***Лекция по патологической физиологии.***

Тема лекции: канцерогенез ( часть 2).

 ***Классификация онкобелков.***

 Онкобелки классифицируются по локализации на следующие группы: 1. Ядреные, 2. Мембранные, 3. Цитоплазматические белки.

 Стабильная локализация только ядерных онкобелков, а мембранные и цитоплазматические способны меняться: мембранные перемещаются в цитоплазму и наоборот. По функции различают 5 групп онкобелков:

1. Ядерные ДНК-связывающие белки - митогены. Они выполняют функцию стимуляции деления клетки. К этой группе относятся продукты онкогенов myc , myt.

2. Гуанозин трифосфатсвязывающие онкобелки. К этой группе относятся продукты онкогенов семейства ras. Онкобелки гуанозинфосфатсвязывающие способствуют накоплению в клетке циклического гуанозиномонофосфата, что способствует ориентации клетки в сторону опухолевого роста.

3. Тирозинзависимые протеинкиназы. Способствуют фосфорилированию белков по тирозину, увеличивают содержание в клетке фосфотирозинов. Мишенью для онкобелков является винкулин, фибриноген. При действии онкобелка на эти мишени в них увеличивается содержание фосфотирозинов в 6-8 раз. При увеличении фосфотирозинов в этих белках, входящих в состав мембранный, изменяются свойства клеточной мембраны. Прежде всего - свойство адгезивности снижается, нарушается контактное торможение.

4. Гомологи факторов роста и рецепторов факторов роста. Факторы роста образуются вне клетки, переносятся гематогенным путем, взаимодействуют со специфическими рецепторами. Если образуется онкобелок, выполняющий функцию фактора роста - он образуется в самой клетке в результате экспрессии онкогена, затем взаимодействует с рецепторами, приводят к стимуляции роста (механизм аутокринной стимуляции роста). Примером такого онкобелка может служить продукт онкогена sis. Онкобелок Р28sis является не что иное, как тромбоцитарный фактор роста, то есть в нормальных тканях он стимулирует образование тромбоцитов, его мишенями являются клетки предшественники тромбоцитов. В этом случае ген sis слабо экспрессирован, но если происходит экспрессия онкогенов - внутри клеток начинает образовываться тромбоцитарный фактор роста и стимулирует рост клетки.

 Онкобелки могут выполнять функцию рецепторов роста, они также образуются в клетке в результате экспрессии онкогена, локализуются в клеточной мембране, но в отличие от нормального рецептора. Онкобелковый рецептор начинает взаимодействовать с любым фактора роста, теряет специфичность, происходит стимуляция клеточной пролиферации.

5. Видоизмененный мембранные рецепторы ( псевдорецепторы). В этой группе представлены белки, относящиеся к группе тирозинзависимых протеинкиназ, но есть и другие. В псевдорецепторе соединены 2 функции - функция фактора роста и рецептора фактора роста. Для того чтобы белки начали выполнять свою функцию необходима экспрессия протоонкогенов в онкогены.

***Механизм экспрессии протоонкогенов.***

Экспрессия протоонкогенов связан с действием различных канцерогенных фактора - ионизирующего излучения, химических канцерогенов, вирусов. Выделяют 2 типа влияния вирусов:

1. В структуре вируса онкоген как правило не выполняет никакой функции. При внесении вирусного онкогена в клеточный геном происходит его активация ( активирует онкоген сам механизм встраивания), происходит синтез онкобелка.

2. Вирус может нести в клетку не онкоген, а ген-промотор. Промотором называют фактор , который не обладает канцерогенным действием, но при определенных условиях он может этот процесс усиливать. При этом промотор должен встраивать вблизи клеточного протоонкогена.

 Химические и физические канцерогенные факторы стимулируют мутационный механизм экспрессии онкогенов. В основе мутационного механизма лежат соматические мутации, то есть мутации возникающие в тканях, органах, не передающиеся по наследству. По своему характеру они могут быть как хромосомными, так и генными. К хромосомным мутациям относятся хромосомные аберрации, делеции, транслокации, инверсии - все варианты, когда возникает разрыв хромосомы, что приводит к экспрессии онкогенов в месте разрыва так как происходит освобождение онкогена от компенсирующего влияния генома. В процессе хромосомных аберраций может выявиться влияние гена-промотора, который может быть перенесен с одной хромосомы на другую, в другой участок хромосомы. При хроническом миелолейкозе с очень большим постоянством в лейкоцитах находят измененную 22 филадельфийскую хромосому. Она характеризуется утратой части плеча. Установлено, что эта мутация является следствием взаимной транслокации 9 и 22 хромосом, причем 9-я хромосома получает избыток материала, а 22-я теряет часть плеча. В процессе взаимной транслокации с 9 на 22 хромосому переносится промотор, который встраивается рядом с онкогеном. Следствием является стимуляция онкогена мус, образуется ДНК-связывающий онкобелок - митоген.

 Точечные мутации также могут приводить к экспрессии онкогенов, причем для некоторых онкогенов типичный именно точечные мутации ( онкогены семейства ras). Возможно мутация в самом онкогена или в гене регулятора с изменением в репрессоре, который регулирует активность онкогена, и происходит активация онкогена. Следующий механизм экспрессии онкогенов связан с действием транспозонов. Транспозоны это двигающиеся, блуждающие или прыгающие гены. Они передвигаются вдоль ДНК и могут встраиваться в любой участок. Их физиологическая функция - усиление активности того или иного гена. Транспозоны могут выполнять функцию и экспрессии онкогенов, выполняя функцию промоторов. Замечено, что в процессе канцерогенеза активность мутационного процесса, активность транспозонов резко возрастает, а механизмы репарации резко снижаются.

 Амплификация - это тоже физиологический механизм регуляции активности генома. Это увеличение копий генов, полученных для усиления активности гена, до 5 , максимум до 10 копий. В условиях канцерогена число копий онкогенов достигает сотен ( 500-700 и более, это эпигеномный механизм экспрессии онкогенов.

 Еще один эпигеномный механизм - деметилирование ДНК. Под действием химических канцерогенов, активных радикалов идет процесс деметилирования ДНК . деметилированный участок становится активным.

 Для того, что произошло превращение нормальной клетки в опухолевую должна активизироваться группа онкогенов ( от 2 до 6-8 и более онкогенов. Механизмы взаимодействия онкогенов сейчас изучаются. Известно, что взаимная активация онкогенов представляет собой цепную реакцию, то есть продукт одного онкогена активирует новый онкоген и т.д.

 ***Стадии канцерогенеза :***

1. Инициация

2. Трансформация

3. Опухолевая агрессия

 Под действием канцерогенов в клетке происходит активация определенной группы онкогенов. На стадии инициации наблюдается чаще всего экспрессия онкогенов мус и муt ( продукты этих онкогенов относятся к ДНК-связывающим митогенам), стимулируется бесконтрольная пролиферация . нарушение дифференцировки не происходит, функция сохраняется. Это длительная скрытая - латентная фаза. Продолжительность фазы инициации составляет приблизительно 5% от продолжительности жизни вида ( у человека в зависимости от вида опухоли - 5,10,12 лет, иногда значительно короче). На стадии инициации происходит снятие лимита Хейфлика. Для нормальноразвивающейся клетки характерно совершать не более 30-50 митозов, затем деление прекращается и клетка погибает. Вот это ограничение числа митозов и носит название лимит Хейфлика. В опухолевой клетке этого нет, клетка непрерывно, бесконтрольно делится. Клетка в фазе инициации называется иммортальной ( бессмертной) так как она себя непрерывно воспроизводит , фаза инициации называется фазой иммортализации. Клетка в этой фазе может вернуться на пути нормального развития, а может перейти в следующую фазу развития - фазу трансформации.

 Трансформация происходит если на инициированную клетку продолжает воздействовать канцерогенный фактор и происходит экспрессия новой группы онкогенов. В культуре клеток с наибольшим постоянством наблюдается экспрессия характерных для этой фазы онкогенов семейства ras, продукты этих онкогенов связывают гуанозинтрифосфат . на этой фазе происходит также экспрессия онкогена sis. Экспрессия этих онкогенов приводит к окончательной малигнизации клетки - нарушается дифференцировка и пролиферация. Образование единичных опухолевых клеток еще не приводит к опухолевому процессу. Опухолевые клетки обладают свойством чужеродности ( антигены) для организма. Считается я, что опухолевые клетки образуются постоянно, но при достаточном иммунном контроле они уничтожаются. Переход в стадию опухолевой прогрессии зависит от состояния иммунологической реактивности.

 ***Антигенные свойства опухолевой клетки проявляются несколькими механизмами:***

1. антигенное упрощение. Особенно важно качественно изменение гликопротеидов - укорачиваются углеводные цепи.
2. Антигенное усложнение - появление несвойственных компонентов - увеличение фосфотирозинов.
3. Реверсия (возврат к прошлому) - появление эмбриональных белков в составе мембраны опухолевой клетки. Эмбриональные белки - альфа-кетопротеин и др.
4. Дивергенция.

 Появляются в тканях антигенные компоненты, несвойственные данной ткани. Дивергенция - это как бы обмен антигенными фрагментами. Таким образом нет абсолютно чужеродного антигена, все антигены представляют собой модификации собственной ткани организма, это слабые мозаичные антигены.

 ***Существует несколько уровней защиты против опухолевого антигена:***

1. функция естественных киллеров ( натуральные киллеры) - они создают основную противоопухолевую защиту. Они узнают опухолевую клетку по негативной информации - отсутствию длинных гликопротеидов и т.п. происходит контакт киллера с опухолевой клеткой и ее уничтожение.
2. Сенсибилизированные Т-киллеры также уничтожают чужеродные клетки. Роль гуморального иммунитета спорная. Считается что комплекс антител на поверхности опухолевых клеток препятствует проявлению киллерного эффекта.

 Показано что при иммунодефицитах риск развития опухолей увеличивается в 1000 раз, а иногда в 10000 раз, а также при длительном применении иммунодепресантов, глиюокортикоидов.

 Этап опухолевой прогрессии характеризуется уже клиническими проявлениями - увеличивается масса опухоли, наблюдается инфильтративный рост, метастизирование, и заканчивается раковой кахексией.

 Процесс развития сосудов, в опухоли контролируется онкобелком ангиогенином ( сейчас пытаются применять для лечения опухоли блокаторы этого белка).

 Постоянным признаком опухолевого роста является увеличение количества Т-супрессоров по отношению и Т-хелперам ( непонятно , первичный это механизм или вторичный).

 Известно, что опухоли способный к обратному развитию. У ящериц , тритонов в зоне активной регенерации (хвост) часто образуются опухоли, которые способны сами рассасываться. Описаны случаи рассасывания опухолей у человека, но механизм этого явления пока не изучен.