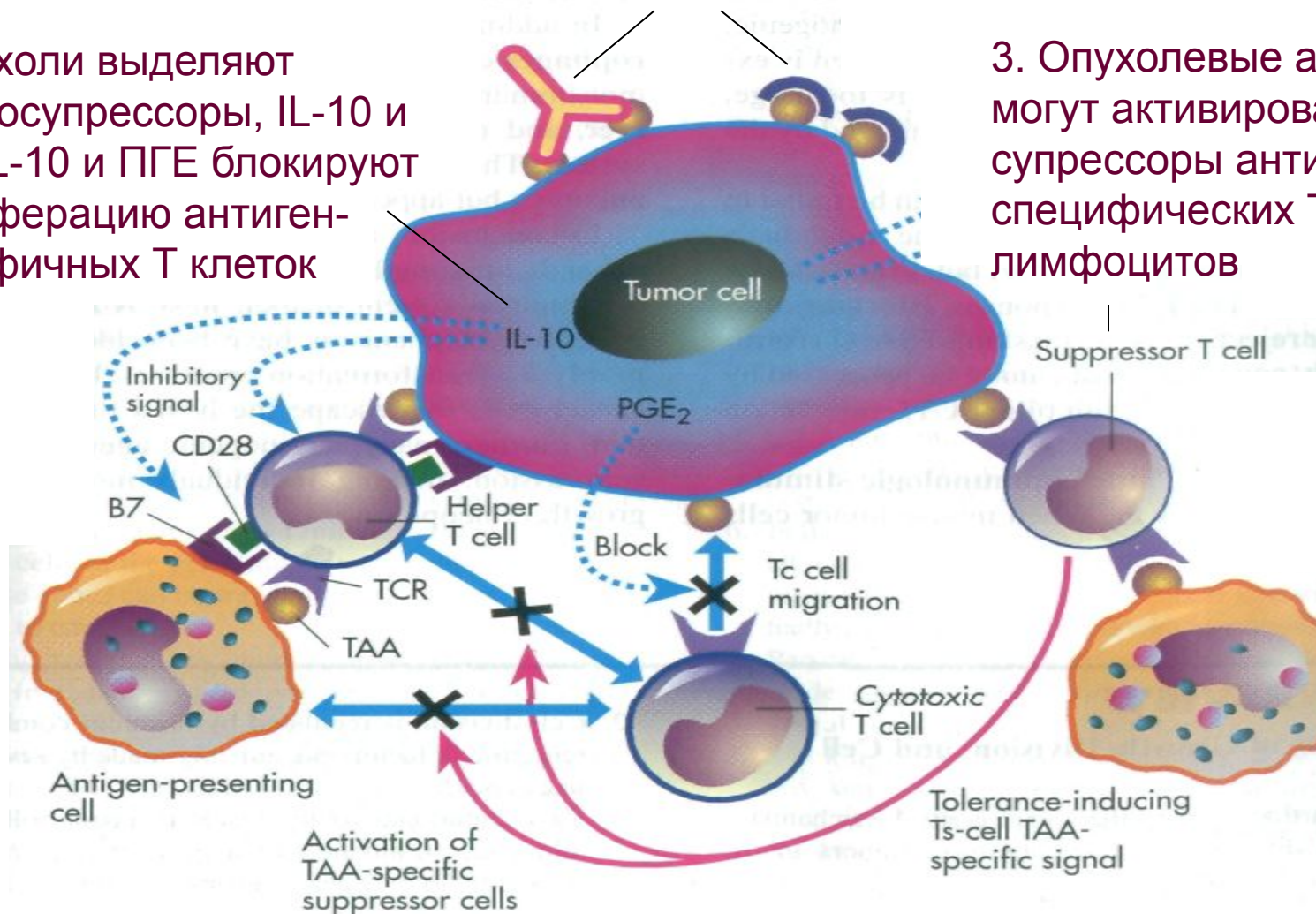
факторы
неиммунной
защиты учебник
Новицкого, с. 401
и Литвицкого, с.
617

Уклонение раковых клеток от иммунобиологического надзора

1. Опухолевые клетки - маскируют свои антигены, делая их недоступными для иммунной системой

2. Опухоли выделяют иммуносупрессоры, IL-10 и ПГЕ. IL-10 и ПГЕ блокируют пролиферацию антиген-специфических Т клеток

3. Опухолевые антигены могут активировать супрессоры антиген-специфических Т лимфоцитов



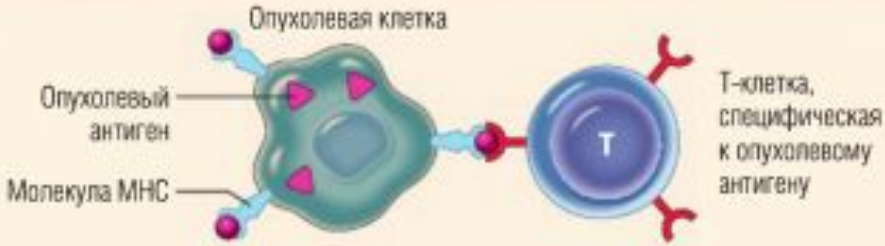
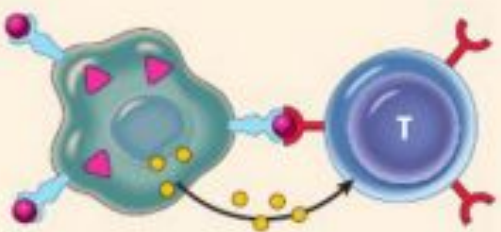
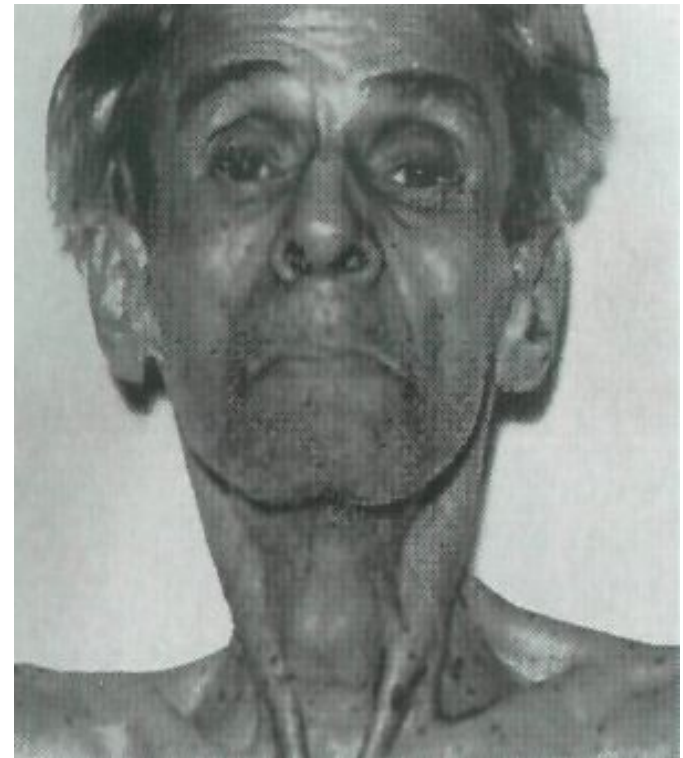
Противоопухолевый иммунитет	 Опухолевая клетка Опухолевый антиген Молекула МНС Т-клетка, специфическая к опухолевому антигену	Т-клетки распознают опухолевый антиген, что приводит к активации Т-клеток
Уклонение опухоли от иммунной защиты	Нарушение продукции опухолевого антигена  Опухолевая клетка без антигенов	Т-клетки не распознают опухоль
	Мутации в МНС-генах или генах, участвующих в процессинге антигена  Опухолевые клетки, не содержащие МНС класса I	Т-клетки не распознают опухоль
	Продукция иммуносупрессивных белков  Иммуносупрессивные цитокины (например, TGF-β)	Подавление активации Т-клеток

РИС. 7.46 Механизмы уклонения опухолей от иммунной защиты. МНС — главный комплекс гистосовместимости; TGF — трансформирующий фактор роста [Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003].

Клинические проявления патогенного действия опухоли на организм

- Патогенное действие опухоли проявляется в следующих клинических симптомах и синдромах
— боль, кахексия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и инфекциям.
- Кахексия является основной причиной смерти больных.



СИНДРОМ КАХЕКСИИ

- Изменение белкового, липидного, углеводного обмена
- Астения (значительная слабость)
- Анорексия (потеря аппетита)
- Плохая работоспособность
- Раннее насыщение
- Изменение вкуса
- Потеря веса
- Анемия

- **Кахексия** (от греч. kakos — плохой, дурной + hexis — состояние) — синдром истощения и общей слабости организма. К кахексии приводят:
 - 1) **нарушение нейро-эндокринной регуляции обмена веществ;**
 - 2) **усиление образования АТФ за счет гликолиза, что повышает расход субстратов энергообразования;**
 - 3) ингибирование липопротеинлипазы, катализирующей накопление липидов в организме;
 - 4) снижение синтеза РНК, обеспечивающих синтез белков и дифференцировку адипоцитов;
 - 5) предположительно образование особого белка «кахектина». Показана идентичность кахектина и фактора некроза опухолей;
 - 6) снижение синтеза фермента каталазы, что способствует накоплению избытка продуктов свободнорадикального перекисного окисления;
 - 7) **сопутствующие опухоли осложнения: боль, кровотечение, нарушение функций гастроинтестинальной системы; феномен улавливания опухолью субстратов из крови.**

Паранеопластические синдромы

У 10% пациентов со злокачественными опухолями наблюдаются симптомокомплексы, развитие которых невозможно объяснить локальным или отдаленным распространением опухоли, а также выработкой гормонов, обусловленной гистогенезом опухоли.

Эти симптомокомплексы называют паранеопластическими синдромами

Паранеопластические синдромы важно диагностировать по следующим причинам:

- могут быть ранней манифестацией бессимптомной опухоли;
- обуславливают существенные клинические проблемы, а также могут стать причиной смерти пациентов со злокачественными опухолями;
- нередко имитируют метастатическую стадию злокачественных опухолей, что приводит к назначению ошибочного лечения.

Эндокринопатии – частый паранеопластический синдром. Результат секреции гормонов или подобных им веществ опухолевыми клетками. Часто гиперкальциемия (разрушение костной ткани при опухолях).

Акантокератодермия - появление на коже серо-черных бородавчатых гиперкератотических бляшек. В 50% случаев ассоциируется с некоторыми видами злокачественных опухолей, особенно у взрослых после 40 лет. Иногда поражения кожи возникают до обнаружения злокачественных опухолей.

Нейромышечная патология – появление антител к нервным клеткам при разных злокачественных опухолях, патогенез до конца не изучен.

Сосудистая и гематологическая патология (анемии, лейкопении, тромбоцитопатии). Мигрирующие тромбофлебиты (синдром Труссо) наиболее характерны для карцином внутренних органов — чаще всего поджелудочной железы и легкого