

---

# 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)

---

---

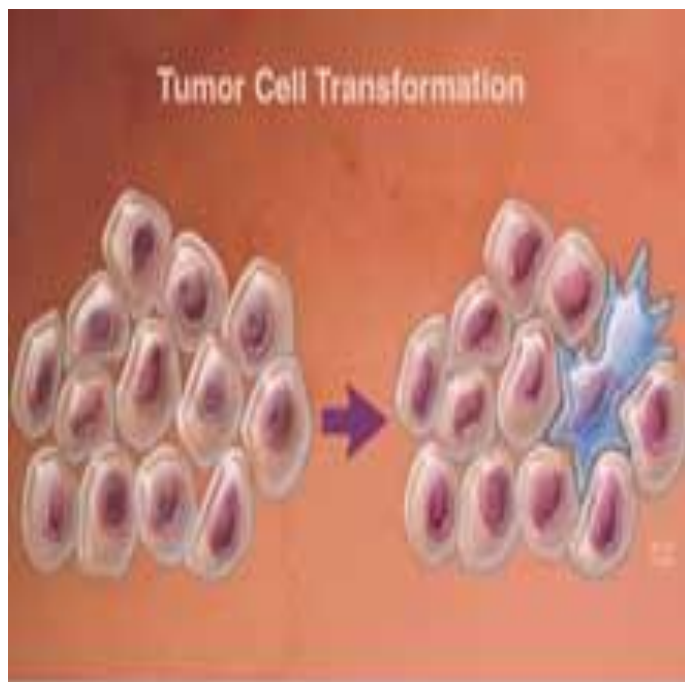
## Доброякісні пухлини

- 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 захворюванню 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

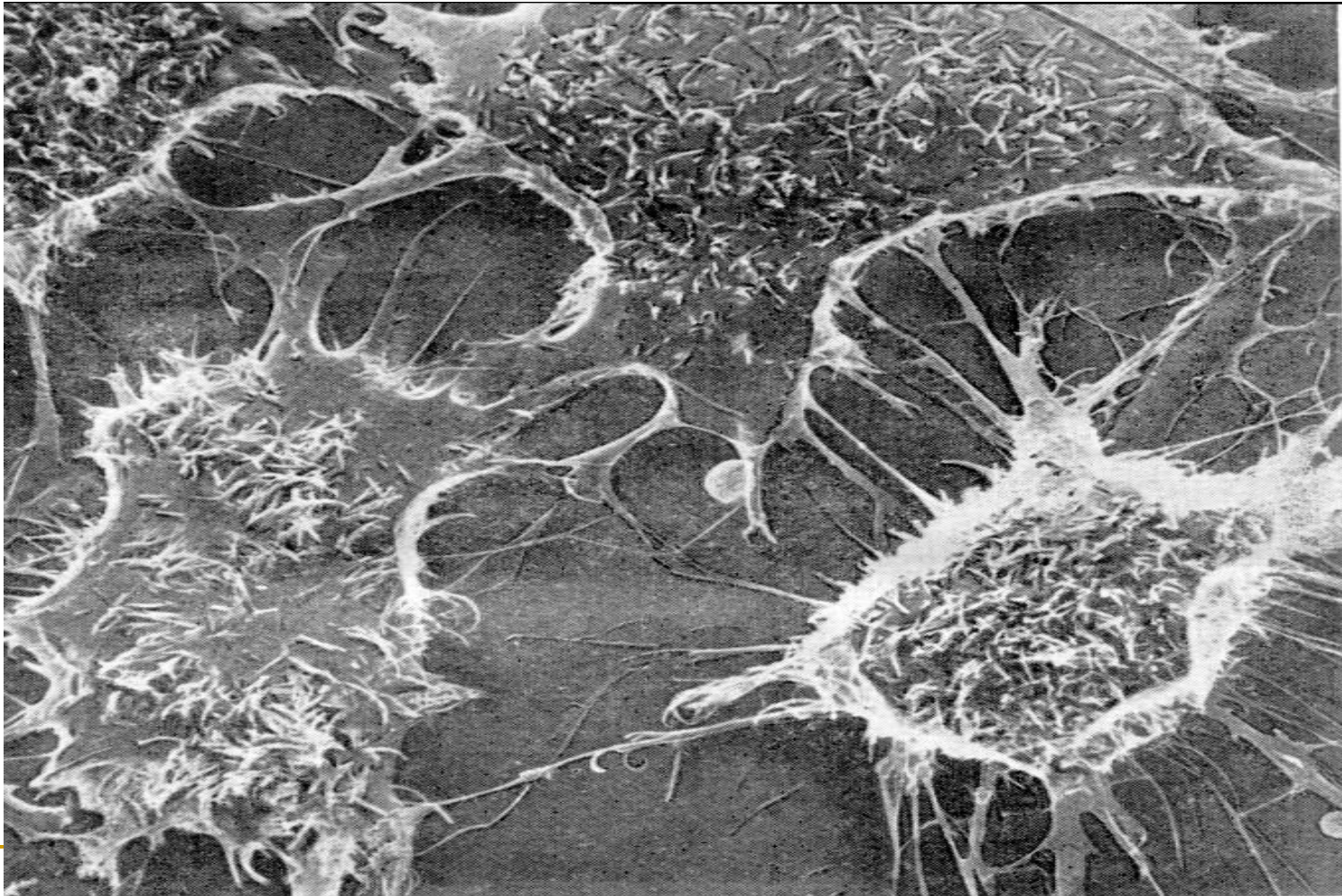
Забруднення важко задокументувати як чинник раку у людини

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

---

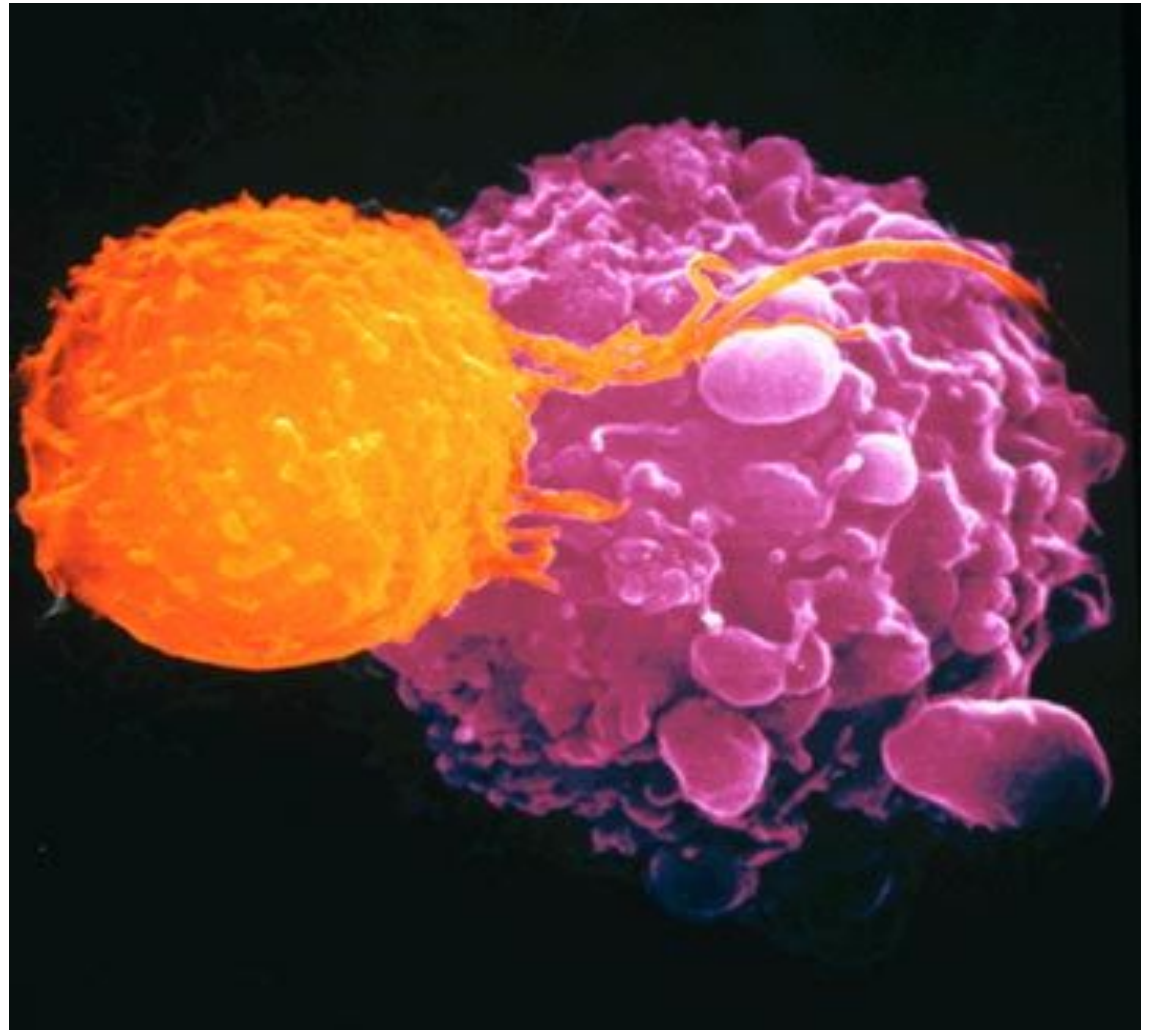


## Нормальні клітини фібробластів в культурі

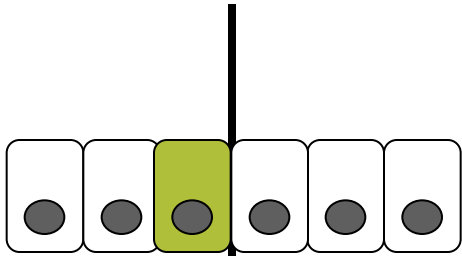


# Етапи трансформації

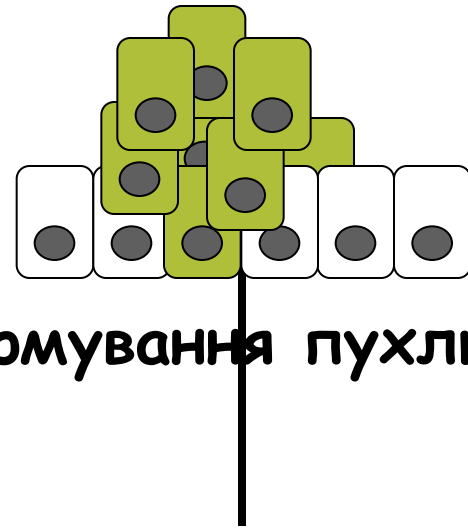
1. **ІНІЦІАЦІЯ** –  
фізичні, хімічні,  
біологічні агенти
1. **ПРОМОЦІЯ** –  
фізіологічний  
стан організму
1. **ПУХЛИНА**



# Ріст пухлини

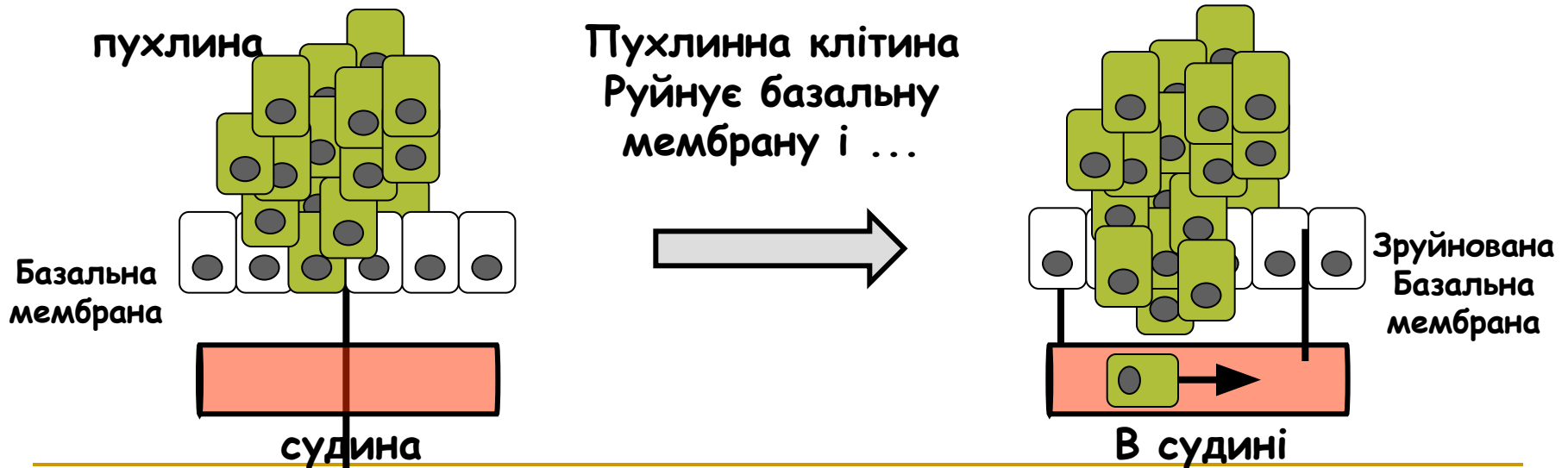


Одна пухлинна клітина



Формування пухлини

# Інвазія пухлинної клітини



# Трансформація клітин птахів вірусом саркоми Рауса:

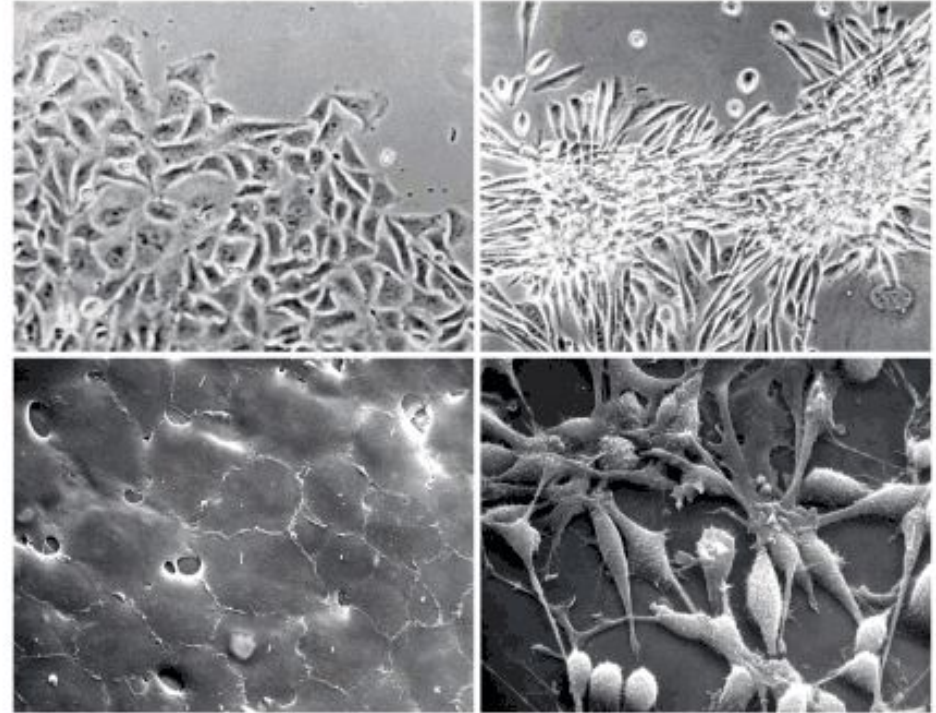
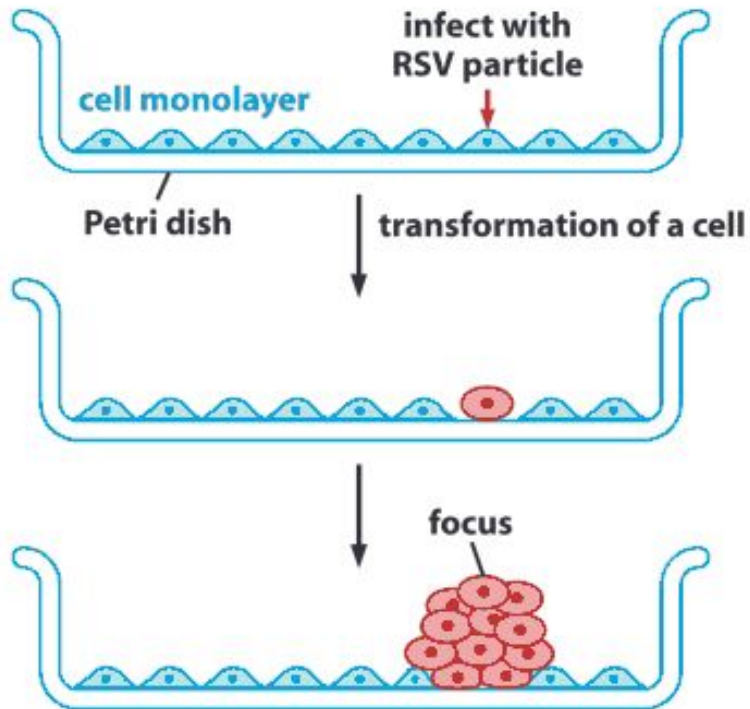
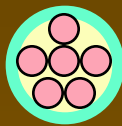
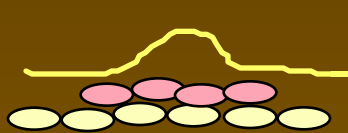
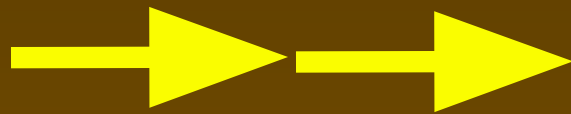
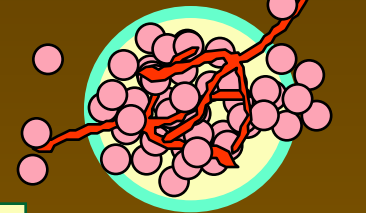
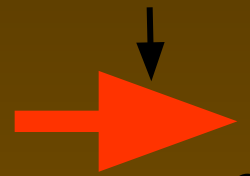
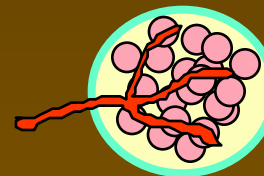
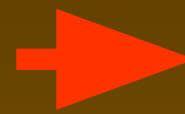


Figure 3.7a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

час



роки



фінал



Ранні події  
трансформації

Нові судини

метастази



Гени супресори  
Пухлинного росту

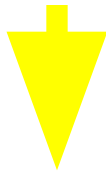
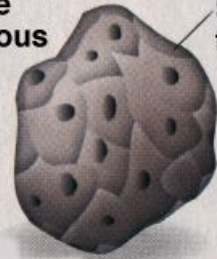
онкогени



Genetic mutations cause a cell to become cancerous



Small tumor



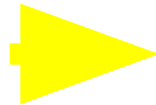
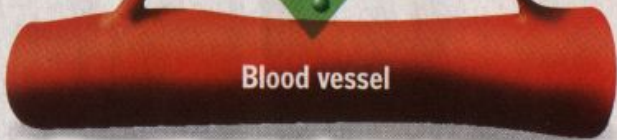
Chemical signal



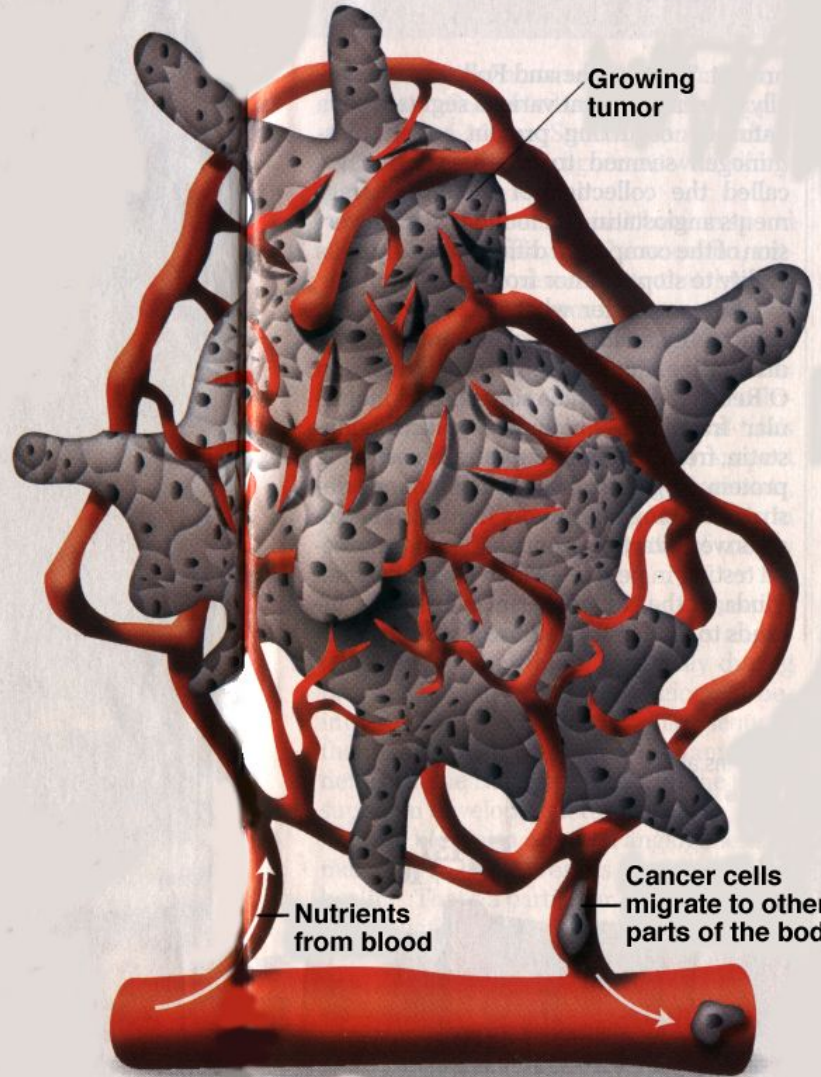
Growing capillaries



Blood vessel



Growing tumor

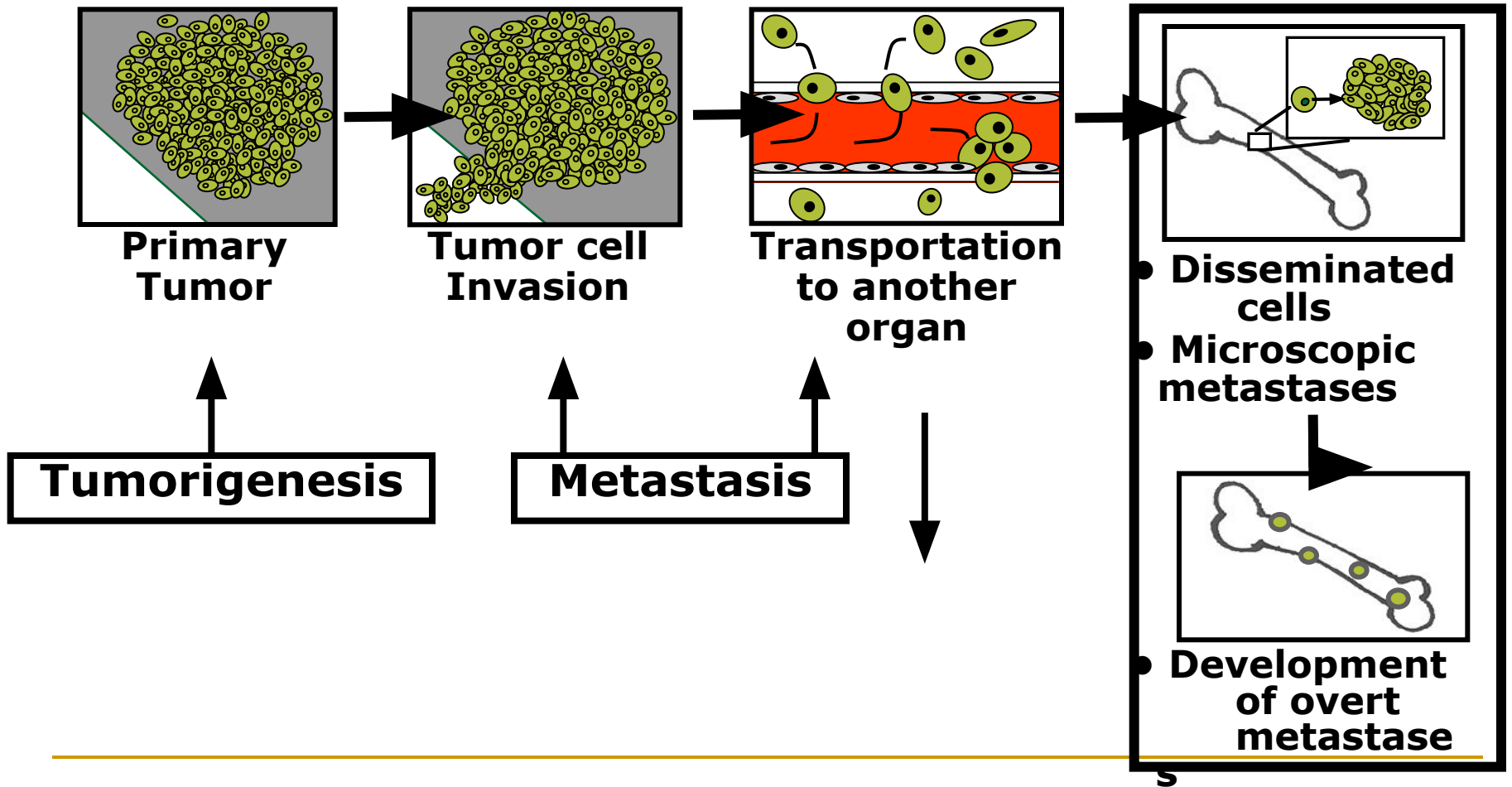


Nutrients from blood

Cancer cells migrate to other parts of the body

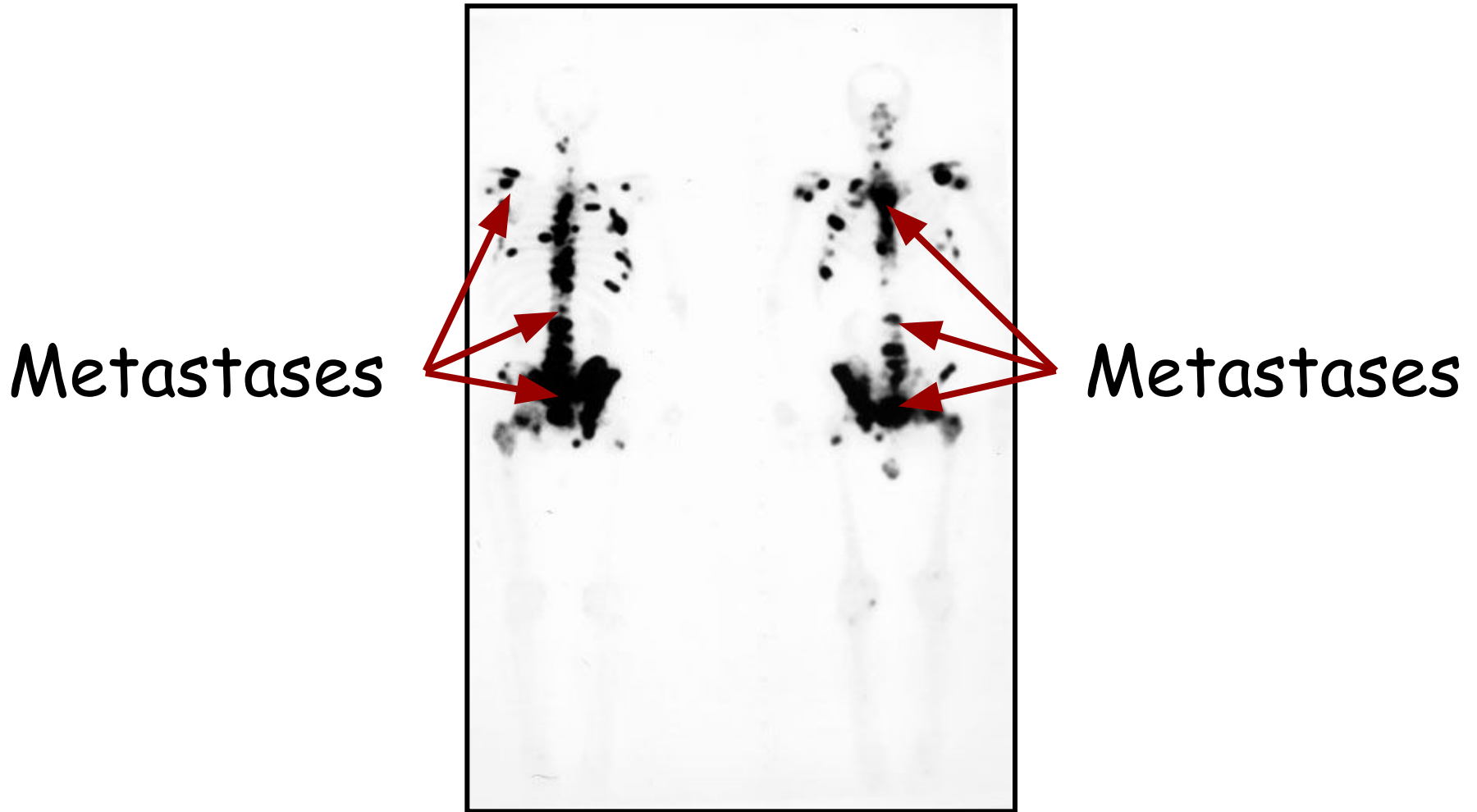


# Діаграма метастазування





# Two Patients With Prostate Cancer Bone Metastases



Bone Scan

---

# **Зміни властивостей клітин при трансформації**

***Зміни морфології та поведінки клітин***

***РІСТ***

***ПОВЕРХНЯ***

***ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИЙ СТАН***

---

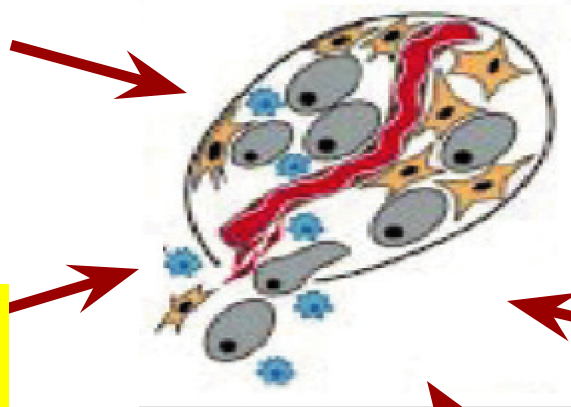
# Найсуттєві властивості неопластичної клітини

Нечутливість до  
ріст-супресуючих  
сигналів

Відсутність  
реплікативної старості  
("імморталізація")

Самодостатність  
в проліферативних  
сигналах

Послаблення  
індукції  
апоптозу



Зміна  
цитоскелету/локомоції  
(інвазія/метастазування)

1  
Генетична  
нестабільність

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.

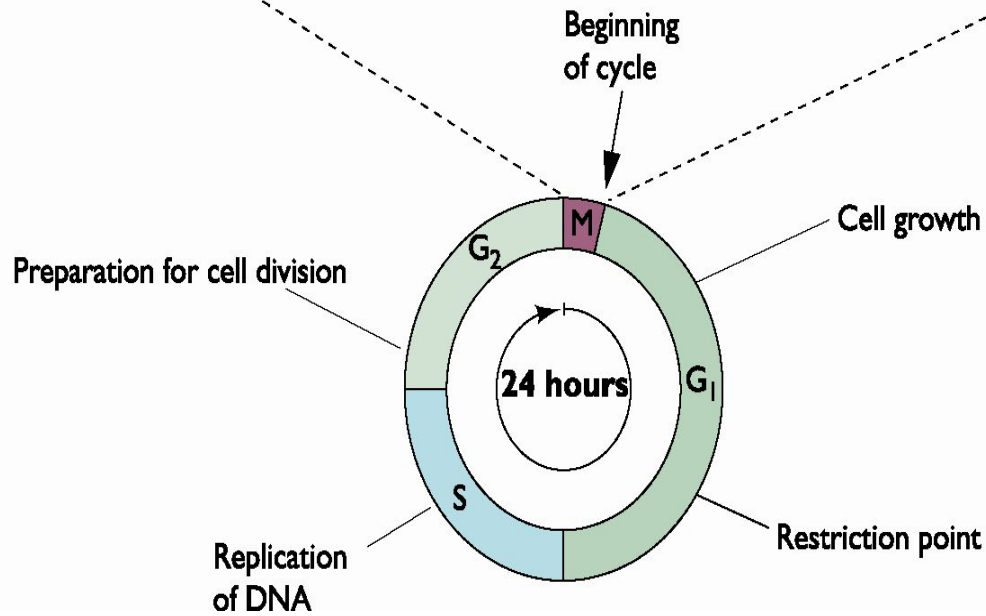
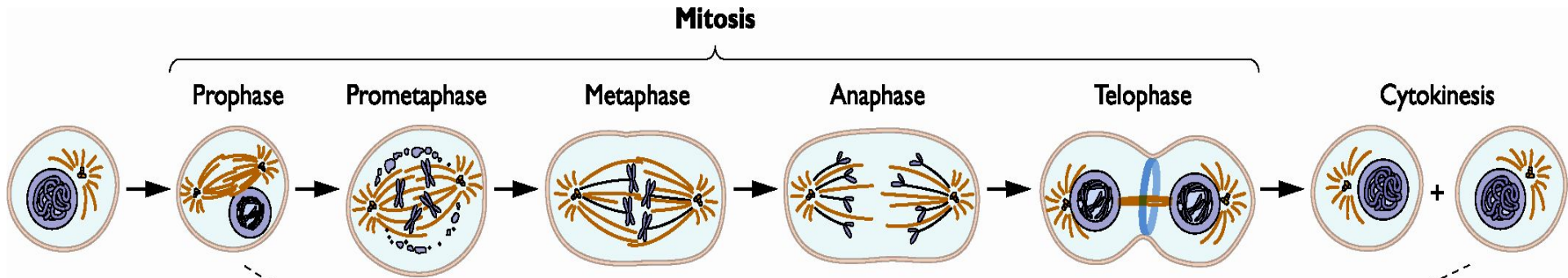
Запалення може забезпечувати біоактивними молекулами пухлинного мікрооточення:

- 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)
-

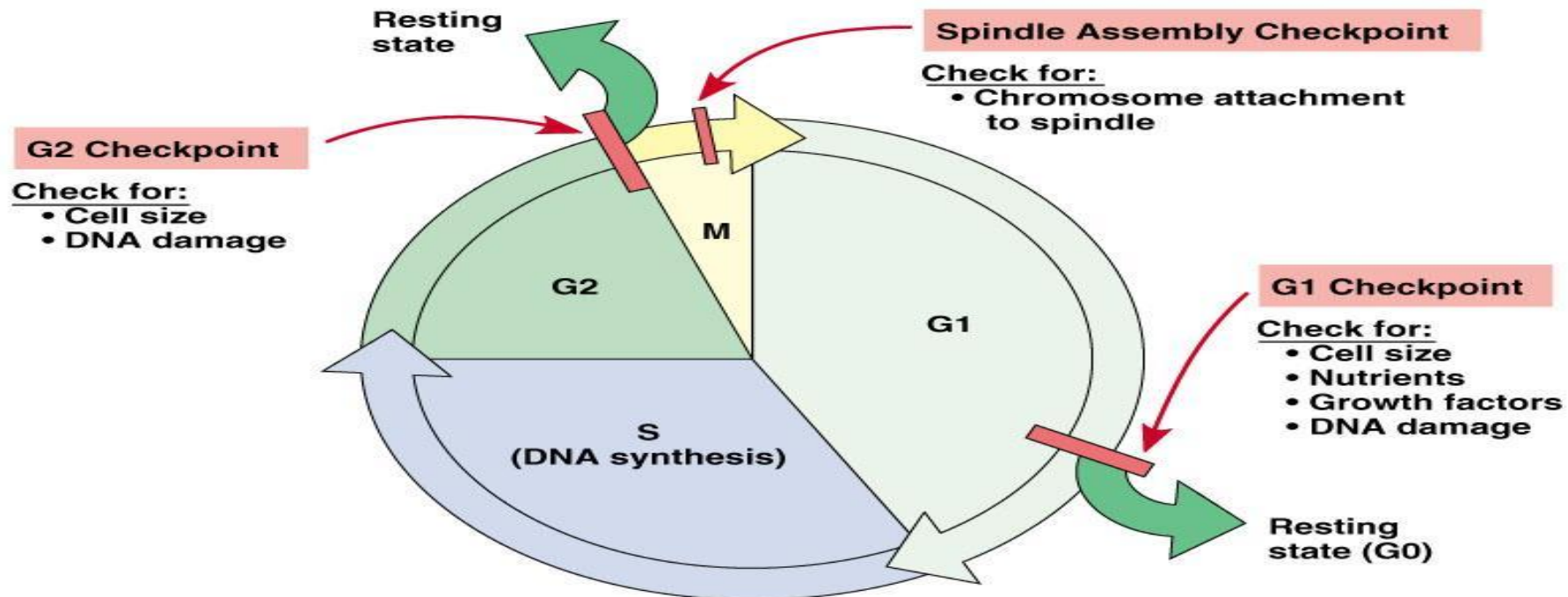
# Фази поділу клітин:





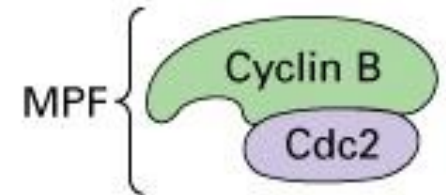
## 2 ключових контролі клітинного поділу/росту

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



# “Двигун” клітинного циклу

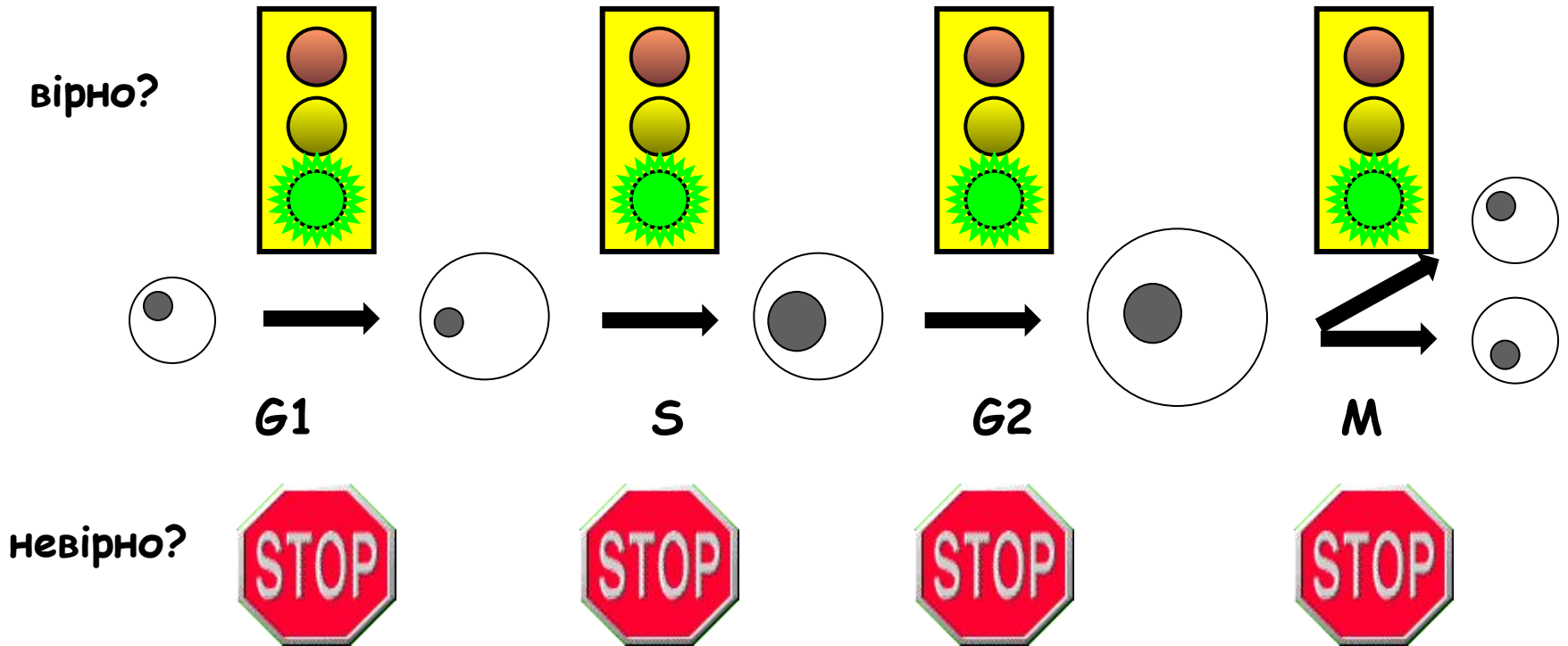
- – Maturation-promoting Factor (MPF)
- MPF утворений двома білками
- Cdk (cyclin-dependent kinase)
  - Присутні в клітинах в постійній концентрації
  - Активність білка залежить від...



## Cyclin B

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


# Контроль клітинного циклу




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 прото-онкогенів) 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**

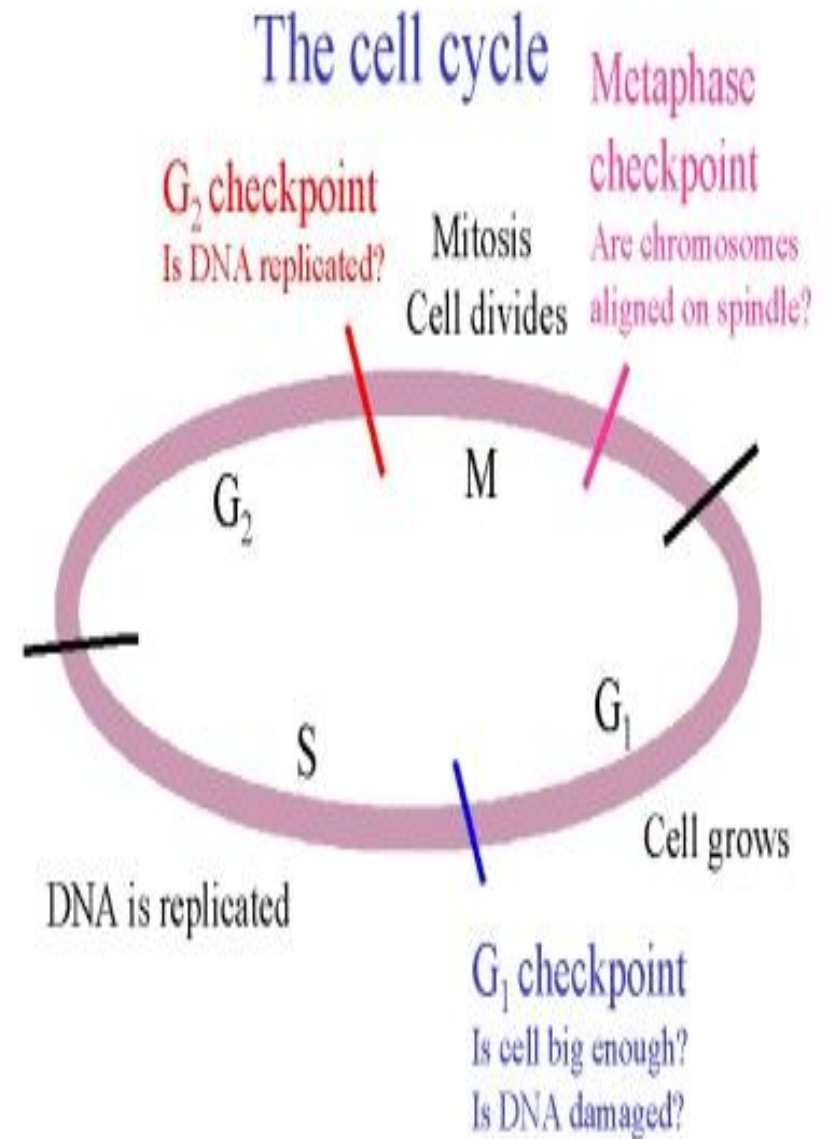
**p21**

**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.

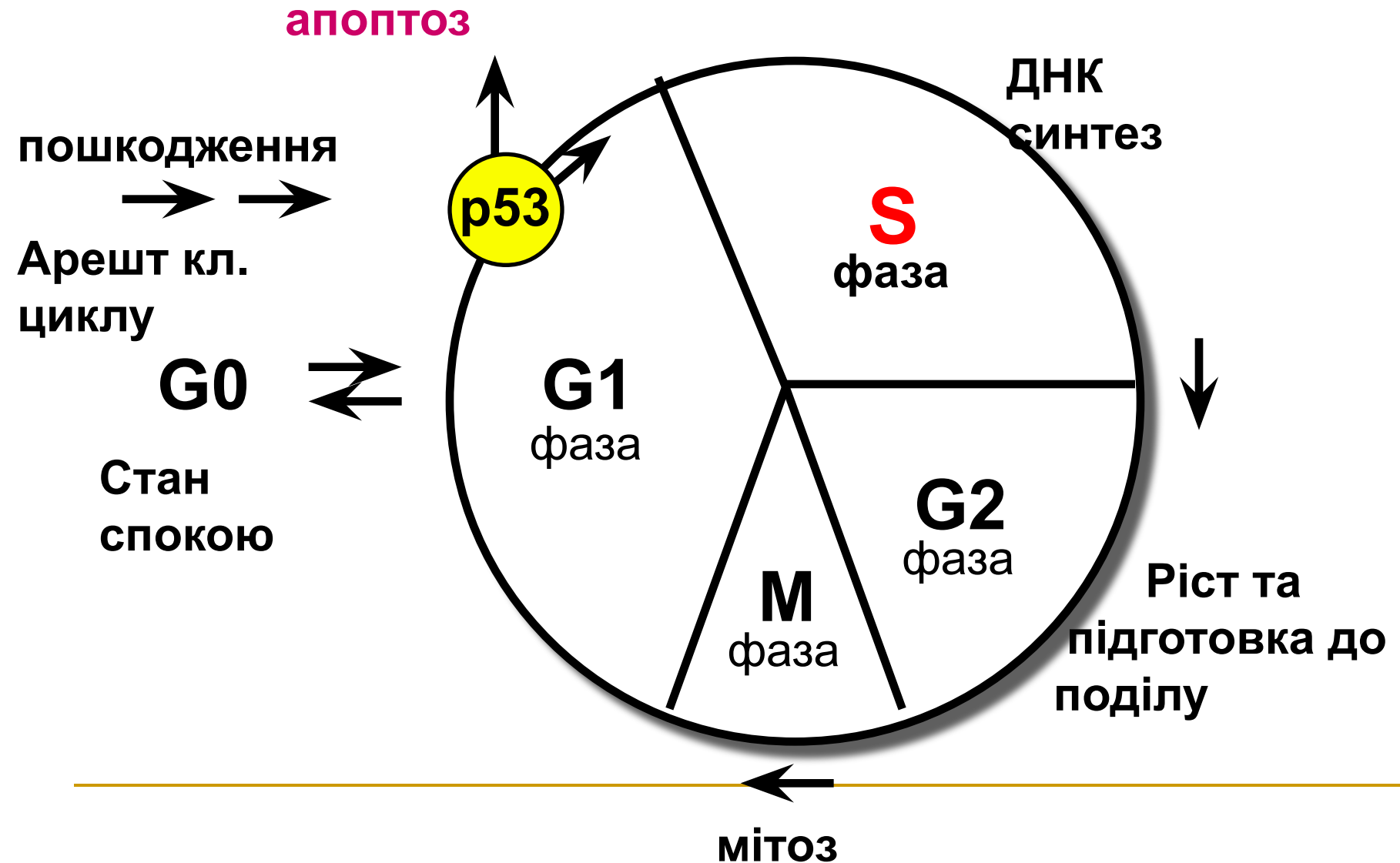
Той факт, що всі пухлини мають мутантний варіант p53, дозволило віднести його нормальний гомолог, до супресорів пухлинного росту.

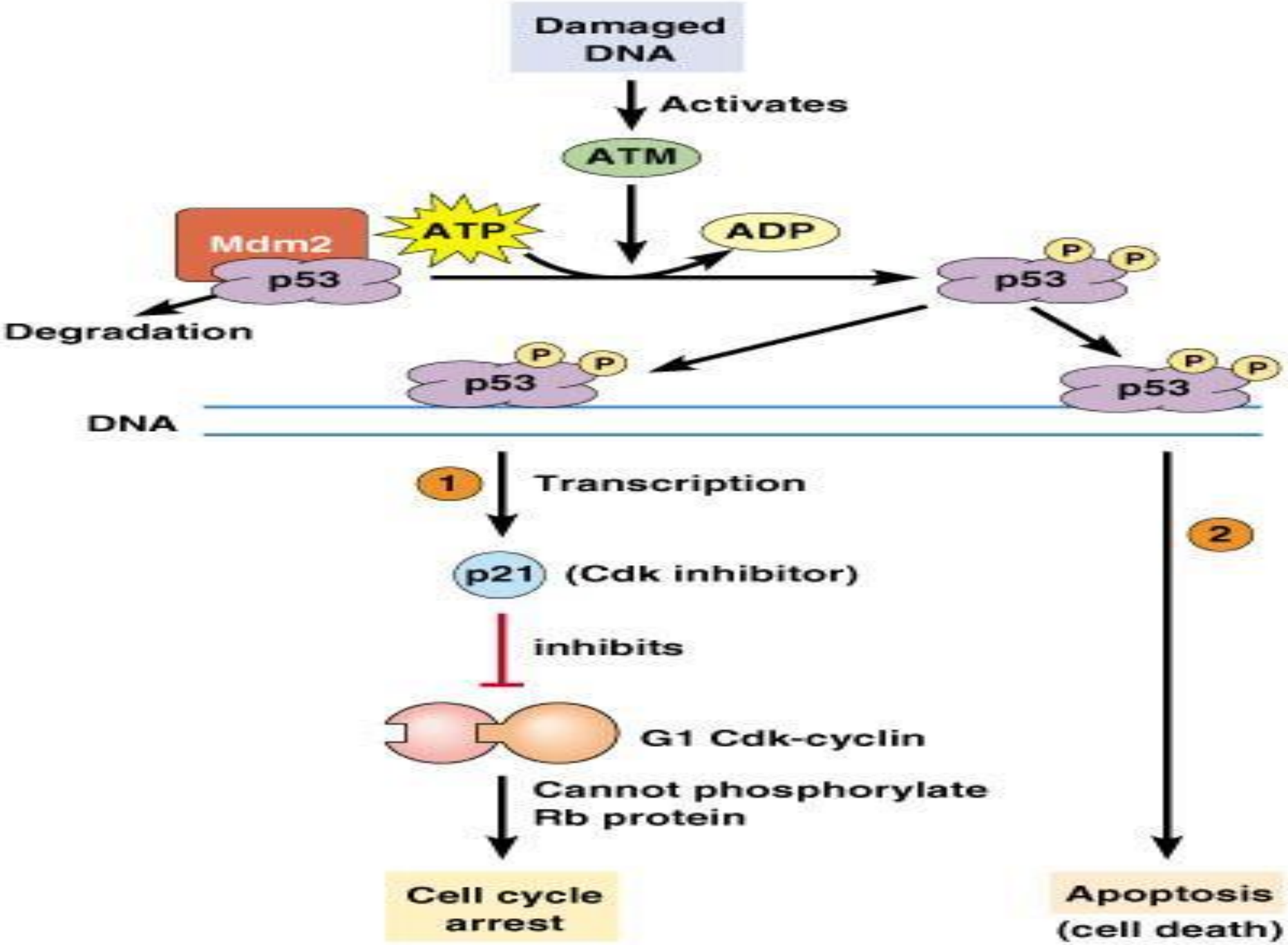
# Функція білку p53

- - транскрипційний фактор, що регулює клітинний цикл та репарацію ДНК
- **Порушення цілісності ДНК** викликає арешт клітинного циклу у G1, що залежить від p53;
- **Клітини з мутантою 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

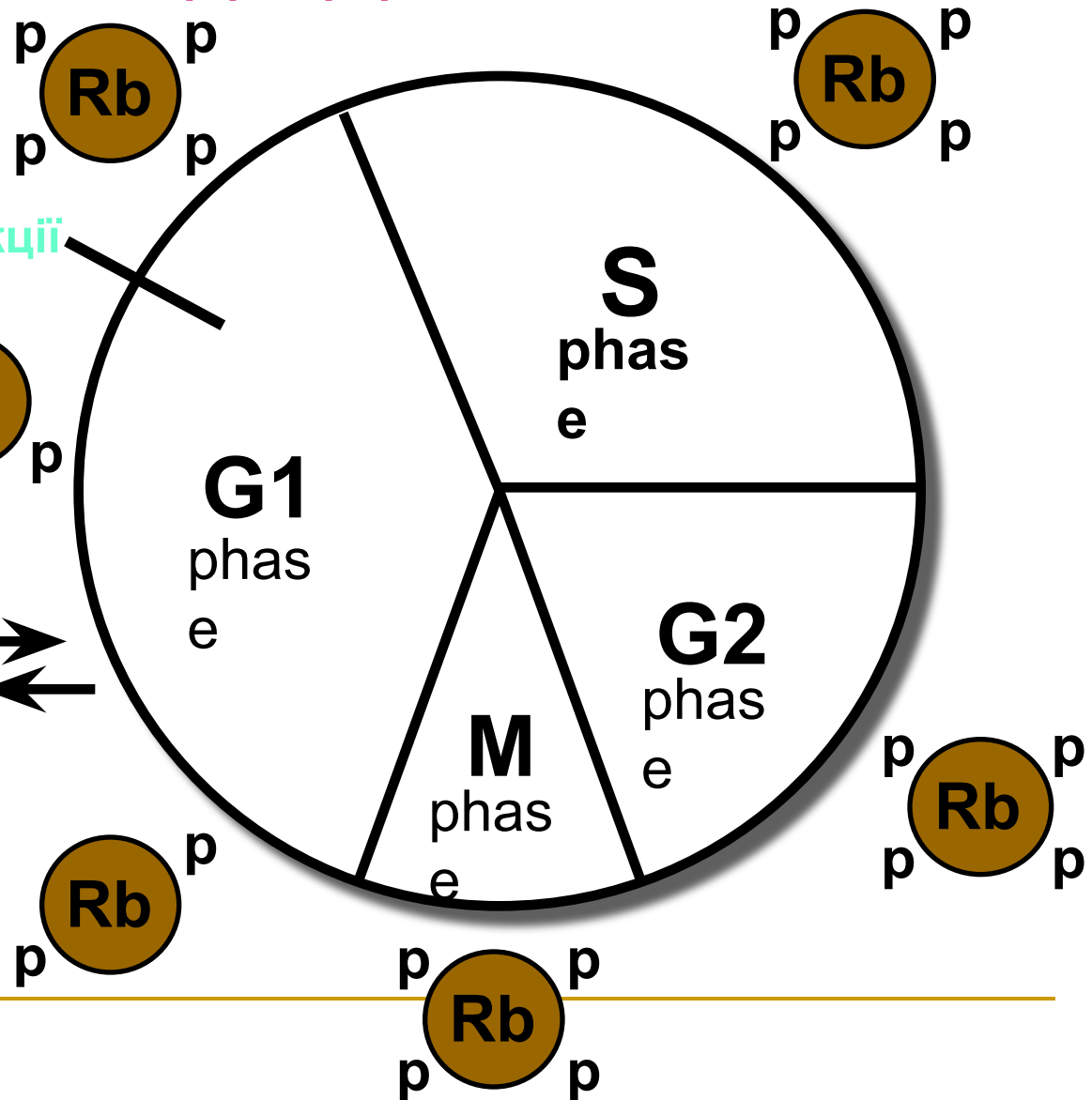
фосфорилювання Rb дозволяє клітинам пройти точку рестрикції та увійти у S фазу

Точка рестрикції

гіперфосфорильований Rb

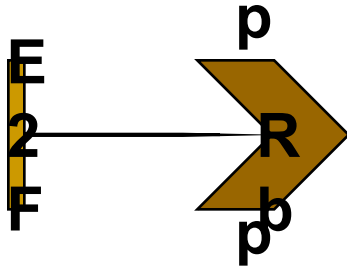
**G0**  
спокій

гіпофосфорильований Rb



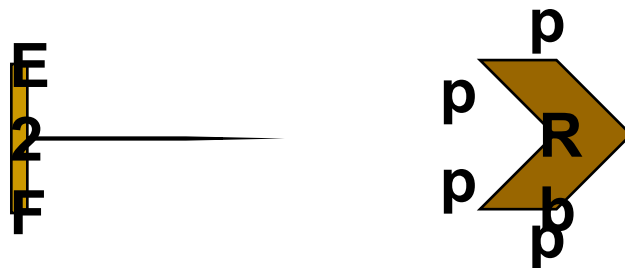
# Функція білку Rb

## Супресія росту

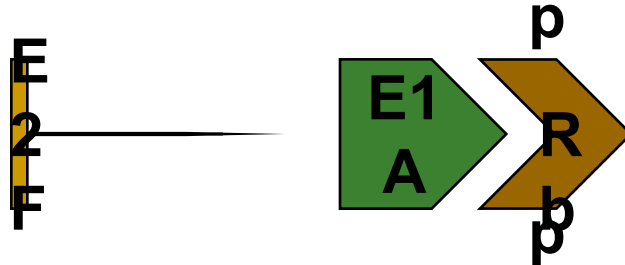


- E2F транскрипційний фактор що опосередковує активацію ріст-залежних генів, перехід в S фазу

- Rb зв'язується та інактивує E2F як супресор росту



У G1 фазі фосфорилювання звільняє E2F

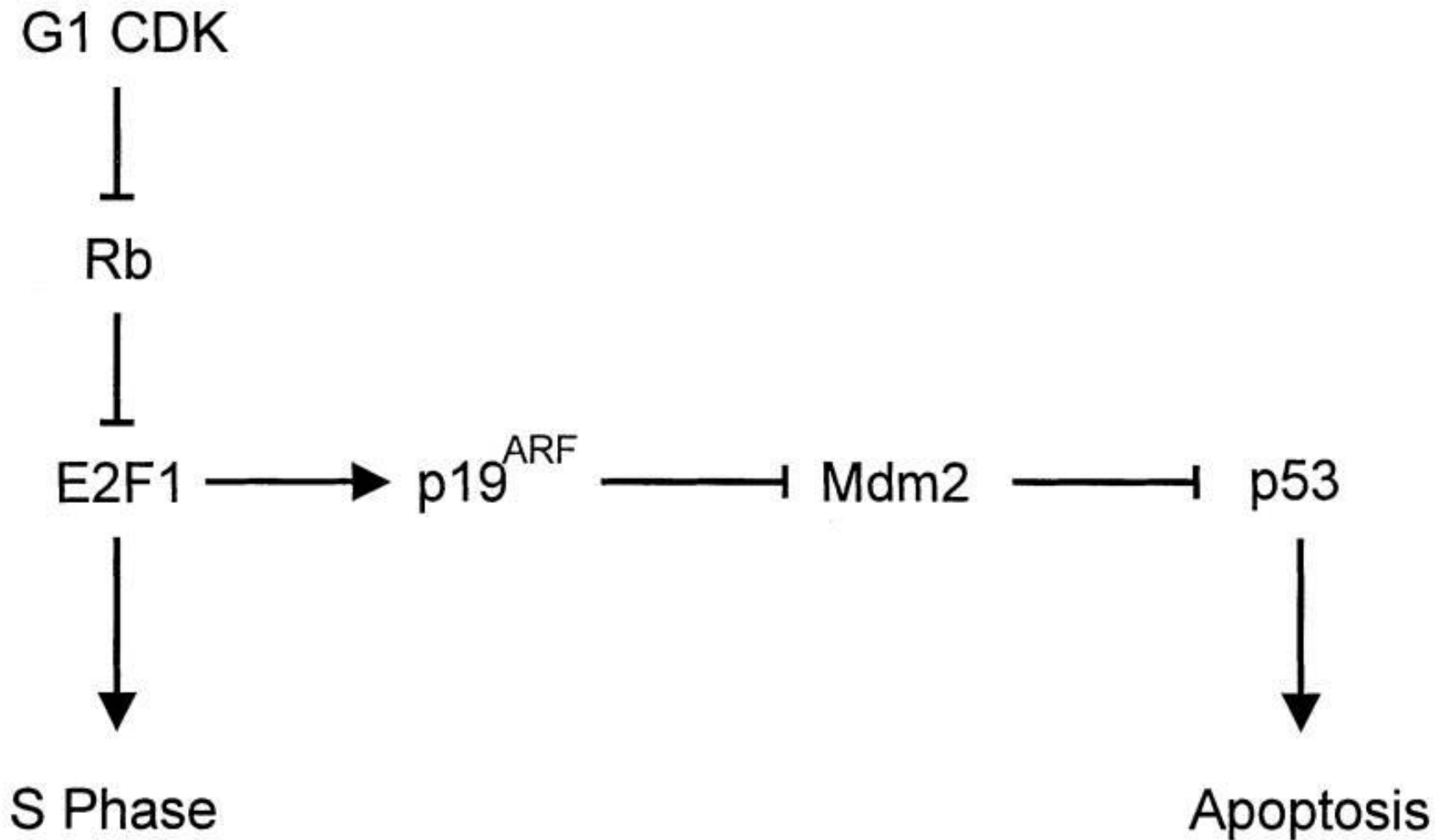


аденовірусний E1A зв'язує та звільняє E2F



Генна мутація полегшує зв'язування та звільняє E2F

# ШЛЯХ E2F1/ARF/Mdm2/p53



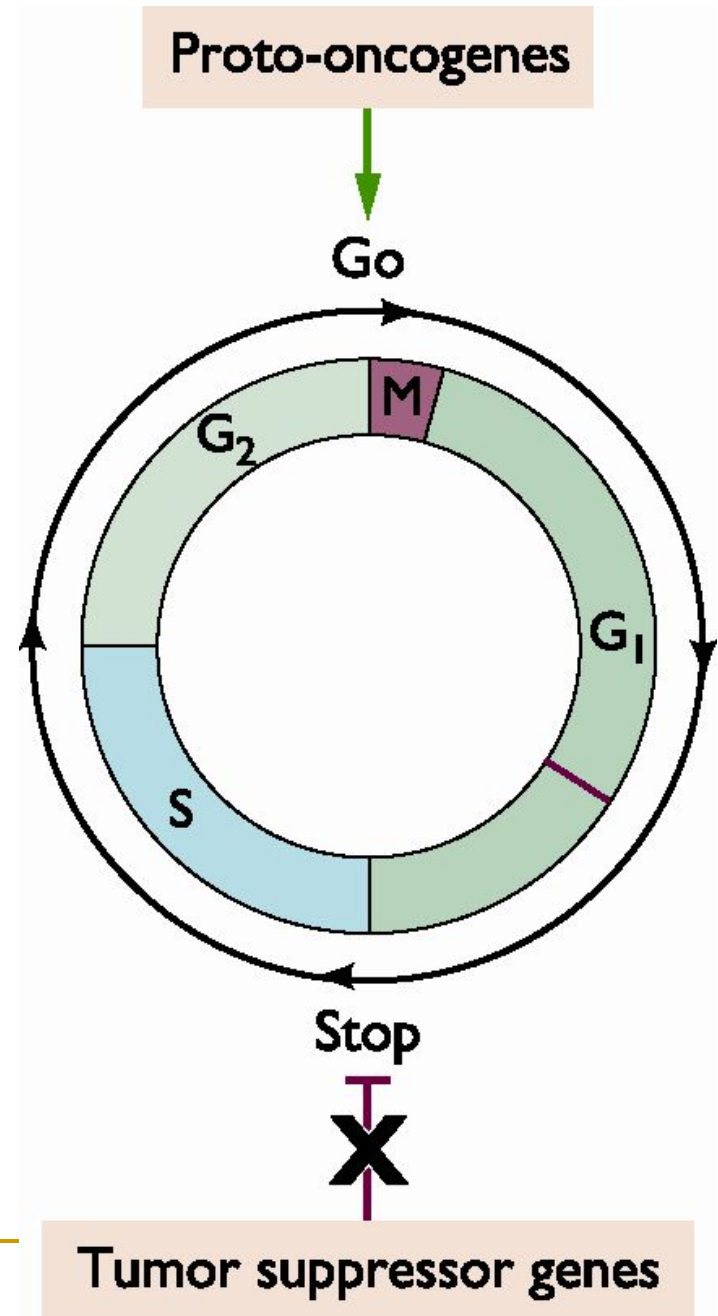
# гени-супресори

## наслідки при порушенні гені

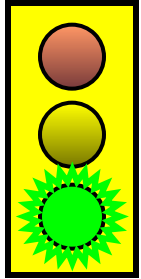
<u>гени</u>	<u>функція</u>	<u>спадкові</u>	<u>спорадичні</u>
DCC (18q)	взаємодія з кл поверхнею	невідомі	рак прямої кишки
WT1 (11p)	транскрипція	Пухлина Вільямса	Рак легенів
Rb1 (13q)	транскрипція	ретинобластома	др-кл карцинома легенів
p53 (17p)	транскрипція	Li-Fraumeni синдром	рак мол.залози, прямої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

Неоплазії 2<sup>ої</sup> категорії - це результат непрямой дії вірусів (інфекція інших клітин)