



МГМСУ

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

*Кафедра патофизиологии лечебного факультета*

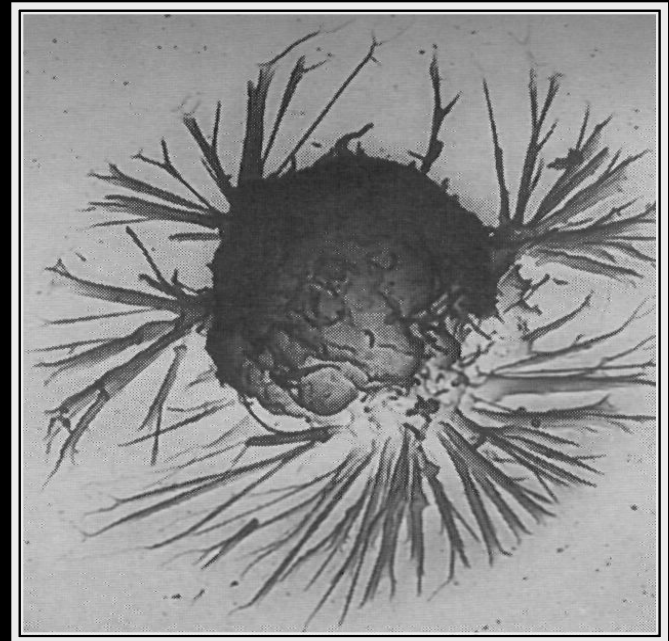
**KARKINOMA** (греч.)



**CANCER** (англ.)



**РАК** (русс.)



ОПУХОЛЬ (*Neoplasm*, англ) - типовой патологический процесс, в основе которого лежит неконтролируемый рост клеток, обусловленный нарушением клеточного цикла и преобладанием процессов пролиферации над процессами дифференцировки

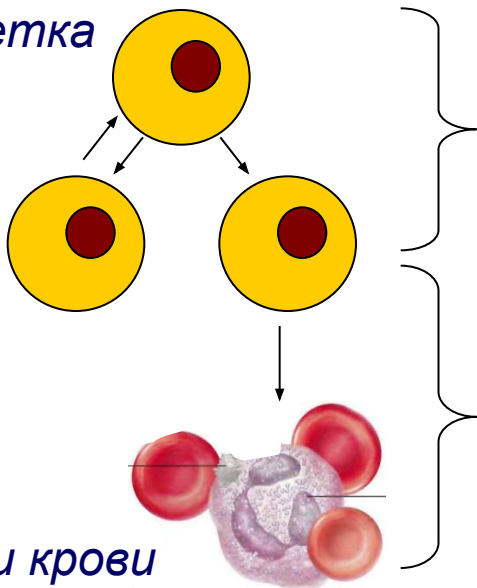
---

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

1. Характеристика опухолевого роста.
  2. Этиология и факторы риска опухолевого роста.
  3. Молекулярные и генетические основы канцерогенеза.
  4. Противоопухолевая защита и почему она бывает неэффективной.
  5. Клинические проявления патогенного действия опухоли на организм.
  6. Патофизиологическое обоснование принципов терапии опухолей.
-



*Стволовая клетка*



*Клетки крови*

**Пролиферация - это процесс деления клеток.**

**Дифференцировка - это процесс структурной и функциональной специализации клеток.**

# ФОРМЫ НАРУШЕНИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА



Нормальные клетки



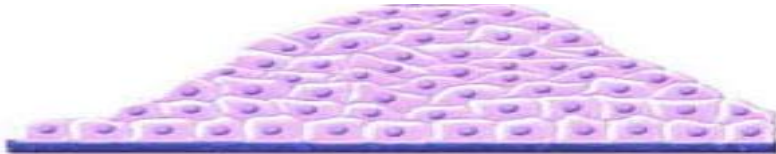
Атрофия –  
уменьшение размера клеток



Гипертрофия –  
увеличение размера клеток



Гиперплазия –  
увеличение количества клеток



Метаплазия – замещение клеток  
на менее зрелые клетки

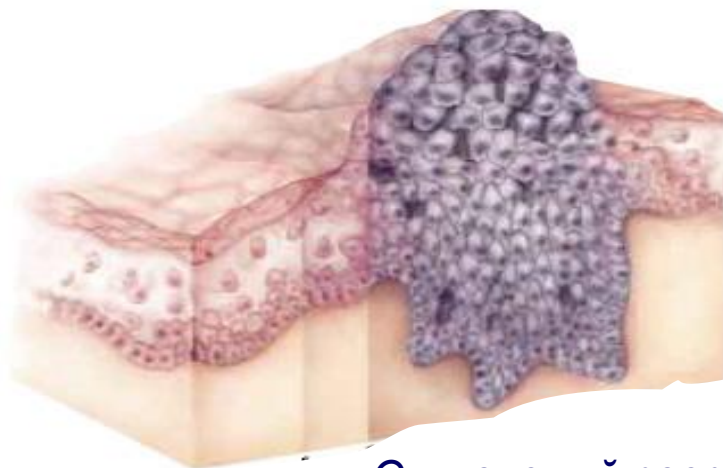


Дисплазия – хаотичный рост  
незрелых клеток

# НЕПОСРЕДСТВЕННЫМ ПРЕДШЕСТВЕННИКОМ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА ЯВЛЯЕТСЯ ДИСПЛАЗИЯ



*Дисплазия*



*Опухолевый рост*

**Дисплазия** - хаотичный  
рост незрелых клеток

**Автономность** -  
независимость от  
регуляторных факторов  
нормальной ткани.

**Аплазия** - полная потеря  
дифференцированности и  
неконтролируемый рост



# ХАРАКТЕРИСТИКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

---

- особенности структурны клеток
- биомаркеры
- особенности метаболизма
- доброкачественные и злокачественные опухоли

# СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

1. Модификация и утрата поверхностных гликолипидов и гликопротеинов

2. Нарушение структуры межклеточных каналов

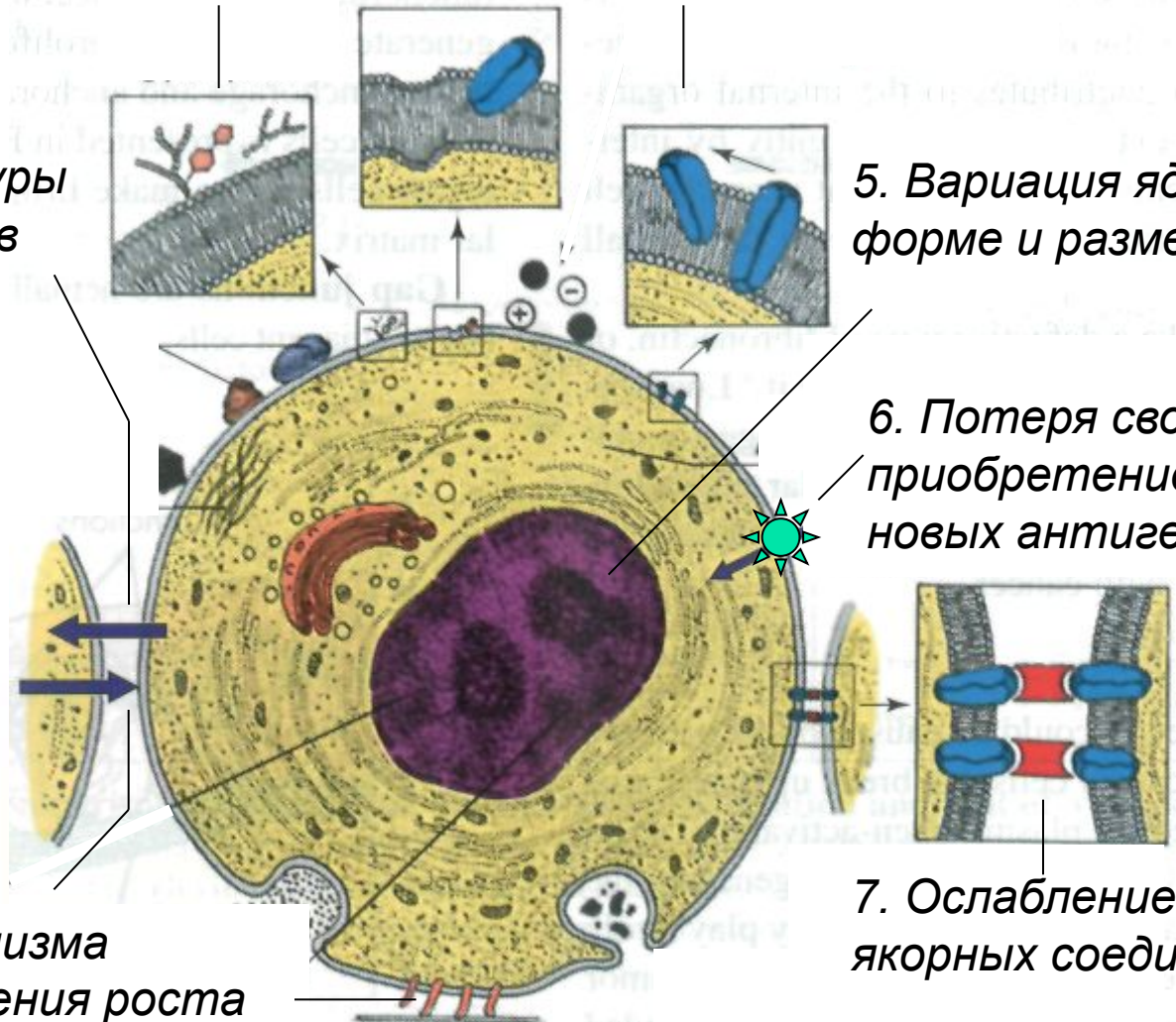
3. Независимость от внешних факторов роста

4. Блокирование механизма контактного ограничения роста

5. Вариация ядер по форме и размеру

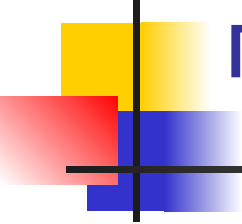
6. Потеря своих и приобретение новых антигенов

7. Ослабление якорных соединений





# Характеристика развития опухоли - появление опухолевых маркеров



---

- Опухолевые маркеры – это вещества, которые синтезируются опухолью или вырабатываются организмом в ответ на появление опухоли.
- Опухолевые маркеры появляются на мембране и ядре клеток, в крови, спинномозговой жидкости и в моче.
- Маркерами могут быть гормоны, ферменты, гены, антигены и антитела.
- *Примеры опухолевых маркеров - таблицы 17-2 и 17-3 на стр. 594 Учебника Литвицкого или на стр. 391. учебника Новицкого.*

# Характеристика опухоли – метаболический атипизм

---

- Метаболический атипизм проявляется в существенном изменении обмена нуклеиновых кислот, белков, углеводов, липидов, ионов и витаминов.
- *Учебник Литвицкого на стр.605-609.*



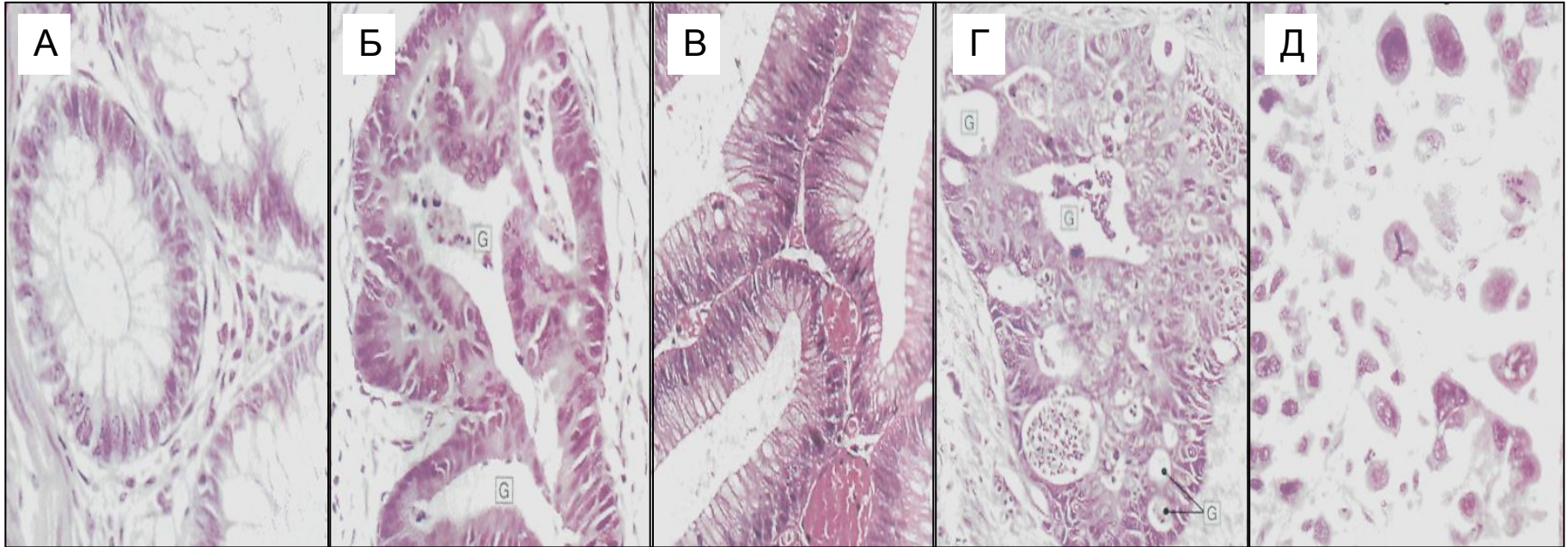


# ОТЛИЧИЯ МЕЖДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

---

- Доброкачественная опухоль растет медленно, злокачественная быстро.
- Макро- и микроскопически доброкачественная опухоль выглядит хорошо дифференцированной, злокачественная плохо дифференцирована.
- Доброкачественная опухоль имеет капсулу, злокачественная нет.
- Доброкачественная опухоль не дает метастазов, злокачественная метастазирует в другие органы.

# Доброкачественные опухоли могут перерождаться в злокачественные



А - нормальный эпителий кишечника,

Б – доброкачественная опухоль, клетки напоминают нормальный эпителий, но их количество увеличено,

В и Г – злокачественная опухоль, имеет хаотичное расположение плохо дифференцированных клеток и плохо сформированный просвет,

Д – анапластическая злокачественная опухоль, не имеет нормальных клеток, а просвет отсутствует.



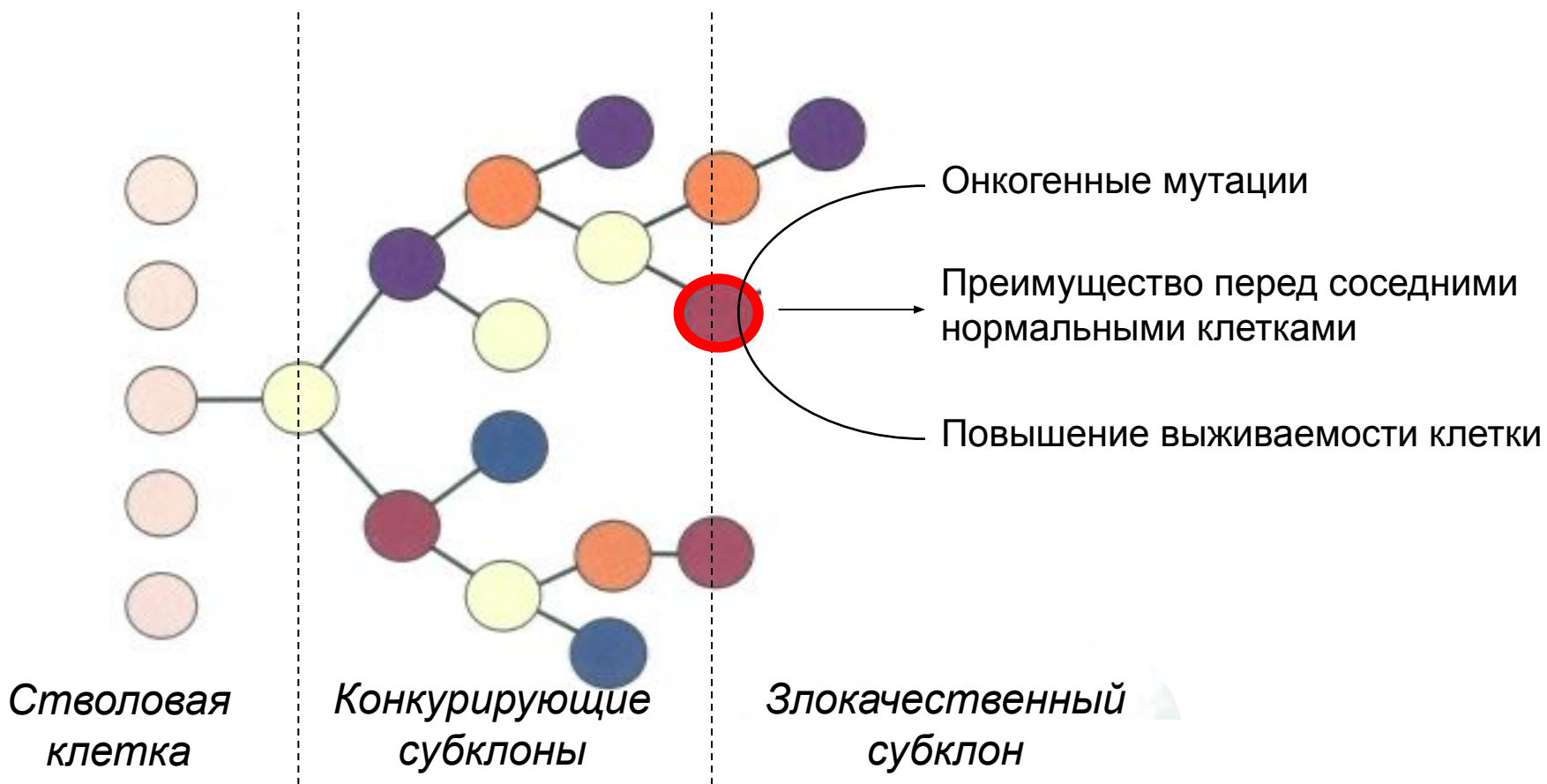
# КАКОВА ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

---

- К этиологическим факторам опухолевого роста относятся
  - мутации, онкогенные вирусы, бактерии и физические факторы внешней среды
- Среди факторов риска выделяют:
  - табакокурение, особенности диеты, алкоголь, сексуальные контакты, загрязнение окружающей среды, разные виды излучения, гормональный статус и оральные контрацептивы

*Более подробно об этиологии и факторах риска опухолей в учебнике Литвицкого стр. 595-600 и в учебнике Новицкого стр. 368-378.*

# КЛОНАЛЬНАЯ ПРОЛИФЕРАЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ РАННЕЙ СТАДИЕЙ ОПУХОЛИ





# В КАКИХ ГЕНАХ ДОЛЖНЫ ПРОИЗОЙТИ МУТАЦИИ, ЧТОБЫ РАЗВИЛСЯ РАК

---

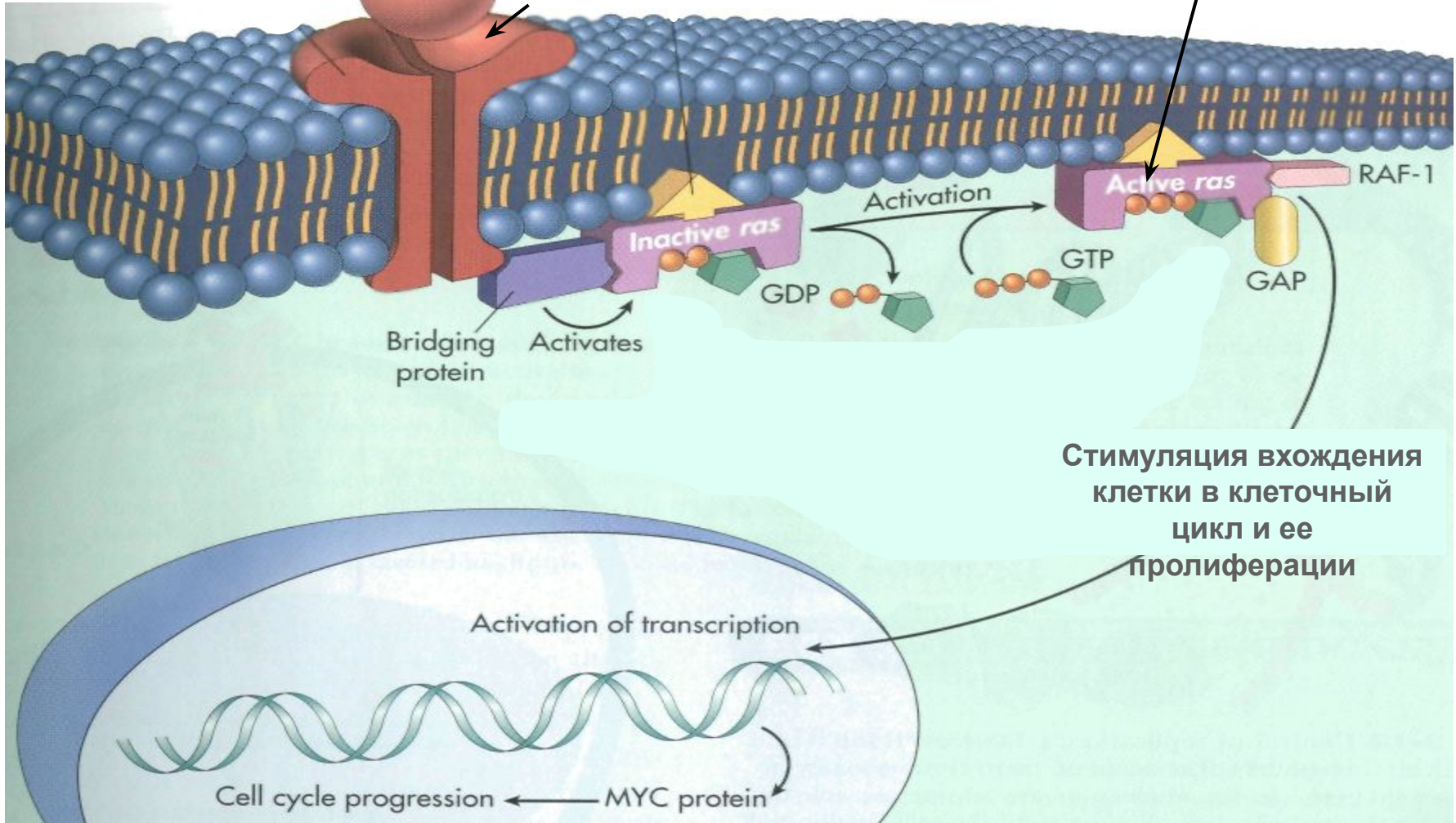
- Мутации должны затронуть гены, которые контролируют шесть клеточных процессов.
  - восприимчивость к факторам роста,
  - восприимчивость к факторам подавляющих рост,
  - апоптоз,
  - репликация ДНК,
  - ангиогенез,
  - тканевая инвазия и метастазирование.

# опухолевые клетки имеют мутации, которые позволяют им делиться при низком уровне внешних сигналов роста

1. Опухоль сама секретирует факторы роста

2. Увеличение количества рецепторов факторов роста

3. мутация в гене ras





# Второй тип онкогенных мутаций затрагивает восприимчивость клетки к факторам подавляющим рост

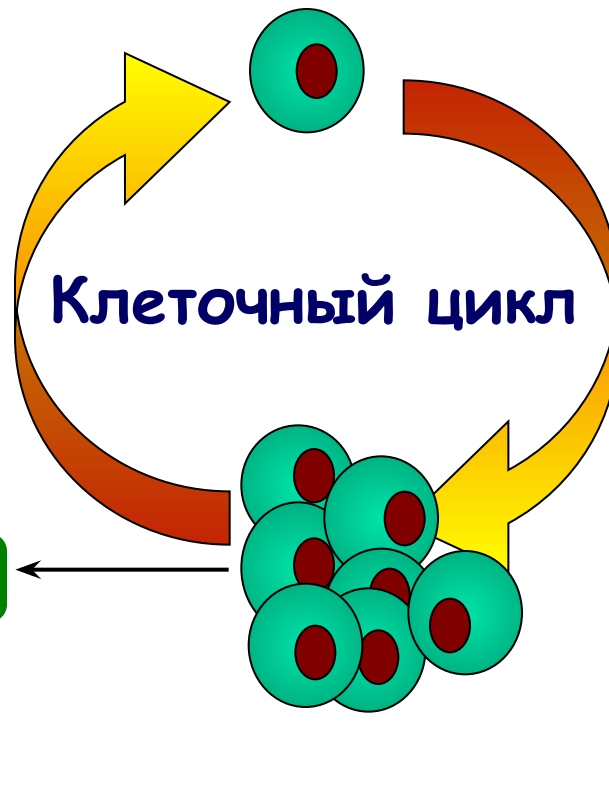
Контроль вхождения клетки в S фазу

**Циклин**  
антиростовой  
сигнал

**Ген Rb**

Мутация Rb  
в раковых  
клетках

**G0**



# Третья мишень онкогенных мутаций – гены, контролирующие апоптоз

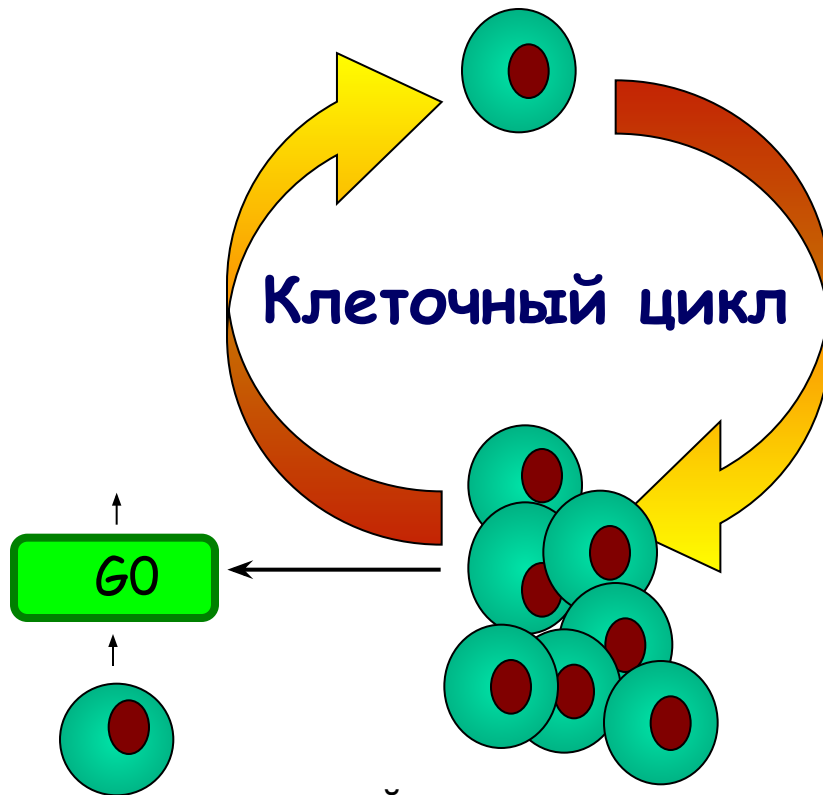
Контроль вхождения  
клетки в S фазу

При серьезных  
повреждениях запускает  
апоптоз



Исправление  
повреждений ДНК

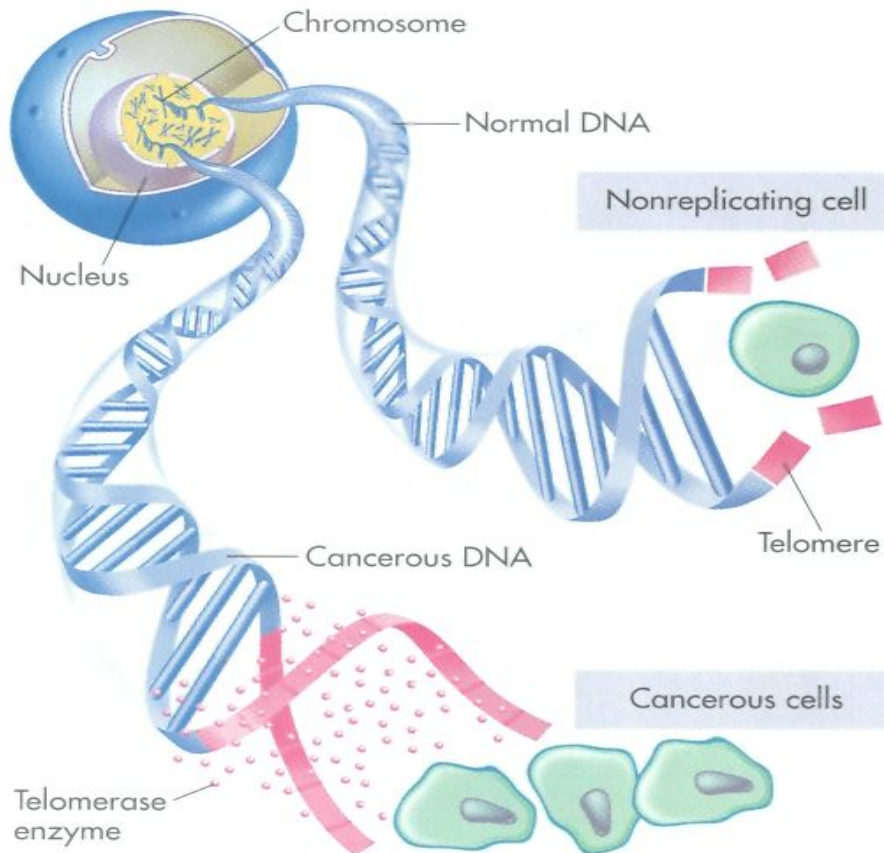
*Мутация*  
*p53*



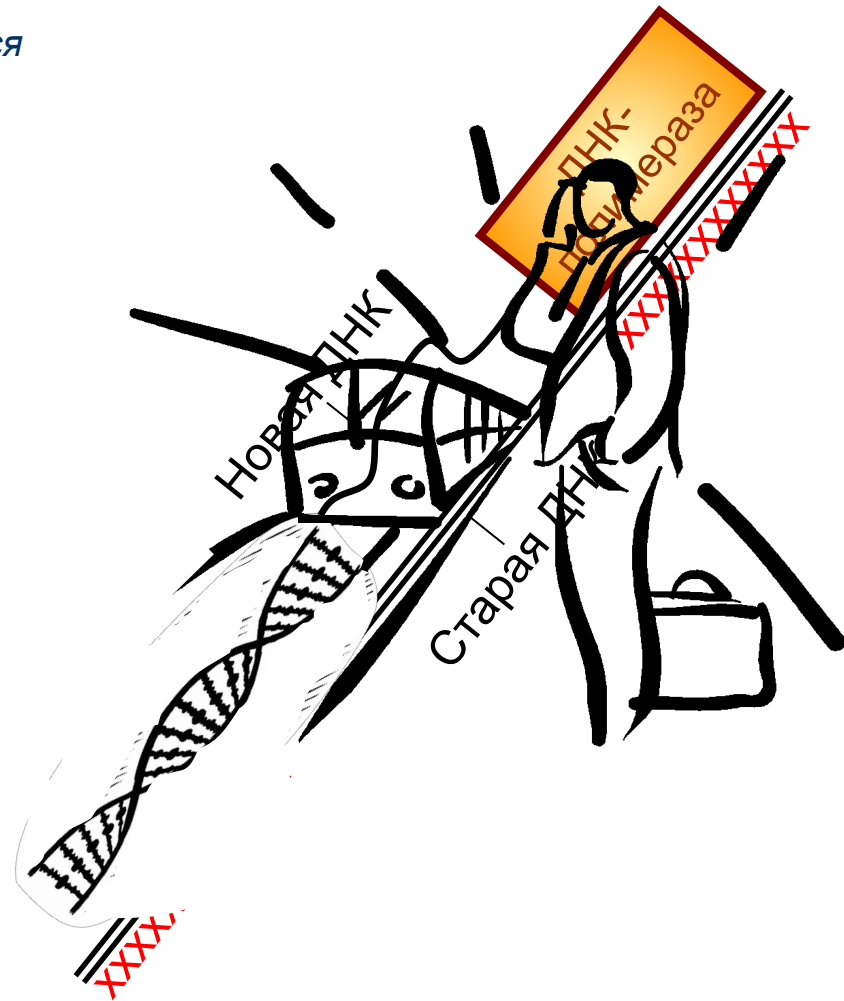
устойчивость к апоптозу и  
накапливание хромосомных  
повреждений

# Четвертая мишень онкогенных мутаций – гены, контролирующие количество репликаций ДНК

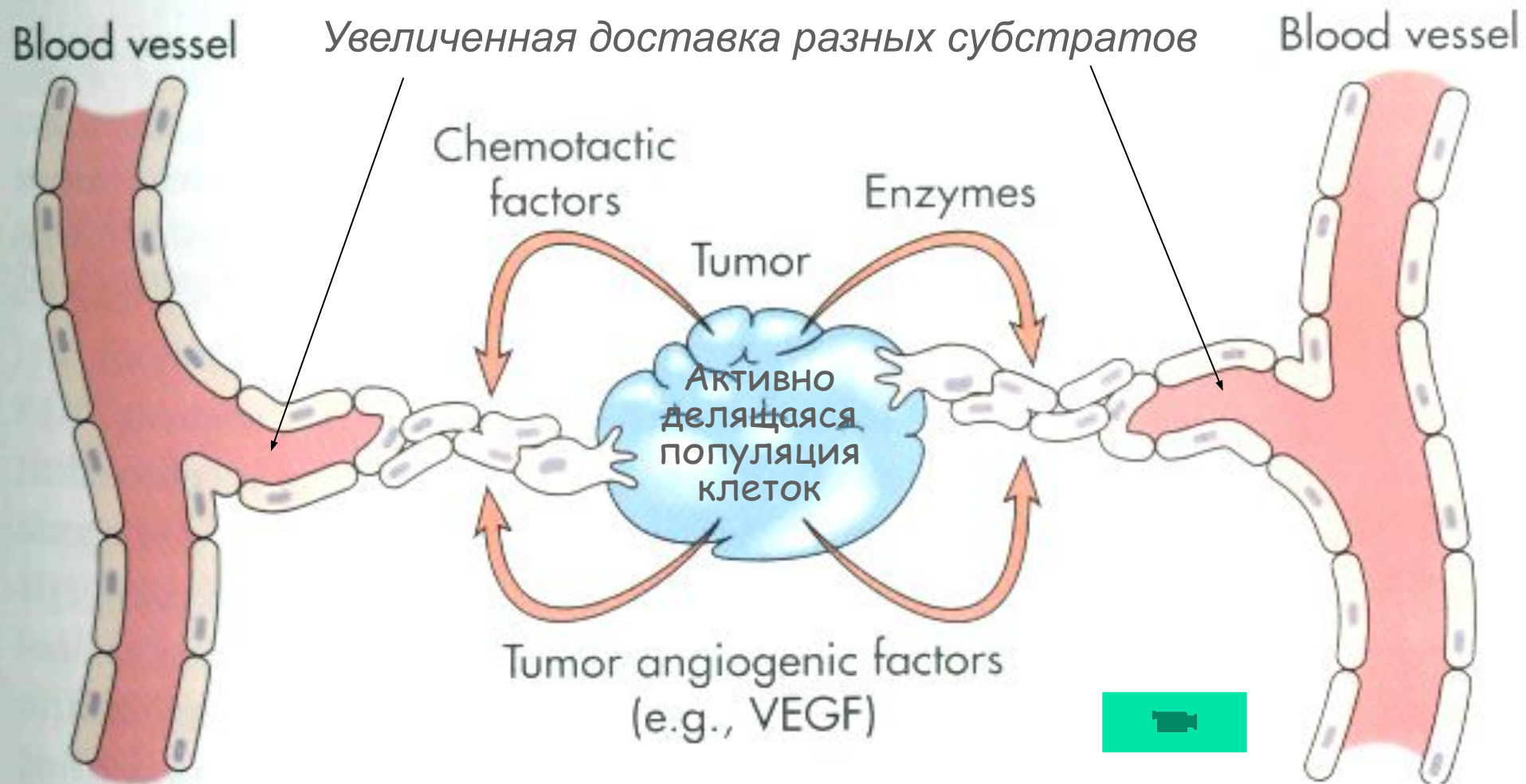
Соматические клетки могут делиться ограниченное количество раз



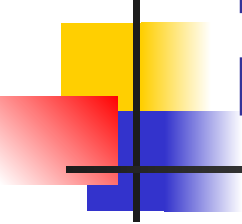
Теломеразы достраивают теломер до исходной длины  
Обеспечение неограниченного деления



# Пятая группа генов, вовлеченных в опухолевый рост – это гены, контролирующие ангиогенез



# Шестая группа генов, это гены, мутации в которых приводят к метастазированию



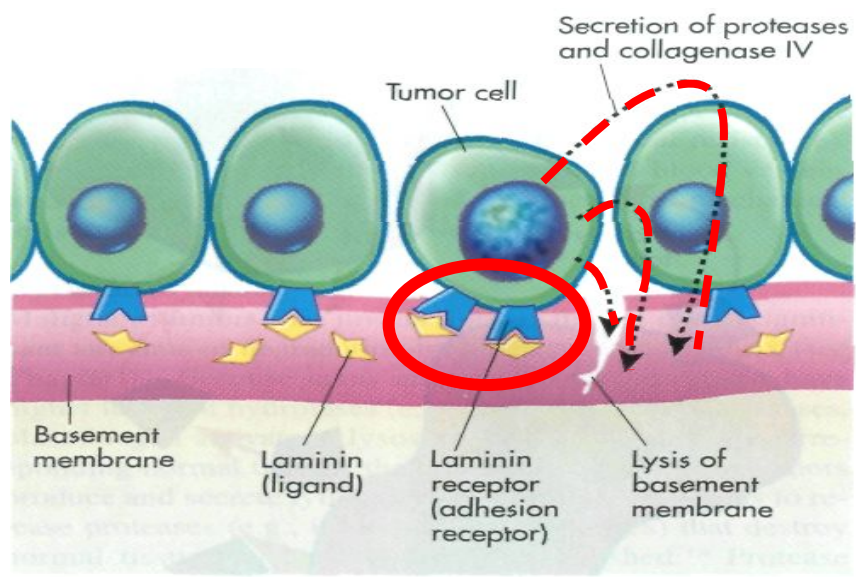
---

- Во-первых, это мутации в генах определяющих адгезивные свойства клеток.
- Во-вторых, это мутации в генах протеаз.
- В-третьих, это мутации, которые обеспечивают выживание метастазированной клетки.

Стадии метастазирования опухолевых клеток:

- 1) локальная инвазия;
- 2) перемещение по лимфатической и кровеносной системе и
- 3) инвазия в отдаленный орган.

# Стадии метастазирования: локальная инвазия; перемещение по лимфатической и кровеносной системе и инвазия в отдаленный орган



*Первичная опухоль*

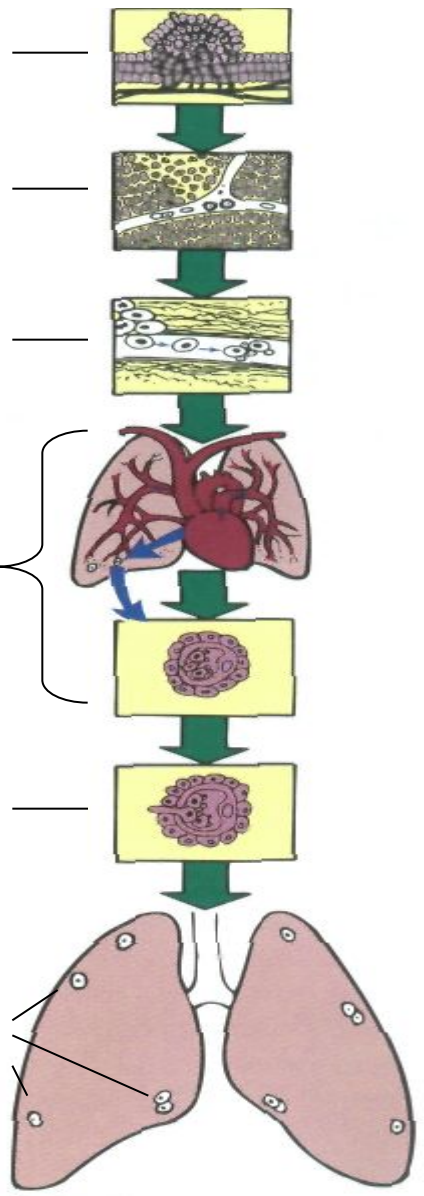
*Миграция клетки через стенку сосуда - интравазация*

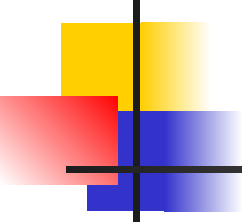
*Перемещение по лимфотической и кровеносной системе*

*Прикрепление к внутренней стенке сосудов и образование эмбола*

*Проникновение через сосудистую стенку в паренхиму органа - экстравазация*

*Сосудистые ростовые факторы запускают рост новых сосудов*





# Шесть групп генов, мутации в которых приводят к развитию опухоли

---

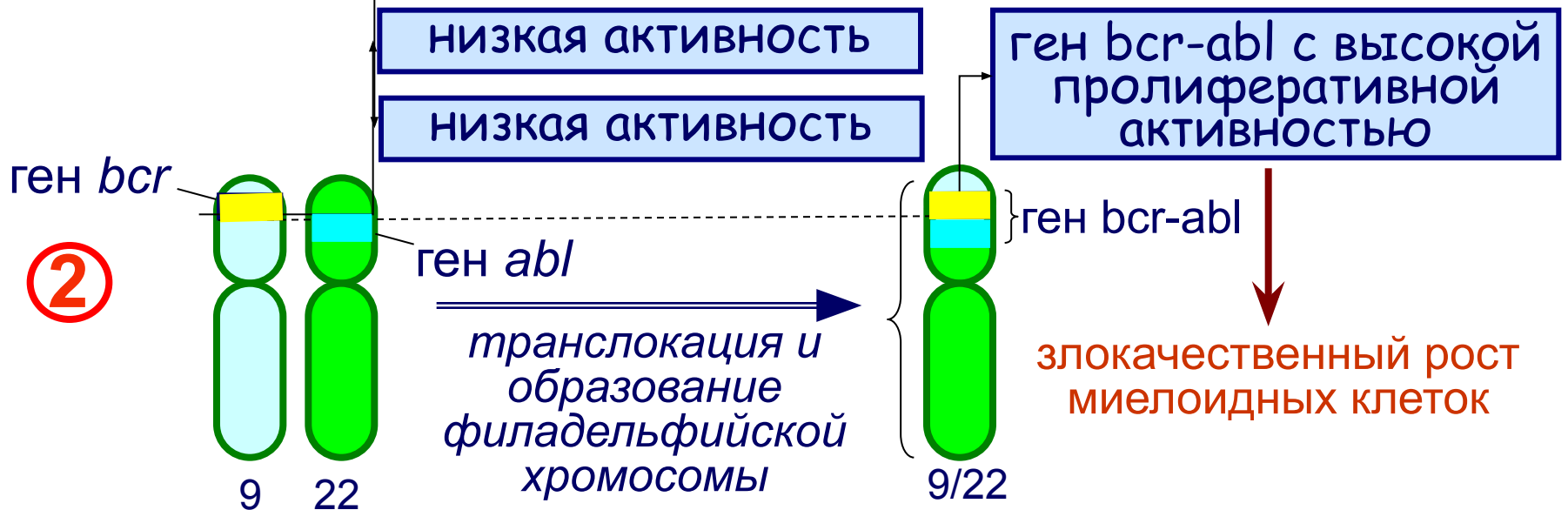
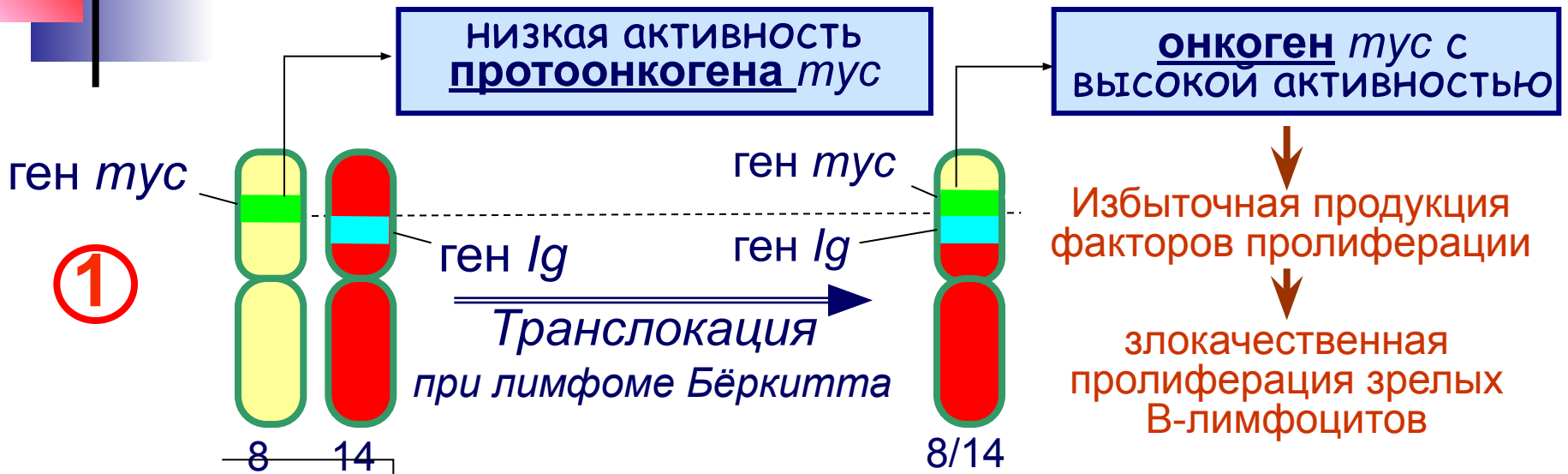
- гены, которые контролируют:
  - восприимчивость к факторам роста, **Ген *ras***
  - восприимчивость к факторам подавляющим рост, **Ген *Rb***
  - апоптоз, **Ген *p53***
  - репликация ДНК, **Гены контролирующие активность теломераз**
  - ангиогенез,
  - тканевая инвазия и метастазирование.

# Что такое онкогены и антионкогены и какого рода мутации происходят в генах

- **Онкогены** - мутантные гены, которые в немутантном состоянии ускоряют пролиферацию. В нормальном состоянии эти гены называют **протоонкогенами** (гены ФР, рецепторов ФР и сигнальных белков, таких как *ras*).
- **Антионкогены** - гены, которые подавляют пролиферацию.
- Генетические события, которые переводят протоонкоген в онкоген или ингибируют антионкогены:
  - точечные мутации, хромосомные амплификации,
  - вставки или делеции, молчание генов,
  - хромосомные транслокации, экзогенные вирусные РНК.

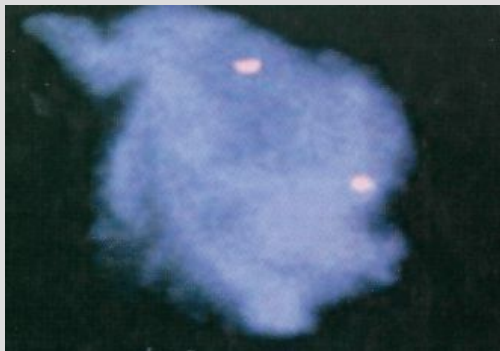


# Третий тип мутаций – хромосомные транслокации

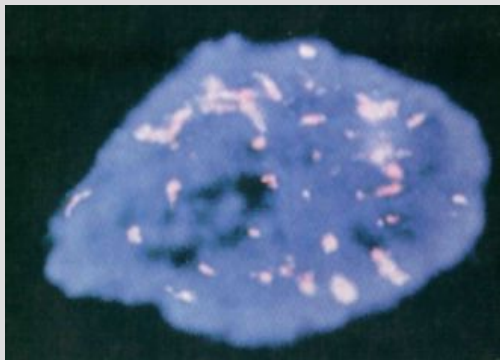


# Четвертый тип генетической аномалии, который включает онкогены – это хромосомные амплификации

Амплификация - это процесс многократного копирования участка хромосомы.



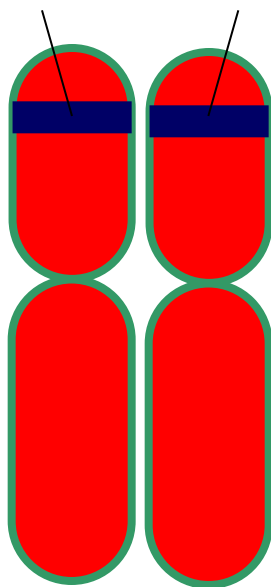
В нормальной клетке флюоресцентное розовое окрашивание указывает только на пару копии протоонкогена *N-myc*.



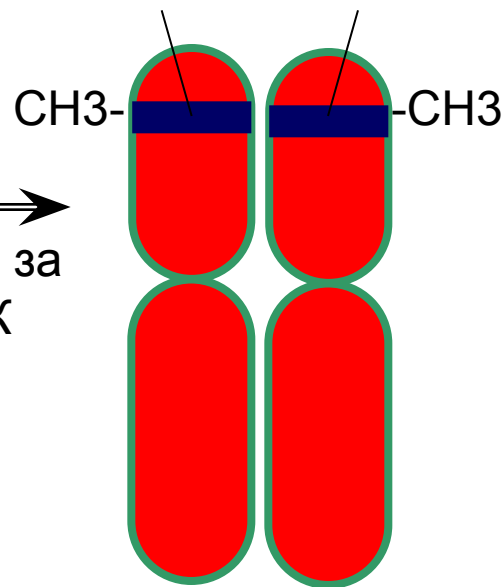
При нейробластоме происходит амплификация гена *N-myc* - количество копий онкогена увеличивается многократно.

# Пятый механизм генетической аномалии, который приводит к развитию рака, называется «молчание генов».

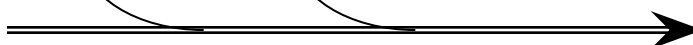
Активные антионкогены



Неактивные антионкогены



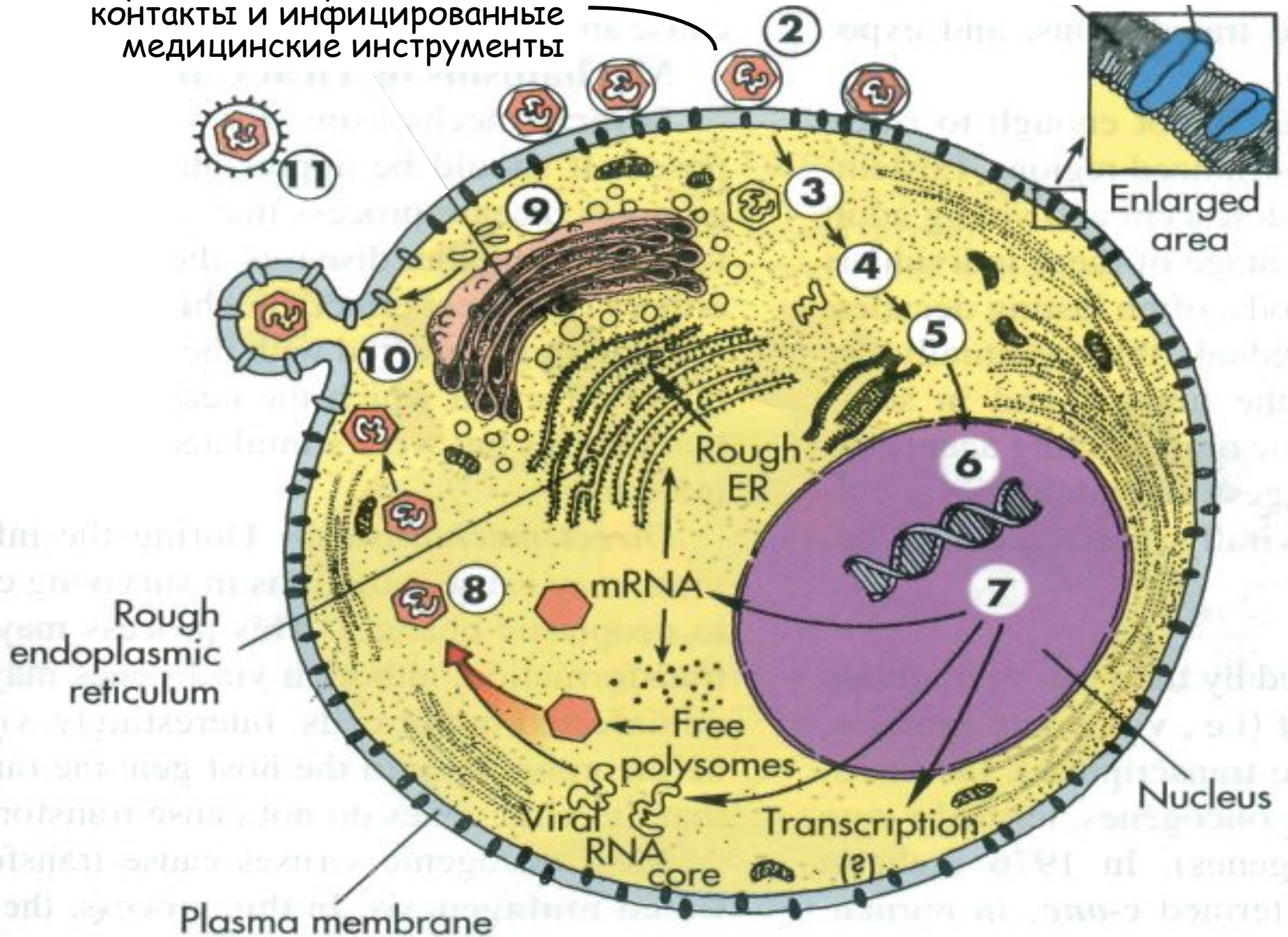
CH<sub>3</sub>-      -CH<sub>3</sub>



Инактивация антионкогена за счет метилирования ДНК

**«МОЛЧАНИЕ ГЕНОВ»**

переливание крови, половые контакты и инфицированные медицинские инструменты





# ВЫВОД:

---

**Аномальные генетические  
события составляют первичную  
основу канцерогенеза**

# ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА И ПОЧЕМУ ОНА БЫВАЕТ НЕЭФФЕКТИВНОЙ

## Две линии противоопухолевой защиты.

- Первая линия защиты направлена на защиту генома клетки. Эту линию защиты составляют caretaker гены, или по-русски гены-смотрители.
  - Гены-смотрители кодируют белки, которые исправляют ошибки, возникающие при репликации ДНК или в результате мутаций.
  - Сами гены-смотрители могут стать объектом мутации. Мутации генов-смотрителей увеличивают уязвимость клеток к ультрафиолету и развитию рака кожи.
- Вторая линия защиты активируется, когда не срабатывает первая и образуются опухолевые клетки. Это - иммунная линия защиты.

# ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА



---

Противоопухолевая иммунная защита основана на том что, на поверхности раковых клеток содержатся специфические антигены, tumor-specific antigens, или сокращенно **TSA**.

TSA распознаются иммунной системой организма.

# ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ ИММУННАЯ ЗАЩИТА

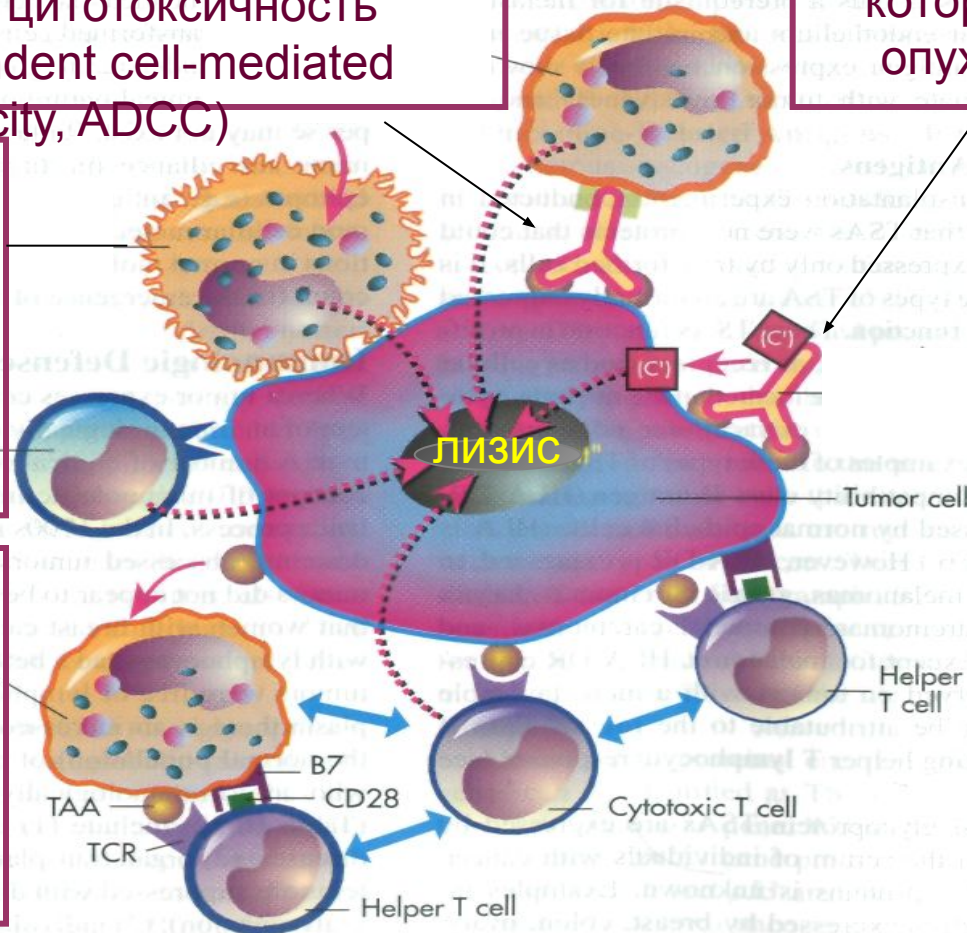
1. TSA-специфичные антитела могут ограничивать опухолевый рост

Зависимая от антител клеточно-опосредуемая цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)

Активация комплимента, который уничтожает опухолевую клетку

2. Макрофаги и киллеры, могут непосредственно убивать опухолевые клетки

3. TSA презентация и образование TSA-специфических цитотоксических Т клеток



факторы  
неиммунной  
защиты учебник  
Новицкого, с. 401  
и Литвицкого, с.  
617

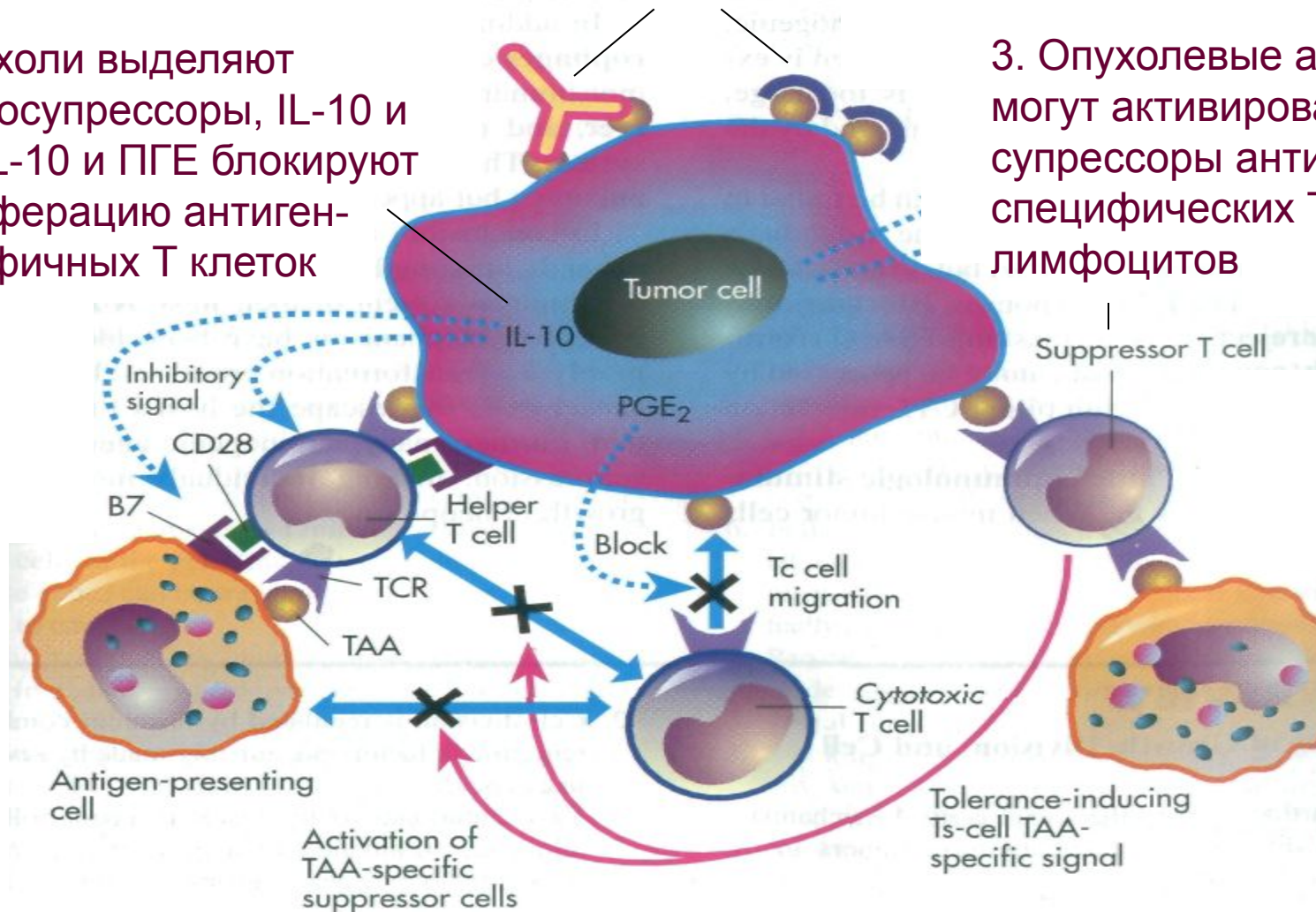


# РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ УСКОЛЬЗАТЬ ИЗ ПОД ИММУННОГО НАДЗОРА

1. Опухолевые клетки - маскируют свои антигены, делая их недоступными для иммунной системой

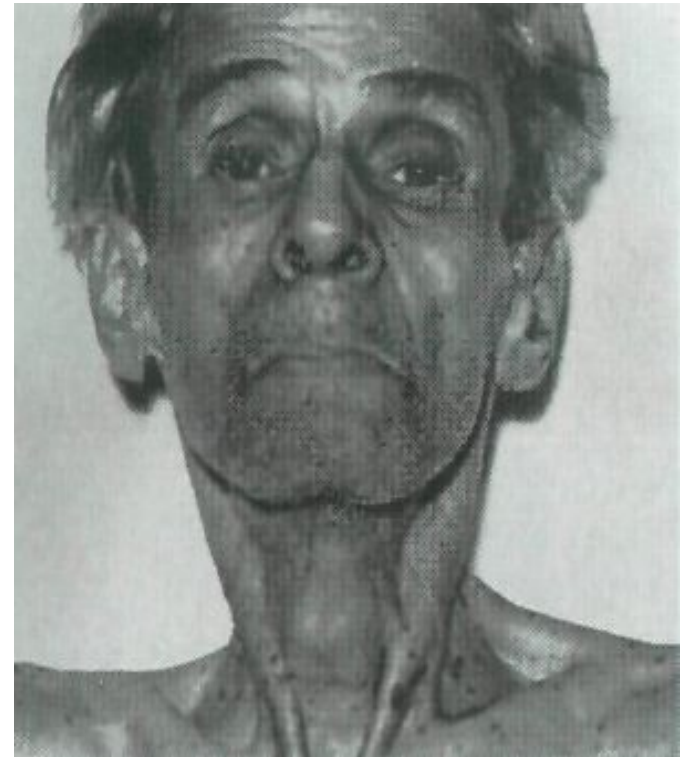
2. Опухоли выделяют иммуносупрессоры, IL-10 и ПГЕ. IL-10 и ПГЕ блокируют пролиферацию антиген-специфических Т клеток

3. Опухолевые антигены могут активировать супрессоры антиген-специфических Т лимфоцитов



# Клинические проявления патогенного действия опухоли на организм

- Патогенное действие опухоли проявляется в следующих клинических симптомах и синдромах
  - боль, кахексия, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и уязвимость к инфекциям.
- Кахексия является основной причиной смерти больных.





# СИНДРОМ КАХЕКСИИ

---

- Изменение белкового, липидного, углеводного обмена
- Астения (значительная слабость)
- Анорексия (потеря аппетита)
- Плохая работоспособность
- Раннее насыщение
- Изменение вкуса
- Потеря веса
- Анемия

# МЕХАНИЗМЫ КАХЕКСИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ

## АНАРЕКСИЯ

Боль

Депрессия

Химио-  
терапия

Радио-  
терапия

Изменение  
вкуса

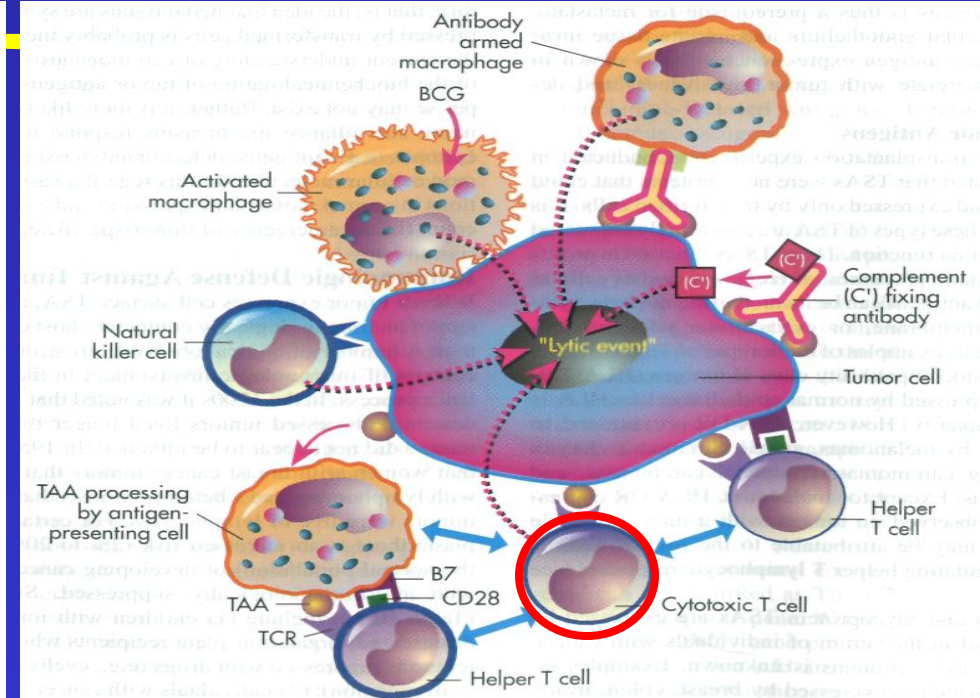
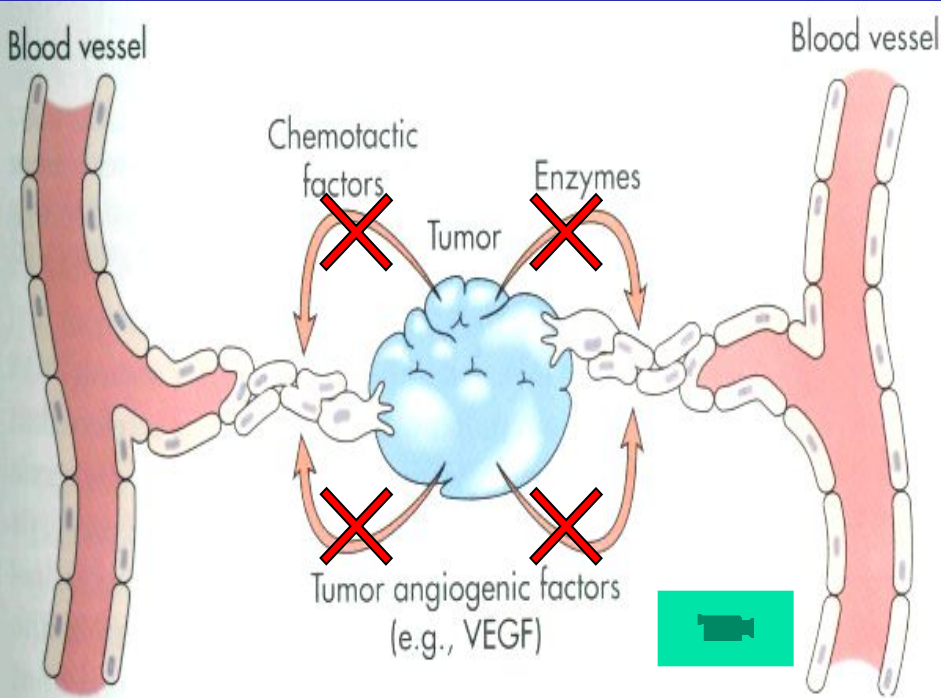
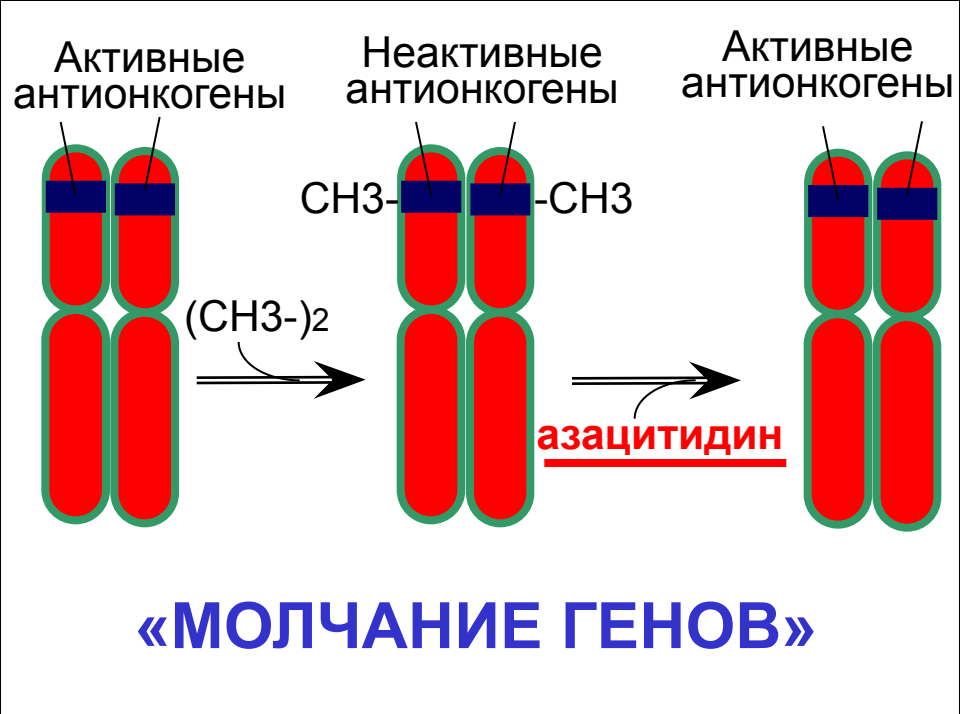
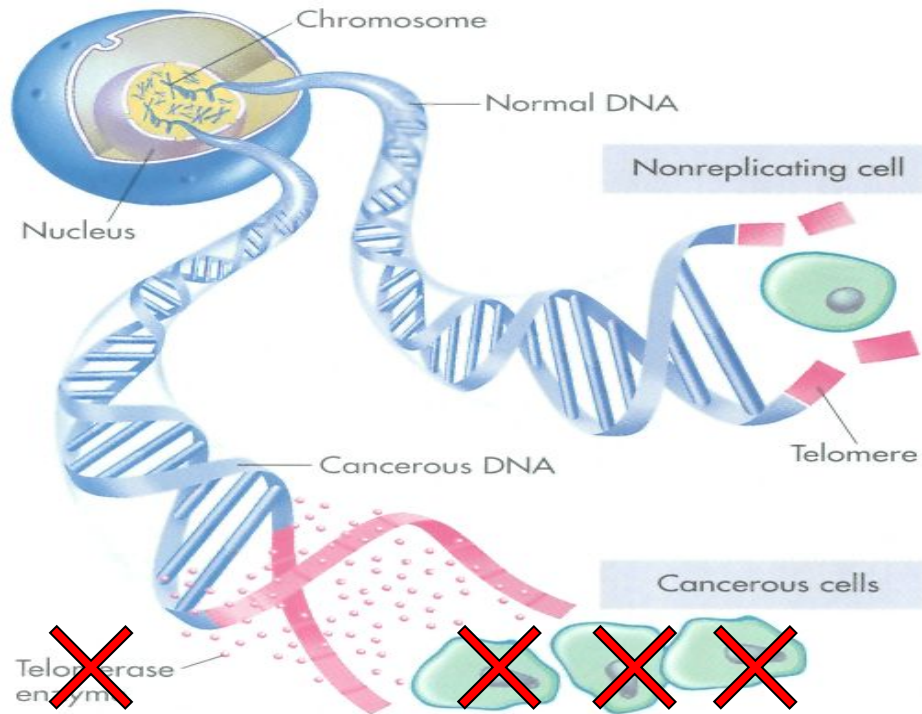
СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЕЧНЫХ БЕЛКОВ

# ЧЕТЫРЕ ОСНОВНЫХ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ



---

- Хирургический способ
- Лучевая терапия
- Иммуноterapia
- Химиотерапия

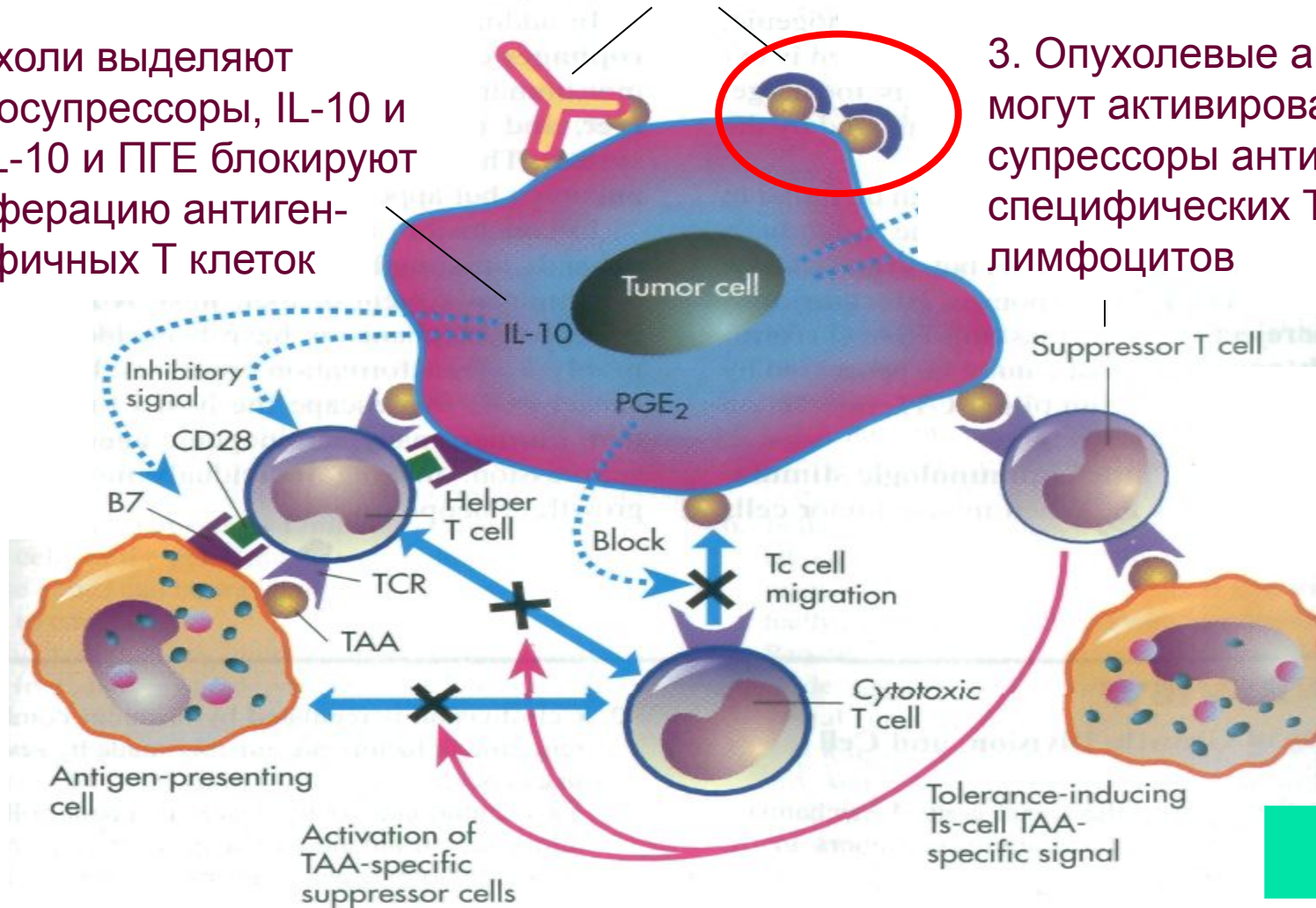


# РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ УСКОЛЬЗАТЬ ИЗ-ПОД ИММУННОГО НАДЗОРА

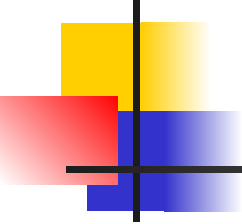
1. Опухолевые клетки - маскируют свои антигены, делая их недоступными для иммунной системой

2. Опухоли выделяют иммуносупрессоры, IL-10 и ПГЕ. IL-10 и ПГЕ блокируют пролиферацию антиген-специфических Т клеток

3. Опухолевые антигены могут активировать супрессоры антиген-специфических Т лимфоцитов



# Пять примеров патогенетического подхода к лечению рака



---

- ингибировании теломераз,
- деметилирование антионкогенов,
- блокирование факторов роста сосудов,
- размножение *in vitro* антиген-специфические Т лимфоцитов
- использование антител для распознавания опухолевых антигенов





# СТУДЕНЧЕСКИЙ АНГЛОЯЗЫЧНЫЙ САЙТ ПОСВЯЩЕННЫЙ ПАТОФИЗИОЛОГИИ

---

- <http://evolve.elsevier.com/productPages/s-0323023681/html>