ПАТОЛОГИЯ КЛЕТОЧНОГО РОСТА

Клеточный цикл и его регуляция

G_0 G_1 S G_2

интерфаза

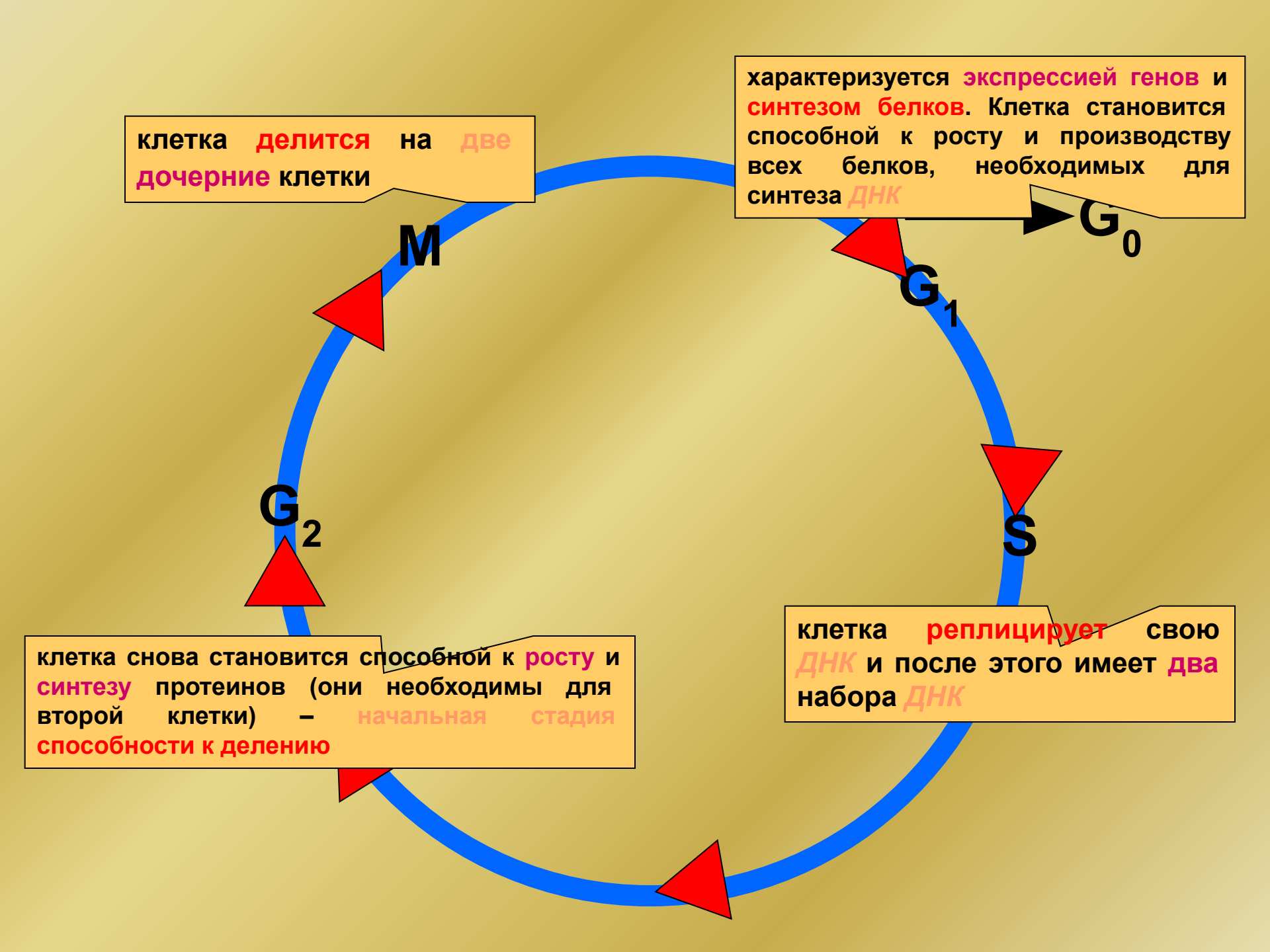
M

профаза *метафаза* *анафаза* *телофаза*

ЦИТОКИНЕЗ

mitosis[1].swf

ßðëûê äëÿ Ìèòîç.lnk


характеризуется экспрессией генов и синтезом белков. Клетка становится способной к росту и производству всех белков, необходимых для синтеза ДНК
G_0
G_1
S
клетка реплицирует свою ДНК и после этого имеет два набора ДНК
G_2
клетка снова становится способной к росту и синтезу протеинов (они необходимы для второй клетки) – начальная стадия способности к делению
M
клетка делится на две дочерние клетки

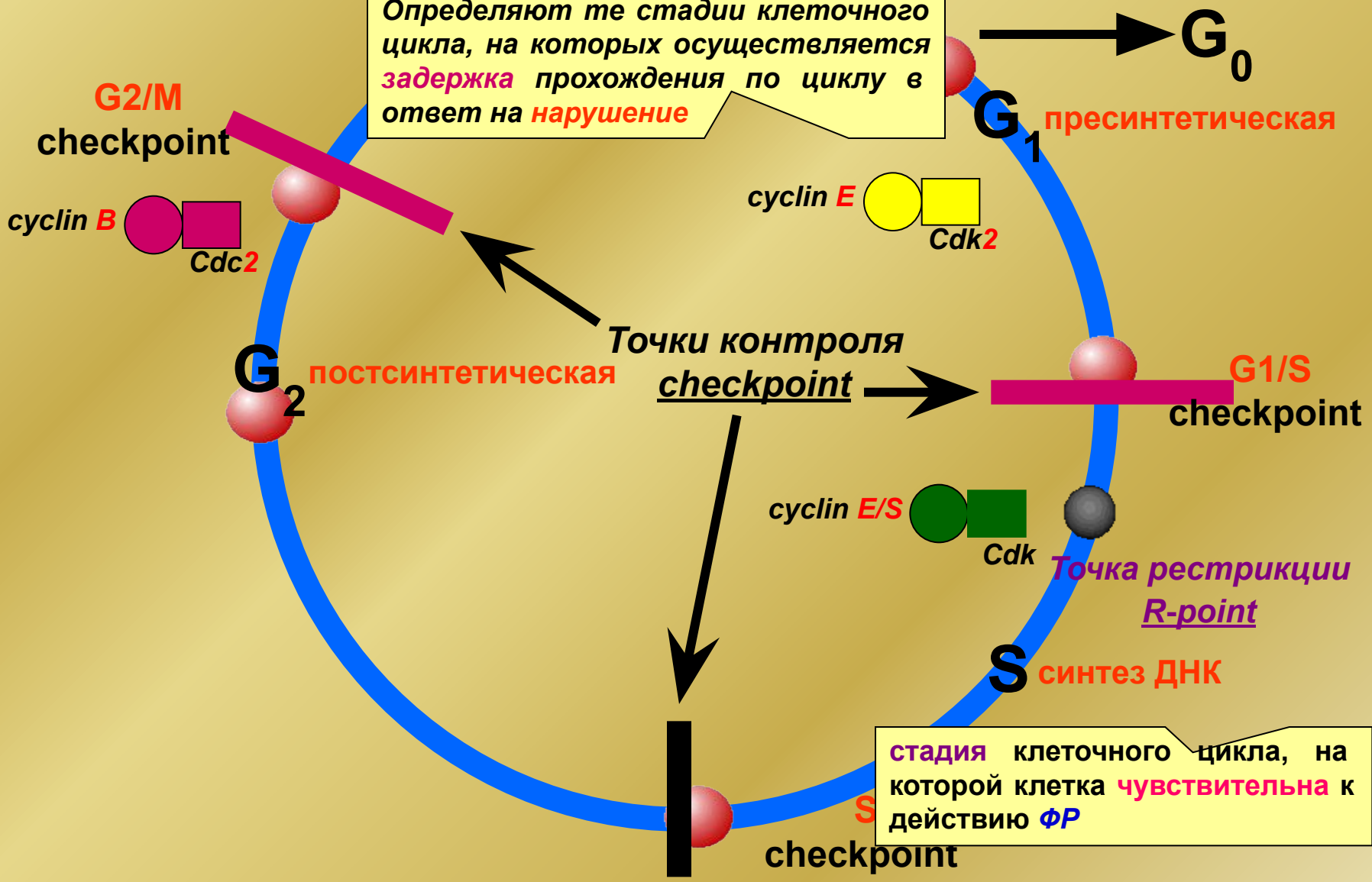
прохождение цикла обеспечивается последовательной сменой активированных *cyclin-зависимых киназ*, *для активации которых необходимо присутствие соответствующей активаторной субъединицы - циклина*

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

проверка завершенност 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

рка целостности ДНК овность 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 удлиняется

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 G_0-фазы, возвращение в G_1-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

Проце

запуск

опухо

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*

Опух

клеточ *ии*. Мутации

информацию, которую 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 М. *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 обусловливают наиболее опасные свойства опухолевых клеток - способность к врастанию 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 нарушения 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 обусловливает гено- и фенотипическую гетерогенность клеточных популяций и создает основу для отбора по признаку набольшей 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 вырабатываюся специфические для данных АГ АТ *IgM* и *IgG*

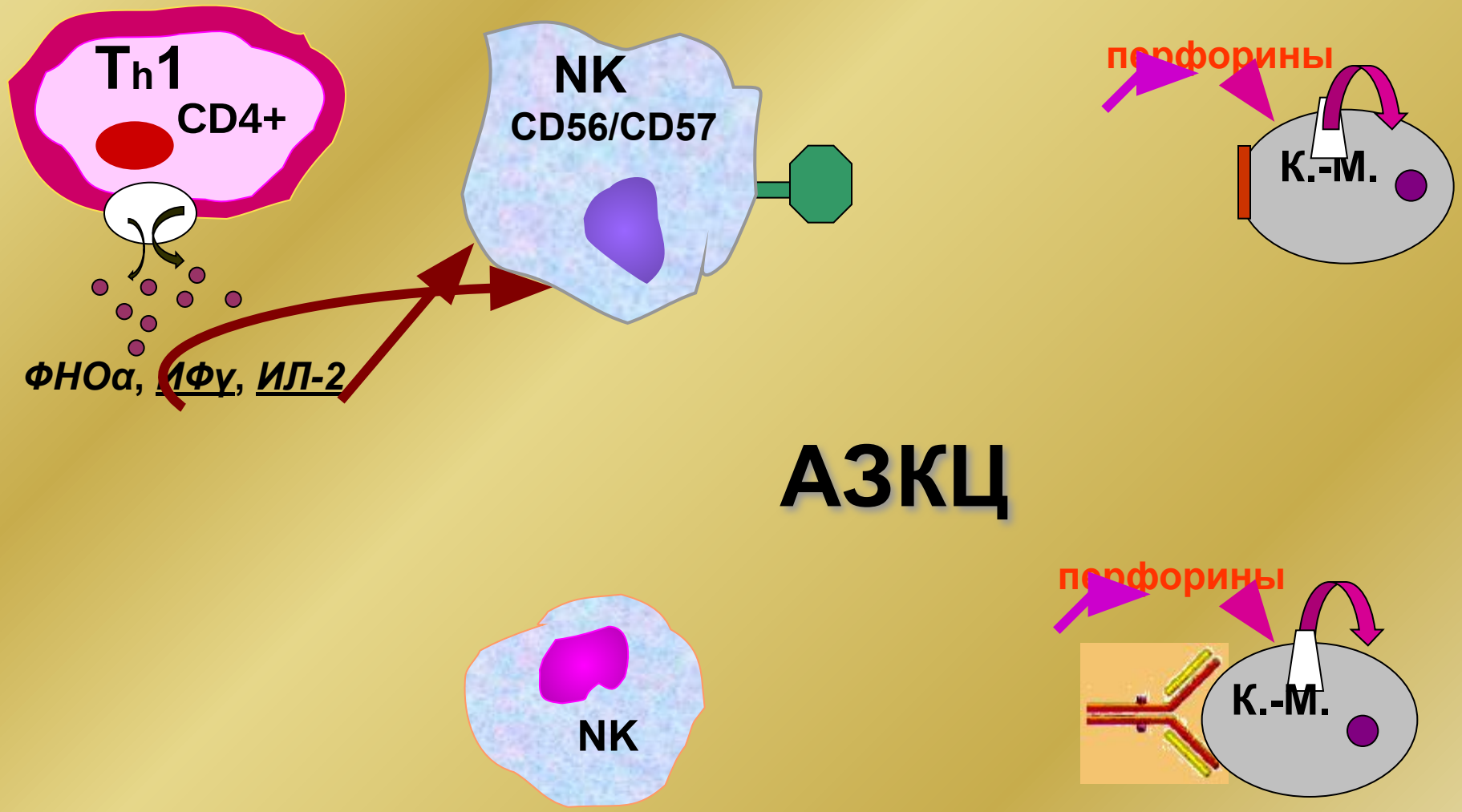
На фоне опухолевого процесса может формироваться *цитокиновая дисрегуляция* в виде изменения синтеза и секреции *ИЛ*

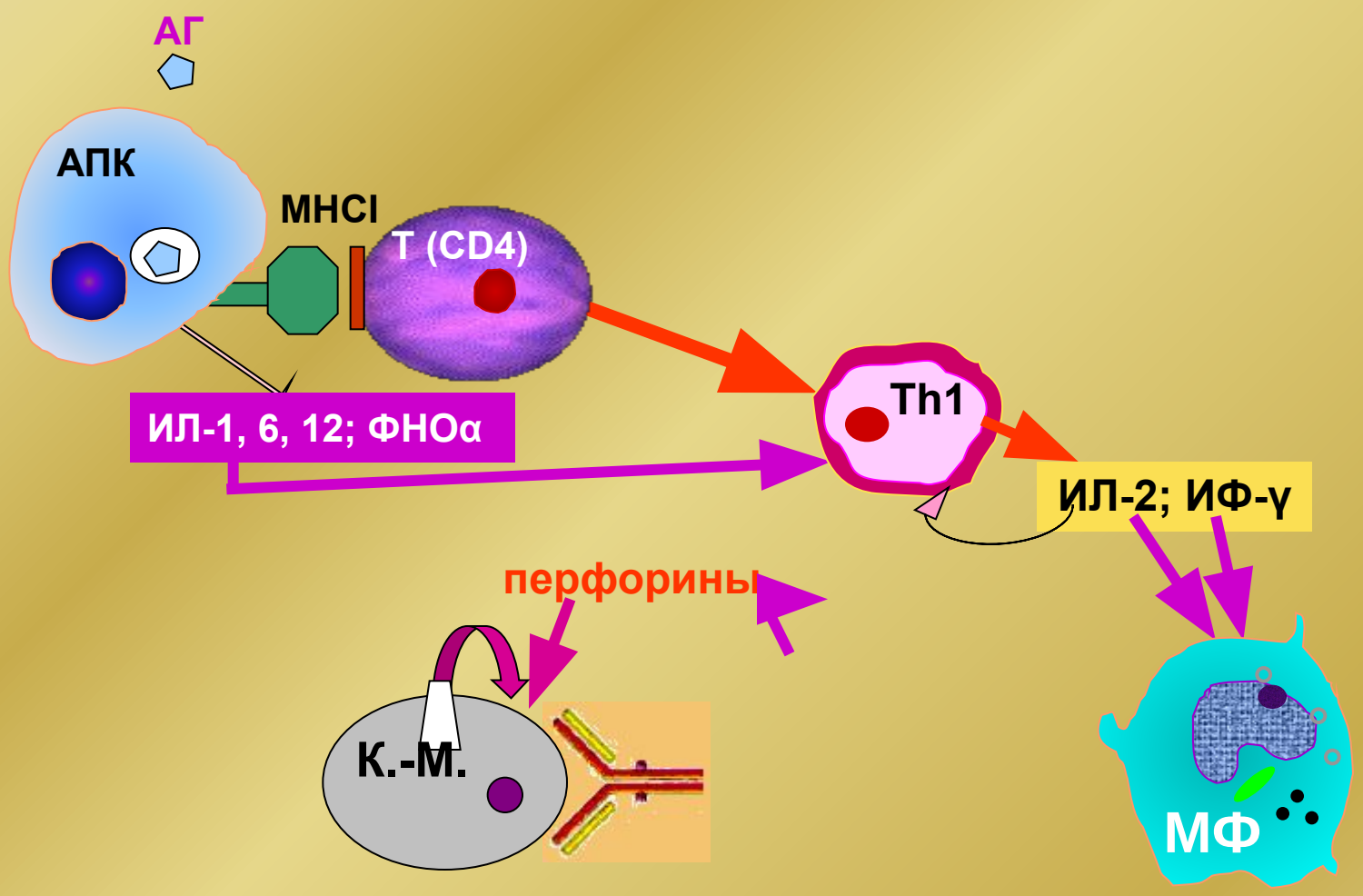
Рост опухолей сопровождается повышением уровней *ИЛ-1β*, *ИЛ-6* и *ИЛ-10*, что сочетается со снижением активности цитотоксических *Т*-лф, экспрессии АГ *МНС*, снижением продукции цитокинов *ИЛ-12*, *ИФ*

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

Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета

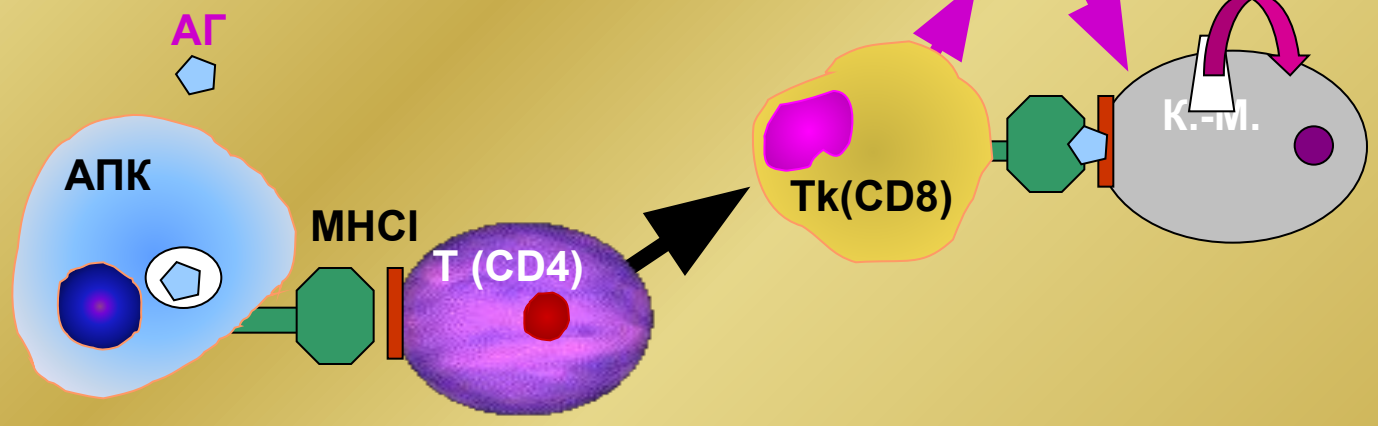
Неспецифические




АГ
АПК
MHCI
T (CD4)
ИЛ-1, 6, 12; ФНОα
Th1
ИЛ-2; ИФ-γ
перфорины
К.-М.
МФ

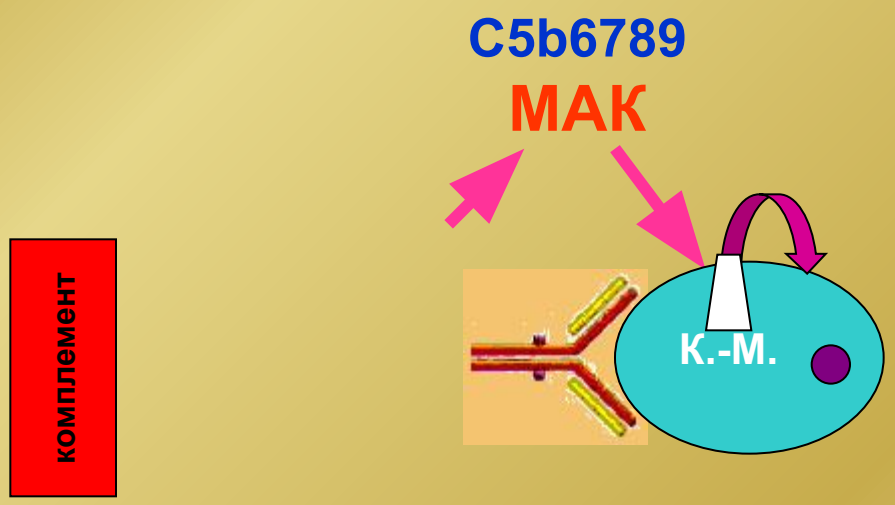
Специфические

цитотоксические



гуморальные

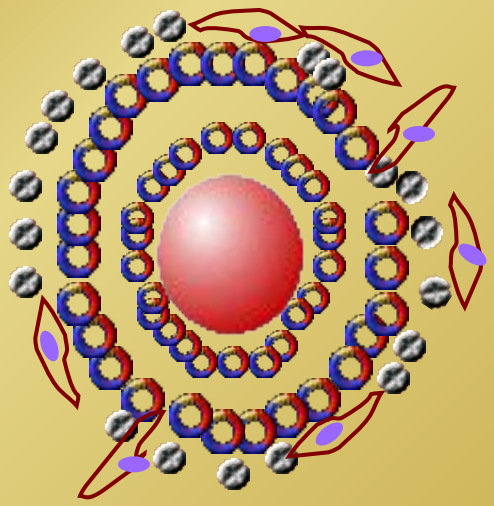
комплементарный



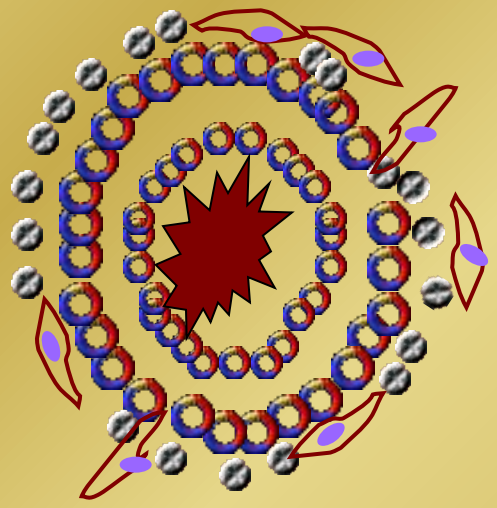
ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛИ НА ОРГАНИЗМ

Местные обусловлены характером *роста* опухоли

экспансивный рост



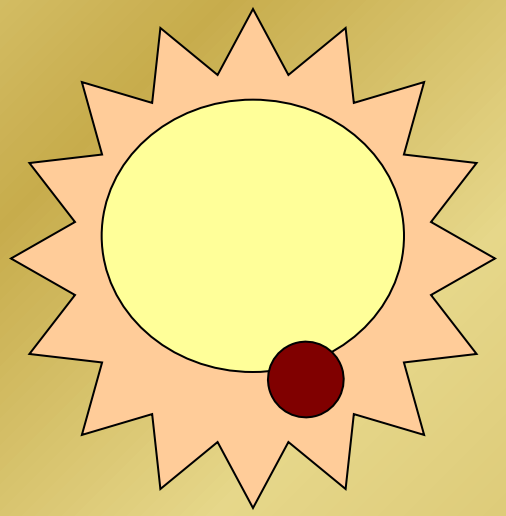
инфильтративный рост



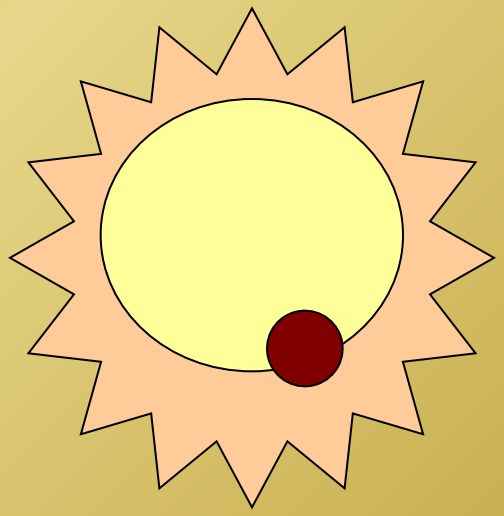
аппозиционный рост

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

экзофитный **рост**

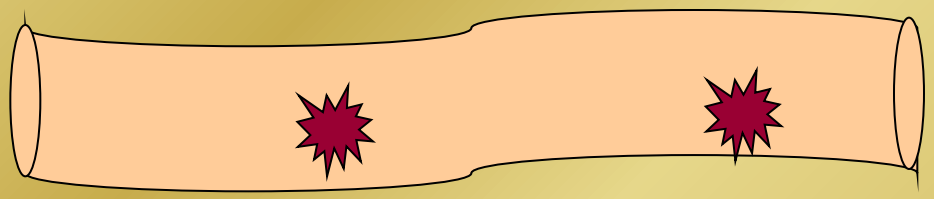


эндофитный **рост**



метастазирование

перенос



остановка

проникновение

выход

рост

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 работо-способность. 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**