



МГМСУ

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Кафедра патофизиологии лечебного факультета

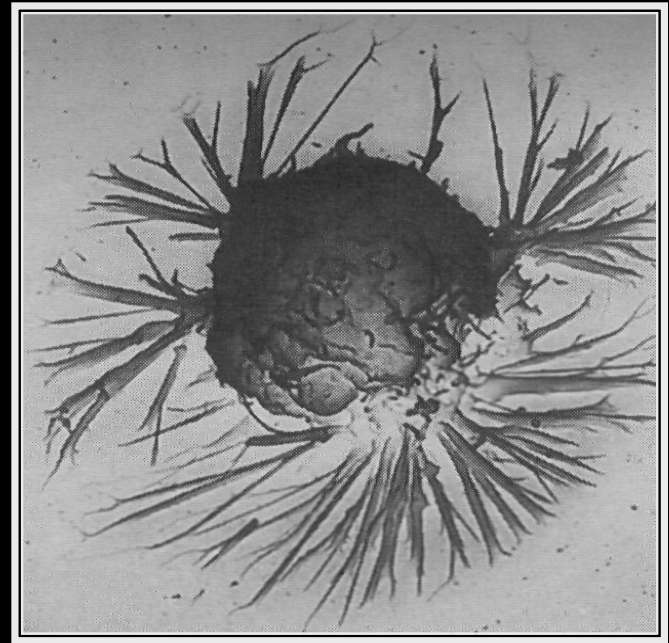
KARKINOMA (греч.)



CANCER (англ.)



РАК (русс.)



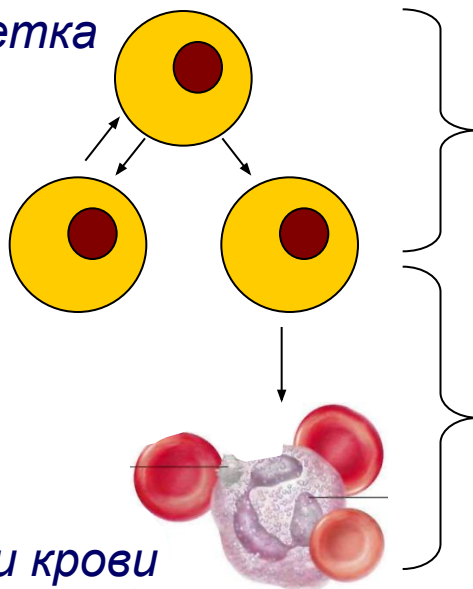
ОПУХОЛЬ (*Neoplasm*, англ) - типовой патологический процесс, в основе которого лежит неконтролируемый рост клеток, обусловленный нарушением клеточного цикла и преобладанием процессов пролиферации над процессами дифференцировки

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



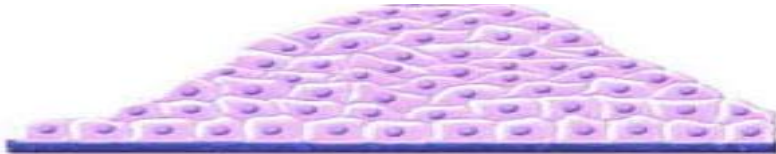
Атрофия –
уменьшение размера клеток



Гипертрофия –
увеличение размера клеток



Гиперплазия –
увеличение количества клеток

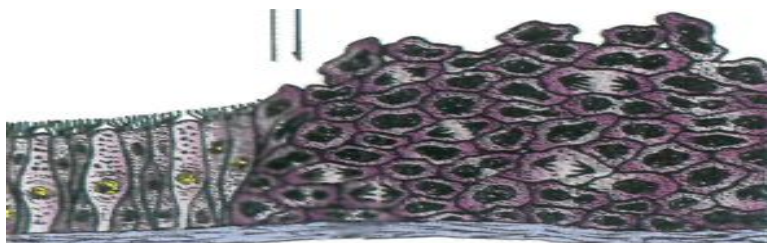


Метаплазия – замещение клеток
на менее зрелые клетки

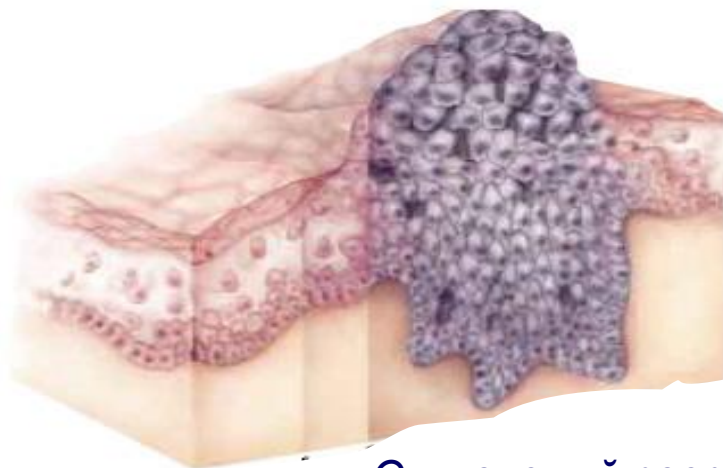


Дисплазия – хаотичный рост
незрелых клеток

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

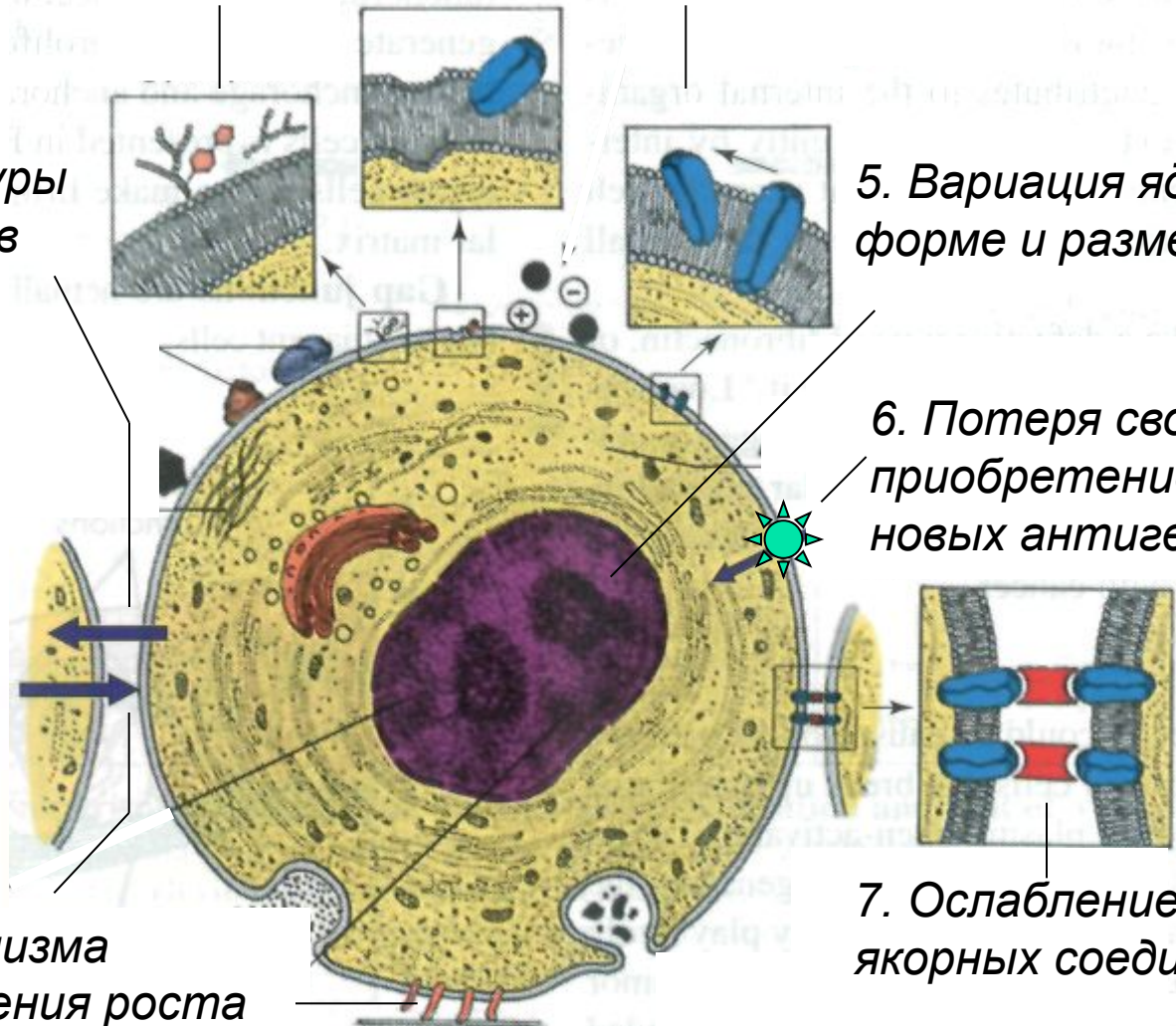
3. Независимость от внешних факторов роста

4. Блокирование механизма контактного ограничения роста

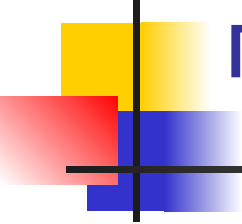
5. Вариация ядер по форме и размеру

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.*

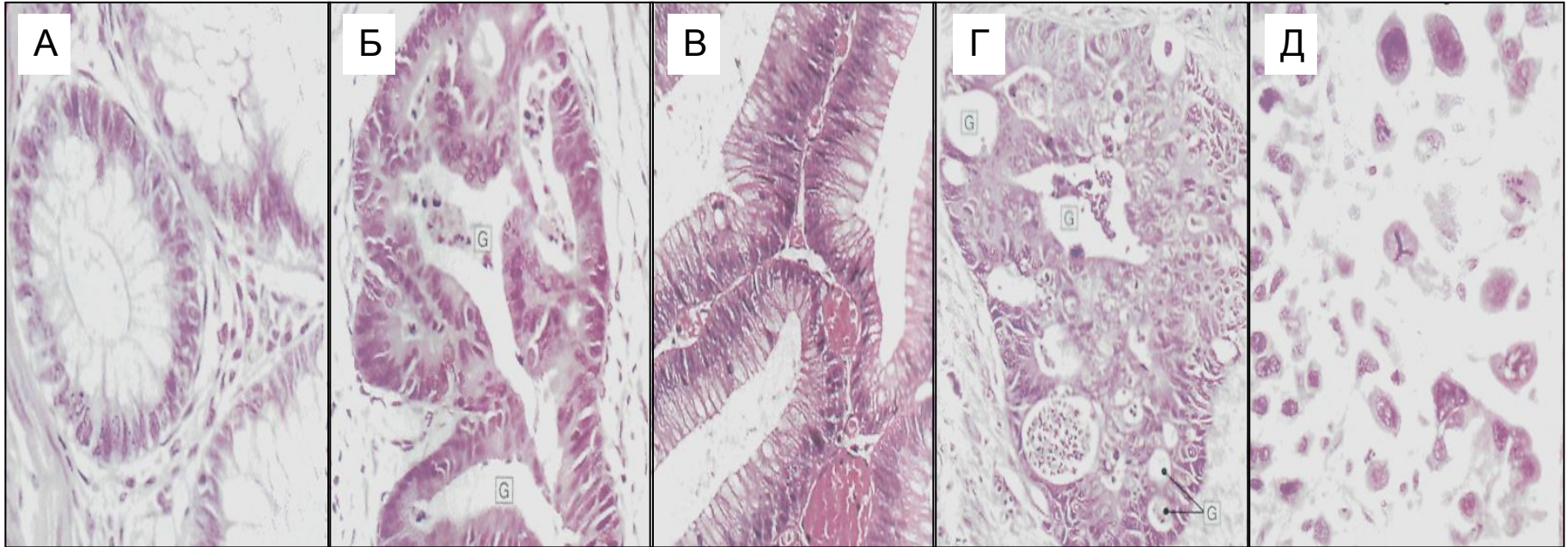




ОТЛИЧИЯ МЕЖДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ

- 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.

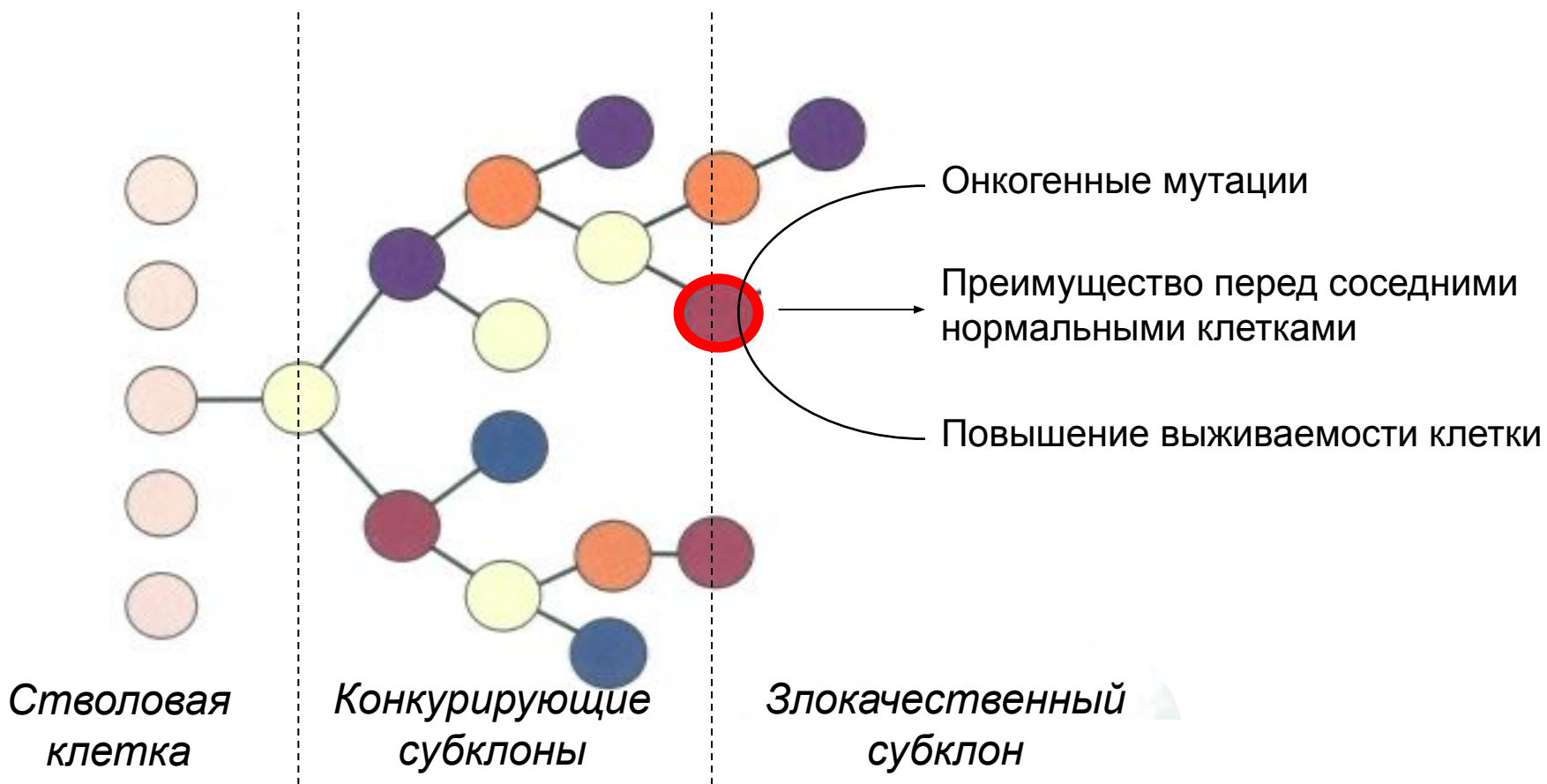


КАКОВА ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

- 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

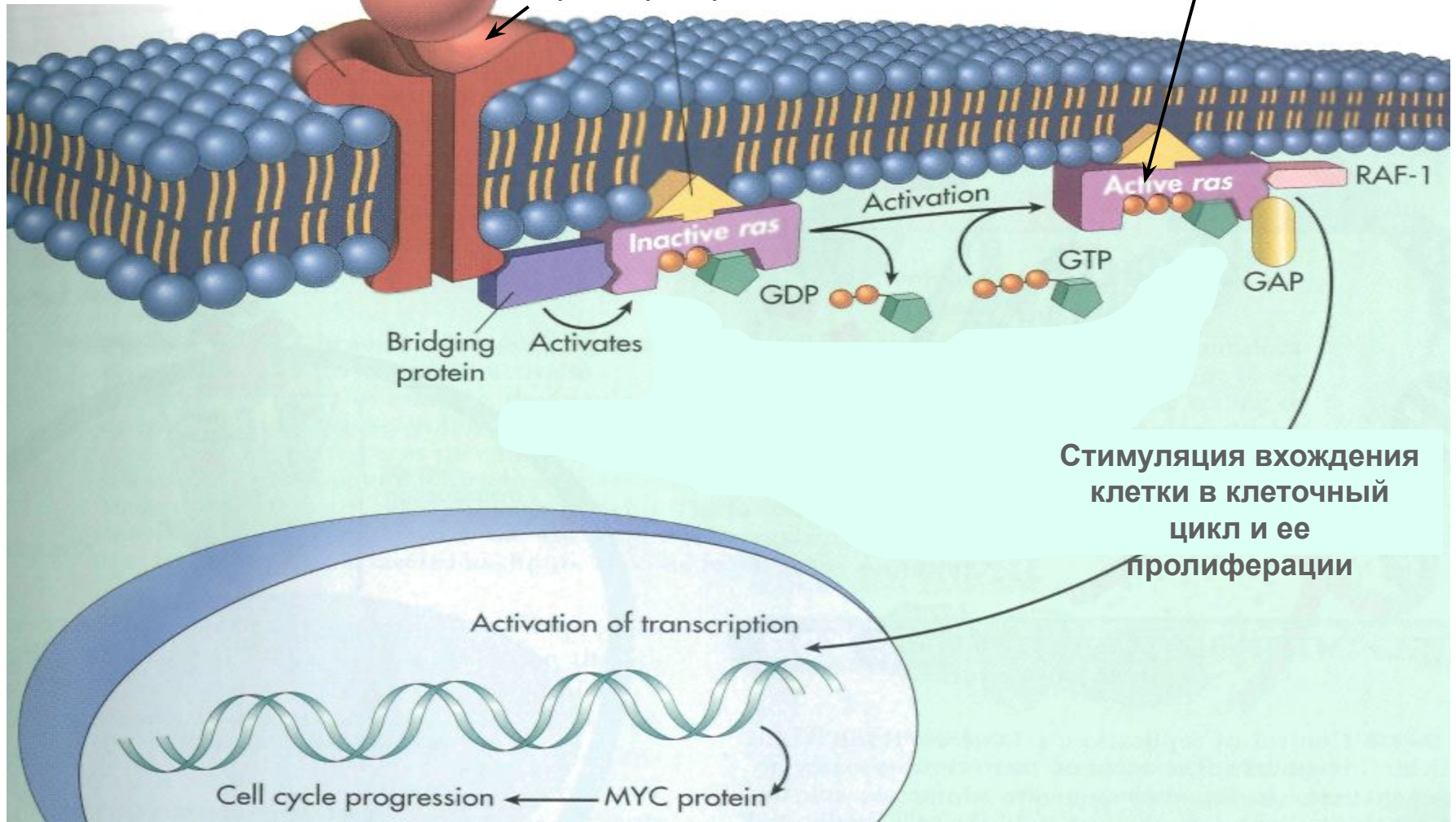
- Мутации должны затронуть гены, которые контролируют шесть клеточных процессов.
 - восприимчивость к факторам роста,
 - восприимчивость к факторам подавляющих рост,
 - апоптоз,
 - репликация ДНК,
 - ангиогенез,
 - тканевая инвазия и метастазирование.

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



Стимуляция вхождения клетки в клеточный цикл и ее пролиферации

Activation of transcription

Cell cycle progression ← MYC protein

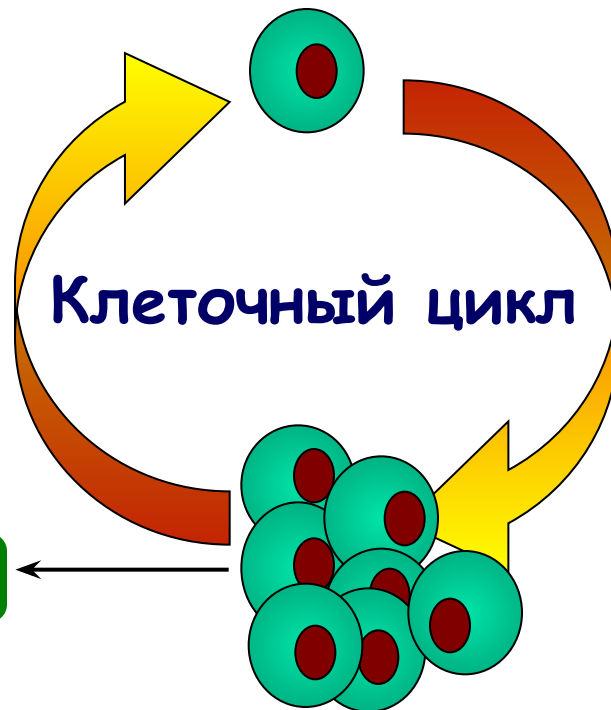
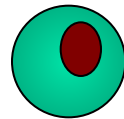
Второй тип онкогенных мутаций затрагивает восприимчивость клетки к факторам подавляющим рост

Контроль вхождения клетки в S фазу



Ген Rb

Мутация Rb
в раковых
клетках



Третья мишень онкогенных мутаций – гены, контролирующие апоптоз

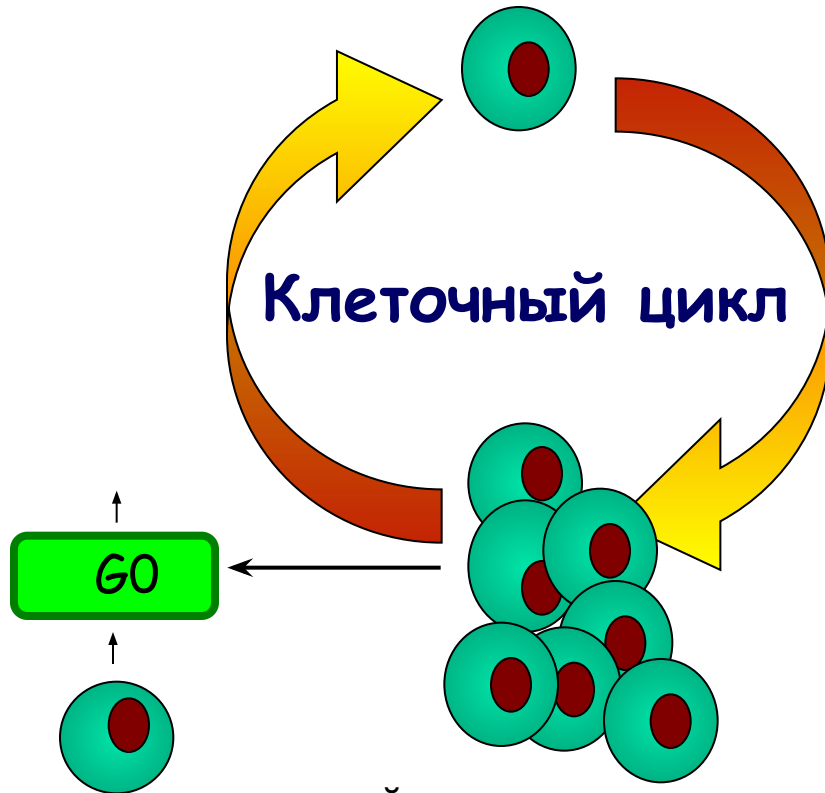
Контроль вхождения
клетки в S фазу

При серьезных
повреждениях запускает
апоптоз



Исправление
повреждений ДНК

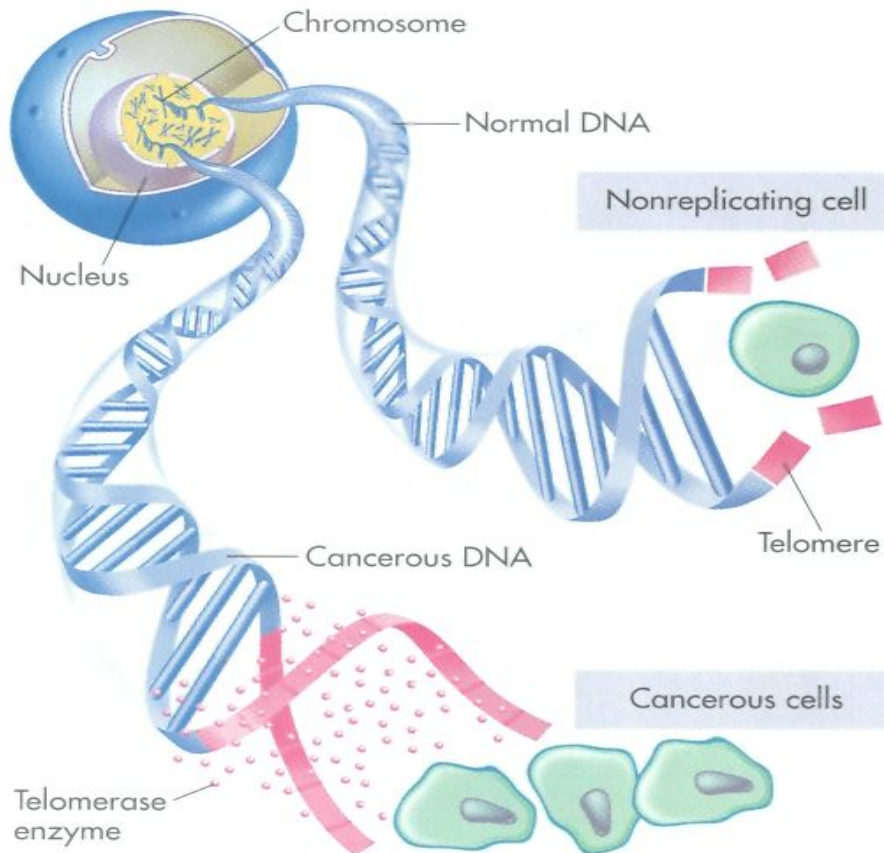
Мутация
p53



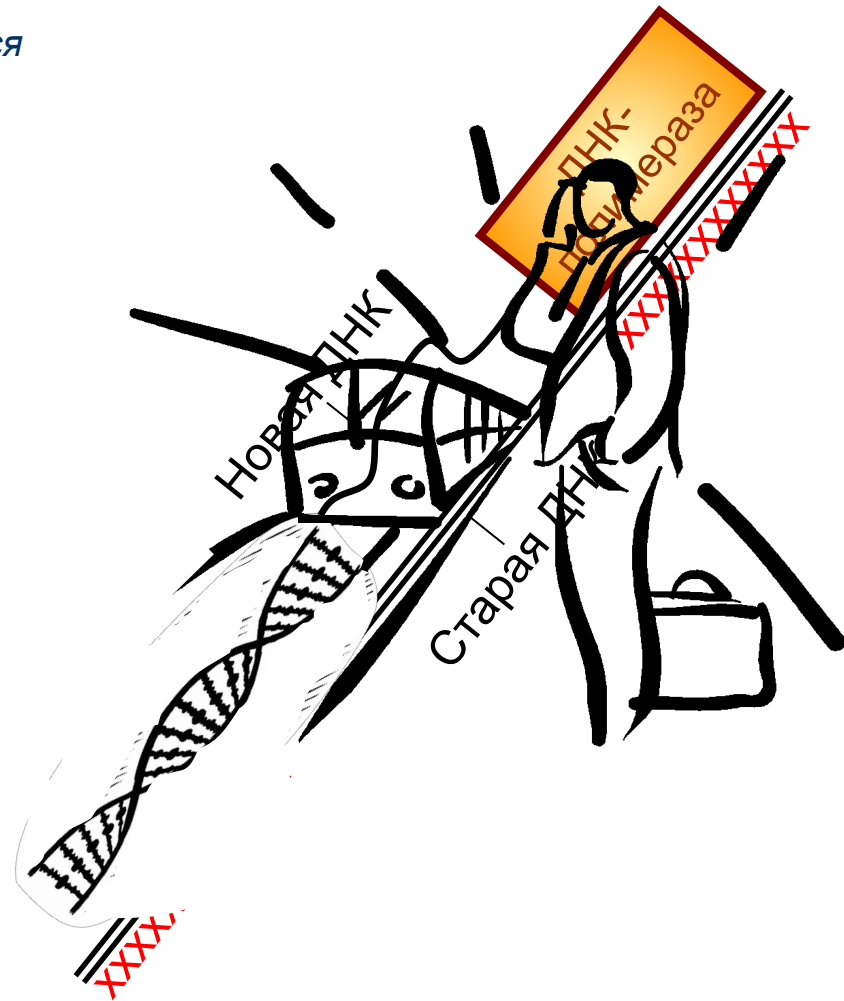
устойчивость к апоптозу и
накапливание хромосомных
повреждений

Четвертая мишень онкогенных мутаций – гены, контролирующие количество репликаций ДНК

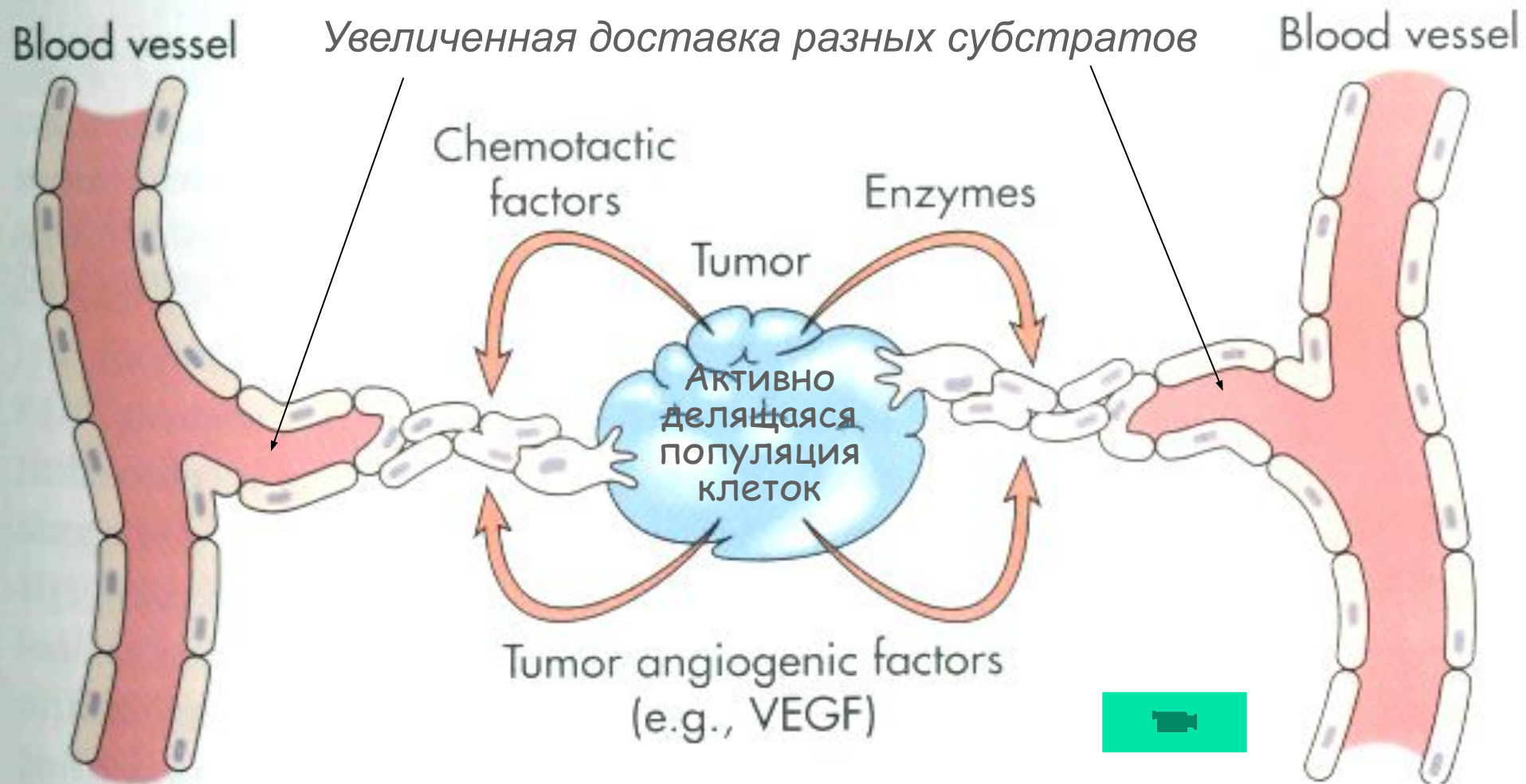
Соматические клетки могут делиться ограниченное количество раз

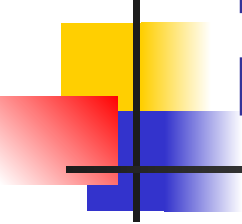


Теломеразы достраивают теломер до исходной длины
Обеспечение неограниченного деления



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





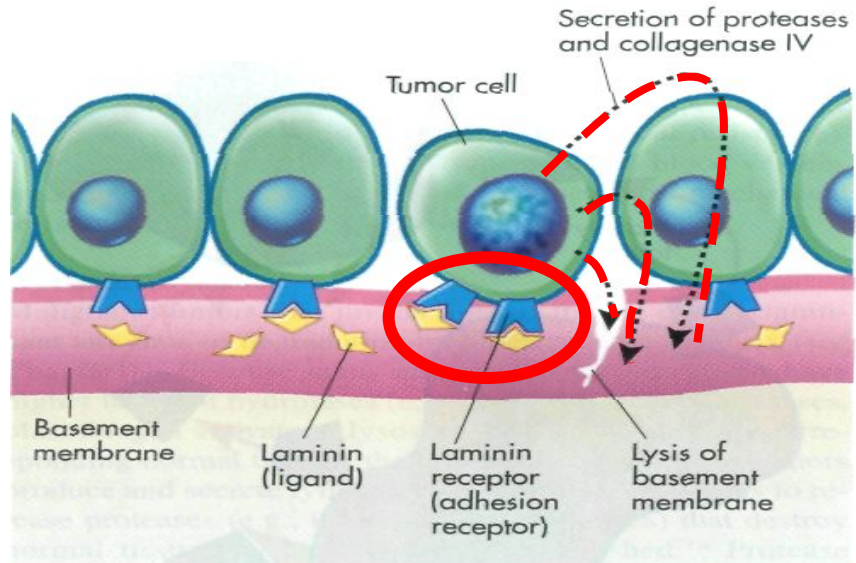
Шестая группа генов, это гены, мутации в которых приводят к метастазированию

- 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

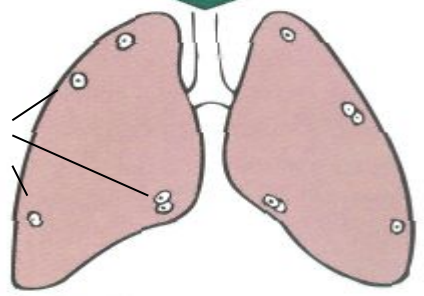
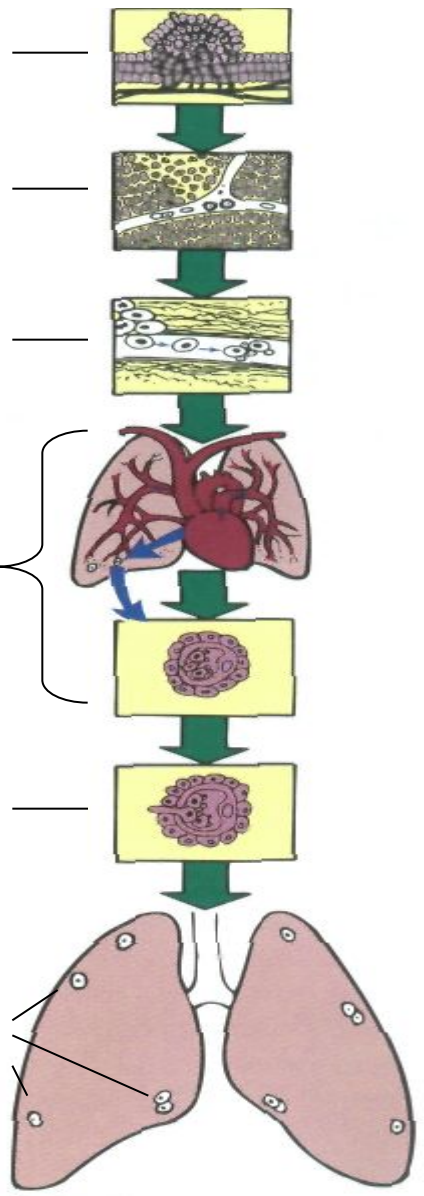
Миграция клетки через стенку сосуда - интравазация

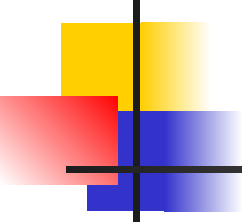
Перемещение по лимфотической и кровеносной системе

Прикрепление к внутренней стенке сосудов и образование эмбола

Проникновение через сосудистую стенку в паренхиму органа - экстравазация

Сосудистые ростовые факторы запускают рост новых сосудов





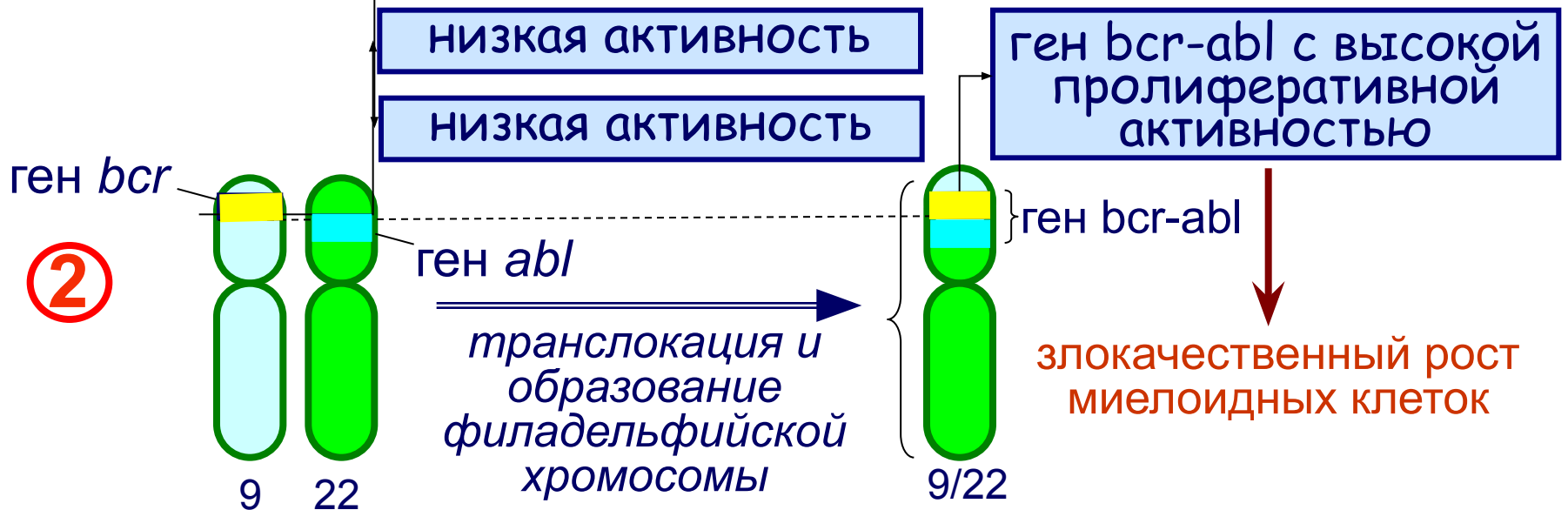
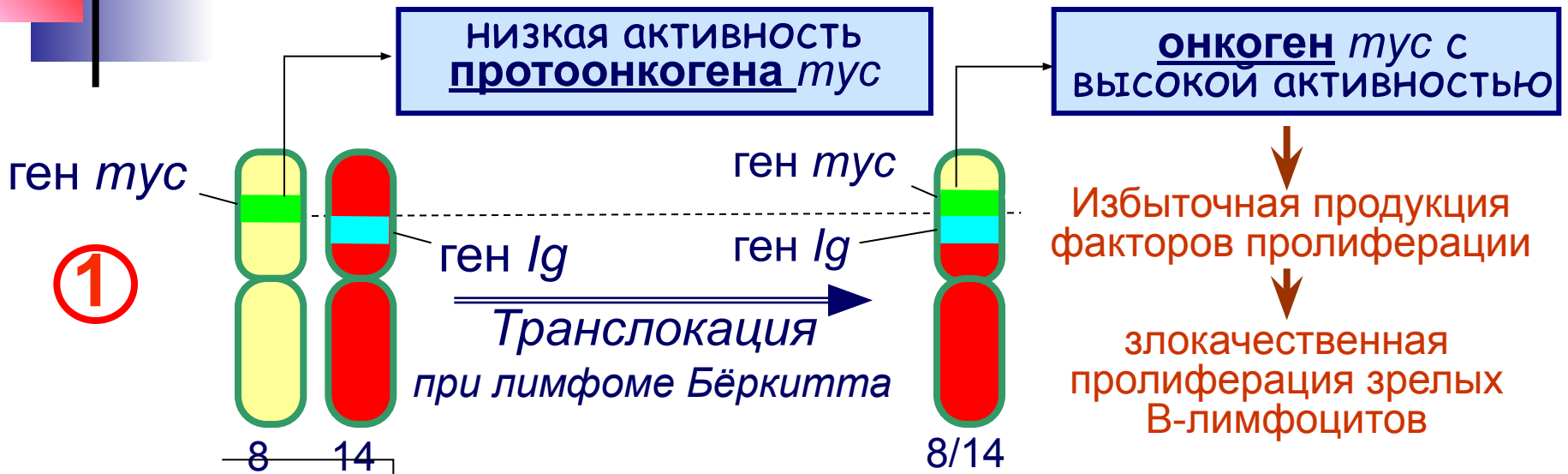
Шесть групп генов, мутации в которых приводят к развитию опухоли

- 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

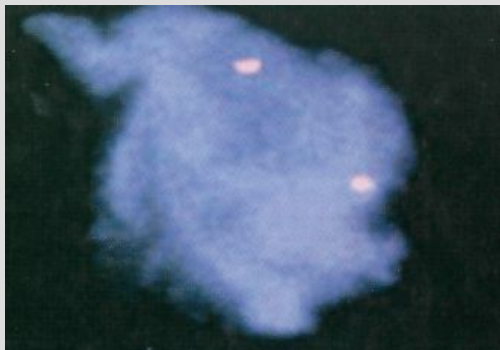
- **Онкогены** - мутантные гены, которые в немутантном состоянии ускоряют пролиферацию. В нормальном состоянии эти гены называют **протоонкогенами** (гены ФР, рецепторов ФР и сигнальных белков, таких как *ras*).
- **Антионкогены** - гены, которые подавляют пролиферацию.
- Генетические события, которые 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

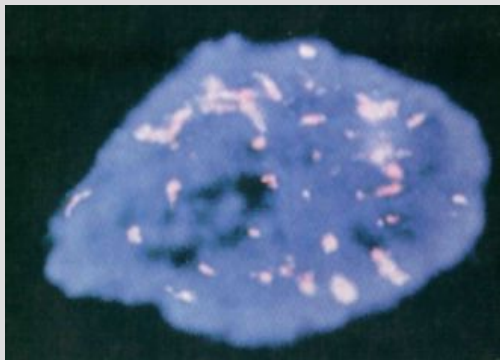


Четвертый тип генетической аномалии, который включает онкогены – это хромосомные амплификации

Амплификация - это процесс многократного копирования участка хромосомы.



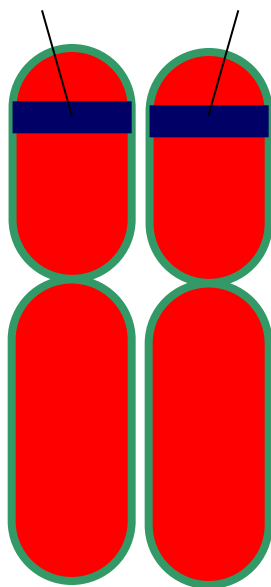
В нормальной клетке флюоресцентное розовое окрашивание указывает только на пару копии протоонкогена *N-myc*.



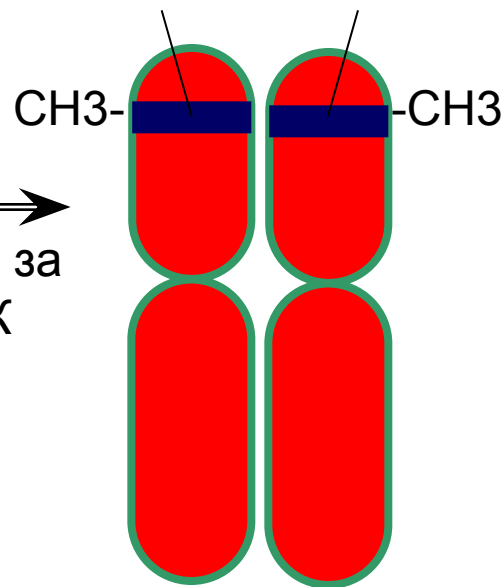
При нейробластоме происходит амплификация гена *N-myc* - количество копий онкогена увеличивается многократно.

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

Активные антионкогены



Неактивные антионкогены



CH₃-

-CH₃

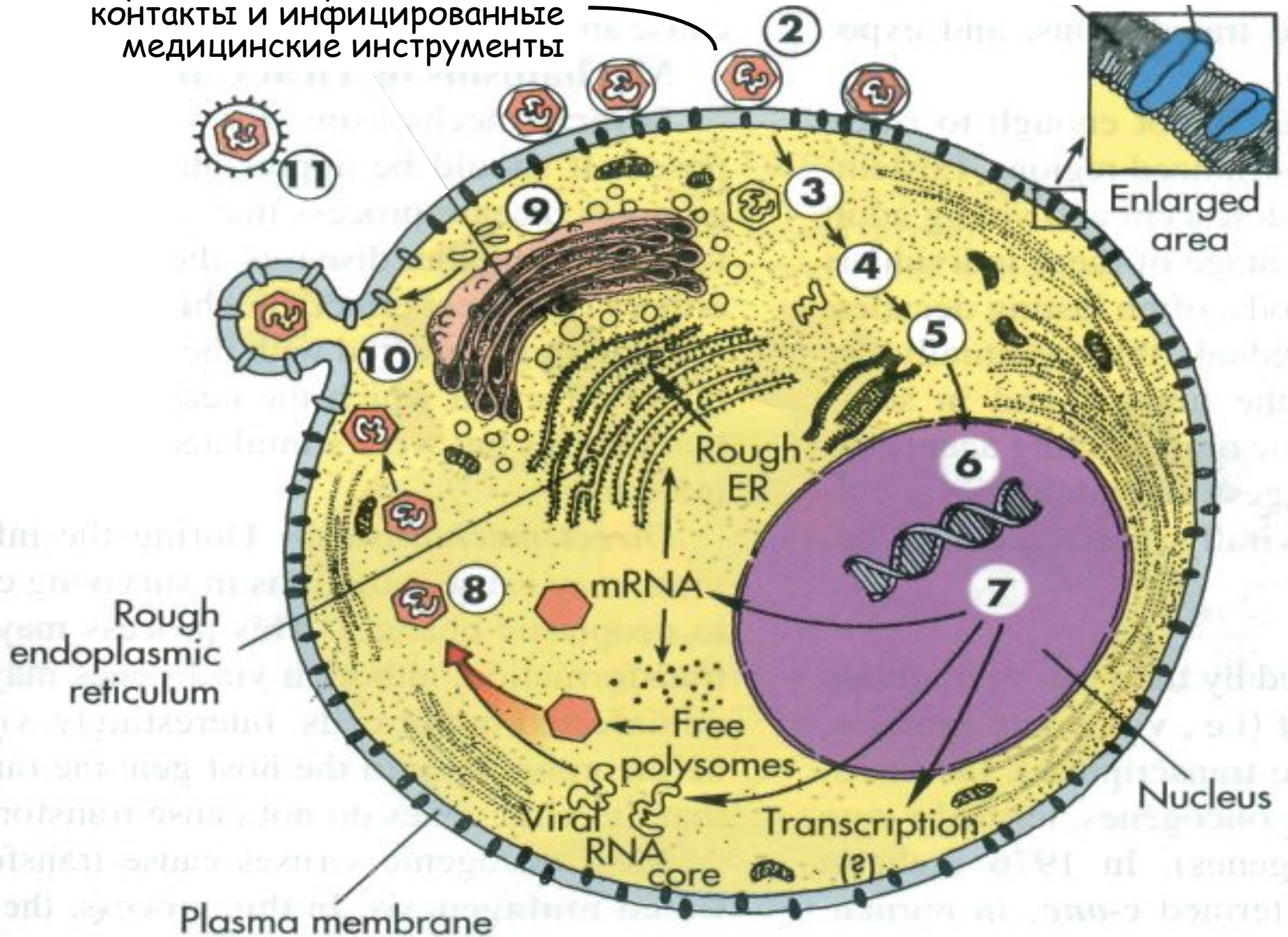
CH₃-

-CH₃

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

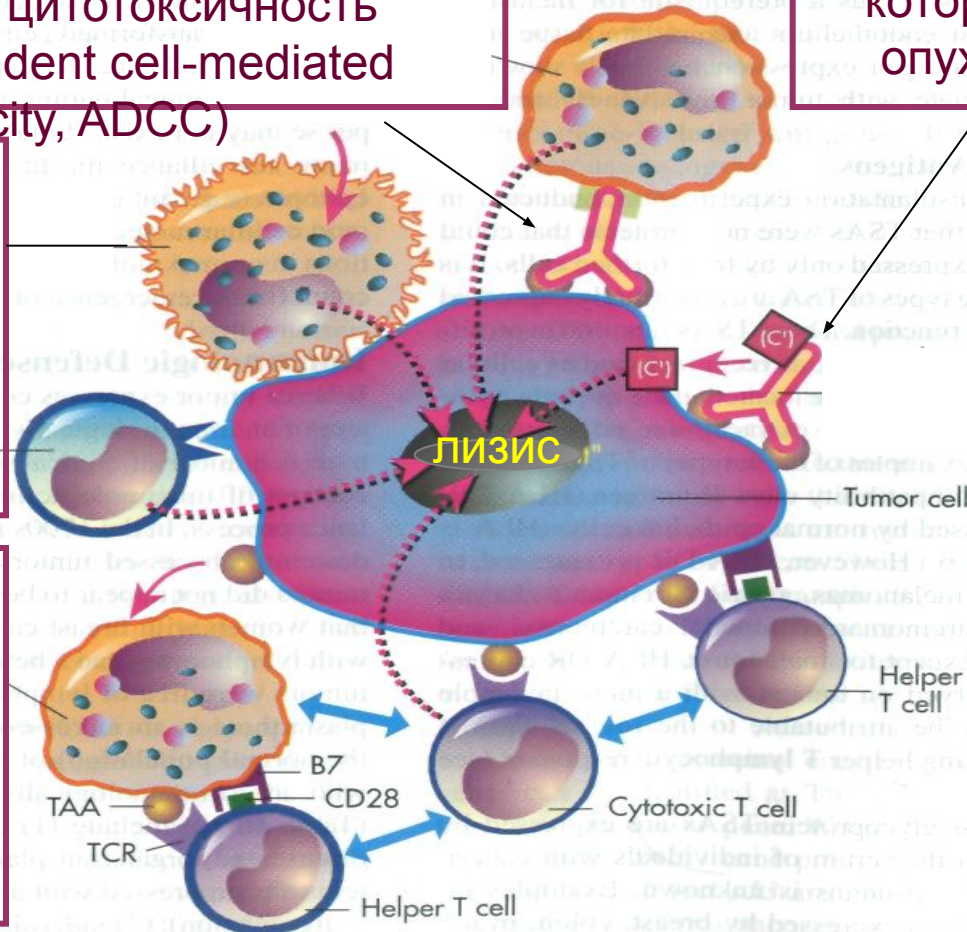
1. TSA-специфичные антитела могут ограничивать опухолевый рост

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



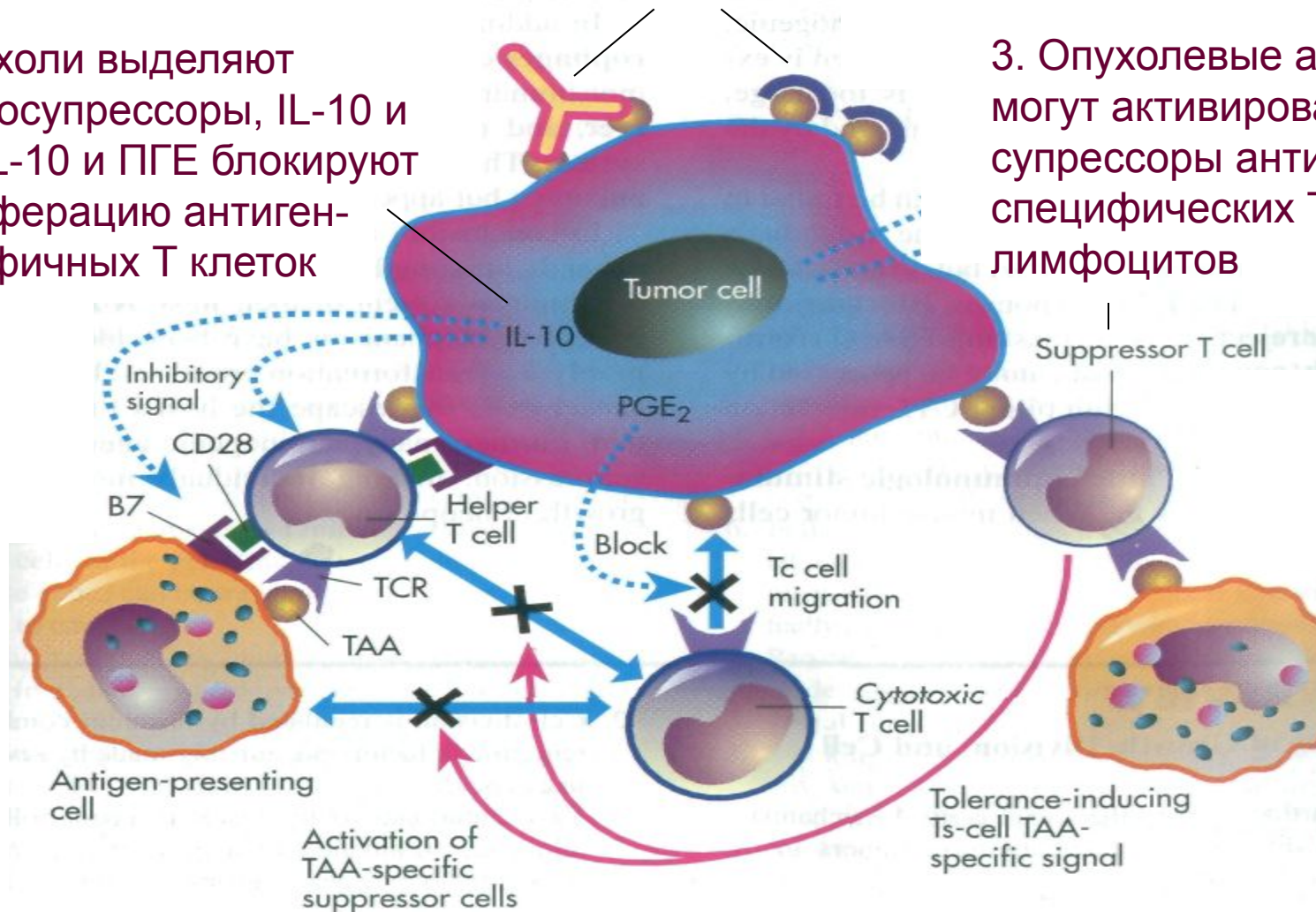
факторы
неиммунной
защиты учебник
Новицкого, с. 401
и Литвицкого, с.
617

РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ УСКОЛЬЗАТЬ ИЗ ПОД ИММУННОГО НАДЗОРА

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

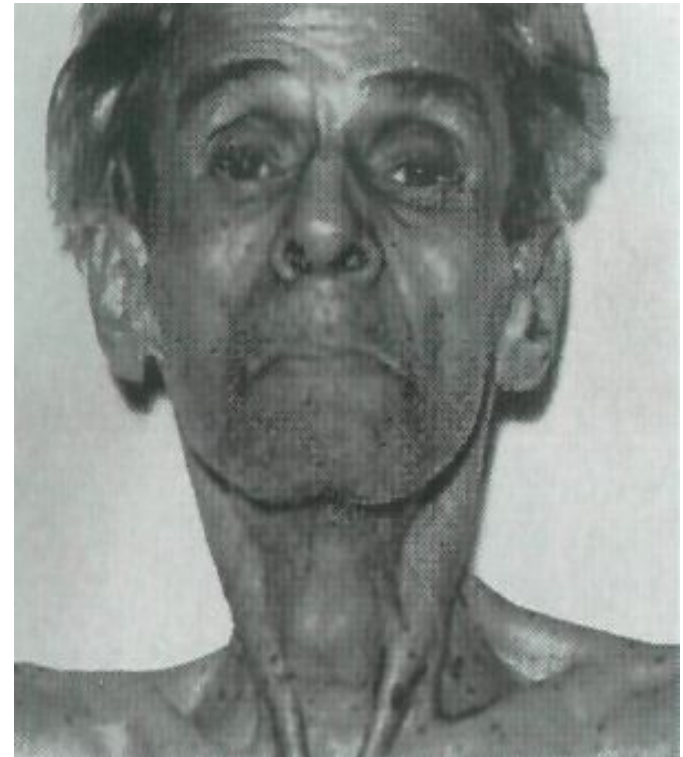
2. Опухоли выделяют иммуносупрессоры, IL-10 и ПГЕ. IL-10 и ПГЕ блокируют пролиферацию антиген-специфических Т клеток

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

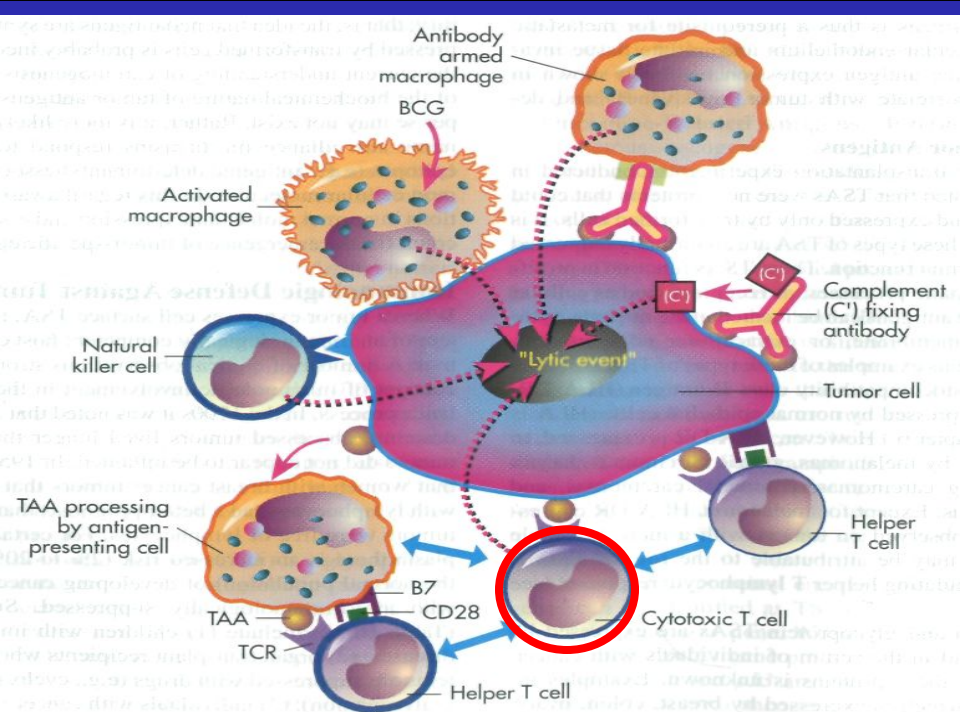
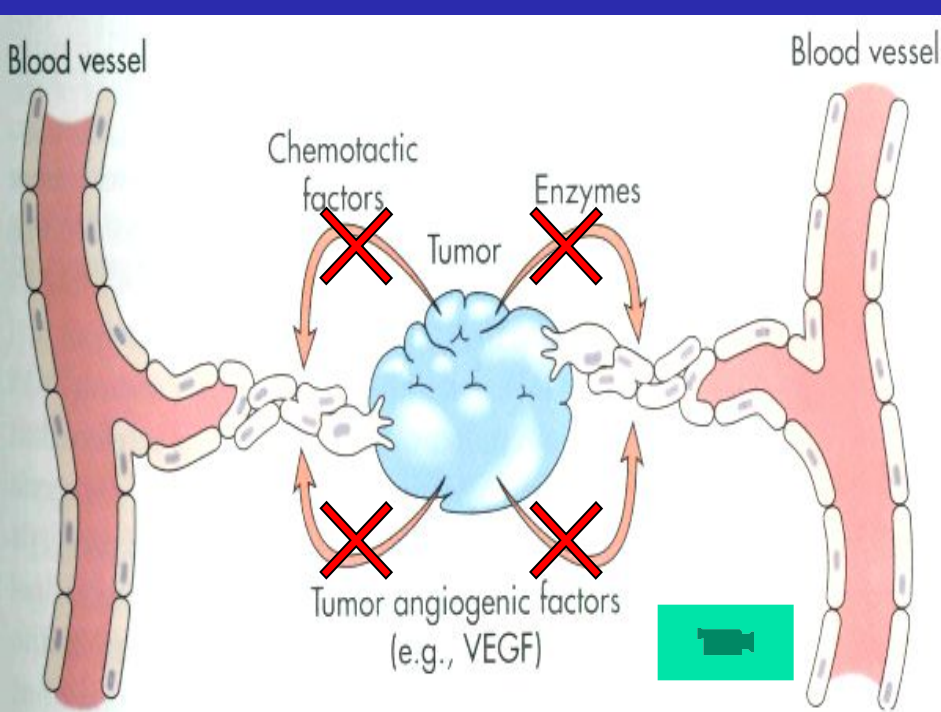
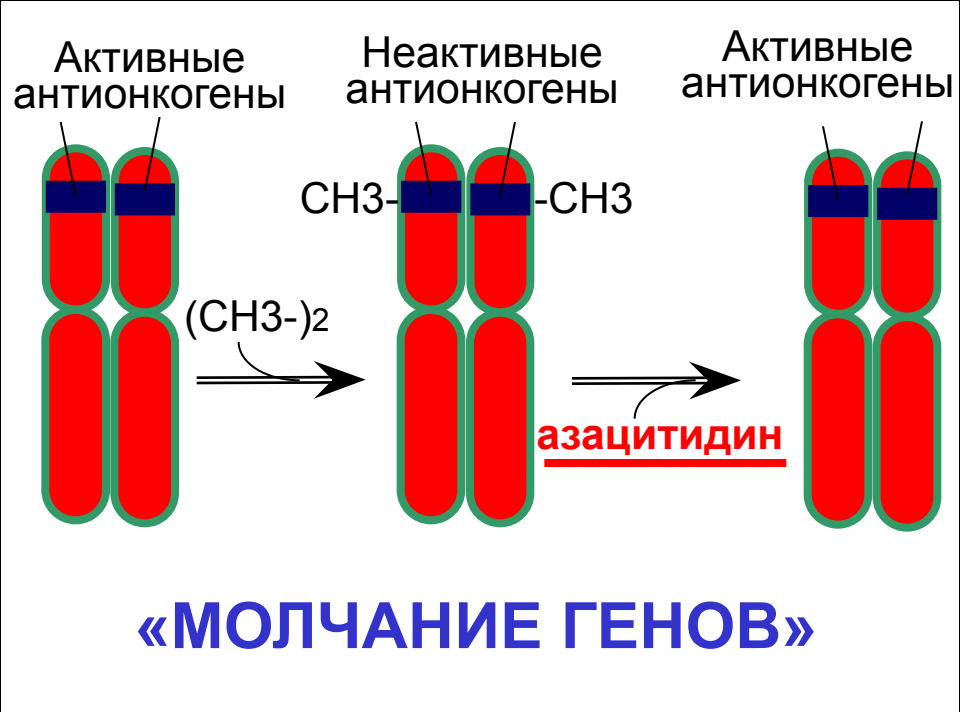
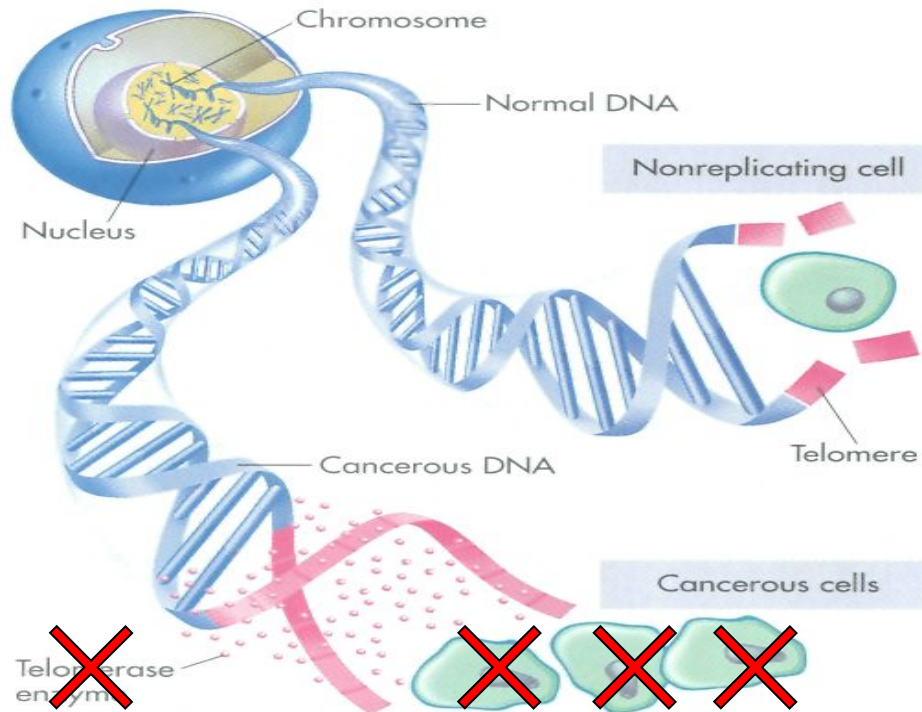
Изменение
вкуса

СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЕЧНЫХ БЕЛКОВ

ЧЕТЫРЕ ОСНОВНЫХ СПОСОБА ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛИ



- Хирургический способ
- Лучевая терапия
- Иммуноterapia
- Химиотерапия

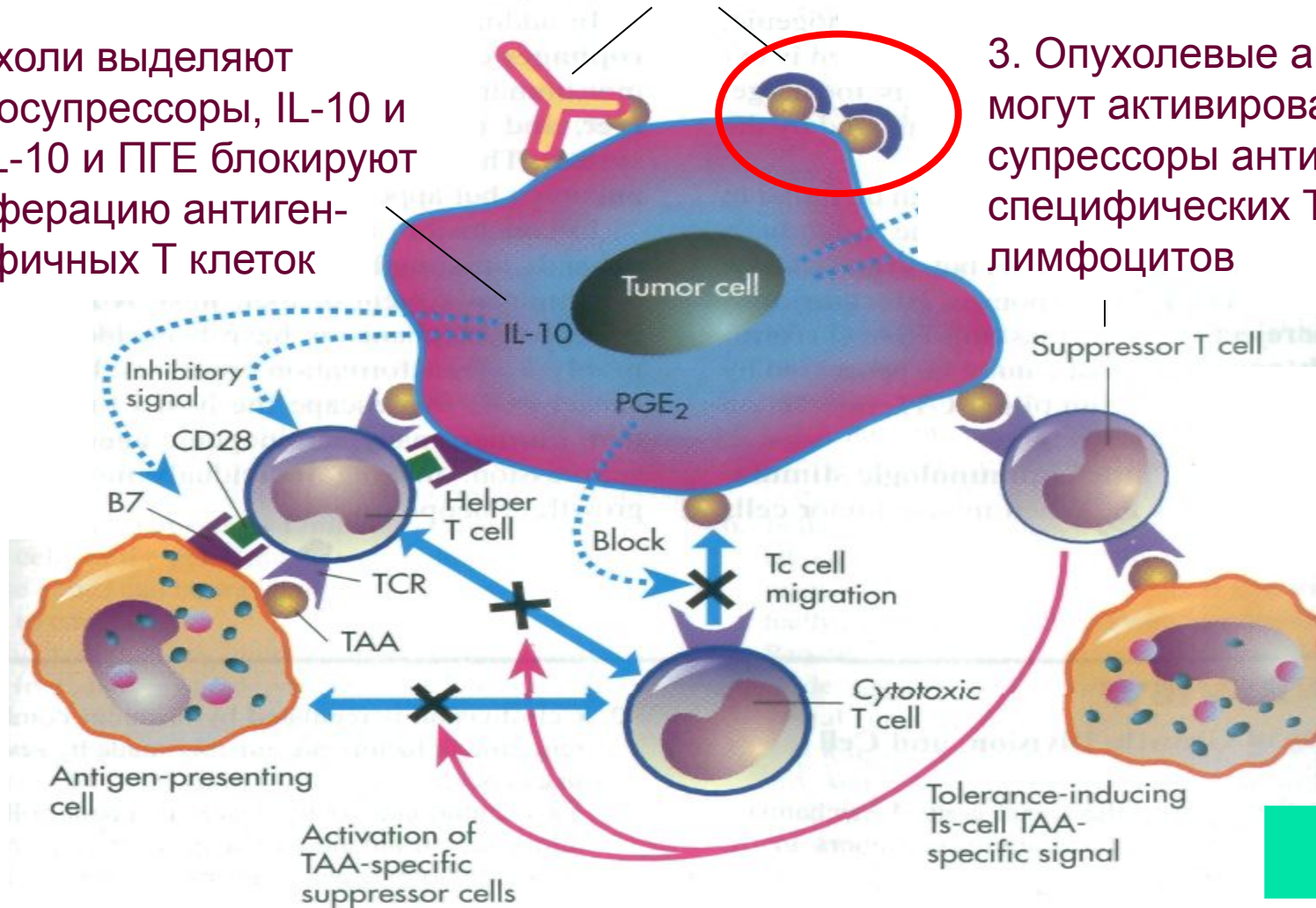


РАКОВЫЕ КЛЕТКИ МОГУТ УСКОЛЬЗАТЬ ИЗ-ПОД ИММУННОГО НАДЗОРА

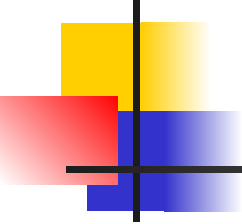
1. Опухолевые клетки - маскируют свои антигены, делая их недоступными для иммунной системой

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>