

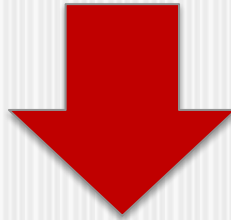
СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОНКОЛОГИИ

«Hallmarks of cancer»

Выполнила: студентка 5 курса 12 группы Тютрина
Юлия Александровна

Архангельск, 2017

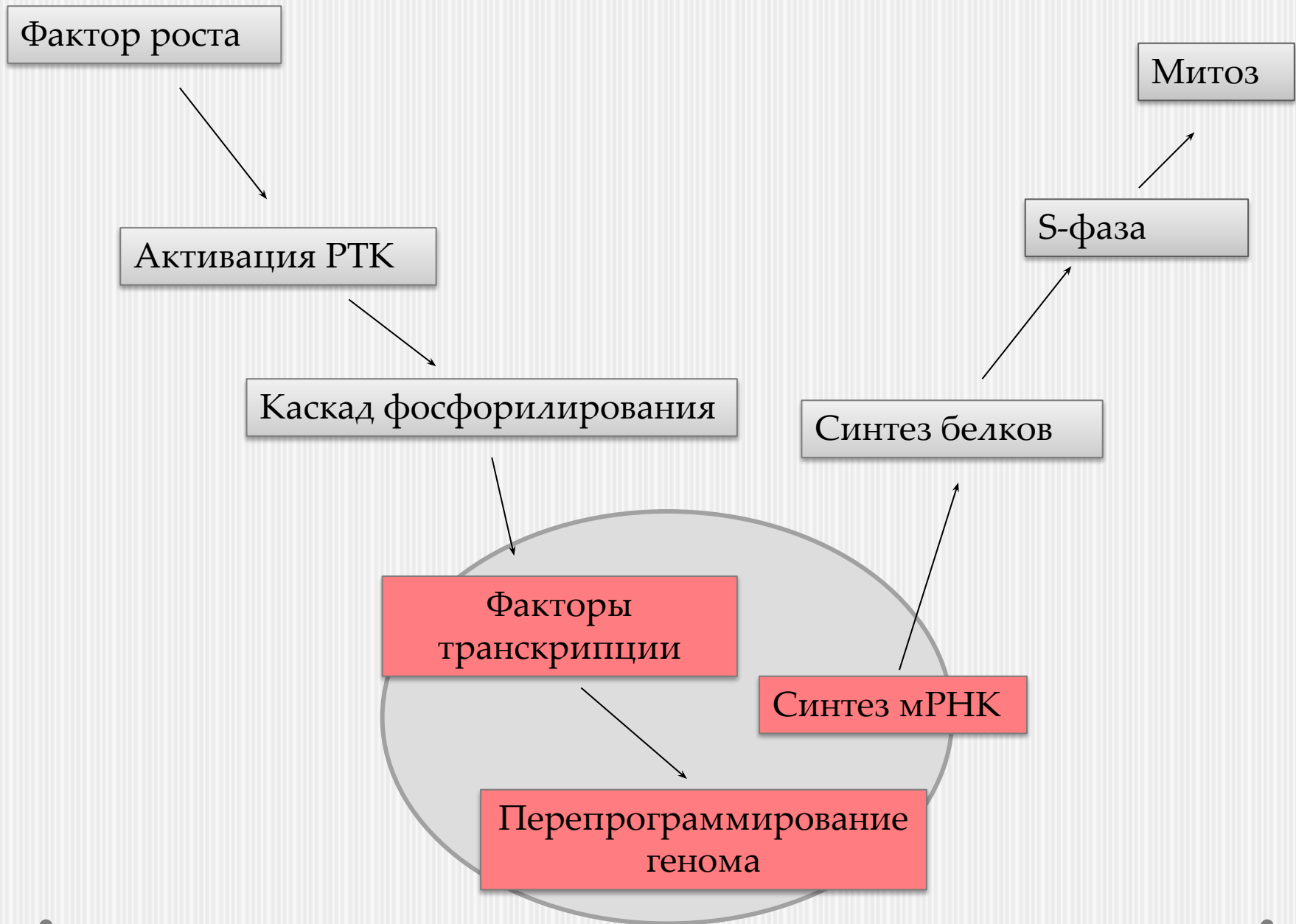
Нестабильность генома



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	ТбетаRI, ТбетаRII 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

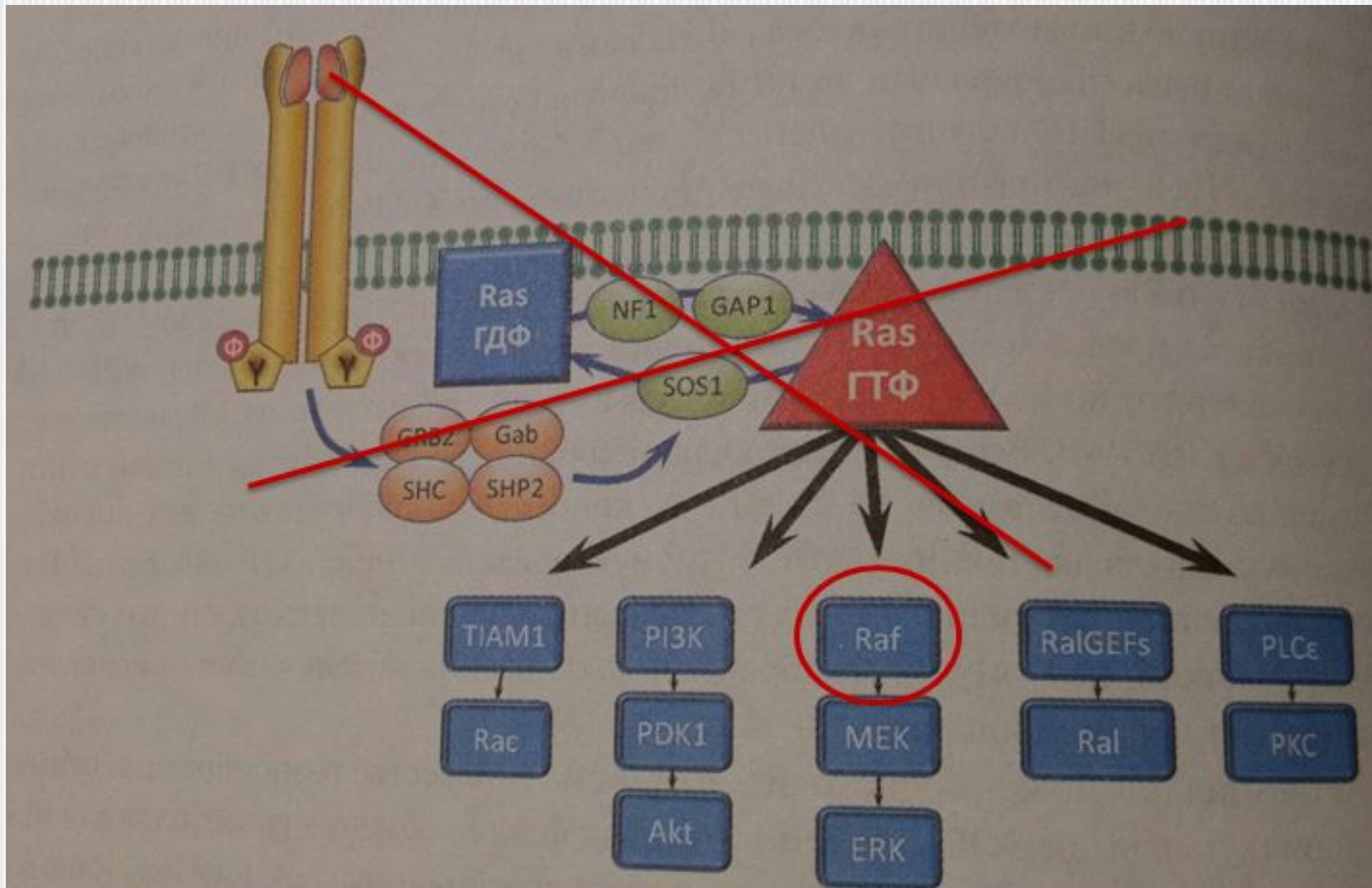


Повышение
интенсивности
транскрипции



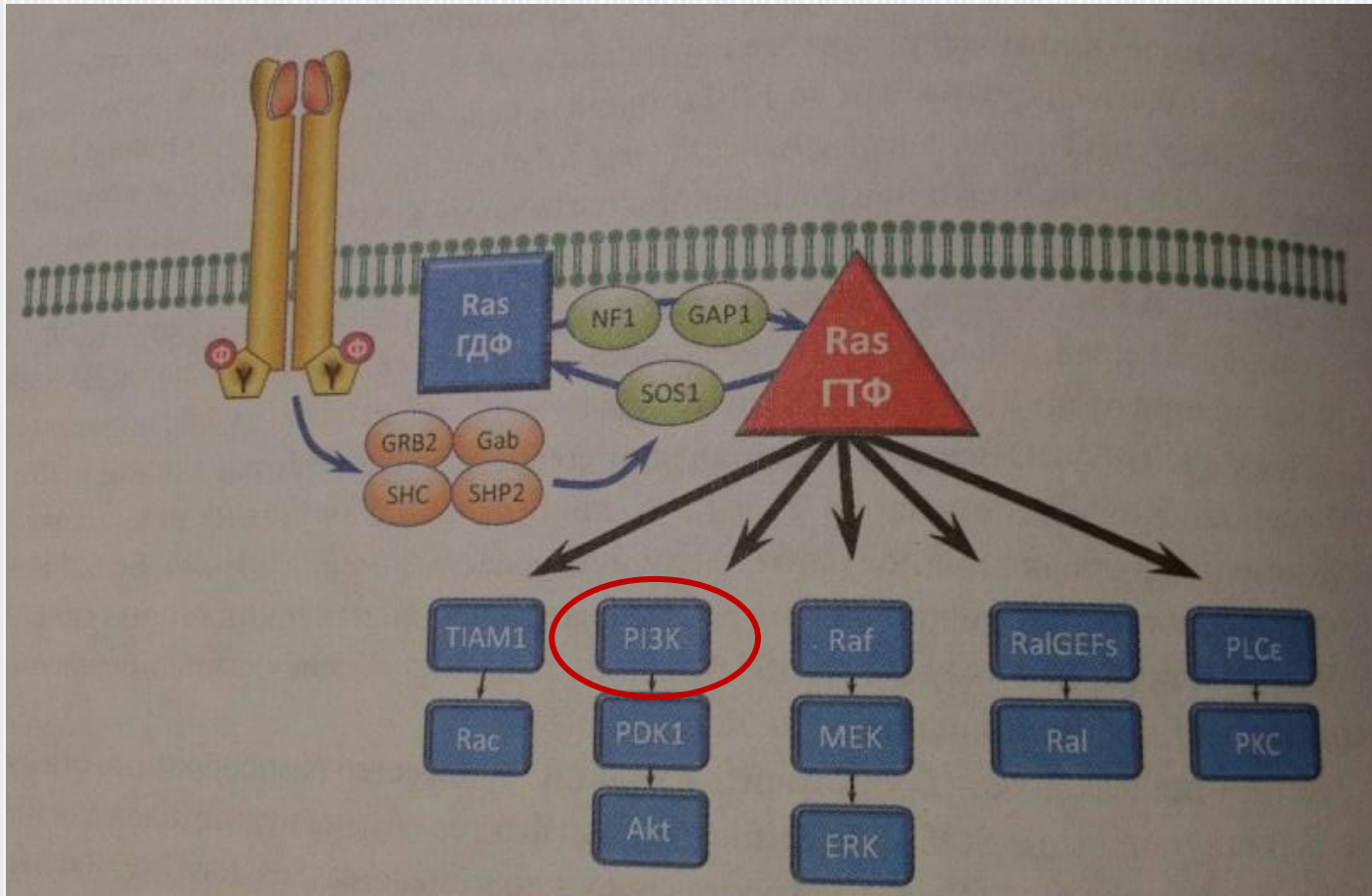
Подавление
деградации белка

К чему приводит мутация В-Raf белка?

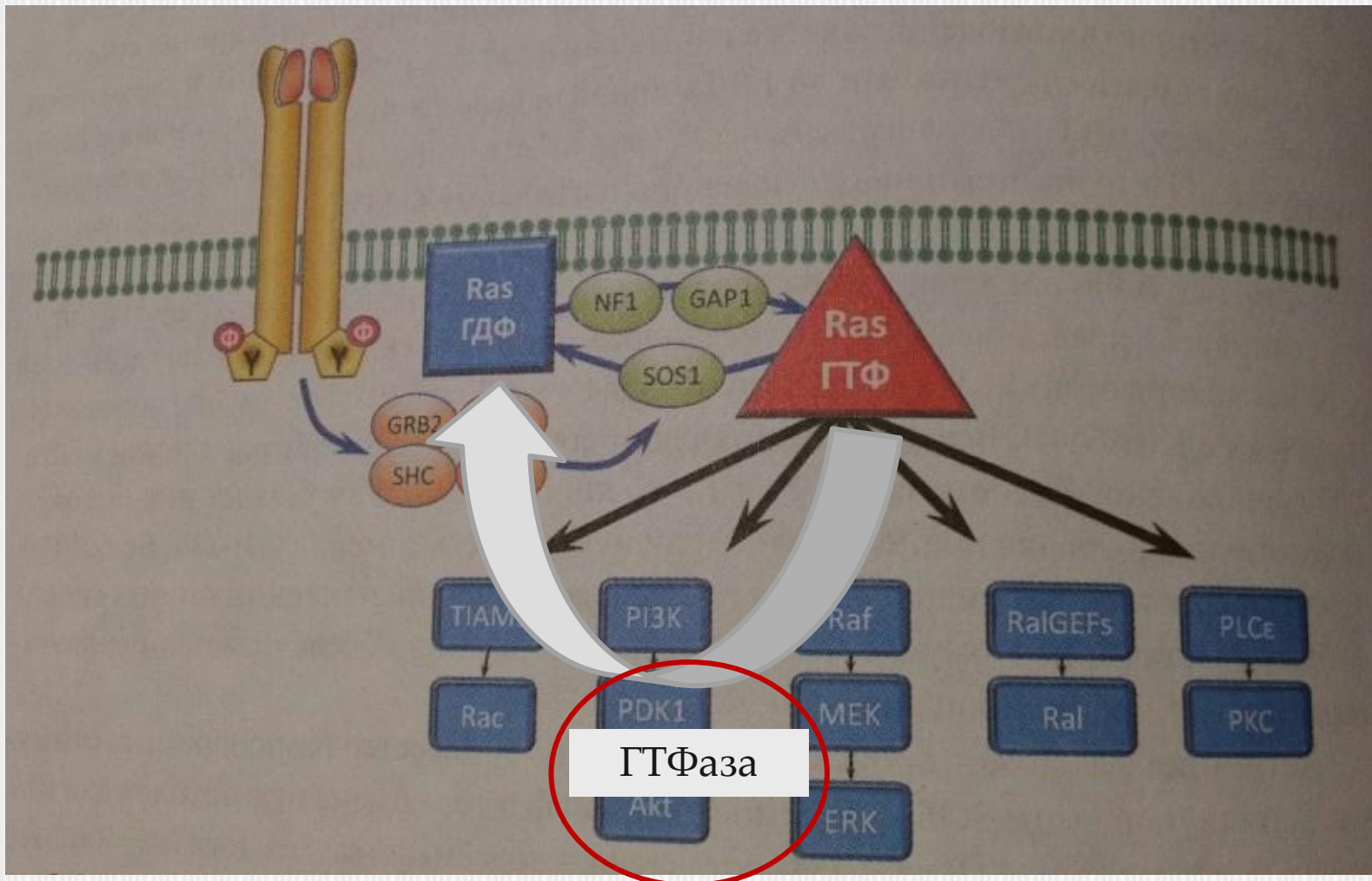


Активация РІЗК

(фосфоинозитол-3-киназы)

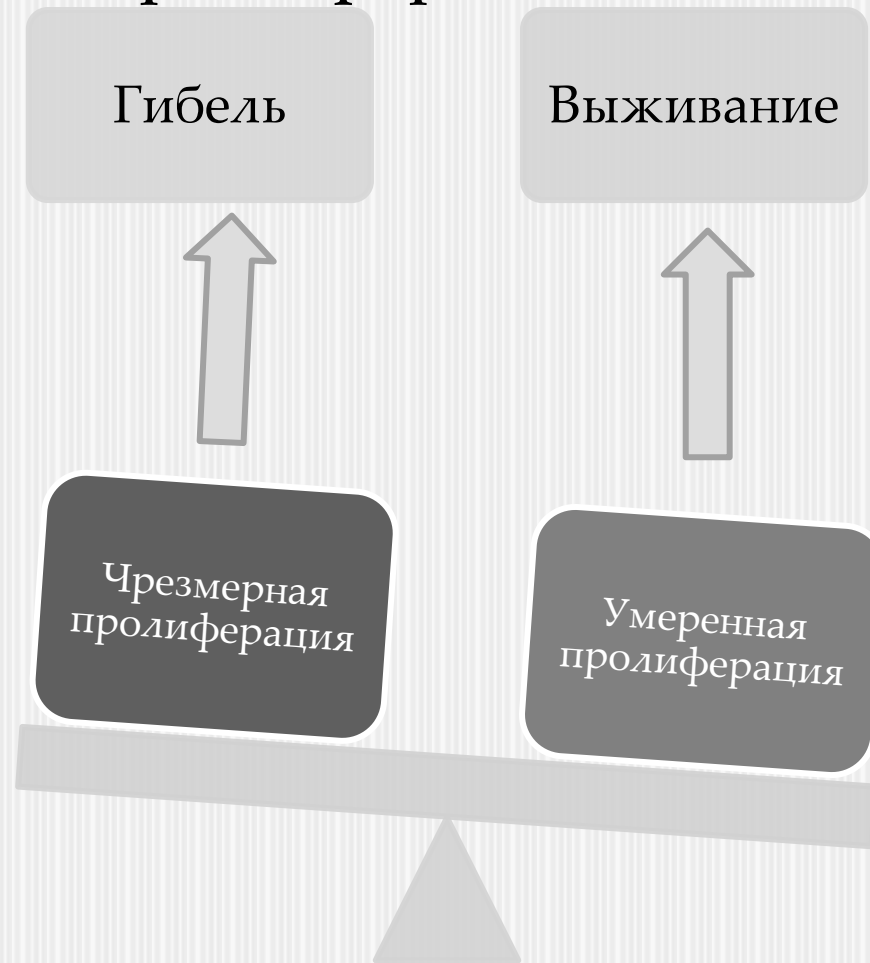


Нарушение механизма отрицательной обратной связи

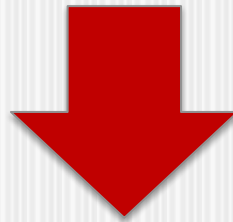


Существуют ли меры борьбы клетки с

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

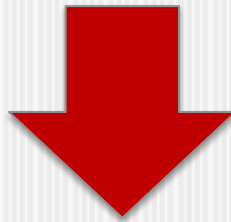


Молекулы адгезии:

- 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

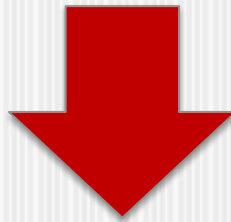
Фагоцитоз

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- α , 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»

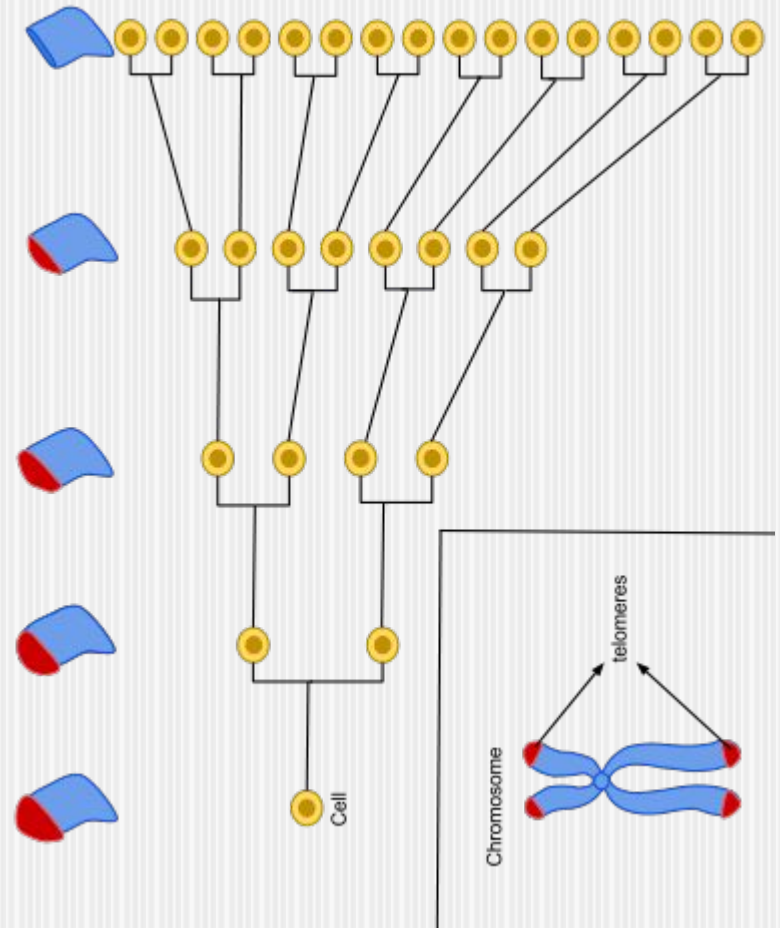
эффект Хейфлика
(теломерная теория)



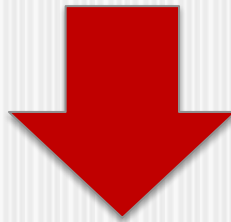
теломераза

(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

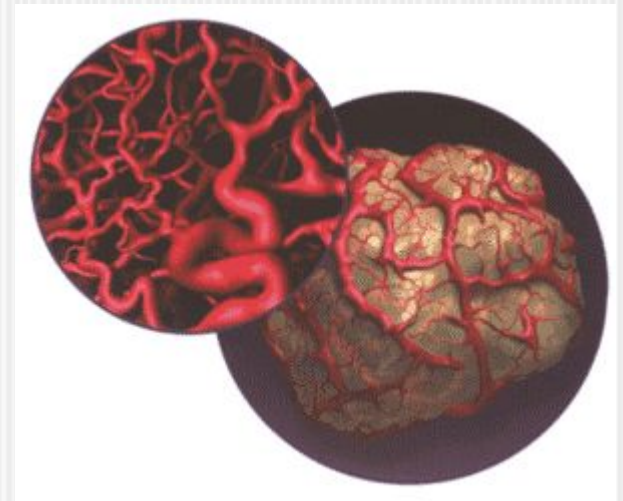
Проангиогенный эффект

- 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.



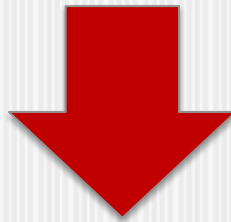
Роль клеток иммунной системы в ангиогенезе

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:

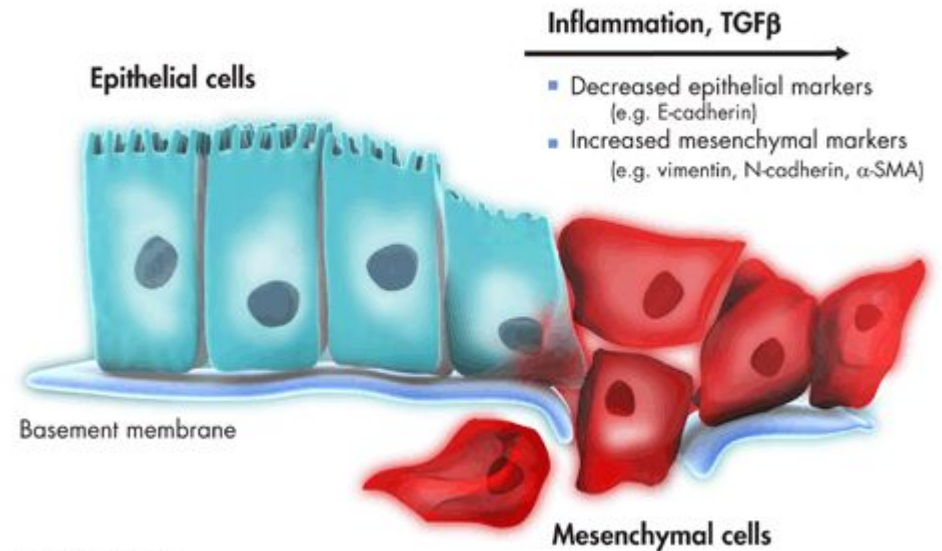
- Мезенхимальная (ЭМП)
- Коллективная (редко метастазирует)
- Амебоидная

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



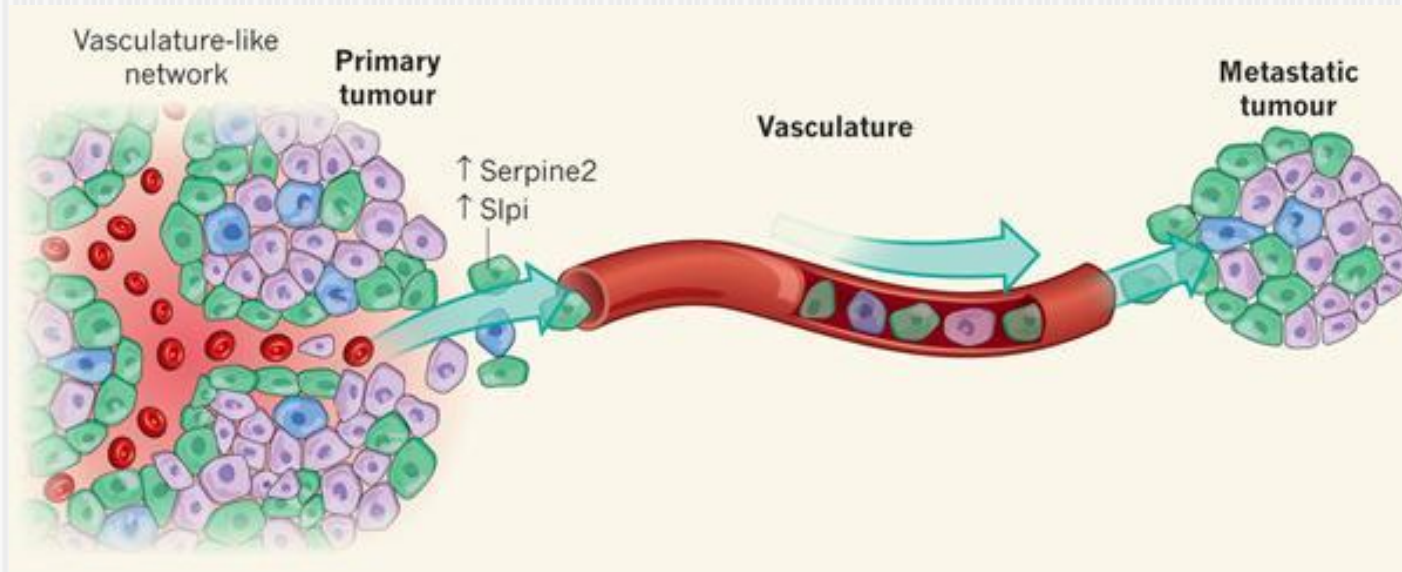
- Транскрипционные факторы, участвующие в ЭМП способны контролировать все этапы, исключая заключительный.

- 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)

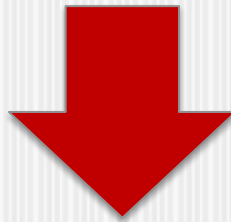
Этапы метастазирования

- 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.

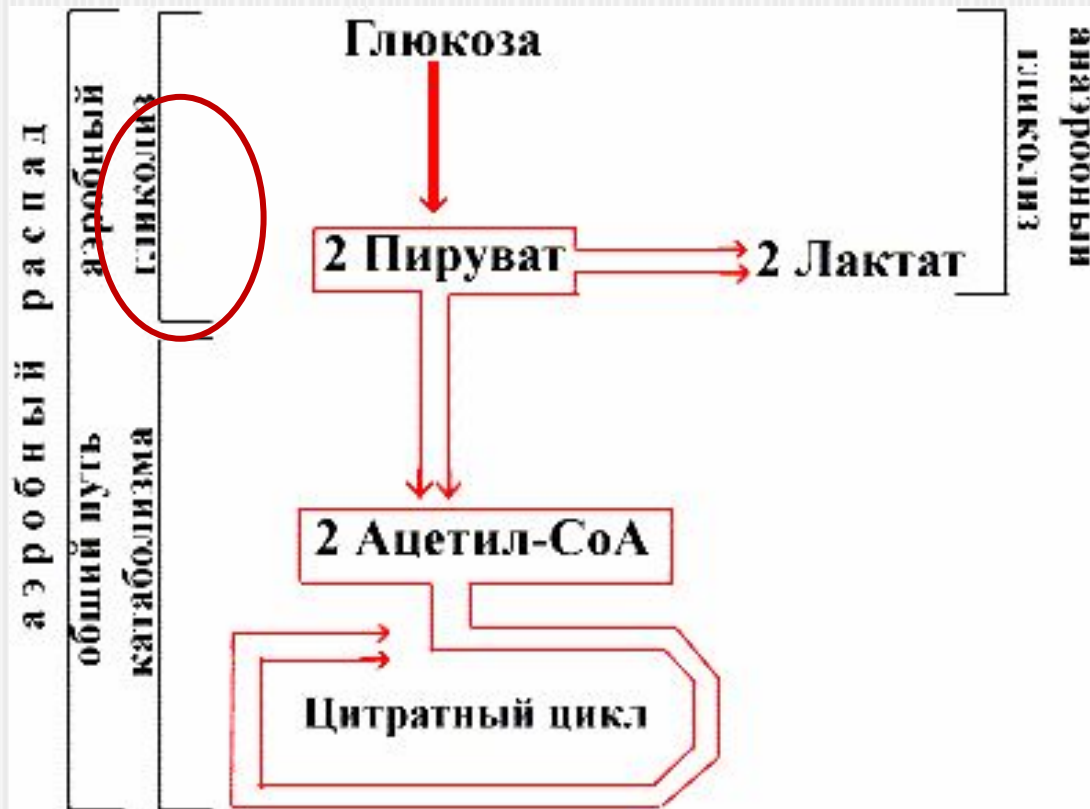
Нестабильность генома



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.

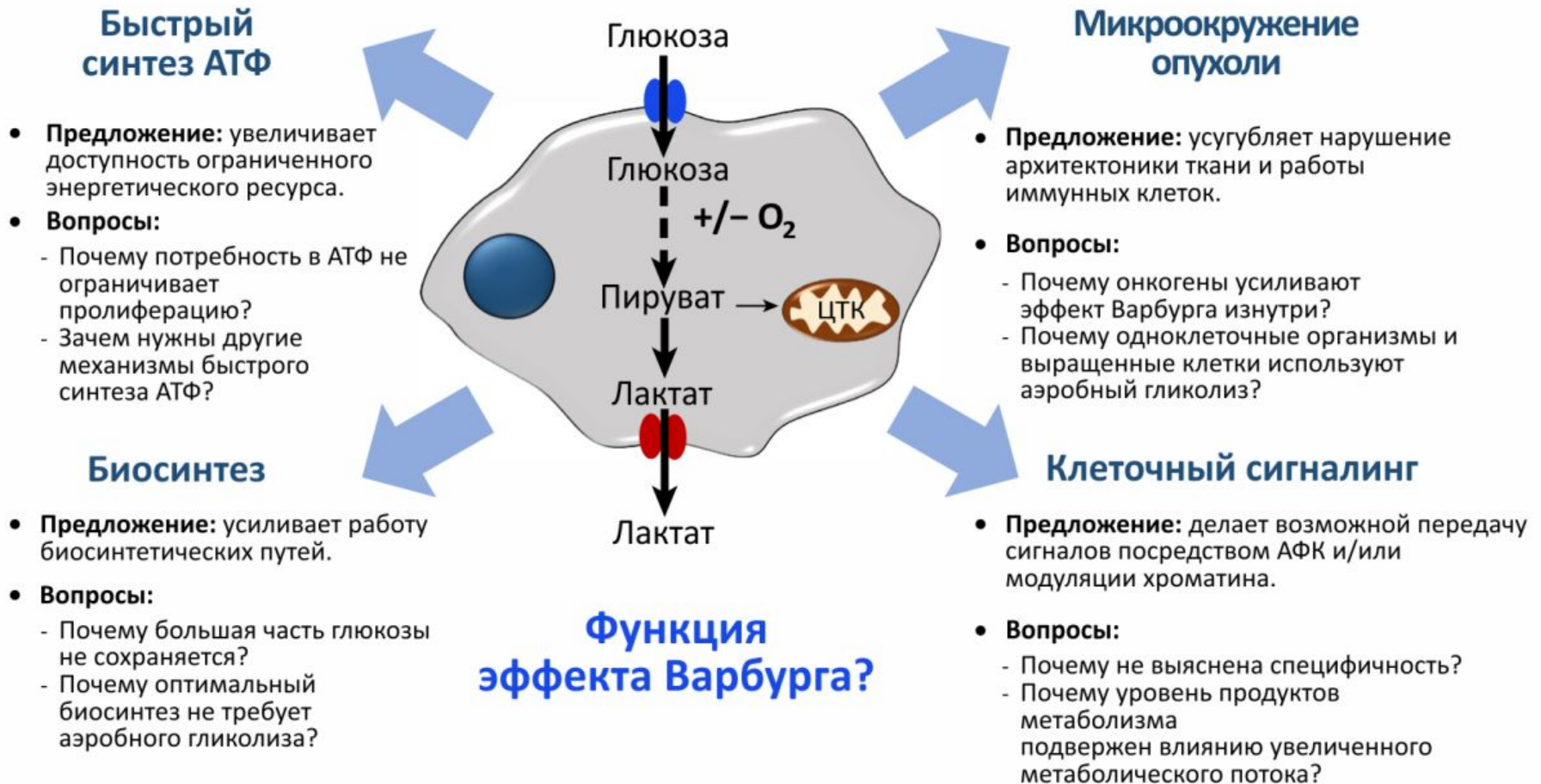
Существует 2 субпопуляции опухолевых клеток:

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.**

