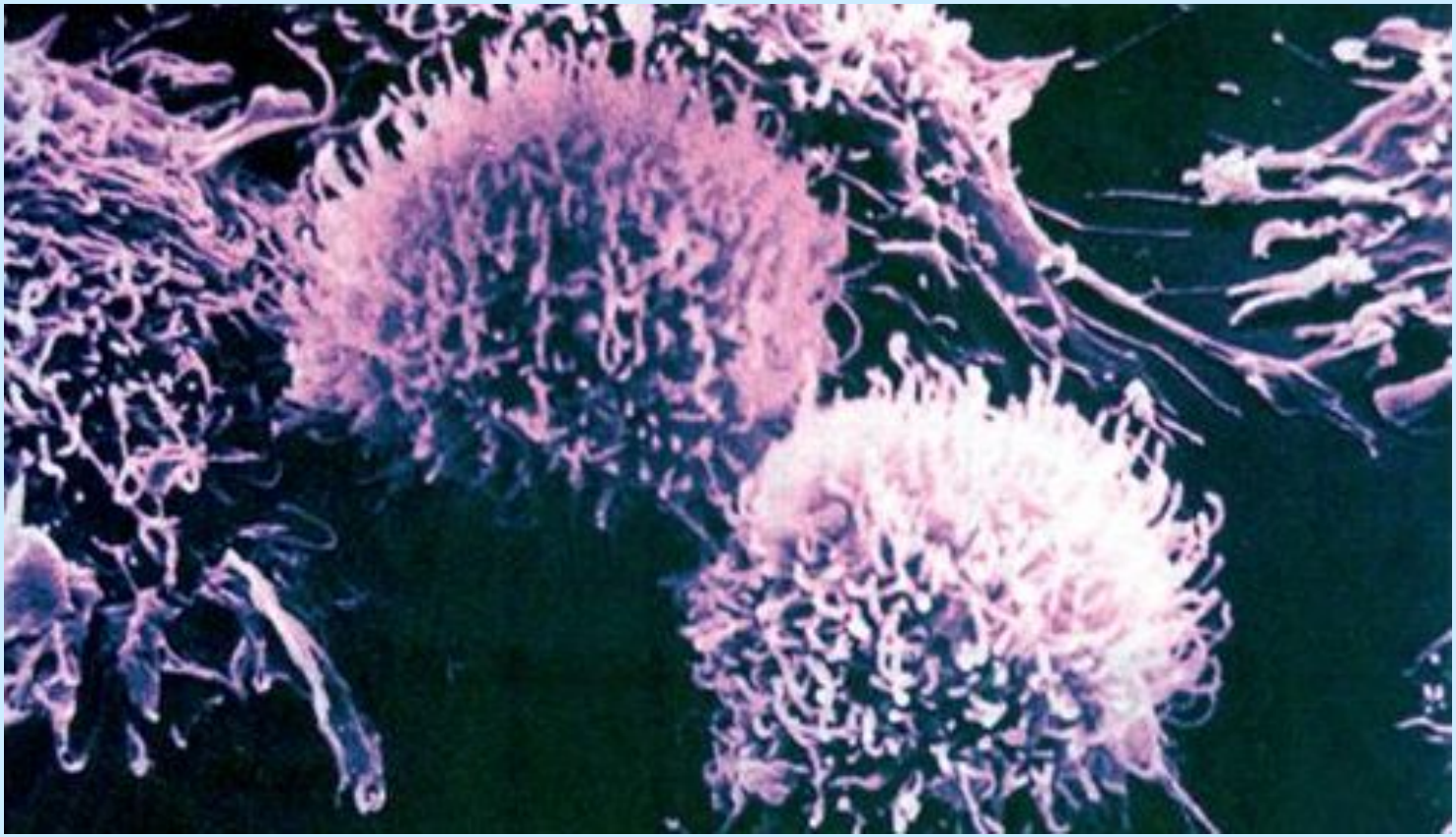
# Биохимия неоплазии

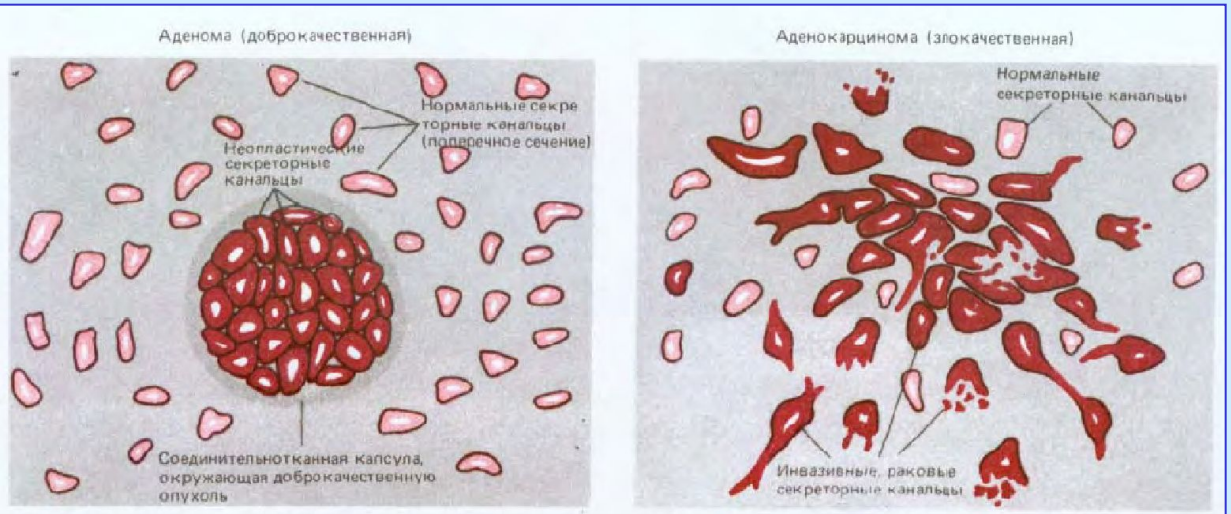


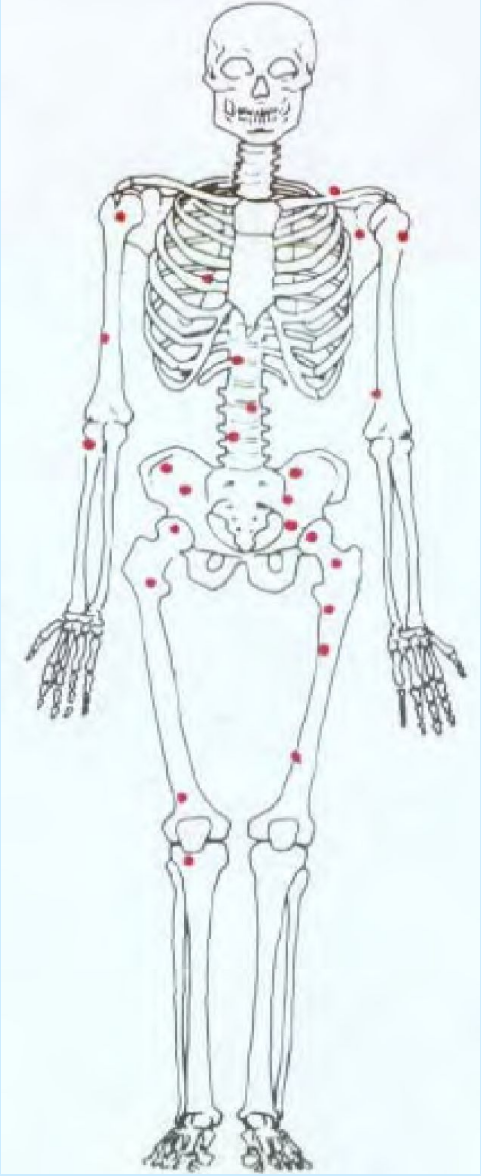
**Неоплазма** - неотвратимо растущая масса аномальных клеток вследствие нарушения регуляции процессов роста и дифференцировки.

В том случае, если они остаются компактным скоплением, опухоль считается **доброкачественной**, и хирургическое удаление ее обычно приводит к полному излечению.

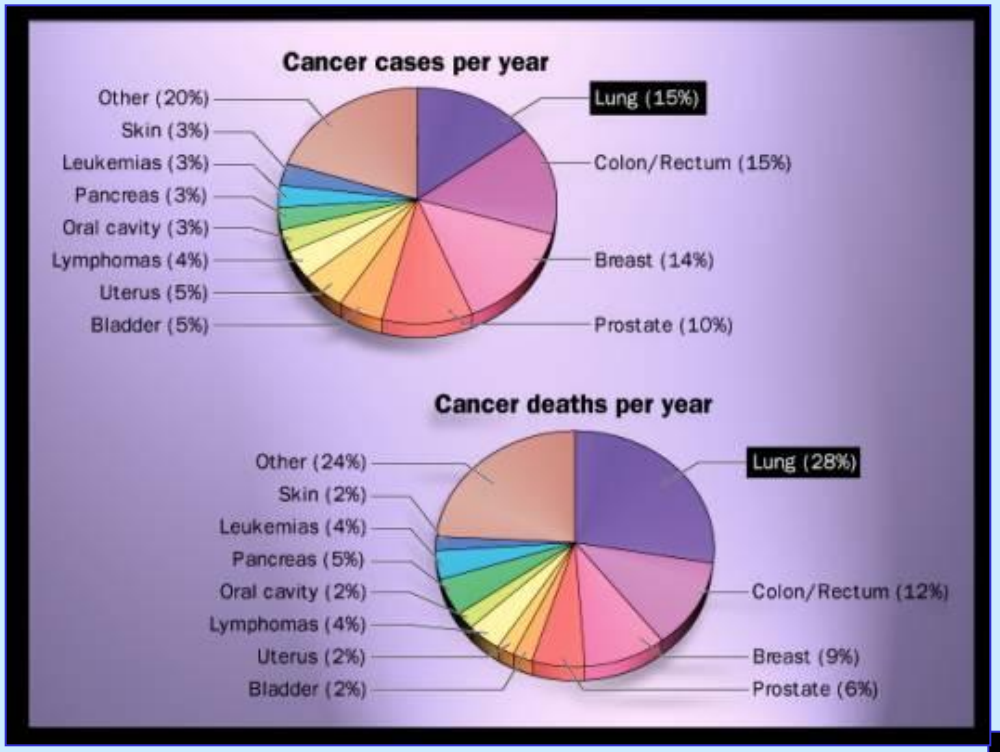
Раковой же называют опухоль **злокачественную**, клетки которой способны проникать в окружающие ткани, кровяное русло и лимфатические сосуды (**инвазивность**) и формировать вторичные опухоли в различных частях тела (**метастазирование**).

Метастазирование происходит в «излюбленные» органы: из опухоли легких и матки – в головной мозг, из прямой кишки – в печень



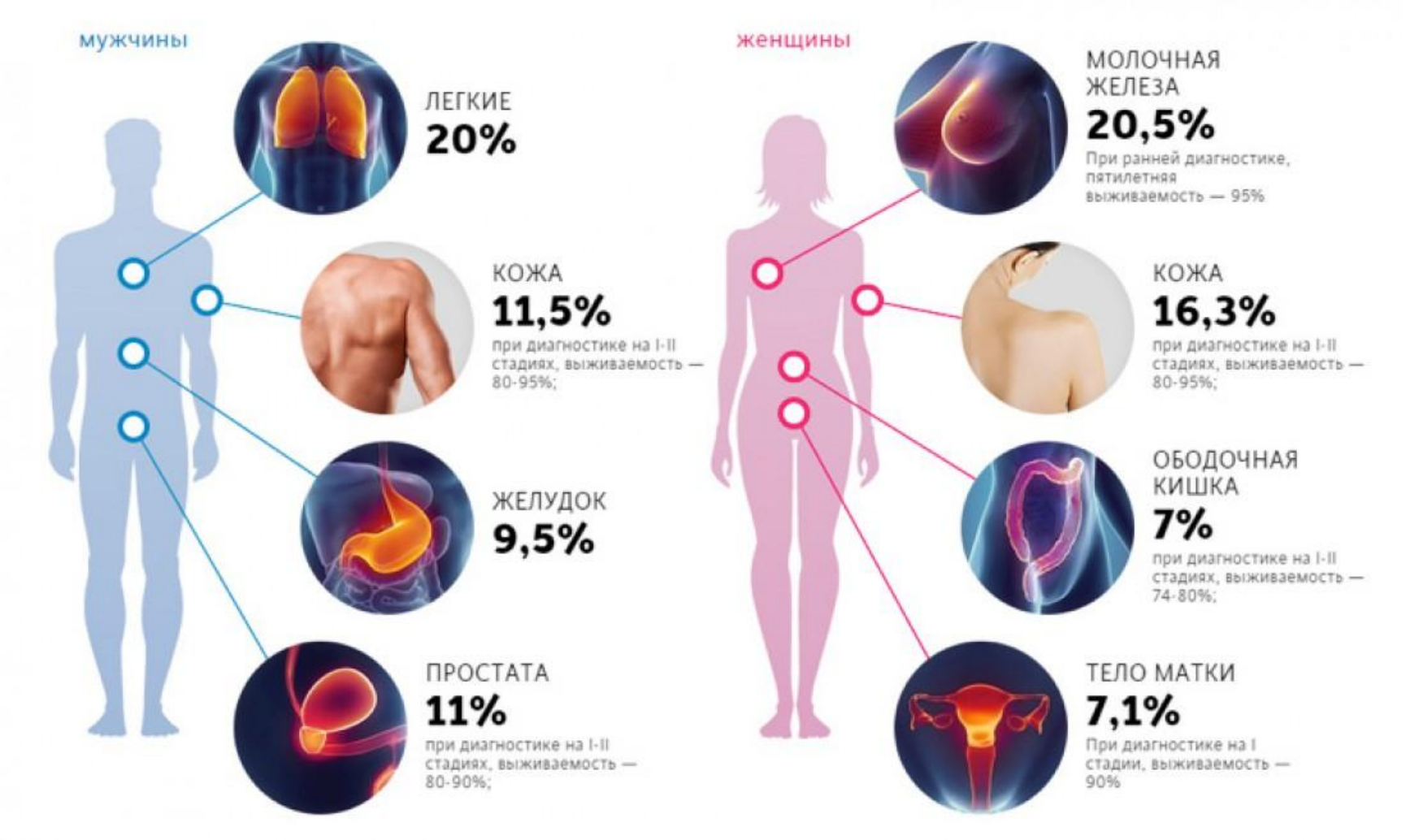
*На рисунке изображены те участки костного мозга, где, как правило, обнаруживаются очаги метастазирования при карциноме предстательной железы.*



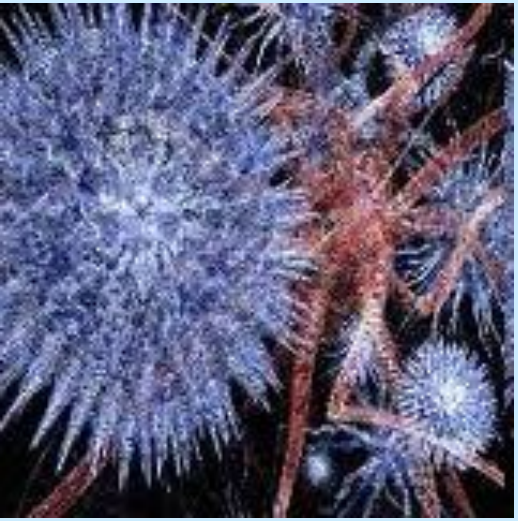

**В развитых странах каждый пятый человек умирает от рака.**

**По смертности рак занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, по страху, который он внушает людям, - первое.**

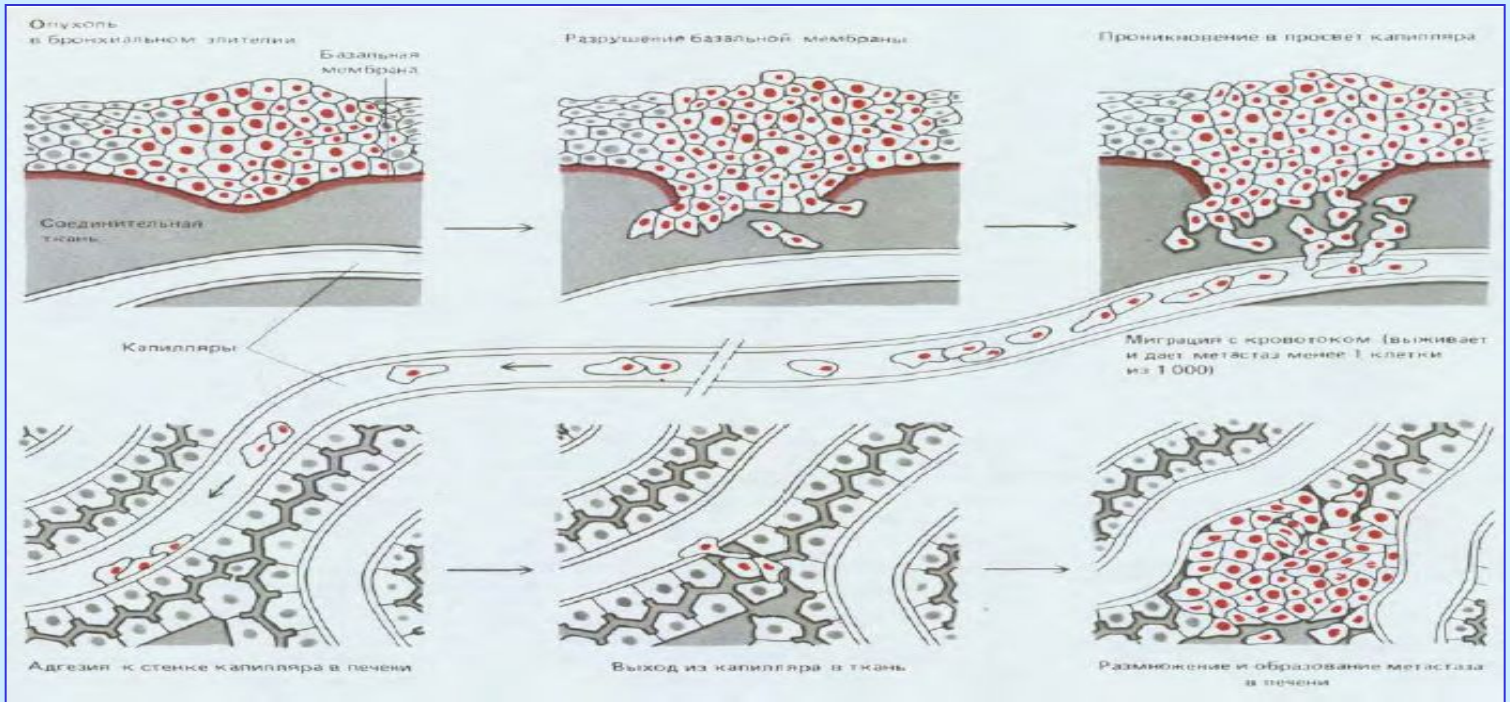
# Половая распространённость опухолей



# Свойства раковых клеток



- ✔ Автономность роста
- ✔ Бессмертие
- ✔ Моноклональность
- ✔ Инвазия, метастазирование



# Механизм и причины возникновения опухолей

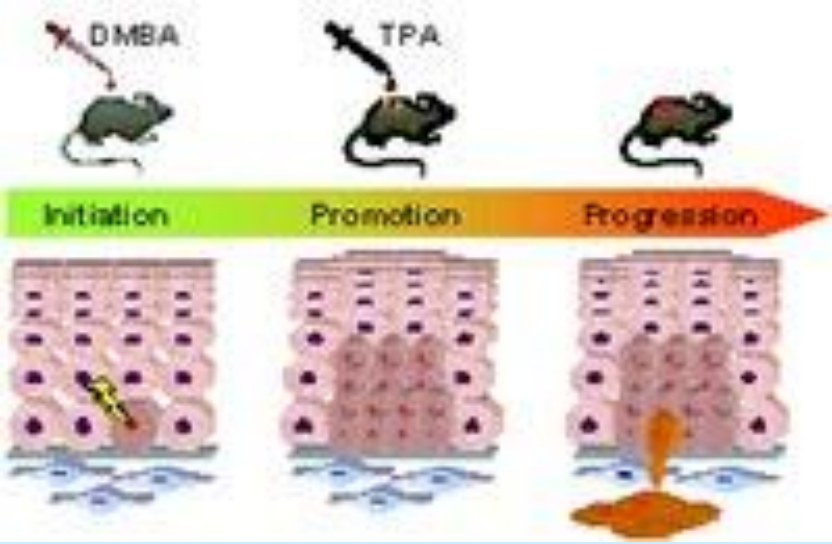
**Канцероген → Модификация ДНК**

**Репарация**

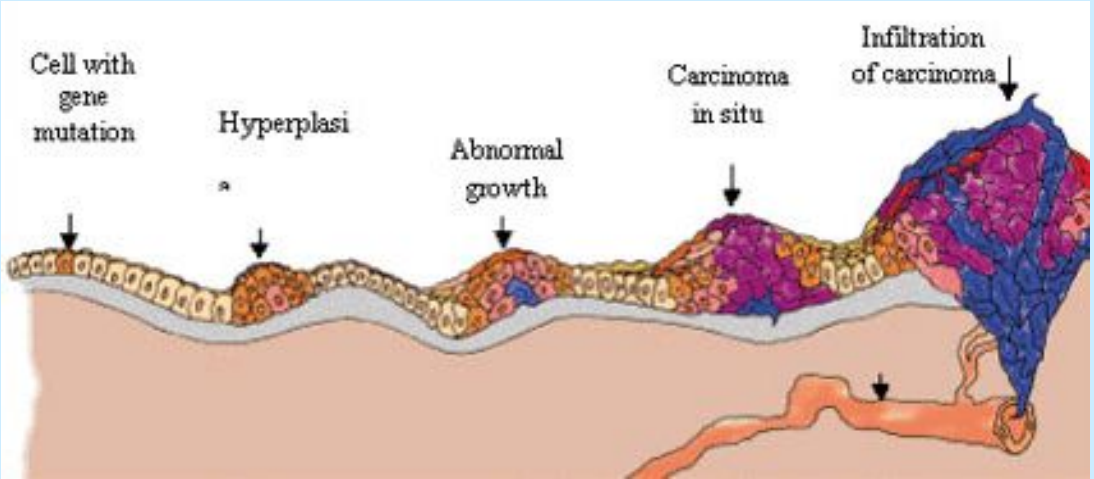
**Мутация**

**Апоптоз**

**Рак**

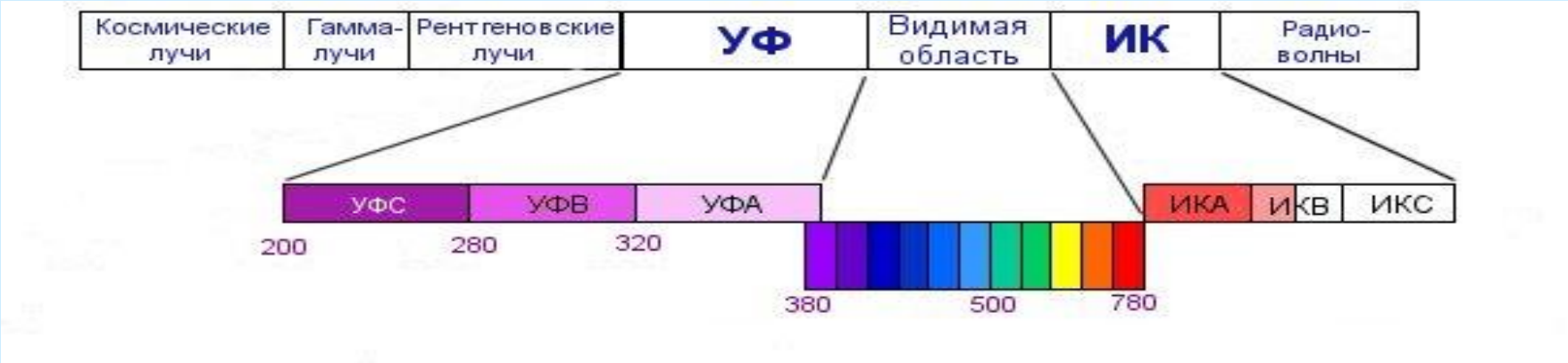


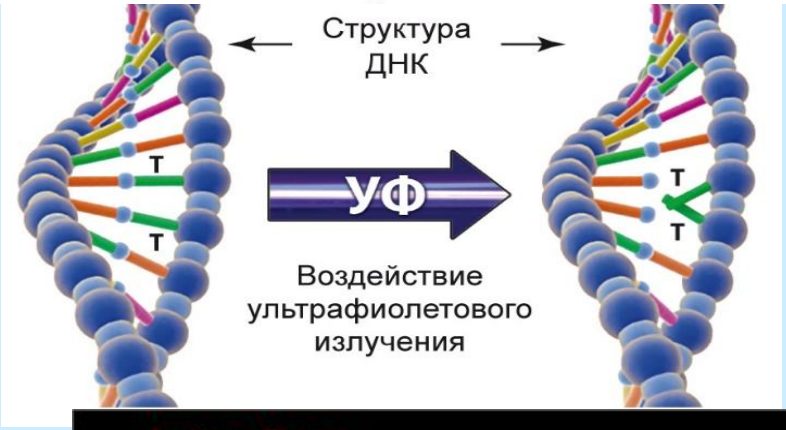

**Воздействия, вызывающие онкоперерождение:**
**облучение,**
**химические вещества и**
**опухолеродные вирусы.**

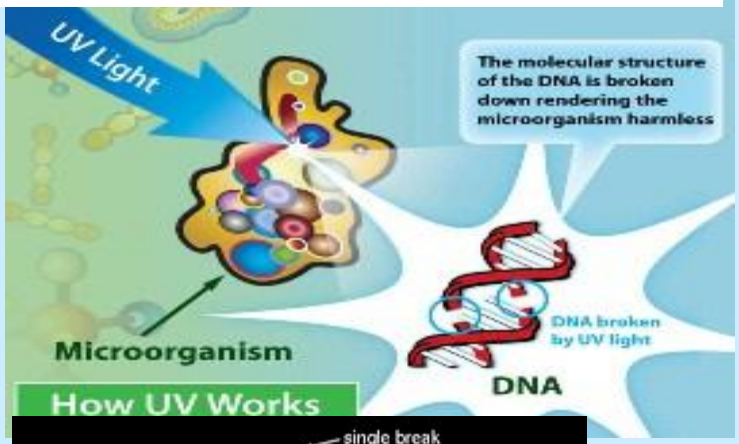


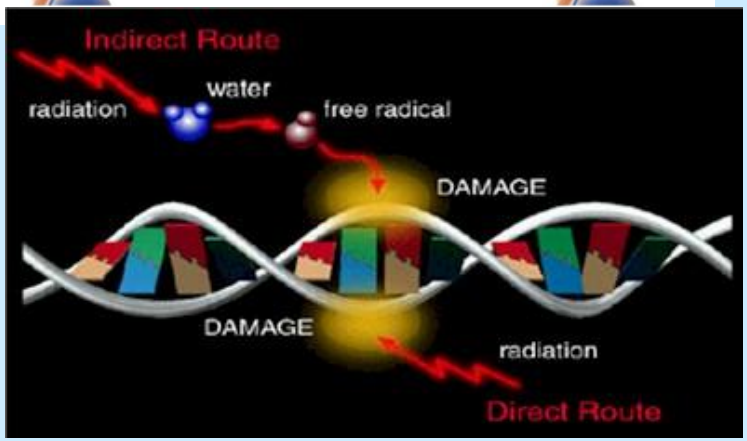

**Стадии канцерогенеза**

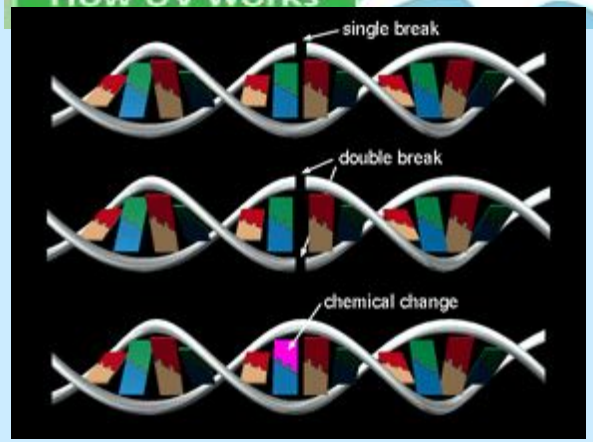
# Канцерогенное облучение: *ультрафиолетовое, рентгеновское и γ-лучи*



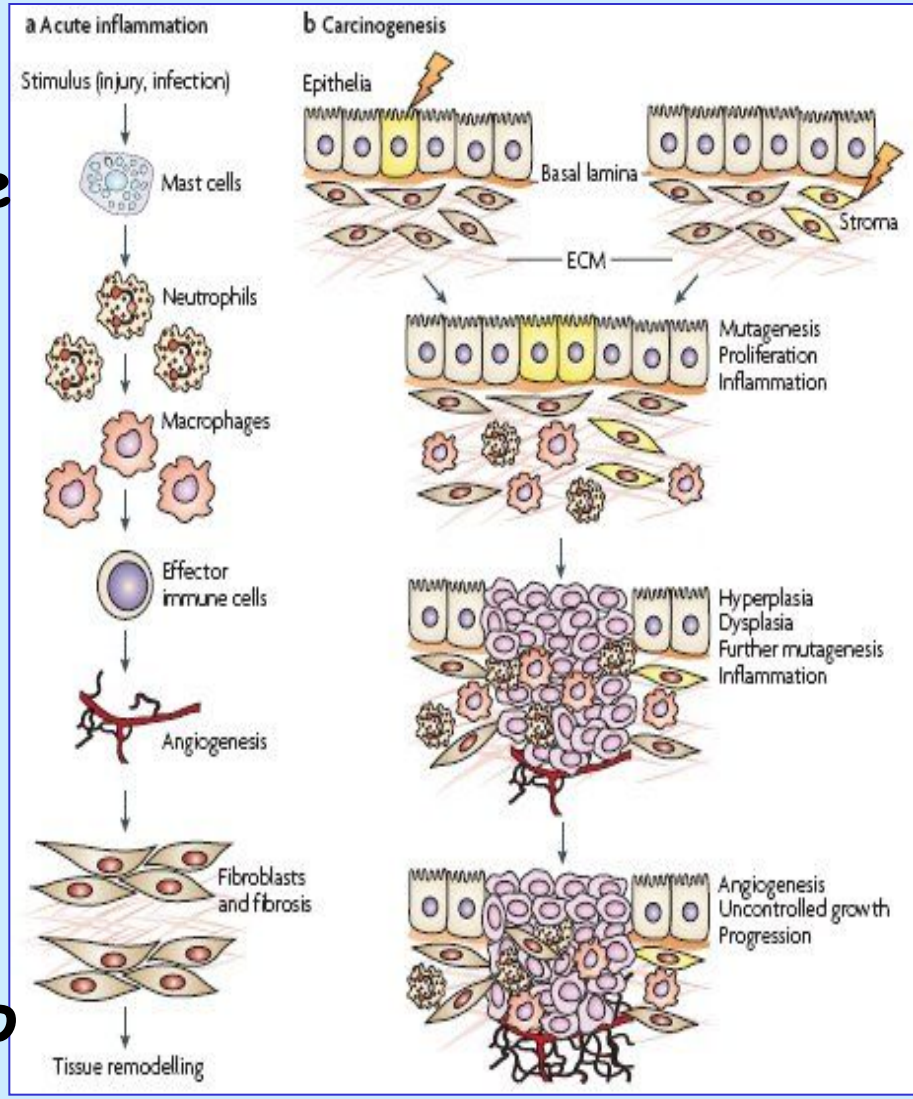



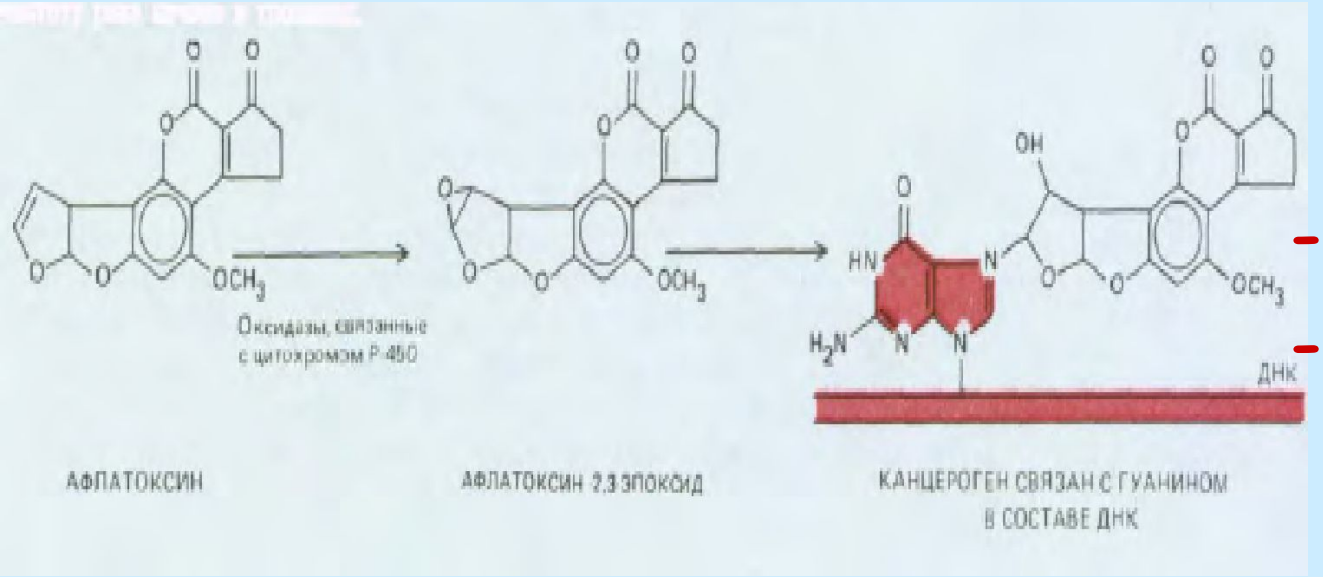
# Лучевой канцерогенез

Наиболее часты при общем облучении организма лейкозы, то есть различные формы опухолей кроветворной системы.

Более редкие формы - опухоли костей, следствие накопления в костях радиоактивного стронция, аналога Ca2+, и рак щитовидной железы - результат накопления в этой железе радиоактивного иода.



# Химические канцерогены




**С точки зрения эффекта:**

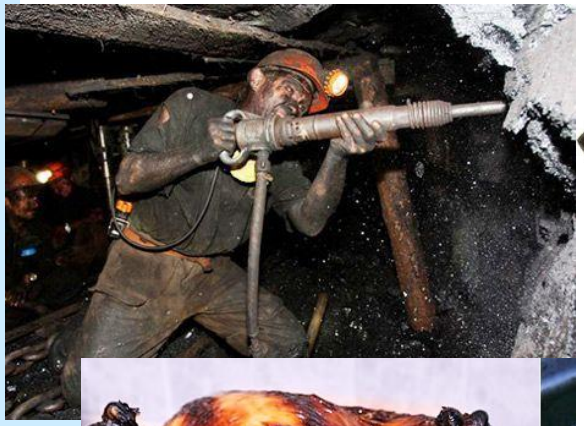
- **Мутагены**
- **Промоторы деления**

**Канцерогенные вещества весьма** *разнообразны* **- от простых, как четыреххлористый углерод ($CCl_4$), до весьма сложных полициклических и гетероциклических соединений, как метилхолантрен или бензантрацен.**

**Они не составляют какой-либо определенной химической группы, но вызывают сходные биологические эффекты. Имеют** *электрофильный характер*.

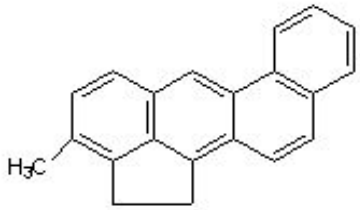
# Химические канцерогены

| Группы веществ | Представители групп |
|---|---|
| Полициклические ароматические углеводороды | Бензопирен, диметилбензантрацен |
| Ароматические амины | 2-Ацетиламинофлуорен, N-метил-4-аминоазобензол |
| Нитрозамины | Диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин |
| Алкилирующие агенты | Циклофосфамид, диэтилстильбэстрол |
| Природные вещества | Дактиномицин, афлатоксин $B_1$ |
| Неорганические вещества | Хром, бериллий, асбест, свинец, кадмий |

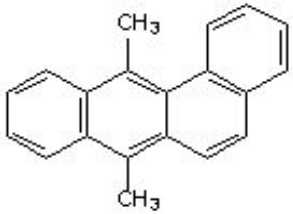


# Структура некоторых канцерогенов, синтетических и естественного происхождения

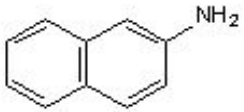
- Полиароматические углеводороды (сажа, бензпирен, дибензантрацен и др.),
- Асбест,
- Цикламаты, сахарин,
- Афлатоксин,
- Нитрозамины,
- Бетельный лист и др.



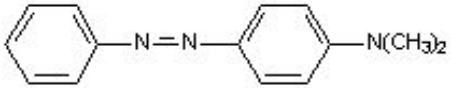

3-метилхолантрен



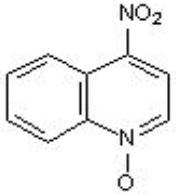

7,12-диметилбензантрацен



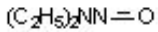

2-нафтиламин



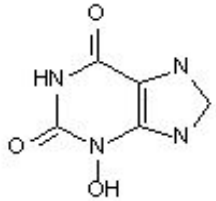

4-диметиламиноазобензол



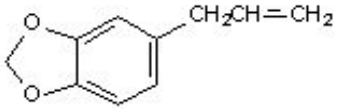

4-нитрохинолин-1-оксид



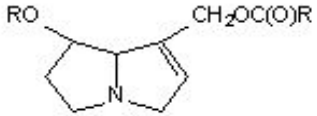

нитрозодиэтиламин



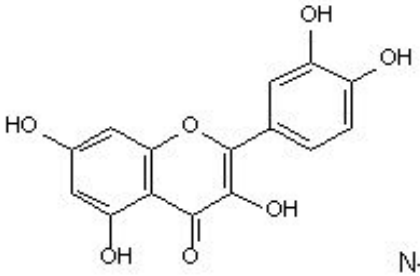

3-гидроксиксантин



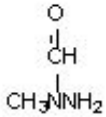

сафрол



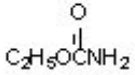

алкалоиды пирролизидина



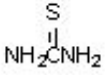

кверцетин




N-метил-Nформилгидразин




уретан




тиомочевина

# Роль ферментов обезвреживания в активации проканцерогенов

конъюгаты → экскреция

конъюгация

НЕАКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ

цитохром P450

ДЕТОКСИКАЦИЯ

ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕН

АКТИВАЦИЯ

цитохром P450

РЕАКТИВНЫЙ МЕТАБОЛИТ

Ah РЕЦЕПТОР

мутация

индукция энзимов

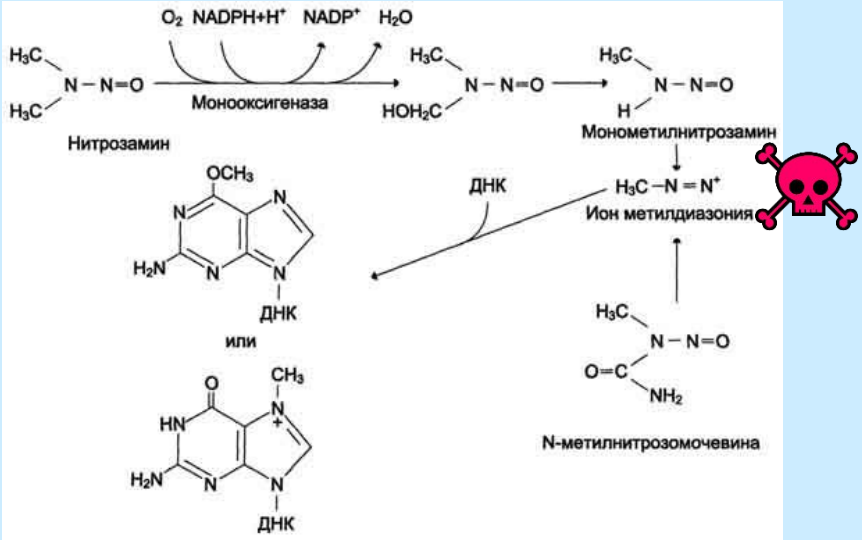
протеин киназа С

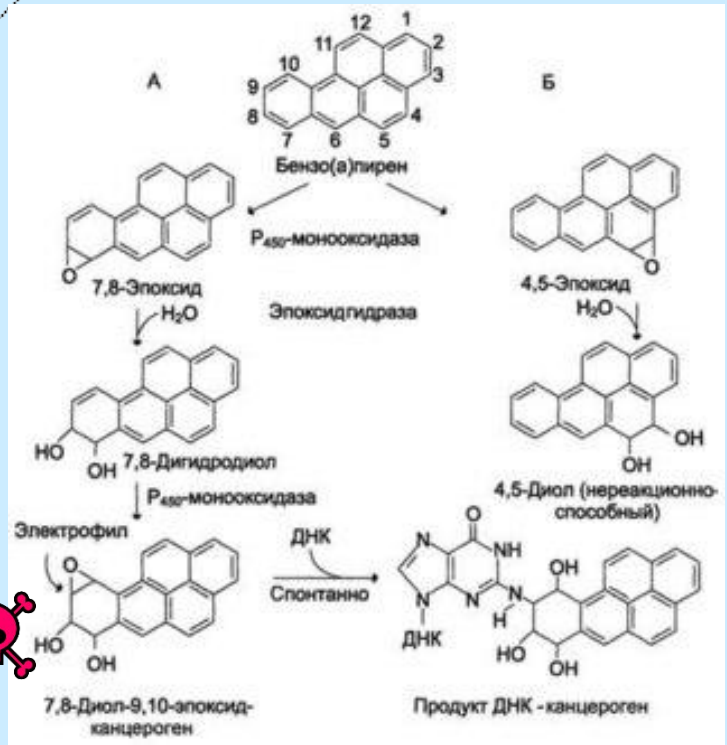
энзимы конъюгации

ДНК

промоция ДНК репликация

коканцерогенез ДНК транскрипция

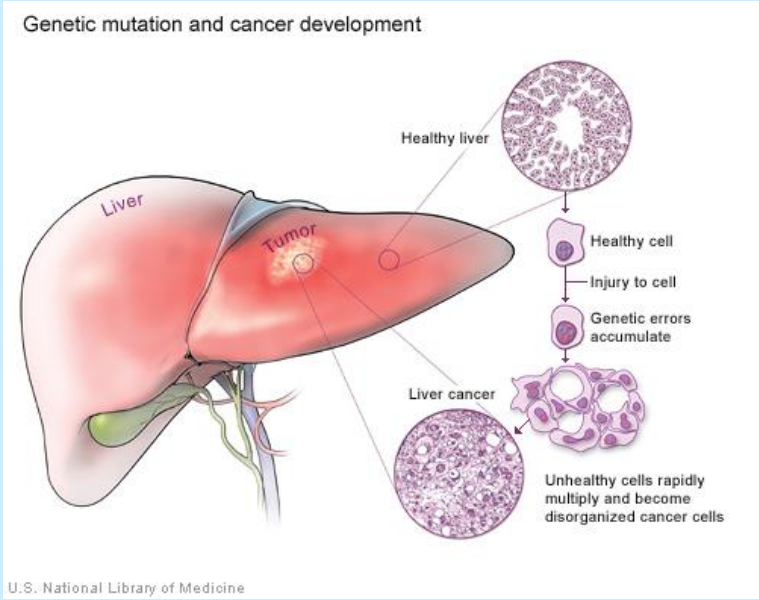


# Опухолеродные вирусы

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

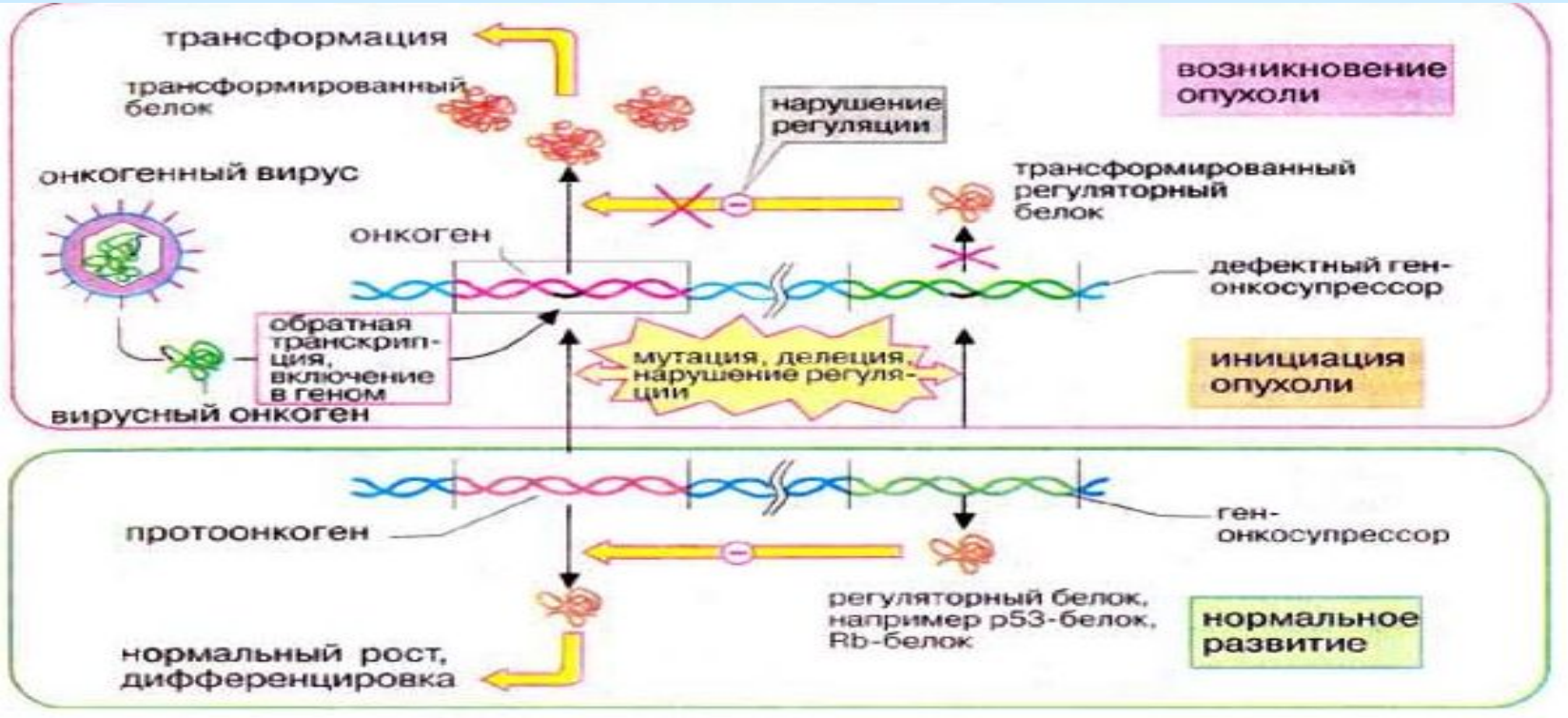
- Герпесподобные вирусы
- Вирус папилломы
- Вирус гепатита В
- Аденовирусы
- Ретровирусы



**Общая особенность – способность интеграции в геном клетки.**

| Вирус | Связанные с ним опухоли | Районы с высокой заболеваемостью | Другие предполагаемые факторы риска |
|---|---|---|---|
| *ДНК-содержащие вирусы* | | | |
| Семейство паповавирусов | | | |
| Папилломавирус (разнообразные штаммы) | Бородавки (доброкачественные) | Повсюду | - |
| | рак шейки матки | Повсюду | Курение |
| Семейство гепаднавирусов | | | |
| Вирус гепатита В | Рак печени (гепатоклеточная карцинома) | Юго-Восточная Азия, тропическая Африка | Афлатоксин (при заражении пищи грибками), алкоголизм, курение, другие вирусы |
| Семейство герпесвирусов Вирус Эпштейна-Барр | Лимфома Беркитта (рак В-лимфоцитов) | Западная Африка, Папуа - Новая Гвинея Южный | Малярия |
| | Носоглоточный рак | Китай, Гренландия (инуиты) | Генотип гистосовместимости (?), питание соленой рыбой в детстве (?) |
| *РНК-содержащие вирусы* | | | |
| Семейство ретровирусов | | | |
| Вирус Т-лейкоза человека типа I (HTLV-I) | Т-клеточный лейкоз/лимфома у взрослых | Япония (Кюсю), Вест-Индия | - |
| Вирус иммунодефицита человека (HIV-1, вирус СПИДа) | Саркома Капоши (рак эпителиальных клеток кровеносных сосудов?) | Центральная Африка | Иммунная недостаточность или супрессия, заражение другим вирусом (?) |
| Для всех указанных вирусов число инфицированных людей гораздо больше числа заболевших раком: вирусы должны действовать в сочетании с другими факторами. Более того, вклад некоторых вирусов в возникновение рака только косвенный: вирус СПИДа, например, подавляет клеточную иммунную защиту; в результате клетки эндотелия, которые были трансформированы какими-то другими агентами, не уничтожаются иммунной системой, а образуют опухоль. | | | |

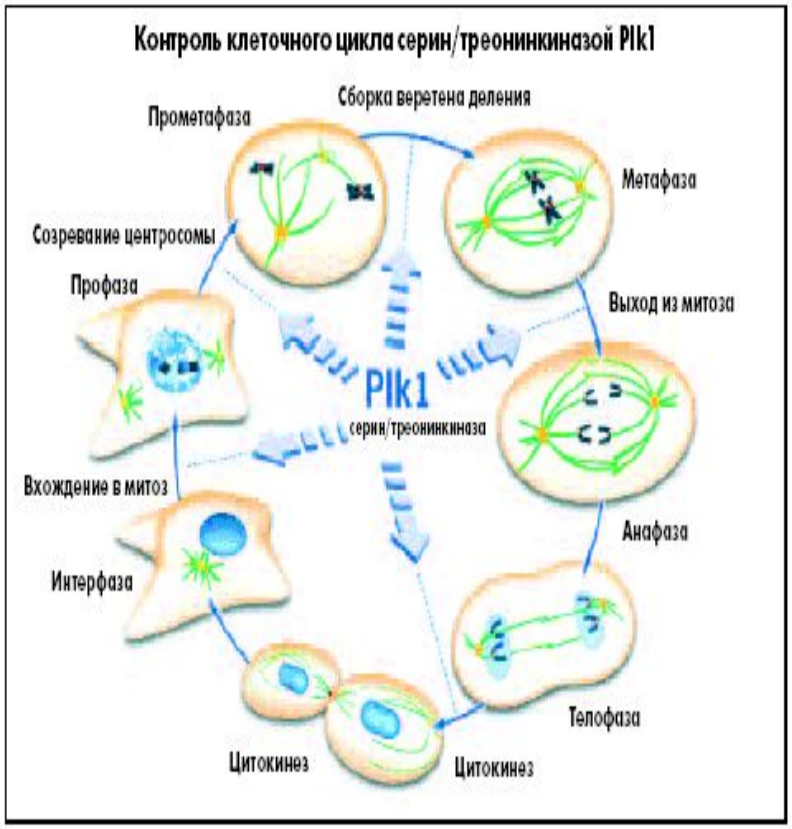
# Генетическая природа рака



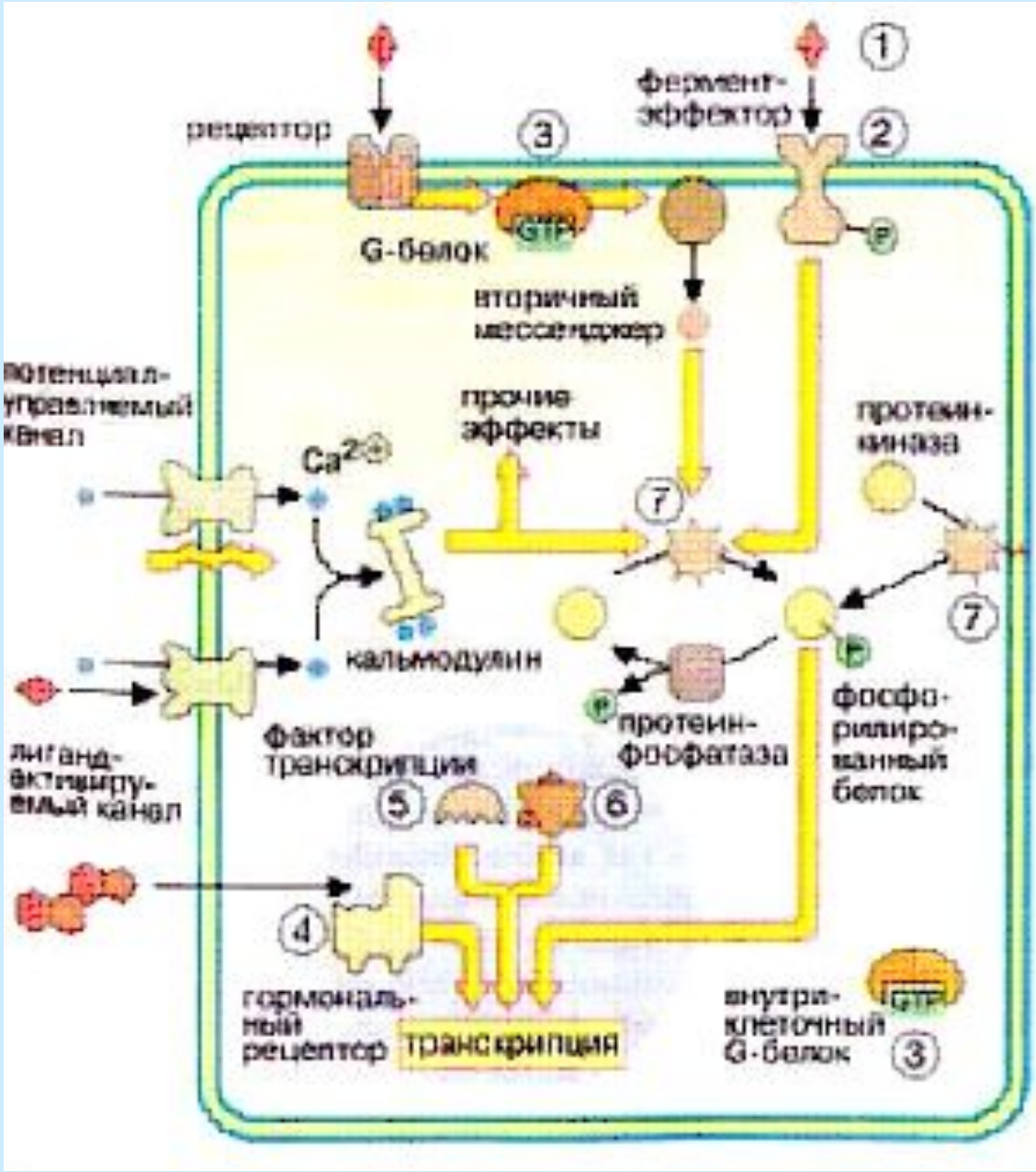

**Онкогены** - гены, вызывающие развитие опухолей.
Вирусные онкогены сначала были обнаружены у онкогенных вирусов.
Во всех нормальных клетках есть гены, очень близкие по структуре к вирусным онкогенам, - они были названы **протоонкогенами** (около 100 генов, регулирующих рост и дифференцировку).

Контроль за функционированием этих генов осуществляется **генами-онкосупрессорами** (антионкогенами) (10 генов, rb1,p53).

# Протоонкогены



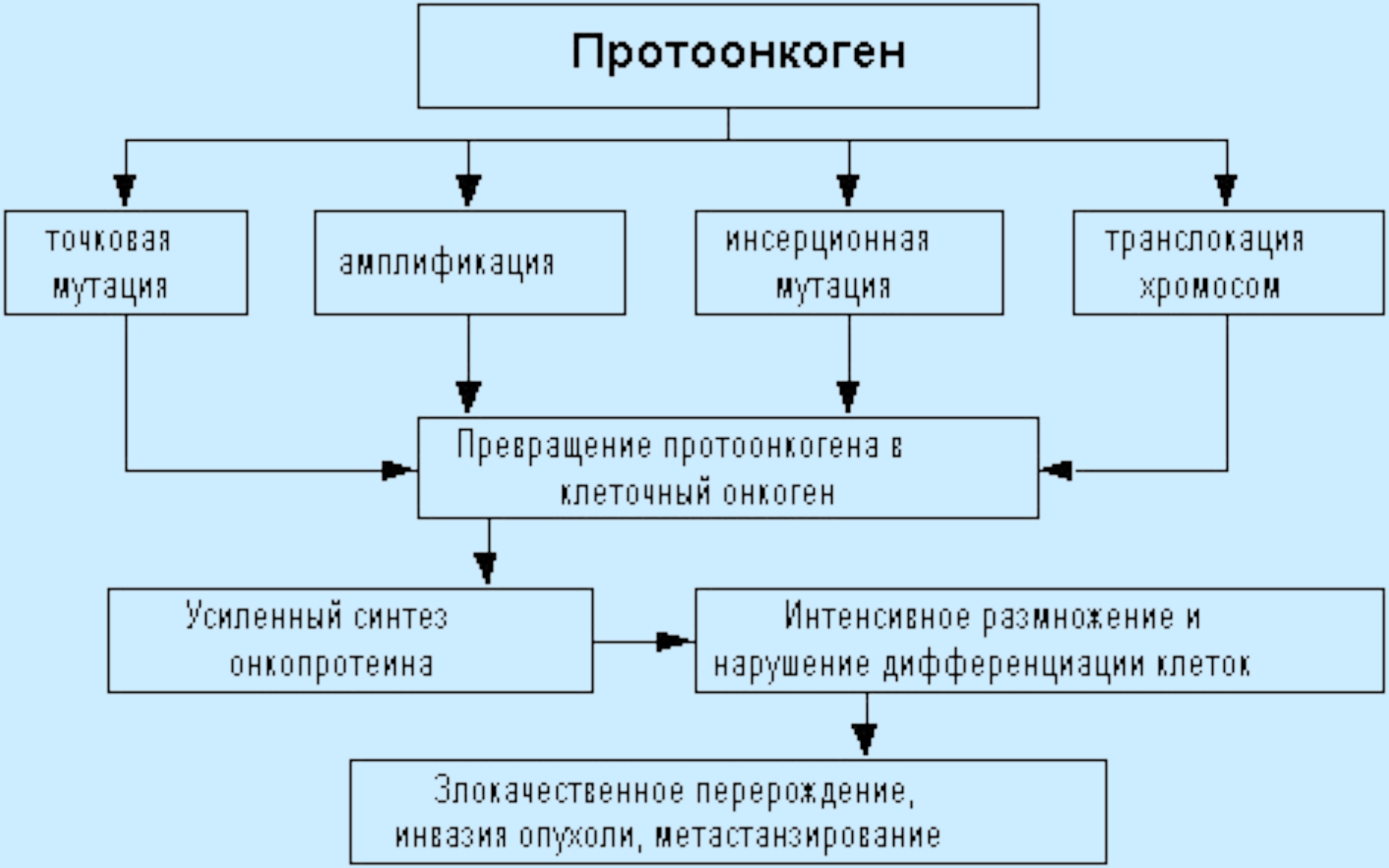

| Онкоген | Функция протоонкогена (если известна) | Источник вируса | Опухоль, вызванная вирусом |
|---|---|---|---|
| *abl* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Мышь | Лейкоз (предшественников В-лимфоцитов) |
| | | Кошка | Саркома |
| *akt* | ? | Мышь | Т-клеточная лимфома |
| *crk* | Активатор тирозин-специфичной протеинкиназы (протеинкиназ) | Курица | Саркома |
| *erb-A* | Рецептор гормона щитовидной железы | Курица | (совместно с *v-erb-B*) |
| *erb-B* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Курица | Эритролейкоз, фибросаркома |
| | Рецептор фактора роста эпидермиса (ФРЭ) | | |
| *ets* | Ядерный белок | Курица | (совместно с *v'-myb*) |
| *fes/fps* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Кошка/курица | Саркома |
| *fgr* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Кошка | Саркома |
| *fms* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Кошка | Саркома |
| | Рецептор фактора стимуляции колоний макрофагов | | |
| *fos* | Ядерный фактор транскрипции | Мышь | Остеосаркома |
| *jun* | Ядерный белок | Курица | Фибросаркома |
| | фактор транскрипции АР-1 | | |
| *kir* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Кошка | Саркома |
| *mil/raf* | Протеинкиназа (серин/треониновая) | Курица/мышь | Саркома |
| *mos* | Протеинкиназа (серин/треониновая) | Мышь | Саркома |
| *myb* | Ядерный белок | Курица | Миелобластоз |
| *myc* | Ядерный белок | Курица | Саркома миелоцитома карцинома |
| *H-ras* | G-белок | Крыса | Саркома эритролейкоз |
| *K-ras* | G-белок | Крыса | Саркома эритролейкоз |
| *rel* | Ядерный белок | Индюк | Ретикулоэндотелиоз |
| *ros sea* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Курица | Саркома |
| | Протеинкиназа (тирозиновая) | Курица | Саркома, лейкоз |
| *sis* | В-цепь тромбоцитарного фактора роста | Мартышка | Саркома |
| *ski* | Ядерный белок | Курица | Карцинома |
| *src* | Протеинкиназа (тирозиновая) | | Саркома |
| *yes* | Протеинкиназа (тирозиновая) | Курица | Саркома |

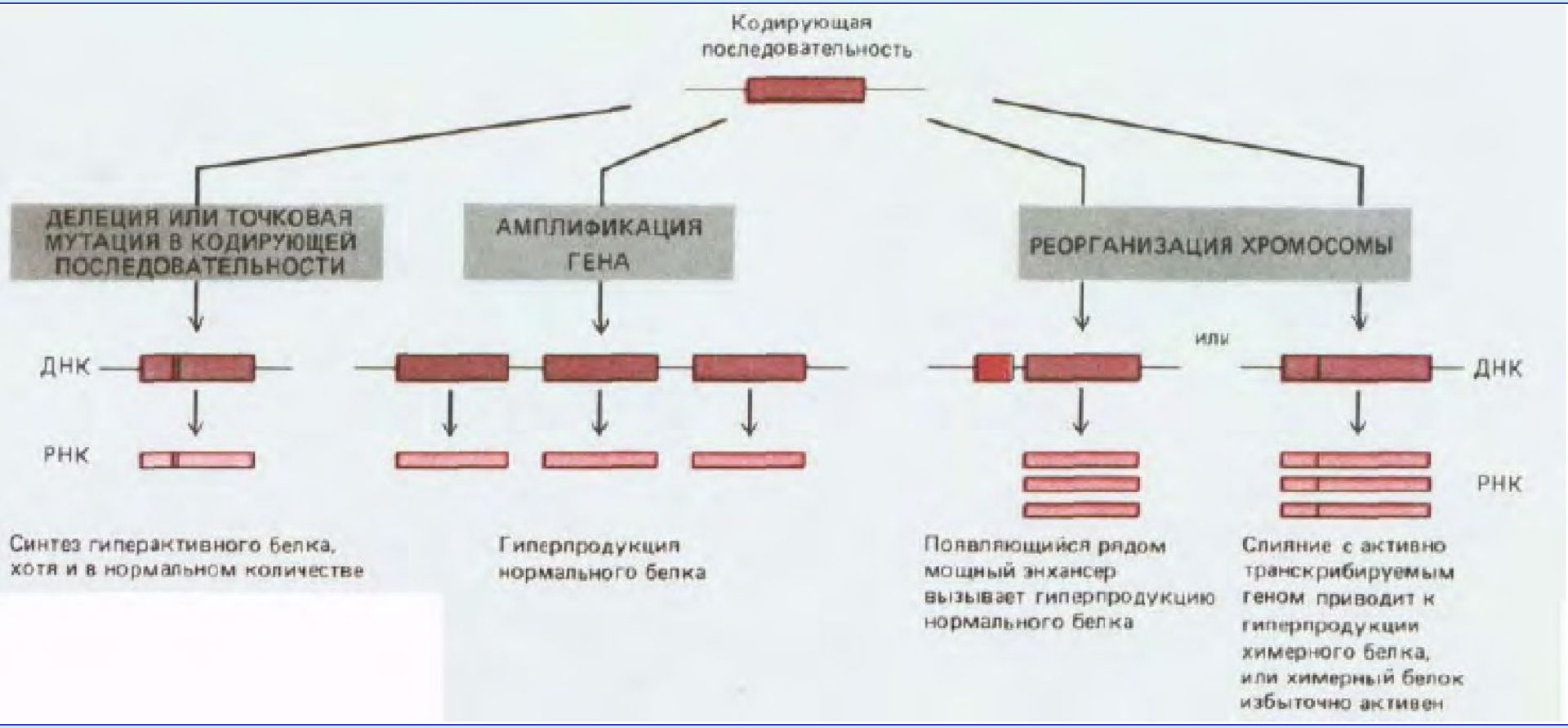



Продукты онкогенов (примеры)

гены

1. Лиганды
   *sis, hst, int-2, wnt-1*
2. Рецепторы
   *fms, trk, trkB, ros, kit, mas, neu, erbB*
3. GTP-связывающие белкие
   Ha-ras, Ki-ras, N-ras
4. Ядерные рецепторы гормонов
   *erbA*, NGF1-B
5. Ядерные онко-супрессоры
   Rb, p53, *wt1*, DCC, APC
6. DNA-связывающие белки
   *jun, fos, myc*, N-*myc*, *myb, fra1, egr-1, rel*
7. Протеинкиназы
   *src, yes, fos, abl, mef, mos, raf*


Протоонкоген
точковая мутация
амплификация
инсерционная мутация
транслокация хромосом
Превращение протоонкогена в клеточный онкоген
Усиленный синтез онкопротеина
Интенсивное размножение и нарушение дифференциации клеток
Злокачественное перерождение, инвазия опухоли, метастанзирование

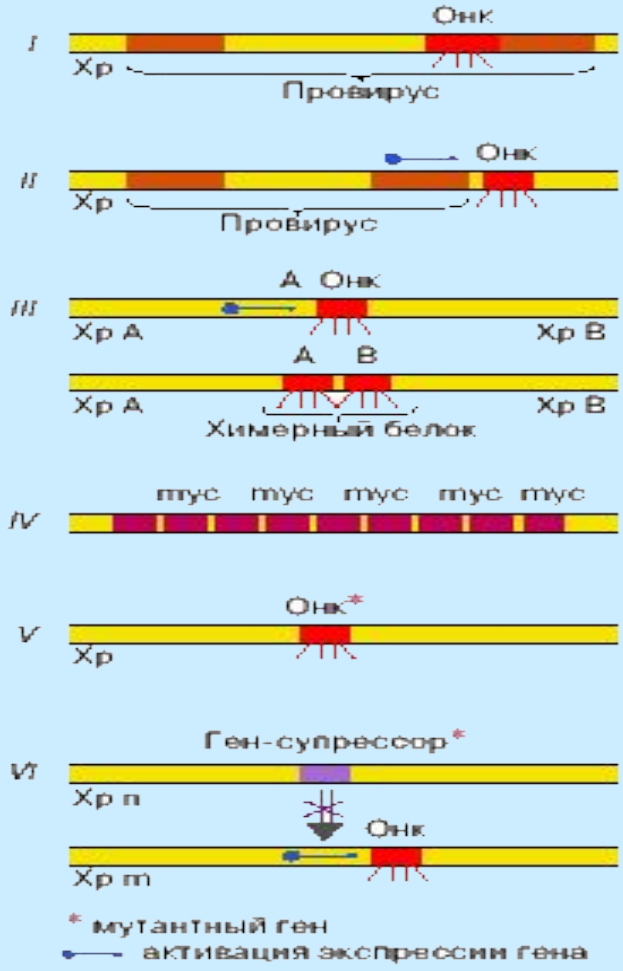


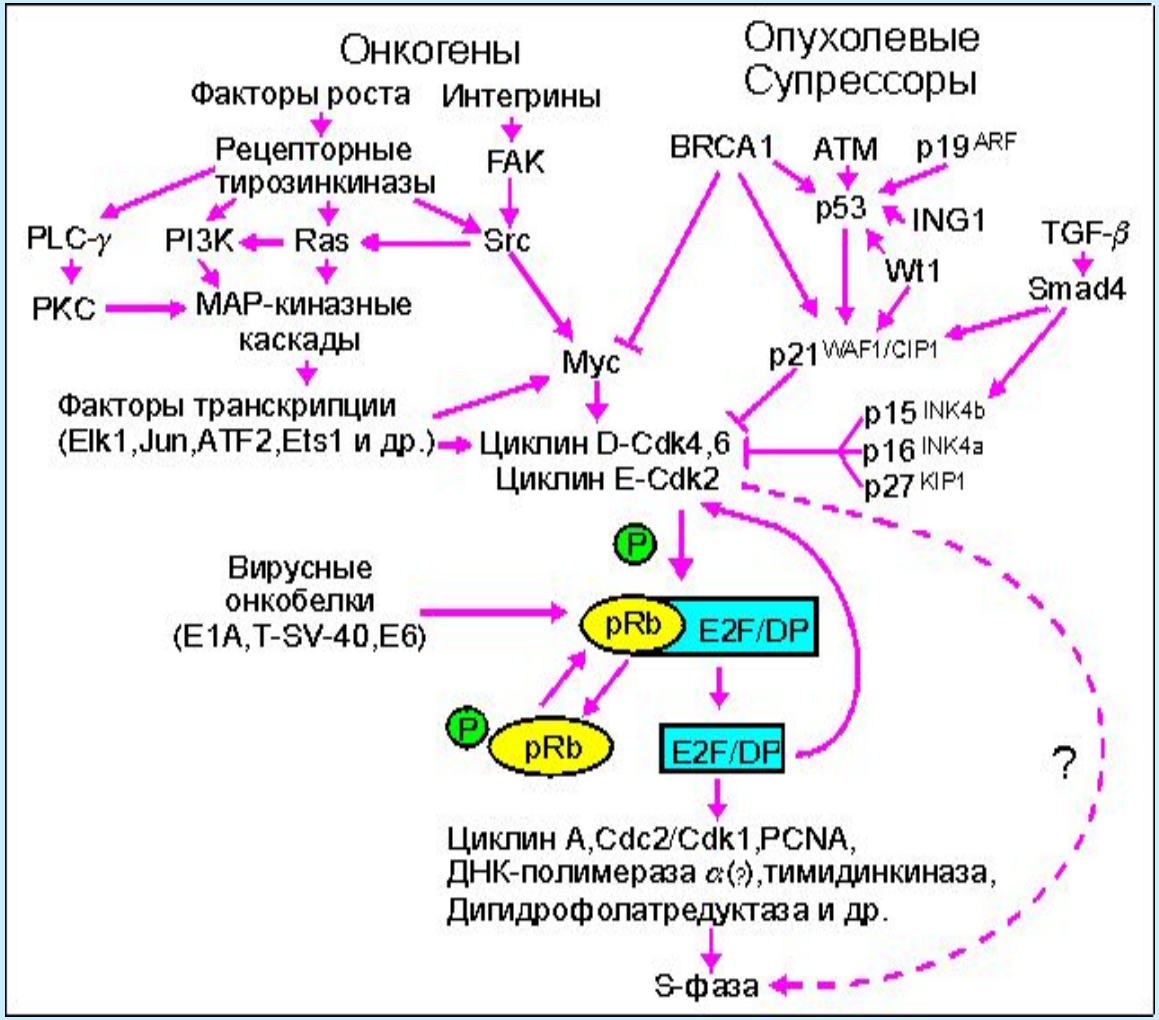

**Пути превращения протоонкогена в онкоген:**

- **делеция или точковая мутация *(слева),***
- **амплификация гена *(в центре),***
- **хромосомная перестройка *(справа).***

**Четвертый механизм (не изображен) включает в себя - рекомбинацию между протоонкогеном и ретровирусной ДНК.**

# Опухолевые супрессоры.

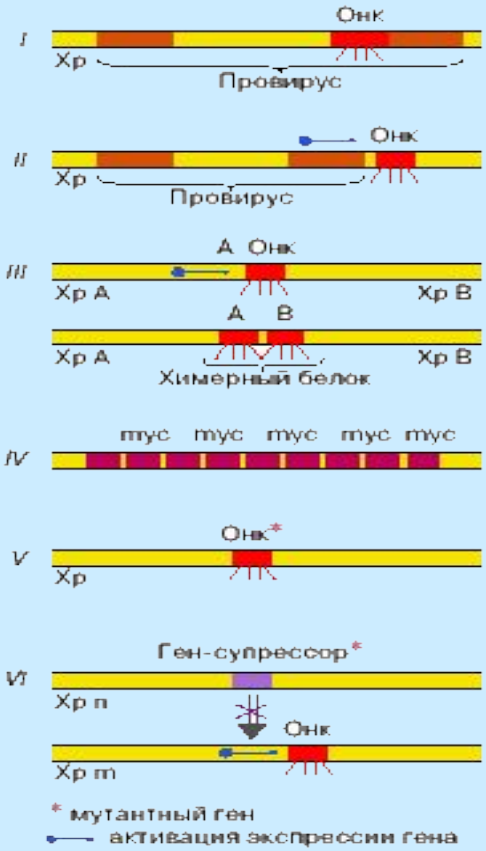


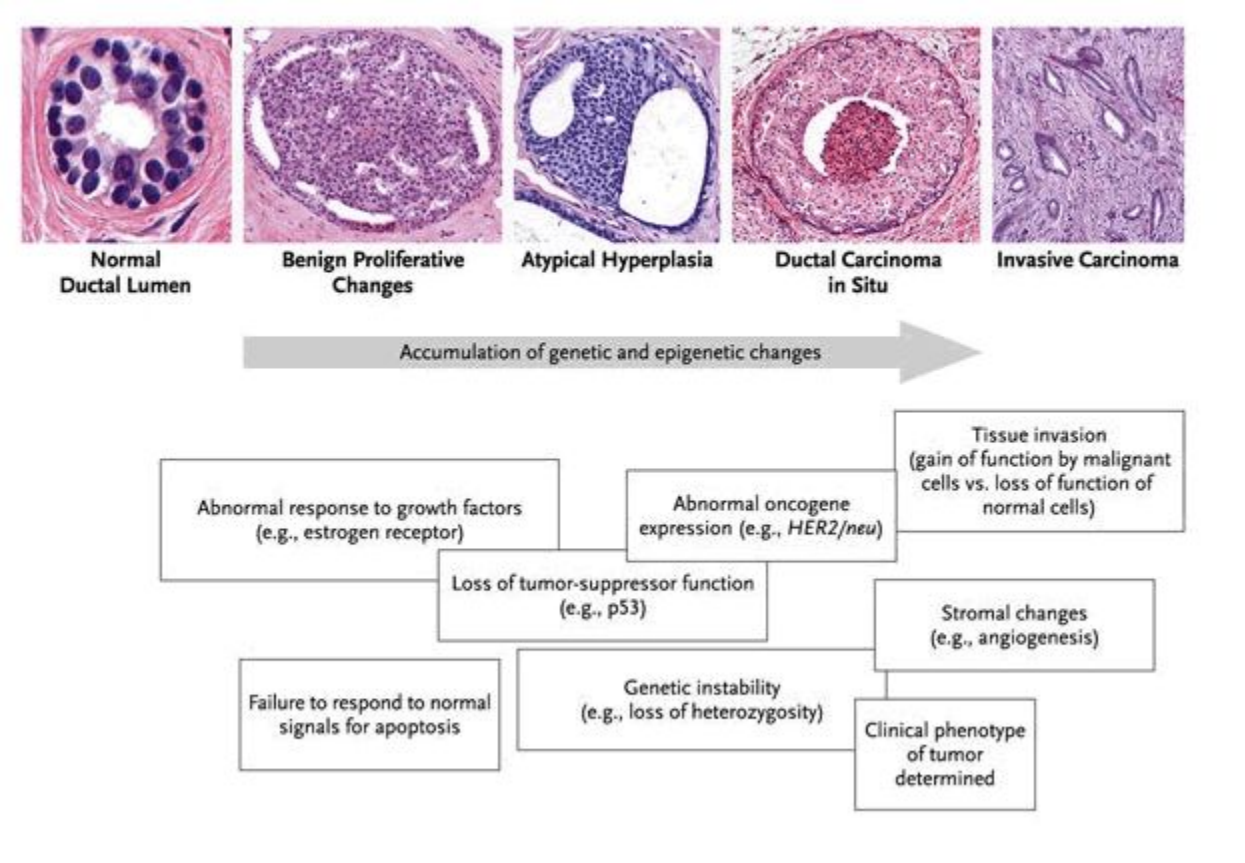



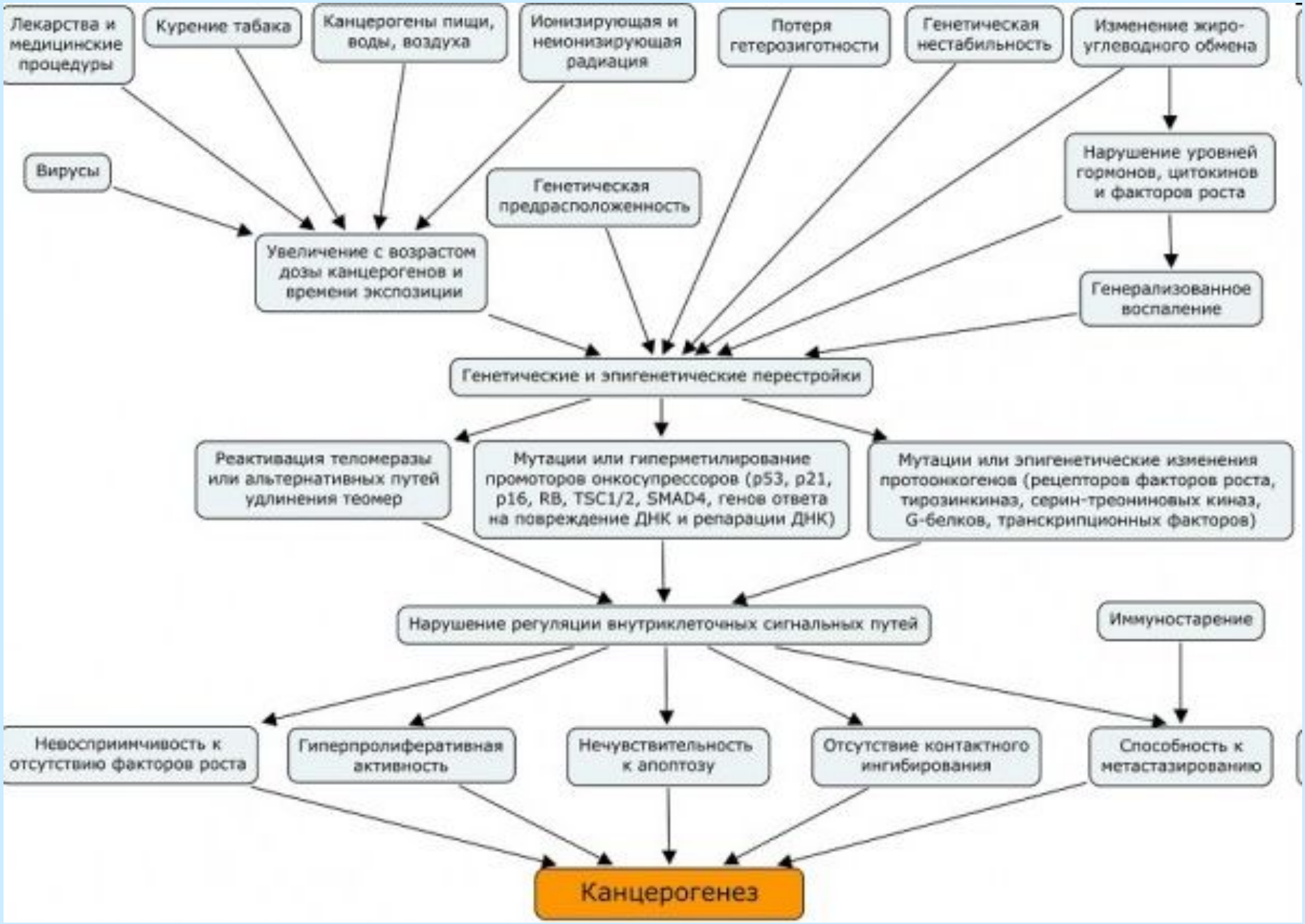

**Чаще всего мутации обнаруживаются в гене p53**

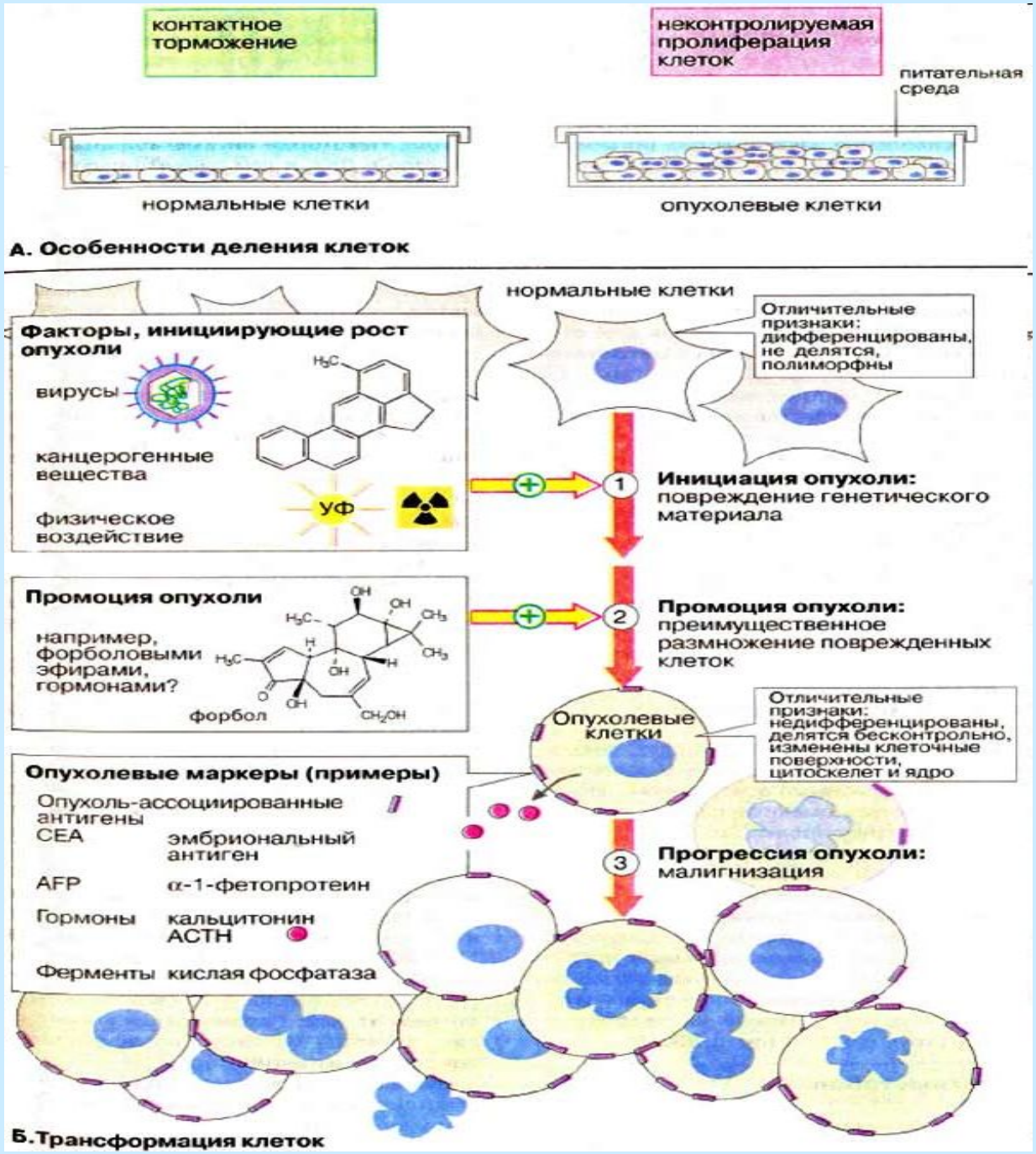
Общим звеном в возникновении опухолей является онкоген, *внесенный в клетку вирусом*, или *возникший из протоонкогена* в результате мутации, или выведенный из-под контроля сдерживающих генов хромосомной транслокацией, или *подавлением активности генов-супрессоров* опухолей, подавляющих активность онкогенов.

Ещё одна возможная причина – *мутации репарирующих систем.*




Лекарства и медицинские процедуры
Курение табака
Канцерогены пищи, воды, воздуха
Ионизирующая и неионизирующая радиация
Потеря гетерозиготности
Генетическая нестабильность
Изменение жиро-углеводного обмена
Вирусы
Генетическая предрасположенность
Нарушение уровней гормонов, цитокинов и факторов роста
Увеличение с возрастом дозы канцерогенов и времени экспозиции
Генерализованное воспаление
Генетические и эпигенетические перестройки
Реактивация теломеразы или альтернативных путей удлинения теомер
Мутации или гиперметилирование промоторов онкосупрессоров (p53, p21, p16, RB, TSC1/2, SMAD4, генов ответа на повреждение ДНК и репарации ДНК)
Мутации или эпигенетические изменения протоонкогенов (рецепторов факторов роста, тирозинкиназ, серин-треониновых киназ, G-белков, транскрипционных факторов)
Нарушение регуляции внутриклеточных сигнальных путей
Иммуностарение
Невосприимчивость к отсутствию факторов роста
Гиперпролиферативная активность
Нечувствительность к апоптозу
Отсутствие контактного ингибирования
Способность к метастазированию
Канцерогенез


контактное торможение
неконтролируемая пролиферация клеток
питательная среда
нормальные клетки
опухолевые клетки
А. Особенности деления клеток
нормальные клетки
Отличительные признаки: дифференцированы, не делятся, полиморфны
Факторы, инициирующие рост опухоли
вирусы
канцерогенные вещества
физическое воздействие
УФ
1
Инициация опухоли: повреждение генетического материала
Промоция опухоли
например, форболовыми эфирами, гормонами?
форбол
2
Промоция опухоли: преимущественное размножение поврежденных клеток
Опухолевые клетки
Отличительные признаки: недифференцированы, делятся бесконтрольно, изменены клеточные поверхности, цитоскелет и ядро
Опухолевые маркеры (примеры)
Опухоль-ассоциированные антигены
CEA эмбриональный антиген
AFP α-1-фетопротеин
Гормоны кальцитонин
ACTH
Ферменты кислая фосфатаза
3
Прогрессия опухоли: малигнизация
Б. Трансформация клеток

# МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

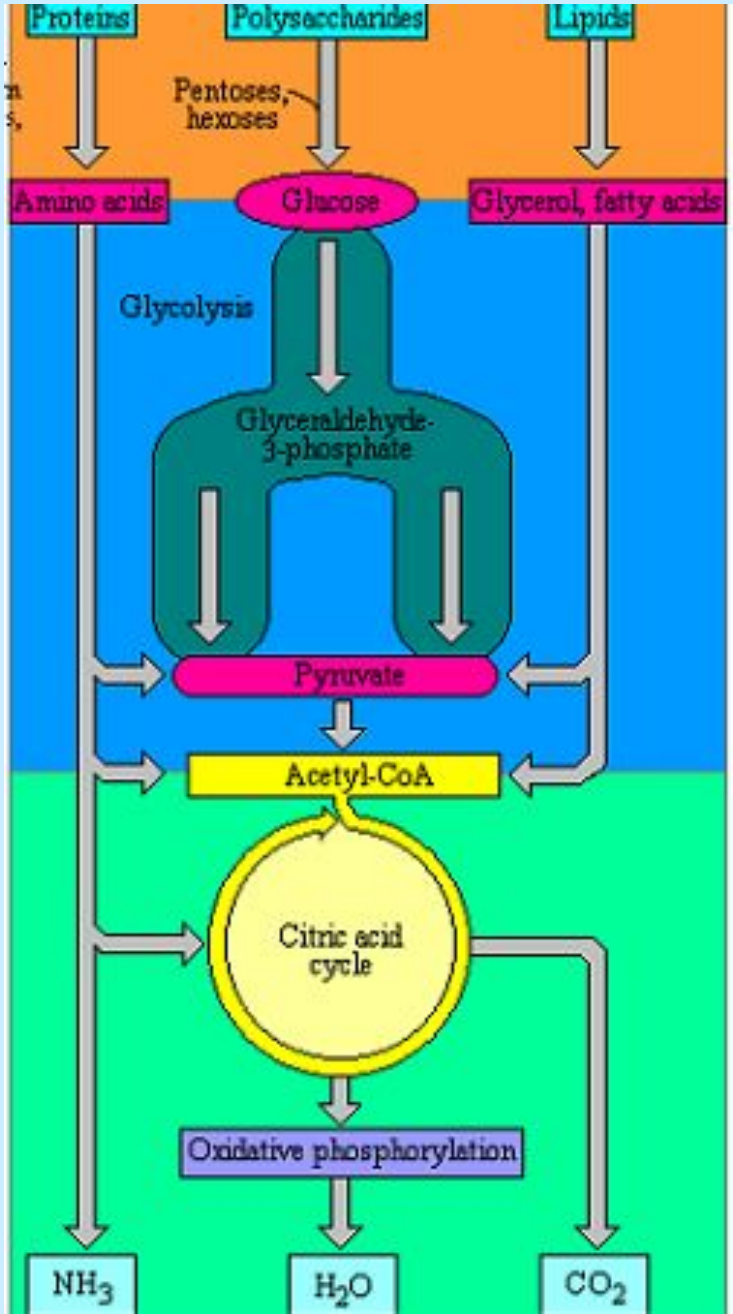
## Нарушения энергетики раковой клетки

Опухолевые клетки индуцируют несовместимые с жизнью сдвиги гомеостаза.

Преимущественный аэнаробный гликолиз (т.е. в отсутствии кислорода глюкоза расщепляется до молочной кислоты), что является следствием особых условий роста опухоли – быстрое размножение при слабой васкуляризации, и, следовательно, недостаточной оксигенации. Эффект Варбурга.

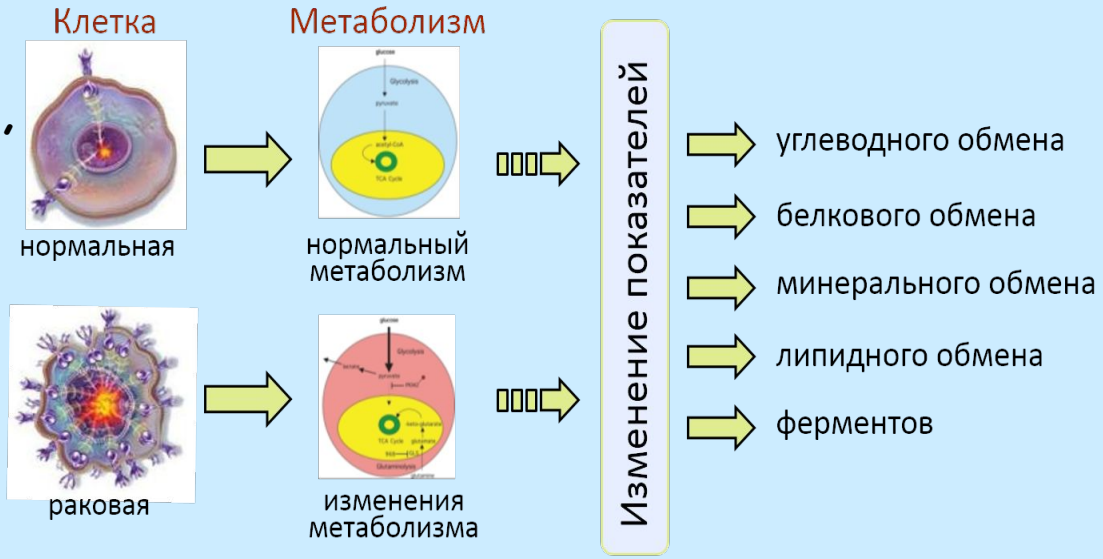
Чем менее дифференцирована опухоль и чем выше скорость её роста, тем интенсивнее протекает в ней гликолиз и тем слабее окислительное фосфорилирование.

В основе биохимических особенностей опухоли лежат сдвиги в изоэнзимном спектре различных ферментов, в том числе ряда ферментов энергетического обмена – пируваткиназы, гексокиназы, лактатдегидрогеназы. Пример адаптации опухоли – изофермент гексокиназа III, обладающий чрезвычайно высоким сродством к глюкозе; фетальная ФФК,не ингибирующаяся АТФ и цитратом.



# Биохимические изменения в раковых клетках

- Увеличение активности рибонуклеотидредуктазы
- Повышение синтеза РНК и ДНК
- Снижение катаболизма пиримидинов
- Увеличение скорости аэробного и анаэробного гликолиза
- Изменение изозимных профилей, часто в направление эмбриональных профилей
- Синтез эмбриональных белков
- Утрата высокодифференцированных биохимических функций
- Неадекватный синтез некоторых факторов роста и гормонов
- Снижение синтеза адгезивных молекул (Е-кадгерина, катенинов, фибронектина)
- Активация теломеразы
- Секреция протеаз (катепсин В), коллагеназ, гепараз и гликозидаз
- Синтез факторов ангиогенеза



# Изменения метаболизма при прогрессии опухоли

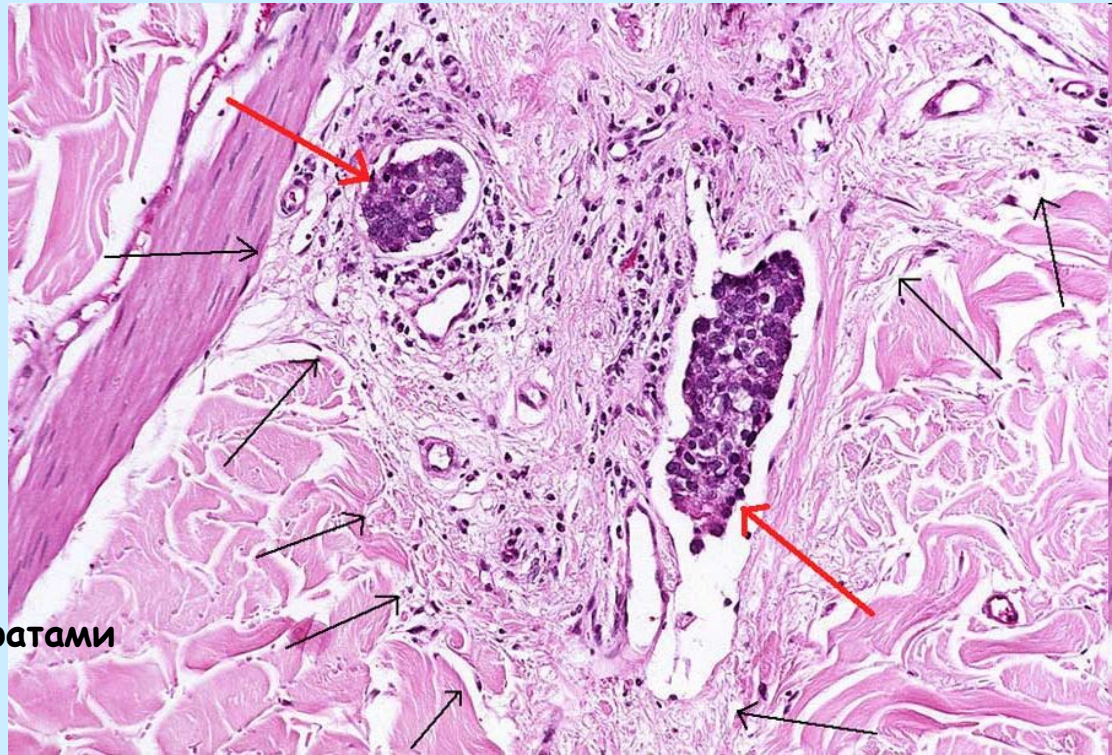
1. Трансформация клетки из-за повреждения протоонкогенов.

2. Приобретение свойств метастазирования, деструктивного роста, инвазии, успешной конкуренции с нормальными клетками за метаболиты и противостояние к различным терапевтическим воздействиям.

Иммортализованные клетки при беспрерывном размножении утрачивают способность поддерживать стабильность генома.

Анэуоплоидия, транслокации, делеции, мутации приводят к сосуществованию множества клонов. Это свойство наделяет опухоль особой живучестью, приспособляемостью, сопротивляемостью химиопрепаратам, эволюцией ко все более злокачественному фенотипу.

Приобретение опухолью свойства метастазирования во многих случаях решает исход заболевания и требует для своего проявления существенного перепрограммирования генной активности.



Злокачественная опухоль прорастает в окружающие ткани.
Лимфатические сосуды забиты конгломератами опухолевых клеток
(показаны красными стрелками).

# Опухоль как ловушка питательных веществ

Опухоль создает дефицит жизненно важных метаболитов.

Развиваясь в организме опухоль оказывает постоянное и все прогрессирующее воздействие на весь обмен, вызывая в конечном итоге несовместимые с жизнью нарушения гомеостаза.

Раннее проявление опухолевого роста - анемизация и недостаточное снабжение тканей кислородом.

Опухоль вызывает дефицит питательных веществ и обладает высокой конкурентоспособностью благодаря интенсивному росту, требующему пластических и энергетических ресурсов, и особенностям изоэнзимного спектра.

Опухоль использует аминокислоты не только пищи, но и тканевых белков (мышечная ткань, и затем, другие). Основной фактор, обусловливающий распад тканевых белков – сдвиги в эндокринной системе.

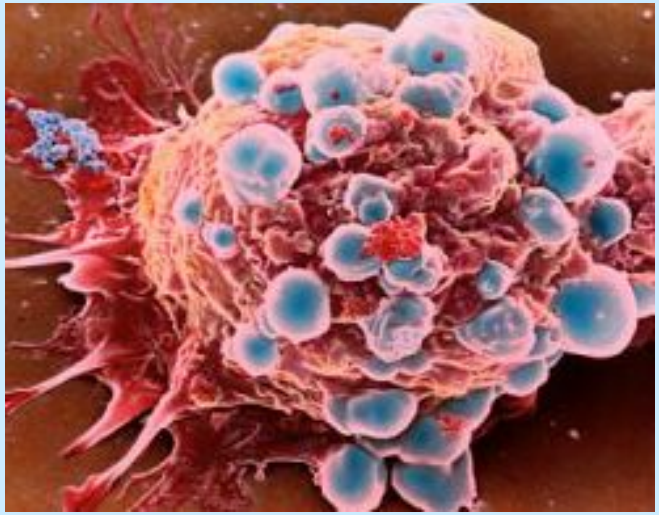
## Опухоль как ловушка питательных веществ

В опухолевом организме возрастает продукция глюкокортикоидов.

Опухоль является фактором, создающим постоянную тенденцию к гипогликемии, что приводит к напряжению компенсаторных систем, поддерживающих углеводный гомеостаз.

Опухоль потребляет и другие вещества, такие как витамины, в частности витамин Е.

## Опухоль как источник биологически активных соединений



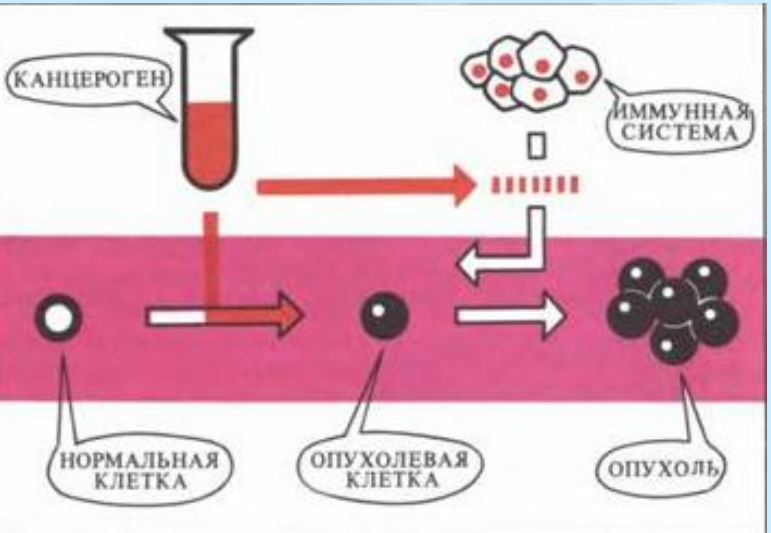
Опухоль продуцирует биологически активные вещества, не свойственные нормальному организму и дезорганизующие обмен: продукты распада самой опухоли; аутокринная секреция (например, ростовых факторов); эктопические гормоны (нормальные ткани, гомологичные опухоли, этих веществ не продуцируют).

# Метаболическая иммунодепрессия

Во многих случаях именно бактериальная инфекция служит непосредственной причиной летального исхода.

Сдвиги в углеводном и липидном обмене рассматриваются как ключевые моменты иммунодепрессивного состояния:

снижение потребления глюкозы тканями больного организма (в качестве энергетического субстрата используются в основном ЖК), возникновение резистентности к инсулину и реактивной гиперинсулинемии, повышение в сыворотке концентрации холестерина, триглицеридов и ВЖК коррелируют со снижением функциональных способностей иммунокомпетентных клеток.




Повышенная продукция глюкокортикоидов индуцирует распад лимфоидной ткани.

# Биохимические лабораторные тесты и рак

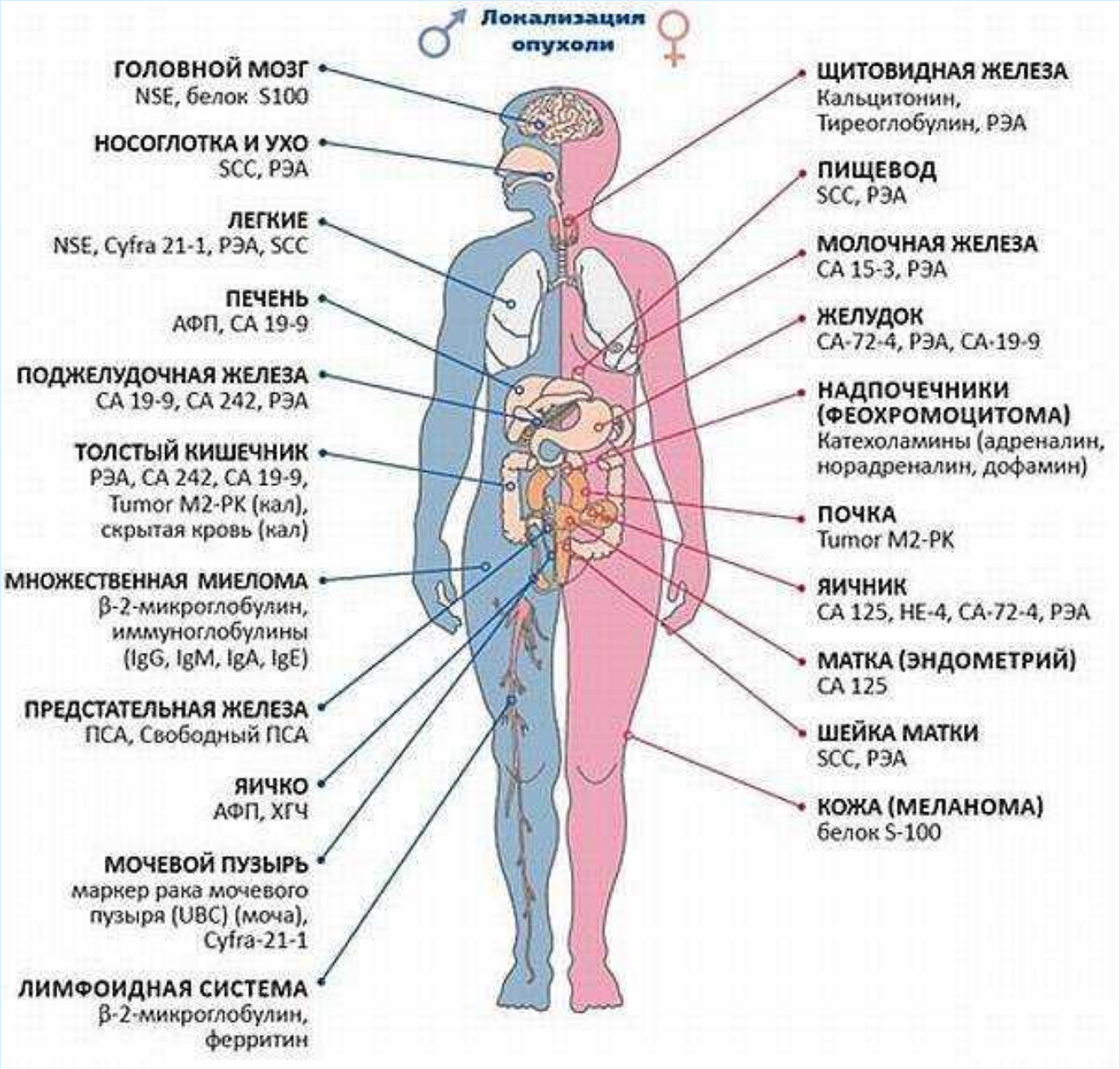
## Онкомаркеры

-Карциноэмбриональный антиген (КЭА, или РЭА)
-α-фетопротеин
-Хорионический гонадотропин
-Плацентарная щелочная фосфатаза
-Простата-специфический антиген
-Гормоны

| Гормон | Вид опухоли |
|---|---|
| АКТГ | Рак лёгкого, рак поджелудочной железы, рак щитовидной железы |
| Катехоламины | Феохромоцитома |
| Инсулин | Инсулинома |
| Глюкагон | Глюкагонома |
| Кальцитонин | Карцинома и медуллярный рак щитовидной железы |

- Нейронспецифическая енолаза (рак легких)
-Катепсин Д, активатор плазминогена урокиназного типа

# Онкомаркеры



# Биохимические лабораторные тесты и рак

Для оценки общего биохимического статуса определяют: общий белок, альбумин, билирубин, активность АлАТ, мочевину, глюкозу, ЩФ.

Увеличение содержания мочевины при нормальной концентрации креатинина свидетельствует об интенсивном распаде опухоли, а при повышенной его концентрации – о нарушении функции почек.

Увеличение содержания глюкозы указывает на нарушение функции инсуллярного аппарата, а снижение – на значительную утилизацию глюкозы опухолевыми клетками.

Увеличение содержания общего белка (при снижении концентрации альбумина) – характерный признак миеломной болезни.

Гипопротеинемия и гипоальбуминемия – показатели общего воздействия опухоли на организм как следствие снижения синтеза белка и усиленного его распада.

В ответ на развитие опухолевого процесса повышается содержание в крови белков острой фазы воспаления: ферритина, церулоплазмина, гаптоглобина, С-реактивного белка; изоформы ЛДГ, КФК.

# Основы противоопухолевой терапии

- Облучение
- Хирургические методы
- Химиотерапия
- Голодание

## Препараты:

Цитотоксические препараты
Средства, влияющие на дифференцировку клеток (диметилформамид гексаметилбисацетамид)
Эндокринная терапия (кортикостероиды)
Агонисты гипоталамических нейропептидов

## Новые подходы:

- ✓Фотодинамическая терапия
- ✓Направленная доставка лекарства в клетки-мишени
- ✓Подавление ангиогенеза
- ✓Генная терапия

**Механизмы резистентности к цитотоксическим препаратам**

| Основной механизм | Препарат | Специфические нарушения |
|---|---|---|
| Несовершенный транспорт | Метотрексат Мелфалан Эмбихин Цитарабин | Снижение промежуточного усвоения Снижение мембранных нуклеозидных связывающих зон |
| Нарушенный метаболизм активных форм | Цитарабин 5-Азацитидин 5-Фторурацил 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин ) Метотрексат Адриамицин | Снижение деоксицитидинкиназ-ной активности Снижение уридинцитидинкиназной активности Снижение уридинкиназной активности, снижение уровней кислой фосфорибозилтрансфе-разы и уридинфосфорилазы Снижение HGPRT-активности Дефект полиглютамации Снижение P450 или флавинредуктазы |
| Увеличение лекарственной инактивации | 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин Алкилирующие вещества | Возрастание мембранной щелочной фосфотазы Возрастание цитидиндеаминазной активности Возрастание внутриклеточного глутатиона или металлотионеина |
| Нарушение репарации ДНК | Алкилирующие вещества Цисплатин Адриамицин | Возрастание эффективности удаления поврежденных оснований и/или связывание удаленных сегментов |
| Амплификация генов с увеличением содержания белка-мишени | Кадмий N-фосфоацетиласпарагиновая кислота Метотрексат 5-Фторурацил Пентостатин | Увеличение количества копий гена металлотионеина Увеличение количества копий гена аспарагинотранскарбамилазы Увеличение количества гена DHFR? Увеличение количества копий гена тимидинситетазы? Увеличение количества копий гена аденозиндеаминазы |
| Повреждение мишеней | Метотрексат Винкристин 5-Фторурацил Гидроксимочевина Стероиды | Повреждение DHFP / Повреждение тубулина Повреждение тимидинсинтетазы Повреждение рибонуклеотидредуктазы Повреждение стероидного рецептора Повреждение стероидного рецеп-торного комплекса, блокирующего ДНК |
| Повреждение нуклео-тидных пулов Восстановление путей | Цитарабин 5-Фтораурацил ) Метотрексат 5-Фторурацил | Увеличение внутриклеточных пулов CTP и dCTP Увеличение сохранности пуриновых оснований Возрастание тимидинкиназной активности Л1С |
| Основной механизм | Препарат | Специфические нарушения |
| Политропная лекарственная устойчивость | Адриамицин Винка-алкалоиды Дактиномицин Другие натуральные продукты | Несовершенная аккумуляция препарата, ведущая к возрастанию энергозависимой утечки ? Специфические мембранные гликопротеиновые маркеры |