Реферат на тему :

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ**

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КЛЕТОЧНОГО ДЕЛЕНИЯ**

Основное отличие деления здоровой и опухолевой клетки:

= Деление здоровой клетки регулируется паракринным и эндокринным способом. Клетка подчиняется этим сигналам и делится только в том случае, если организм нуждается в образовании новых клеток данного вида.

= Деление опухолевой клетки регулируется аутокринным способом. Опухолевая клетка сама образует митогенные стимуляторы и сама же делится под их влиянием. Она не отвечает на паракринные и эндокринные стимулы.

Существует 2(два) механизма опухолевой трансформации клеток:

**Активация онкогенов.**

**Инактивация генов-супрессоров.**

**АКТИВАЦИЯ ОНКОГЕНОВ**

**Прежде всего 2 (два) главных понятия: = протоонкогены;**

**= онкогены.**

Протоонкогены – это нормальные, неповрежденные гены, которые контролируют деление здоровой клетки.

К протоонкогенам относятся гены, контролирующие образование и работу:

Ростовых факторов.

Мембранных рецепторов к ростовым факторам, например тирозинкиназных рецепторов.

Ras-белков.

MAP-киназ, участниц МАР-киназного каскада.

Транскрипционных факторов AP-1.

Онкогены – поврежденные протоонкогены. **Процесс повреждения протоонкогена и трансформация его в онкоген называется** активация онкогена**.**

Механизмы активации онкогена.

Включение (вставка) промотора.Промотор – это участок ДНК, с которым связывается РНК-полимераза протоонкогена. Необходимое условие – промотор должен находится в непосредственной близости с протоонкогеном. Отсюда варианты: а) промотор - ДНК-копия онкорнавирусов; б) «прыгающие гены» - участки ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клетки.

Амплификация – увеличение числа протоонкогенов или появление копий протоонкогенов. Протоонкогены в норме обладают небольшой активностью. При увеличении числа или появлении копий их общая активность значительно возрастает и это может привести к опухолевой трансформации клетки.

Транслокация протоонкогенов.Это перемещение протоонкогена в локус с функционирующим промотором.

Мутации протоонкогенов.

Продукция онкогенов. Онкогены образуют свои белки. Эти белки называются «онкобелки».

Синтез онкобелков называется «экспрессия активных клеточных онкогенов».

Онкобелки – в основе своей есть аналоги белков протоонкогенов: ростовых факторов, Ras-белков, МАР-киназ, транскрипционных факторов. Но есть количественные и качественные отличия онкогенов от белков протоонкогенов.

Отличия онкобелков от нормальной продукции протоонкогенов:

Увеличение синтеза онкобелков по сравнению с синтезом белков протоонкогенов.

Онкобелки имеют структурные отличия от белков протоонкогенов.

Механизм действия онкобелков.

Онкобелки соединяются с рецепторами для факторов роста и образуют комплексы, постоянно генерирующие сигналы к делению клетки.

Онкобелки повышают чувствительность рецепторов к факторам роста или понижают чувствительность к ингибиторам роста.

Онкобелки могут сами действовать как факторы роста.

**ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНОВ-СУПРЕССОРОВ**

Гены-супрессоры: **Rb** и **р53.**

Их продукция – соответствующие белки.

Инактивация генов-супрессоров (наследственное или приобретенное) ведет к пропуску в митоз клеток с поврежденной ДНК, размножению и накоплению этих клеток. Это – возможная причина формирования опухоли.

**ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПРИЧИНЫ УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Опухоль – патологическое разрастание, отличающееся от других патологических разрастаний наследственно закрепленной способностью к неограниченному неконтролируемому росту.

**Другие патологические разрастания – гиперплазия, гипертрофия, регенерация после повреждения.**

Причины увеличения количества злокачественных заболеваний среди населения:

Увеличение продолжительности жизни.

Улучшение качества диагностики → увеличение выявляемости онкологических заболеваний.

Ухудшение экологической обстановки, увеличение содержания канцерогенных факторов в окружающей среде.

**ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ**

Единой классификации опухолей до сих пор не создано. Причина:

Большое разнообразие признаков, характерных для различных опухолей.

Недостаточность знания их этиологии и патогенеза.

В основе современных классификаций - главные морфологические и клинические признаки опухолей.

На основе клинической характеристики все опухоли делят надоброкачественные **и** злокачественные.

Доброкачественные опухоли:

Клетки опухоли морфологически идентичны или похожи на нормальные клетки-предшественники.

Степень дифференцировки опухолевых клеток – достаточно высокая.

Скорость роста – медленная, в течение многих лет.

Характер роста – экспансивный, т.е. во время роста опухоли соседние ткани раздвигаются, иногда сдавливаются, но обычно не повреждаются.

Отграниченность от окружающих тканей – четкая.

Способность к метастазированию – отсутствует.

Отсутствие выраженного неблагоприятного воздействия на организм. Исключение: опухоли, расположенные вблизи жизненно важных центров. Пример: опухоль головного мозга, сдавливающая нервные центры.

Злокачественные опухоли.

Клетки опухоли морфологически отличаются от нормальной клетки-предшественницы (часто до неузнаваемости).

Степень дифференцировки опухолевых клеток – низкая.

Скорость роста – быстрая.

Характер роста – инвазивный, т.е. опухоль прорастает в соседние структуры. Способствующие факторы:

= приобретение опухолевыми клетками способности отшнуровываться от опухолевого узла и активно перемещаться;

= способность опухолевых клеток продуцировать «канцероагрессины». Это белки, которые проникают в окружающие нормальные ткани и стимулируют хемотаксис для опухолевых клеток.

= уменьшение сил клеточной адгезии. Это облегчает отшнуровку опухолевых клеток от первичного узла и их последующее движение.

= уменьшение контактного торможения.

Отграниченность от окружающих тканей – нет.

Способность к метастазированию – выражена.

Воздействие на организм – неблагоприятное, генерализованное.

**ОСОБЕННОСТИ МАЛИГНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОК**

Основная особенность малигнизированной клетки – атипизм. **Атипизм – это отличия опухолевых клеток от нормальных.**

Выделяют: = атипизм пролиферации и дифференцировки;

= метаболический атипизм;

= физико-химический атипизм;

= морфологический атипизм;

= антигенный атипизм;

= метастазирование.

Атипизм пролиферации и дифференцировки

**Это автономность и нерегулируемость роста опухоли.** Другими словами **–** размножение клеток опухоли не согласовано с потребностями организма и не подчиняется сигналам со стороны организма (эндокринным и паракринным).

Причина автономности роста - аутокринная регуляция деления (т.е – опухолевая клетка вырабатывает митогенные стимуляторы для самой себя).

Последствия аутокринной регуляции:

Отсутствие лимита клеточного деления Хейфлика.

Нарушение топоингибиции роста.

Отсутствие кейлонного ингибирования.

Атипизм дифференцировки

Этоподавление процесса созревания опухолевых клеток (полное или частичное).

Метаболический атипизм

До настоящего времени не удалось выявить качественные изменения метаболизма опухолевых клеток. Все обнаруженные изменения метаболизма носят количественный характер (изменение концентрации соединений, активности ферментов и пр.).

Выделяют: = особенности метаболизма углеводов;

= особенности белкового метаболизма;

= особенности метаболизма липидов.

**Особенности метаболизма углеводов.** Их несколько:

Анаэробный характер гликолиза. Причина: недостаток ферментов для аэробного процесса (особенно НАД, КоА-SH и тиаминпирофосфата). Преобладание анаэробного гликолиза обеспечивает высокую выживаемость опухоли в условиях гипоксии. Малая продуктивность анаэробного гликолиза компенсируется его высокой скоростью. Едва поступив, глюкоза немедленно разлагается. Ее концентрация в опухолевых клетках практически всегда равна нулю. Отсюда – постоянная потребность в глюкозе. Опухоль покрывает дефицит глюкозы за счет: а) постоянного захвата ее из крови в силу разности концентраций («опухоль – ловушка глюкозы»); б) активного глюконеогенеза из аминокислот.

«Отрицательный эффект Пастера» - анаэробный распад глюкозы идет даже в присутствии кислорода. Причина: недостаток ферментов для аэробного процесса (особенно НАД, КоА-SH и тиаминпирофосфата).

Паранерпластическая гипогликемия – характерна для большинства опухолей. Механизм – а) постоянный захват опухолевыми клетками глюкозы из крови; б) образование в клетках опухоли сахароснижающих веществ:

= инсулиноподобных факторов роста ИФР-1 и ИФР-2;

= ингибиторов инсулиназы;

= соматостатина с эффектом ингибирования инсулиназы.

Уменьшение количества митохондрий. Отсюда снижение доли АТФ, образованной при тканевом дыхании, и увеличение количества АТФ в результате анаэробного гликолиза.

**Особенности белкового метаболизма.**

Интенсивный синтез онкобелков. Как результат – быстрое расходование необходимых аминокислот и их нулевая концентрация практически всегда в опухолевых клетках. Отсюда – постоянный захват из крови необходимых аминокислот. Образное выражение: «Опухоль – пасть, открытая для белков» или «Опухоль – ловушка азота». Постоянный захват из крови аминокислот приводит к обкрадыванию здоровых клеток и угнетению белкового обмена в них.

Синтез белков нового типа. В клетках опухоли образуются белки, синтез которых имел место только в эмбриональном периоде. Это: альфа-фетопротеин, канцероэмбриональный антиген, хорионгонадотропин.

= Альфа-фетопротеин – в норме синтезируется эмбриональными гепатоцитами и находится в сыворотке эмбриона. Его появление в сыворотке крови взрослых – признак гепатоцеллюлярного рака печени, тератобластомы яичка и яичника.

= Хорионгонадотропин – эмбриональный белок, может появлятся в крови при беременности. Но если его содержание возрастает вне беременности, то следует искать трофобластические опухоли.

Генерализованные нарушения белкового обмена.

= отрицательный азотистый баланс;

= снижение массы тела;

= кахексия;

= изменение количественного соотношения естественных белков плазмы крови – концентрация альбуминов снижается, глобулинов – повышается.

**Особенности метаболизма липидов.** Опухоль использует липиды, и в частности фосфолипиды, для построения мембран своих клеток. Новые клетки в опухоли образуются чрезвычайно интенсивно, поэтому:

= общее содержание фосфолипидов в опухоли повышено;

= метаболический оборот ускорен.

Физико-химический атипизм

**Особенности водно-электролитного баланса.**

Вода – содержание в опухолевых клетках повышено. Значение – облегчение диффузии субстратов метаболизма внутрь клетки и продуктов метаболизма – наружу.

Натрий – повышение в опухолевой ткани (но не в клетках).

Кальций – повышение в опухолевой клетке. Но! Изменения обычно вторичны и чаще наблюдаются при опухолях эндокринной системы.

Калий – умеренное повышение. Роль – препятствует развитию внутри- и внеклеточного ацидоза. Причина возможного ацидоза – анаэробный распад глюкозы, накопление лактата и ионов водорода.

Магний – значительное снижение.

Железо – снижение. Роль – возникновение железодефицитной анемии.

РН – а) тенденция к развитию ацидоза на периферии опухоли (анаэробный гликолиз и закисление среды); б) тенденция к развитию алкалоза в организме-носителе (поступление из опухоли в кровь лактата → компенсаторное движение щелочных катионов из здоровых тканей в кровь).

Повышение величины отрицательного заряда поверхности опухолевых клеток – способствует их взаимному отталкиванию и проникновению по межклеточным щелям в нормальные ткани.

Митогенетические лучи – открытие последних лет. Установлено, что опухолевые клетки генерируют ультрафиолетовые лучи с длиной волны 190-325 нм. Вообще, эти лучи генерируются всеми клетками, но в особенности делящимися. Их эффект – стимуляция пролиферации в соседних клетках.

Морфологический атипизм

Может быть 2 (два) вида: тканевой и клеточный.

**Тканевой атипизм – нарушение нормального соотношения тканевых структур:** а) неравномерность волокнистых или мышечных пучков;

б) неправильные или неравномерные железистые ходы;

в) отсутствие выводных протоков у желез.

Тканевой атипизм характерен только для доброкачественных опухолей.

**Клеточный атипизм – морфологические и функциональные особенности опухолевой клетки, которые отличают ее от нормальной клетки.** Характерен только для злокачественных опухолей.

Морфология опухолевой клетки разнообразна. Формы и размеры клетки варьируют. Укрупнение ядра. Гиперхроматоз ядер, «комковатый» хроматин, полиплоидия. Обилие митозов с преобладанием патологических.

Дифференцировка всегда неполная (в различной степени). Опухолевые клетки могут быть абсолютно недифференцированы или малодифференцированы. Присутствуют клетки с разной степенью дифференцировки.

Возможность гистогенеза (=возможность установления тканевой принадлежности опухоли). Иногда это возможно. Но в ряде случаев атипичность может зайти так далеко, что невозможно установить из какой ткани произошла данная опухоль.

Антигенный атипизм

**Антигенный атипизм - разнонаправленные изменения антигенного состава клеток опухоли.** Эти изменения могут быть 2-х видов:

Антигенное упрощение – утрата опухолевыми клетками антигенов, имеющихся в нормальных клетках.

Появление новых антигенов. Существуют 2 (две) гипотезы, объясняющие появление новых антигенов:

1)новые антигены возникают вследствие соматических мутаций в геноме;

2)новые антигены появляются вследствие реактивации участков генома, ингибированных в ходе развития. Эти новые антигены по сути являются эмбриональными антигенами. К ним относится альфа-фетопротеин и канцероэмбриональный антиген. Эти эмбриональные антигены могут освобождаться с поверхности клетки и выходить в кровь. Определение в крови этих антигенов используется для диагностики и оценки проводимой терапии.

Метастазирование

**Метастазирование – перенос опухолевых клеток за пределы первичной опухоли в различные органы и ткани с образованием вторичных опухолевых узлов той же гистологической структуры.**

**Пути распространения опухолевых клеток:**

по лимфатическим сосудам например, метастазы рака в ближайшие лимфатические узлы, а оттуда с током лимфы в грудной лимфатический проток, в другие органы и ткани;

по кровеносным сосудам;

по продолжению (per contituitatem) – например, периневральное распространение метастазов при раке предстательной железы;

по соприкосновению (per contiquatem) – например, распространение рака желудка по соприкосновению в печень и поджелудочную железу;

так называемые «прививочные метастазы» - например, образование на брюшине метастатических узлов рака яичников, возникновение опухоли в рубцах после удаления злокачественного новообразования.

**Стадии метастазирования** (для лимфогенных и гематогенных метастазов):

Стадия инвазии – проникновение опухолевых клеток через стенку сосуда в его просвет. Механизмы: те же, что и для инвазивного роста.

Стадия клеточной эмболии. Сначала - перенос с током крови или лимфы опухолевых клеток, проникших в сосуды. Затем – остановка их в просвете микрососуда («заклинивание») и образование нитей фибрина. Это превращает клеточный эмбол в тромбоэмбол. Тромбоэмбол прикрепляется к эндотелию

Стадия проникновения опухолевых клеток из клеточного тромбоэмбола через стенку сосуда в окружающие ткани. Далее следует безудержное деление этих опухолевых клеток с образованием новых опухолевых узлов. Механизмы – те же, что и для 1-й стадии инвазии.

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ВТОРИЧНЫЕ ПРИЗНАКИ ОПУХОЛЕЙ**

В целом, все свойства опухолевых клеток и опухолей делят на **фундаментальные** и **вторичные.**

**Фундаментальные свойства** - связаны с самим процессом опухолевой трансформации. Это – относительная автономность и нерегулируемость роста опухоли. Этим фундаментальным свойством обладает и доброкачественная опухоль.

**Вторичные свойства** – делятся на обязательные и сопутствующие (факультативные)

Вторичные обязательные свойства: формируются в ходе опухолевой прогрессии. Это инвазивный рост и системное действие опухоли на организм.

Вторичные сопутствующие свойства: метастазирование и атипизм.