
ОСОБЛИВОСТІ вірусного канцерогенезу

Канцер (*cancer*) – рак, онкогенез

Онкогенез

onkos (грец): пухлина, нарiст

genesis: корiнь, розвиток

Рак

- •Рак виникає в результаті втрати контролю над нормальним ростом клітини

- •В нормальних тканинах рівень розмноження клітин та рівень клітинної смерті знаходиться в рівновазі

- •**Рівновага порушується якщо:**

- 1) не контролюється поділ клітин

- 2) клітини втрачають здатність до апоптозу

- Ракові клітини не ростуть швидше , ніж нормальні клітини,

 - просто їх ріст не контролюється

-
- Пухлина** (tumor, бластома, неоплазма, новоутворення) = патологічне розростання тканин, характеризується вогнищевим або багатолокусним автономним ростом клітин
- Назви пухлин походять від назви органу або тканини + ома
 - Утворюються в соматичних, мітотично-активних клітинах
 - Утворення пухлин відбувається протягом тривалого латентного періоду, в результаті селекції та добору
-

Базова термінологія:

Проліферація (*proles*-потомство; *fero*-несу)

– збільшення кількості клітин шляхом мітозу, що приводить до росту тканини (культури)

Трансформація (*transformatio*-перетворення) –

зміна спадкових властивостей клітини в результаті проникнення чужорідної генетичної інформації

Іморталізація - здатність до необмеженого розмноження (мінімальна трансформація), початок канцерогенезу, є обов'язковим етапом злоякісного переродження клітин, пов'язана з експресією онкогенів.

Малігнізація - набуття клітинами необернених властивостей злоякісної пухлини, що передаються поколінням. Процес багатостадійний, порушення диференціації та проліферації (діагностується як рак)

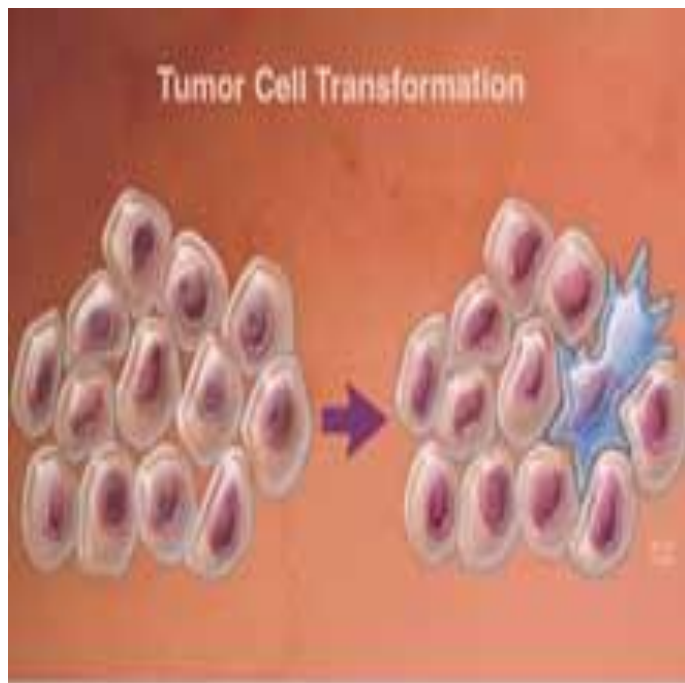
Доброякісні пухлини

- як правило, повільний ріст, пухлина оточена фіброзною капсулою, відносно безпечні, хоч їх локалізація може серйозно впливати (наприклад, пухлини в головному мозку)
- не вважають раковою (тобто не злоякісна)
- Назва має закінчення "ОМА"

Злоякісні пухлини

- Швидке розмноження, вторгнення в сусідні тканини
 - Утворюють метастази та поширюються в інші ділянки організму
 - **Називають** від типу тканини, клітин та походження наприклад, доброякісна пухлина кістки *остеома та злоякісна остеосаркома*
-

Злоякісні пухлини- інфільтративний ріст, метастазування
Доброякісні пухлини- піддаються лікуванню



Класифікація за типом тканини:

- **carcinoma** - рак епітеліальних клітин - 90% всіх пухлин походять з ектодерми (часто) або ентодерми (деякі)
- **sarcoma** - саркома сполучної тканини - 2% всіх пухлин походить із мезодерми
- **leukaemia** - лейкемія - захворювання кровоносної та лімфатичної системи - 8% від усіх пухлин

Класифікація за типом клітин:

- Аденоматозні клітини протоків та залозистих клітин
- Плоскоклітинний - плоскі клітини
- Мієлоїдний - клітини крові
- Лімфоїдний - лімфоцити або макрофаги

Рак термінології

Класифікація за локалізацією пухлини:

- **Молочна залоза:** рак протоків, мозкового тіла, папілярний тощо кліток
- **Легені:** бронхіолоальвеолярний, плоскоклітинний, большой рак
- **Кістки :** остеосаркома, саркома Юнга
- **Очі :** ретинобластома
- **Губи, язик, порожнини носу:** плоскоклітинна карцинома
- **Лімфоцити:** гострий лімфобластний лейкоз, хронічний лімфолейкоз, лімфома Ходжкіна
- **Яєчники:** аденокарцинома, хоріокарцинома, тератома, пухлина Бреннера
- **Яєчко:** семінома, тератокарцинома

Рак: етіологія та патогенез

- Етіологічні агенти:
 - Зовнішні фактори (хімічні, фізичні, біологічні)
 - Спадкові (синдроми спадкового раку)
- Основні механізми:
 - **Набуття здатності** : неконтрольованої реплікації, подовження життєздатності, генетична нестабільність, самостійне кровопостачання, інвазія та метастазування
 - **Активація** онкогенів, **інактивація** генів супресорів пухлинного росту, неефективна система ДНК **репарації**
 - **Зміна** сигнальних шляхів

Оточуюче середовище:

- Віруси
 - Тютюновий дим
 - Харчування
 - Опромінення
 - Хімічні речовини
 - Забруднення
-

Тютюновий дим

- від 50% до 60% всіх випадків смертей від раку
 - Рак легенів, верхніх дихальних шляхів, стравоходу, сечового міхура, підшлункової залози
 - Можливою причиною рака шлунку, печінки, нирок, товстої кишки та прямої кишки
-

Опромінення

- Сонячне опромінення(У/ф) - пошкодження ДНК: 90% раку шкіри, включаючи меланому
- Радон - рак легенів серед тих, хто працює в шахтах, загальні рівні радона не мають значної загрози раку
- Електричні та магнітні поля від ліній електропередач та побутової техніки не асоціюють із захворюванністю на рак та лейкемію.
- Радіочастотне та електромагнітне опромінення від мобільних телефонів та мікрохвильових печей не пов'язан з раком.
- Ядерне опромінення - це енергія достатня для іонізації молекул, як наслідок, рак.

Хімічні речовини

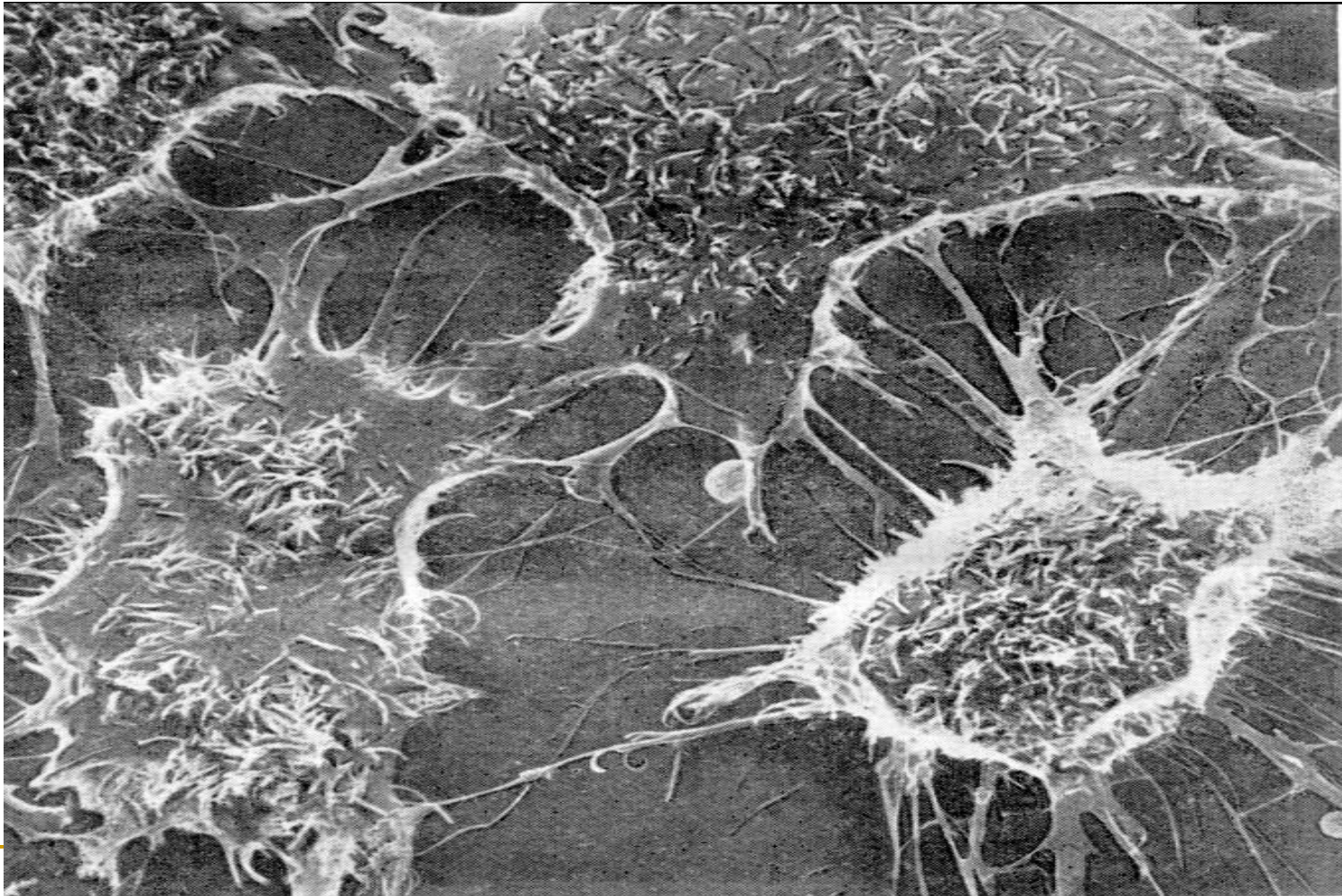
- Бензол (мієлобластний лейкоз)
 - Миш'як-вмісні пестициди (рак легенів)
 - Поліхлоровані біфеноли (рак печінки та рак шкіри)
 - Мінеральні олії (рак шкіри)
 - Мінеральні волокна (рак легенів та мезотеліома)
-

Забруднення

Забруднення важко задокументувати як чинник раку у людини

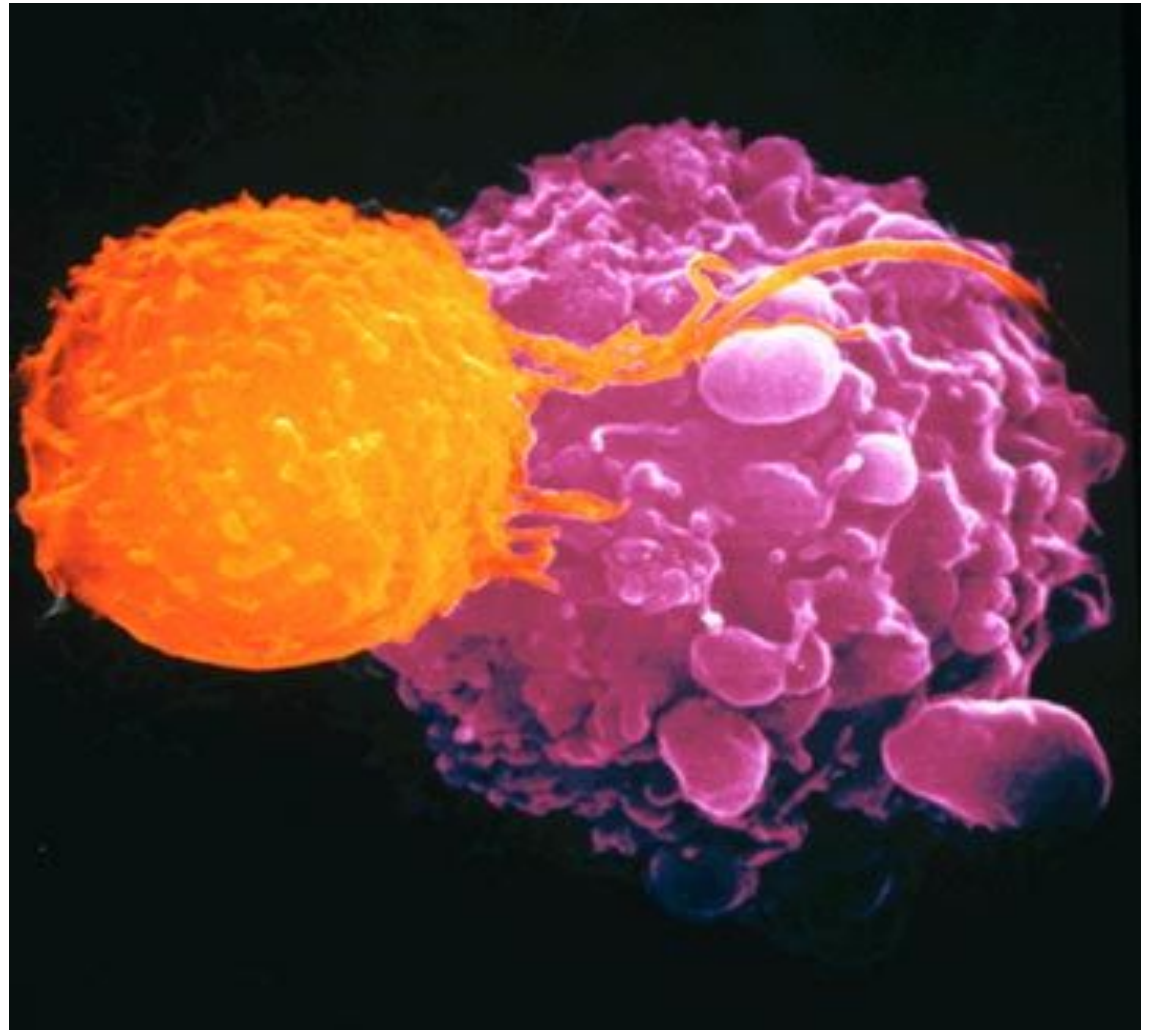
тривалий вплив високих рівнів забруднення повітря може підвищувати ризик раку легенів 25%.

Нормальні клітини фібробластів в культурі

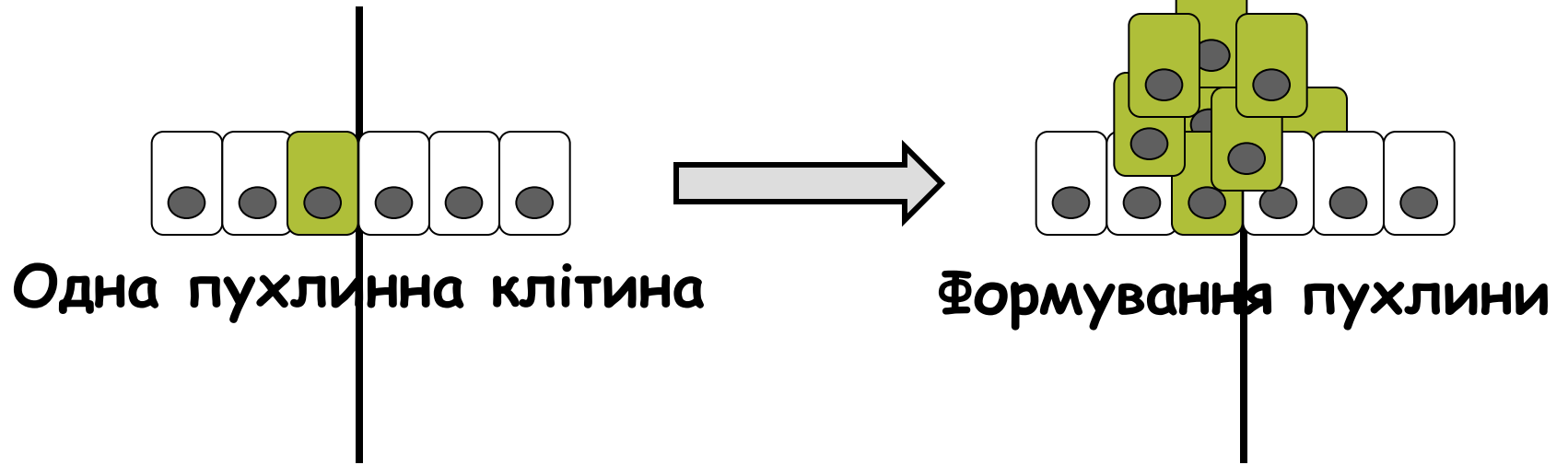


Етапи трансформації

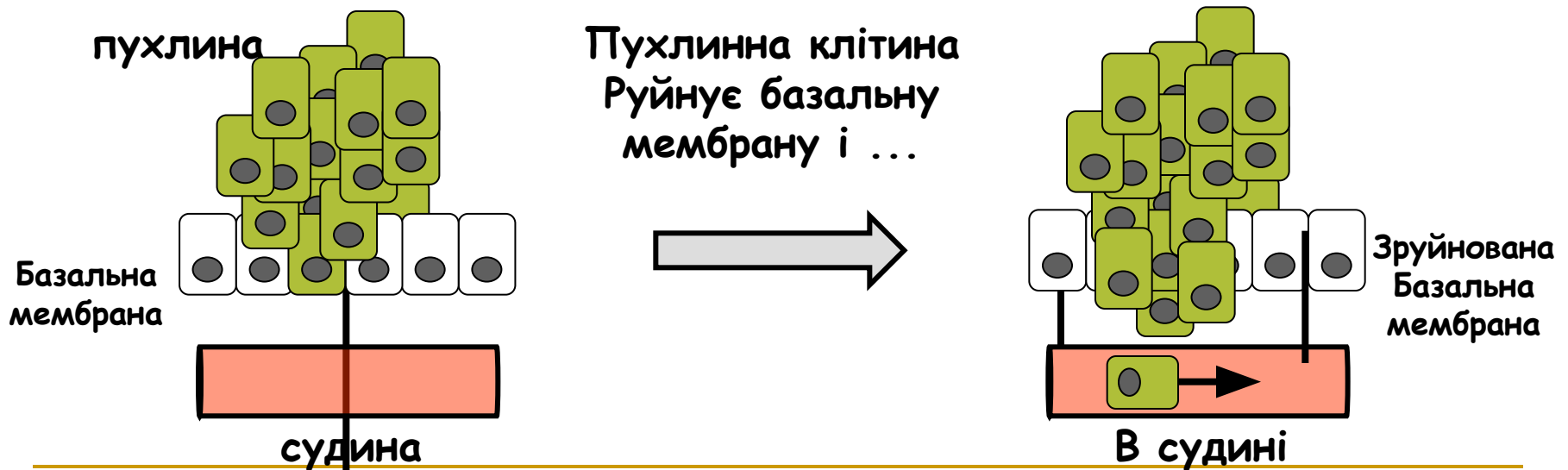
1. **ІНІЦІАЦІЯ** –
фізичні, хімічні,
біологічні агенти
1. **ПРОМОЦІЯ** –
фізіологічний
стан організму
1. **ПУХЛИНА**



Ріст пухлини



Інвазія пухлинної клітини



Трансформація клітин птахів вірусом саркоми Рауса:

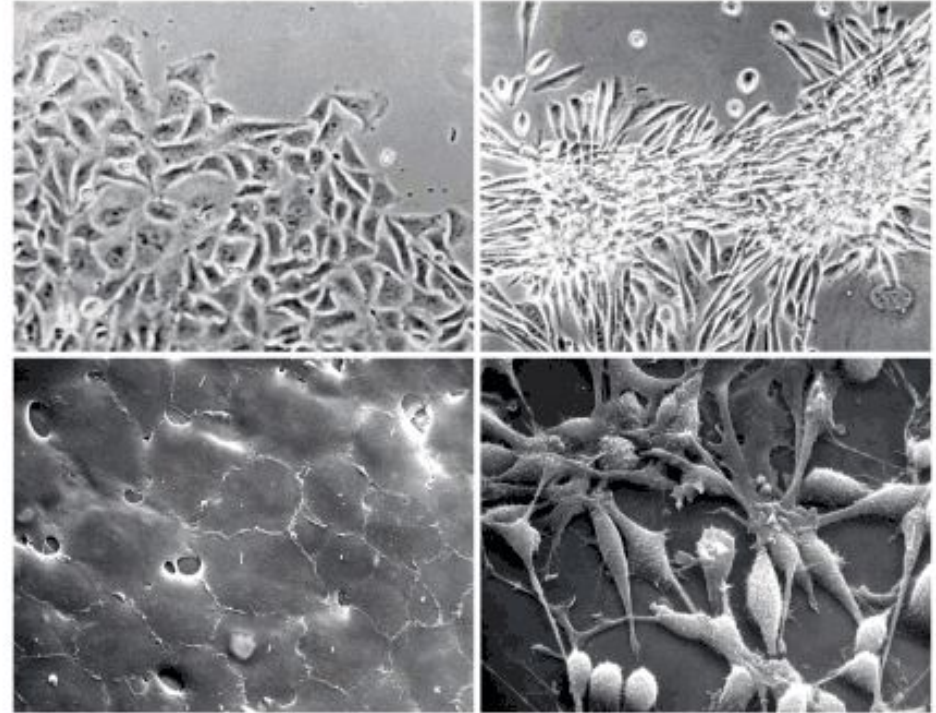
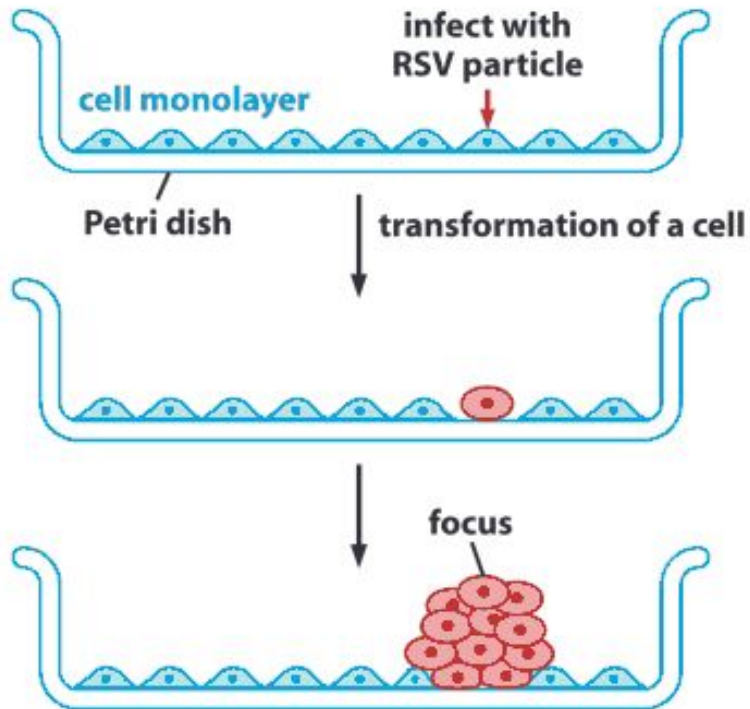
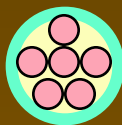
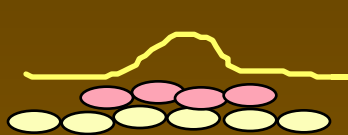
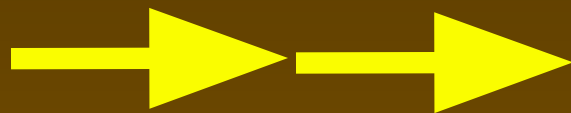
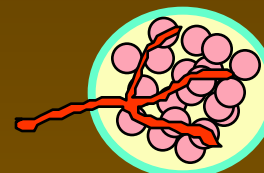
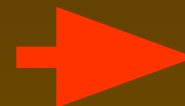


Figure 3.7a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

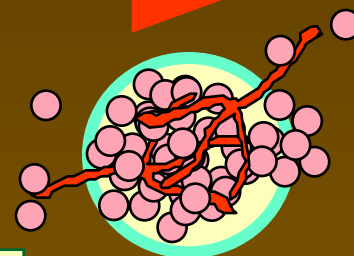
час



роки



фінал



Ранні події
трансформації

Нові судини

метастази



Гени супресори
Пухлинного росту

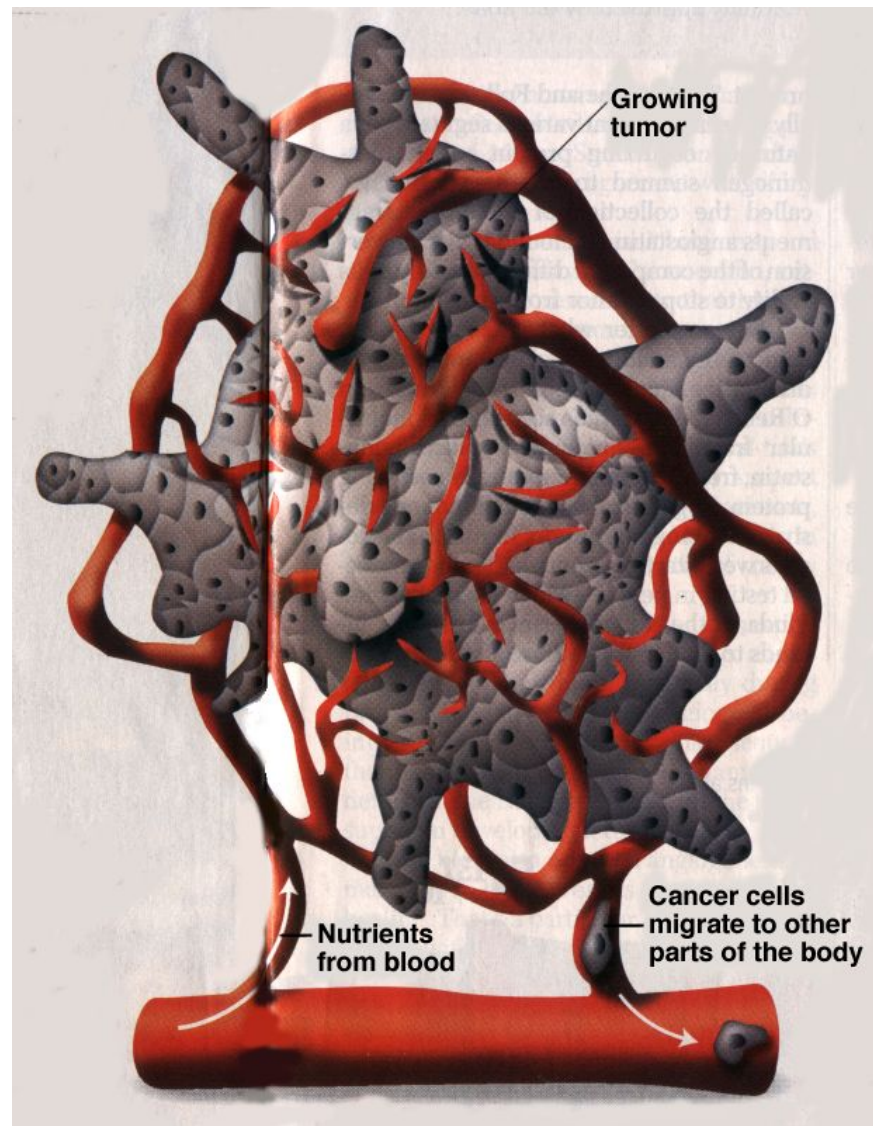
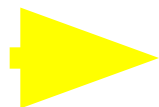
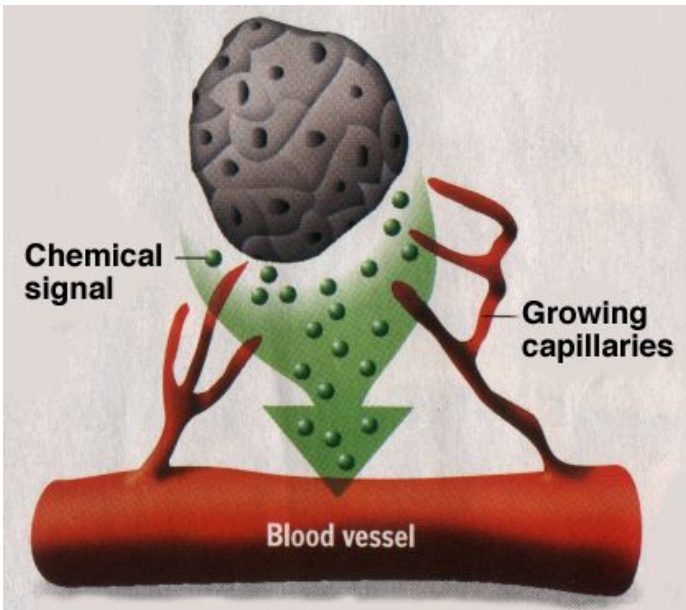
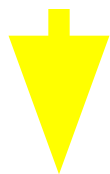
онкогени



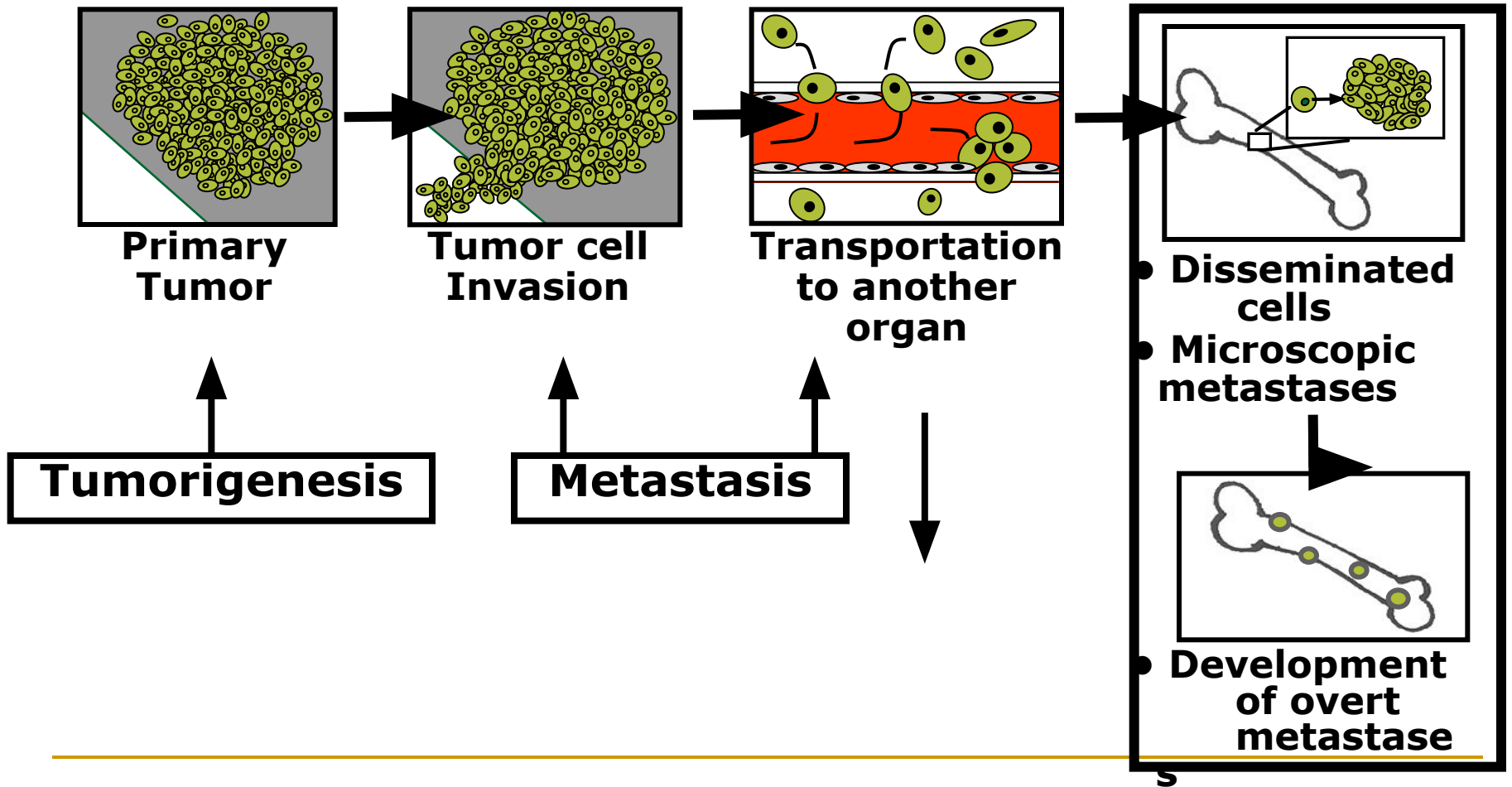
Genetic mutations cause a cell to become cancerous



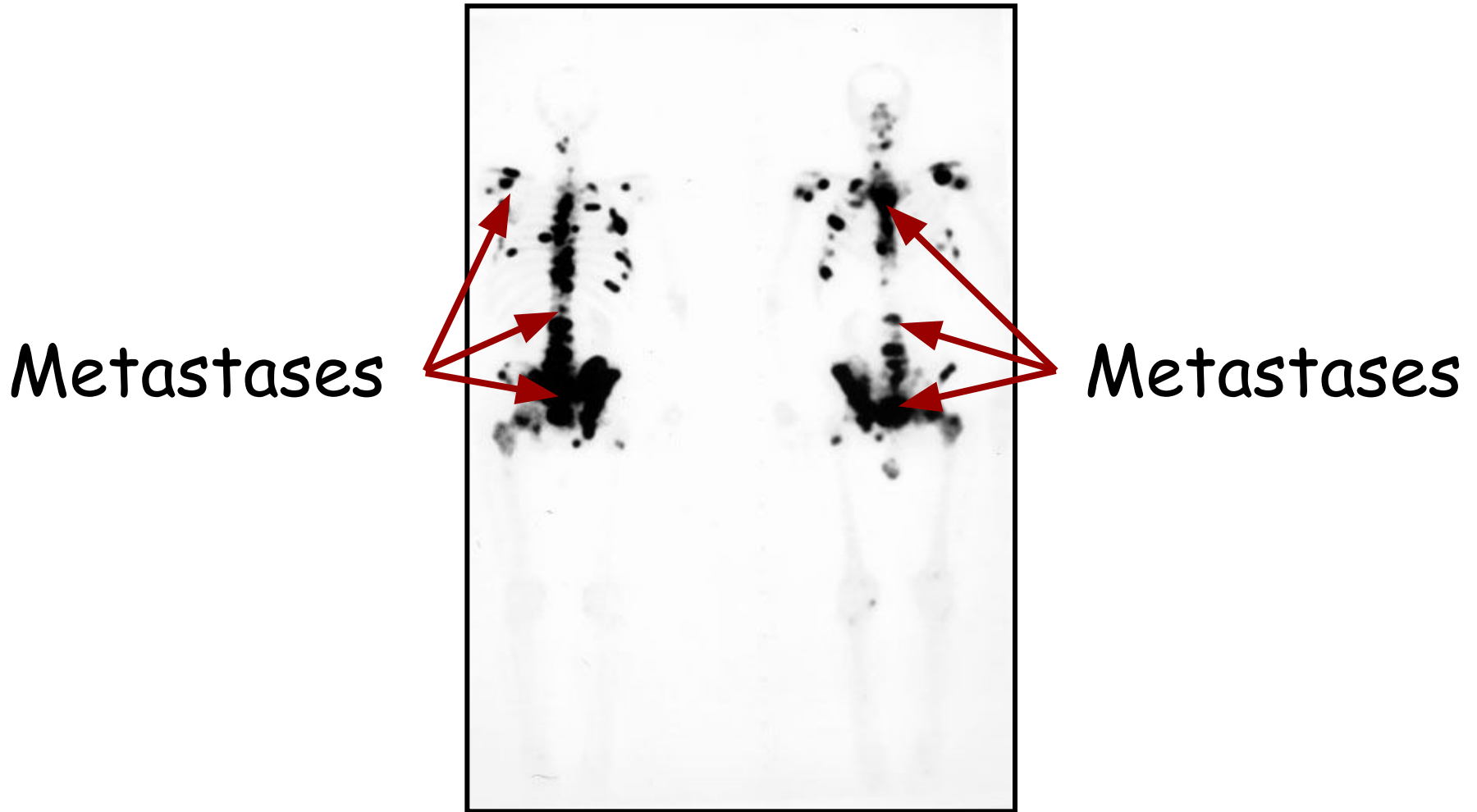
Small tumor



Діаграма метастазування



Two Patients With Prostate Cancer Bone Metastases



Bone Scan

Зміни властивостей клітин при трансформації

Зміни морфології та поведінки клітин

РІСТ

ПОВЕРХНЯ

ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИЙ СТАН

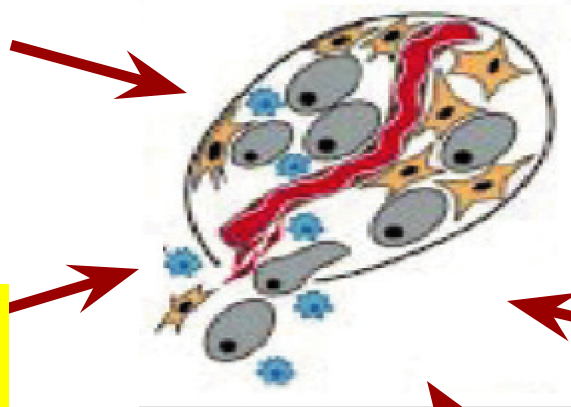
Найсуттєві властивості неопластичної клітини

Нечутливість до
ріст-супресуючих
сигналів

Відсутність
реплікативної старості
("іморталізація")

Самодостатність
в проліферативних
сигналах

Послаблення
індукції
апоптозу



1
Генетична
нестабільність

Зміна
цитоскелету/локомоції
(інвазія/метастазування)

Блокування
клітинної
диференціації

Стимуляція
неоангіогенезу

Супротив клітинній загибелі: апоптоз, природній бар'єр для розвитку раку

фактори, що ініціюють апоптоз

- порушення в трансдукції сигналів клітини,
 - пошкодження ДНК разом з гіперпроліферацією
-

Механізм

позитивні регулятори

негативні ефектори

- Регуляторні системи з двох етапів:
- один приймає та перероблює позаклітинні сигнали, що індукують смерть клітини
- Другий – сприймає та інтегрує різні внутрішні сигнали (внутрішня програма).

«Спусковим гачком апоптозу» (“apoptotic trigger”), який враховує сигнали регуляторів та ефекторів, контролюється протидіючими про- та антиапоптотичними членами родини регуляторних білків Bcl-2

Взаємодія запалення та патогенезу пухлин

Дослідження останніх років показали важливі пухлино-стимулюючі ефекти імунних клітин (вроджений імунітет), які впливають на неопластичну прогресію.

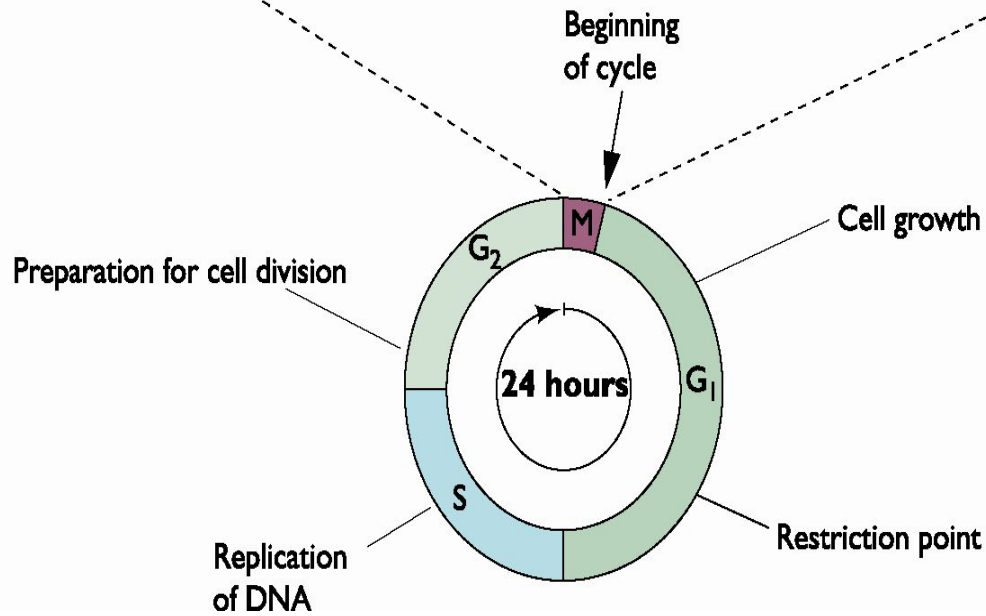
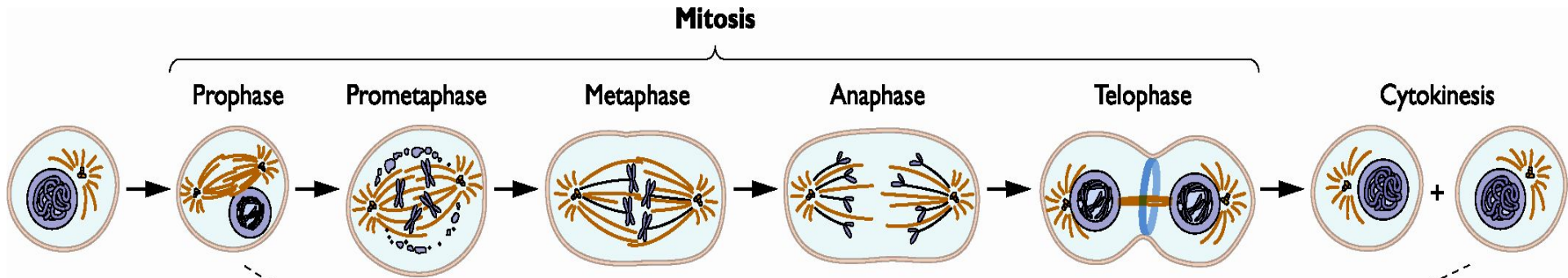
Запалення може забезпечувати біоактивними молекулами пухлинного мікрооточення:

- фактори росту (підтримка проліферації);
 - фактори виживання (попередження загибелі клітин);
 - про-ангіогенні фактори та позаклітинні модифікуючі матрикс ферменти, які сприяють ангіогенезу, інвазії та метастазування;
 - індукуючі сигнали
-

В основі канцерогенезу лежить порушення циклу поділу

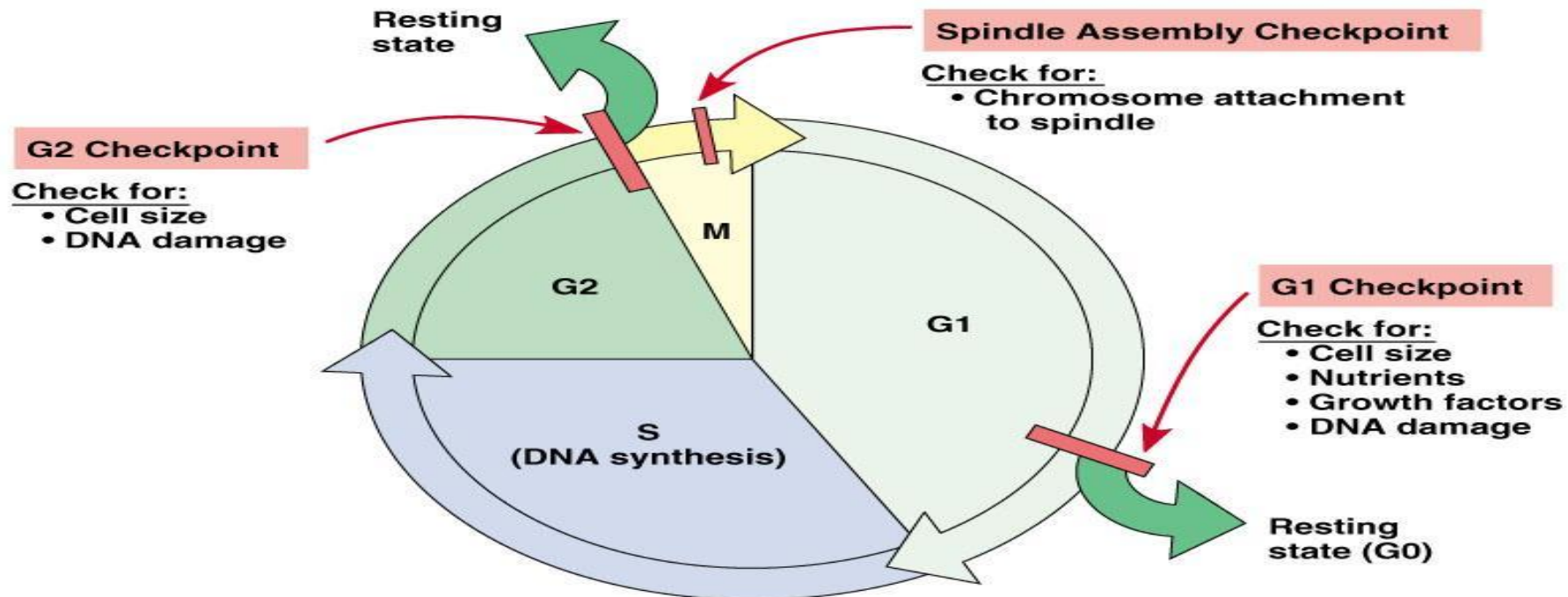
- Клітини організму знаходяться в одному з трьох можливих станів
 - 1) в циклі;
 - 2) в стані спокою із збереженням можливості повернутись до циклу;
 - 3) в стадії кінцевої диференціювання, коли здатність до поділу втрачається (напр. нейрони головного мозку)
-

Фази поділу клітин:



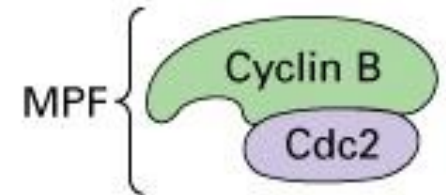
2 ключових контролі клітинного поділу/росту

- Концентрація білків – **циклінів**
- **Checkpoints** включає зупинку циклу при катастрофічних пошкодженнях або незавершених етапів



“Двигун” клітинного циклу

- – Maturation-promoting Factor (MPF)
- MPF утворений двома білками
- Cdk (cyclin-dependent kinase)
 - Присутні в клітинах в постійній концентрації
 - Активність білка залежить від...

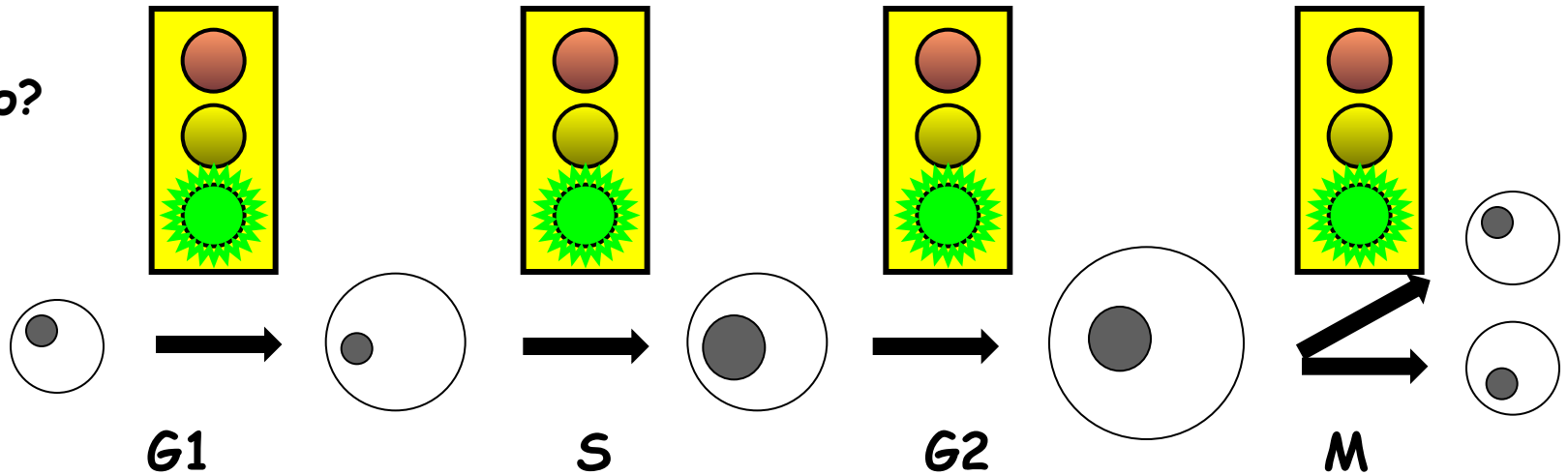


Cyclin B

- Концентрація білку варіює
- Пік активності досягає в М-фазі

Контроль клітинного циклу

вірно?




невірно?




Правильність реплікації здійснюється в точках-перевірки= checkpoints.

Регуляція клітинного росту

■ Внутрішні фактори

 Ріст-стимулюючі гени
(прото-онкогени)

 - Ріст-інгібуючі гени
(p53, pRb)

- ДНК-репарація

- Теломераза

■ Зовнішні фактори

- Фактори росту

- Гормони

- Нейротрансмітери

Деякі онкогенні віруси мають онкогени:

- **РНК-геномні віруси = мають вірусні онкогени (походять від клітинних протоонкогенів) здатні трансформувати клітини та утворювати пухлини**
 - **ДНК-геномні віруси = не мають власних онкогенів але індукують рак, активуючи продукти вірусних генів в клітині.**
-

Гени- супресори

p53

pRb

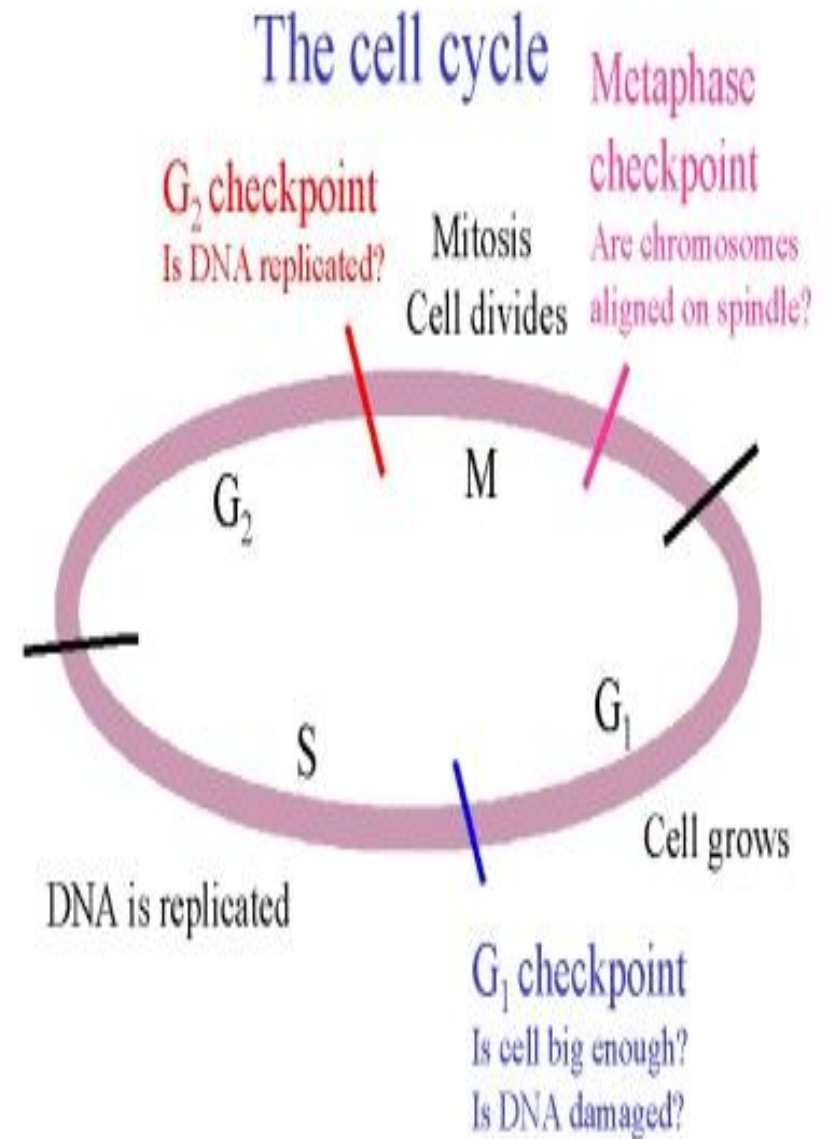
p21

p16

-контролюють проходження фаз клітинного циклу,

-здійснюють перевірку правильності реплікації ДНК,

- усувають пошкодження ДНК



p53 “охоронець геному”

або "молекулярний поліцейський"

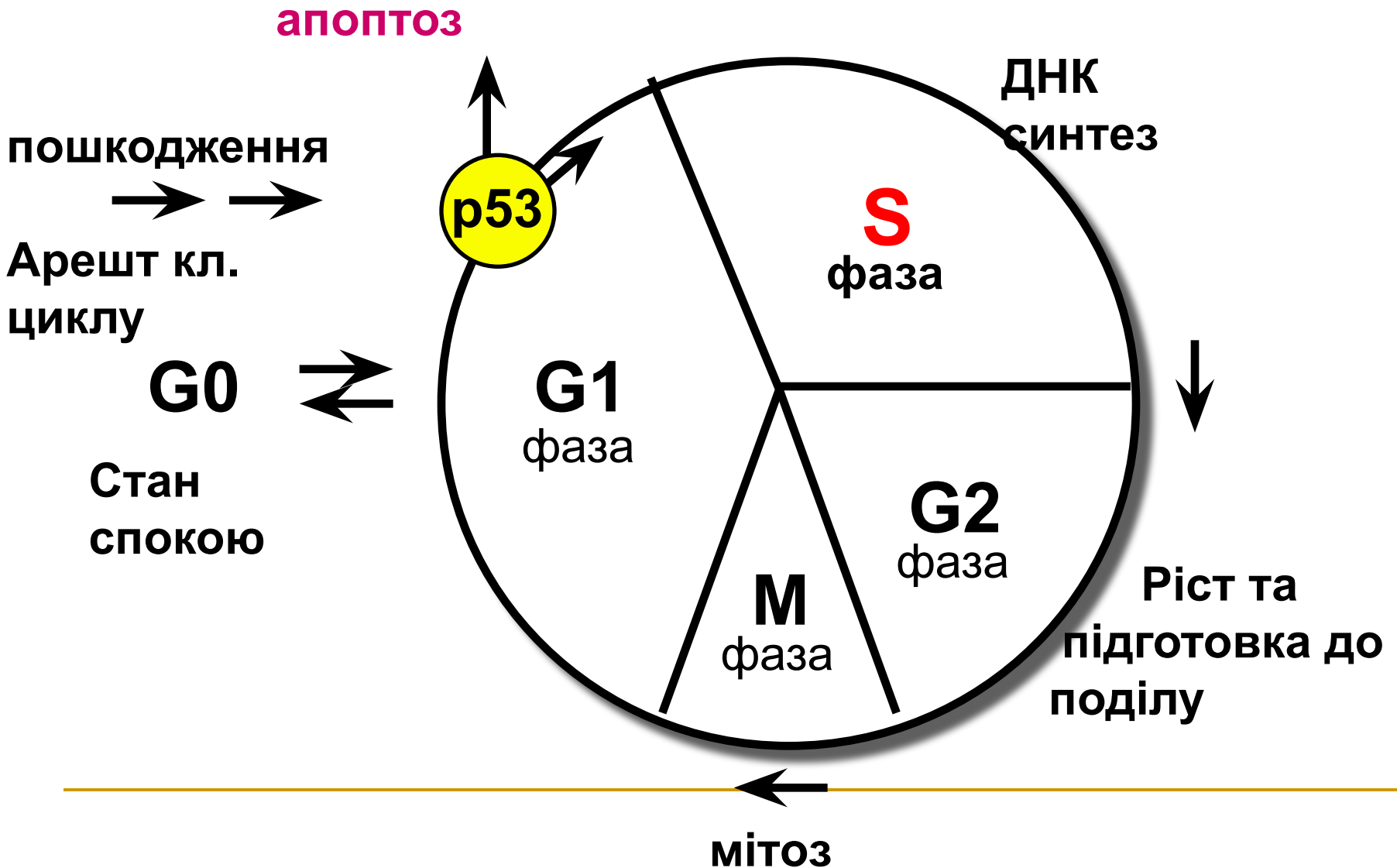
Контроль проліферативної активності клітин - інгібітор клітинних протеїназ, здійснюючи контроль над клітинним циклом.

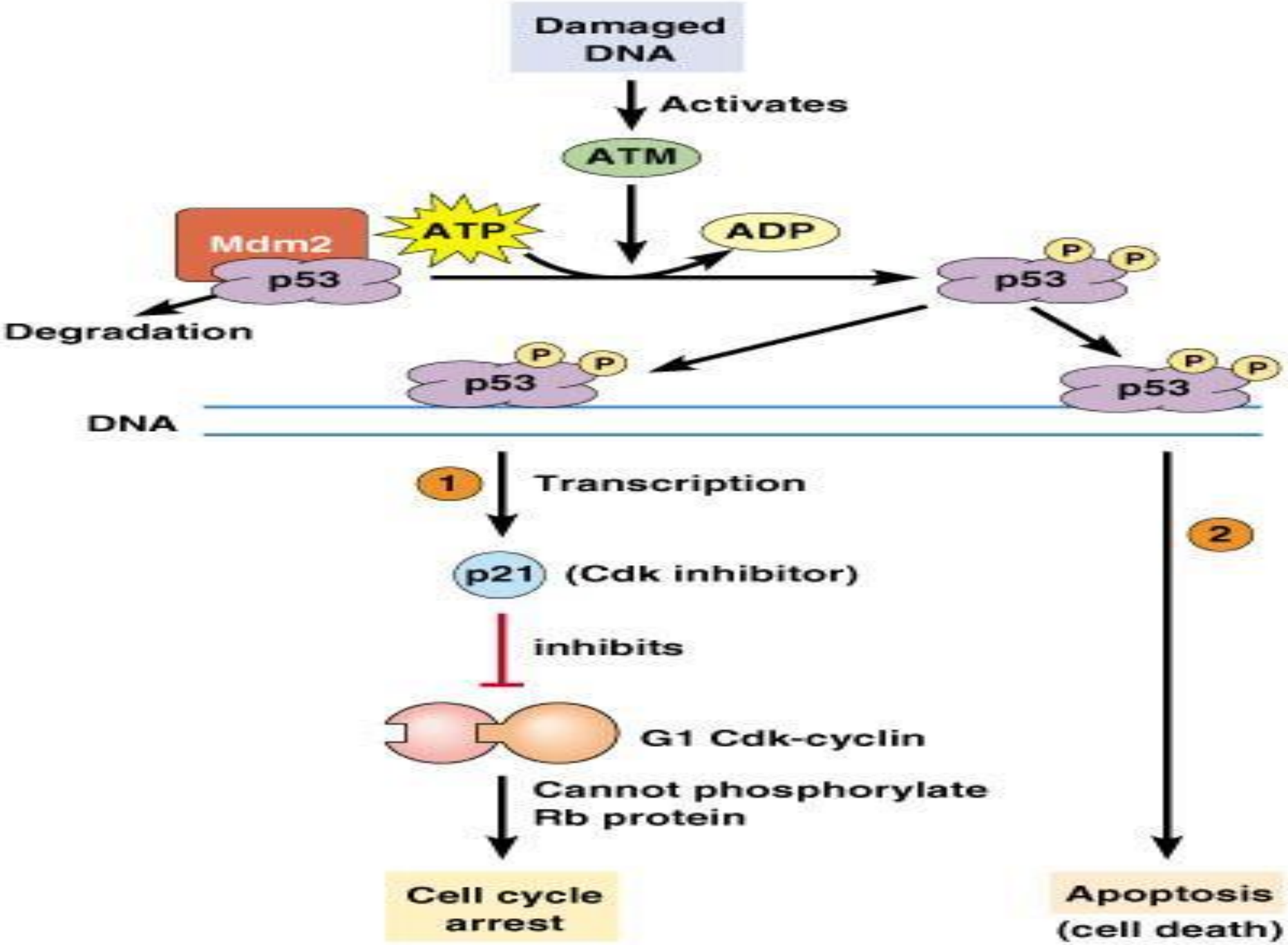
Той факт, що всі пухлини мають мутантний варіант p53, дозволило віднести його нормальний гомолог, до супресорів пухлинного росту.

Функція білку p53

- - транскрипційний фактор, що регулює клітинний цикл та репарацію ДНК
- **Порушення цілісності ДНК** викликає арешт клітинного циклу у G1, що залежить від p53;
- **Клітини з мутантною формою p53** не можуть “зупинитись” та переходять в S фазу та реплікують пошкоджену ДНК

Роль p53 в клітинному циклі





Клітинний цикл залежить від фосфорилювання Rb

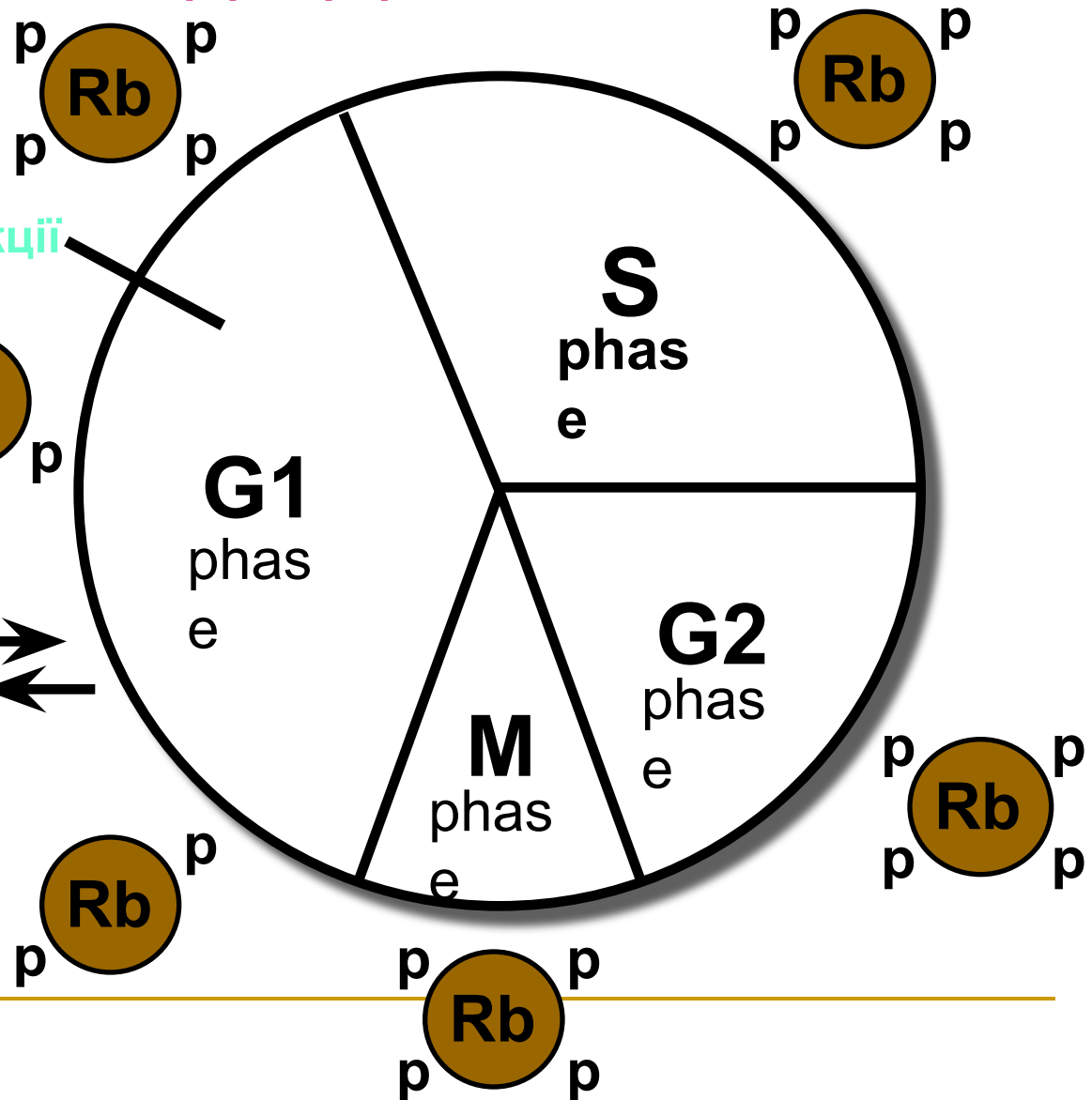
фосфорилювання Rb дозволяє клітинам пройти точку рестрикції та увійти у S фазу

гіперфосфорильований Rb

Точка рестрикції

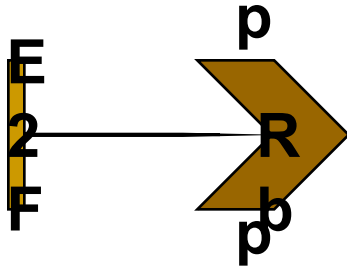
G0
спокій

гіпофосфорильований Rb



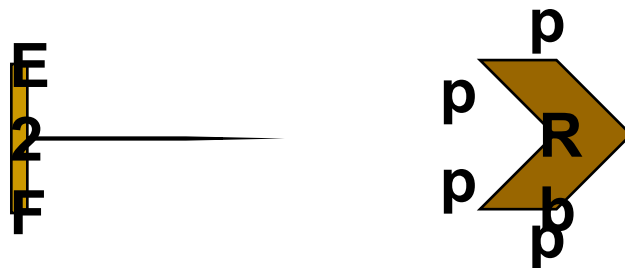
Функція білку Rb

Супресія росту

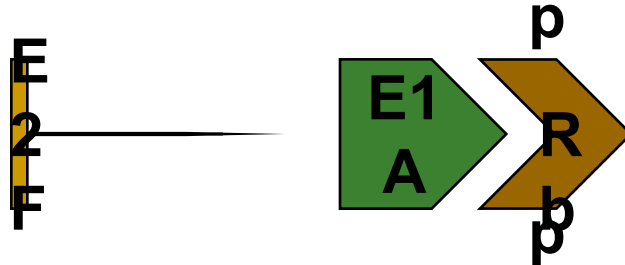


- E2F транскрипційний фактор що опосередковує активацію ріст-залежних генів, перехід в S фазу

- Rb зв'язується та інактивує E2F як супресор росту



У G1 фазі фосфорилювання звільняє E2F

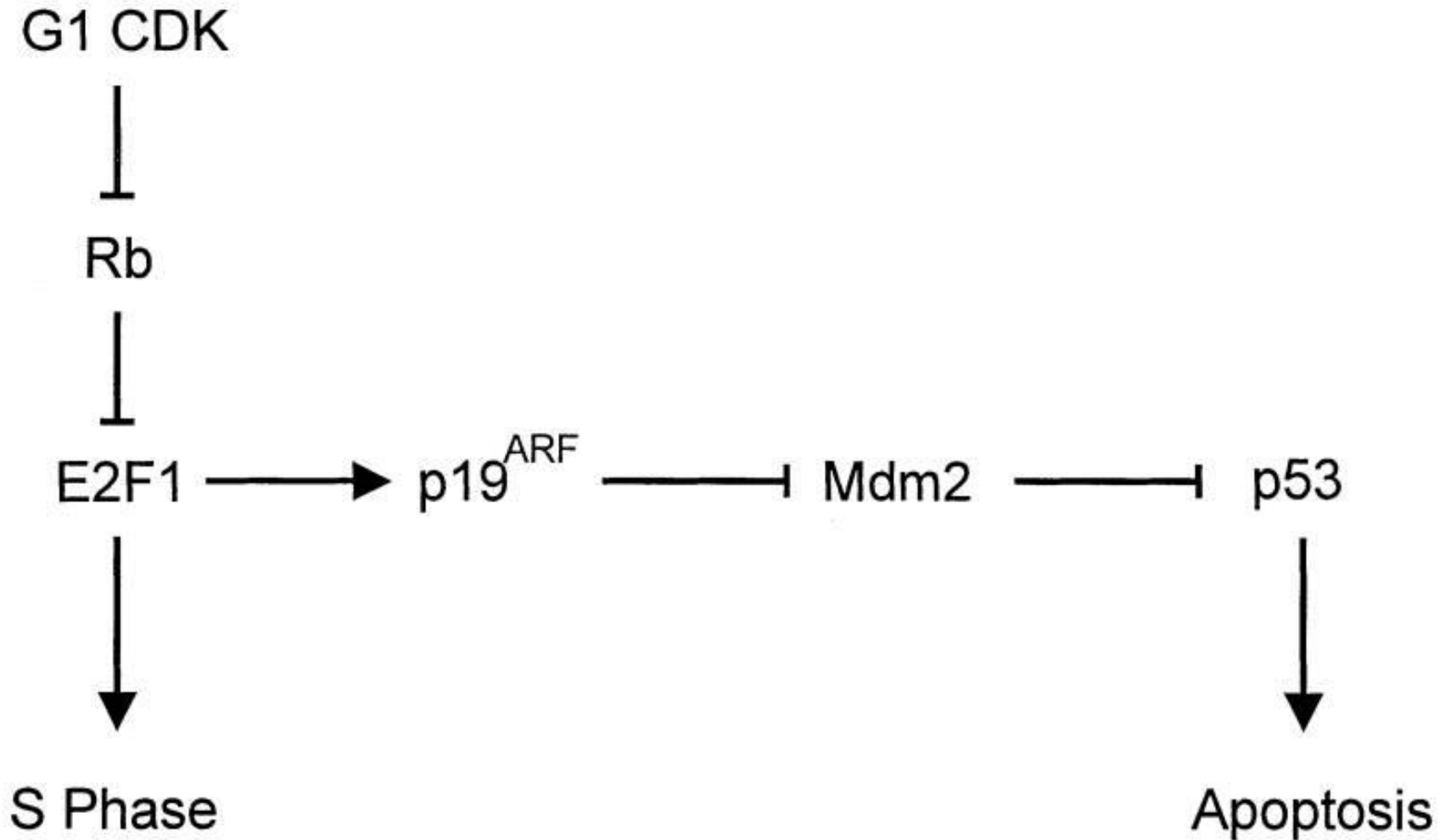


аденовірусний E1A зв'язує та звільняє E2F



Генна мутація полегшує зв'язування та звільняє E2F

ШЛЯХ E2F1/ARF/Mdm2/p53



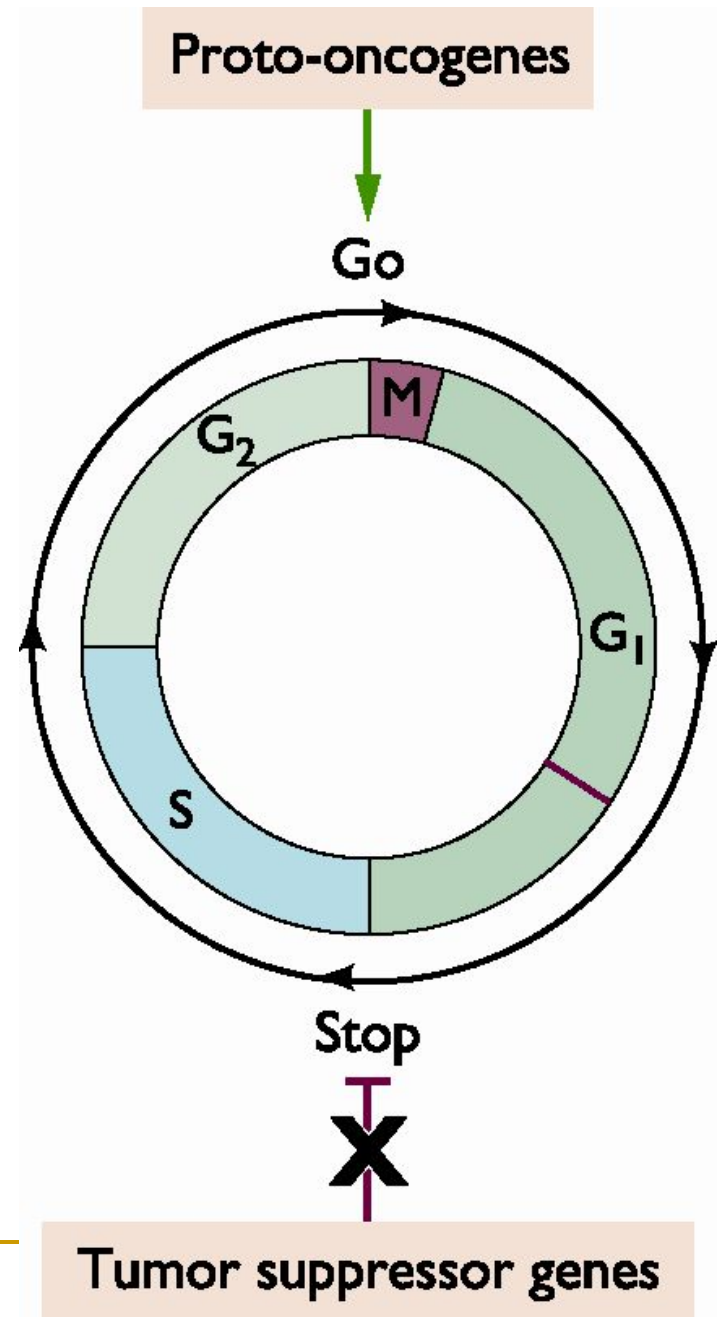
гени-супресори

наслідки при порушенні гені

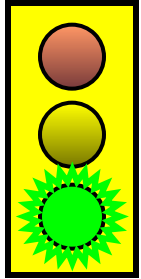
<u>гени</u>	<u>функція</u>	<u>спадкові</u>	<u>спорадичні</u>
DCC (18q)	взаємодія з кл поверхнею	невідомі	рак прямої кишки
WT1 (11p)	транскрипція	Пухлина Вільямса	Рак легенів
Rb1 (13q)	транскрипція	ретинобластома	др-кл карцинома легенів
p53 (17p)	транскрипція	Li-Fraumeni синдром	рак мол.залози, прямої кишки,легень

- Канцерогенез є результатом генетичних змін, які після експресії або функціонування білків, відіграють ключову роль в контролі за клітинним ростом та поділом

- Рак акумулює комбінацію домінантних мутацій у Прото-онкогенах та рецесивні мутації в генах-супресорах



Гени регуляції клітинного поділу



- Онкогени: гени, продукти яких стимулюють клітинний поділ

Онкогени
= газуй



Пухлинні супресори
гальмуй



- Гени-супресори : блокують клітинний поділ

Механізми вірус-індукованого канцерогенезу

2 головні стратегії в розвитку хвороби

1. Розвиток пухлин відбувається завдяки інфікуванню клітин вірусом
2. Для розвитку пухлини інфекція вірусу не обов'язкова

Неоплазії 1^{ої} категорії мають пряме відношення до інфекції

Неоплазії 2^{ої} категорії - це результат непрямой дії вірусів (інфекція інших клітин)