

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТОЧНОГО РОСТА

Клеточный цикл и его регуляция

G₀

G₁

S

G₂

интерфаза

M

профаза

метафаза

анафаза

телофаза

ЦИТОКИНЕЗ



mitosis[1].swf



Βδευέ άεγ Ιεòιç.Ink

клетка **делится** на **две**
дочерние клетки

характеризуется **экспрессией генов** и
синтезом белков. Клетка становится
способной к росту и производству
всех белков, необходимых для
синтеза **ДНК**



клетка снова становится способной к **росту** и
синтезу протеинов (они необходимы для
второй клетки) – **начальная стадия**
способности к делению

клетка **реплицирует** свою
ДНК и после этого имеет **два**
набора **ДНК**

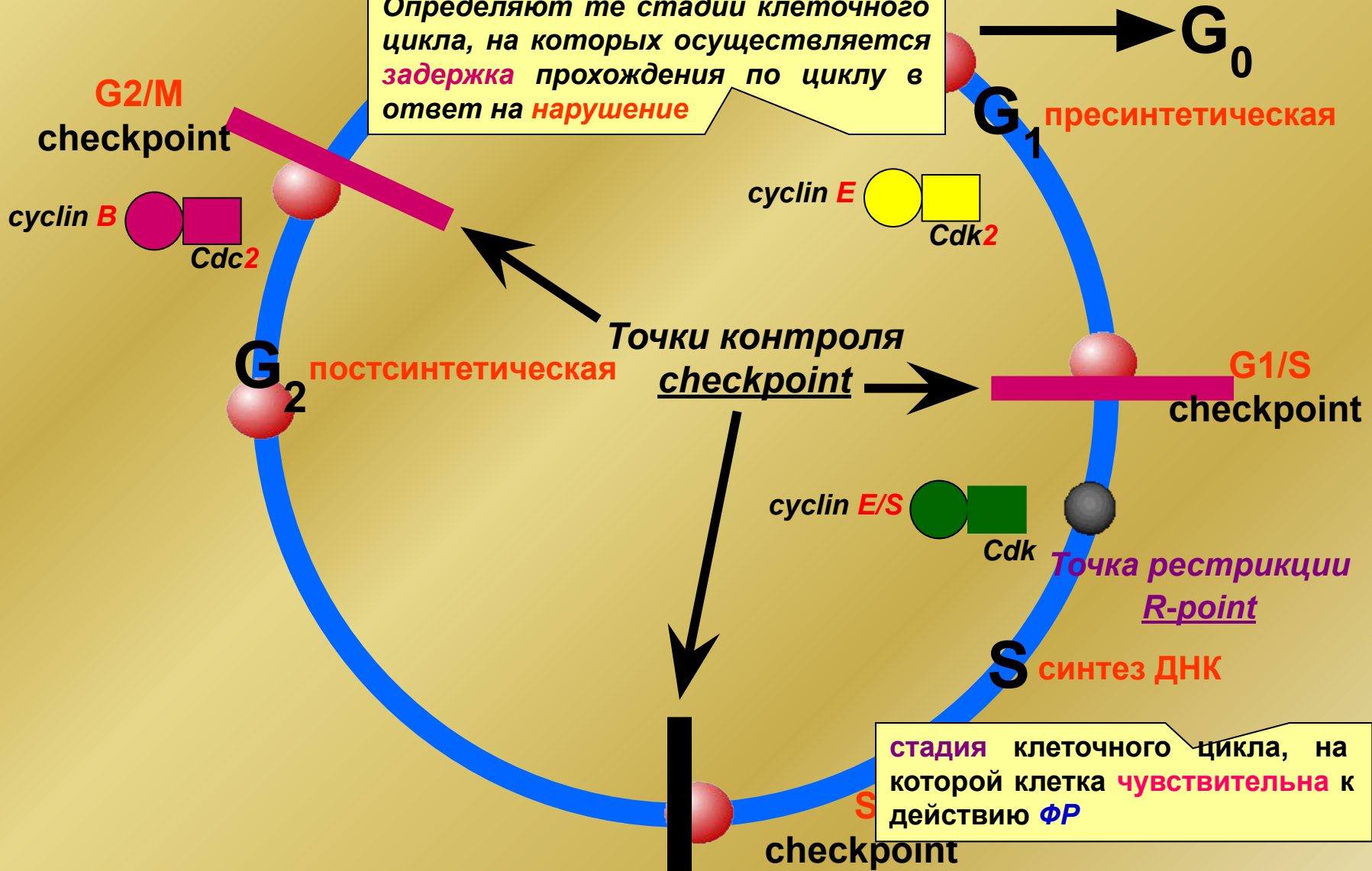
прохождение цикла обеспечивается **последовательной сменой** активированных ***cyclin-зависимых киназ***, для активации которых необходимо присутствие соответствующей **активаторной** субъединицы - **циклина**

cyclin+Cdk фосфорилируют регуляторные белки, контролирующие протекание данной фазы клеточного цикла. Обратимое **фосфорилирование** / **дефосфорилирование** регуляторных белков - **основа регуляции** клеточного цикла

проверка **завершенности** репликации **ДНК**

системы передачи внутриклеточных сигналов, с помощью которых клетка **контролирует** завершение одних событий цикла и готовность **инициировать** следующие. Определяют те **стадии** клеточного цикла, на которых осуществляется **задержка** прохождения по циклу в ответ на **нарушение**

проверка **целостности** **ДНК** и **готовности** к репликации



стадия клеточного цикла, на которой клетка **чувствительна** к действию **ФР**

В регуляции **активности checkpoint** задействованы три группы **генов**, кодирующих:

- 1) **белки-сенсоры**, которые **контролируют** завершение событий клеточного цикла
- 2) **сигналы**, посылаемые этими сенсорами
- 3) **эффекторы** - ответные элементы, которые принимают сигналы и осуществляют **задержку** движения клеток по циклу

Checkpoint репликации ДНК – это переход из **S/G2** и/или поздняя часть **G2**, блокирует переход в **M** фазу. **G2** очень короткая, если репликация **ДНК** не завершена **G2** фаза удлинится

В этой точке включаются **механизмы, реагирующие** на **повреждение ДНК** **остановкой** клеточного цикла на время, необходимое для **репарации** и активации **транскрипции** генов, ответственных за репарацию **ДНК**. Ключевыми компонентами этой системы являются опухолевые **гены-супрессоры**

Три гена отслеживают повреждение ДНК в checkpoint:

ген **p53** опухоль-супрессирующий ген

p53 - фактор транскрипции. Он регулирует экспрессию более 10 белков, ответственных за активацию различных супрессорных систем. Среди них - индукторы апоптоза, регуляторы клеточного цикла, секретируемые ингибиторы роста

Остановка клеточного цикла при повреждениях ДНК в G1 обеспечивается ингибированием *cyclin-Cdk*, в G2 - инактивацией комплекса *cyclin B-Cdk1*

опухолевый ген-супрессор **pRb**

регулирует активность **E2F-DP**, фактора транскрипции *cyclin A*, *E* и *Cdk1*. Активность **E2F-DP** - один из основных механизмов контроля входа в S-фазу и M-фазу

опухолевый ген-супрессор - белок **BRCA**

играет важную роль в системе G1- и G2- checkpoint

Мутации, инактивирующие гены-супрессоры, способствуют тому, что поврежденная ДНК сохраняет способность к репликации. Это ведет к нарушению генетической стабильности клетки

Клеточный цикл регулируется не только внутриклеточными, но также и **внешними факторами**. **ФР** и состояние **внеклеточного матрикса** детерминируют **пролиферацию**

ФР связывает с **белком-рецептором** на клетке, которая должна делиться. Он взаимодействует с рецептором, активизируя его. Активизированный **ФР** рецептор или является **Пк**, или активизирует **Пк**. Запускается киназный каскад. В итоге **активизируется фактор транскрипции** и **экспрессируется** один или несколько **генов**, контролирующих **выход** из **G₀-фазы**, **возвращение** в **G₁-фазу**, и **переход** в **S-фазу**

КАНЦЕРОГЕНЕЗ

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

В число наиболее важных **факторов** (**канцерогенов**) **онкогенеза** включают:

- 1) **химические** (приблизительно 90% опухолей)
- 2) **физические**
- 3) **онкогенные вирусы**

КАНЦЕРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

экзогенные канцерогены находятся во **внешней среде**:

химические канцерогены: бензпирен и диметилбензантрацен, нитрозамины; многие инсектициды и гербициды, полициклические ароматические углеводороды; цикламаты и сахарин, азокрасители, асбест; курение сигарет, жевание бетельного листа и бетельного ореха. Некоторые химические соединения - **проканцерогены** в организме превращаются в активные формы (например, эпоксиды)

физический канцерогены: действие высокой температуры, механического трения, УФО и космическое излучение радиоактивные изотопы (с длинным периодом полураспада и нейтронным излучением)

эндогенные канцерогены - вещества, выполняющие в организме определенную полезную функцию, но при определенных условиях способны вызывать **опухолевую трансформацию**. Это стероидные гормоны (особенно эстрогены), холестерин, витамин Д, продукты превращения триптофана, лекарственные препараты (цитостатики, йодконтрастные соединения, искусственные гормональные препараты и многие другие)

вирусы - индуцируют опухоли (возникновение лейкозов связана с **РНК** -содержащими вирусами, а другие опухоли вызываются **ДНК**-содержащими). Из **ферментов онковирусов** важнейшим является **РНК-зависимая-ДНК-полимераза** (обратная транскриптаза, ревертаза), которая способна синтезировать молекулу **ДНК**, комплиментарную вирусной **РНК**. При вирусном канцерогенезе предполагается интеграция **ДНК** из генома с молекулами **ДНК** клетки-хозяина. При активации они встраиваются в геном клетки-хозяина и синтезируют **ДНК**, включающую безудержную пролиферацию клеток

ТЕОРИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Мутационная теория канцерогенеза

Развитие **опухолевого процесса** - следствие **мутации**. Химические канцерогенные вещества, излучения вызывают мутационный процесс - изменяется геном, изменяется структура клеток, идет малигнизация

Эпигеномная теория канцерогенеза

В основе эпигеномного механизма лежит **депрессия активных генов** и **дерепрессия в норме неактивных генов**. Основой опухолевого процесса по этой теории является **дерепрессия** древних генов

Вирусная теория канцерогенеза

Вирус встраивается в **клеточный геном**, внося дополнительную информацию в клетку, вызывая **нарушение генома** и нарушение жизнедеятельности клетки

Все эти теории легли в основу современной
теории экспрессии онкогенов

Процесс запуска опухолевых клеток. **Протоонкогены** - это нормальные клеточные гены, гиперэкспрессия или модификация функции которых делает их онкогенами. Биологическая роль многих протоонкогенов - стимуляция клеточного цикла. Гиперактивация некоторых из них способна ослаблять работу *checkpoint*, контролирующих повреждения ДНК.

Мутации, которые несут гены, вовлеченные в регулирование роста клетки, деления и дифференцирования

Мутации одного гена (**протоонкогены**) обычно вызывает только частичную трансформацию. Полная опухолевая трансформация требует сочетанных генных мутаций

Биологическая роль многих **протоонкогенов** - стимуляция клеточного цикла. Их белковые продукты **повышают активность** циклинзависимых **киназ**, ответственных за начальные этапы пресинтетической фазы **G1** и переход из **G1** в фазу синтеза ДНК - **S**. Некоторые **протоонкогены** регулируют активность комплексов *cyclin A+Cdk2* для репликации ДНК и *cyclin B+Cdk1* для перехода из **G2** в **M**. **Протоонкогены** являются **компонентами сигнальных путей**, передающих в ядро митогенные сигналы от различных **ФР**.

Трансформированные клетки характеризуются:

нарушением **дифференцировки**

клоны клеток, как бы "заморожены" на той или иной **стадии созревания**, они происходят из **незрелых** клеток, в которых **блокированы** процессы дальнейшей **дифференцировки**

отсутствием **контактного торможения**

нарушается **контактная регуляция размножения**, клетки, взвешенные в вязкой среде, продолжают размножаться без прикрепления к подложке, все **морфогенетические реакции на контакты** с другими клетками и подложкой. Трансформированные клетки делают меньше матрикса, хуже прикрепляются к матриксу, подложке и другим клеткам. Крайние изменения способности к морфогенетическим реакциям и построению тканей обуславливают наиболее опасные свойства опухолевых клеток - способность к вращанию в нормальные ткани (**инвазия**) и к образованию колоний в других органах (**метастазирование**)

ослаблением **адгезивных свойств**

нарушение клеточной **адгезии** и **подвижности** играет фундаментальную роль в инициации канцерогенеза. Нарушения **адгезионных сил** возникает между клетками, клеткой и компонентами внеклеточного матрикса. Эти нарушения играют важную роль, когда от опухоли отделяются клетки и начинается процесс **метастазирования**

неопределенно долгим делением без признаков старения (**иммортализация**)

отсутствие в опухолевых клетках человека репликативного старения (**иммортализация**) связано с включением специального механизма. В его основе лежит способность специфического фермента **теломеразы** достраивать недореплицированные **теломерные повторы** и поддерживать, таким образом, их **постоянную длину**. существенный вклад в иммортализацию вносят **нарушениями** работы **охранных механизмов**, осуществляющих **остановку** клеточного цикла при нарушении структуры **ДНК**

дефектами **апоптоза**

для опухолевых клеток характерно **ослабление** обоих путей **индукции** апоптоза. Обнаруживаются:

- **потеря экспрессии** на поверхности клетки **рецептора смерти Fas**
- **нарушения проведения апоптогенного сигнала** к МХ
- **блокирование активации эффекторных каспаз**
- **резкое уменьшению времени жизни каспаз**

АТИПИЗМОМ

Морфологический атипизм. Уменьшается **площадь** поверхности соприкосновения, уменьшается количество **нексусов**, меняется состав мембранных **гликопротеидов**. В клетке начинают синтезироваться, несвойственные зрелым клеткам эмбриональные белки

Биохимический атипизм. В опухолевых клетках преобладает **гликолиз**, что обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии. Опухоль активно поглощает питательные вещества. Наблюдается феномен субстратных ловушек, который заключается в повышении сродства фермента к субстрату (глюкозе), в опухолевых клетках в **1000** раз повышается активность **гексокиназ**. Преобладание гликолиза приводит к **ацидозу**

Иммунологический атипизм - появление в опухолях белков, имеющих **АГ** значение для организма - хозяина

Атипизм регуляции **роста** и **дифференцировки** опухолевых клеток. Индукция роста и дифференцировки начинается с взаимодействия **ФР** с рецептором на клеточной мембране. Затем образуются вторичные посредники - **цАМФ** и **цГМФ**. Образование **цГМФ** сочетается с усилением **пролиферации**. Далее происходит активация **Пк**. В опухолевой ткани **Пк** тирозинзависимые. Характерна гиперреактивность **Са**-зависимой **Пк**, которая выполняет роль **индуктора пролиферации** - усиливает бесконтрольное размножение клеток

ПРОМОЦИЯ

Мутации могут проявляться при воздействии опухолевого *промотора* даже спустя большой промежуток времени. Промотор стимулирует деление клеток, индуцируя экспрессию *онкогенов* – происходит манифестация опухолевого фенотипа клеток

Ключевым элементом *промоции* считается активация Пк С

При длительном воздействии происходит закрепление *опухолевого фенотипа*

ОПУХОЛЕВАЯ ПРОГРЕССИЯ

процесс *малигнизации* опухоли, в основе которого лежит *дальнейшая трансформация* генетического материала клеток

Изначально опухоль представляет собой **клон** клеток, **потомков одной мутантной** клетки

Генетическая нестабильность - **увеличение** вероятности возникновения и закрепления в ряду клеточных поколений разнообразных **изменений генома**

происходит **накопление** в одной клетке сразу **нескольких мутаций** в *онкогенах*, опухолевых *супрессорах* и других генах

Генетическая нестабильность популяций опухолевых клеток **складывается** из основных типов нарушений:

- **уменьшения** точности **репликации ДНК** и **сегрегации** хромосом во время митоза
- **нарушений** в системах **репарации** повреждений **ДНК** или ошибок, возникших при ее репликации
- **ослабления** функции **checkpoint**
- **ослабления** индукции **апоптоза**

опухолевая прогрессия приводит к **увеличению массы** опухоли и приобретению все **большей автономности** от организма; **деструктивности** роста; **инвазивности**; способности к **метастазированию**

Большинство опухолей является **кариотипически гетерогенными** популяциями, проявляющими **клональный** характер роста

качественные изменения в ходе опухолевого роста представляют **микроэволюционный процесс**, в котором **генетическая нестабильность** клетки обуславливает **гено- и фенотипическую гетерогенность** клеточных популяций и создает основу для **отбора** по признаку наибольшей **злокачественности**

злокачественная опухоль своеобразная **«мозаика»**, состоящая из **различных** клеточных **клонов**, отличающихся как по **хромосомному** набору, так и по **генетическому** потенциалу

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ИММУНИТЕТ

Уничтожение трансформированных клеток с помощью клеточных и иммунных реакций называется **иммунным надзором** за клетками в организме

На поверхности опухолевых клеток **экспрессируются** специфические **АГ**, которые распознаются **ИС** как “чужие”

На специфические для опухоли **АГ**, в **ИО** вырабатываются специфические для данных **АГ АТ** **IgM** и **IgG**

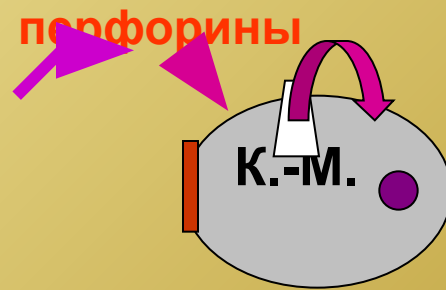
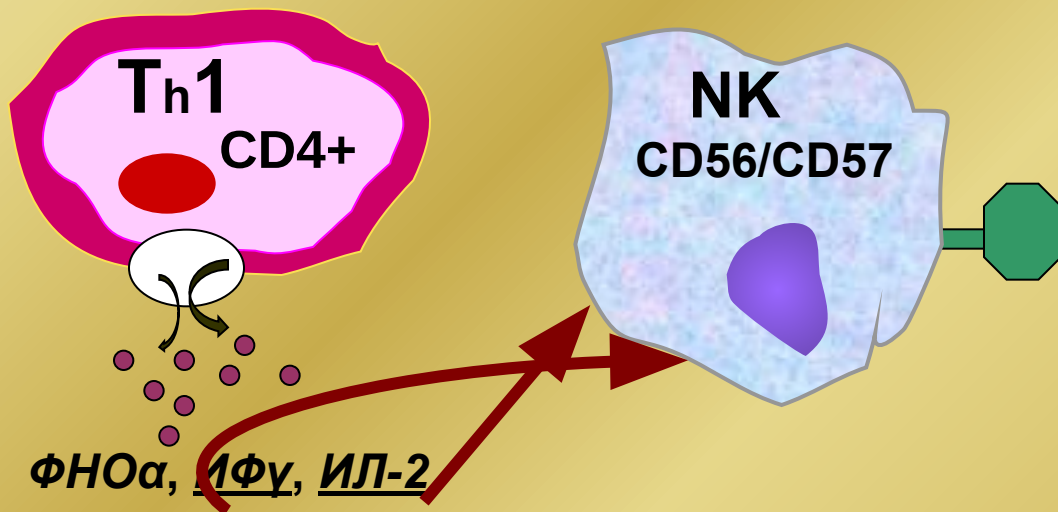
На фоне опухолевого процесса может формироваться **цитокиновая дисрегуляция** в виде изменения синтеза и секреции **ИЛ**

Рост опухолей сопровождается **повышением** уровней **ИЛ-1 β** , **ИЛ-6** и **ИЛ-10**, что сочетается со **снижением** активности **цитотоксических Т-лф**, экспрессии **АГ МНС**, **снижением** продукции цитокинов **ИЛ-12**, **ИФ**

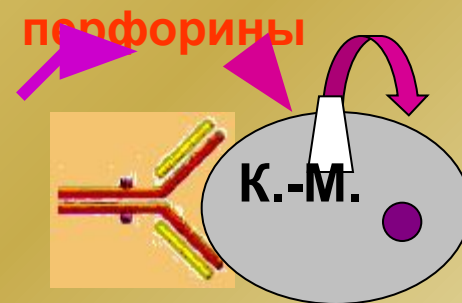
Опухолевые клетки сами могут секретировать некоторые цитокины - **ИЛ-1, 2, 6, 10, 13, 15, ФНО**

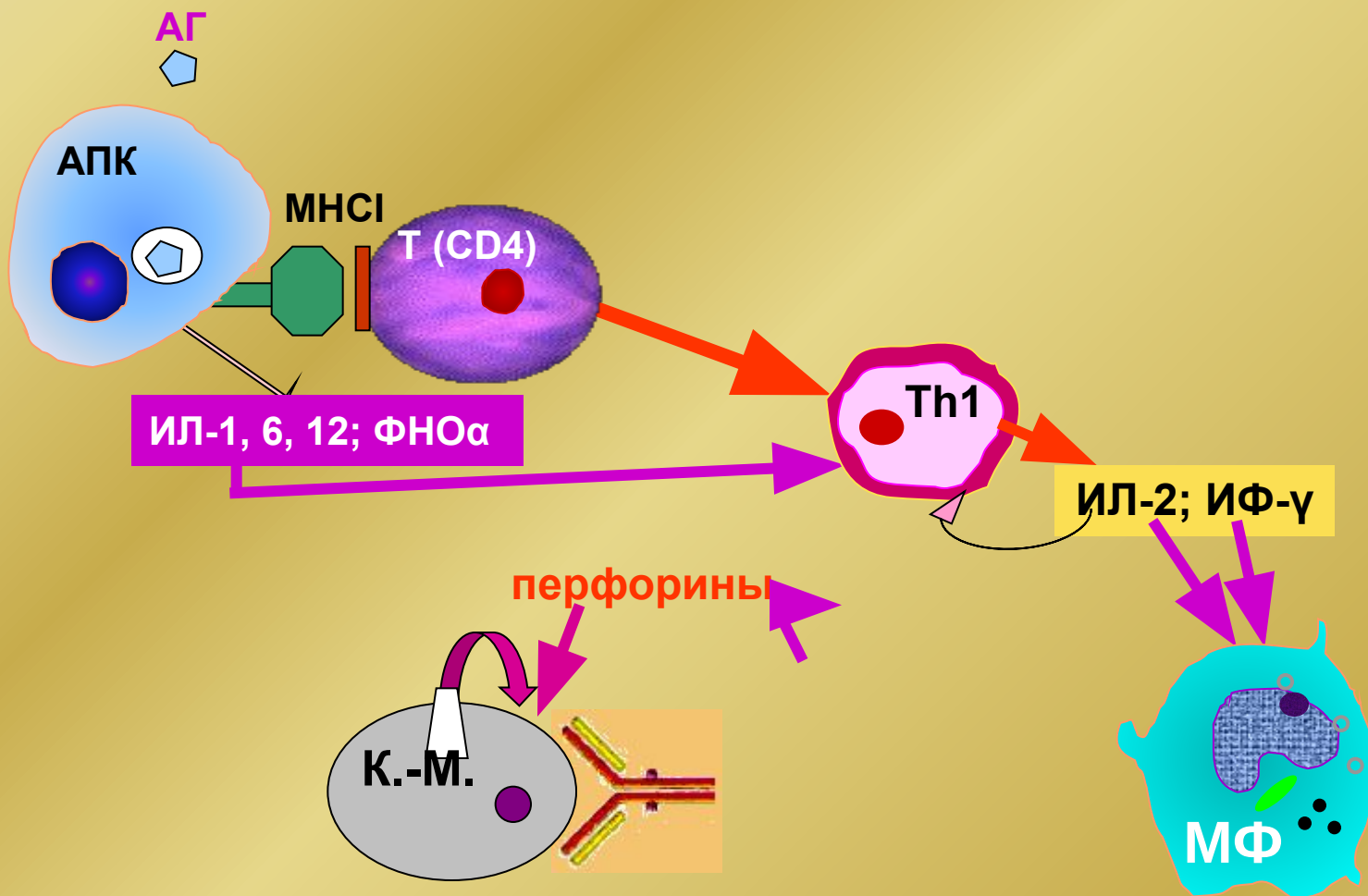
Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета

Неспецифические



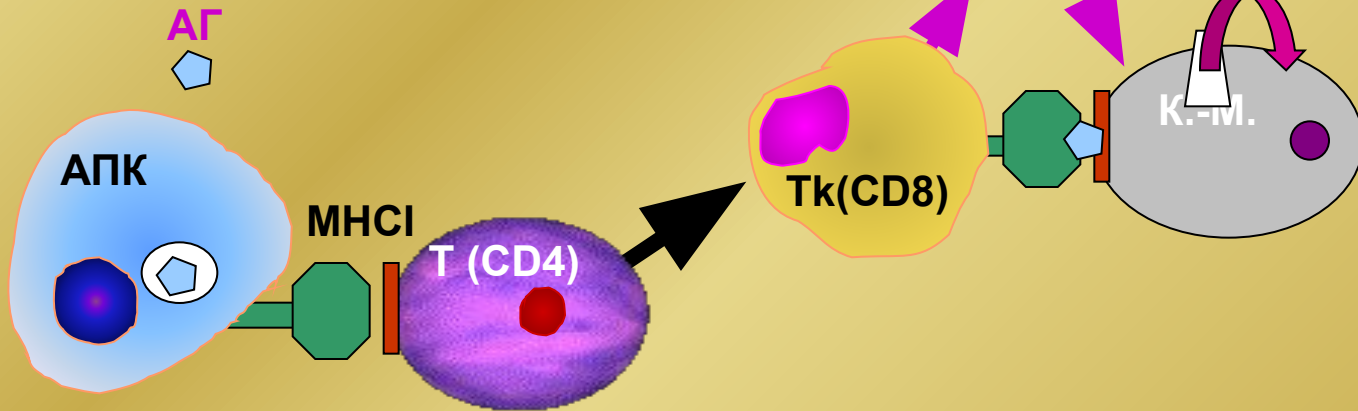
АЗКЦ





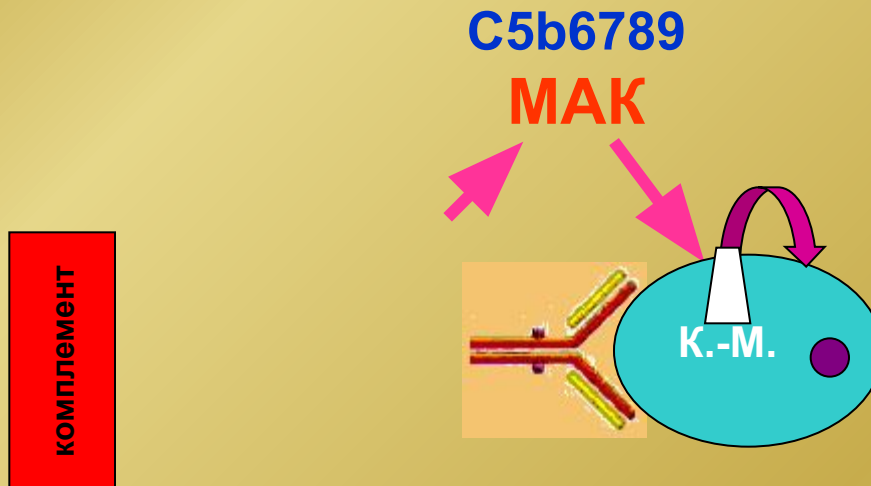
Специфические

цитотоксические



гуморальные

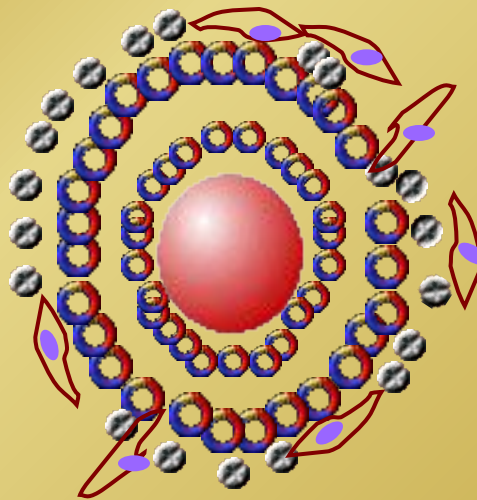
комплементарный



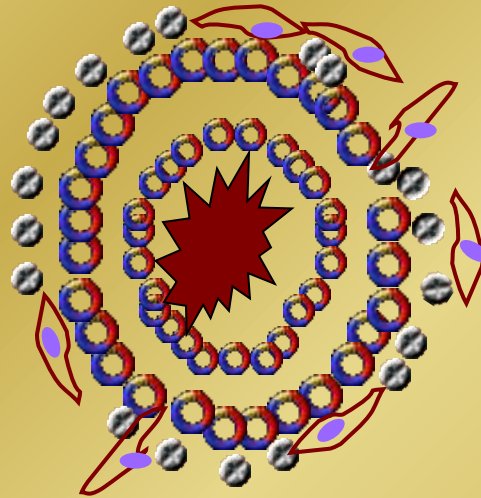
ВЛИЯНИЕ **ОПУХОЛИ** НА ОРГАНИЗМ

Местные обусловлены характером *роста* опухоли

экспансивный рост



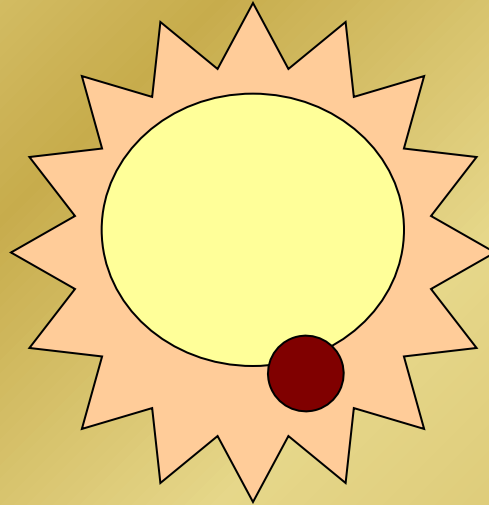
инфильтративный рост



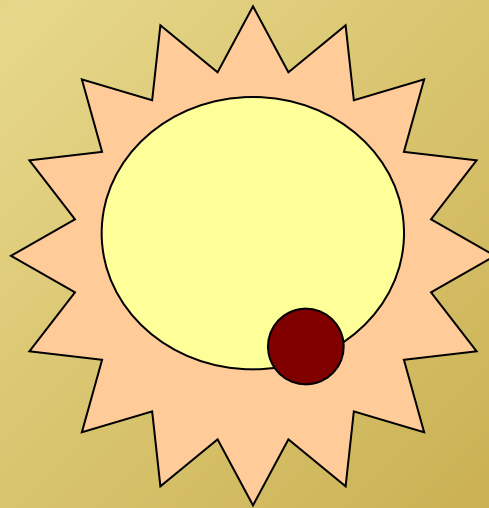
аппозиционный рост

происходит за счет **неопластической трансформации** **нормальных клеток** в **опухолевые**, что наблюдается в **опухолевом поле**

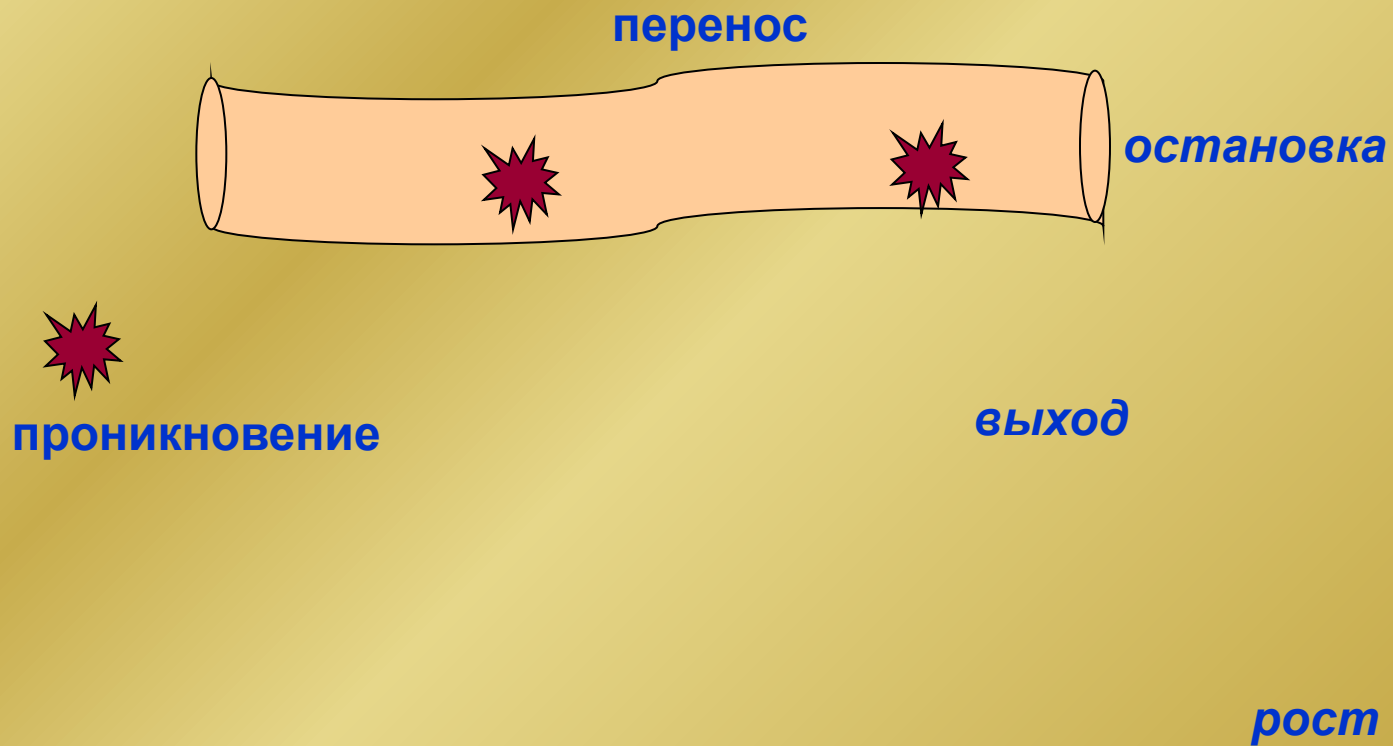
экзофитный рост



эндофитный рост



метастазирование



ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

дистанционное (системное) воздействие новообразования, не связанное с прямой инвазией или компрессией опухоли и/или метастазами

Паранеопластический синдром обусловлен глубокими биохимическими сдвигами, является следствием **аутоиммунных** реакций. Проявления паранеопластического процесса могут возникать на **ранних стадиях** развития опухоли, до появления клинической картины опухолевого поражения органа

Анемия обусловлена **коротким периодом жизни** эритроцитов и **нарушением** метаболизма **железа**. Наблюдается **гипохромия** эритроцитов, **анизоцитоз**, **пойкилоцитоз**, снижение уровня гемоглобина и сывороточного железа

Анорексия и **кахексия**. Многие больные отмечают похудание, снижение аппетита, общую слабость и низкую работоспособность. В крови выявляют недостаток **витамина С** и низкие уровни **фолиевой кислоты**. Считается, что кахексия и анорексия связаны с выделением **ФНО**, **ИЛ-1**, а также различных **ПГ**

Нефротический синдром развивается вследствие образования **ИК** в клубочковом аппарате почек. Проявляется интенсивной **протеинурией**, **гипоальбуминемией**, **диспротеинемией** (преобладание α_2 -глобулинов), **гиперлипидемией** и **липидурией**, отеками, выпотом в серозных полостях

Лейкемоидные реакции возникают из-за продукции опухолью **КСФ**

ДВС-синдром развивается из-за способности ряда опухолей продуцировать **тромбопластические** и **протеолитические** вещества