# Тема: Патофизиология опухолевого роста (2 лекции)

Цель: способствовать формированию системы теоретических знаний по этиологии, патогенезу опухолей, механизмам опухолевой трансформации, свойствам опухолевых клеток, принципам патогенетической терапии опухолей.

врема лекциии: 2 лекции по 1 астрономическом часу

основные вопросы:

Общая характеристика опухолевого роста, определение

Этиология опухолей.

Патогенез опухолей.

Биологические особенности опухолевого роста.

Влияние опухоли на организм

Механизмы антибластомной резистентности

Иммунотерапия и генная терапия опухолей.

При повреждении генетического контроля размножения и созревания клеток, их рост приобретает патологический характер – в форме опухоли, которая не только не соответствует потребностям организма, но и приводит к тяжелым нарушениям обмена веществ, структуры и функции других клеток, органов и систем, к изменениям гомеостаза, нарушениям жизнедеятельности всего организма и формированию опухолевой болезни с той или иной локализацией.

Опухолевый процесс широко распространен среди живых существ, как по вертикали, так и по горизонтали, т.е. обнаруживается у организмов всех уровней эволюции, а среди представителя одного вида (в частности человека) имеется у лиц разного возраста, пола, конституции и в различных органах и тканях. Злокачественные опухоли как причина смерти находятся на втором месте (20% общей смертности) после сердечно-сосудистых заболеваний.

Этиология опухолей.1. Физические канцерогены: - ионизирующая радиация, -УФ излучение,-термические факторы (длительно действующие),-механические факторы (травмы, ушибы)2. Химические канцерогены: экзогенные, полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозамины, причем сами по себе потенциальные канцерогенные вещества не вызывают ОР. Поэтому их называют про- или преканцерогенами. В организме они подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами;-эндогенные – образуется в самом организме: индол, эстрогены, желчные кислоты.3. Канцерогенные биологические факторы:- микотоксины – токсины плесневых грибов, -вирусы (ДНК- и, особенно, РНК-содержащие).

ДНК вирусов непосредственно встраивается в геном клетки-мишени, вызывая ее мутацию и трансформацию в опухолевую клетку. Вместе с тем ДНК- содержащие вирусы чаще вызывают инфекционные процессы, т.к. после воспроизведения вирусных частиц клетки–мишени гибнут. Большее значение в онтогенезе имеют РНК–содержащие вирусы, являющиеся ретровирусами. После инфицирования клетки, с помощью фермента ревертазы (обратная транспритаза) происходит синтез 2-спиральной ДНК на матрице односпиральной РНК. Образуется ДНК- копия вируса, которая затем может встраиваться в геном клетки-хозяина.

Важное значение в возникновении опухолей имеет наследственная предрасположенность. Некоторые опухоли у детей (ретинобластома, гепатобластома) являются наследственными заболеваниями. Однако чаще наследуется предрасположенность к возникновению опухолей, например при пигментной ксеродерме вероятность возникновения рака кожи возрастает в 1000 раз, при атаксии-телеангиэктазии и анемии Фанкони повышается частота возникновения лейкозов.

 Патогенез Протоонкогены — это собственные гены клеток, которые несут информацию о структуре белков, принимающих участие в регуляции клеточного деления. Протоонкогены есть во всех клетках. Однако в одних клетках они всю жизнь репрессированы, т.е. "молчат", в других они "работают" только в период эмбриогенеза, а в остальных — функционируют в соответствии с поступающими регуляторными сигналами.Протоонкогены являются клеточными аналогами вирусных онкогенов.Считают, что вирусные онкогены представляют собой протоонкогены, попавшие в геном вирусов в результате длительной эволюции последних. Это объясняется тем, что вирусы, проходя через клетки, могут "воровать", т.е. прихватывать с собой клеточные гены.

Так, при действии остро трансформирующих вирусов, сам вирусный онкоген вызывает опухолевую трансформацию клетки - т.н. эпигеномный механизм опухолевой трансформации. С другой стороны под действием физических, химических факторов и вирусов, не содержащих онкогены возможна активация собственных протоонкогенов, они превращаются в онкогены и вызывают опухолевую трансформацию. Т.о. онкогены не являются специфическими компонентами лишь одних вирусов, а существуют в норме во всех клетках организма в форме неактивных протоонкогенов и при стимуляции, превращаясь в онкогены, усиливают митотическое деление клеток. Протоонкогены обнаружены в составе ДНК клеток практически всех живых существ от одноклеточных до животных и человека. Вирусы являются переносчиками протоонкогенов, которые, находясь в составе вирусов, меняют свои свойства, превращаясь в онкогены.

В настоящее время обнаружено большое число онкогенов, (более 20) которые обеспечивают образование различных онкобелков с различными функциями. Эти онкогены обозначают соответственно по нахождению – в вирусе (v-virus) или в клетке (c-cellule), а также по характеру опухоли; например: v-src-вирус саркома Рауса, v-sis – вирус саркомы обезьян (simian – обезьяна), c-myc – клеточный онкоген миелоцитарного лейкоза, c-erb – клеточный онкоген эритробластоза, c - myb – клеточный онкоген миелобластного лейкоза.

Онкогены кодируют все белки (онкобелки), ответственные за вовлечение клетки в процесс деления. В зависимости от продуктов, информацию о которых несут онкогены вирусов и протоонкогены клеток, их делят на следующие группы :

1). Онкогены, кодирующие факторы роста или их аналоги.

2). Онкогены, кодирующие клеточные рецепторы факторов роста.

3). Онкогены, кодирующие структуру белков, переносящих информацию от рецепторов плазматической мембраны клетки к ядру.

4). Онкогены, кодирующие структуру ядерных белков-регуляторов.

Продукты вирусных онкогенов являются аналогичными продуктам протоонкогенов, т.е. собственным белкам клеток, принимающим участие в регуляции клеточного деления. Однако есть и некоторые отличия, связанные с различиями в структуре вирусных онкогенов и протоонкогенов. Именно эти различия делают продукты вирусных онкогенов собственно онкогенными для клетки.

Выделяют несколько механизмов трансформации протоонкогена в онкоген:1). Активация протоонкогена клетки при включении в ее геном вирусного промотора – инсерционная активация.2). Амплификация – увеличение числа одинаковых копий онкогена, что приводит к возрастанию синтеза онкобелков. При этом могут появляться добавочные участки хромосом.3). Транслокация участка хромосом в другое место той же или другой хромосомы, что приводит к активации протоонкогена (Ph-хромосома).4). Точечная мутация протоонкогена, приводящая к его активации (экспрессии). К онкогенам относят также гены, ответственные за такие свойства злокачественных клеток как: иммортальность, инвазивный рост, тумурогенность, метастазирование. Эти онкогены дополняют друг друга, т.е. являются комплементарными. Их включение происходит независимо друг от друга и неодномоментно и обусловливает опухолевую прогрессию.

 (антионкогены).

. Протоонкогены — элементы позитивной регуляции; они являются акселераторами клеточного деления и в случае превращения в онкогены проявляют себя как доминантный признак.

В нормальных клетках явно присутствуют факторы, тормозящие клеточное деление и способные при внесении в опухолевую клетку нормализовать ее. Многие из этих белковых факторов идентифицированы; кодирующие их гены получили название генов-супрессоров или антионкогенов.

Итак, полная опухолевая трансформация клетки является следствием нескольких генетических событий — активации онкогена(ов) и инактивации гена(ов), осуществляющих супрессорные функции.

В механизме checkpoint участвуют комплексы белков. Их совокупность образуют систему «тормозов», не позволяющих клетке делиться в отсутствие адекватных стимулов и при наличии повреждений ДНК.

Кодирующие эти белки гены получили название генов-супрессоров. Особое значение этой системы заключается в том, что опухолевая трансформация клетки возможна только после инактивации генов-супрессоров. Гглавным клеточным «хранителем генома» является белок-супрессор р53. Белок р53 активируется при возникновении различных повреждений ДНК и, в частности, при гамма-облучении клеток. Повреждения ДНК, индуцированные ионизирующей радиацией или каким-либо другим способом, не приводят ни к задержке клеток на границе фаз G1/S, ни к апоптозу. В результате в популяции накапливаются клетки со множественными нарушениями структуры ДНК; появляется и со временем нарастает нестабильность генома, которая ведет к появлению все новых клеточных клонов. Их естественный отбор лежит в основе опухолевой прогрессии — постоянного «дрейфа» опухоли ко все большей автономности и злокачественности. Именно свойство нестабильности генома наделяет клетки опухоли, с одной стороны, замечательной приспособляемостью к условиям окружающей среды и «увертливостью» по отношению к лечебным воздействиям, а с другой — все новыми качествами, в частности, способностью метастазирования.

Стадии развития опухоли

Инициация — начальный этап в длинной цепи событий, ведущих к образованию опухолевого очага. Оно заключается в мутации одного из генов, регулирующих клеточное размножение. Клетка становится «инициированной», т.е. потенциально способной к неограниченному делению, но требующей для проявления этой способности ряда дополнительных условий. Инициирующими факторами являются различные канцерогены, вызывающие повреждение ДНК.

Промоция. К промоторам относятся химические вещества, которые не вызывают повреждения ДНК, т.е. не являются канцерогенами, но при длительном воздействии на инициированные клетки способствуют возникновению опухоли. По-видимому, промоторы стимулируют клеточное деление, что создает критическую массу инициированных клеток и способствует их высвобождению из-под тканевого контроля. Лучше всего изучен промотор – форболовый эфир, мощный активатор протеинкиназы С, фосфорилирующей ряд субстратов сигнальной трансдукции. Форболовый эфир вызывает также продукцию фактора роста некоторыми клетками. Его способность активировать протеинкиназу С опирается на структурное сходства этого эфира с 1,2 диацилглицерином - физиологическим активатором протеинказы С. Другие промоторы воздействуют на сигнальную трансдукцию с помощью родственного, но слабого механизма. Итак, если воздействие инициатора может вызвать мутационную активацию онкогена, например гена ras, то последующий эффект промоторов приводит к пролиферации и клональной экспансии инициированных клеток – мутантов. При пролиферации клеток возрастает риск мутаций и опухолевой трансформации. Таким образом, главное звено промоции – размножение инициированных клеток – существенно облегчает завершение процесса злокачественной трансформации.

Прогрессия. Опухоль является потомством, т.е. клоном, одной первичной клетки, которая в результате многостадийного процесса приобрела способность нерегулируемого роста.

Распространение опухоли по всему организму (метастазирование) также является следствием размножения клона первично трансформированной клетки. Однако, геном опухолевой клетки нестабилен, поэтому в процессе многократного деления появляются новые клоны, различающиеся генотипически и фенотипически. Это свойство определяет прогрессию опухоли, т.е. появление в результате естественного отбора клонов, обладающих быстрым ростом и устойчивостью к факторам защиты организма. Опухоль становится все более агрессивной, автономной и устойчивой к лечебным воздействиям.

Таким образом, непрерывно прогрессируя, претерпевая качественные изменения и проходя через необратимые стадии, опухоль «дрейфует» в направлении увеличения злокачественности. Т.о. рост опухоли — это не только увеличение числа однородных клеток. Опухоль постоянно претерпевает качественные изменения и приобретает новые свойства — все большую автономность от регулирующих воздействий организма, деструктивный рост, инвазивность, способность к образованию метастазов (обычно отсутствующую на ранних этапах) и, наконец, ее поразительную приспособляемость к меняющимся условиям.

Признаки злокачественности возникают в ходе прогрессии независимо друг от друга, что объясняет разнообразие опухолевых фенотипов в отличие от нормально развивающейся ткани, структура и функция которой всегда четко определены.

Биологические особенности опухолевого роста.:Атипизм обмена веществ Атипизм структуры опухолевой клетки и ткани Функциональный атипизм Атипизм регуляции опухолевых клеток Атипизм размножения и развития.

1). Атипизм энергетического и углеводного обмена проявляется усилением гликолиза и ослаблением тканевого дыхания.

2). Атипизм жирового обмена проявляется преобладанием липогенеза над липолизом с образованием липидов, идущих на построение мембран вновь образующихся клеток, в том числе холестерина и фосфолипидов.

3). Атипизм белкового обмена проявляется усилением синтеза белков с активным поглощением аминокислот из крови -прекращением синтеза органоспецифичных белков (альбуминов в печени), -синтезом эмбриональных белков (адьфа-фетопротеин при первичном раке печени), -синтезом гетероорганных белков и полипептидов (АКТГ, паратгормон при бронхогенном раке легких), -синтезом аномальных белков (аномальные иммуноглобулины при болезни тяжелых цепей Франклина, макроглобулинемии Вандельстрема, белок Бенс-Джонса при миеломной болезни).

В опухолевых клетках также усилен синтез нуклеиновых кислот. Для опухолевой ткани характерна гипергидратация из-за гипоонкии крови.

2. Атипизм 1) – снижением или утратой специфических функций (миелобласты неспособны к фагоцитозу, опухолевые клетки печени не синтезируют альбумин, снижается секреция желудочного сока при аденокарциноме желудка). 2) - активацией функций (увеличение выработки ИЛ-2 при Т-клеточном лейкозе человека, гормон продуцирующие опухоли). 3) - извращением функций – опухолевые клетки начинают выполнять несвойственные им функции (выработка АКТГ эпителием бронхов при раке легких, кальцитонина – при раке молочной железы). 4. Атипизм регуляции опухолевых клеток заключается в следующем:

1) Автономность – т.е. независимость опухолевой клетки от тормозных командных влияний различных систем организма – нервной, эндокринной, иммунной, и от тормозных влияний, связанных с межклеточным взаимодействием.2). Аутокринная регуляция – опухолевая клетка сама продуцирует факторы роста, рецепторы к ним и их аналоги, т.е. стимулирует свое собственное размножение.3). Паракринная регуляция – под влиянием команд опухолевой клетки окружающие ткани вместо выработки факторов, тормозящих пролиферацию (механизм контактного торможения в норме) начинают вырабатывать факторы - стимуляторы пролиферации.

5. Атипизм размножения и развития характеризуется следующим:1). Иммортализация – «бессмертие» клеток, т.е. опухолевые клетки преодолевают «барьер Хейфлика» (запрограммированное число делений для каждого вида клеток) и начинают размножаться неопределенно долго (клетки карциномы Эрлиха перевивают с 1905 года). 2). Увеличивается число делящихся клеток (30-50%, даже 100%), в некоторых опухолевых клетках увеличивается скорость митотического цикла, что ведет к гиперплазии. 3). Анаплазия – изменения биологических свойств опухолевых клеток, которое делает ее похожей на эмбриональную или недифференцированную клетку. В опухолевой клетке и ткани имеет место блок созревания и дифференцировки, причем, чем он выше, ближе к стволовой клетке, тем более остро и злокачественно протекает опухолевый процесс. Анаплазия также проявляется всеми видами атипизма указанными выше.

Влияние опухоли на организм: Опухоль оказывает на организм местное и общее действия. К местным нарушениям относятся сдавление и изъязвление окружающих тканей, нарушения органного кровообращения вследствие сдавления сосудов, кровотечение из ткани сосуда, присоединение воспалительного процесса. Местные нарушения могут усиливать общее действие опухоли на организм (нарушение пищеварения при опухолях ЖКТ усиливает кахексию).

Общее действие опухоли проявляется паранеопласитическими синдромами и раковой кахексией. Паранеопластические синдромы – совокупность клинических проявлений опухолевой болезни, патогенетически связанные с действием опухоли на ткани, органы и системы и исчезающие при ее удалении. Большинство авторов под паранеопластическими синдромами понимают те синдромы, которые связаны не с нарушением функции пораженного опухолью органа или ткани, а с эктопической секреторной функцией опухолевой клетки, т.е. способностью опухолевой клетки секретировать биологически-активные вещества, несвойственные нормальным клеткам данной ткани.

Все секретируемые опухолью соединения можно разделить на 3 группы:

1. Гормоны и гормоноподобные вещества (паратгормон, АКТГ, АДГ, ТТГ, ГТГ, СТГ, инсулин гастрин, простагландины и т.д.), которые вызывают тяжелые соответствующие нарушения обмена веществ в организме и угнетают иммунную систему. Одним из проявлений действия гормоноподобных веществ яаляется гиперкальциемия, которая встречается у 10% онкологических больных. 2. Соединения с нейротропным эффектом (серотонин, гистамин, 5-окситриптофан, КА, кинины, холинэситераза, субстанция Р, эндорфины, энкефалины и др.), которые оказывают влияние на различные звенья нервной системы и обусловливают психическую и неврологическую симптоматику и нарушения других органов и систем.3. Иммунологически активные продукты (блокирующие антитела, лимфокины, опухолевые антигены), которые с одной стороны способствуют ускользанию опухолевой клетки от иммунологического надзора, а с другой стороны могут угнетать иммунную систему.

Раковая кахексия – синдром истощения и общей слабости организма, обусловленный:1) атипизмом обмена веществ. Опухолевая ткань – ловушка субстратов, используемых для роста (глюкоза, аминокислоты, холестерин, фосфолипиды). 2) токсическим влиянием опухоли на обмен веществ, структуру и функцию внеопухолевых органов и тканей. 3) повышением уровня глюкокортикоидов стрессорного и эктопического происхождения, что приводит к усилению распада белков и жиров в тканях. 4) ФНОα (кахексин) – Системное действие ФНОα связано с тем, что все клетки организма обладают рецепторами к этому фактору, при высокой концентрации которого развиваются различные эффекты: шоковое состояние, падение кровяного давления, расстройства липидного и углеводного обмена, метаболический ацидоз, анарексия, кахексия, активация нейтрофилов, вплоть до гибели организма.

Механизмы антибластомной резистентности:

1. Антиканцерогенные механизмы – предупреждающие или элиминирующие действие канцерогенных факторов. К ним относятся анитоксидантные системы, детоксицирующая функция печени, связывание химических канцерогенов, обладающих свойствами гаптенов антителами, ингибиция онковирусов интерфероном и антителами, уничтожение комплекса «вирус + клетка» Т-лимфоцитами-киллерами.

2. Антитрансформационные механизмы – препятствуют трансформации нормальной клетки, в которой произошла активация онкогенов в опухолевую: это достигается с помощью систем репарации ДНК и супрессии онкогенов с помощью антионкогенов.

3. Антицеллюлярные механизмы – направлены на ингибирование и уничтожение опухолевых клеток, опухоли в целом и их метастазов. Выделяют иммунные и не иммунные антицеллюлярные механизмы.

Особенно важное значение в антибластомной защите имеет иммунная защита организма неспецифического и специфического характера: -естественные антитела, элиминирующие опухолевые клетки с помощью мембран-атакующего комплекса системы коплемента (С5 – С9), -макрофаги, осуществляющие антителозависимый и антителонезависимый фагоцитоз, ФНОα, интерфероны и др. цитокины, -NK-клетки – естественные киллеры, -специфические антитела и цитотоксические Т-лимфоциты, способные распознавать опухолевые антигены.

К неиммунным антицеллюлярным механизмам относят: -феномен контактного торможения, который заключается в торможении пролиферации клетки окружающими себе подобными клетками; -феномен аллогенного торможения, которое проявляется подавлением активности и элиминацией клеток данного вида клетками других видов, куда первые эмигрировали; -канцеролитическая активность сыворотки, которая проявляется лизисом опухолевых клеток в нормальной сыворотке под действием α-липопротеинов; -лаброцитарный эффект, связанный со способностью тучных клеток продуцировать гепарин, препятствующий образованию защитной фибринной пленки на опухолевых клетках.

При опухолевой болезни угнетаются абсолютно все механизмы антибластомной резистентности. Современная патогенетическая терапия опухолей должна включать, помимо методов, направленных на подавление роста опухоли (цитостатики, лучевая терапия, гормональная терапия), методы повышения антибластомной резистентности, в первую очередь иммунологической. Это использование специфических противоопухолевых антисывороток, интерферонов, интерлейкинов.

терапия опухолей.

1. Адаптивная клеточная терапия. Для иммунотерапии выращенные в культуре и активированные лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. Последние выделяют из опухолевых масс, удаленных хирургическим путем, затем культивируют с ИЛ-2 и снова реинфузируют ими больного. Для повышения противоопухолевого воздействия в лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, вносят (производят трансфекцию) ген ФНОα, мощного противоопухолевого цитокина.

2. Лечение цитокинами.. Помимо провоспалительного действия, цитокины способны также усиливать процессы иммунного распознавания опухолевых клеток. В эксперименте удается воспроизвести мощный противоопухолевый ответ при инсерции генов цитокинов в геном малигнизированных клеток с низкой иммуногенностью. Такой же подход пытаются применить и при лечении опухолей человека.

3. Лечение антителами. имеется опыт применения моноклональных антител против определенных типов В-клеточной лимфомы. Эти антитела конъюгируют с рицином (мощным цитотоксином), в результате чего образуется иммунотоксин, который и вводят больным.