

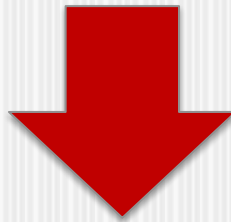
СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОНКОЛОГИИ

# «Hallmarks of cancer»

Выполнила: студентка 5 курса 12 группы Тютрина  
Юлия Александровна

Архангельск, 2017

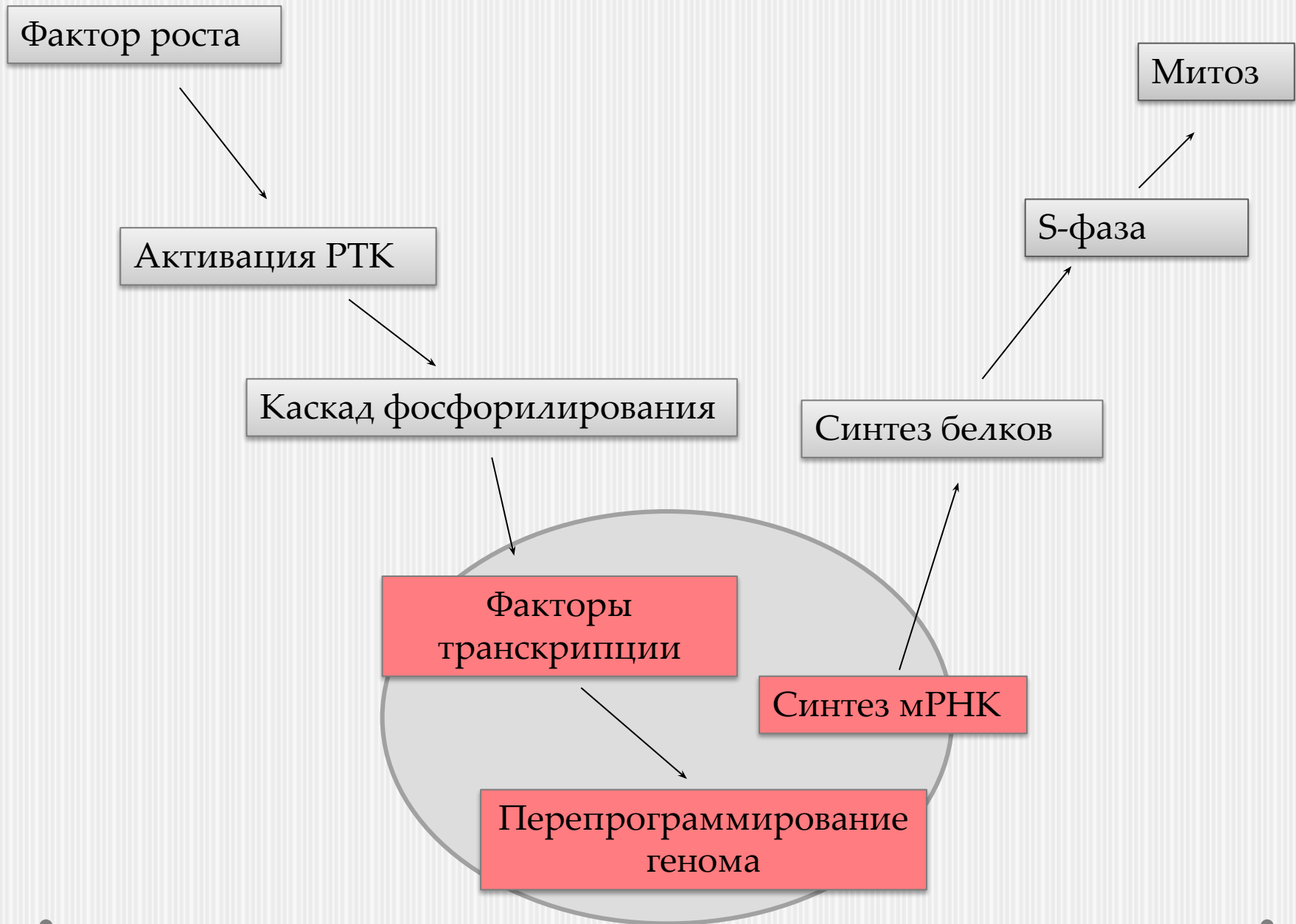
# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Сопротивление клеточной гибели
3. Неограниченное деление
4. Индуцирование ангиогенеза
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. Перепрограммирование клеточного метаболизма

# Поддержание пролиферативного сигналинга

Фактор роста	Рецепторы	Клетки мишени	Клетки продуценты
PDGF фактор роста тромбоцитов (v-sis)	Тирозинкиназы	мезенхимальные клетки, глиальные гладкие мышцы плацентные трофобласты	тромбоциты, плацента, эндотелий
EGF и TGF-альфа	Тирозин киназа cErb протоонкоген	Эпителиальные, мезенхимальные и глиальные клетки	EGF: submaxillary gland, Brunner gland TGF: эмбриональные клетки
TGF-бета семейство	TбетаRI, TбетаRII Серин-треонин-киназы	Множество тканей	Множество типов клеток
IGF-1 и 2	IGF-1: тирозинкиназа	Множество тканей	Печень
IL-3	тирозинкиназа	Гематопозитические клетки	T-лимфоциты
M-CSF	тирозинкиназа, продукт c-fms протоонкогена	Гематопозитические клетки	фибробласты, моноциты, эндотелий
G-CSF		Гематопозитические клетки	Макрофаги, фибробласты, эндотелий
GM-CSF		Гематопозитические клетки	T-лимфоциты, Макрофаги фибробласты эндотелий



# Как поддержать пролиферативный сигнал?

- 1) Производство собственных факторов роста, на которые сами же клетки-производители и будут реагировать – аутокринная пролиферативная стимуляция
- 2) Посылать сигналы «нормальным» клеткам из опухолевого окружения, чтобы они производили факторы роста
- 3) Повышение экспрессии рецепторов к факторам роста
- 4) Соматическая мутация => Нерегулируемая активация компонентов сигнальных путей => нет необходимости активировать рецепторы
- 5) Устранить отрицательно-обратную связь



# Гиперэкспрессия рецепторов

EGFR – 60% НМРЛ, 50% - глиома

Erb2 – 20-30% РМЖ



Амплификация гена

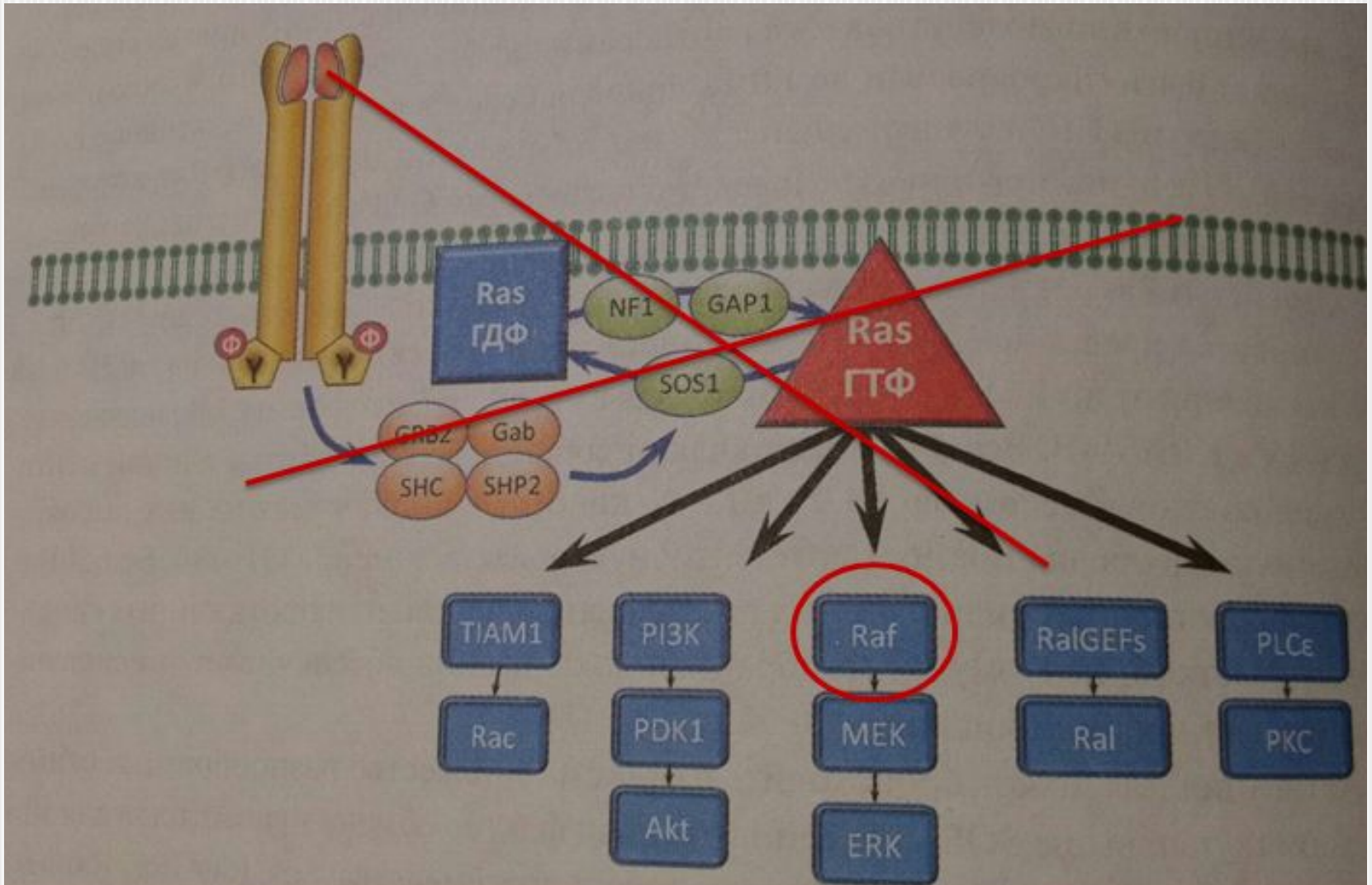


Повышение  
интенсивности  
транскрипции



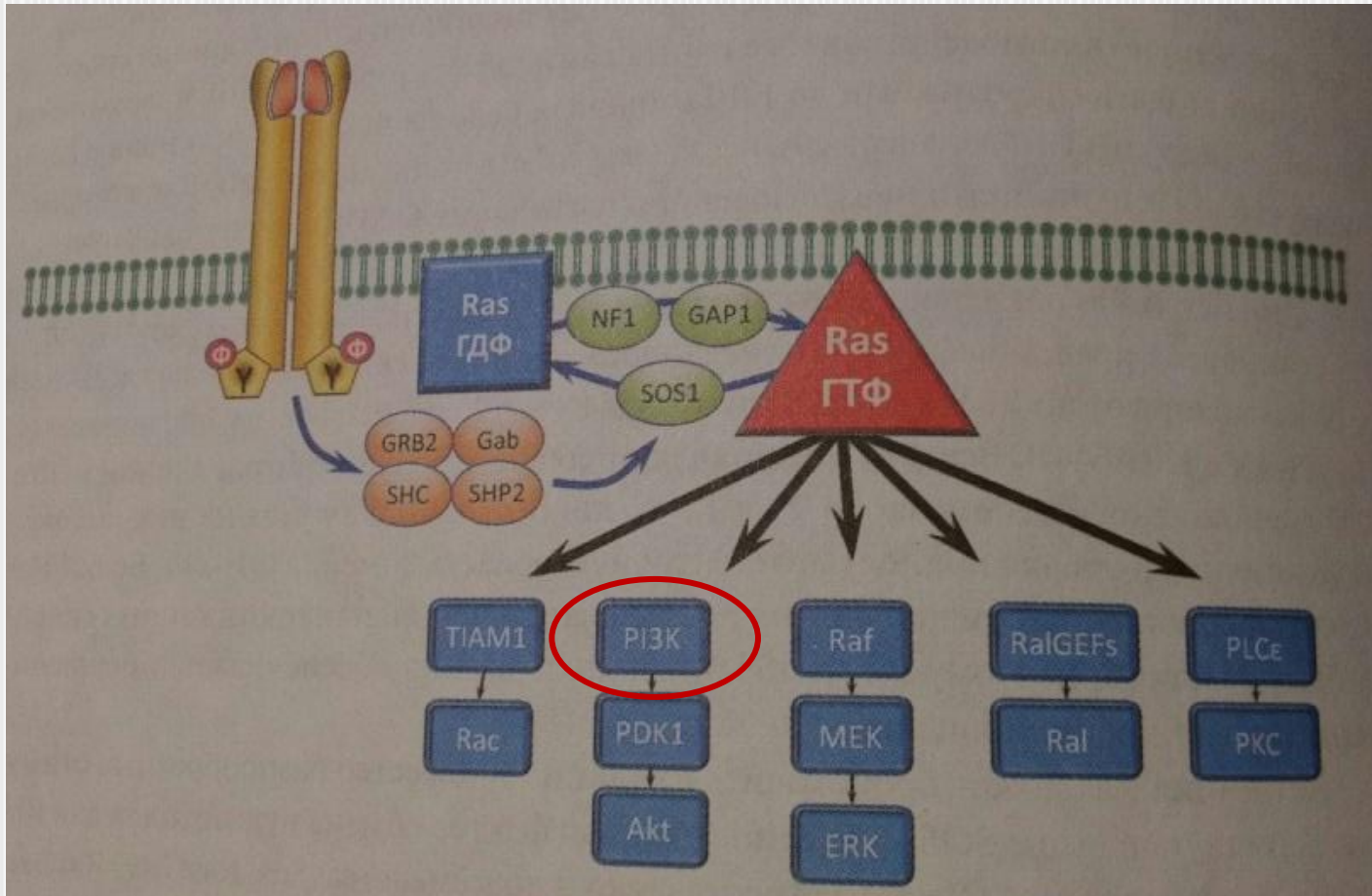
Подавление  
деградации белка

# К чему приводит мутация В-Raf белка?



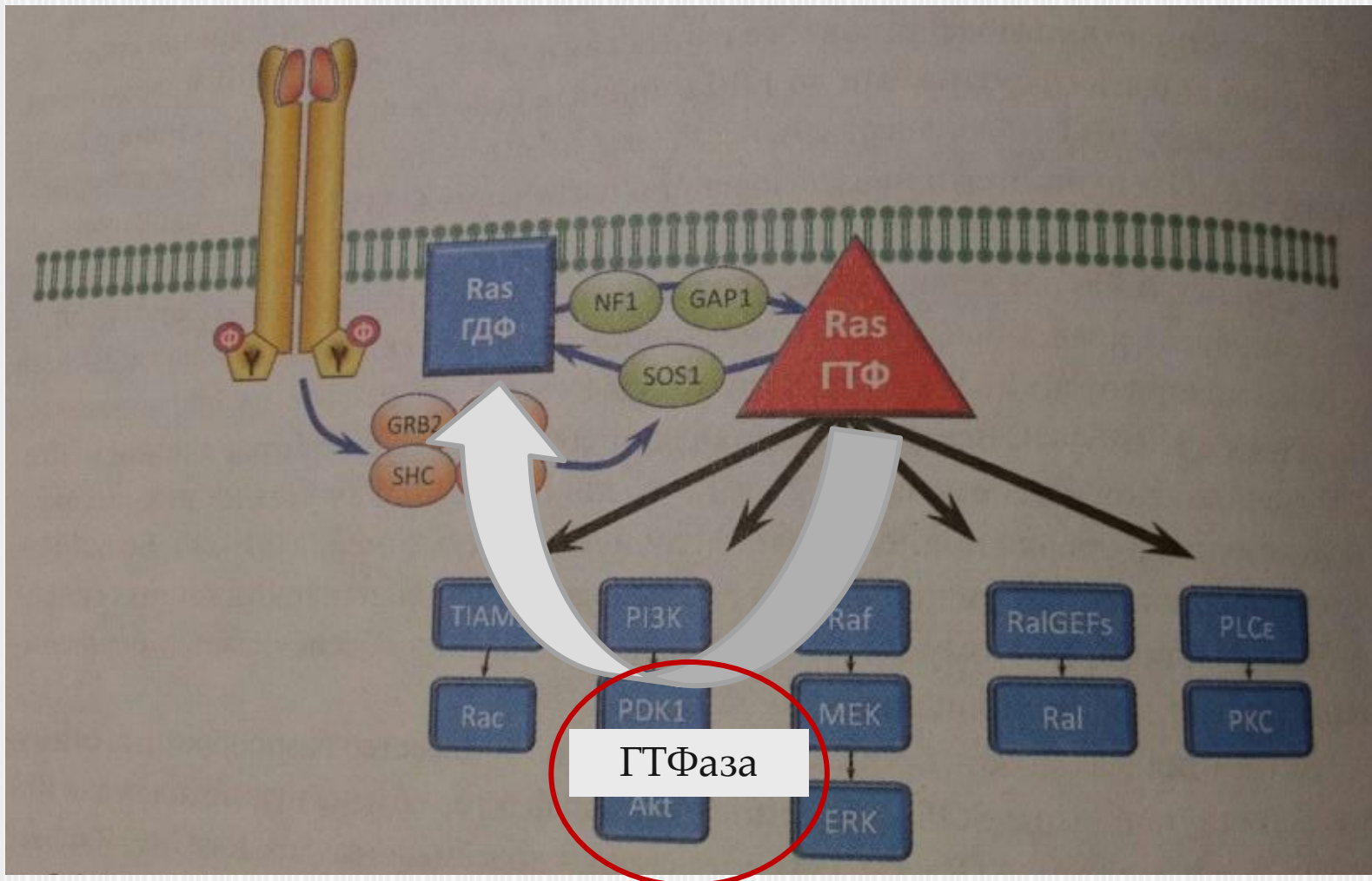
# Активация РІЗК

(фосфоинозитол-3-киназы)



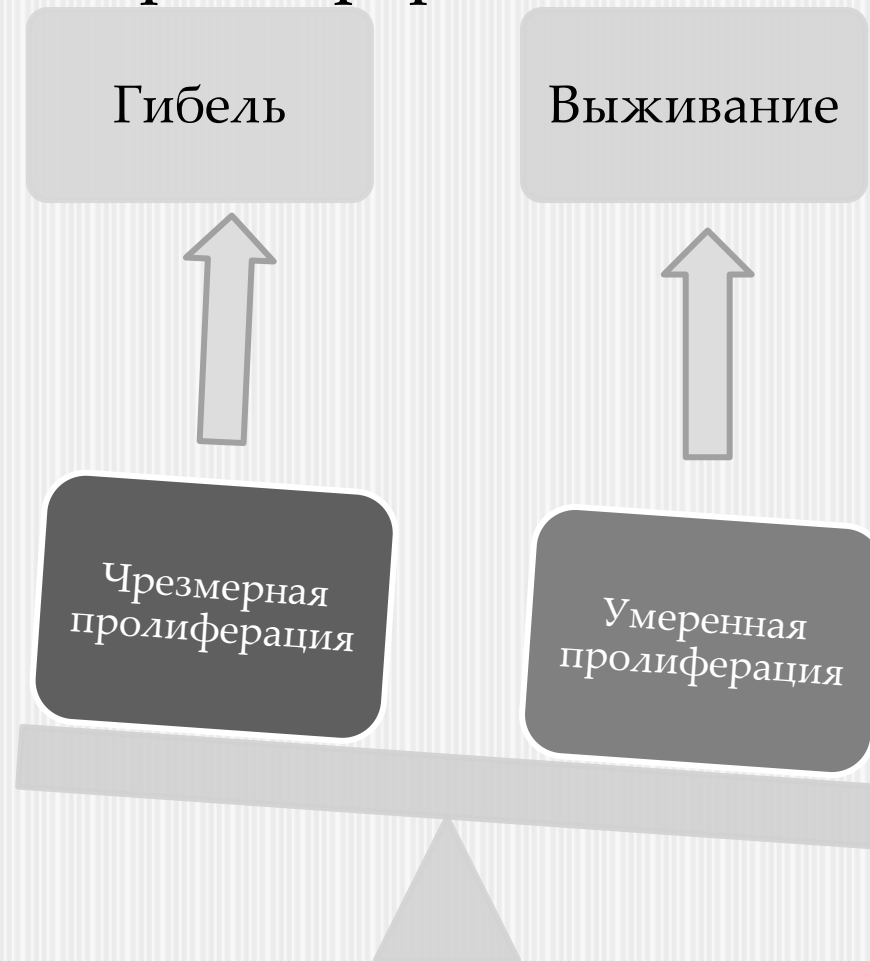


# Нарушение механизма отрицательной обратной связи

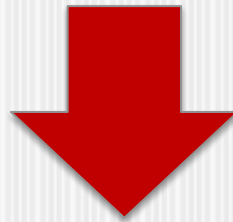


Существуют ли меры борьбы клетки с

чрезмерным пролиферативным сигналингом?



# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Сопротивление клеточной гибели
3. Неограниченное деление
4. Индуцирование ангиогенеза
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. Перепрограммирование клеточного метаболизма

# Онкосупрессоры

## **RB-белок**

(белок ретинобластомы)  
«решает, пройти ли  
клетке через следующий  
цикл деления»



мутация

Неконтролируемая  
клеточная пролиферация

Преимущественно  
сигналы вне клетки

## **Белок p53**

При повышении степени  
повреждения генома  
запускает остановку  
клеточного цикла,  
апоптоз.

Внутриклеточные  
сигналы

# Контактное торможение

Нормальная популяция клеток *in-vitro* при действии агрессивного фактора образуют слившийся монослой и приостанавливают пролиферацию.

Такое «контактное» торможение в популяции раковых клеток не обнаружено.



# Механизмы контактного торможения

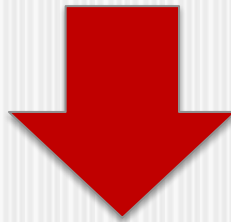


## Молекулы адгезии:

- А) Кадгерины
- Б) Интегрины
- В) Селектины
- Г) Гоминговые молекулы
- Д) Семейство иммуноглобулинов

\* «занимает» РТК =>  
ограничение ответа на  
сигналы роста

# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. **Сопротивление клеточной гибели**
3. Неограниченное деление
4. Индуцирование ангиогенеза
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. Перепрограммирование клеточного метаболизма

# АПОПТОЗ



Внешние сигналы



Внутренние сигналы

p53



**Bax и Bcl-2 белки** вызывают повреждение мембраны митохондрий => высвобождение проапоптотических сигнальных белков (Цитохром C)



Активация «молчащих» протеаз (каспаз 8,9)



Протеолиз



Фагоцитоз



# Пути избегания апоптоза

Антиапоптотические факторы BCL-2, BCL-X

Апоптоз

p53

Внешние сигналы

Внутренние сигналы

Вах и Вас белки вызывают повреждение мембраны митохондрий => высвобождение проапоптотических сигнальных белков (Цитохром С)

Активация «молчащих» протеаз (каспаз 8,9)

Протеолиз

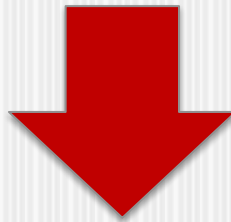
Фагоцитоз

# Роль некроза клеток в стимуляции онкогенеза

Клетки, вступившие в некроз привлекают в очаг элементы иммунной системы => стимуляция опухолевого роста путем неоангиогенеза, пролиферации.

Некротические клетки высвобождают биоактивные регуляторы, в т.ч. ИЛ- $\alpha$ , способный стимулировать соседние клетки и, следовательно, ускорять неопластическую прогрессию.

# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Сопротивление клеточной гибели
3. **Неограниченное деление**
4. Индуцирование ангиогенеза
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. Перепрограммирование клеточного метаболизма

# «Клеточное бессмертие»

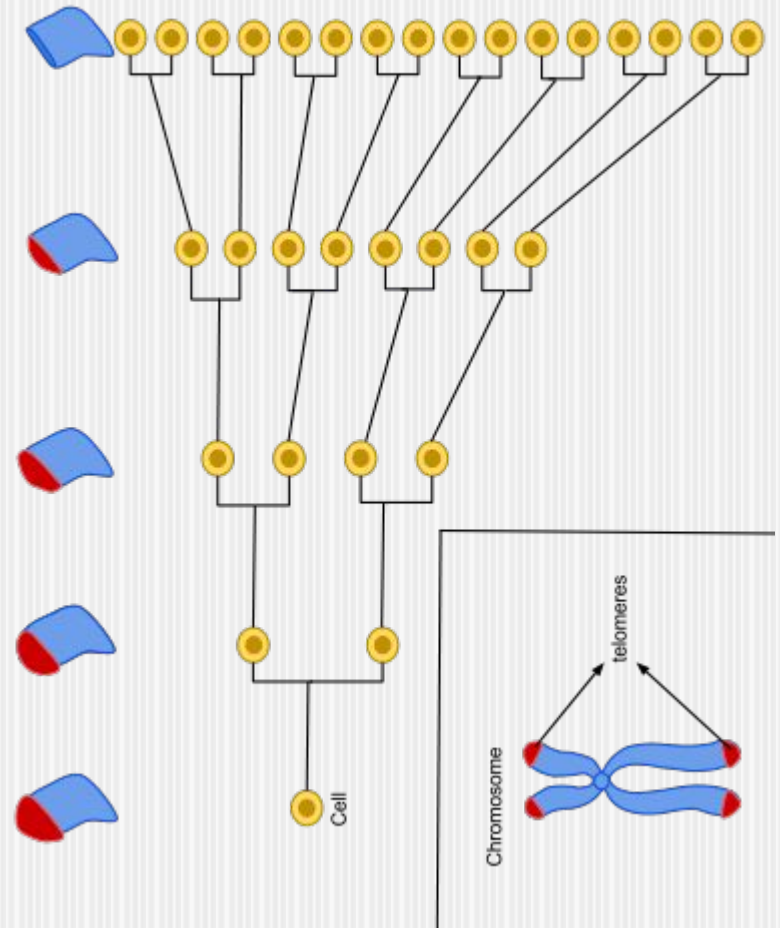
**эффект Хейфлика**  
(теломерная теория)



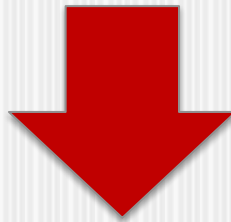
**теломераза**

(экспрессируется в 90% опухолевых клетках)

Удлиняет теломерную ДНК  
Стимулирует клеточную  
пролиферацию  
Формирует устойчивость к апоптозу  
Участвует в репарации ДНК



# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Сопротивление клеточной гибели
3. Неограниченное деление
4. **Индукция ангиогенеза**
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. Перепрограммирование клеточного метаболизма

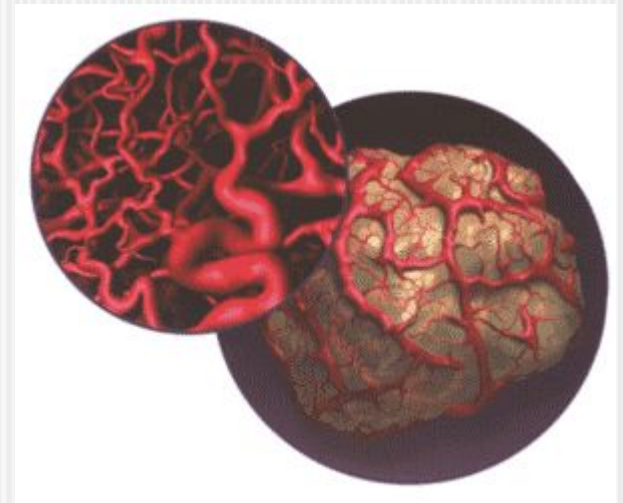
## Проангиогенный эффект

- VEGF (vascular endothelial growth factor)
- FGF (фактор роста фибробластов)

## Антиангиогенный эффект

- TSP-1 (тромбоспондин)
- Коллаген 18 (эндостатин)
- ангиостатин

**Кровеносная сеть опухоли:** преждевременное прорастание капилляров, запутанное и чрезмерное ветвление беспорядочный ток крови, мелкоточечные геморрагии, негерметичность, аномальный уровень апоптоза эндотелицитов.



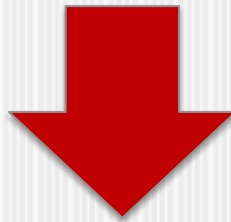
# Роль клеток иммунной системы в ангиогенезе

Макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и миелоидные предшественники, инфильтрирующие предраковые очаги, активируют ангиогенез, поддерживают его.

Кроме того отчасти защищают от воздействия антиангиогенных препаратов.



# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Сопротивление клеточной гибели
3. Неограниченное деление
4. Индуцирование ангиогенеза
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. Перепрограммирование клеточного метаболизма



# Механизмы инвазии

- Нарушение межклеточного взаимодействия путем мутации в молекулах адгезии (в основном в E-кадгерине)

## **Виды инвазии:**

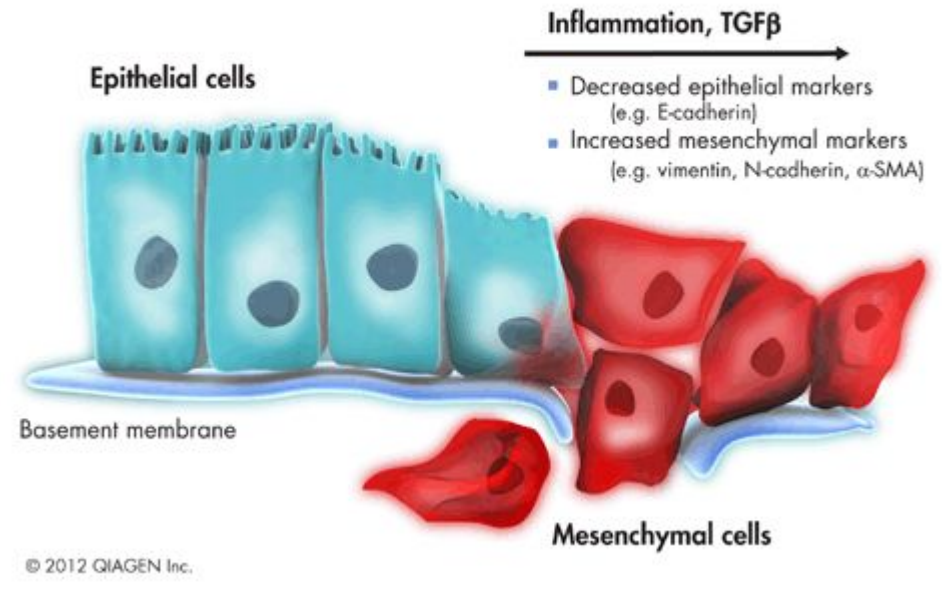
- Мезенхимальная (ЭМП)
- Коллективная (редко метастазирует)
- Амебоидная

# Эпителиально-мезенхимальный переход

- Подавление экспрессии гена E-кадгерина (E-cadherin (CDH1))
- Увеличение экспрессии генов ответственных за мезенхимальный фенотип эпителиоцитов, таких как виментин (Vimentin), гладко-мышечный актин, фибронектин (Fibronectin).
- Усиление клеточной подвижности вследствие активации сигнальных путей приводящих к реорганизации цитоскелета.
- Повышение экспрессии генов, кодирующих матриксные металлопротеиназы (ММР), которые участвуют в деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны.

**\* опухолевые клетки НЕ заканчивают ЭМП, они находятся между, сохраняя свойства эпителиальной ткани и приобретая свойства мезенхимальной.**

## Epithelial-Mesenchymal Transition



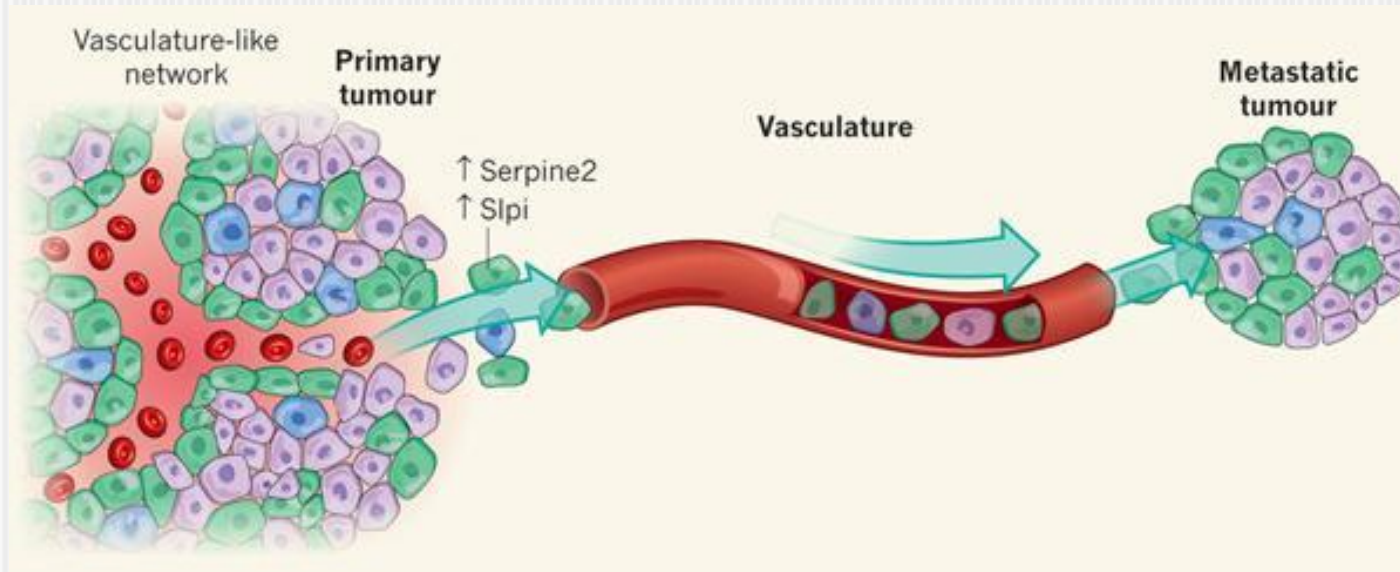
- Транскрипционные факторы, участвующие в ЭМП способны контролировать все этапы, исключая заключительный.

- Опухолевые клетки выделяют ИЛ-4, который стимулирует макрофаги -> Макрофаги на периферии опухоли выделяют деградирующие элементы в т.ч. металлопротеиназы, протеазы, обеспечивающие местную инвазию.

**Опухолевые клетки способны совершать реверсию, т.е. МЭП (это лежит в основе колонизации)**

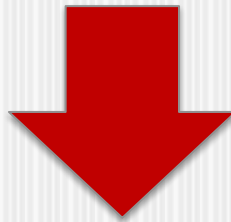
# Этапы метастазирования

- 1) Местная инвазия
- 2) Интравазация опухолевых клеток
- 3) Передвижение по сосудистому руслу, лимфатической системе
- 4) Экстравазация
- 5) Микрометастазирование
- 6) Колонизация (прежних очагов в т.ч.)



Мигрирующие клетки могут циркулировать в русле годами и, попав на место первичной опухоли, сформировать фенотипически совершенно другую колонию.

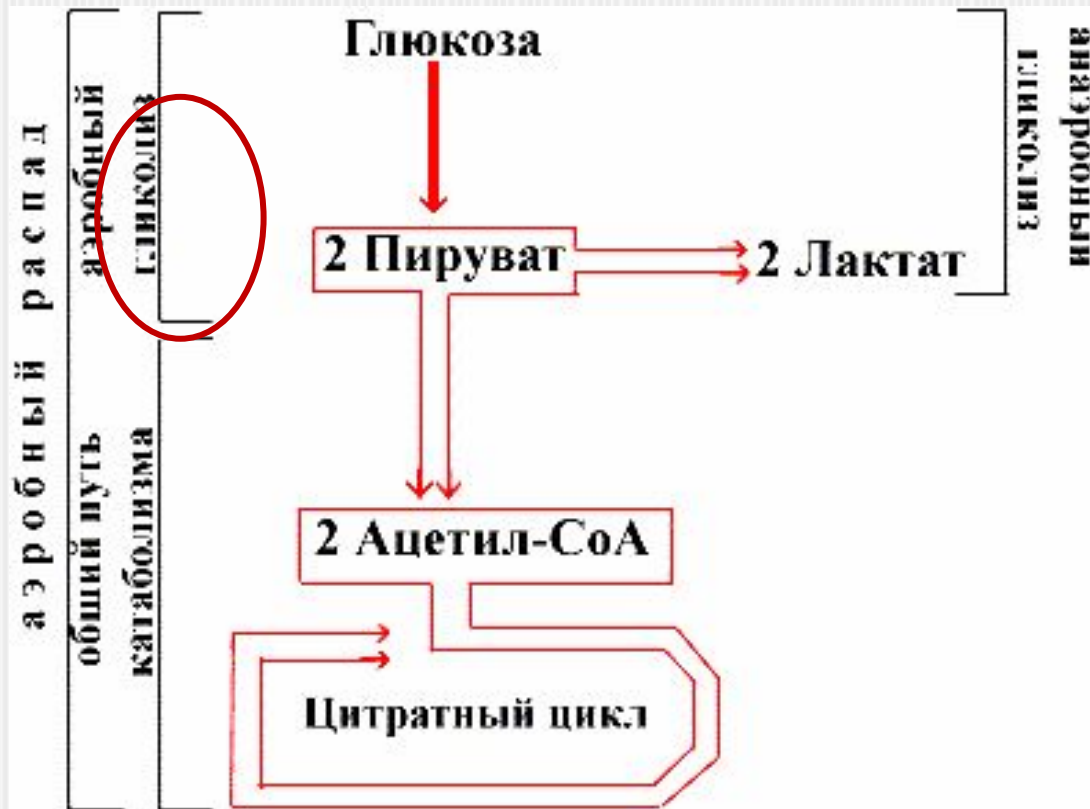
# Нестабильность генома



1. Поддержание пролиферативного сигналинга
2. Сопротивление клеточной гибели
3. Неограниченное деление
4. Индуцирование ангиогенеза
5. Активация инвазии и метастазирования
6. Избежание супрессии клеточного роста
7. **Перепрограммирование клеточного метаболизма**

# Репрограммирование

## энергетического потенциала



Активация онкогенов  
и мутация  
опухолевых  
супрессоров



1. Аэробный гликолиз
2. Увеличение активности переносчика глюкозы (GLUT-1)

# В чем смысл 18-кратного снижения эффективности образования АТФ?

Использование промежуточных метаболитов гликолиза в различные биосинтетические пути, включая образование аминокислот, нуклеозидов, необходимых для синтеза макромолекул и органелл.

Существует 2 субпопуляции опухолевых клеток:

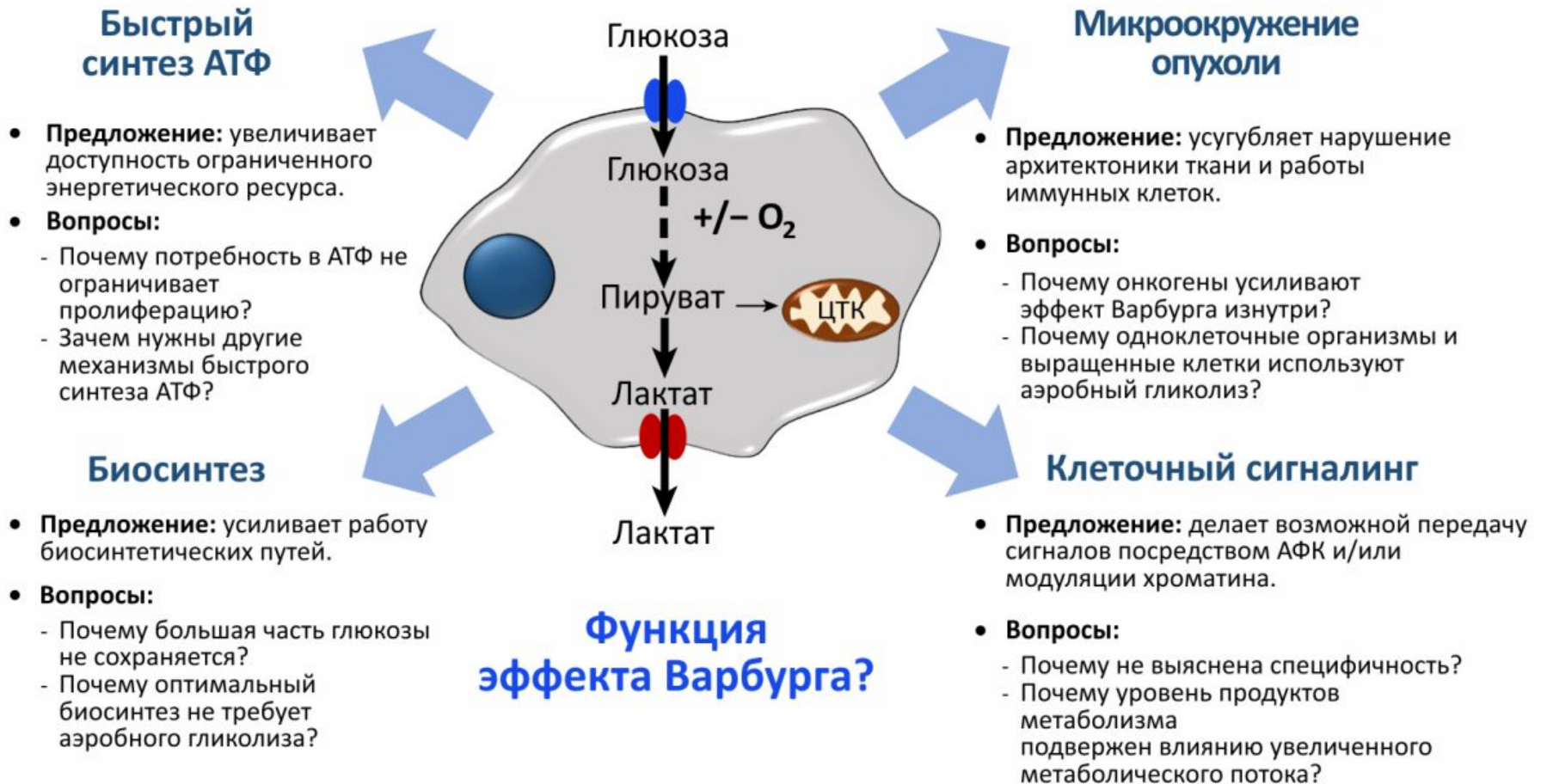
Первая состоит из глюкозо-зависимых клеток, секретирующих лактат.

Вторая субпопуляция утилизирует лактат, образованный «соседями».





# Предлагаемые функции эффекта Варбурга



# Роль иммунной системы в развитии опухоли

Стимуляция опухоли:

Выделение факторов роста, проангиогенных факторов. Индукция ЭМП.

Выделение активных форм кислорода, химических веществ, обладающих мутагенными свойствами.

На ранних этапах именно иммунная система, а именно **развитие воспаления ускоряет развитие неоплазий.**

