Лекция по патологической физиологии

тема Канцерогенез.

Канцерогенез - это процесс развития опухолей любого типа. Последняя стадия опухолевого роста, с видимыми проявлениями , манифестация получил название малигнизации ( озлакочествление). Общие признаки малигнизации:

1. Клетка приобретает способность к бесконтрольному , безудержному размножению, делению

2. Гиперплазия параллельно с бесконтрольным делением клеток, наблюдается нарушение дифференцировки, остается незрелой, молодой ( это свойство называется анаплазией).

3. Автономность ( независимый от организма), от контролирующей, регулирующей процессы жизнедеятельности стимулов. Чем быстрее растет опухоль, тем как правило менее дифференцированны клетки и больше выражена автономность опухоли.

4. Доброкачественная опухоль характеризуется нарушением пролиферации, нет нарушения дифференцировки, при росте доброкачественной опухоли клетки просто увеличиваются в количестве, раздвигая или сдавливая окружающие ткани. А для злокачественных опухолей характерен так называемый инфильтративный рост, опухолевые клетки прорастают ( как клетки рака) разрушая окружающие ткани.

5. Способность к метастазированию. Метастазы - это клетки которые могут гематогенным, лимфогенным путем разноситься по всему организму и образовывать очаги опухолевого процесса. Метастазы - это признак злокачественной опухоли.

6. Опухолевая ткань оказывает на организм в целом негативное влияние : интоксикация, вызванная продуктами метаболизма опухоли, распада опухоли. Кроме того опухоль лишает организм необходимых питательных веществ, энергетических субстратов, пластических компонентов. Совокупность этих факторов называется раковой кахексией ( истощение всех систем жизнеобеспечения). Опухолевый процесс характеризуется патологической пролиферацией ( бесконтрольным делением клеток), нарушением дифференцировки клеток и атипизмом морфологическим, биохимическим и функциональным.

Атипизм опухолевых клеток характеризуется как возврат к прошлому то есть переходом на более древние, более простые пути метаболизма . существует множество признаков, отличающих нормальные клетки от опухолевых:

1. Морфологический атипизм. Главным является изменение клеточной мембраны:



У опухолевых клеток уменьшается площадь поверхности соприкосновения, уменьшается количество нексусов - контактов, обеспечивающих адгезивность клеточных мембран, меняется состав мембранных гликопротеидов - укорачиваются углеводные цепи. В клетке начинают синтезироваться , несвойственные зрелым клеткам эмбриональные белки, повышается количество фосфотирозинов. Все это приводит и к нарушению свойств контактного торможения, повышается лабильность, текучесть мембраны. В норме клетки, вступая в контакт друг с другом прекращают деление ( имеет место саморегуляция процесса деления). В опухолевых клетках отсутствие контактного торможения приводит к безудержной пролиферации.

Биохимический атипизм. Атипизм энергетического обмена проявляется в преобладании гликолиза - более древнего пути метаболизма. В опухолевых клетках наблюдается отрицательный эффект Пастера то есть интенсивный анаэробный гликолиз при смене анаэробных условиях на аэробные не снижается, а сохраняется ( усиление гликолиза в опухолевых клетках обуславливает их высокую выживаемость в условиях гипоксии). Опухоль активно поглощает питательные вещества. Наблюдается феномен субстратных ловушек, который заключается в повышении сродства фермента к субстрату ( глюкозе), в опухолевых клетках в 1000 раз повышается активность гексокиназ. Клетки опухоли являются также ловушкой для белка что также приводит к кахексии.

Преобладание гликолиза приводит к повышению концентрации молочной кислоты в клетках опухоли, характерен ацидоз, приводящий к нарушению жизнедеятельности самой клетки ( зона некроза расположена обычно в центре опухоли).

Атипизм регуляции роста и дифференцировки опухолевых клеток. Процессы роста , дифференцировки деления в норме находятся под контролем центральной эндокринной регуляции, которая осуществляется соматотропным гормоном, гормонами щитовидной железы, инсулином. Кроме этих общих факторов , в каждой ткани существуют свои факторы роста и дифференцировки ( фактор роста эпидермиса, тромбоцитарный фактор, интерлейкин). Индукция роста и дифференцировки начинается с взаимодействия фактора роста с рецептором фактора роста на клеточной мембране ( в опухолевой клетке этот этап может быть нарушен). На следующем этапе образуются вторичные посредники - циклический аденозин и гуанозинмонофосфат, причем для нормального роста и дифференцировки характерно преобладание циклического аденозинмонофосфата ( цАМФ). Образование циклического гуанозинмонофосфата сочетается с усилением пролиферации. В опухолевых клетках это типичный признак. На следующем этапе образуются активные протеинкиназы, функция которых фосфорилирование клеточных белков. В норме протеинкиназы фосфорилируют белки по серину, треонину, гистидину. В опухолевой ткани протеинкиназы тирозинзависимые, то есть фосфорилирование белков идет по тирозину. Стимуляция пролиферации связана с образованием белков, фосфорилированных по тирозину.

Регуляция роста и дифференцировки опухолевой клетки связана также с кальций-зависимой протеинкиназой. В норме кальций-зависимая протеинкиназа выполняет функцию модулятора, на уравновешивает процессы роста и дифференцировки. Для опухолевой клетки всегда характерна гиперреактивность кальцийзависимой протеинкиназы, при этом она выполняет роль индуктора пролиферации, она стимулирует образование фосфотирозина и усиливает бесконтрольное размножение клеток.

Теории развития опухолевого процесса.

В 1755 году английские ученые опубликовали исследование “О раке кожи мошонки у трубочистов”. Рак в этой работе рассматривался как профессиональное заболевание, которым страдали трубочисты в возрасте 30-35 лет ( до сих пор остается непонятным вопрос о локализации опухоли именно в мошонке).трубочисты очищая дымоходы втирали себе в кожу сажу и через 10-15 лет заболевали раком кожи. Объяснение механизмов развития этой формы рака послужило началом новой эры в исследовании опухолевого процесса. Было выяснено 2 основных фактора вызывающих развитие рака - постоянное раздражение, повреждение; действие определенных веществ ( сажи), которые были названы канцерогенами. Сейчас известно множество канцерогенных веществ. Эта модель заболевания была воспроизведена японскими учеными которые в течение года втирали в ухо кролика сажу и получили сначала доброкачественную (папиллому), а затем и злокачественную опухоль.

Канцерогенные вещества, которые находятся во внешней среде называются экзогенными канцерогенами: бензпирены, фенантрены, полициклические углеводороды, аминоазосоединения, анилиновые красители, ароматические соединения, асбест, боевые отравляющие вещества и многие др. Существует группа эндогенных канцерогенов - это вещества которые в организме выполняют определенную полезную функцию, но при определенных условиях способны вызывать рак. Это стероидные гормоны ( особенно эстрагены ), холестерин, витамин Д, продукты превращения триптофана. Рак был даже получен при введении таких веществ как глюкоза, дистиллированная вода при определенных условиях. Опухолевые процессы относятся к группе полиэтилогических заболеваний, то есть нет одного основного фактора, который бы способствовал развитию опухоли. Оно происходит при сочетании множественных условия и факторов, имеет значение наследственная предрасположенность или естественная резистентность. Выведены линии животных - нуллеров, никогда не заболевающих раком.

Действие канцерогенных веществ очень часто сочетается с действием физических факторов - механическим раздражением, температурным факторов ( в Индии рак кожи у носильщиков чанов с горячим углем, у северных народов наблюдается более высокая частота заболеваемости раком пищевода в связи с употреблением очень горячей пищи: горячей рыбы. У курильщиков способствуют развитию рака легких следующие факторы - высокая температура, которая создается при курении, хронические бронхиты - вызывающие активную пролиферацию, и в табаке содержатся метилхолантрены - сильные канцерогены. У моряков профессиональным заболеванием является рак кожи лица ( воздействие ветра, воды, ультрафиолетового излучения солнца), у рентгенологов повышена частота лейкозов.

Третья этиологическая группа - вирусы. Одним из основных подтверждений вирусной теории возникновения рака является прививка неклеточного фильтрата больного опухолью животного здоровому. Неклеточный фильтрат содержал вирус и здоровое животное заболевало. От больных кур перевивали здоровым курам лейкоз, удалось вызвать лейкоз почти у 100% кур. Описано свыше 20% различных вирусов, которые способны вызывать почти у всех экспериментальных животных различные формы опухолевого процесса. Была открыта передача вирусов, вызывающих рак, через молоко. Потомство низкораковых мышей подсаживали к высокораковой самке.(мыши принадлежали к низкораковым и высокораковым линиям. Низораковые линии не давали спонтанного заболевания раком, высокораковые почти в 100% случаев заболевали раком.). так был открыт фактор молока вирусной природы, был открыт вирус вызывающий заболевание и у человека - вирус Эпштейна-Барра ( вызываем лимфому).

Итак сформулированы 3 основных теории канцерогенеза, соответствующие трем основным этиологическим группам:

1. канцерогенные вещества
2. физические факторы
3. биологические факторы - вирусы.

Основные теории объясняющие патогенез рака это:

1. мутационная теория канцерогенез, которая объясняет развитие опухолевого процесса как следствие мутации. Канцерогенные вещества, излучения вызывают мутационный процесс - изменяется геном, изменяется структура клеток, идет малигнизация.
2. Эпигеномная теория канцерогенез. Наследственные структуры не изменены, нарушается функция генома. В основе эпигеномного механизма лежит дерепрессия в норме неактивных генов и депрессия активных генов. Основой опухолевого процесса по этой теории является дерепрессия древних генов.
3. Вирусная теория. Вирусы длительно могут персистировать в клетках, находясь в латентном состоянии, под действием канцерогенов, физических факторов происходит их активация. Вирус встраивается в клеточный геном, внося дополнительную информацию в клетку, вызывая нарушение генома и нарушение жизнедеятельности клетки.

Все эти теории легли в основу современной концепции онкогенов. Это теория экспрессии онкогенов. Онкогены это гены , которые способствуют развитию опухолевого процесса. Онкогены были открыты в вирусах - вирусные онкогены , и аналогичные им открытые в клетках - клеточные онкогены ( src, myc, sis, ha-ras). Онкогены - это структурные гены кодирующие белки. В норме они неактивны, репрессированы, поэтому их называют протонкогены. При определенных условиях происходит активация или экспрессия онкогенов, синтезируются онкобелки, которые осуществляют процесс превращения нормальной клетки в опухолевую ( малигнизация). Обозначаются онкогены буквой Р, далее идет название гена, скажем ras и цифра - молекулярный вес белка в микродальтонах ( например Pras21).