

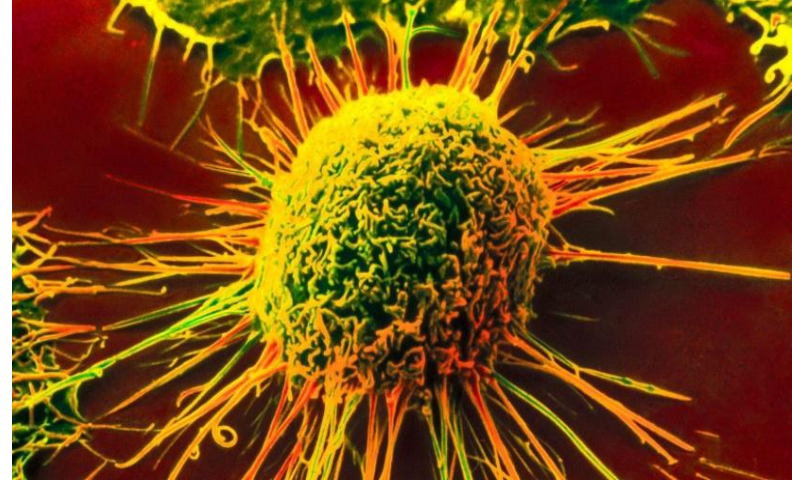
БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА

доцент кафедры
биологической химии Петушок Н.Э.



Общая характеристика опухолевых клеток

- неконтролируемый и
- инвазивный рост,
- способность к метастазированию



(Метастазы – это новые очаги опухолевого процесса, которые образуются опухолевыми клетками, разносящимися по организму гематогенным или лимфогенным путем)

Общая характеристика опухолевых клеток

Индукция ангиогенеза

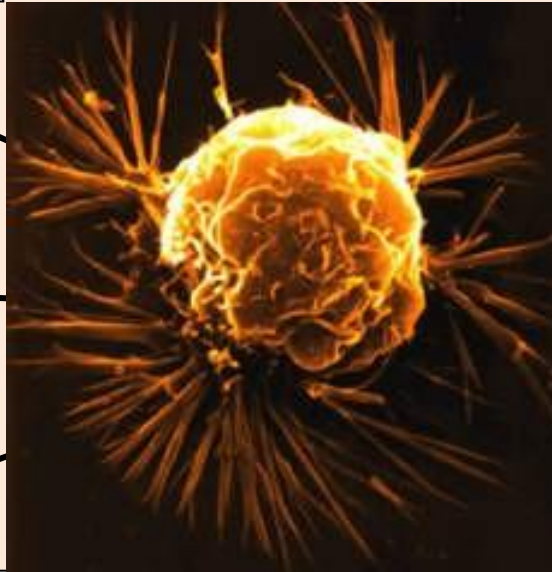
Самодостаточность в регуляции роста

Резистентность к апоптозу

Неподчинение действию супрессоров роста

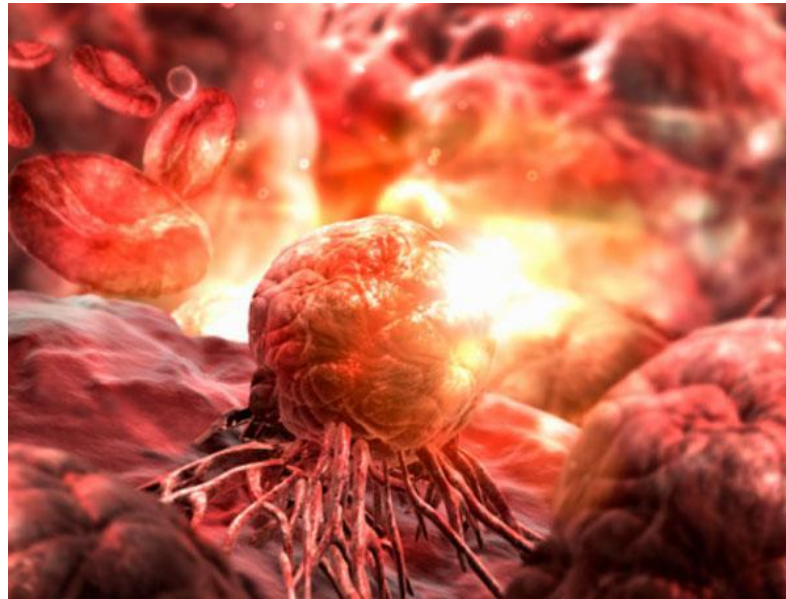
Неограниченная способность к росту

Активация инвазии и метастазирования



нестабильность генома

анеуплоидия



Биохимические особенности опухолевых клеток

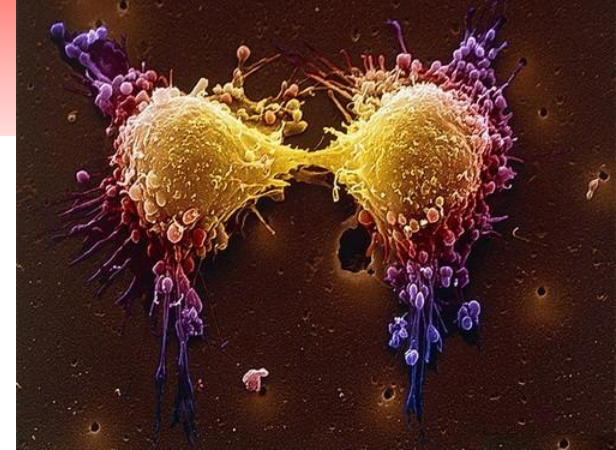
- **Активный синтез ДНК и РНК.**
- **Увеличенная скорость гликолиза.**
- **Изменения проницаемости и поверхностного заряда мембраны.**
- **Изменения состава и структуры олигосахаридных цепей гликопротеинов и гликолипидов плазматической мембраны.**
- **Повышение активности рибонуклеотидредуктазы и торможение катаболизма пиримидинов.**

Биохимические особенности опухолевых клеток

- Секреция протеаз, коллагеназ и гликозидаз.
- Изменения спектра изоферментов в сторону фетальных форм, синтез фетальных белков (раково-эмбриональный антиген, α -фетопротеин).
- Утрата одних антигенов и появление новых.
- Синтез и секреция ряда гормонов и ростовых факторов.
- Повышение активности теломеразы.

Факторы риска развития рака

- **возраст**
- **наследственность**
- **факторы окружающей среды:**
 - образ жизни**
 - характер питания**
 - производственные факторы**
 - ятрогенные факторы**
 - заболевания**



Канцерогены

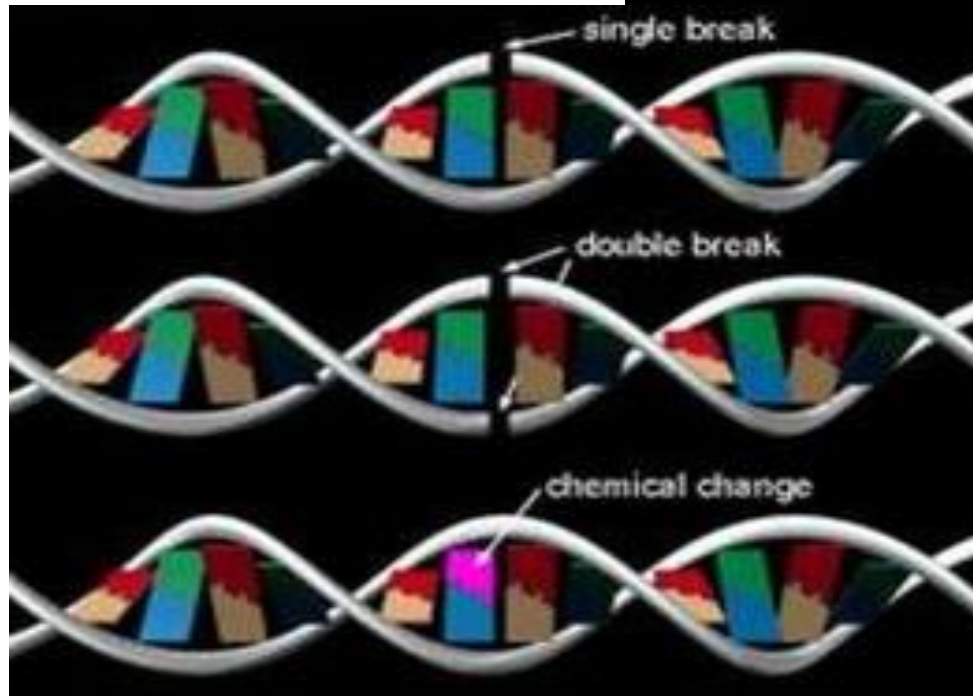
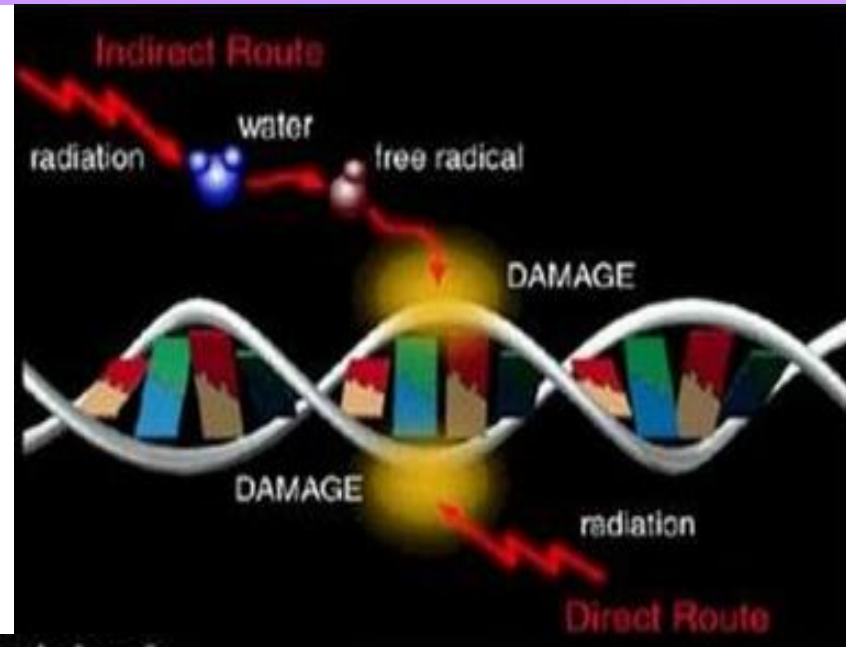
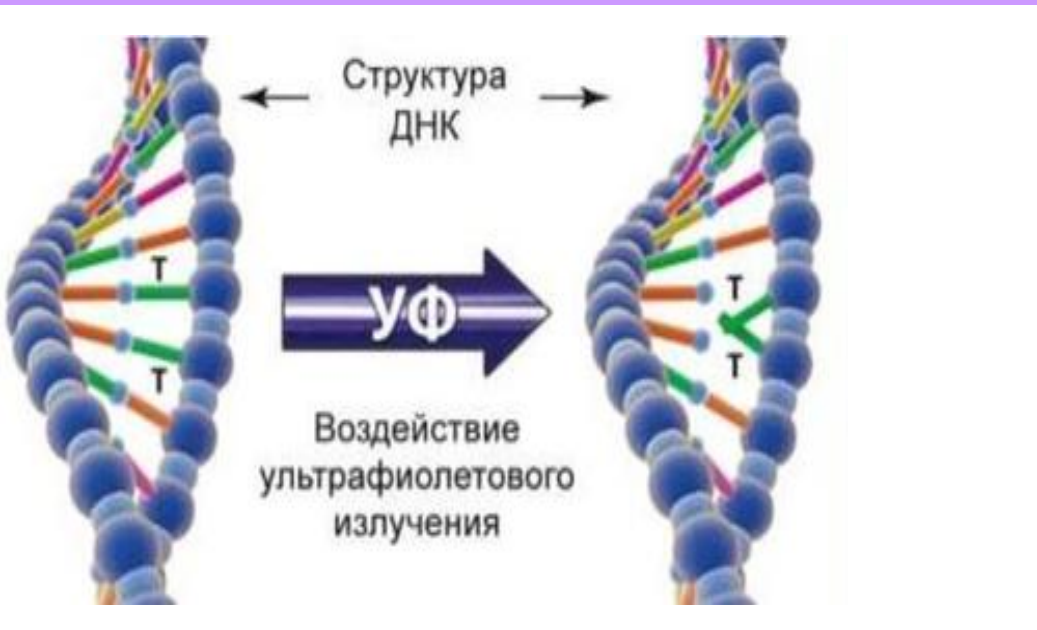
```
graph TD; A[Канцерогены] --> B[Физические (излучения)]; A --> C[Химические]; A --> D[Биологические];
```

**Физические
(излучения)**

Химические

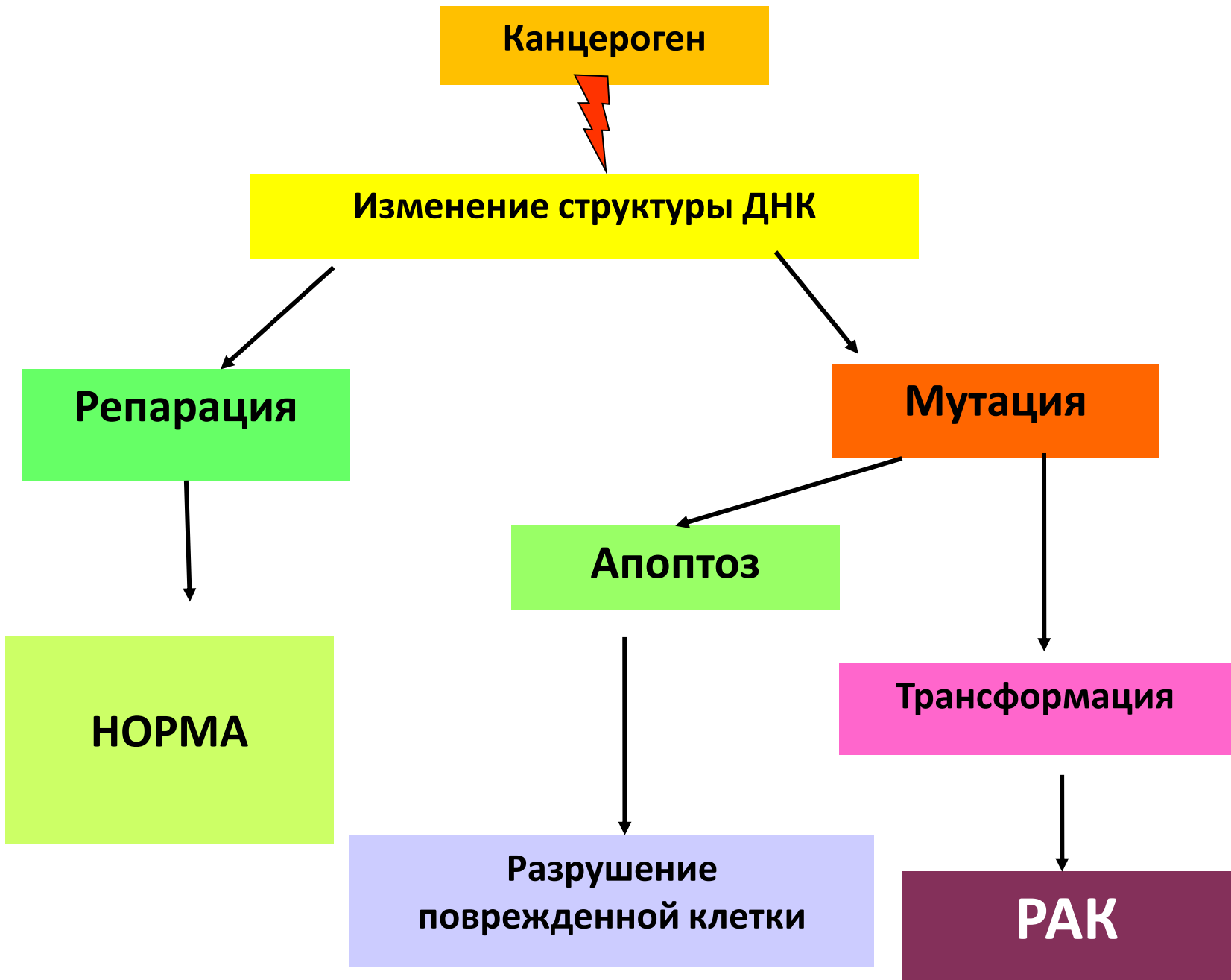
Биологические

Физический канцерогенез



Химический канцерогенез

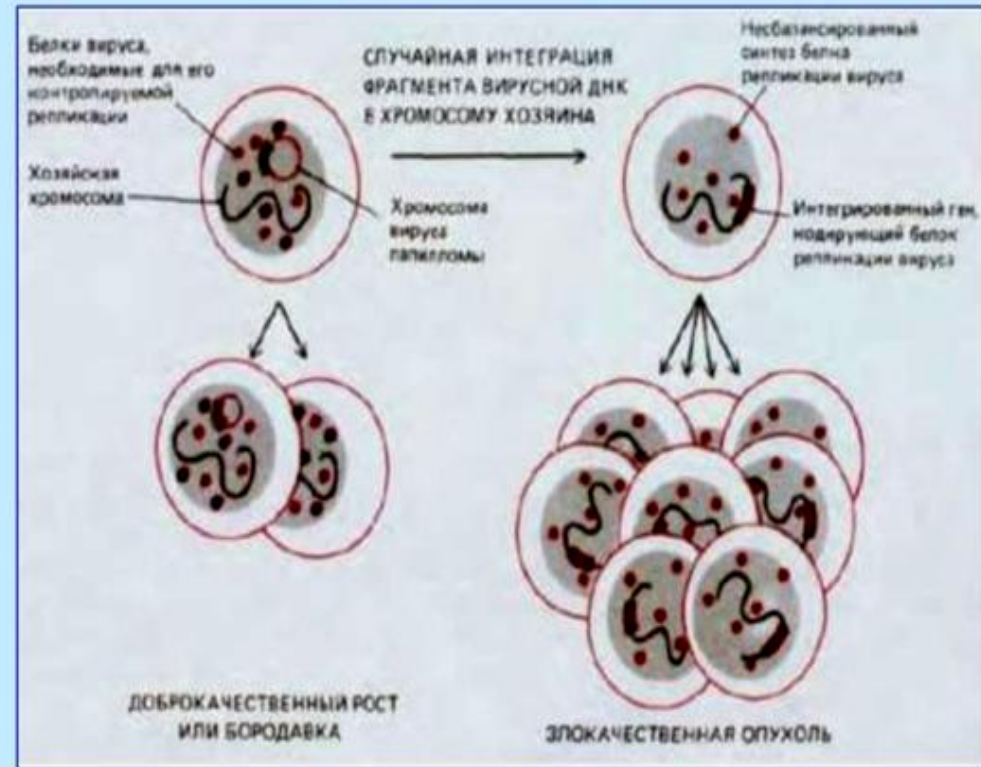
Группа веществ	Представители группы
Полициклические ароматические углеводороды	<i>Бензопирен, диметилбензантрацен</i>
Ароматические амины	<i>2-Ацетиламинофлуорен, β-нафтиламин (анилин)</i>
Нитрозамины	<i>Диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин</i>
Алкилирующие агенты	<i>Циклофосфамид, диэтилстильбэстрол</i>
Природные вещества	<i>Дактиномицин, афлатоксин В₁</i>
Неорганические вещества	<i>Хром, бериллий, свинец, кадмий</i>



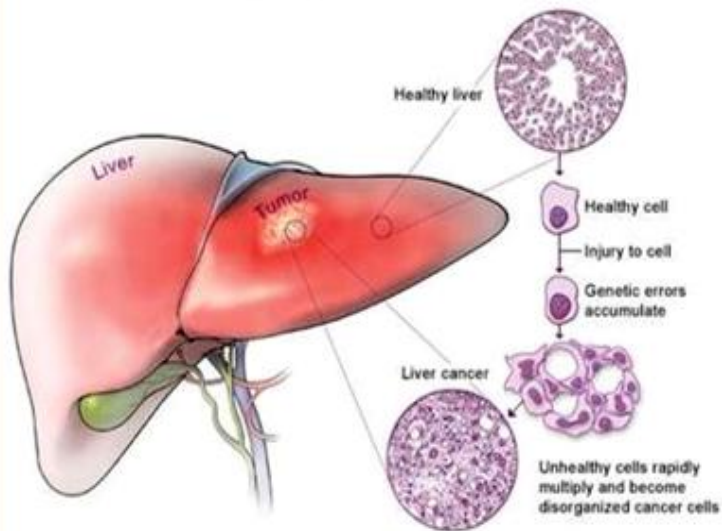
Вирусный канцерогенез

И ДНК-, и РНК-содержащие вирусы могут участвовать в трансформации нормальной клетки в опухолевую.

- Герпесподобные вирусы
- Вирус папилломы
- Вирус гепатита В
- Аденовирусы
- Ретровирусы

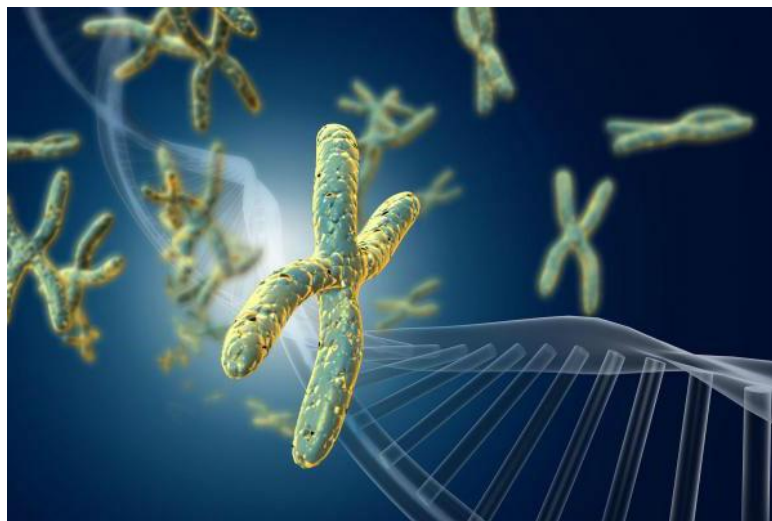


Genetic mutation and cancer development



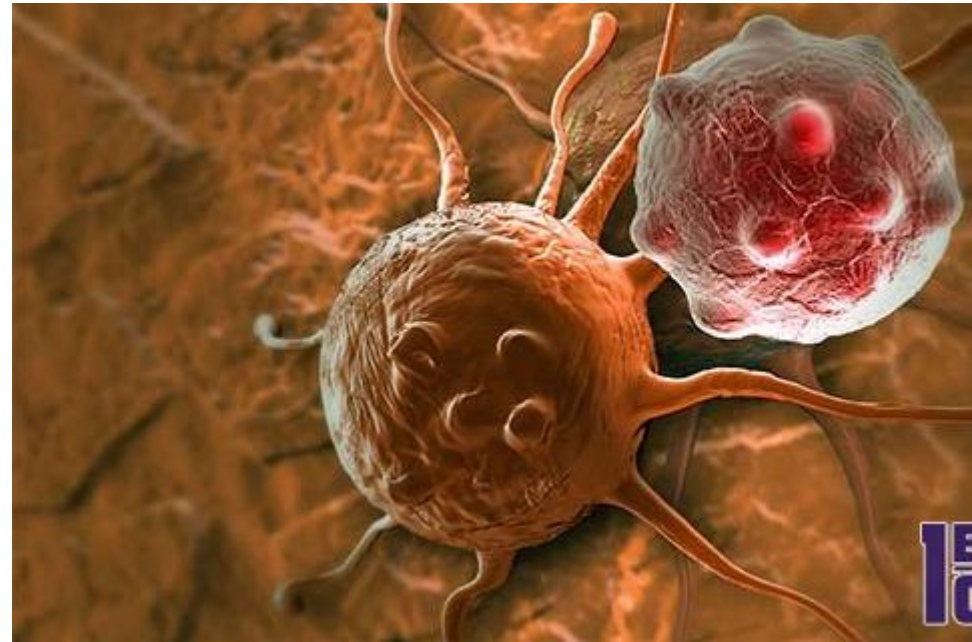
Общая особенность - способность интеграции в геном клетки.

**Иницилирующим событием в
канцерогенезе являются
нелетальные генетические
повреждения**



Они могут происходить в следующих генах

- Прото-онкогены
- Гены-супрессоры опухолей
- Гены репарации ДНК
- Гены, регулирующие апоптоз/
позволяющие избегать иммунного
контроля



канцероген

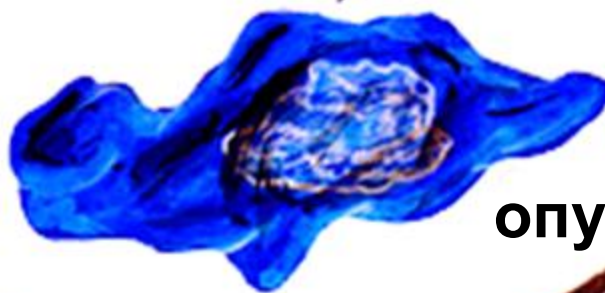
нормальная клетка



протоонкоген

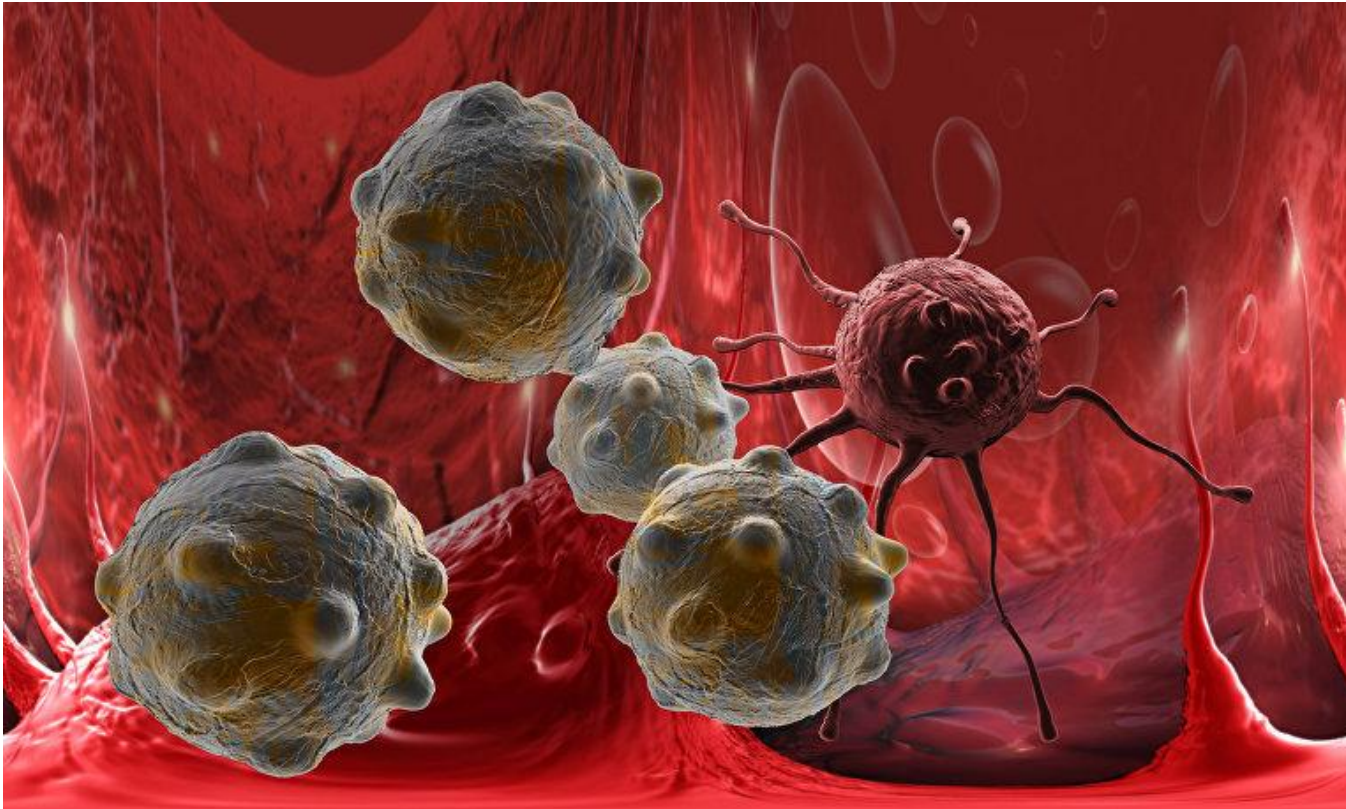


онкоген

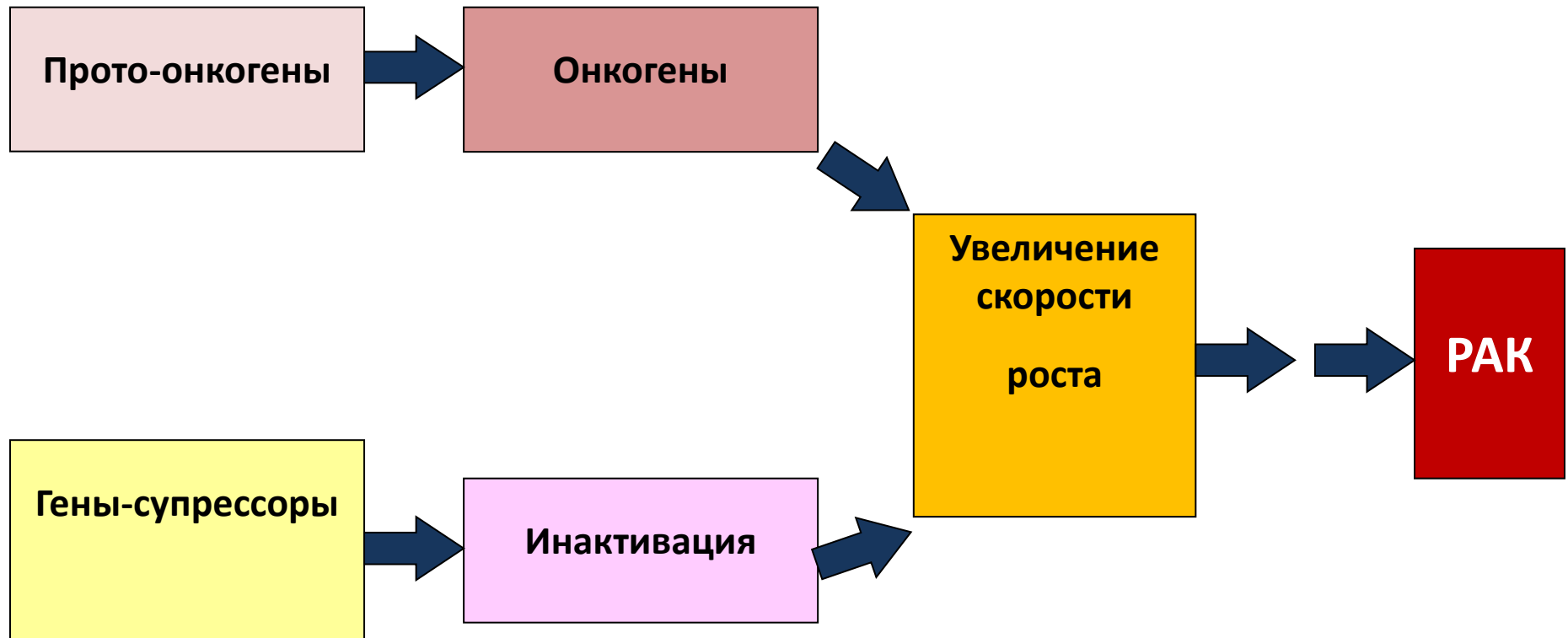


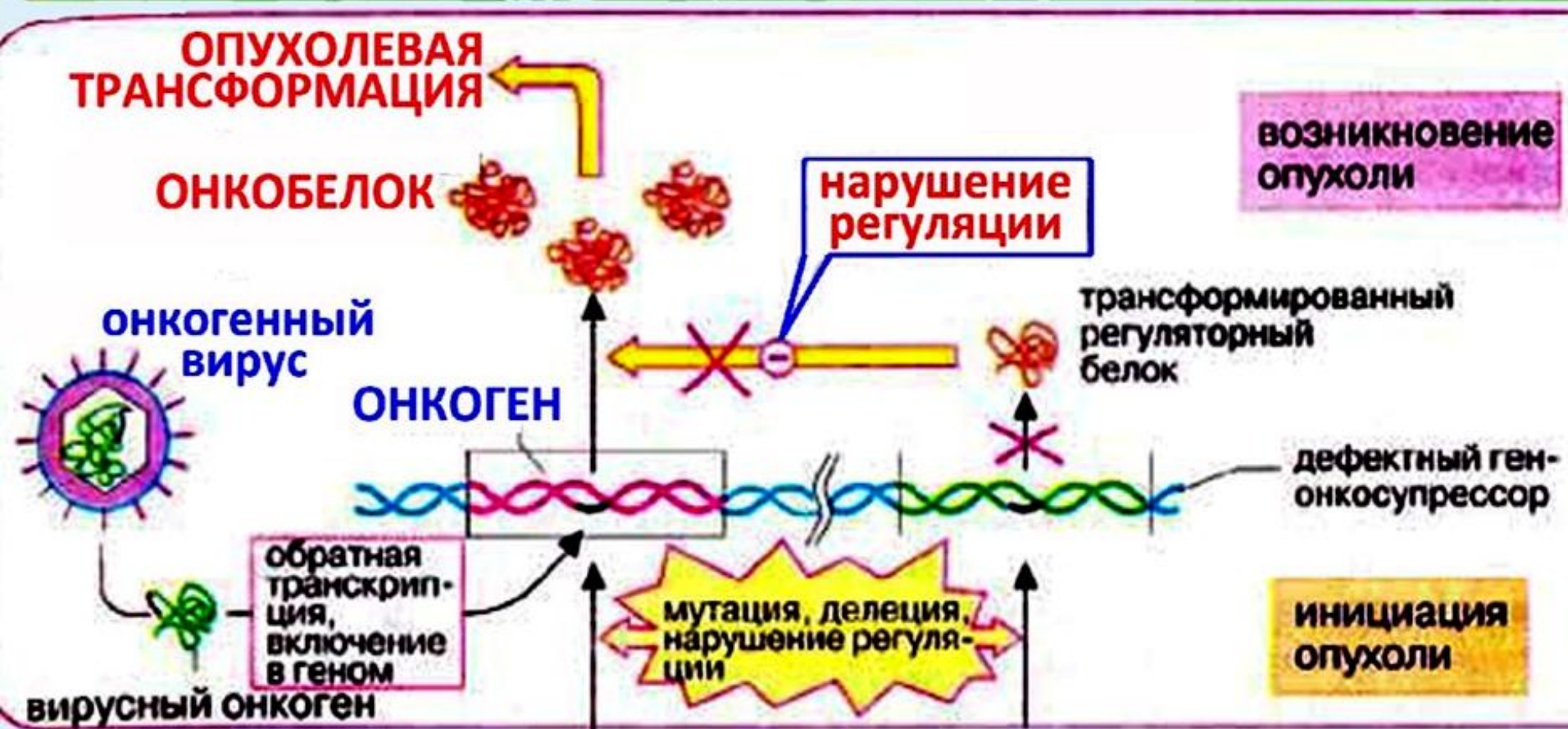
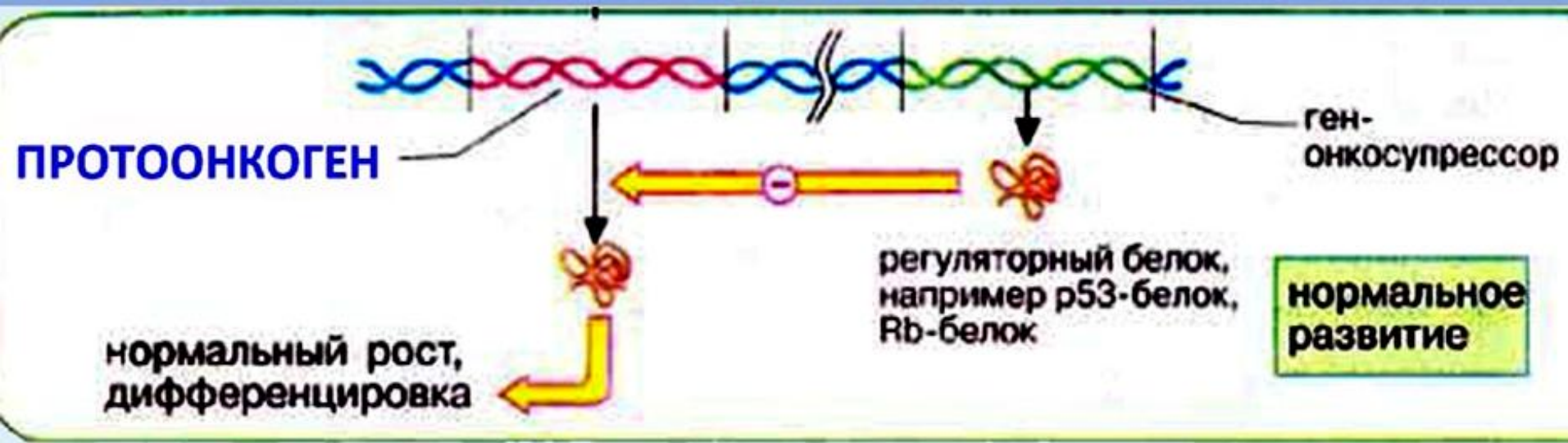
опухолевая клетка

Ключевую роль в **ПОЯВЛЕНИИ**
опухолевой клетки играют онкогены
и гены-супрессоры опухолей



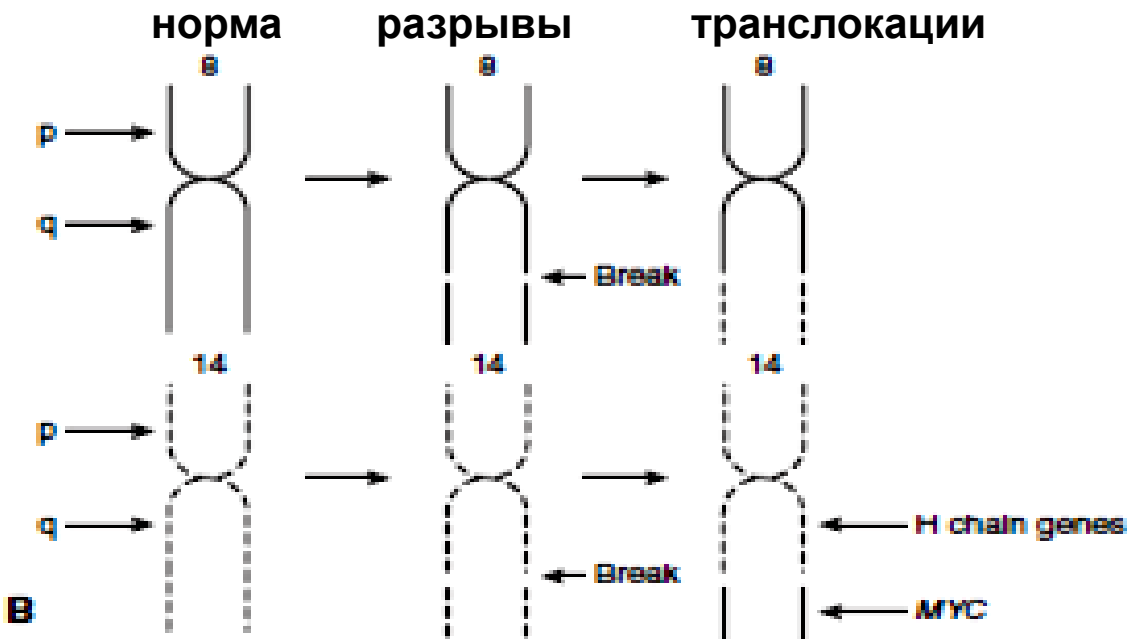
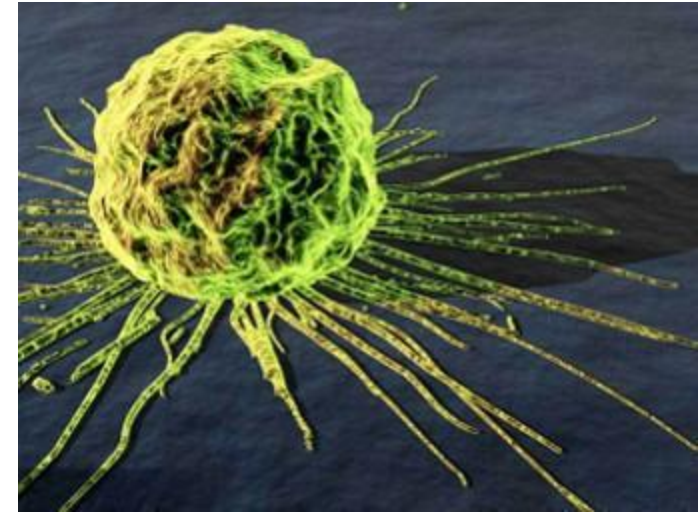
Механизм нарушения роста и деления клетки





Механизмы активации онкогенов

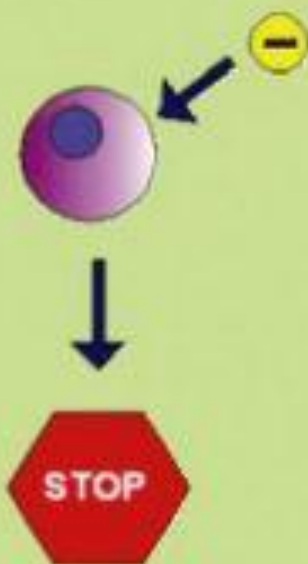
- Точечная мутация
- Амплификация генов
- Инсерция (вставка) промотора
- Инсерция энхансера
- Транслокации





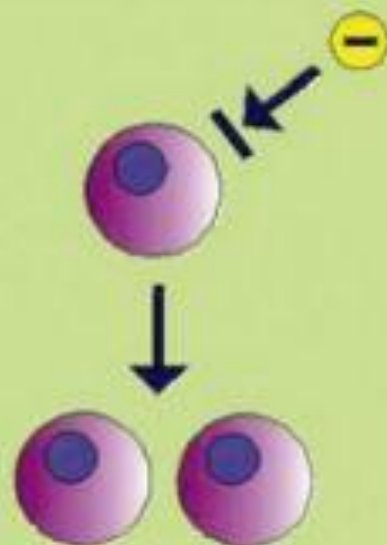
Самый известный пример: **Филадельфийская хромосома** – транслокация между 22 и 9 хромосомами – пример соматической мутации ведущей к развитию **хронического миелобластного лейкоза**

норма



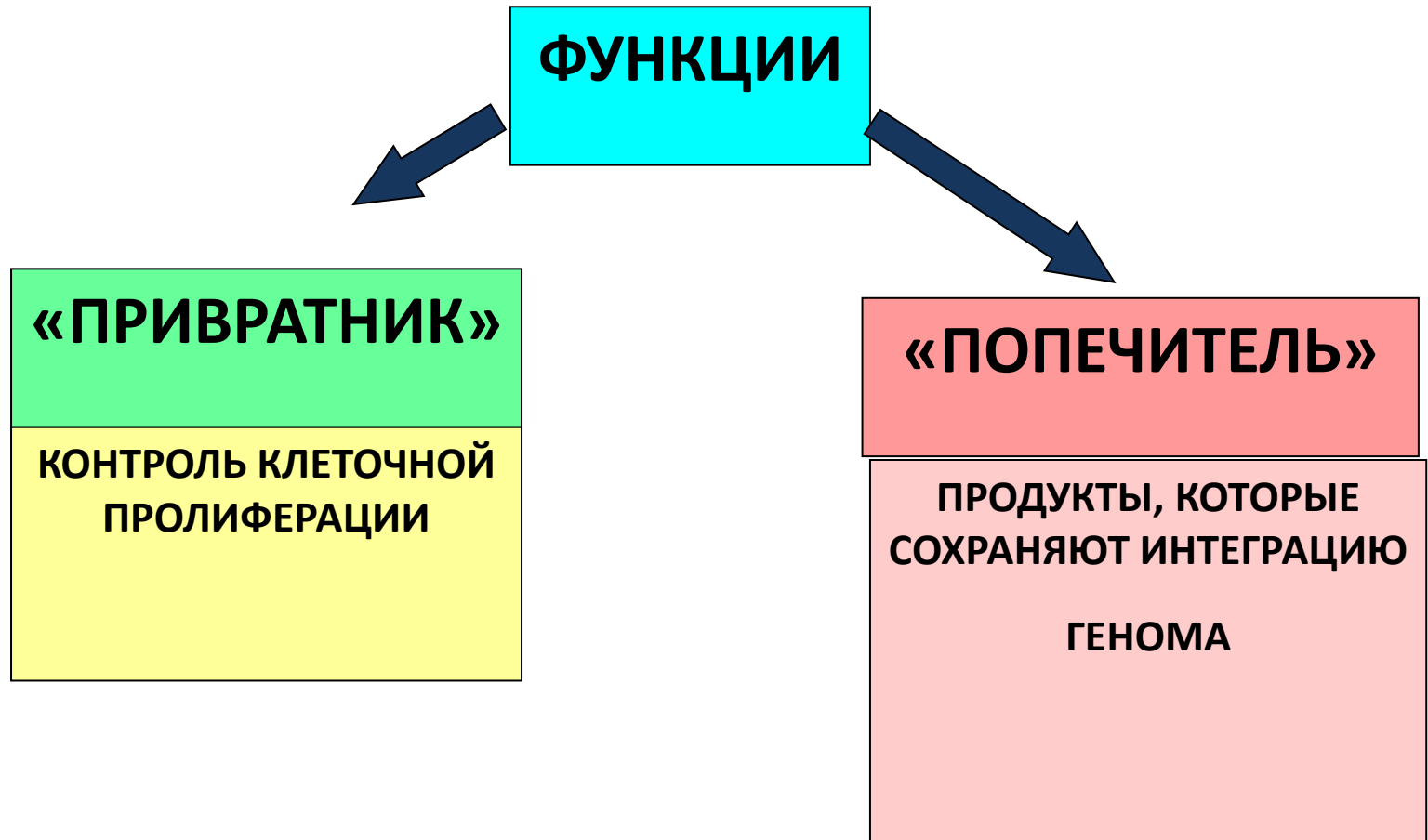
Прекращение деления
в ответ на супрессорный
сигнал

опухоль

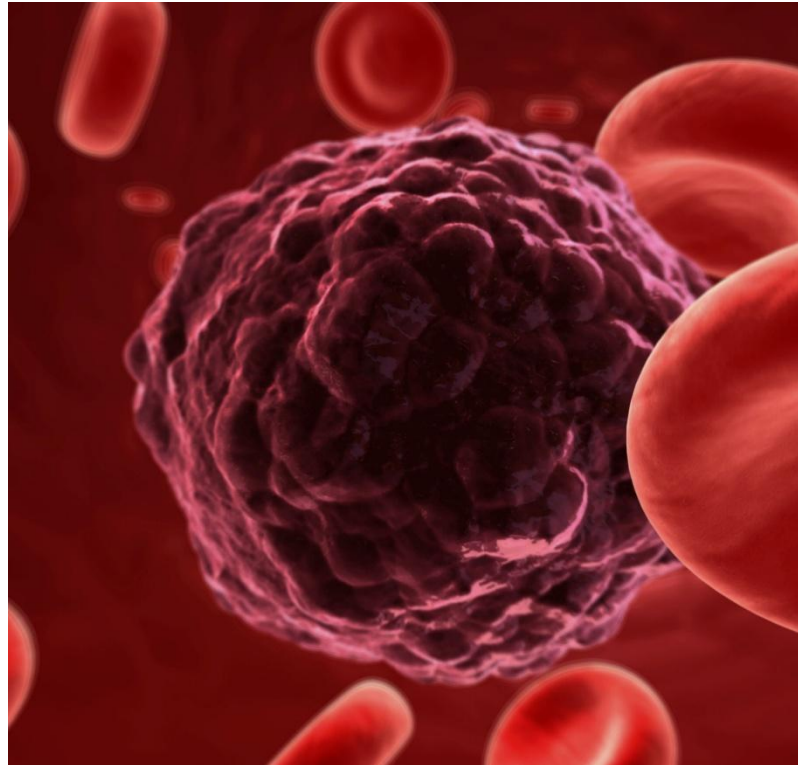


Клетка не отвечает на
супрессорный сигнал,
продолжение деления

Гены-супрессоры опухолей

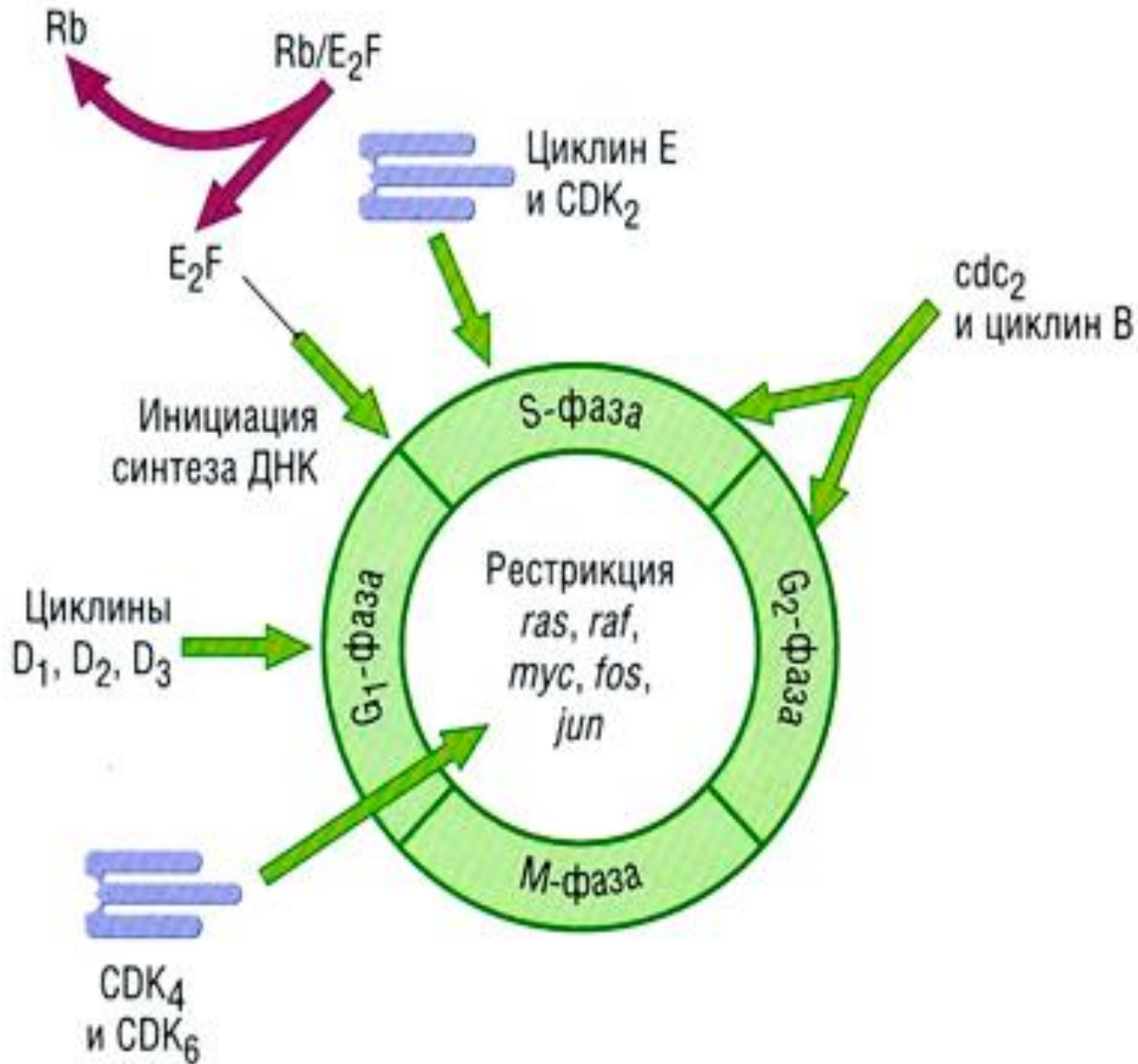


В развитии опухоли ключевую роль играют факторы роста, нарушения их рецепторов и сигнальных путей

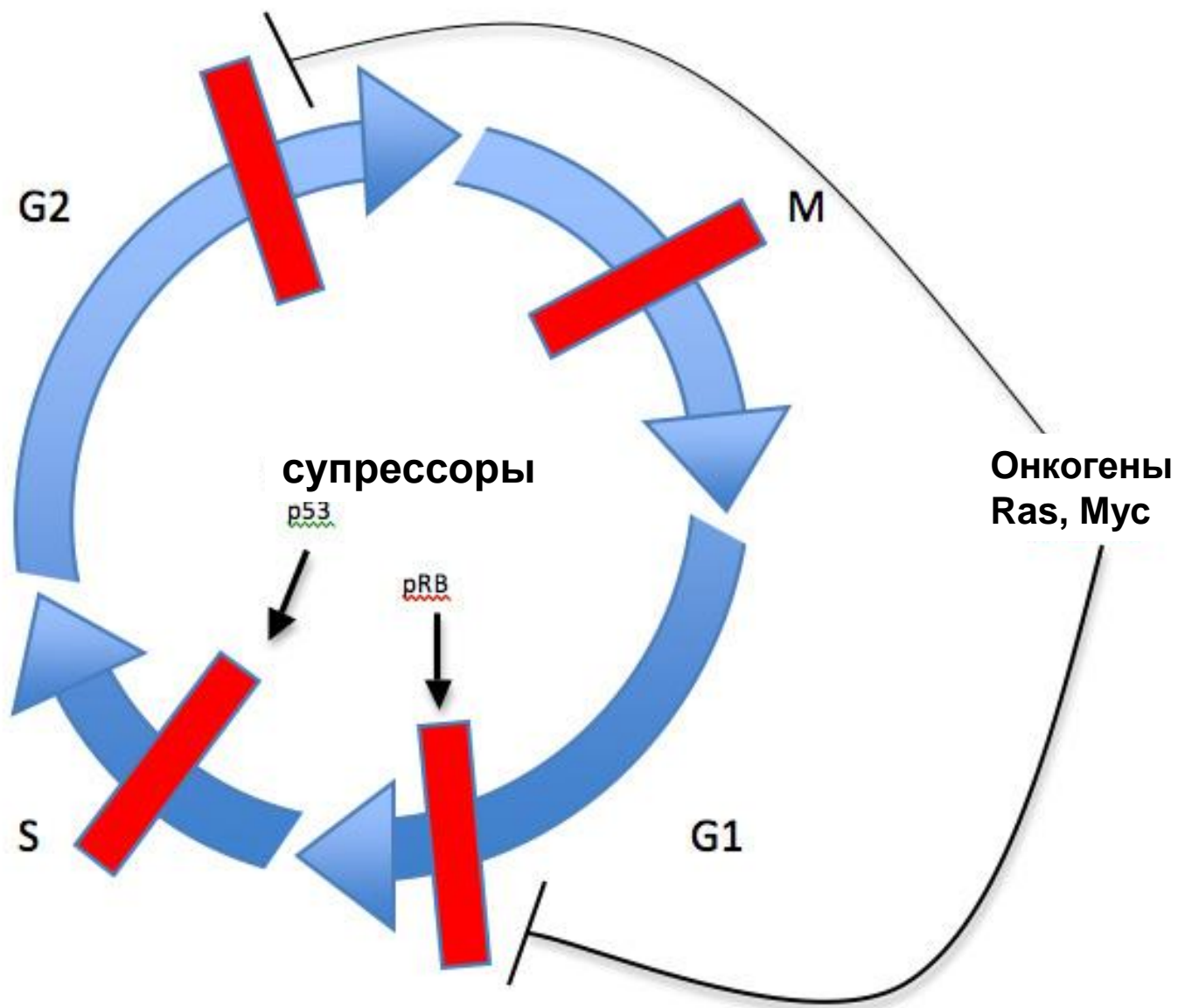


Для опухолевых клеток характерны нарушения клеточного цикла

Регуляция клеточного цикла



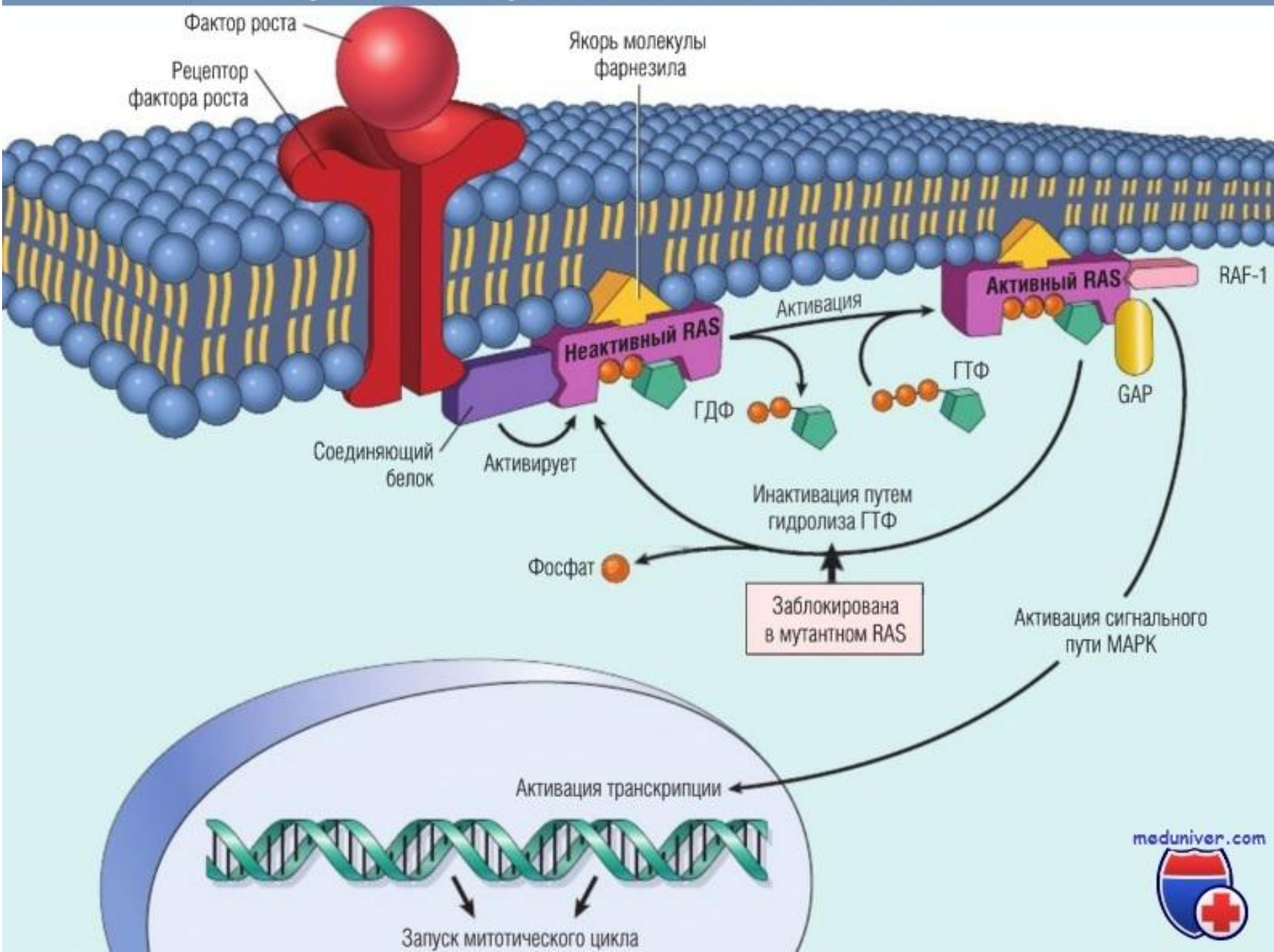
Влияние онкогенов и супрессоров на клеточный цикл



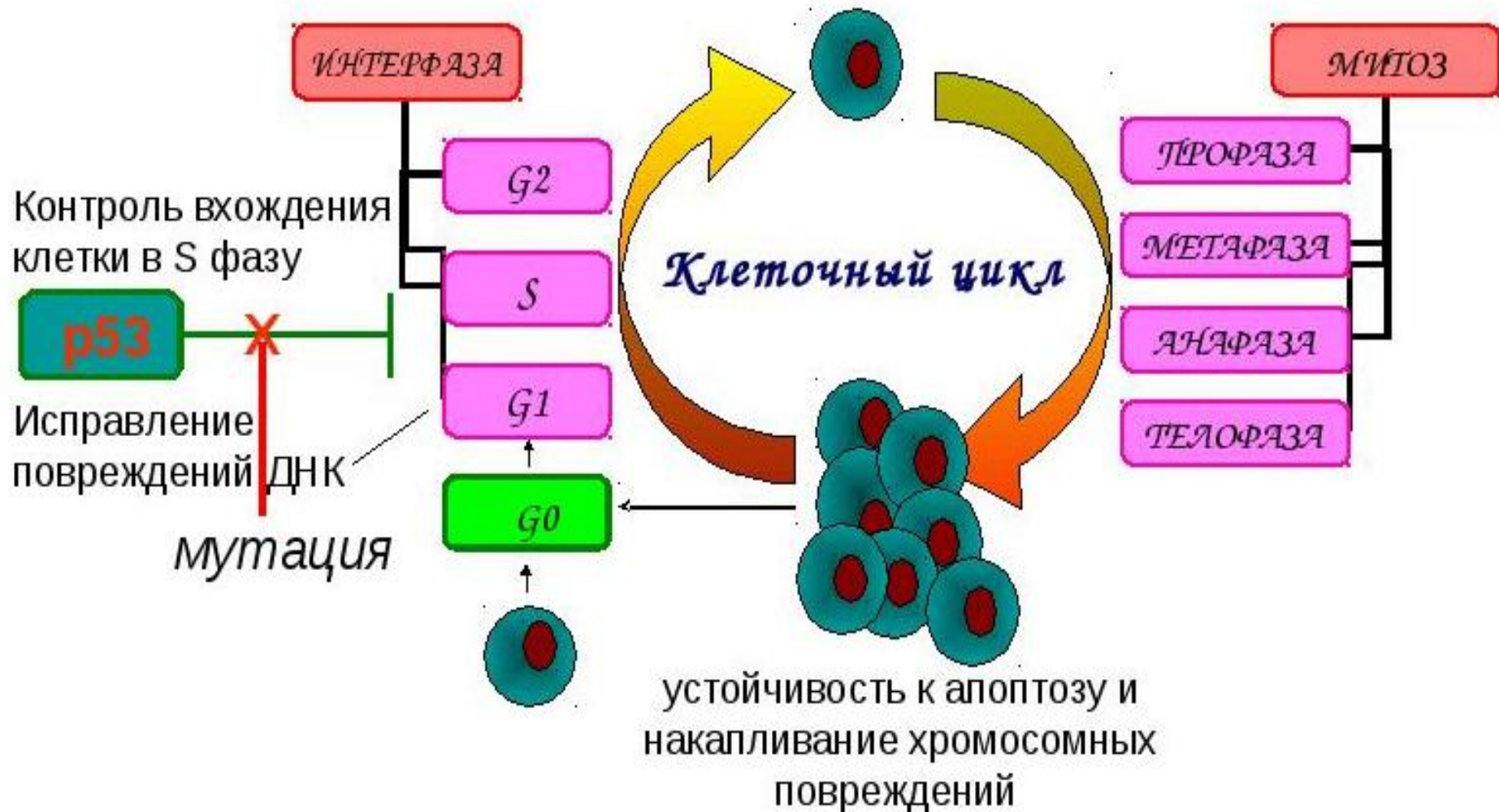
Функционирование белка p53



Функционирование генов RAS



Третья мишень онкогенных мутаций – гены, контролирурующие апоптоз



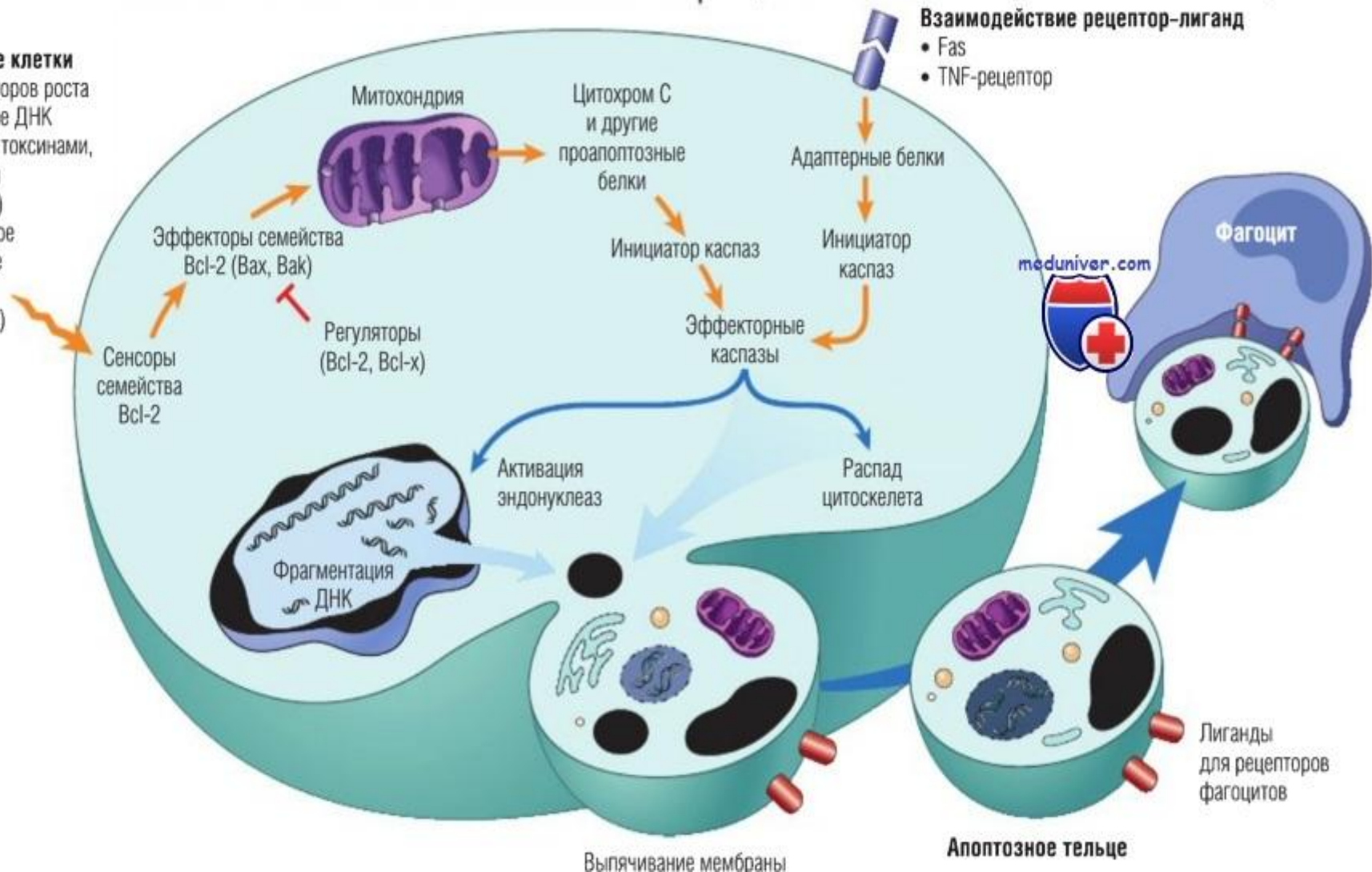
Опухолевые клетки избегают апоптоза, что позволяет продлить их пролиферативную активность

ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА (МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ)

ВНЕШНИЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА (ИНИЦИИРОВАННЫЙ РЕЦЕПТОРОМ СМЕРТИ)

Повреждение клетки

- Потеря факторов роста
- Повреждение ДНК (радиацией, токсинами, свободными радикалами)
- Неправильное свертывание белков (ЭПР-стресс)

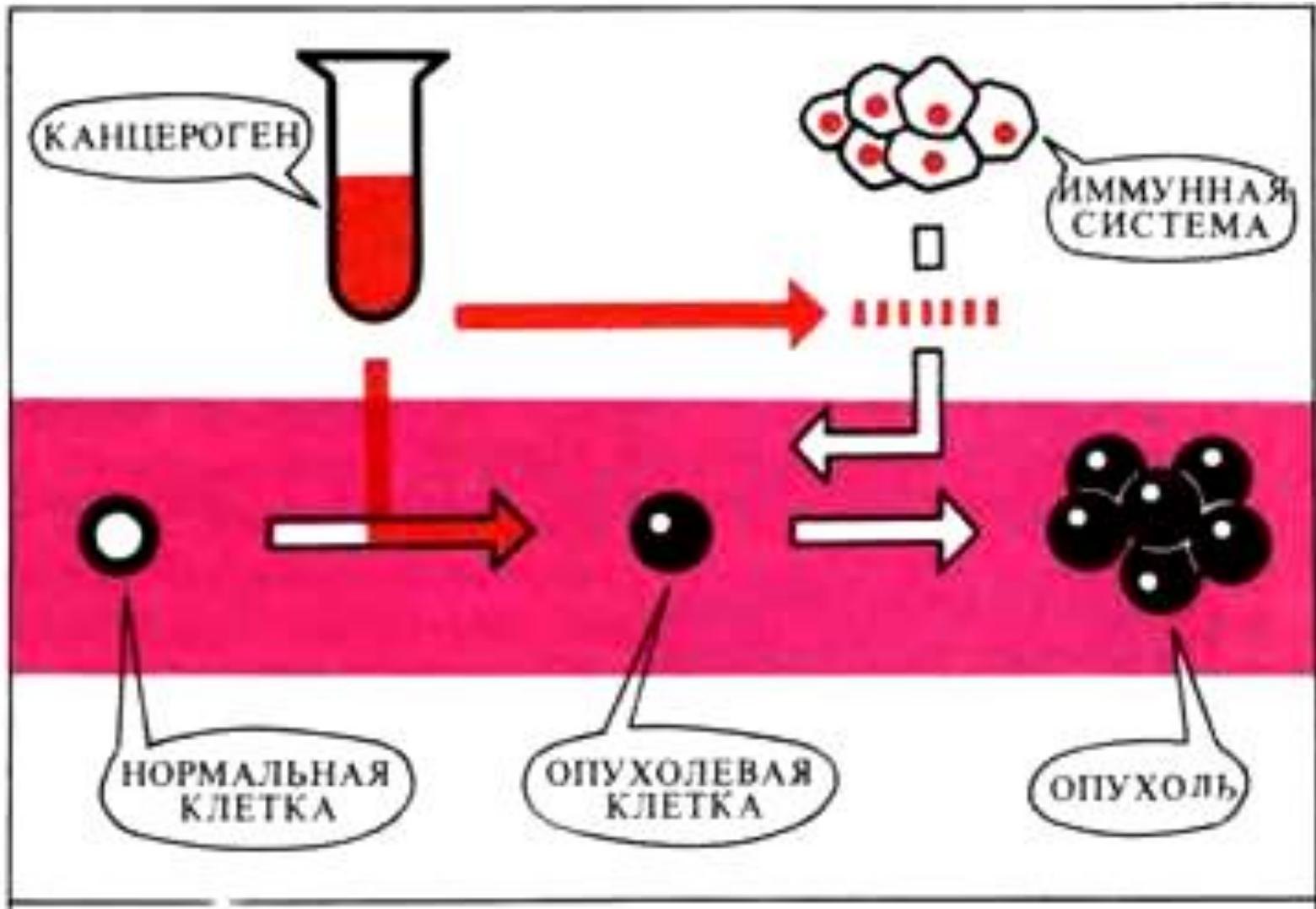


Выпячивание мембраны

Апоптотное тельце

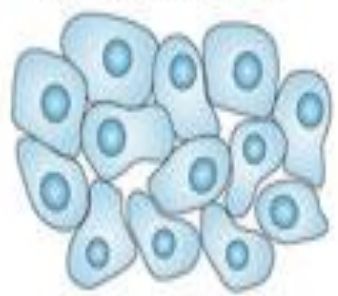
Лиганды для рецепторов фагоцитов

Канцерогенез и иммунодепрессия

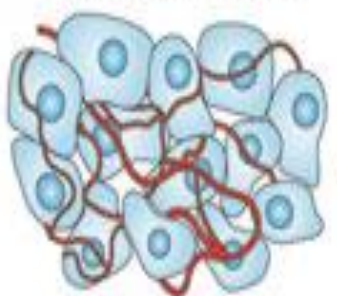


МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

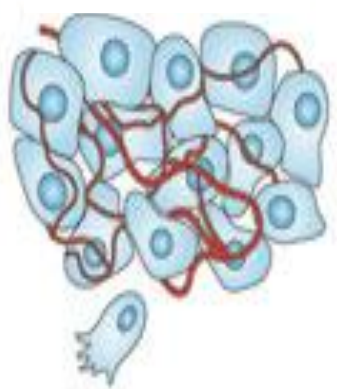
Первичная опухоль



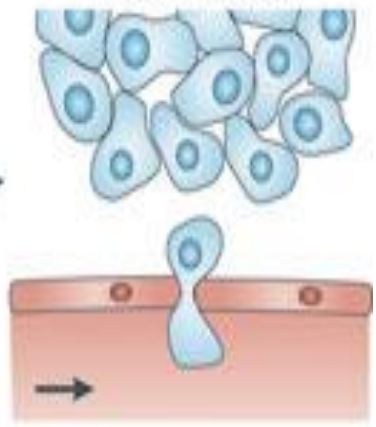
Васкуляризация



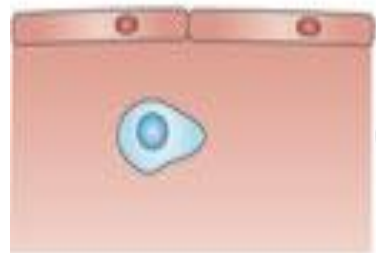
Отделение



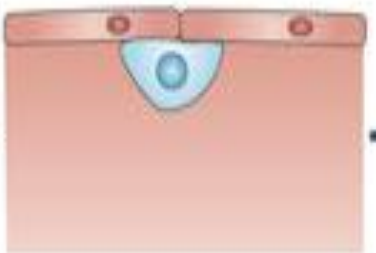
Интравазация



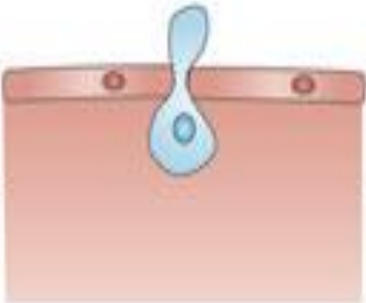
Циркулирующая опухолевая клетка



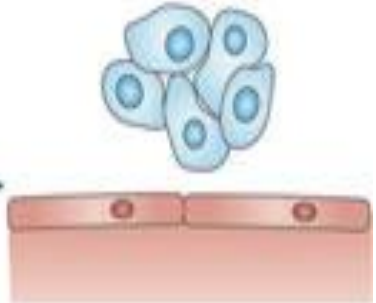
Адгезия к стенке сосуда



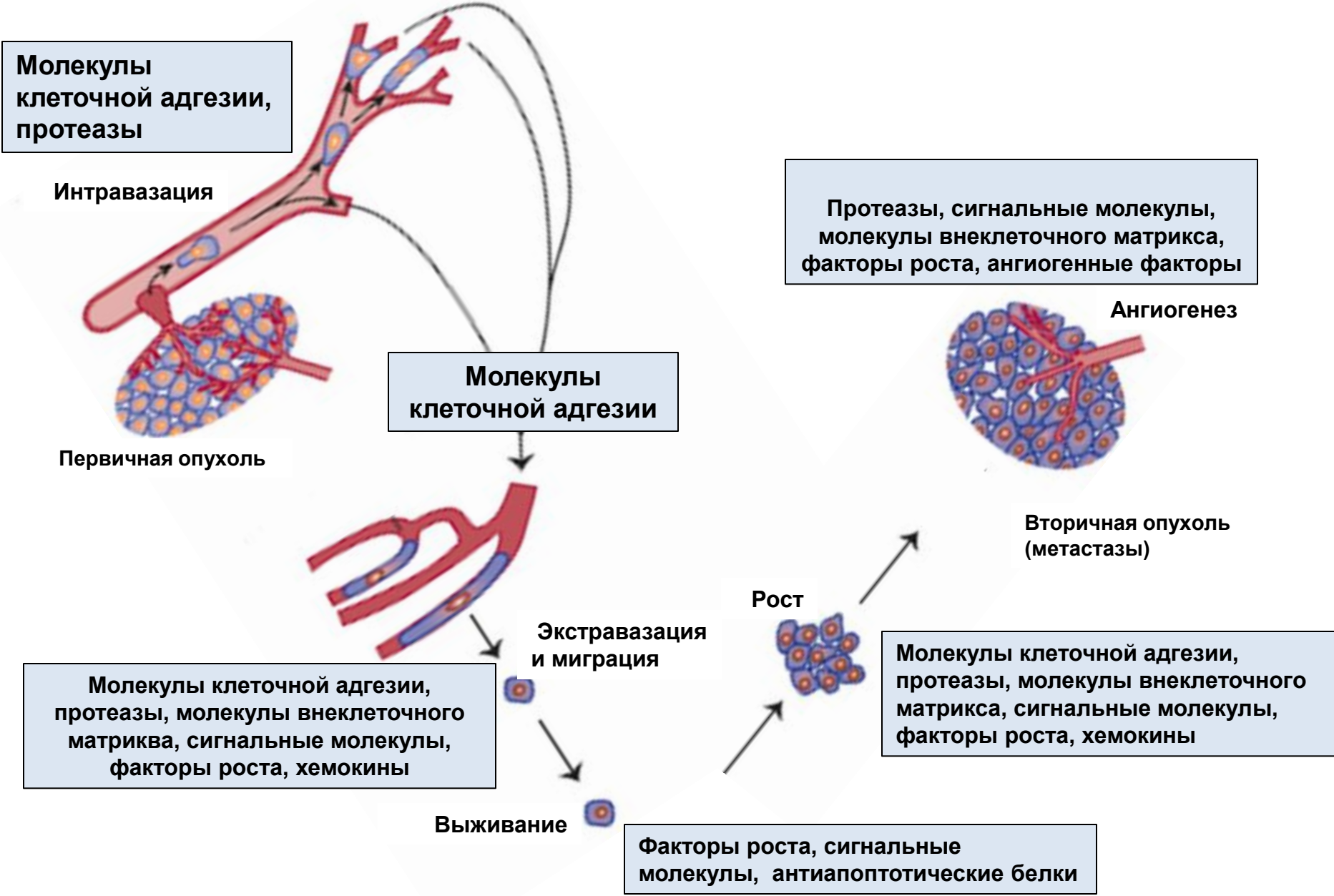
Экстравазация



Рост вторичной опухоли



МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ





Патогенез расстройств гомеостаза организма при опухолевом росте

**Интенсивное использование глюкозы
и аминокислот клетками опухоли**

Тенденция к гипогликемии

**Активация симпато-адреналовой и гипоталамо-
гипофизарно-надпочечниковой системы**

**Распад гликогена
и глюконеогенез
в печени**

**Распад белка
в органах
и тканях**

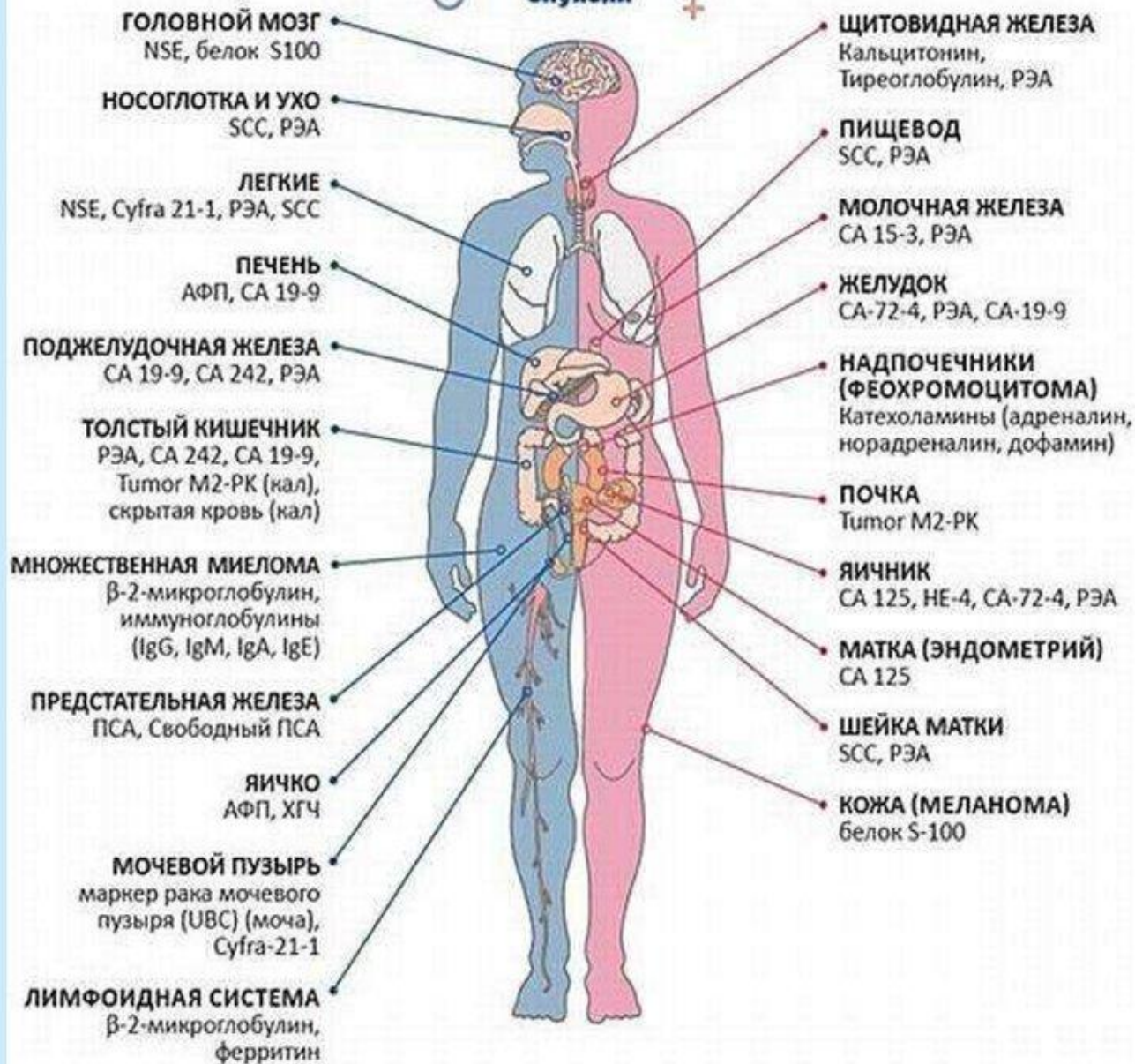
**Активация
липолиза в
жировых депо**

Иммунодепрессия

**Дистрофические изменения
в органах, исхудание**

Онкомаркеры

♂ Локализация опухоли ♀



Вещества, обладающие противоопухолевой активностью

- Витамин А и β -каротин
- Витамин Е
- Ликопин
- Витамин С
- Селен
- Цинк
- Кверцетин
- Глюкозинолаты (синигрин, глюкорафанин)
- Галлат эпигаллокатехина



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ

МЕХАНИЗМЫ

ВОСПАЛЕНИЯ

Факторы, вызывающие воспаление

- **Экзогенные**
 - **микроорганизмы**
 - **животные**
 - **физические факторы**
 - **химические факторы**
- **Эндогенные**

Общая схема развития воспаления



Стадии воспаления

I

АЛЬТЕРАЦИЯ

(первичная и вторичная)

II

ЭКССУДАЦИЯ

III

ПРОЛИФЕРАЦИЯ

СТАДИЯ АЛЬТЕРАЦИИ

процесс
повреждения клетки,
ее гибель и
следующие за этим
изменения



СТАДИЯ ЭКССУДАЦИИ

**выход жидкой части крови, электролитов,
белков и клеток из сосудов в ткани**

СТАДИЯ ПРОЛИФЕРАЦИИ И РЕПАРАЦИИ

прекращение деструктивных процессов

размножение клеток

**возмещение дефектов новообразованными
клетками**

гашение воспалительного процесса

МАКРОФАГИ

Вырабатывают:

**интерлейкин I, интерфероны, трансферрин,
транскобаламин, простагландин E₂, тромбоксан A₂,
лейкотриены, ингибиторы протеаз**

Основная функция:

**фагоцитоз,
кооперация с другими клетками воспаления**

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Вырабатывают:

**гистамин, гепарин, факторы
хемотаксиса эозинофилов и активации
тромбоцитов**

НЕЙТРОФИЛЫ

Вырабатывают:

**лейкотриены, фактор активации тромбоцитов,
антимикробные факторы, ряд ферментов**

Основная функция:

фагоцитоз

ЭОЗИНОФИЛЫ

Вырабатывают:

гистаминазу, арилсульфатазу, большой катионный белок

Основная функция:

деградация гистамина и лейкотриенов

ЛИМФОЦИТЫ

Вырабатывают:

**интерлейкины, лимфокины,
иммуноглобулины**

Основная функция:

**обеспечение иммунной реактивности
организма, киллерное действие**

ТРОМБОЦИТЫ

Вырабатывают:

**простагландины, тромбоксаны, лейкотриены,
тромбоцитарный фактор роста, гистамин,
серотонин, катионные белки**

Основная функция:

агрегация, свертывание крови

ФИБРОБЛАСТЫ

Вырабатывают:

*коллаген, гликозаминогликаны,
фибронектин*

Основная функция:

восстановление дефекта

Медиаторы воспаления

- клеточные
- гуморальные
- продукты расщепления арахидоновой
КИСЛОТЫ

Эффекты клеточных медиаторов

<i>Гистамин</i>	местное расширение сосудов, повышение их проницаемости
<i>Серотонин</i>	повышение проницаемости стенки сосудов
<i>Лизосомальные ферменты</i>	вторичная альтерация, хемотаксис
<i>Катионные белки</i>	повышение проницаемости стенки сосудов

Эффекты гуморальных медиаторов

<i>Кинины (брадикинин, каллидин)</i>	расширение капилляров, увеличение проницаемости боль, зуд
<i>Система комплемента</i>	цитоллиз хемотаксис

Эффекты эйкозаноидов

Простагландины

**повышение проницаемости
сосудов**

отек, хемотаксис

Тромбоксаны

агрегация тромбоцитов

вазоконстрикция

Простациклины

дезагрегация тромбоцитов

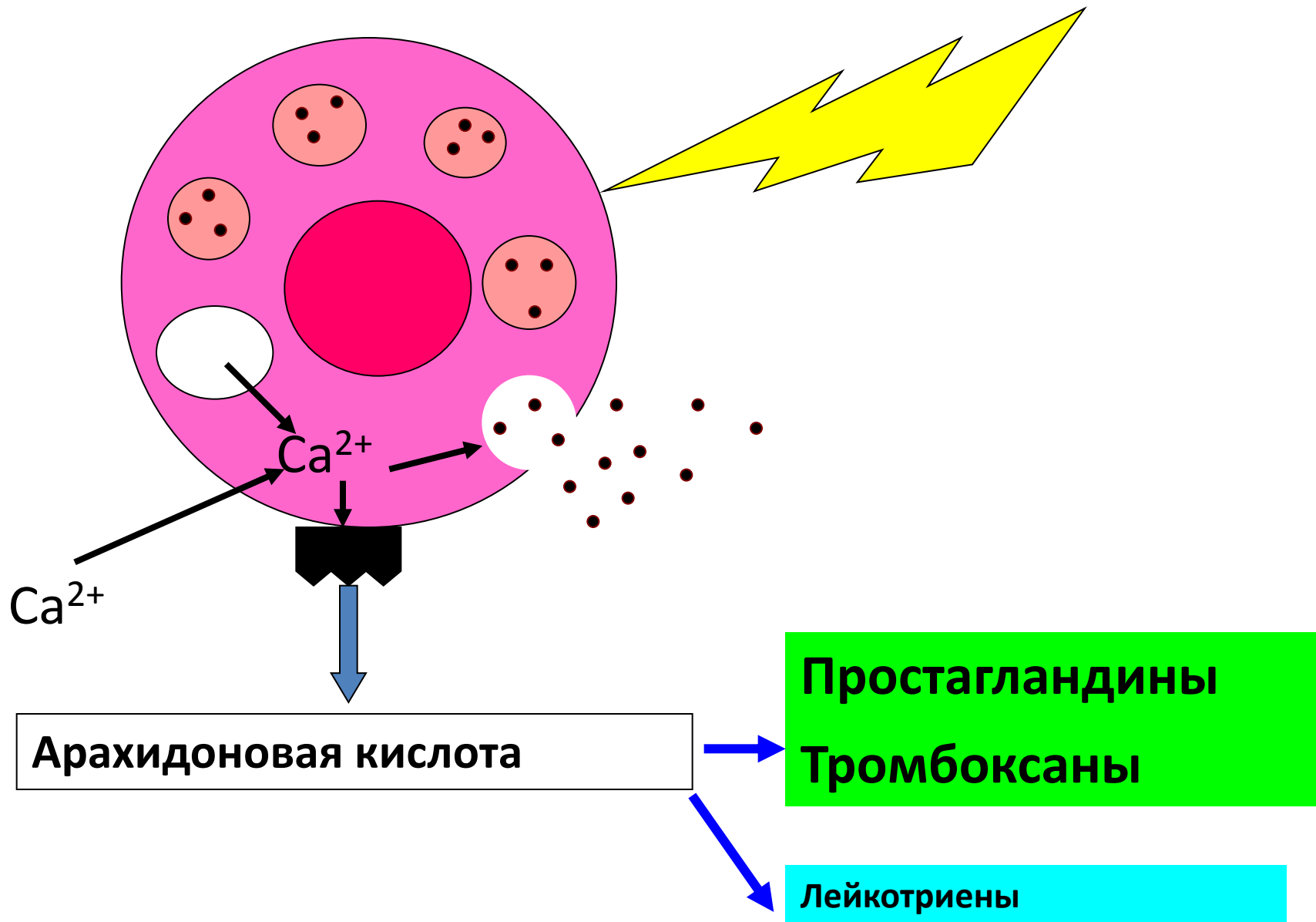
вазодилляция

Лейкотриены

хемотаксис

сокращение гладких мышц

отек



Роль продуктов расщепления арахидоновой кислоты в воспалении

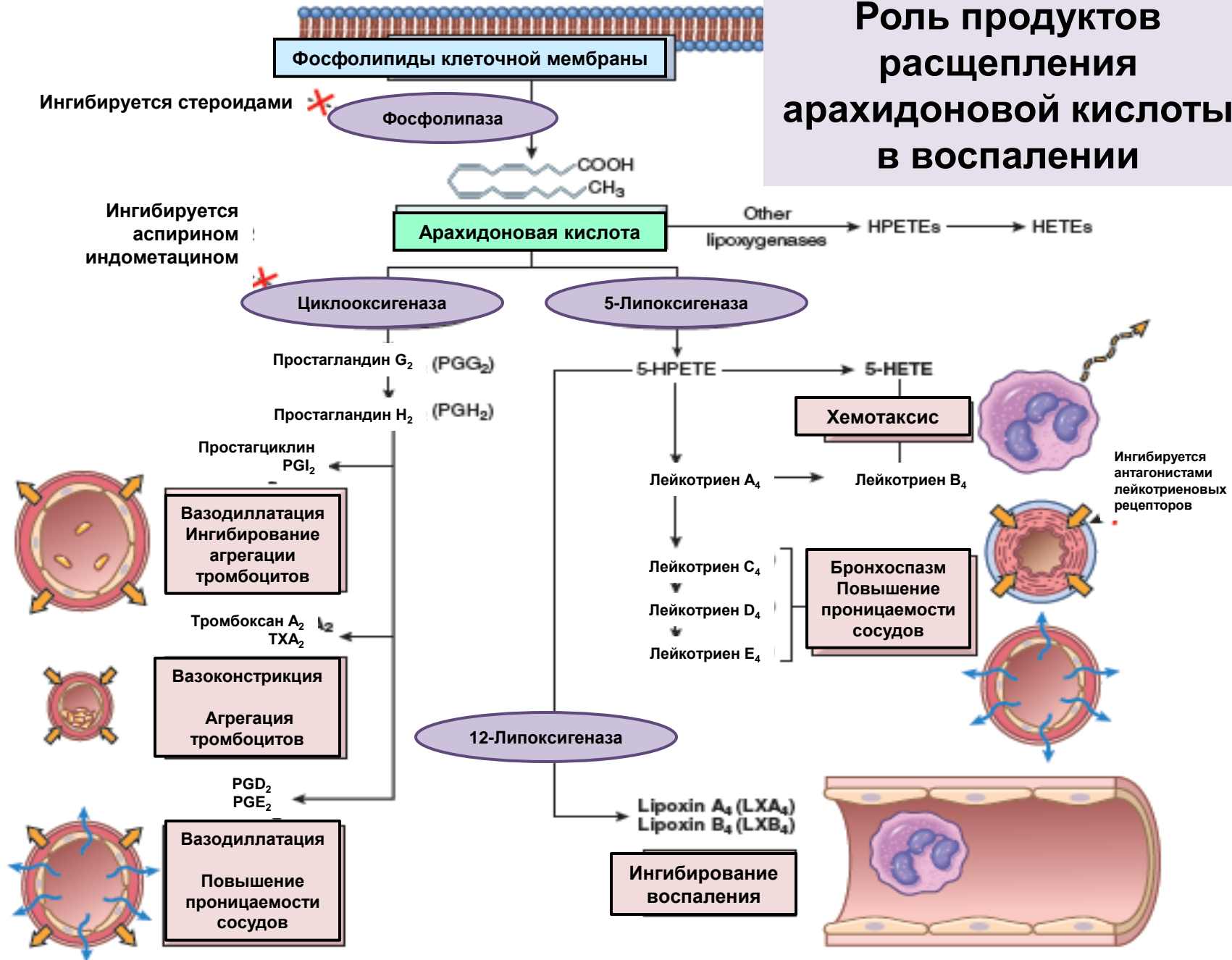
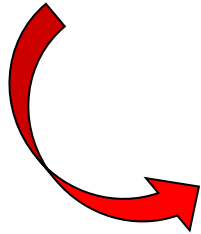
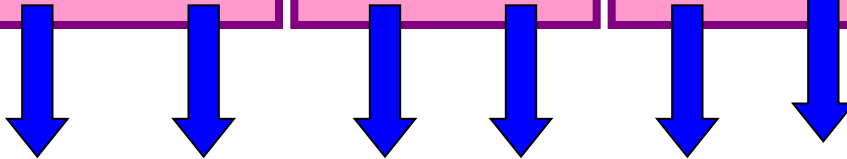


Figure 3-10 Production of arachidonic acid metabolites and their roles in inflammation. Note the enzymatic activities whose inhibition through pharmacologic intervention blocks major pathways (denoted with a red X). COX-1, COX-2, Cyclooxygenase 1 and 2; HETE, hydroxyeicosatetraenoic acid; HPETE, hydroperoxyeicosatetraenoic acid

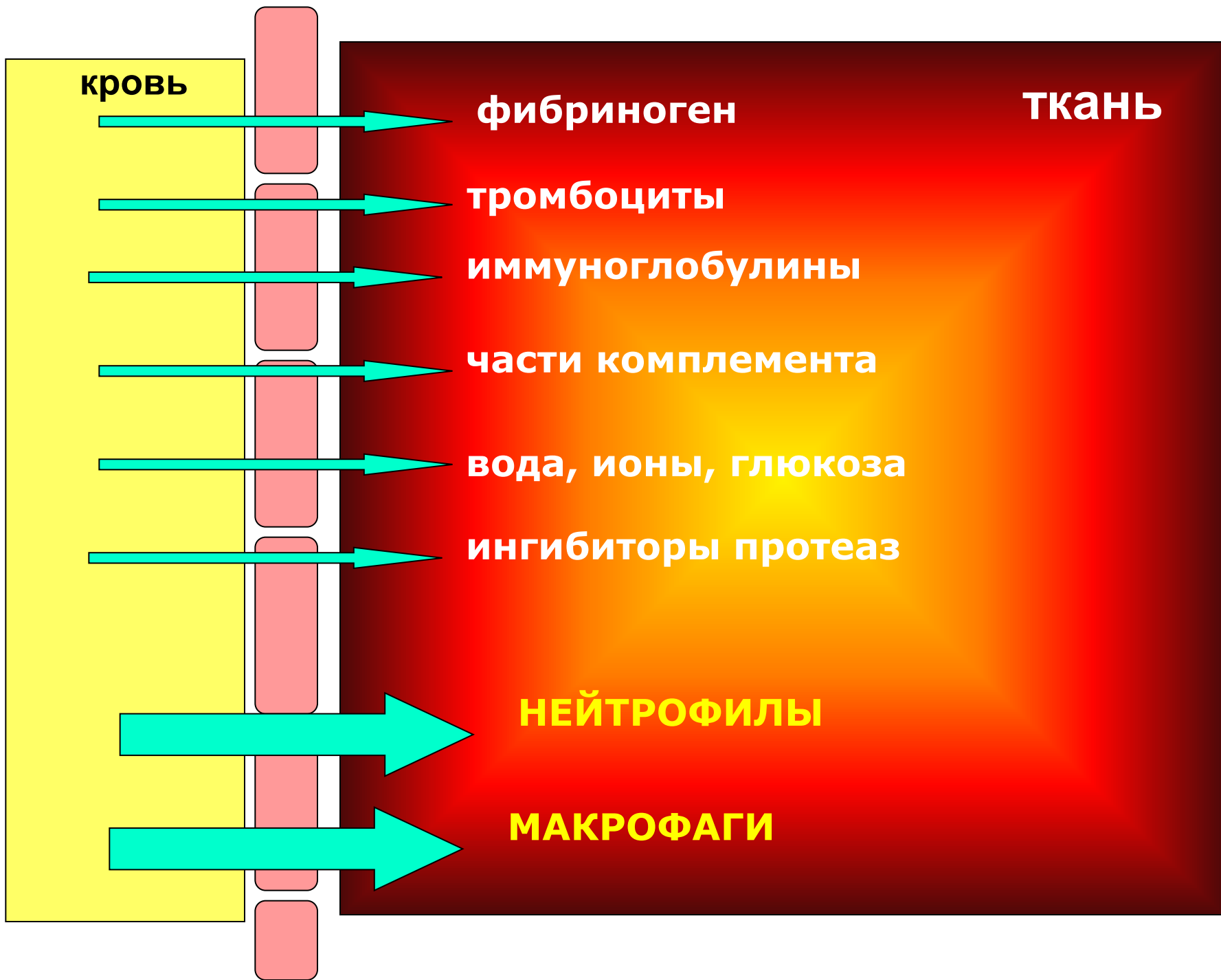
повреждающий
фактор



К Л Е Т К И



УСИЛЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ



Белки острой фазы

- Белки с иммуномодулирующими свойствами (С-реактивный белок, α_1 -гликопротеин)
- Ингибиторы протеаз (α_1 -антитрипсин, антихимотрипсин)
- Белки свертывания крови (фибриноген, фактор VIII)
- Белки комплемента (С3, С4)
- Транспортные белки (гаптоглобин, ферритин, церулоплазмин)

**С-реактивный
белок**

**Амилоидный А-
белок**

орозомукоид

α_1 -антитрипсин

гаптоглобин

фибриноген

церулоплазмин

С3, С4

Нейтральные реактанты острой фазы

Принимают участие в реакциях острой фазы воспаления но концентрация остаётся в пределах нормальных значений

**иммуноглобулин G
иммуноглобулин A
иммуноглобулин M
 α_2 -макроглобулин**

Негативные реактанты острой фазы

Содержание может снижаться на 30-60%

альбумин

трансферрин

преальбумин

Заболевания, вызванные воспалительными реакциями

Заболевания	Клетки и молекулы, вовлеченные в повреждение
Острые	
Острый респираторный дистресс синдром	Нейтрофилы
Астма	Эозинофилы, IgE
Гломерулонефрит	Антитела и комплемент, нейтрофилы, моноциты
Септический шок	Цитокины
Хронические	
Артрит	Лимфоциты, макрофаги
Астма	Эозинофилы, IgE
Атеросклероз	Макрофаги, лимфоциты
Легочный фиброз	Макрофаги, фибробласты