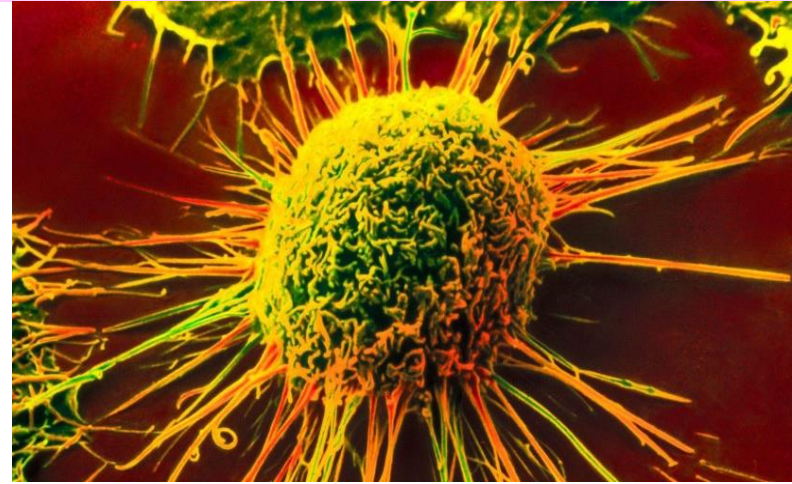


БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА



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

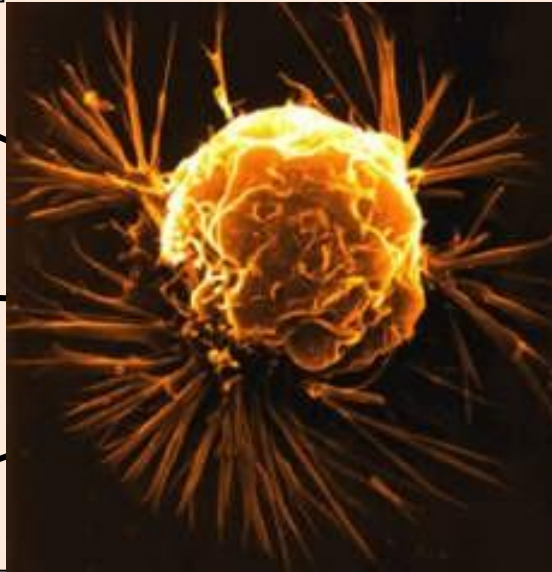
Самодостаточность в регуляции роста

Резистентность к апоптозу

Неподчинение действию супрессоров роста

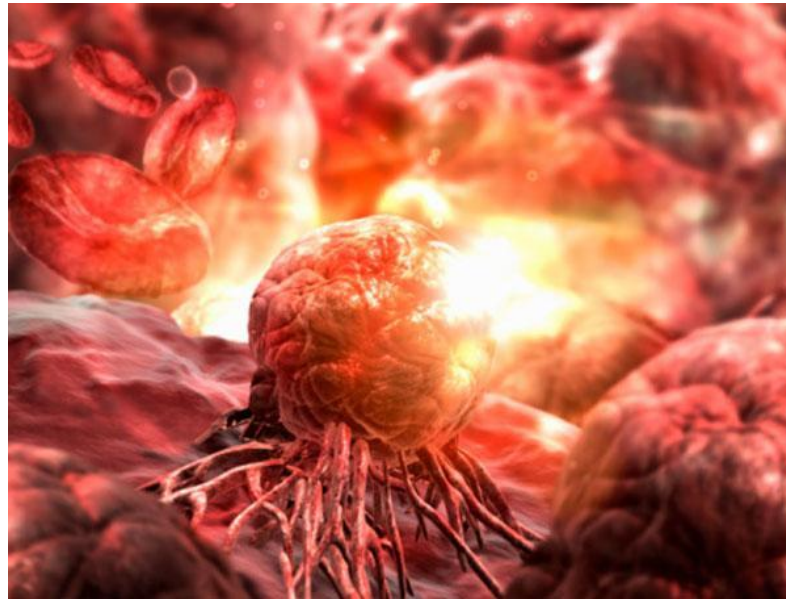
Неограниченная способность к росту

Активация инвазии и метастазирования



нестабильность генома

анеуплоидия



Биохимические особенности опухолевых клеток

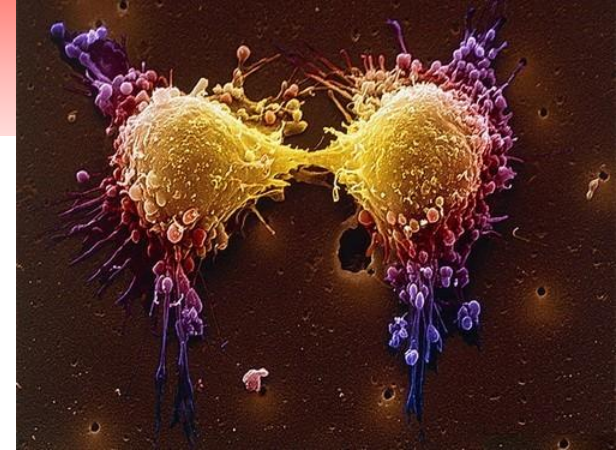
- **Активный синтез ДНК и РНК.**
- **Увеличенная скорость гликолиза.**
- **Изменения проницаемости и поверхностного заряда мембраны.**
- **Изменения состава и структуры олигосахаридных цепей гликопротеинов и гликолипидов плазматической мембраны.**
- **Повышение активности рибонуклеотидредуктазы и торможение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

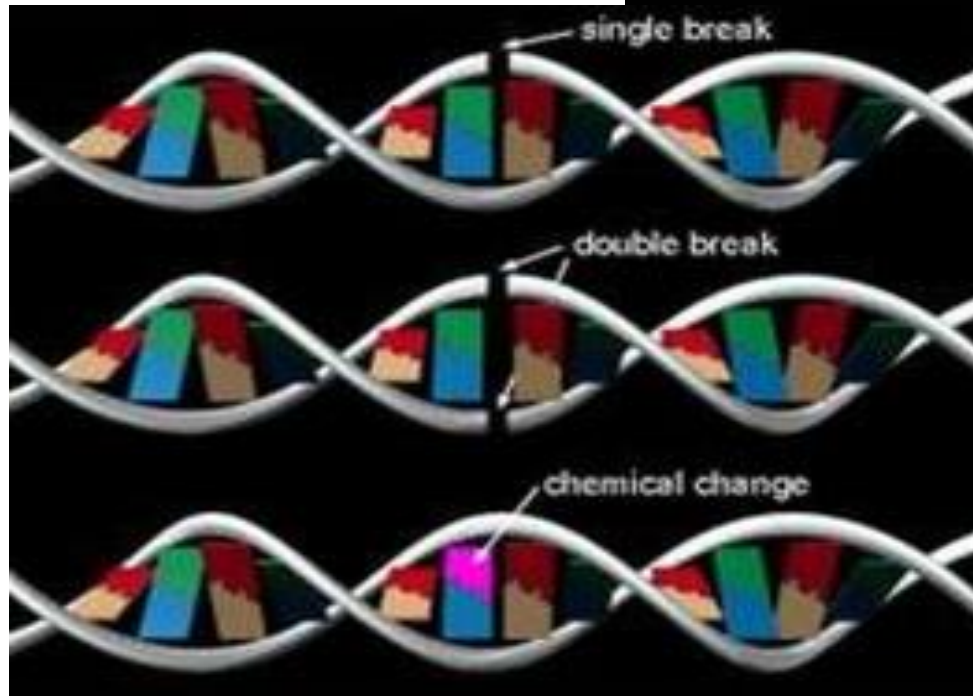
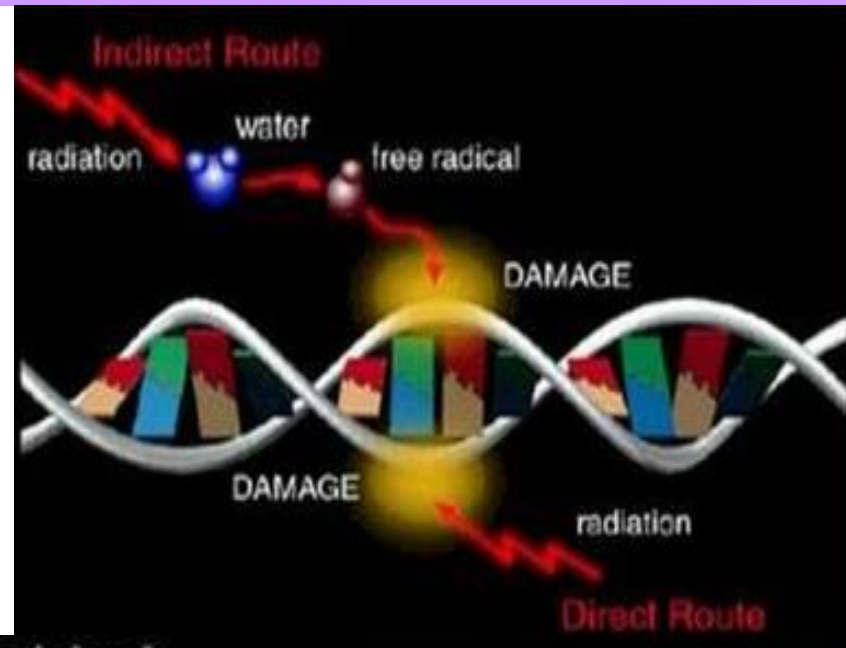
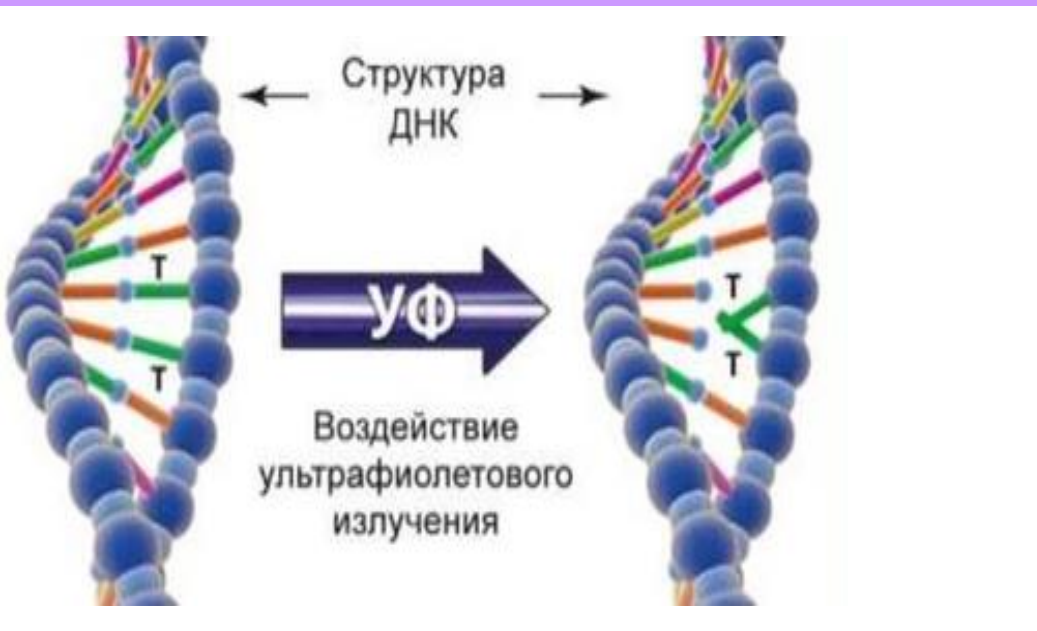
```
graph TD; A[Канцерогены] --> B[Физические (излучения)]; A --> C[Химические]; A --> D[Биологические];
```

**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> |

Канцероген



Изменение структуры ДНК

Репарация

Мутация

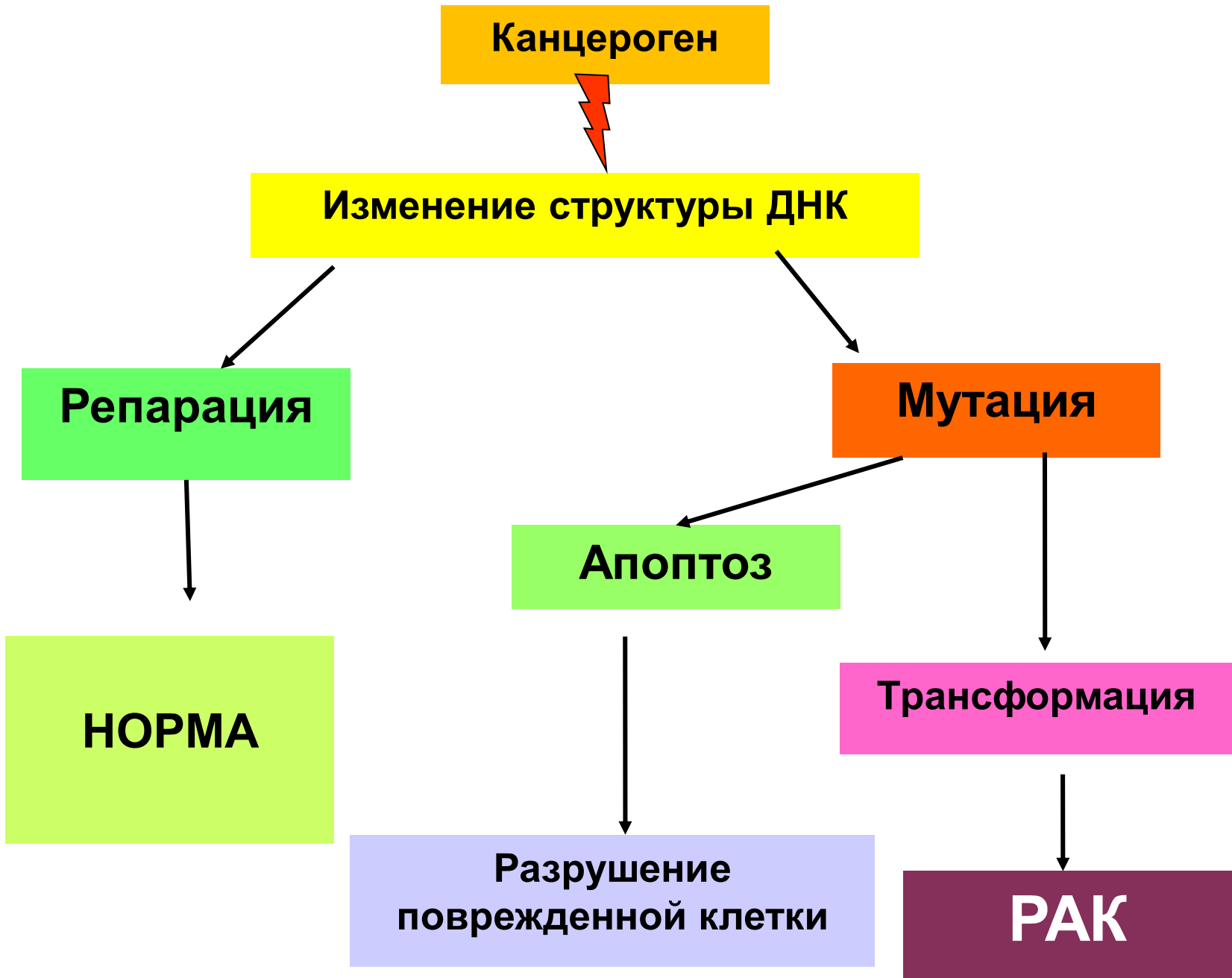
Апоптоз

НОРМА

Трансформация

**Разрушение
поврежденной клетки**

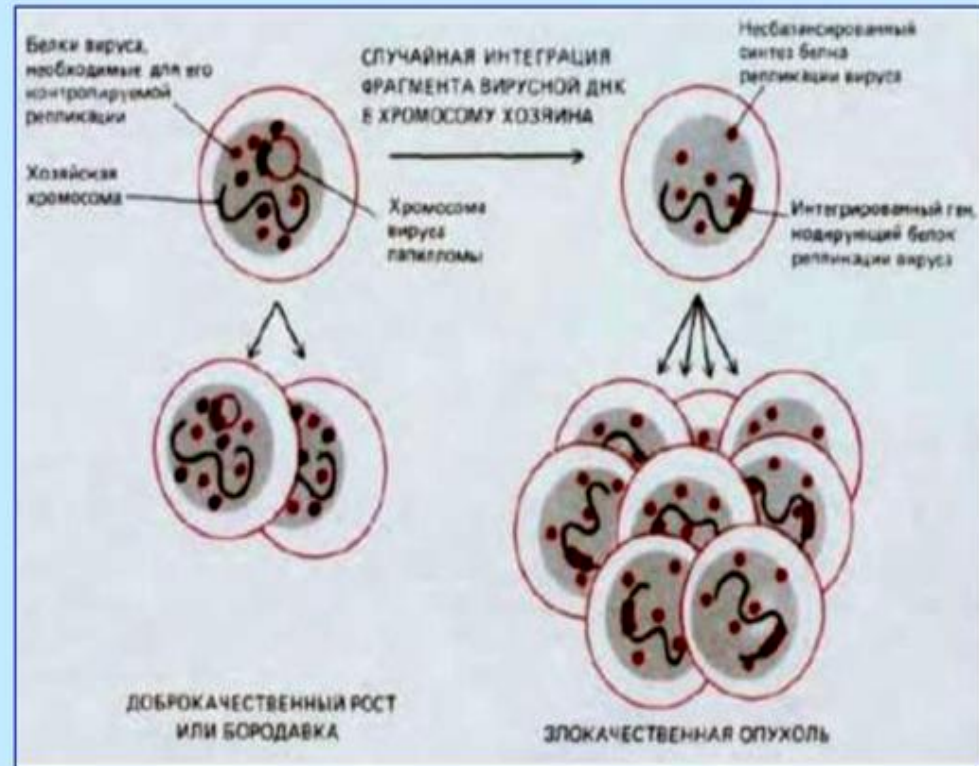
РАК



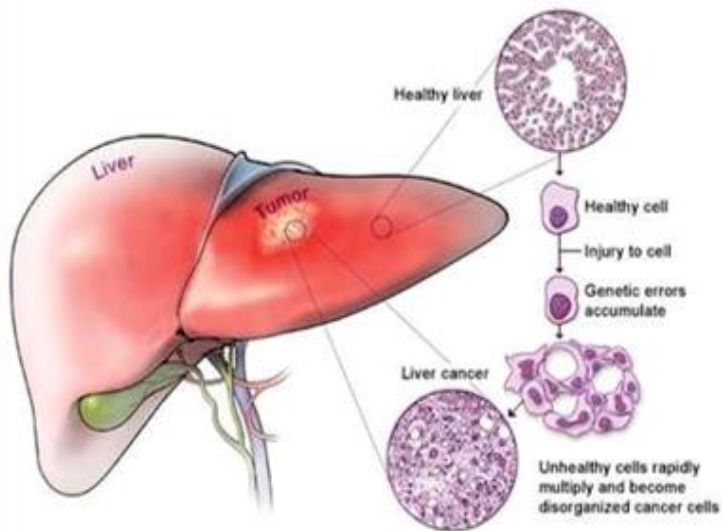
Вирусный канцерогенез

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

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

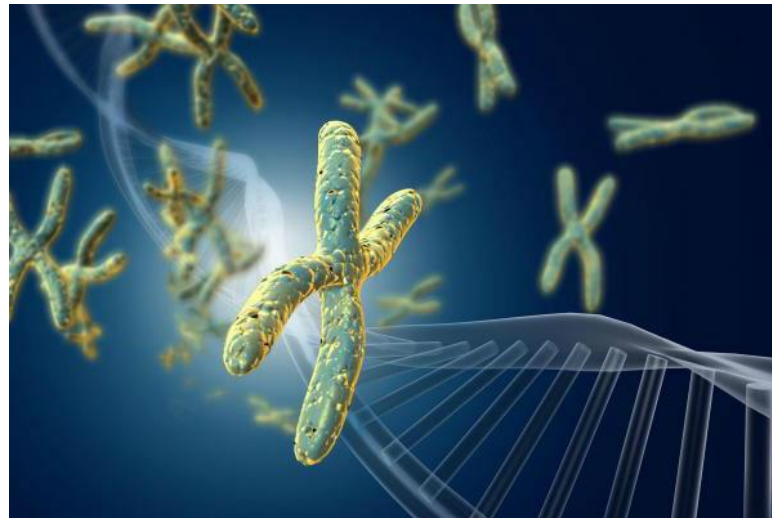


Genetic mutation and cancer development

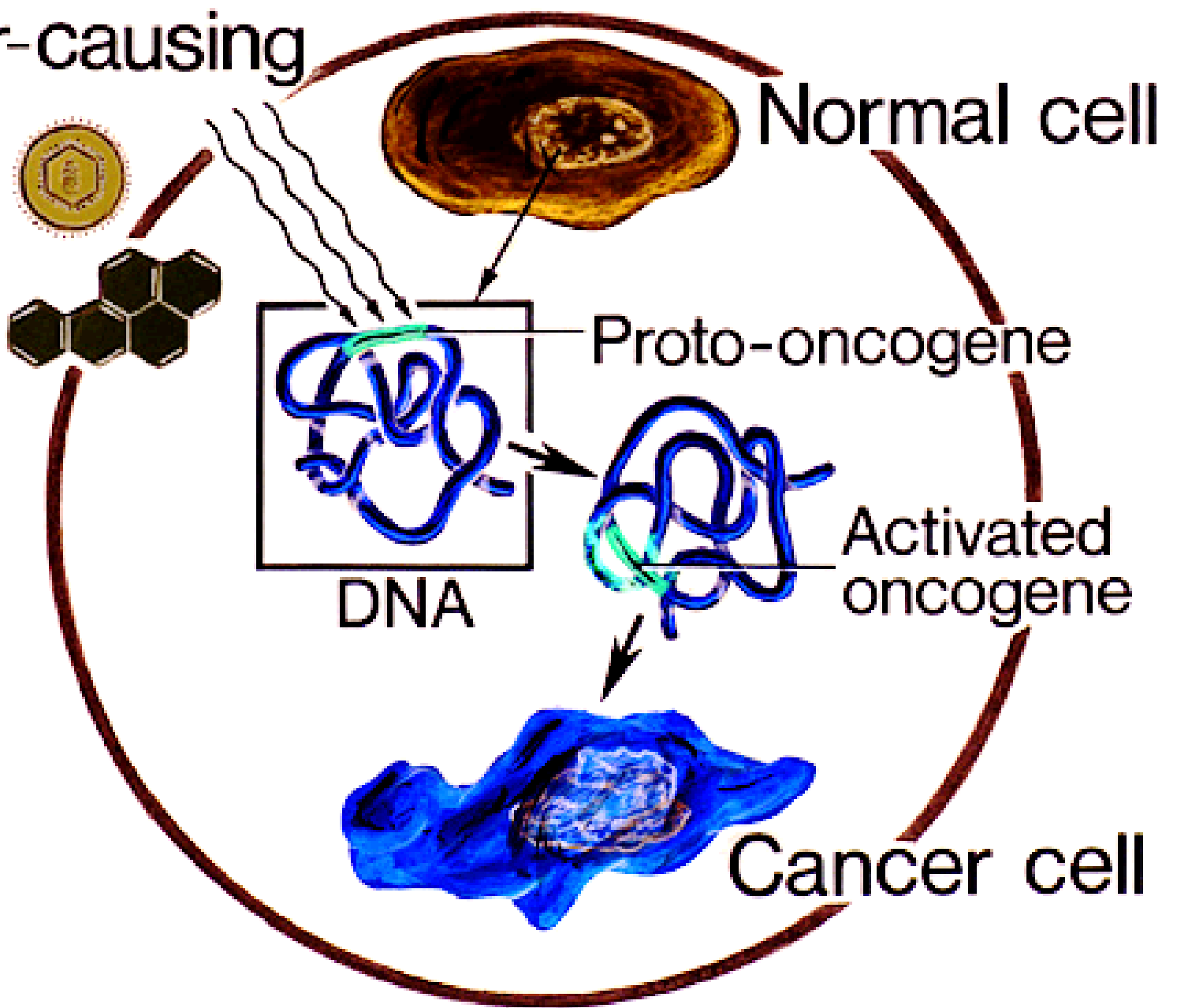


Общая особенность - способность интеграции в геном клетки.

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



Cancer-causing agents



Normal cell

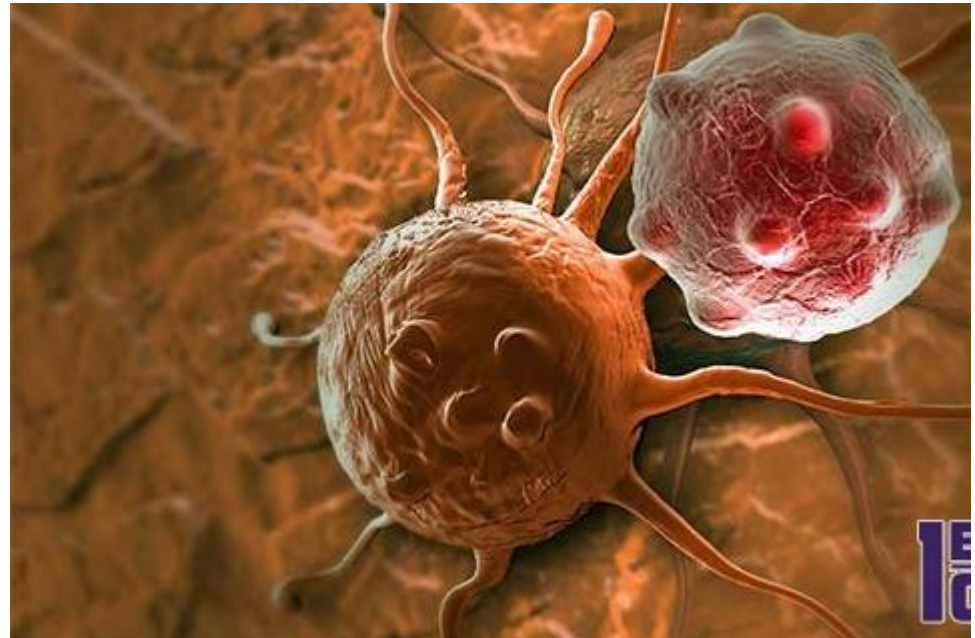
Proto-oncogene

Activated oncogene

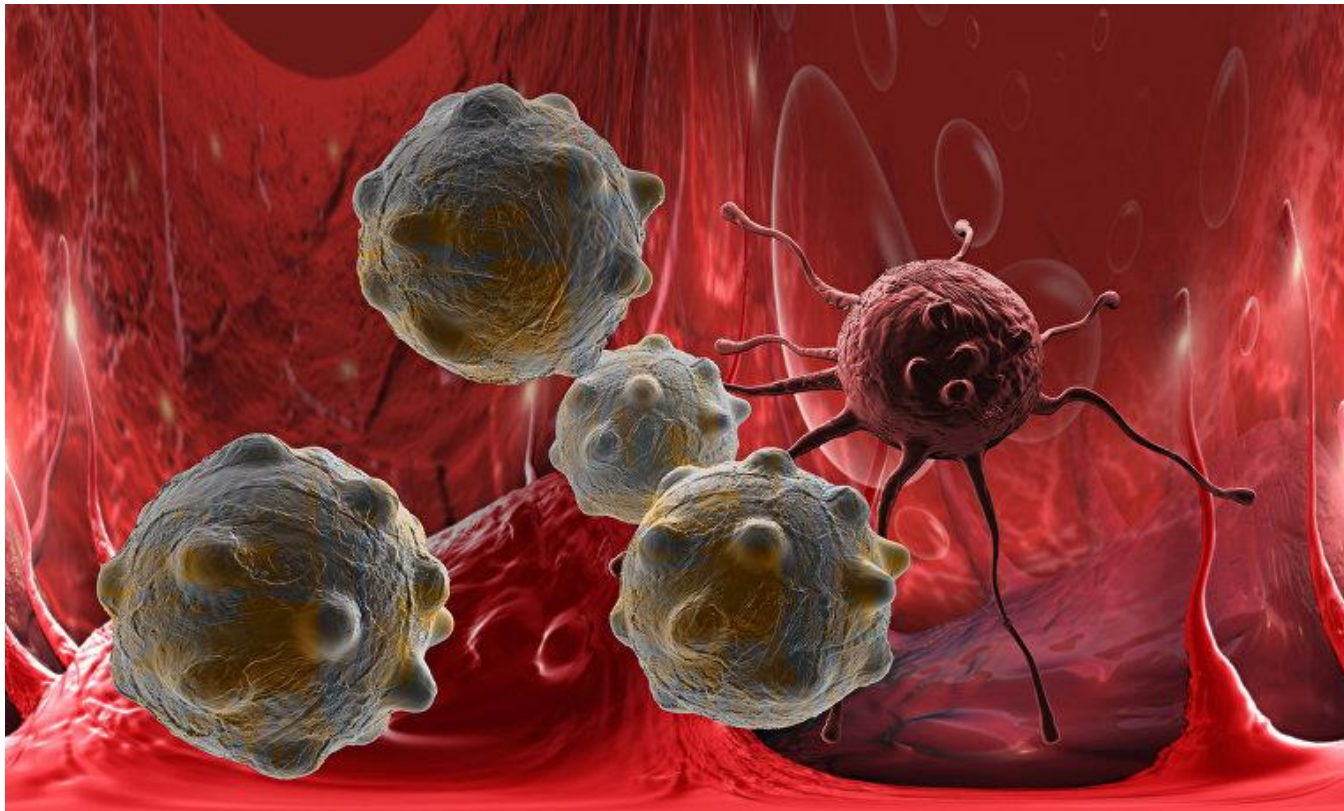
DNA

Cancer cell

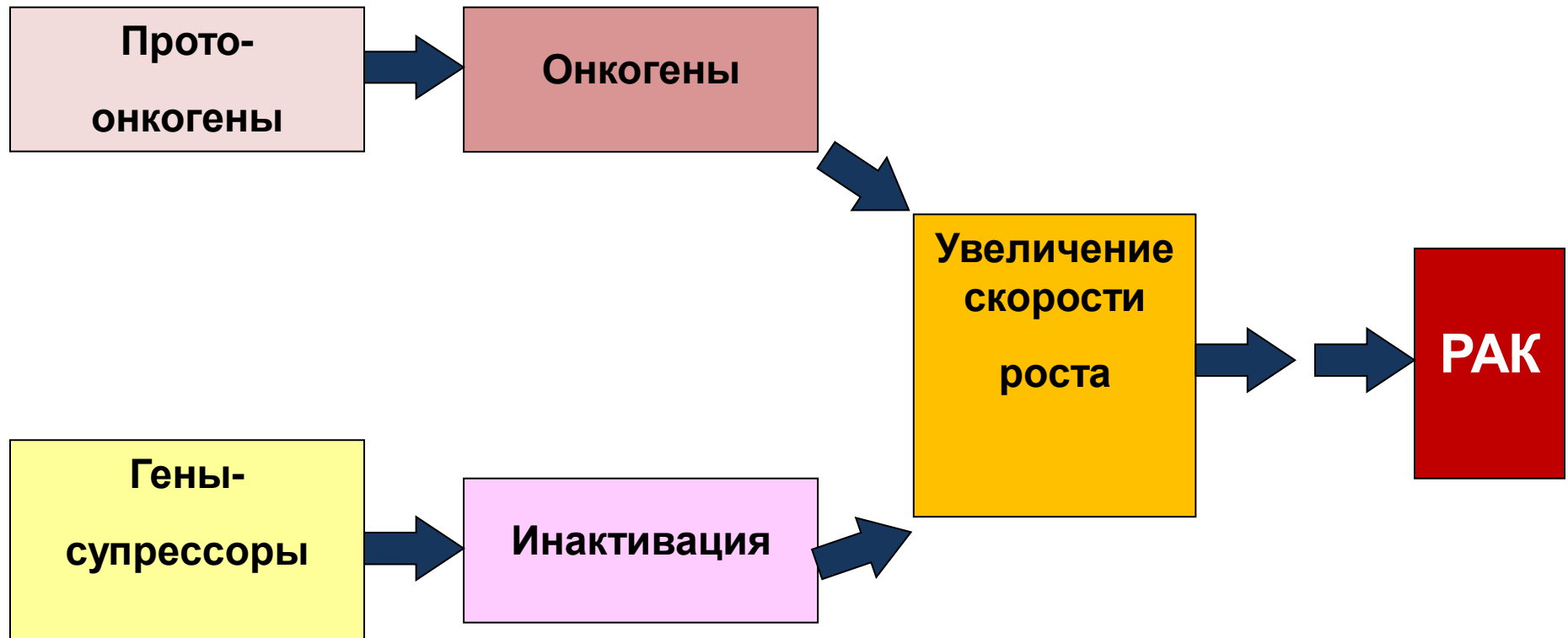
- **Прото-онкогены**
- **Гены-супрессоры опухолей**
- **Гены репарации ДНК**
- **Гены, регулирующие апоптоз/
позволяющие избегать иммунного
контроля**

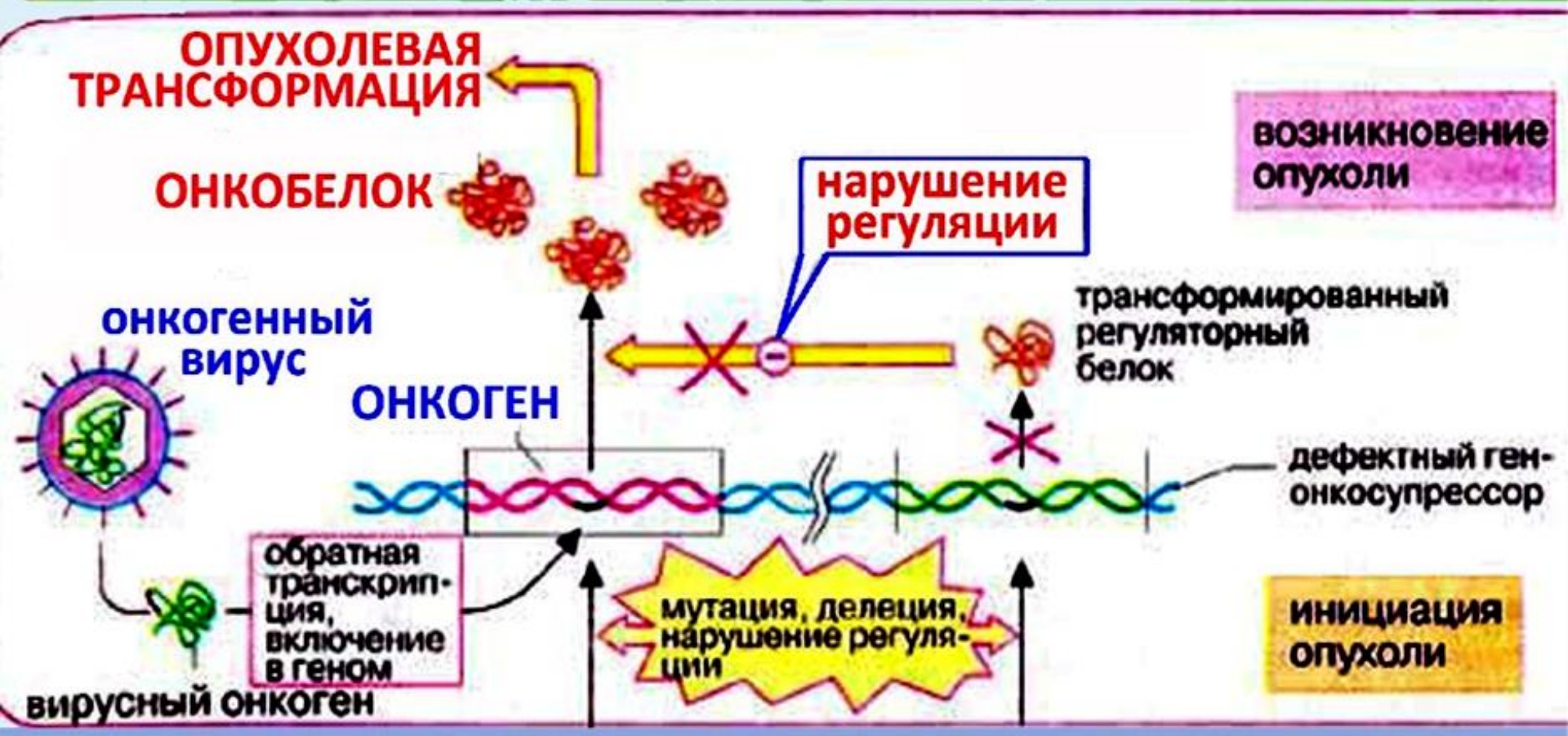
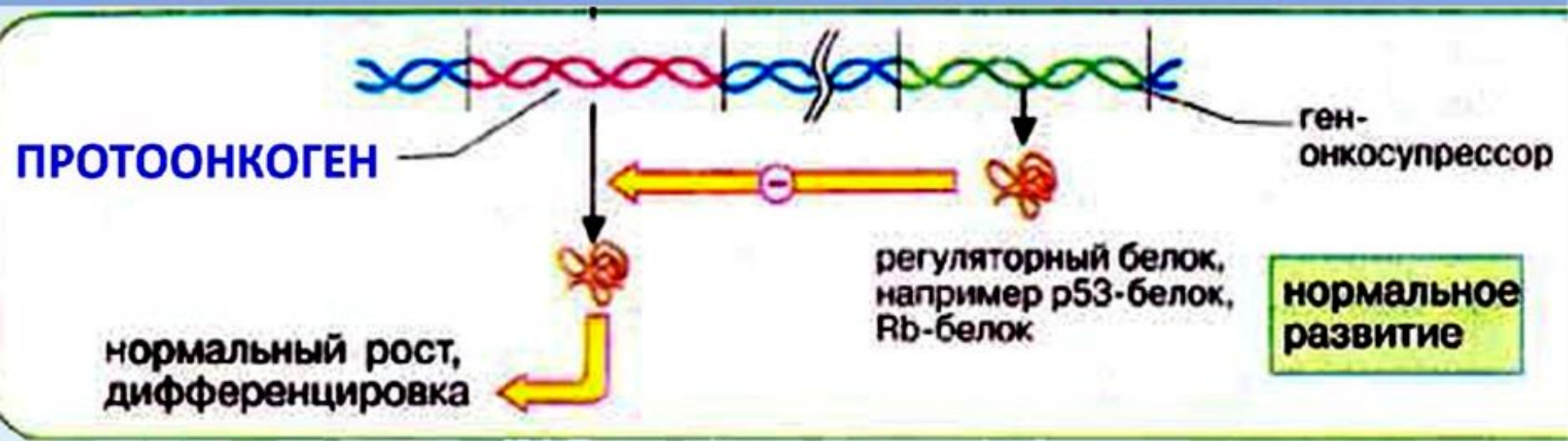


Ключевую роль в **ПОЯВЛЕНИИ**
опухолевой клетки играют онкогены
и гены-супрессоры опухолей

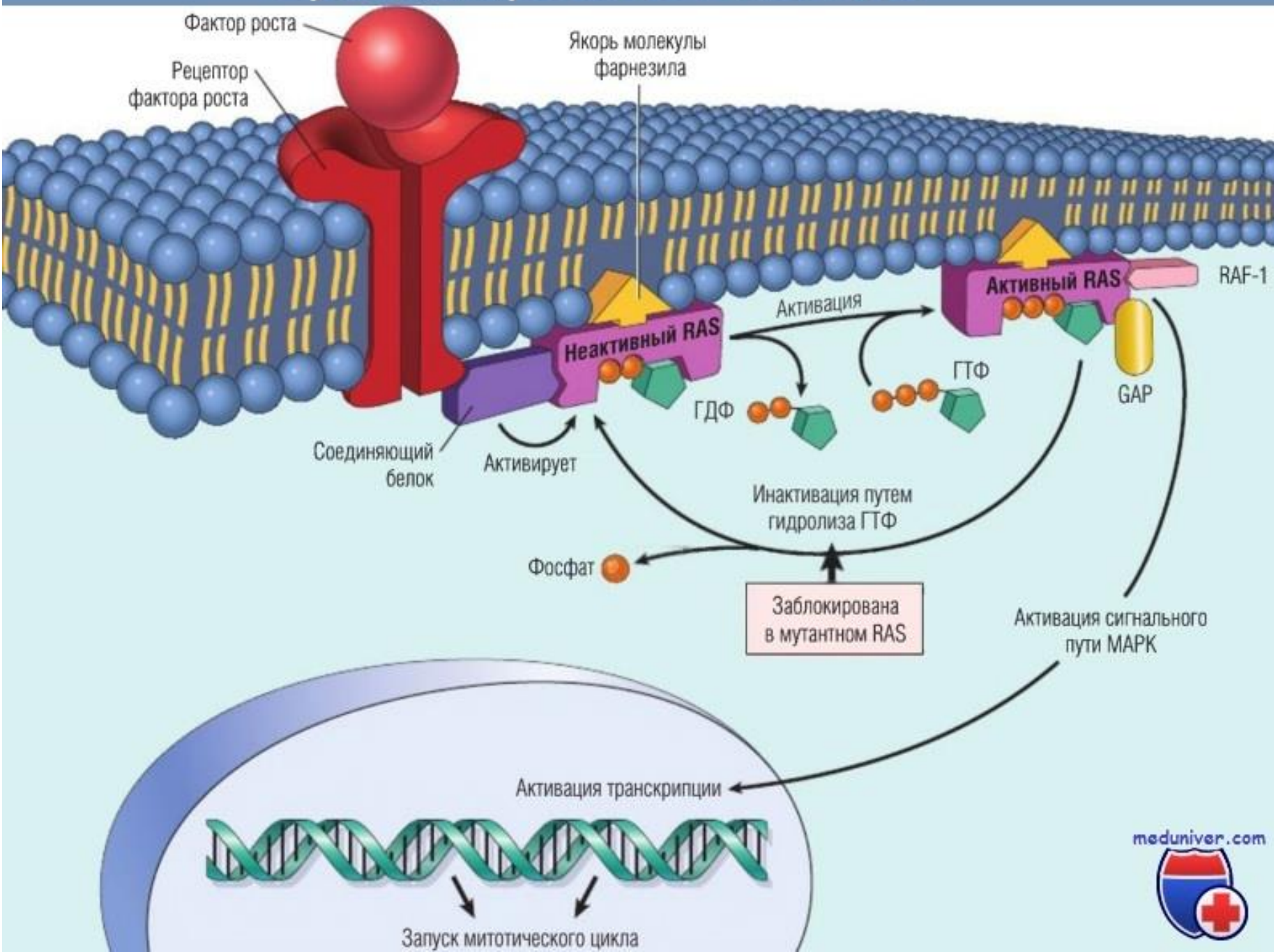


Механизм нарушения роста и деления клетки



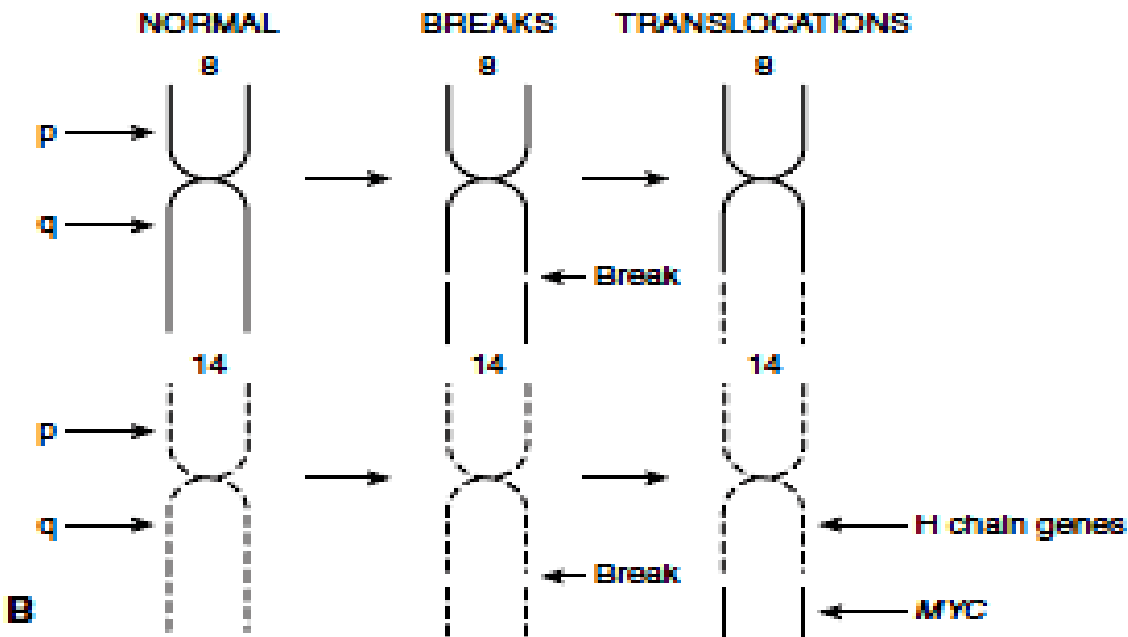
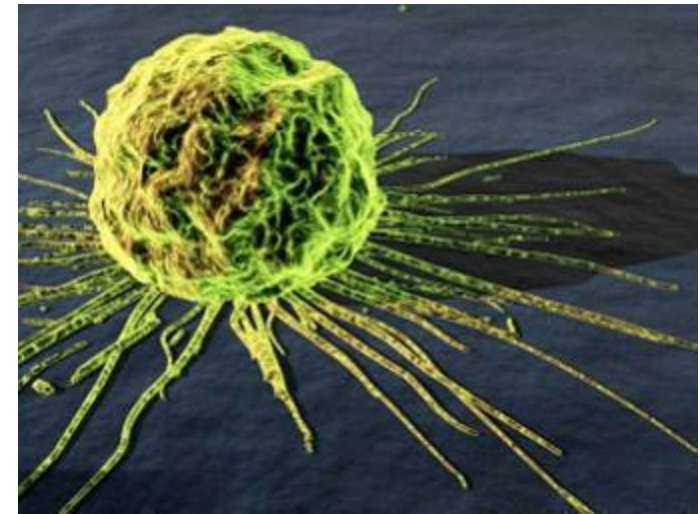


Функционирование генов RAS



Механизмы активации онкогенов

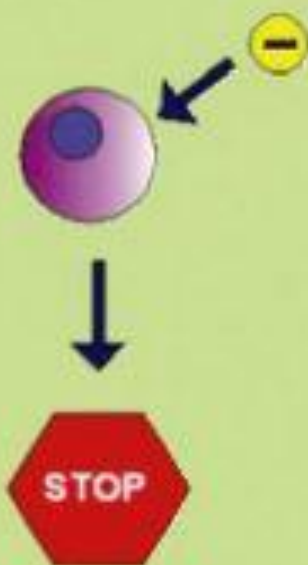
- Точечная мутация
- Амплификация генов
- Инсерция (вставка) промотора
- Инсерция энхансера
- Транслокации





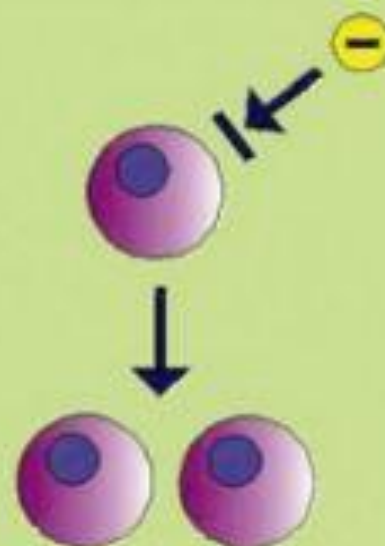
Самый известный пример: **Филадельфийская хромосома – транслокация между 22 и 9 хромосомами** – пример соматической мутации ведущей к развитию **хронического миелобластного лейкоза**

норма



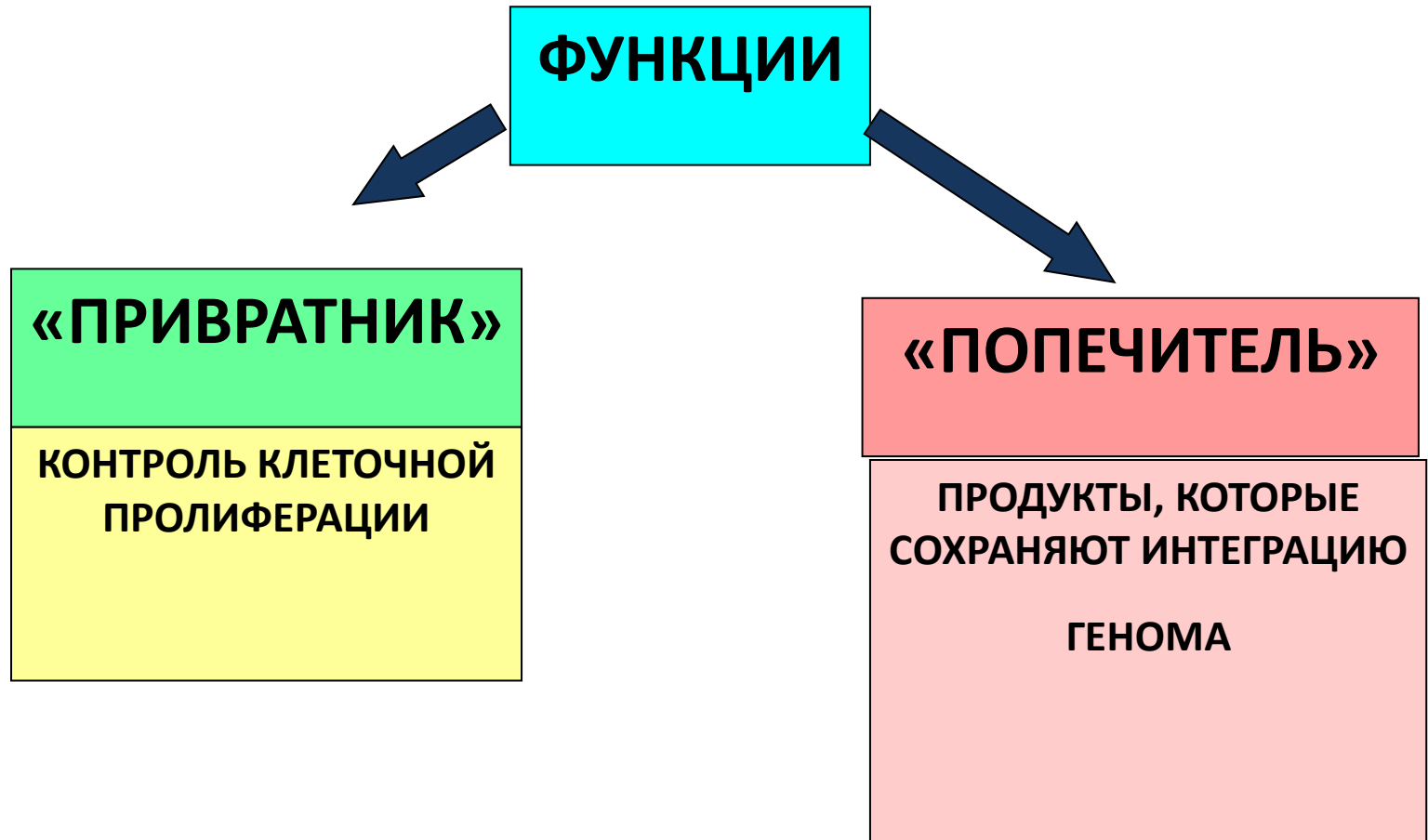
Прекращение деления
в ответ на супрессорный
сигнал

опухоль

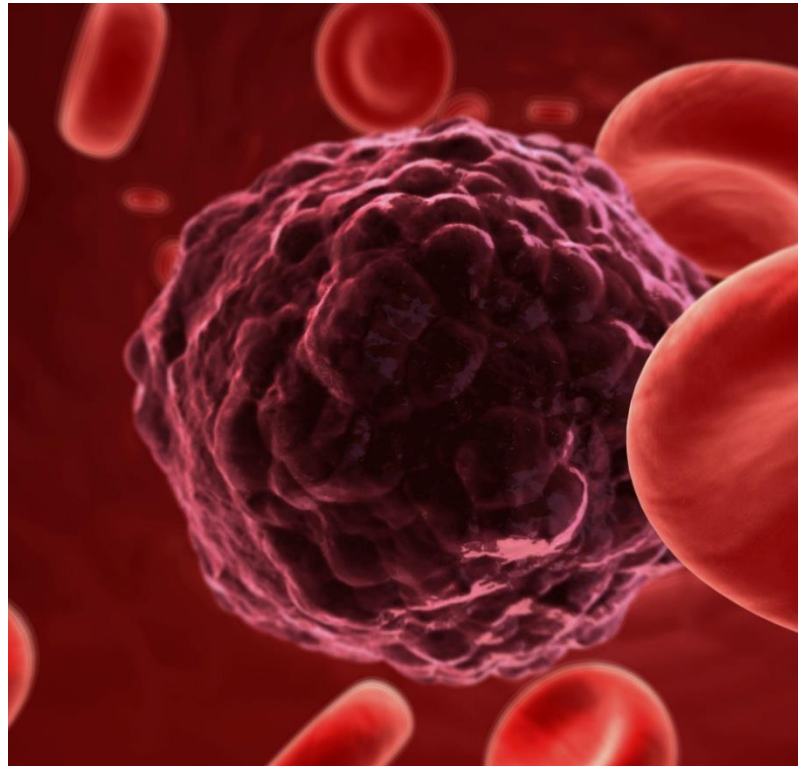


Клетка не отвечает на
супрессорный сигнал,
продолжение деления

Гены-супрессоры опухолей

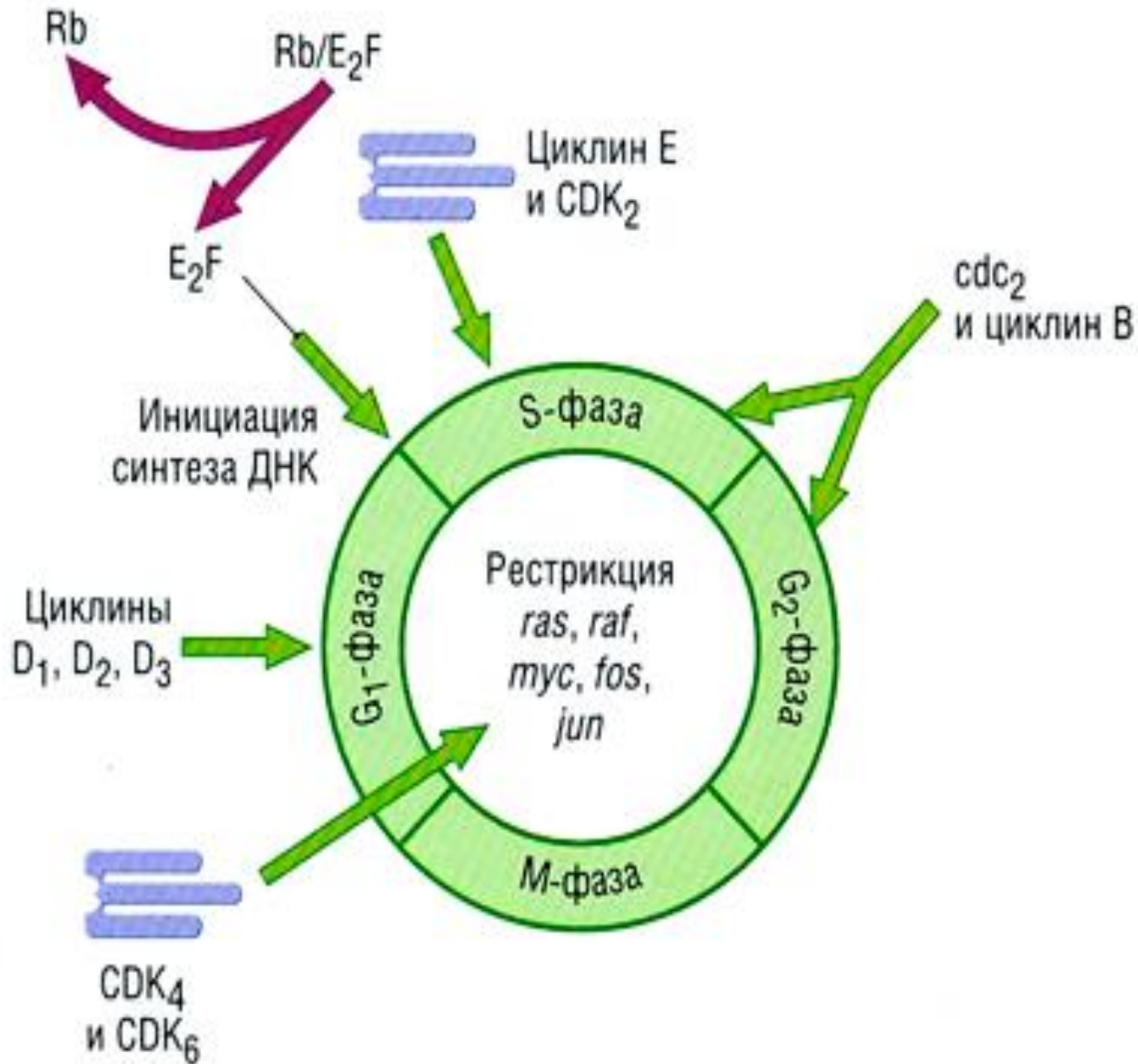


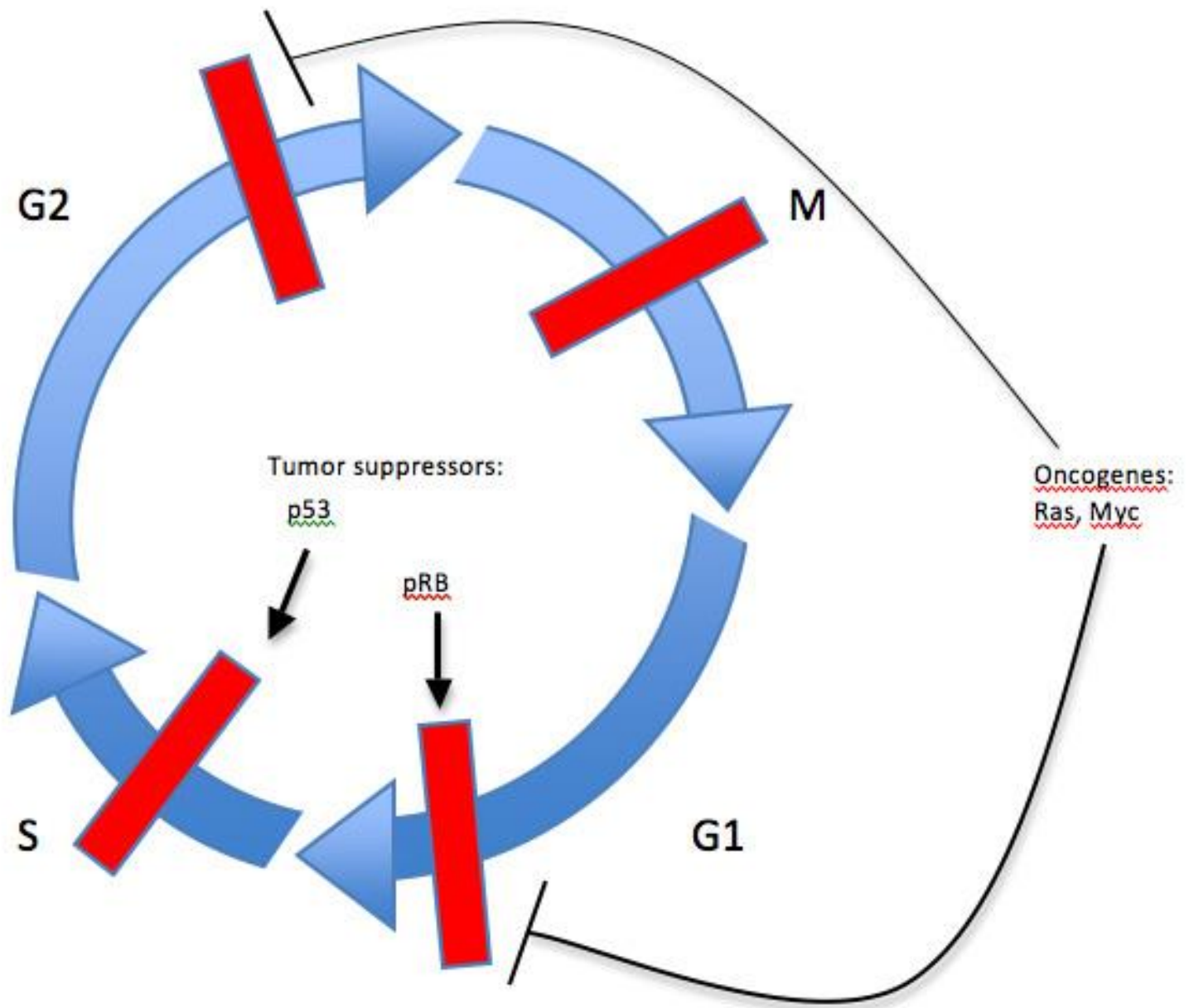
В развитии опухоли ключевую роль играют факторы роста, нарушения их рецепторов и сигнальных путей

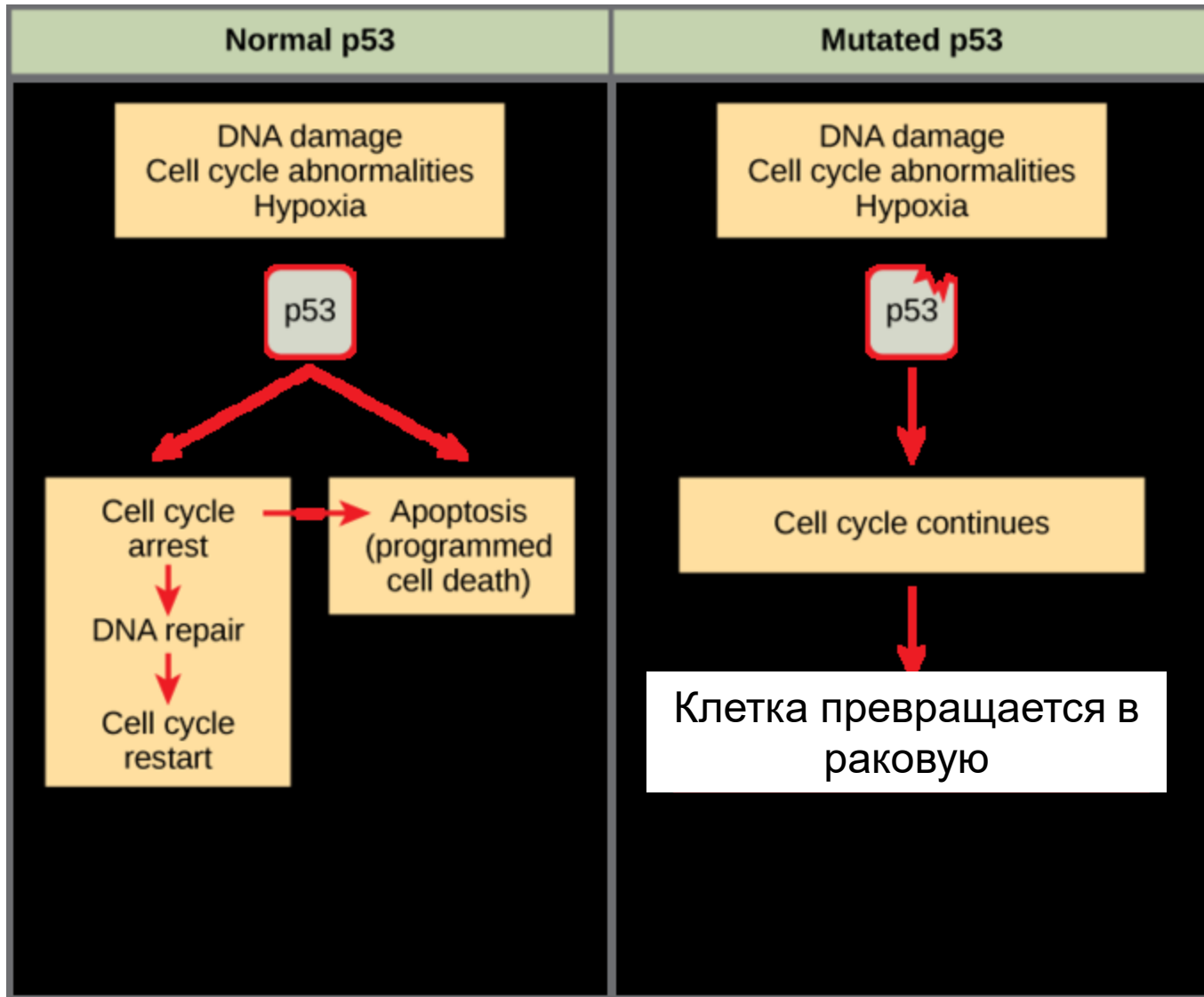


Для опухолевых клеток характерны нарушения клеточного цикла

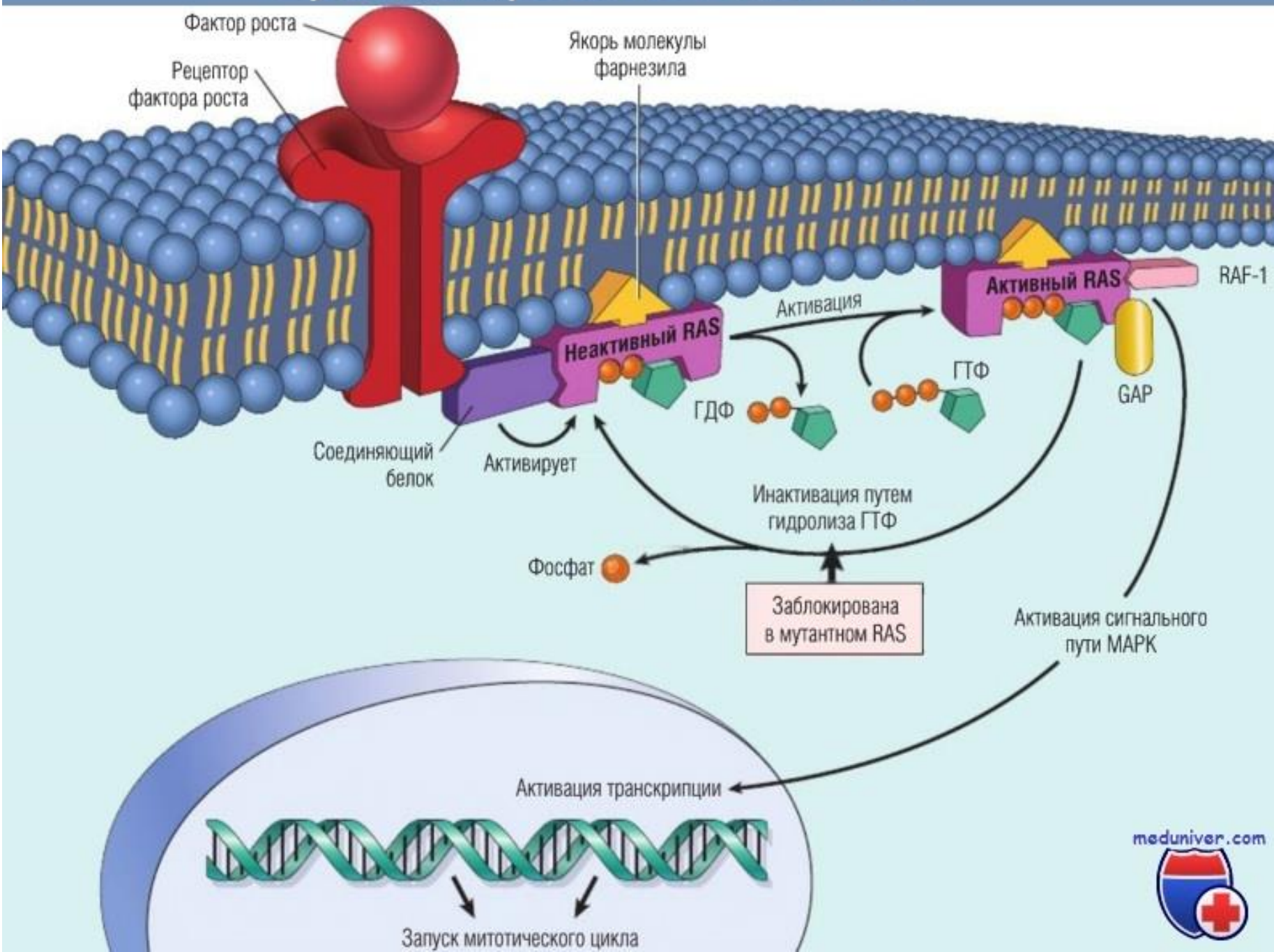
Регуляция клеточного цикла



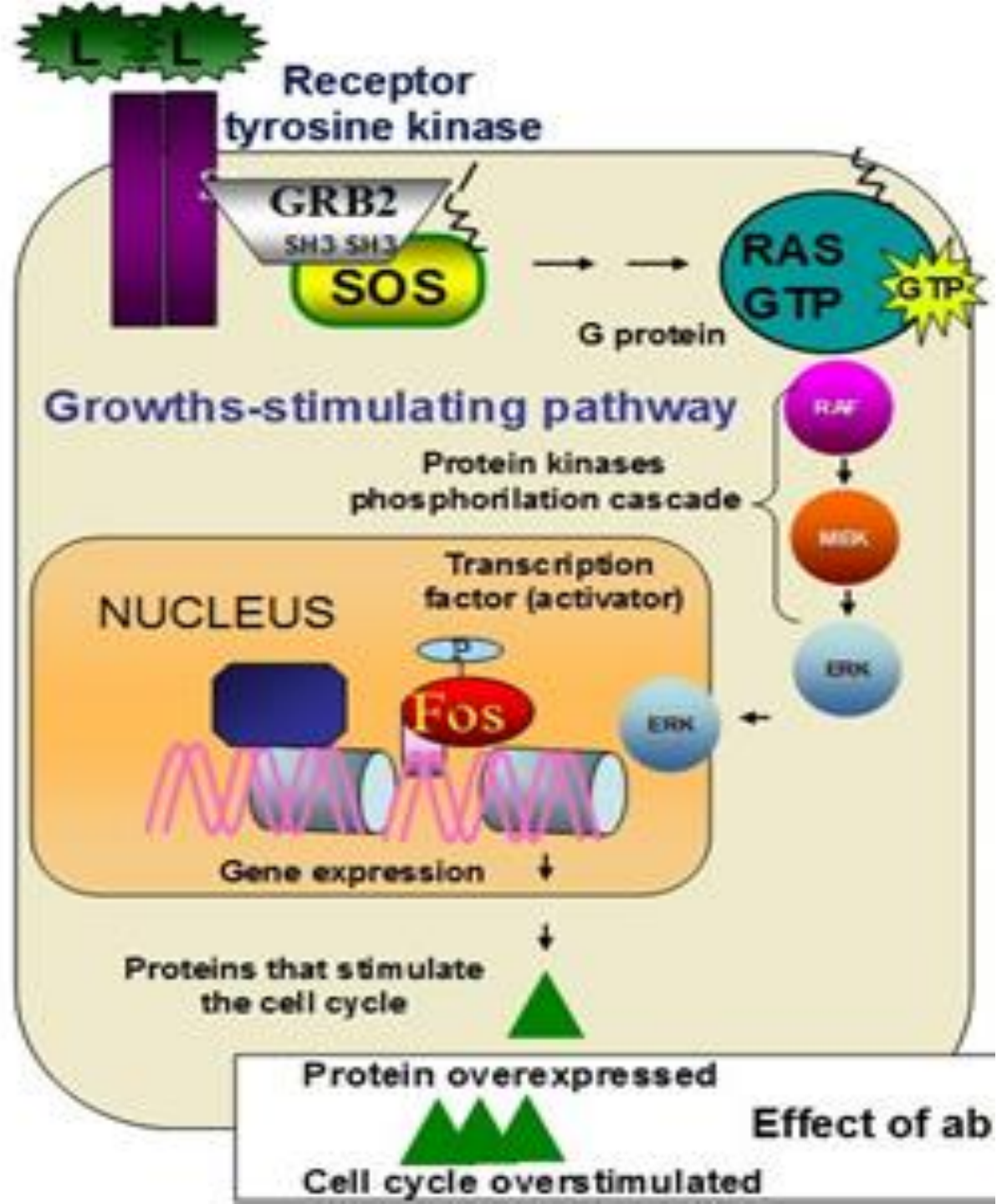




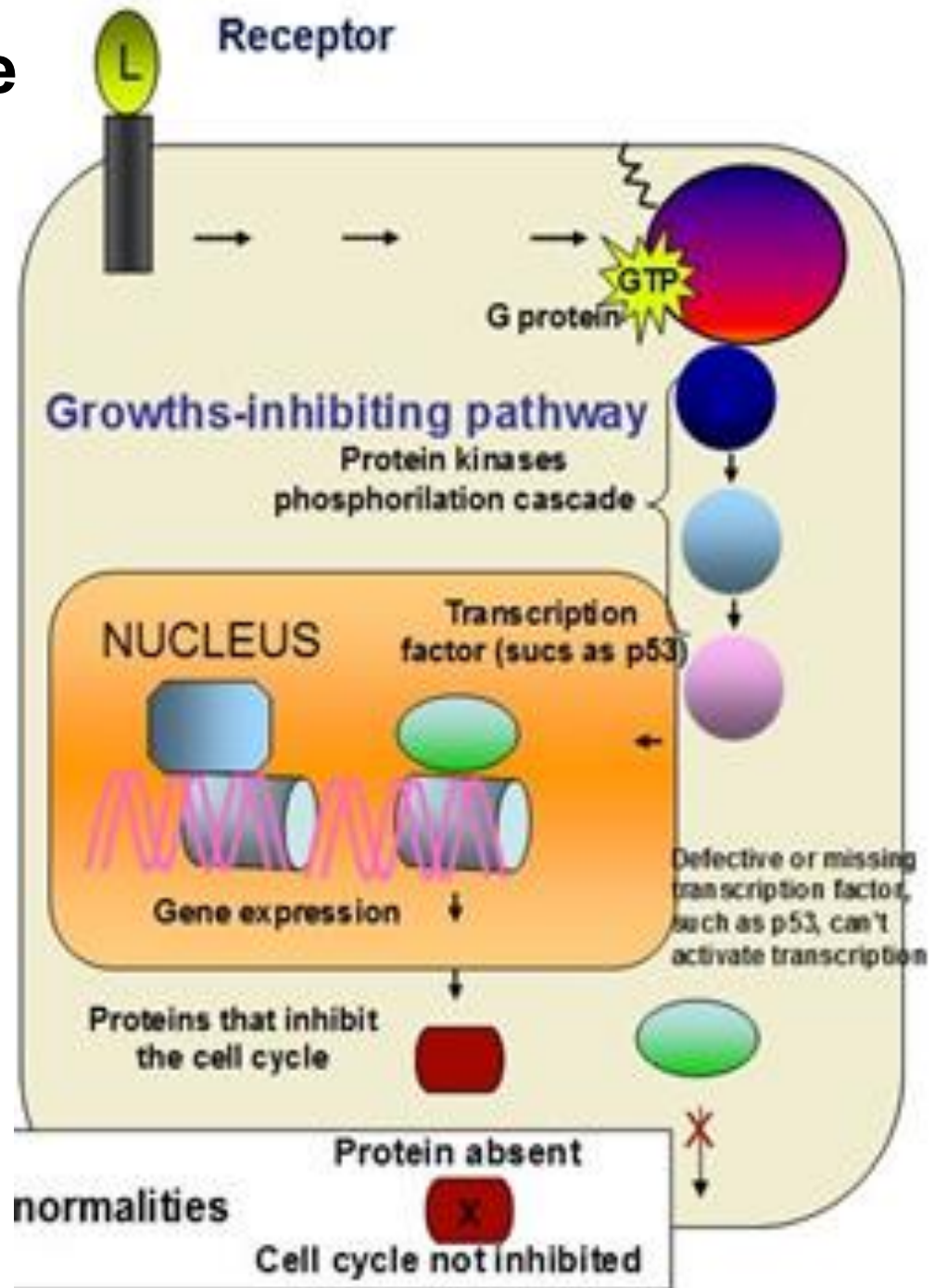
Функционирование генов RAS



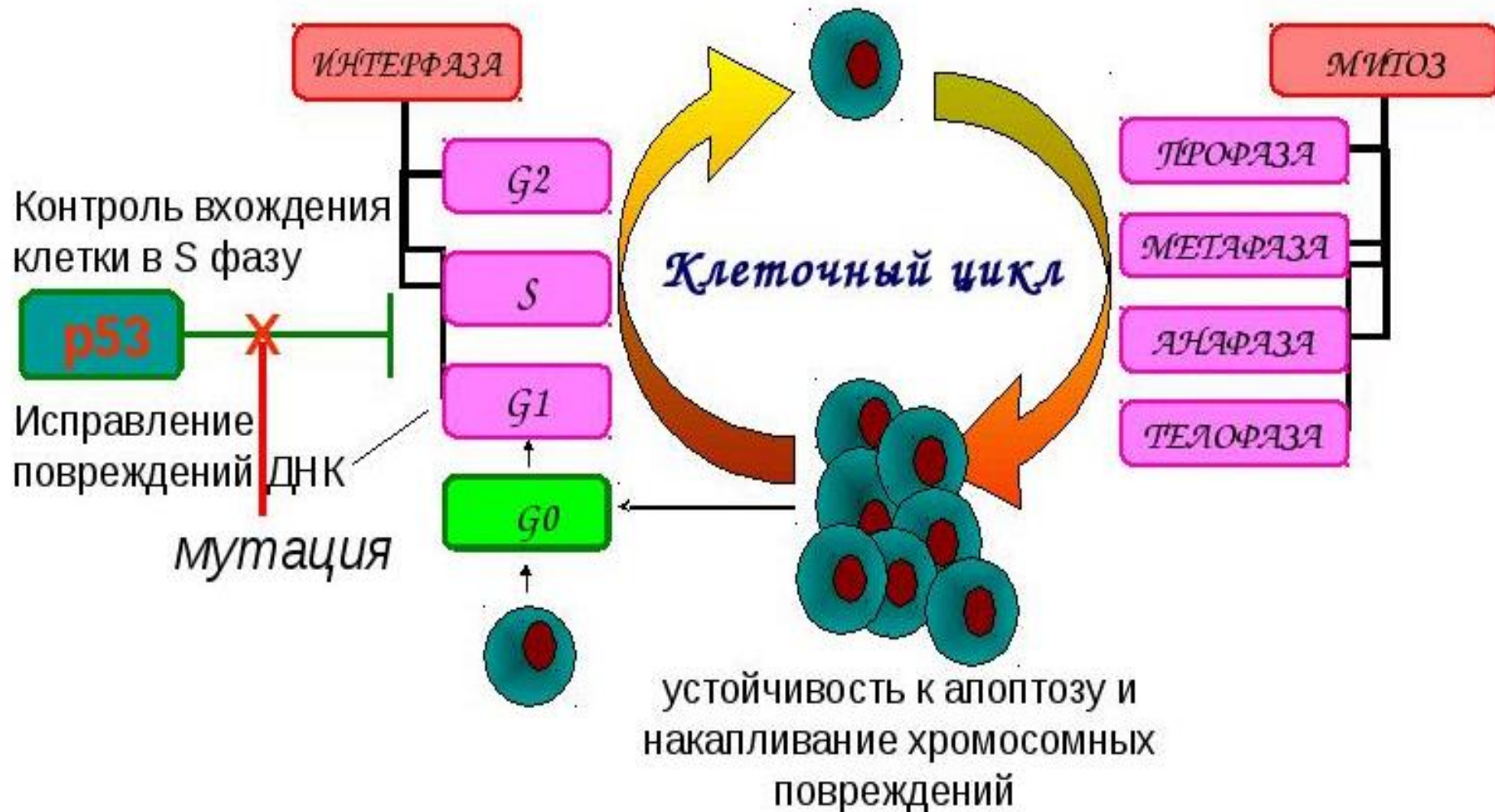
Стимуляция роста



Ингибирование роста



Третья мишень онкогенных мутаций – гены, контролирурующие апоптоз



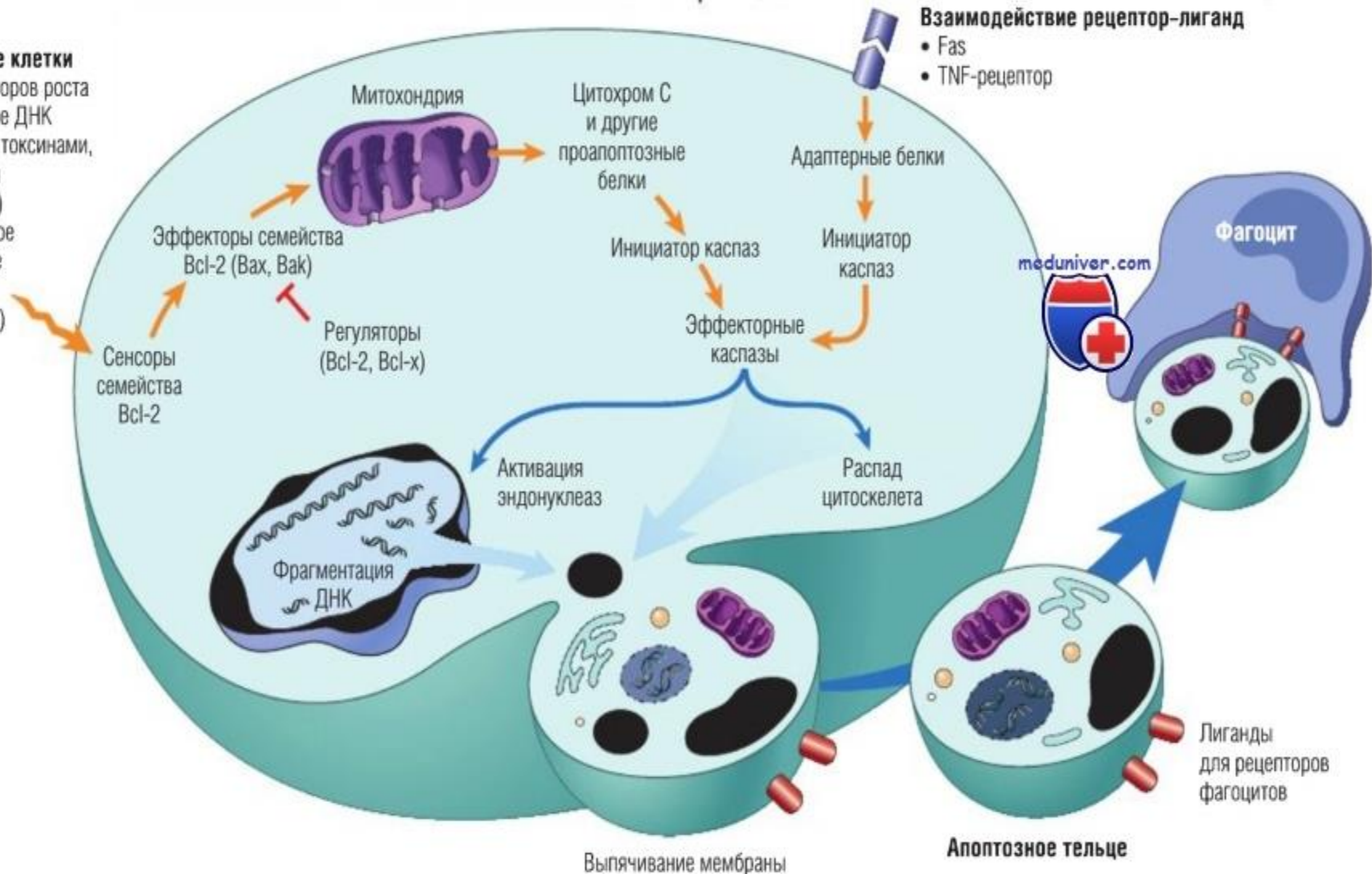
Опухолевые клетки избегают апоптоза, что позволяет продлить их пролиферативную активность

ВНУТРЕННИЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА (МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ)

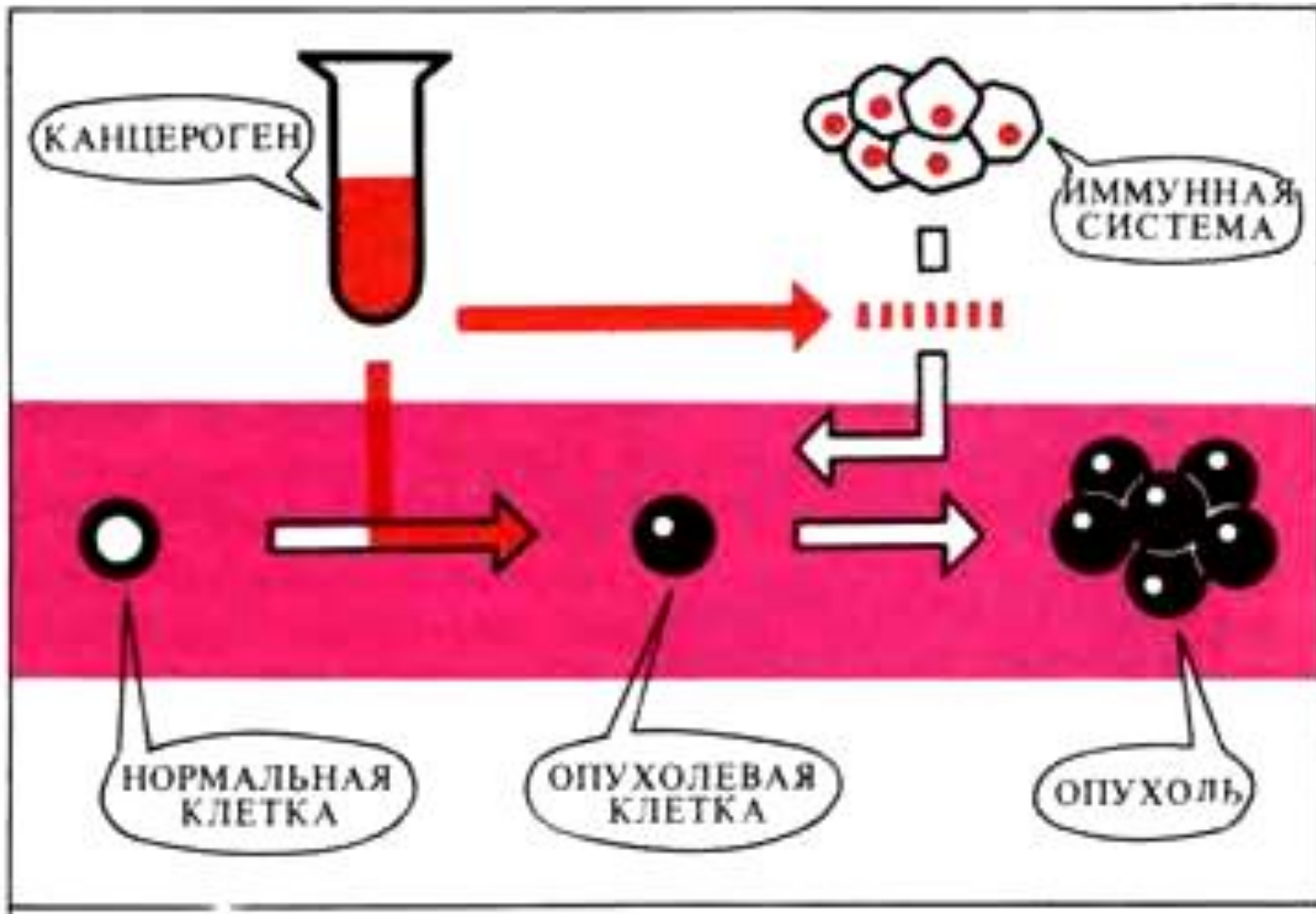
ВНЕШНИЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА (ИНИЦИИРОВАННЫЙ РЕЦЕПТОРОМ СМЕРТИ)

Повреждение клетки

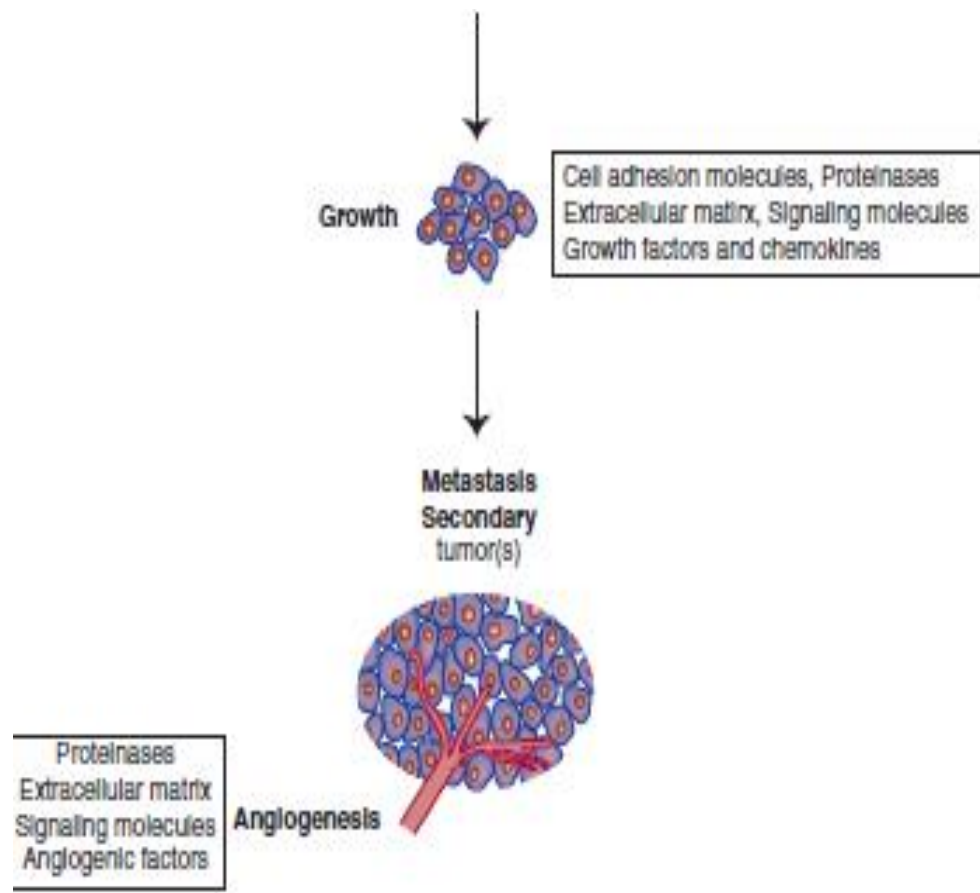
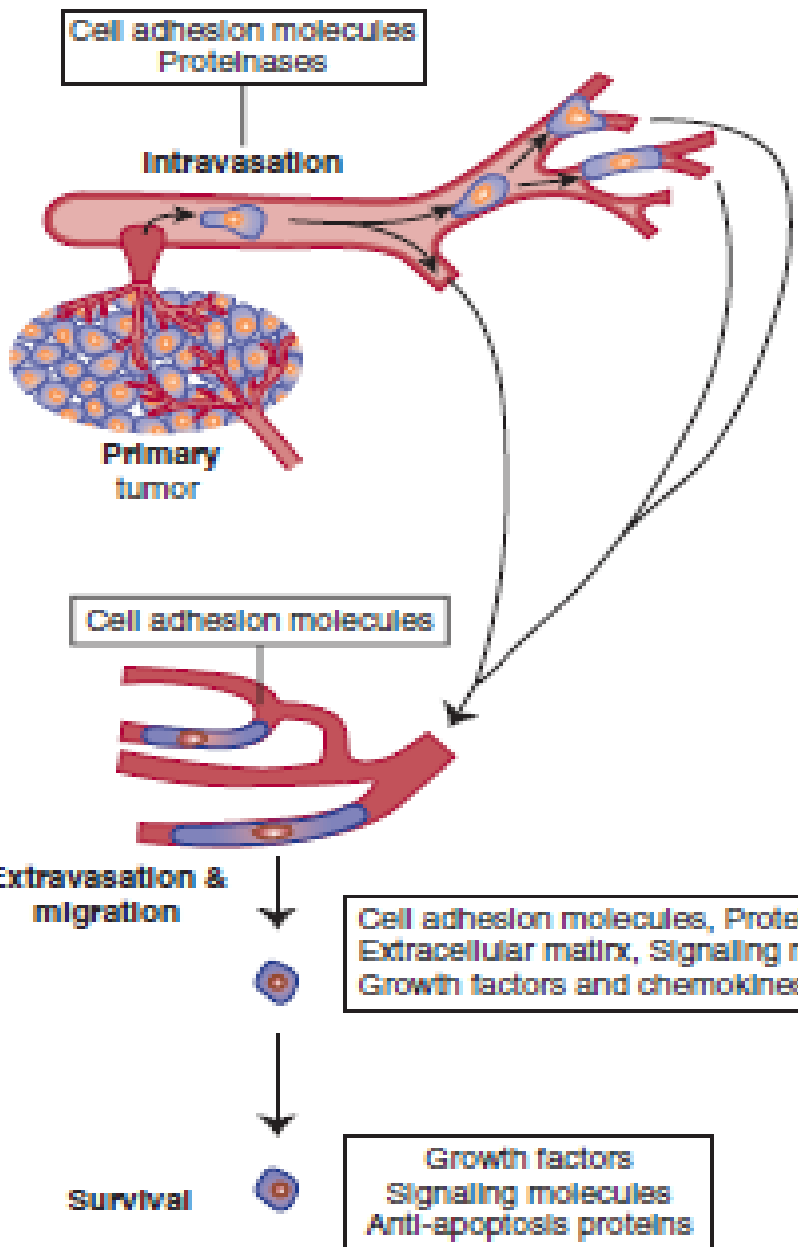
- Потеря факторов роста
- Повреждение ДНК (радиацией, токсинами, свободными радикалами)
- Неправильное свертывание белков (ЭПР-стресс)

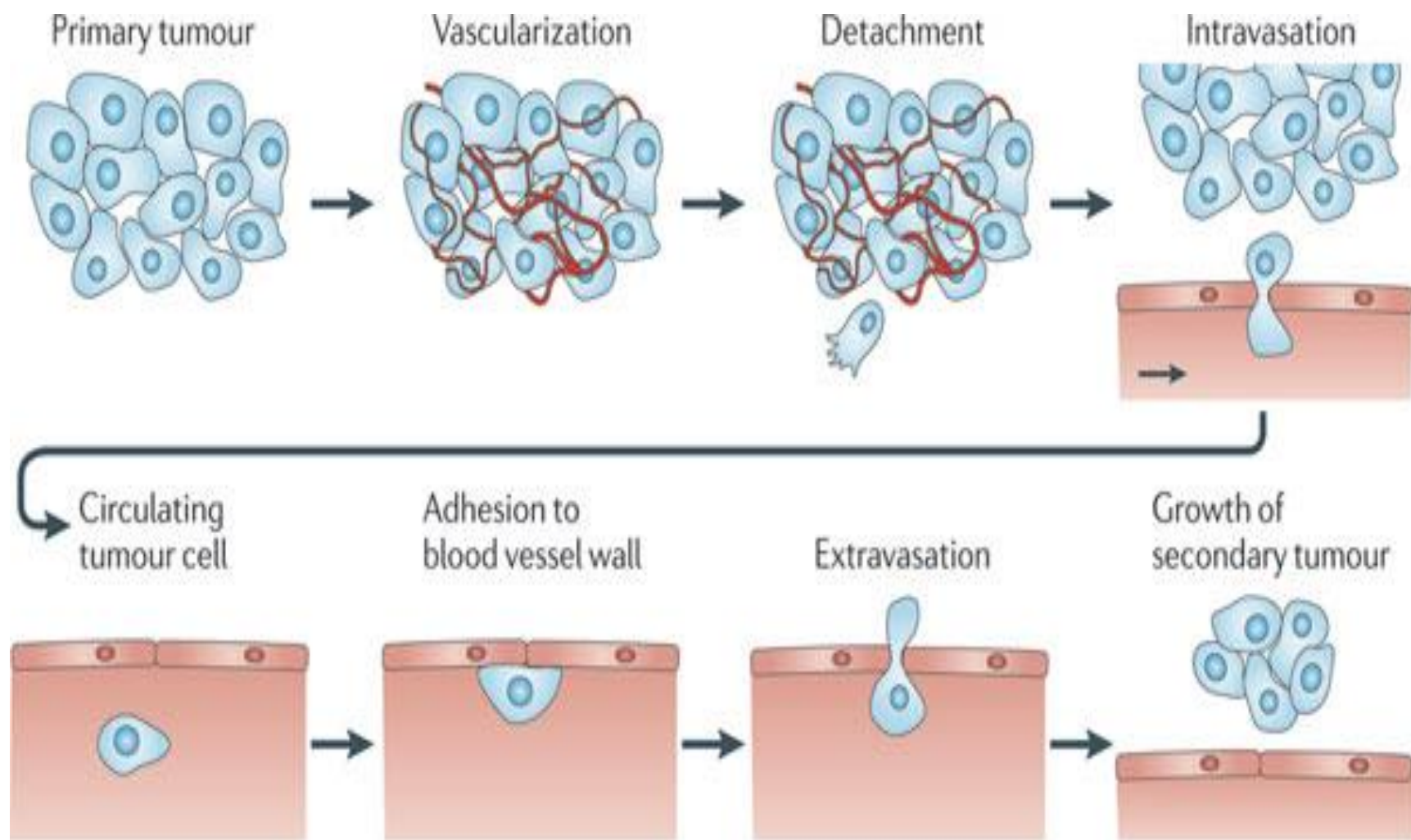


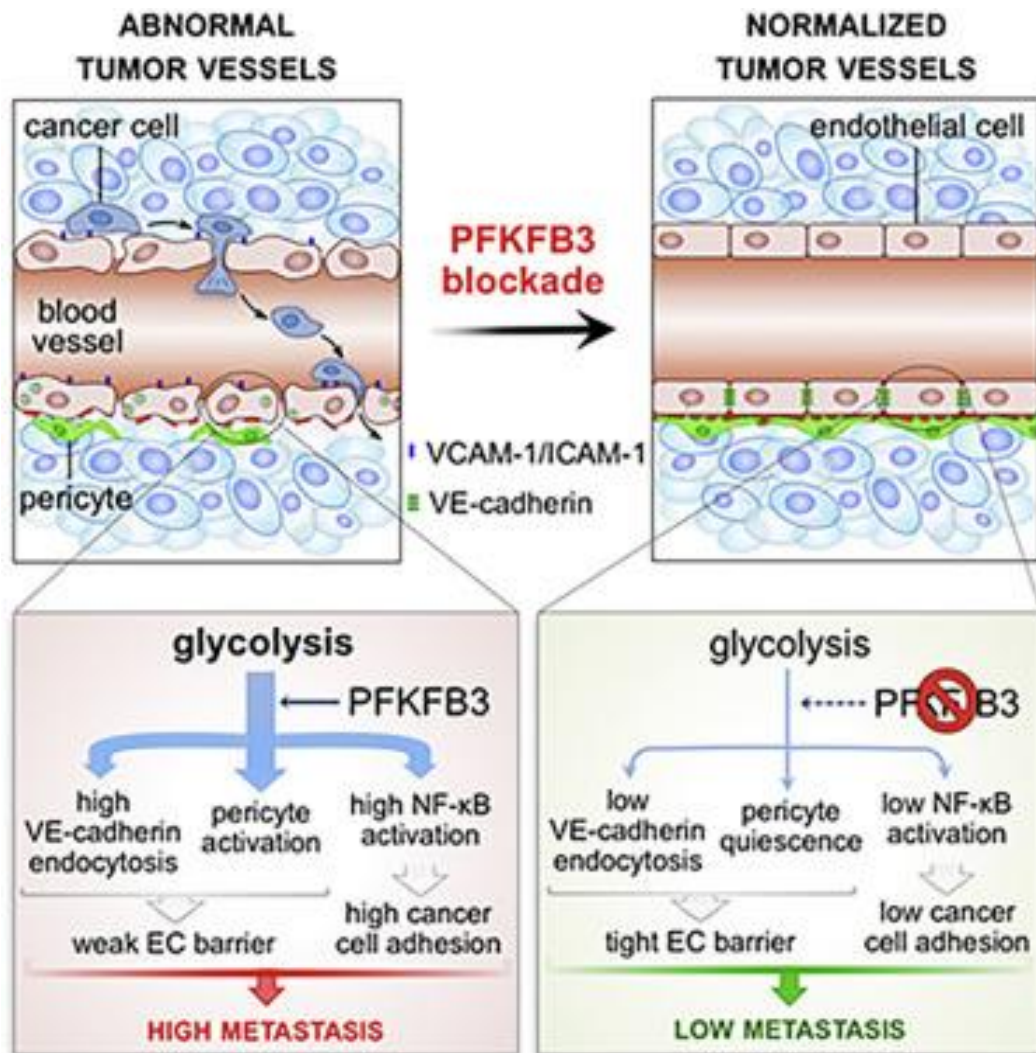
Канцерогенез и иммунодепрессия



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

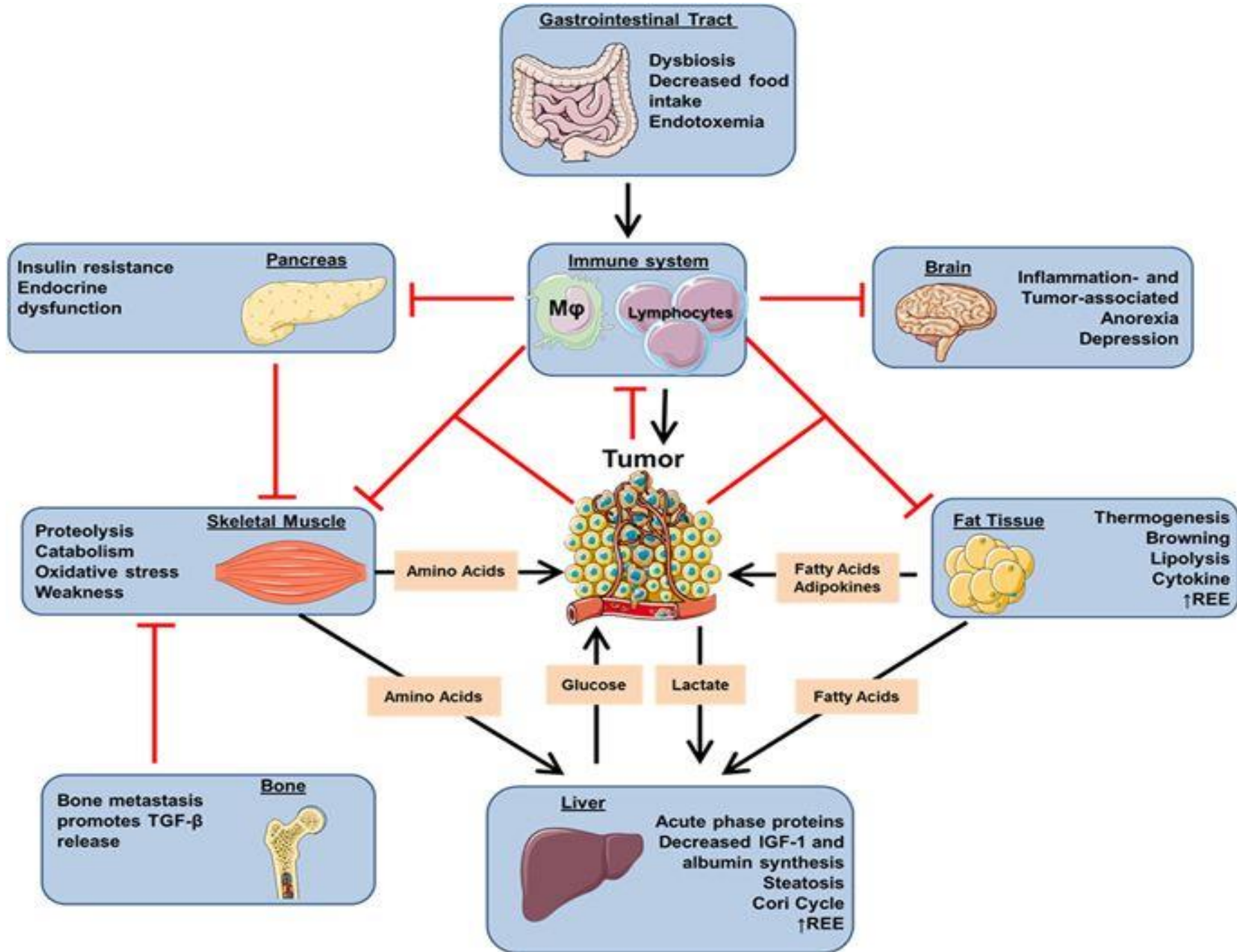
Распад гликогена и глюконеогенез в печени

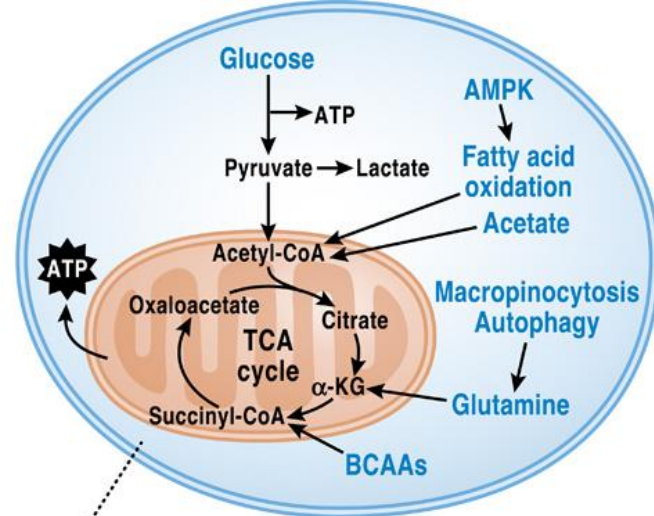
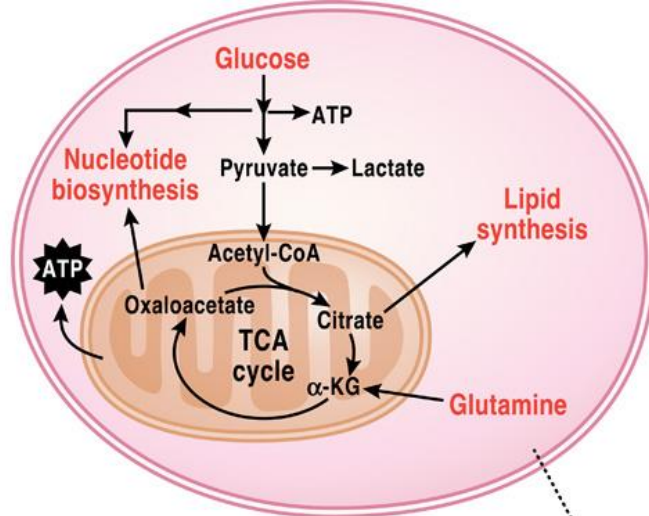
Распад белка в органах и тканях

Активация липолиза в жировых депо

Иммунодепрессия

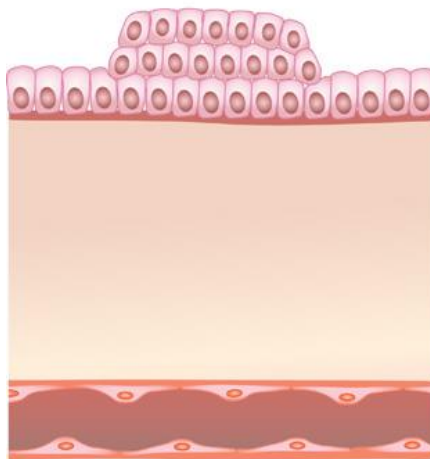
Дистрофические изменения в органах, исхудание



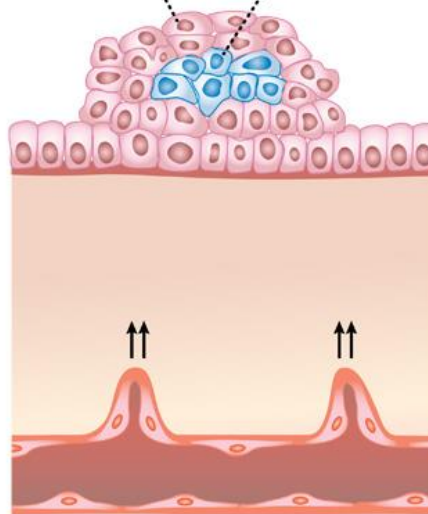


Cell metabolism in nutrient-replete conditions

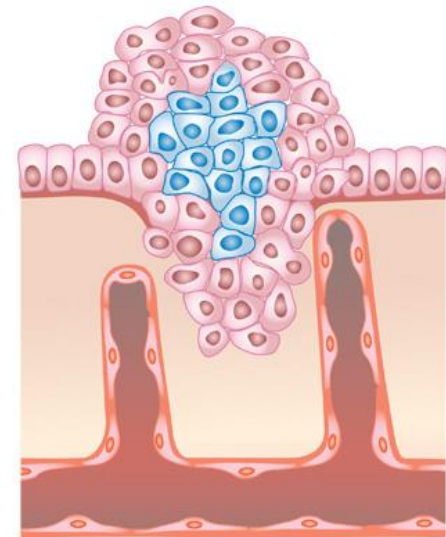
Cell metabolism in nutrient-deprived conditions



Hyperplasia



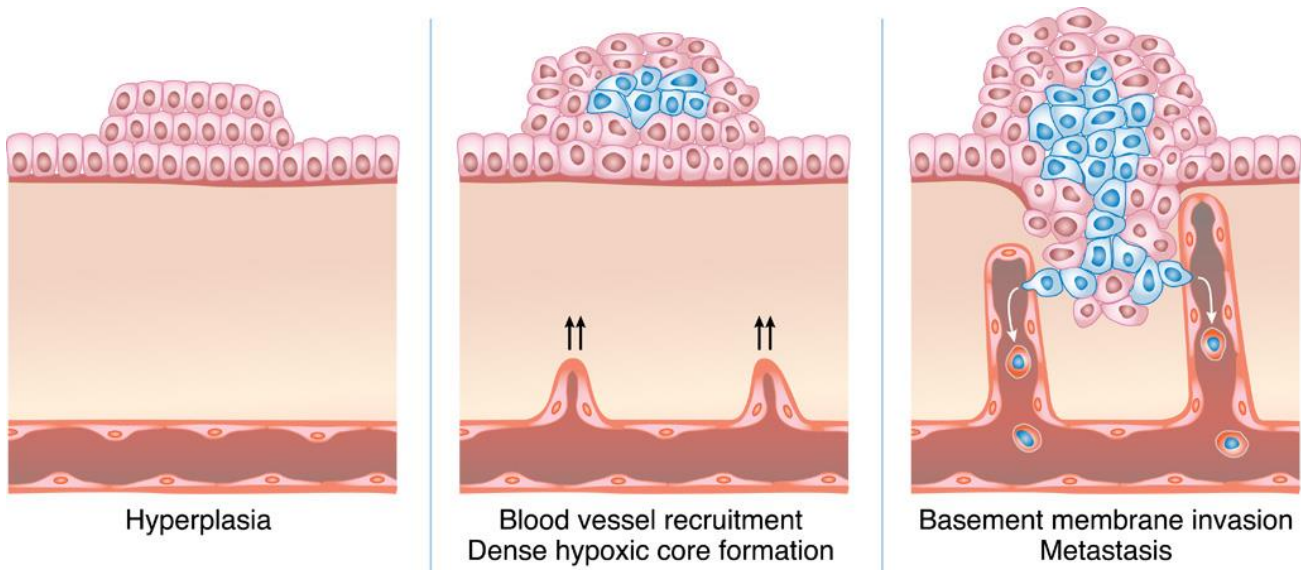
Blood vessel recruitment
Aberrant growth,
with innermost cells hypoxic



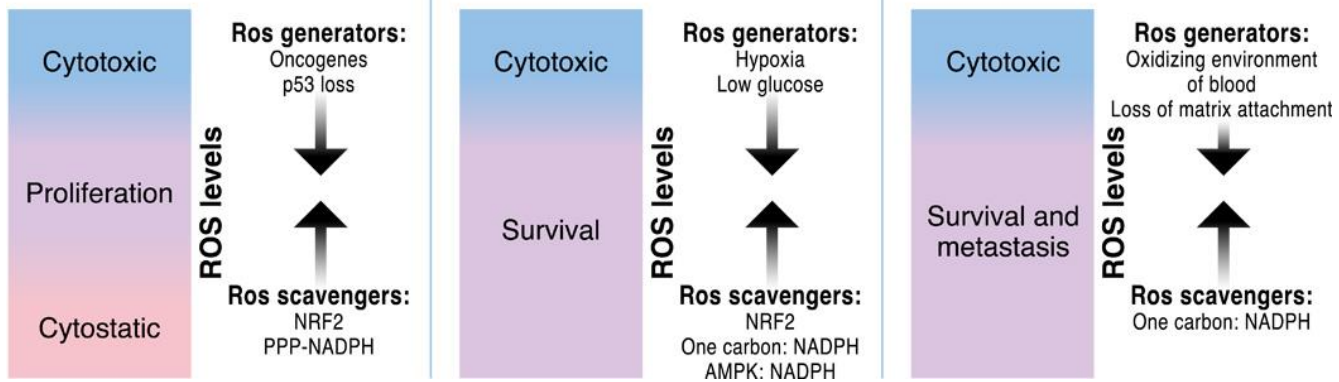
Dense hypoxic core formation
Basement membrane invasion

Solid tumor progression



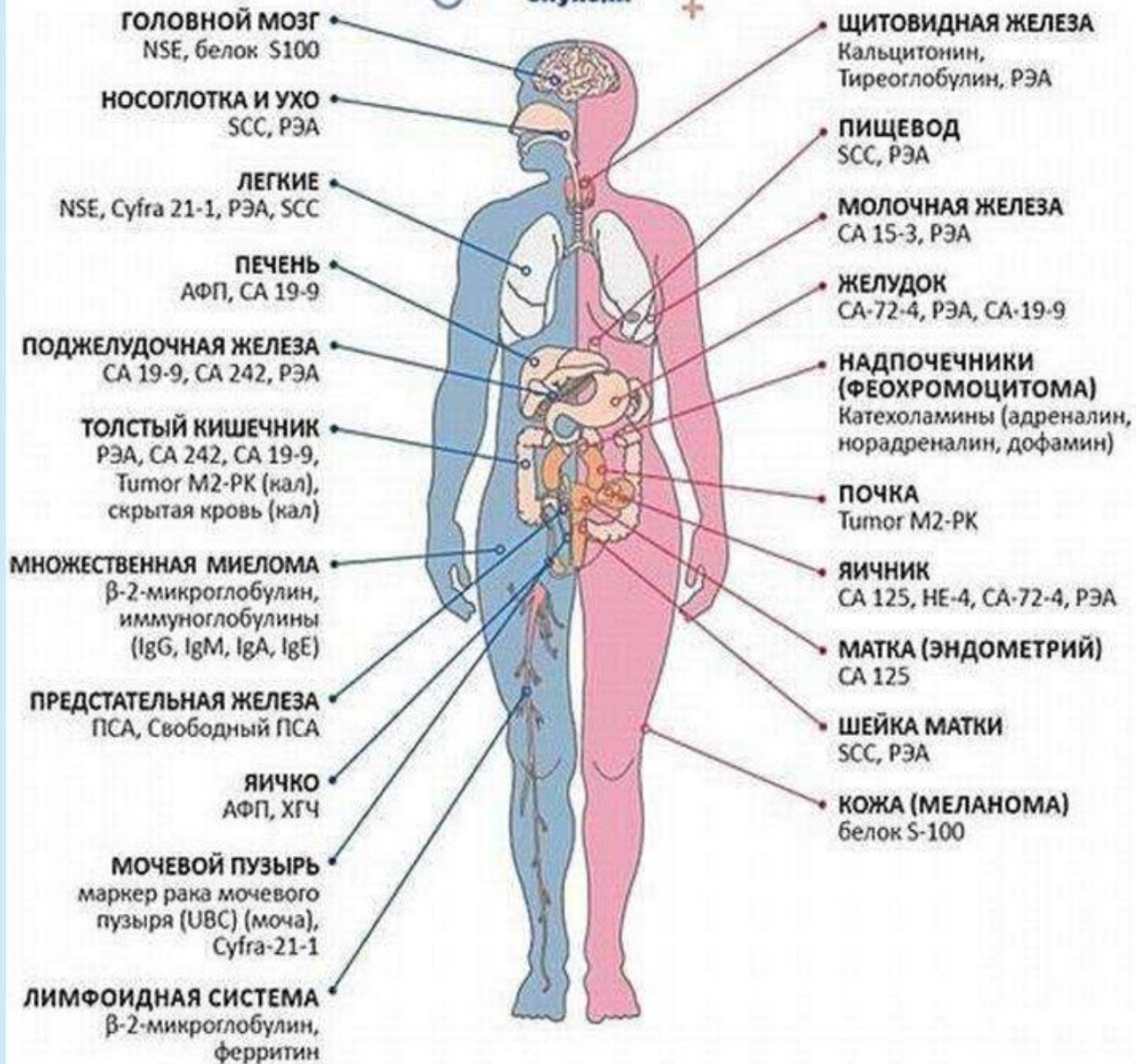


Solid tumor progression



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

