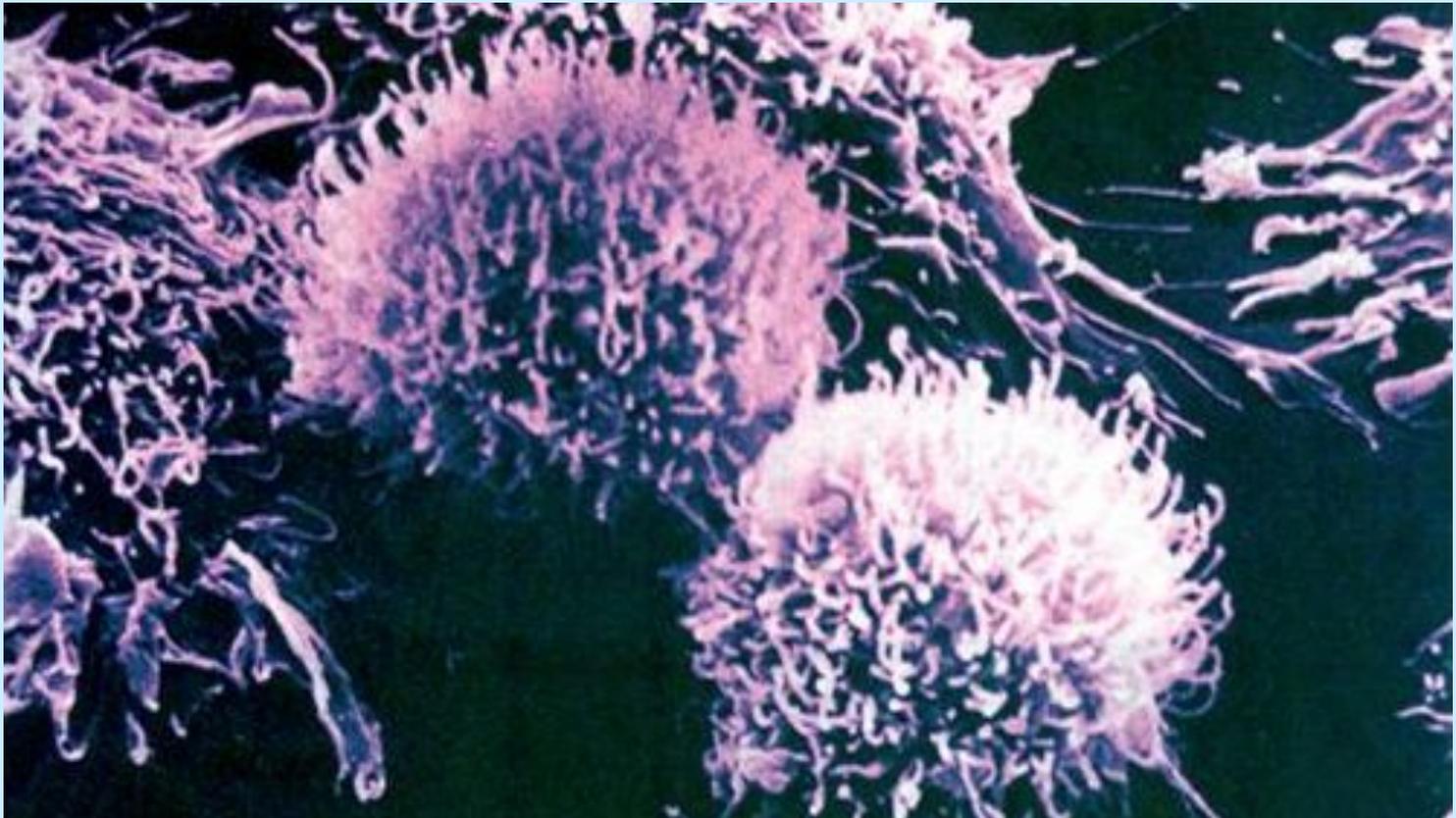


Биохимия неоплазии

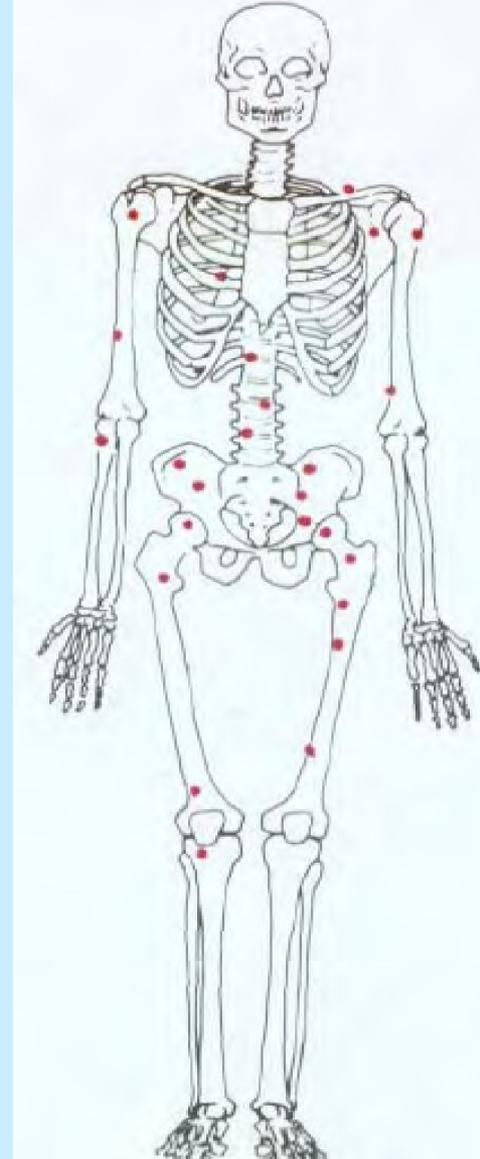


Неоплазма - неотвратно растущая масса аномальных клеток вследствие нарушения регуляции процессов роста и дифференцировки.

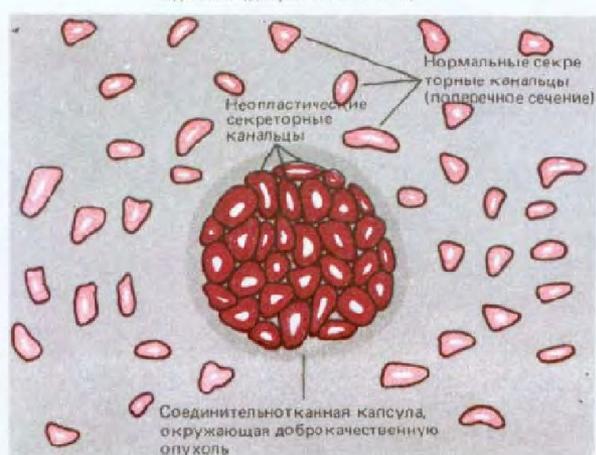
В том случае, если они остаются компактным скоплением, опухоль считается **доброкачественной**, и хирургическое удаление ее обычно приводит к полному излечению.

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



Аденома (доброкачественная)

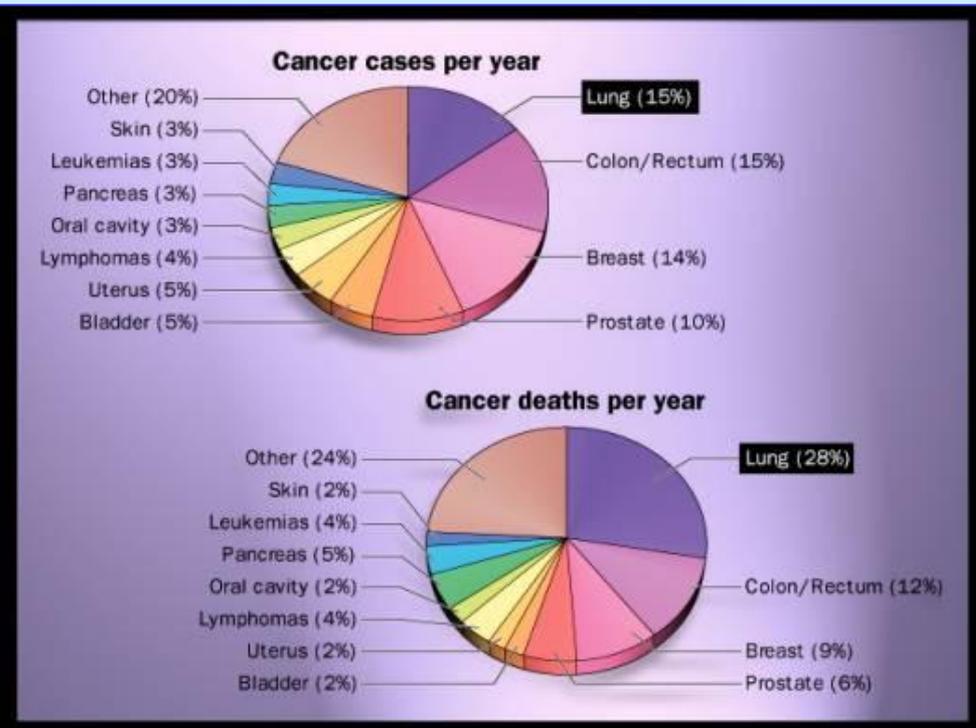


Аденокарцинома (злокачественная)



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.



Распределение раковых заболеваний по регионам мира

Новые случаи 14,1 млн

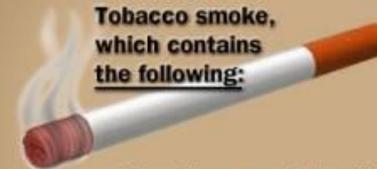


Летальные исходы 8,2 млн



Источник: Globocan

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



Tobacco smoke, which contains the following:

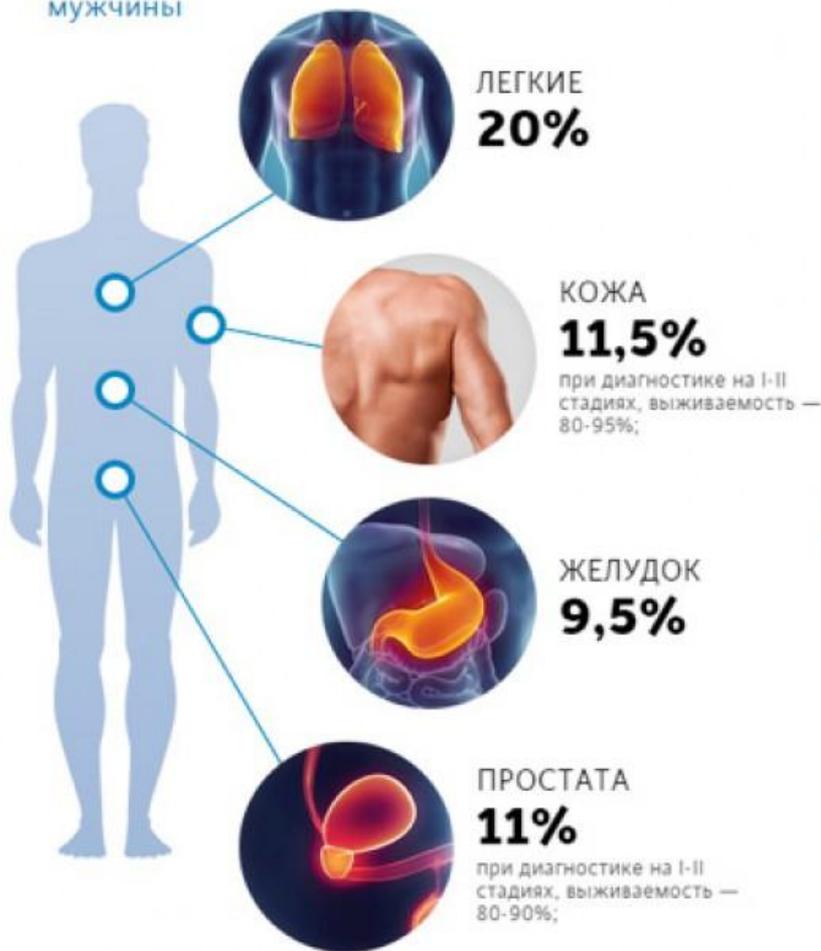
Lung, oral cavity, larynx, esophagus, stomach, pancreas, others

Aminostilbene, arsenic, benz[a]anthracene, benz[a]pyrene, benzene, μbenzo[b]fluoranthene, benzo[c]phenanthrene, benzo[f]fluoranthene, cadmium, chrysene, dibenz[a,c]anthracene, dibenzo[a,e]fluoranthene, dibenz[a,h]acridine, dibenz[a,f]acridine, dibenzo[c,g]carbazone, N-dibutyl nitrosamine, 2,3-dimethylchrysene, indeno[1,2,3-c,d]pyrene, S-methylchrysene, S-methylfluoranthene, α-naphthylamine, nickel compounds, N-nitrosodimethylamine, N-nitrosomethylethylamine, polonium-210, N-nitrosodiethylamine, N-nitrosoanabasine, N-nitrosopiperidine

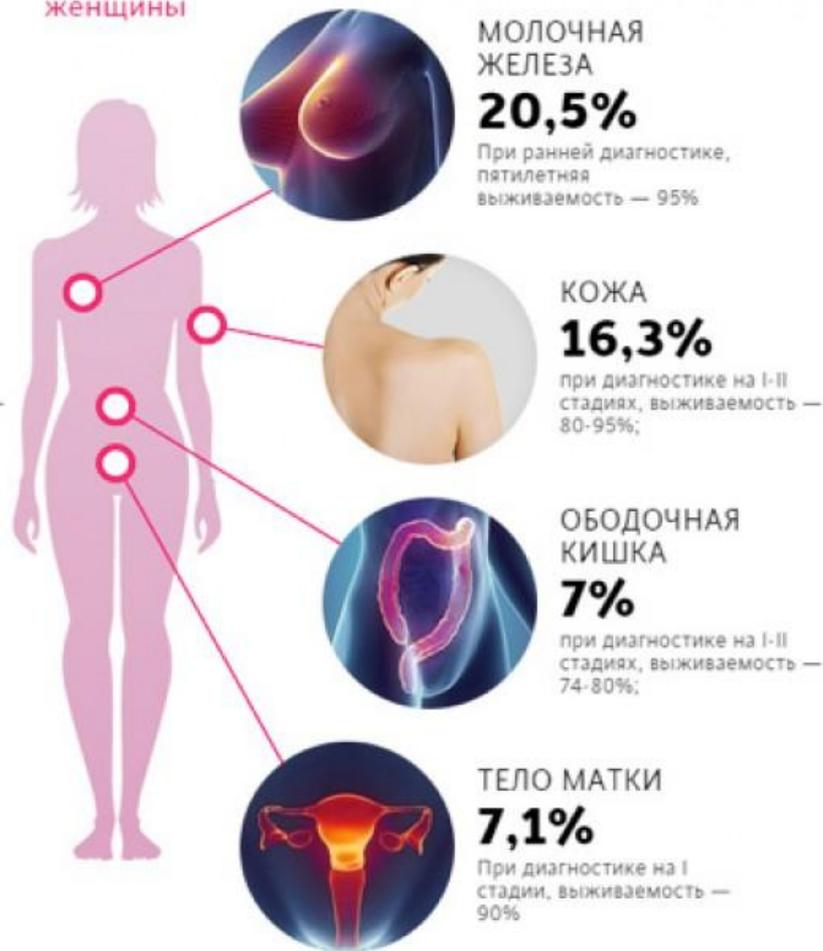
Chemical carcinogen

Половая распространённость опухолей

мужчины

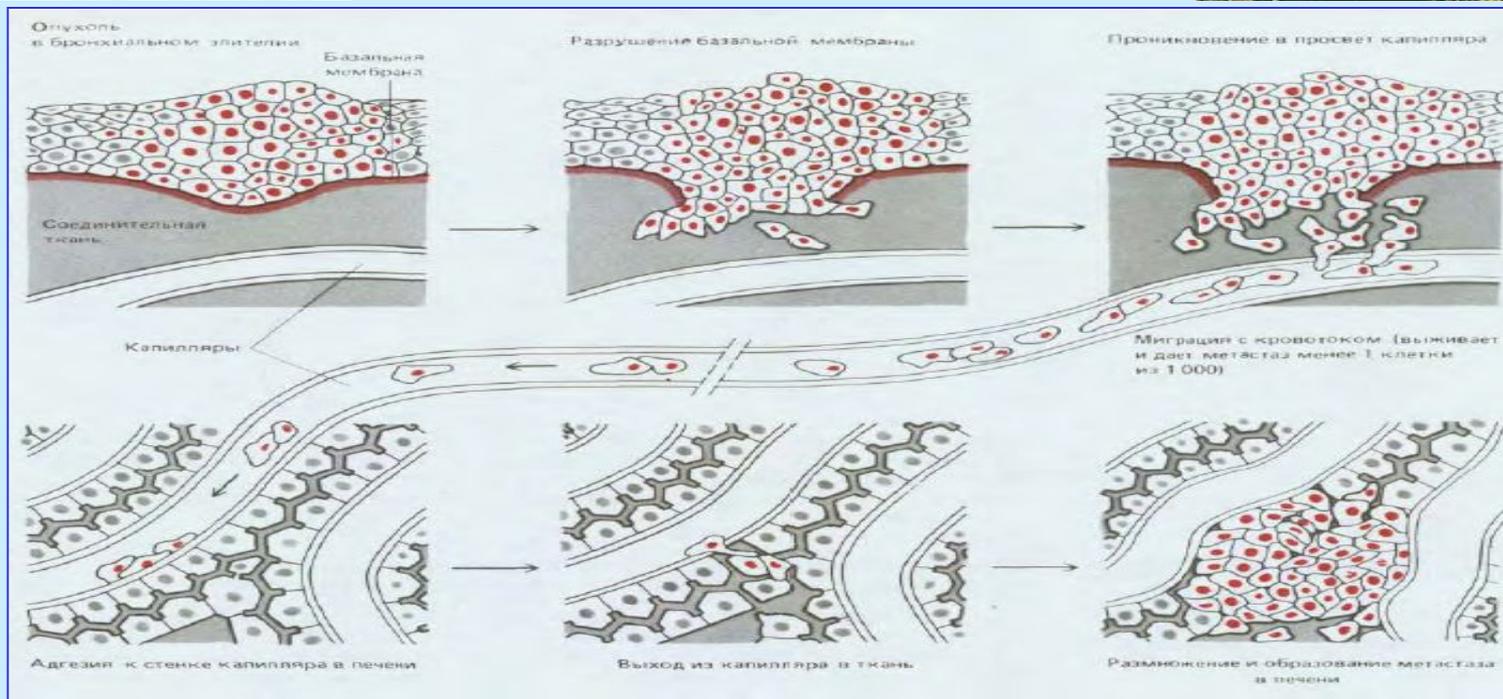
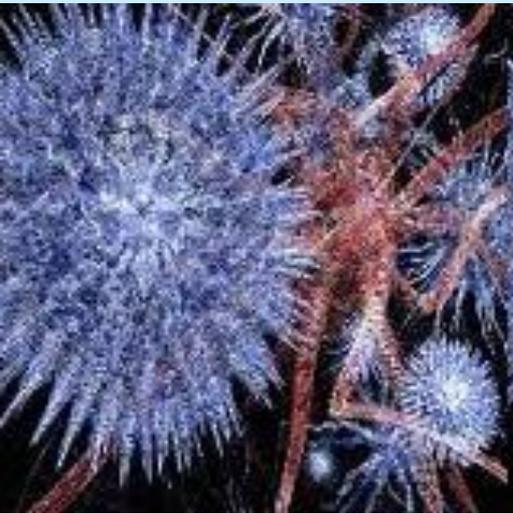


женщины



Свойства раковых клеток

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



Механизм и причины возникновения опухолей

Канцероген → Модификация ДНК

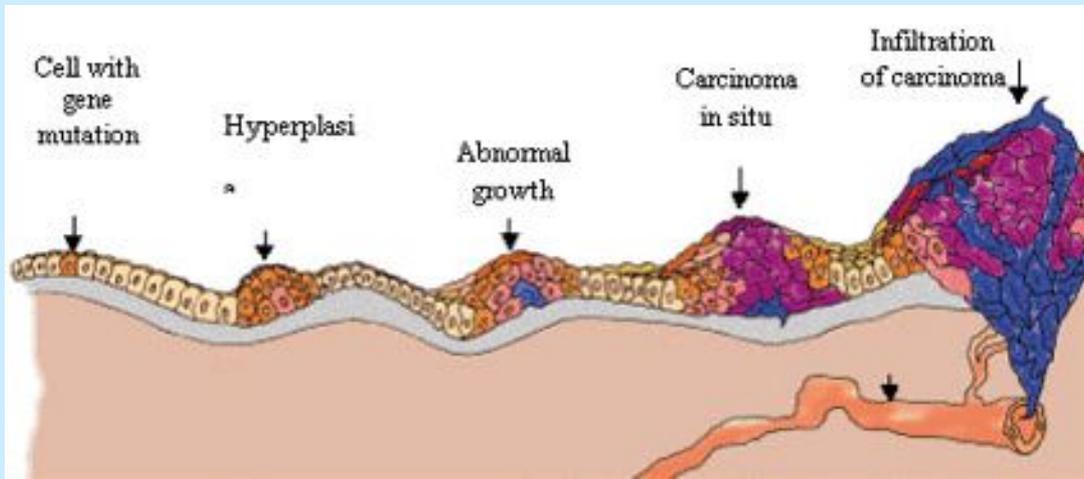
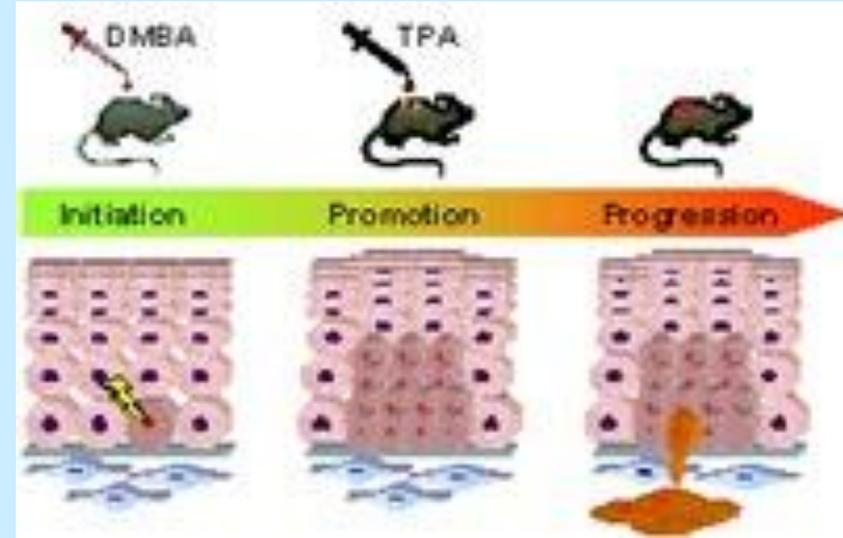
Репарация

Мутация

Апоптоз

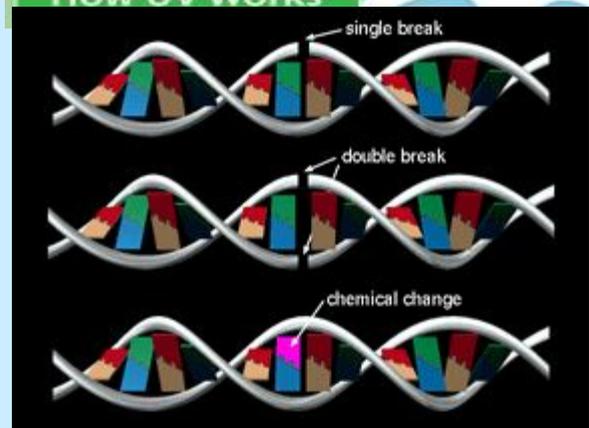
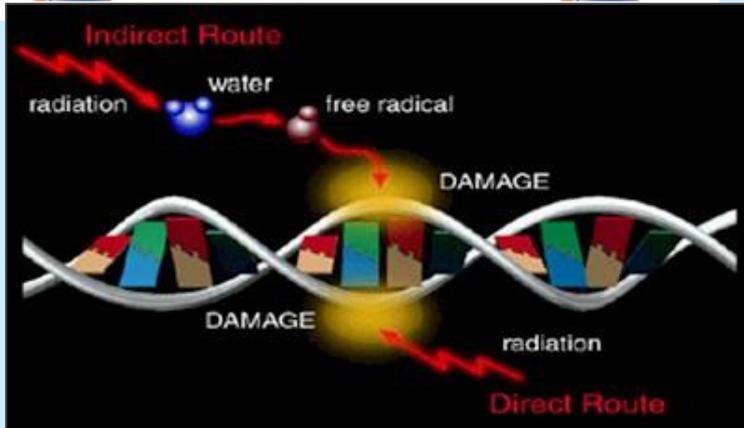
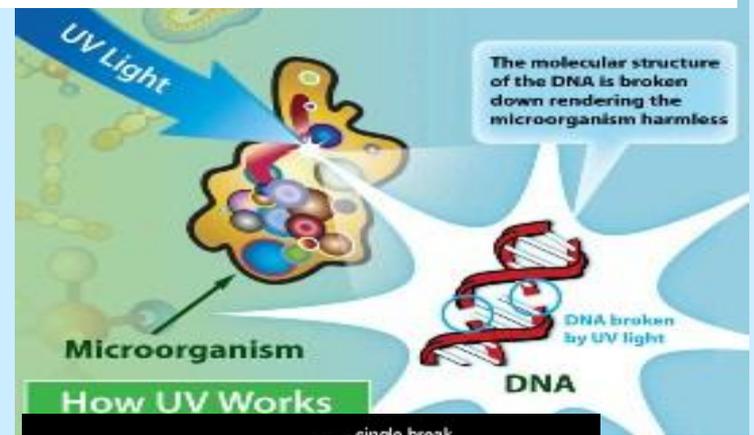
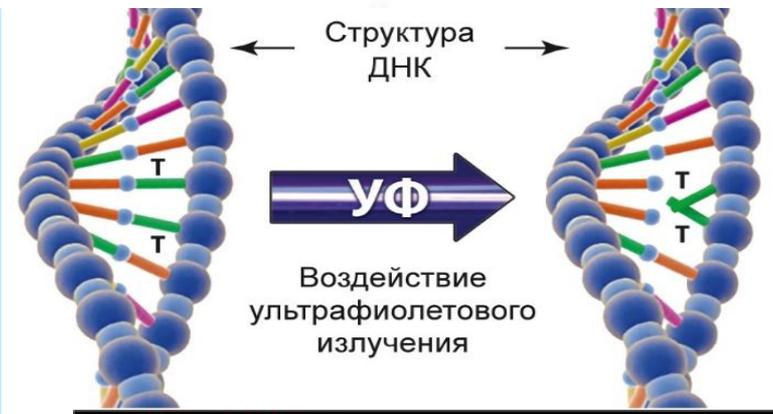
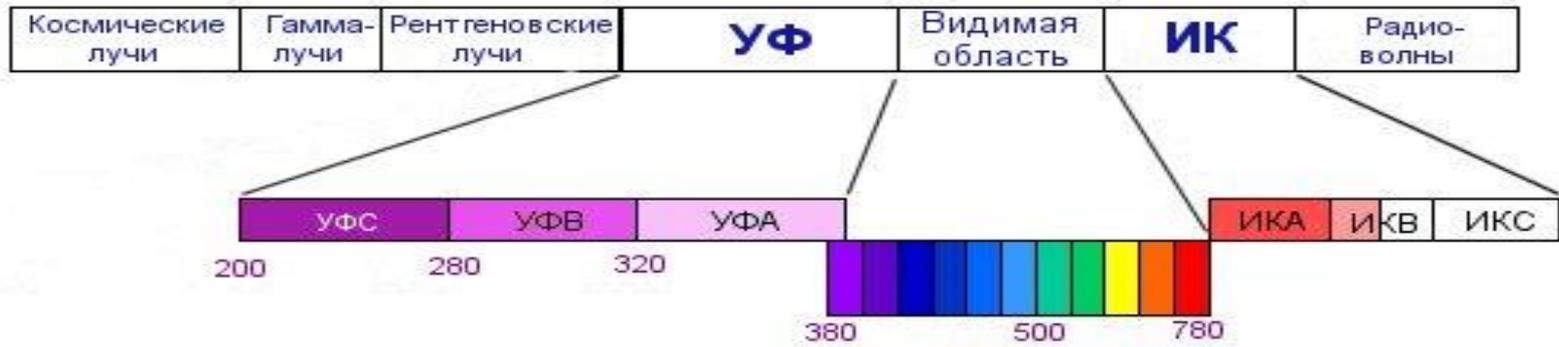
Рак

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



Стадии канцерогенеза

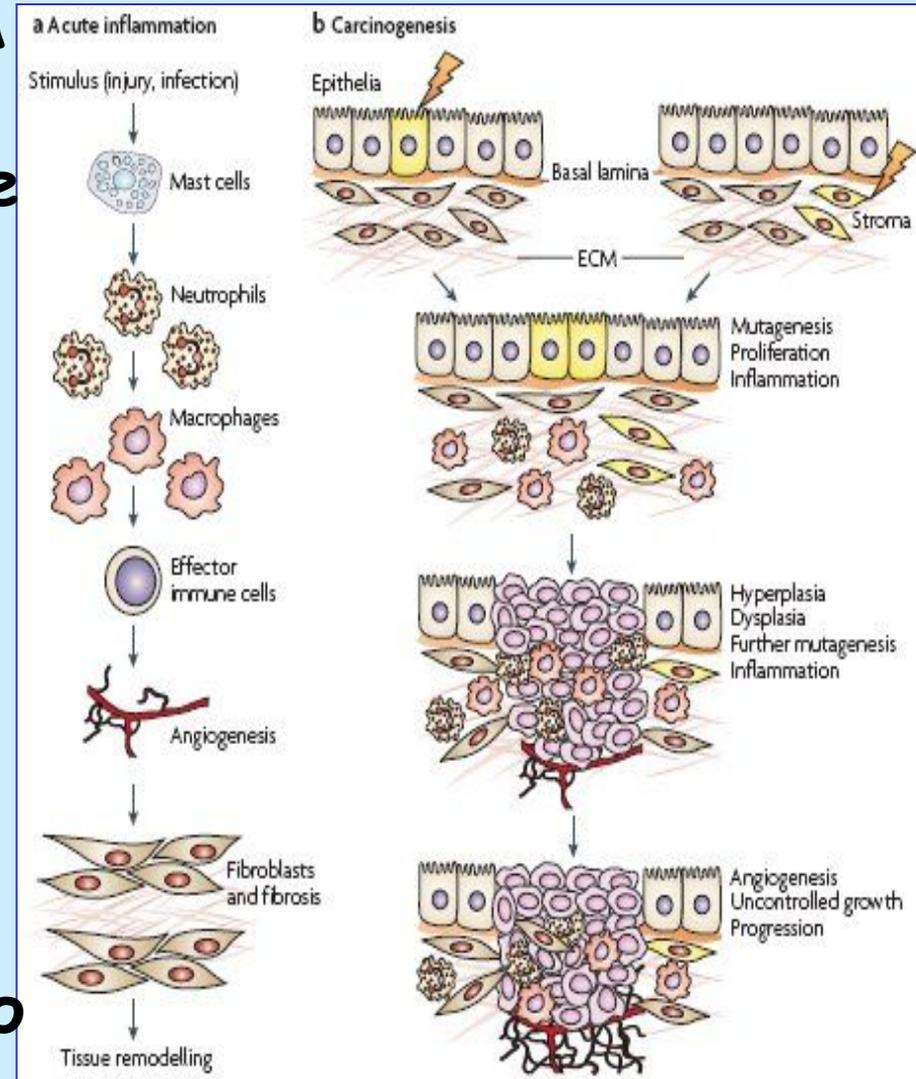
Канцерогенное облучение: ультрафиолетовое, рентгеновское и γ -лучи



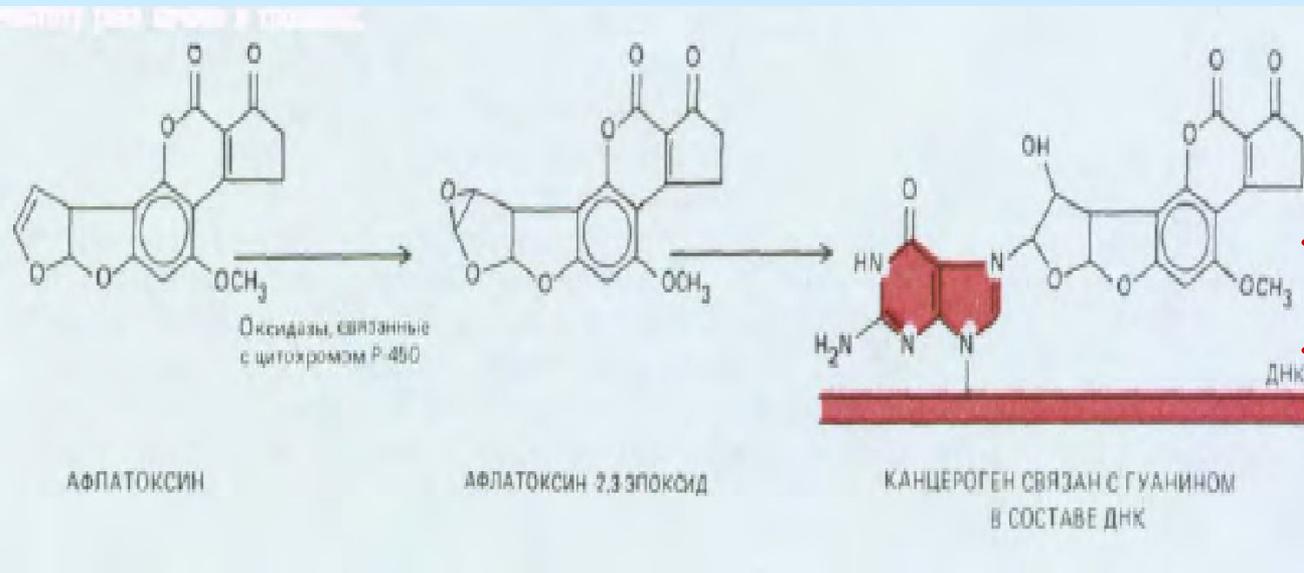
Лучевой канцерогенез

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 Ca^{2+} , и **рак щитовидной железы** - результат накопления в этой железе радиоактивного иода.



Химические канцерогены



С точки зрения эффекта:

- Мутагены

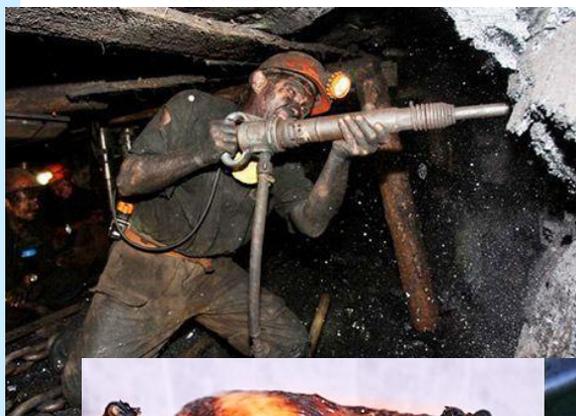
- Промоторы деления

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.

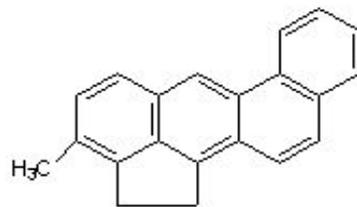
Химические канцерогены

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 В ₁
Неорганические вещества	Хром, бериллий, асбест, свинец, кадмий

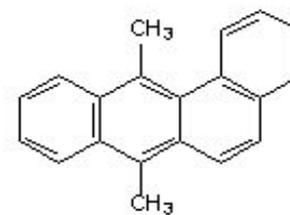


Структура некоторых канцерогенов, синтетических и естественного происхождения

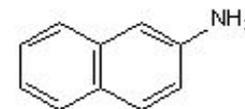
- Полиароматические углеводороды (сажа, бензпирен, дибензантрацен и др.),
- Асбест,
- Цикламаты, сахарин,
- Афлатоксин,
- Нитрозамины,
- Бетельный лист и др.



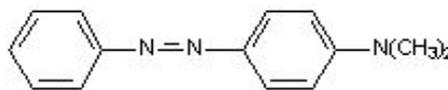
3-метилхолантрен



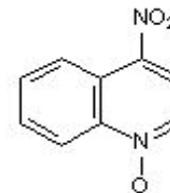
7,12-диметилбензантрацен



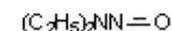
2-нафтиламин



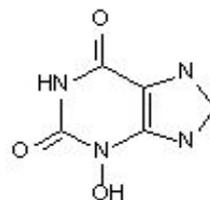
4-диметиламиноазобензол



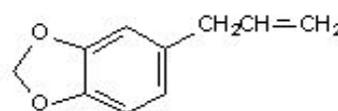
4-нитрохинолин-1-оксид



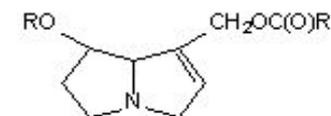
нитрозодиэтиламин



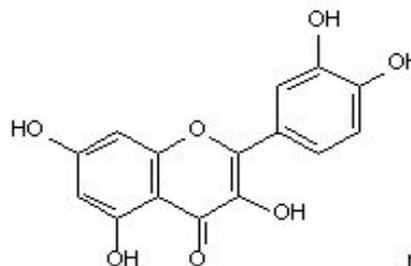
3-гидроксиксантин



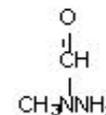
сафрол



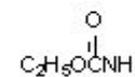
алкалоиды пирролизидина



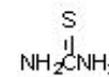
кверцетин



N-метил-Nформилгидразин

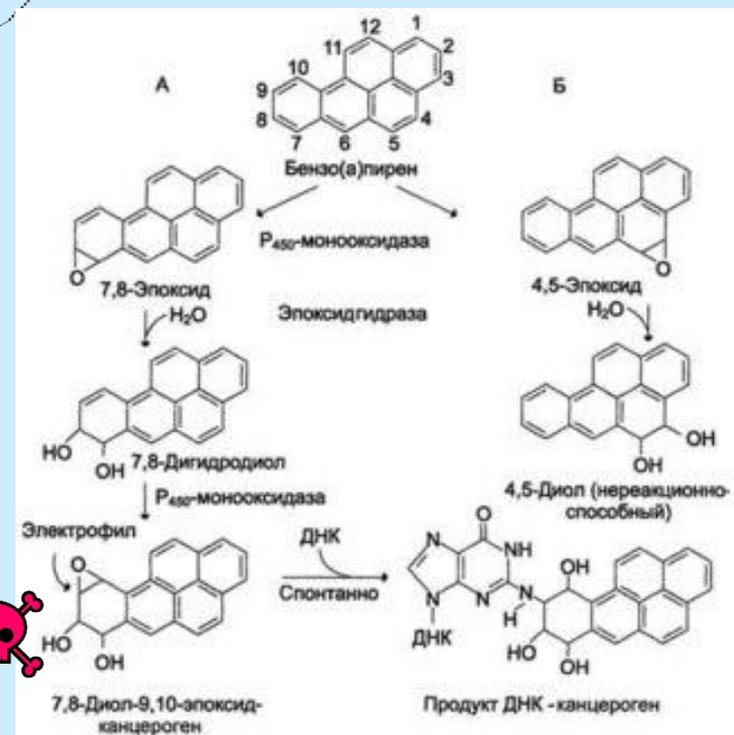
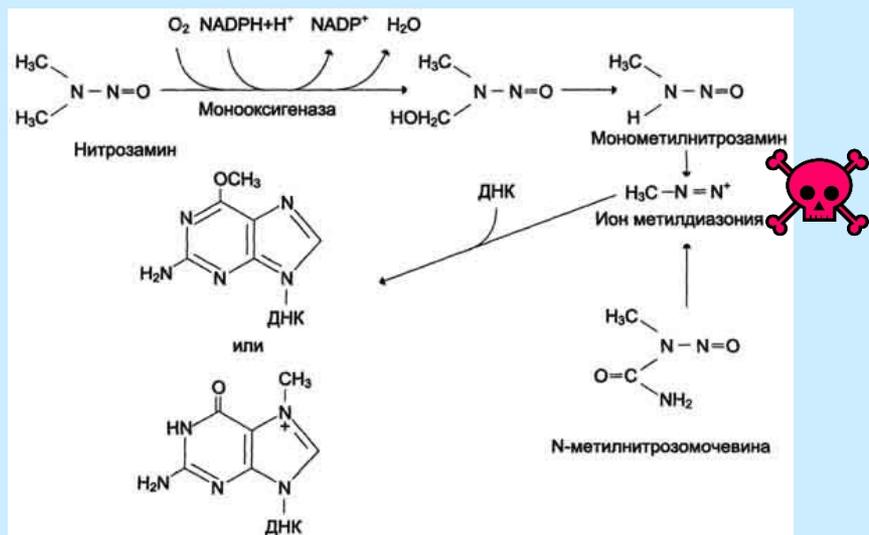
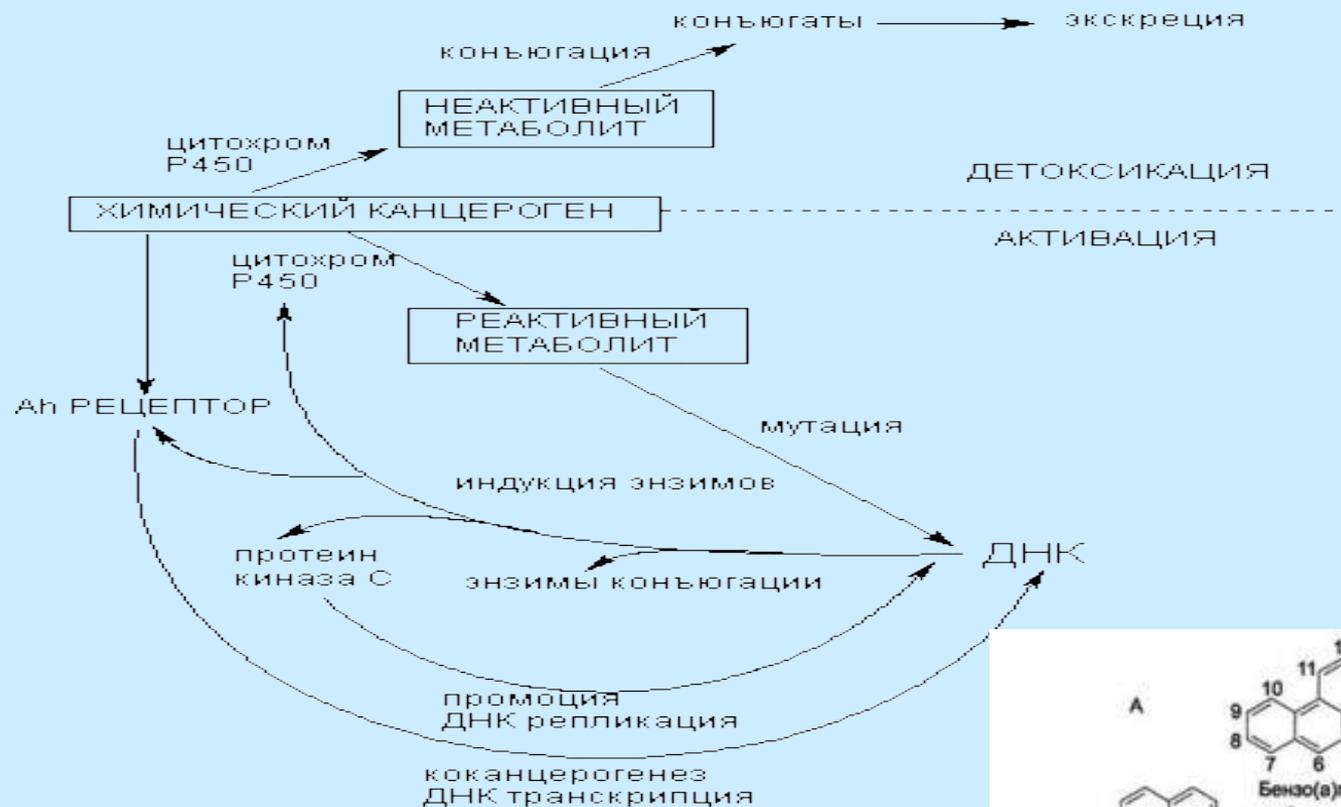


уретан



тиомочевина

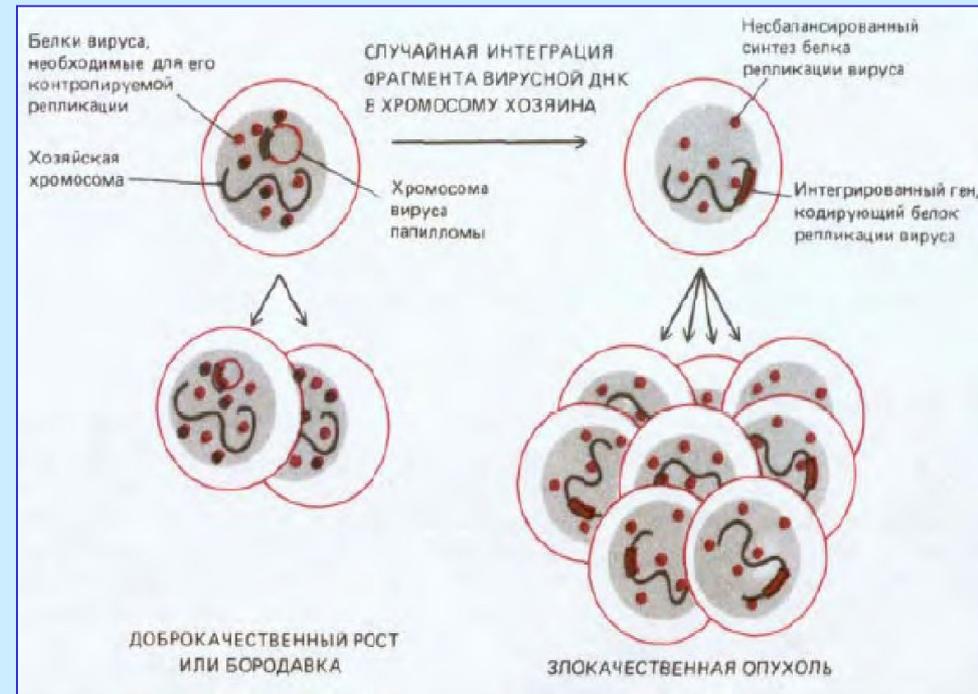
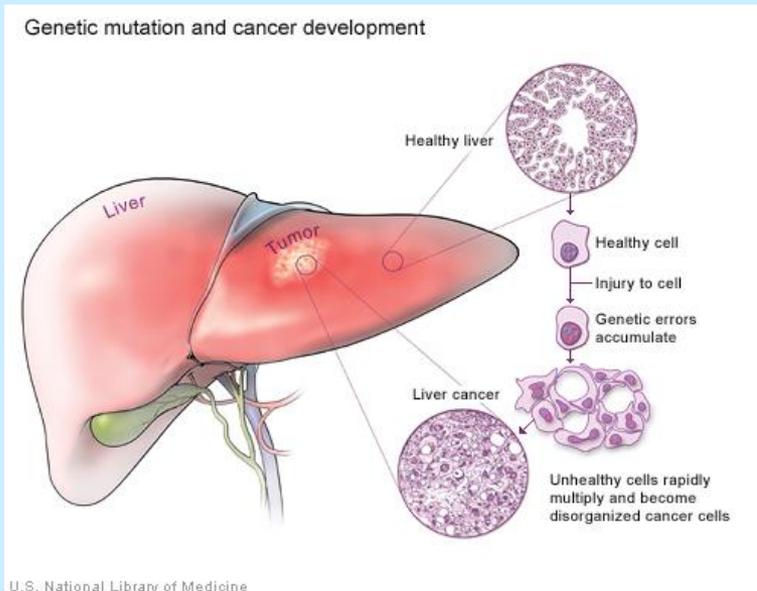
Роль ферментов обезвреживания в активации проканцерогенов



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

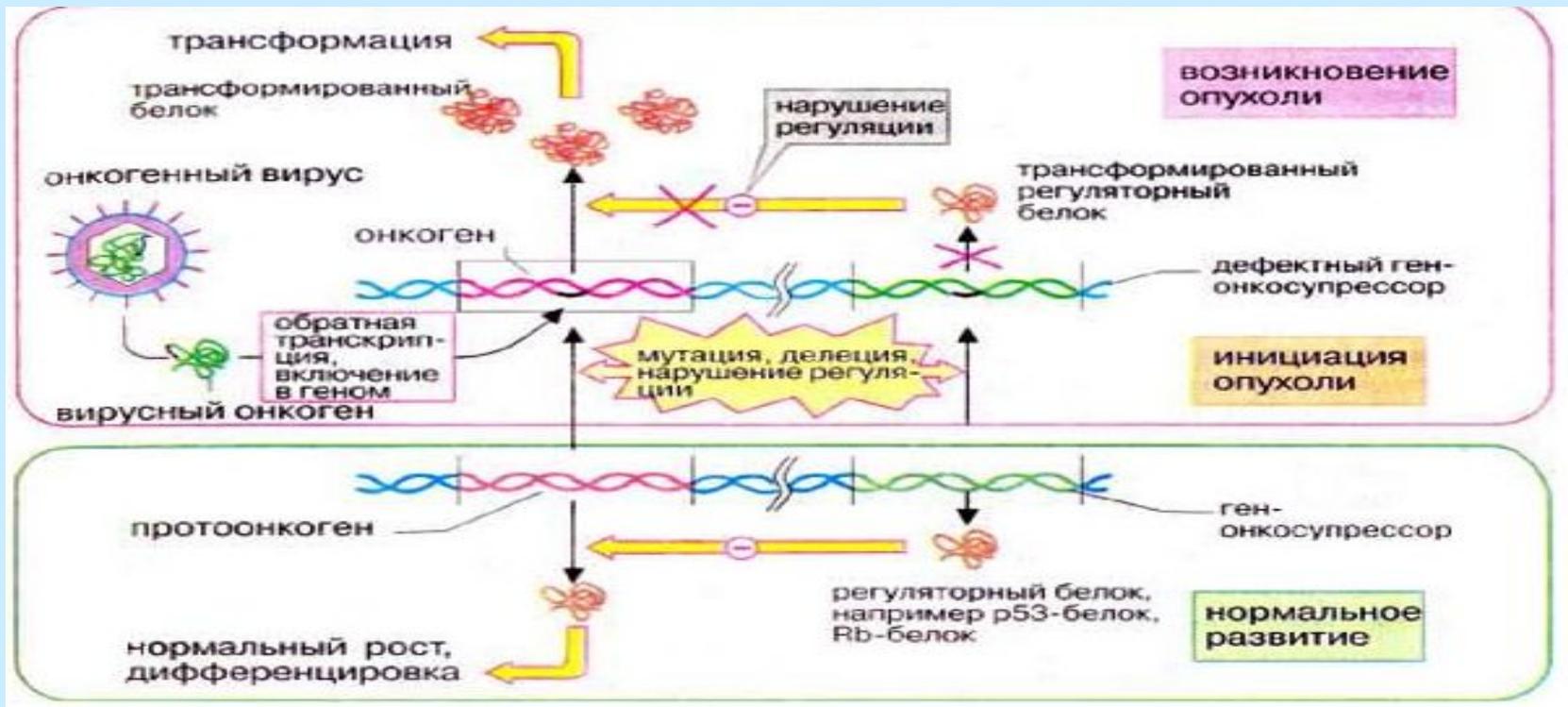


Общая особенность - способность интеграции в геном клетки.

Вирус	Связанные с ним опухоли	Районы с высокой заболеваемостью	Другие предполагаемые факторы риска
<i>ДНК-содержащие вирусы</i>			
Семейство паповавирусов			
Папилломавирус (разнообразные штаммы)	Бородавки (доброкачественные)	Повсюду	-
	рак шейки матки	Повсюду	Курение
Семейство гепаднавирусов			
Вирус гепатита В	Рак печени (гепатоцеллюлярная карцинома)	Юго-Восточная Азия, тропическая Африка	Афлатоксин (при заражении пищи грибами), 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 (инuits)	Генотип гистосовместимости (?), питание соленой рыбой в детстве (?)
<i>РНК-содержащие вирусы</i>			
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.

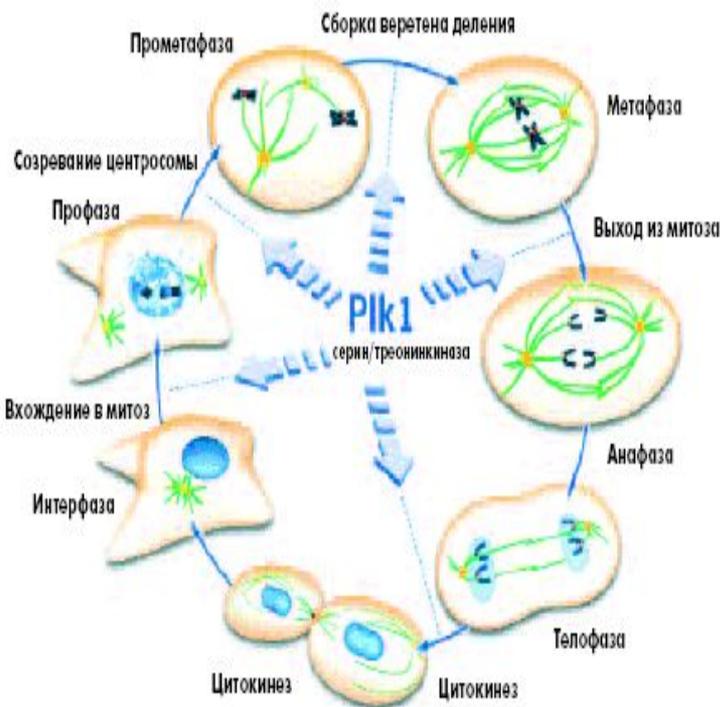
Вирусные онкогены сначала были обнаружены у онкогенных вирусов.

Во всех нормальных клетках есть гены, очень близкие по структуре к вирусным онкогенам, - они были названы **протоонкогенами** (около 100 генов, регулирующих рост и дифференцировку).

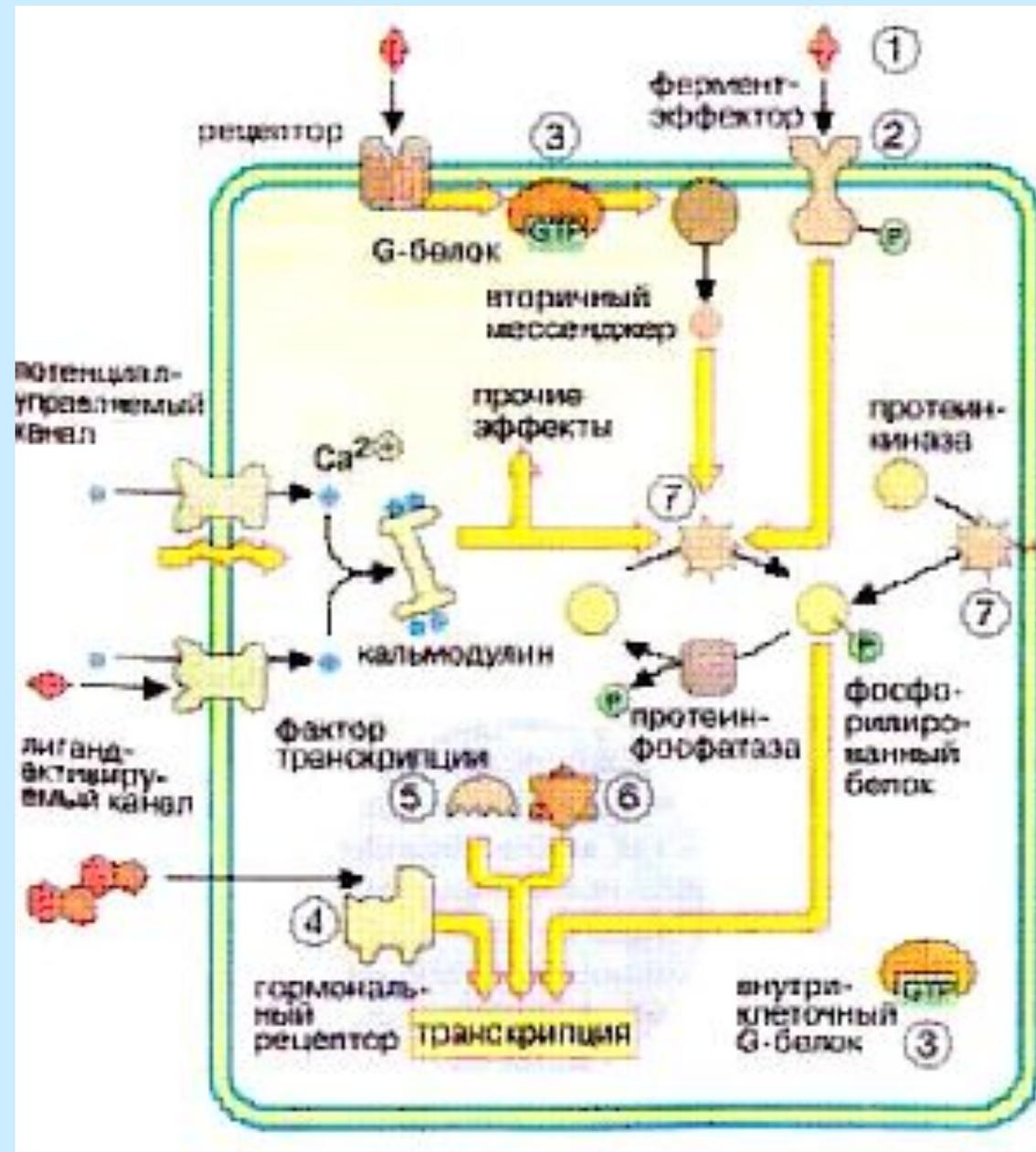
Контроль за функционированием этих генов осуществляется **генами-онкосупрессорами** (антионкогенами) (10 генов, rb1, p53).

Протоонкогены

Контроль клеточного цикла серин/треонинкиназой PK1



Онкоген	Функция протоонкогена (если известна)	Источник вируса	Опухоль, вызванная вирусом
<i>abl</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Мышь	Лейкоз (предшественников В-лимфоцитов)
<i>akt</i>	?	Мышь	Т-клеточная лимфома
<i>src</i>	Активатор тирозин-специфичной протеинкиназы (протеникиназа)	Курица	Саркома
<i>erb-A</i>	Рецептор гормона щитовидной железы	Курица	(совместно с <i>v-erb-B</i>)
<i>erb-B</i>	Протеинкиназа (тирозинавая) Рецептор фактора роста эпидермиса (ФРЭ)	Курица	Эритролейкоз, фибросаркома
<i>ets</i>	Ядерный белок	Курица	(совместно с <i>v-myc</i>)
<i>fos/fpx</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Кошка/курица	Саркома
<i>fgf</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Кошка	Саркома
<i>fn3</i>	Протеинкиназа (тирозинавая) Рецептор фактора стимуляции колоний макрофагов	Кошка	Саркома
<i>fos</i>	Ядерный фактор транскрипции	Мышь	Остеосаркома
<i>jun</i>	Ядерный белок фактор транскрипции AP-1	Курица	Фибросаркома
<i>kit</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Кошка	Саркома
<i>mlf/raf</i>	Протеинкиназа (серин/треонинавая)	Курица/мышь	Саркома
<i>mos</i>	Протеинкиназа (серин/треонинавая)	Мышь	Саркома
<i>myb</i>	Ядерный белок	Курица	Миелобластоз
<i>myc</i>	Ядерный белок	Курица	Саркома миелоцитомы карцинома
<i>H-ras</i>	G-белок	Крыса	Саркома эритролейкоз
<i>K-ras</i>	G-белок	Крыса	Саркома эритролейкоз
<i>rel</i>	Ядерный белок	Индок	Ретикулоэндотелиоз
<i>ros/zeo</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Курица	Саркома
<i>src</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Курица	Саркома, лейкоз
<i>sis</i>	В-цепь тромбоцитарного фактора роста	Мартышка	Саркома
<i>ski</i>	Ядерный белок	Курица	Карцинома
<i>src</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Курица	Саркома
<i>yes</i>	Протеинкиназа (тирозинавая)	Курица	Саркома



Продукты онкогенов (примеры)



- ① Лиганды
sis, hst, int-2, wnt-1
- ② Рецепторы
lms, trk, trkB, ros, kit, mas, neu, erbB
- ③ GTP-связывающие белки
Ha-ras, Ki-ras, N-ras
- ④ Ядерные рецепторы гормонов
erbA, NGF1-B
- ⑤ Ядерные онко-супрессоры
p53, m1, DCC, APC
- ⑥ DNA-связывающие белки
myb, fos, myc, N-myc, myb, fra1, agr-1, rel
- ⑦ Протеинкиназы
src, yes, fyn, abl, raf, mos, raf

Протоонкоген

точечная
мутация

амплификация

инсерционная
мутация

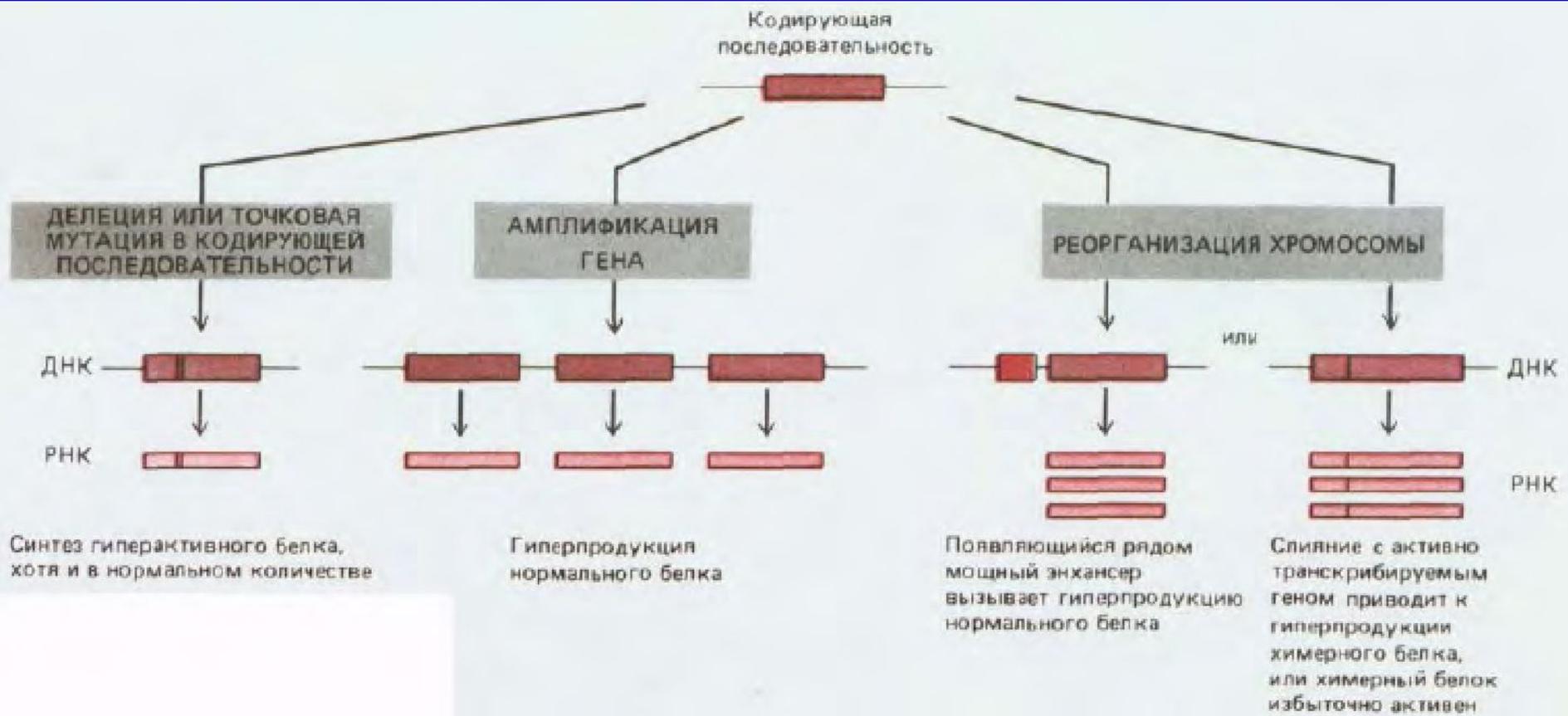
транслокация
хромосом

Превращение протоонкогена в
клеточный онкоген

Усиленный синтез
онкопротеина

Интенсивное размножение и
нарушение дифференциации клеток

Злокачественное перерождение,
инвазия опухоли, метастазирование

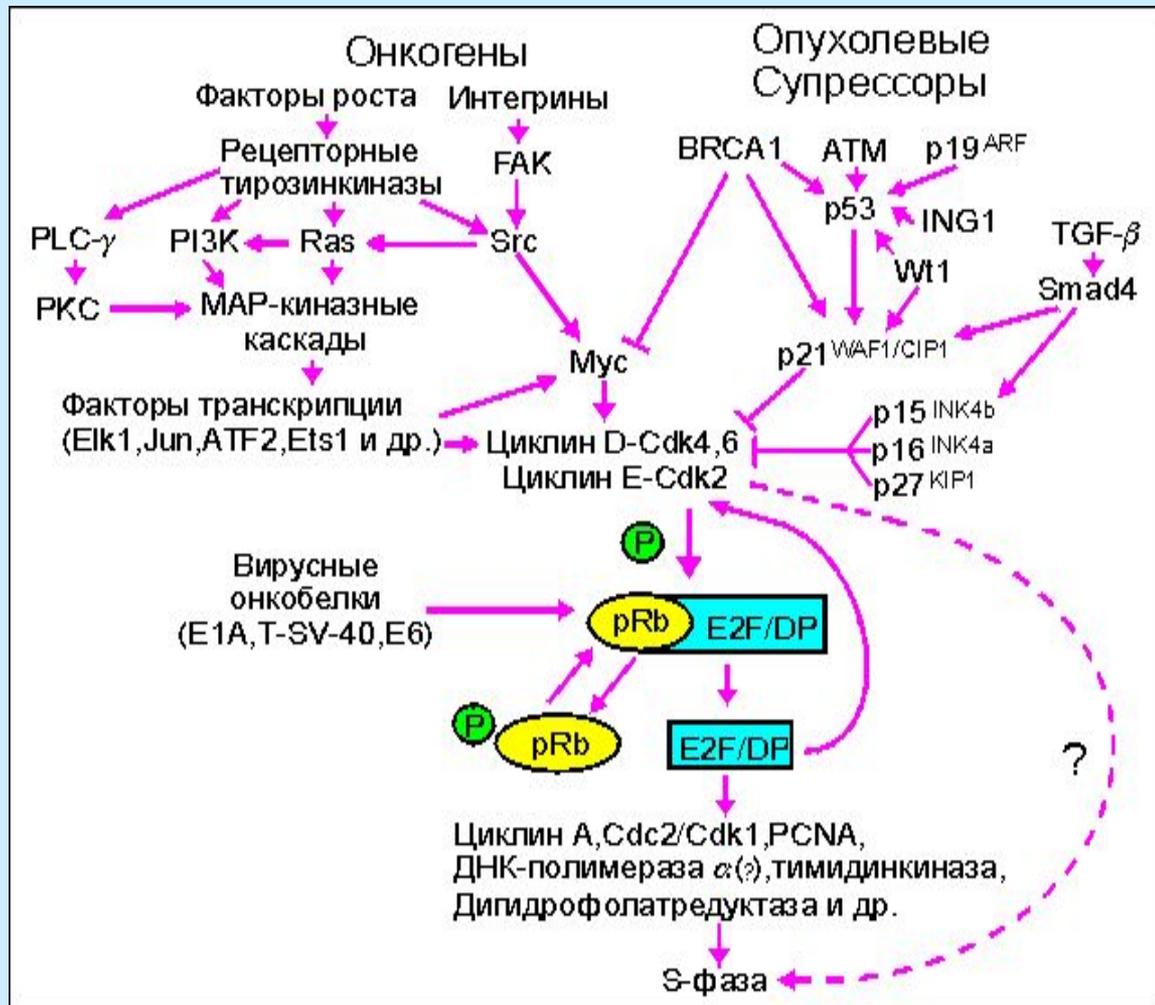
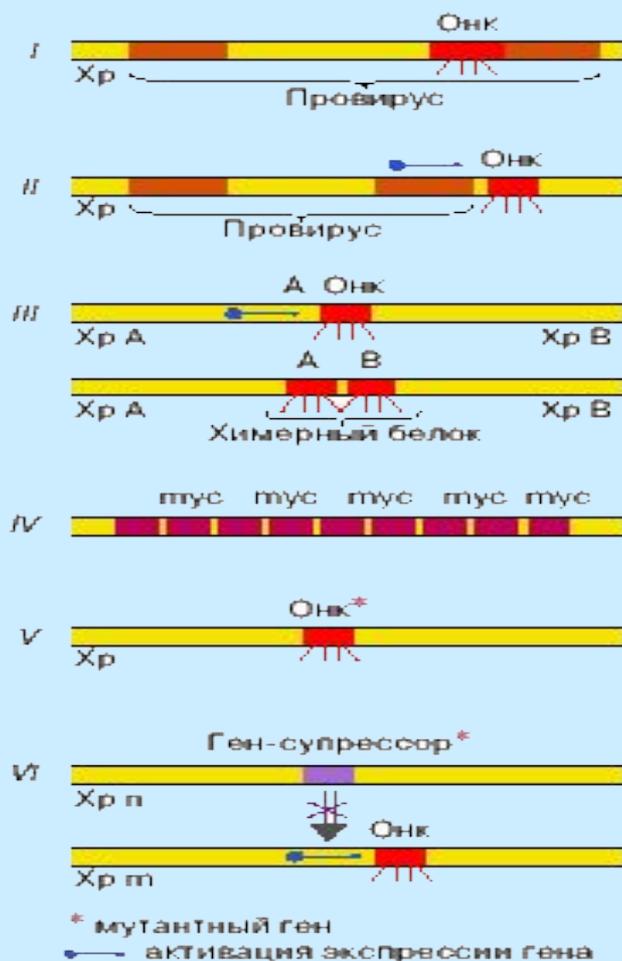


Пути превращения протоонкогена в онкоген:

- 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.

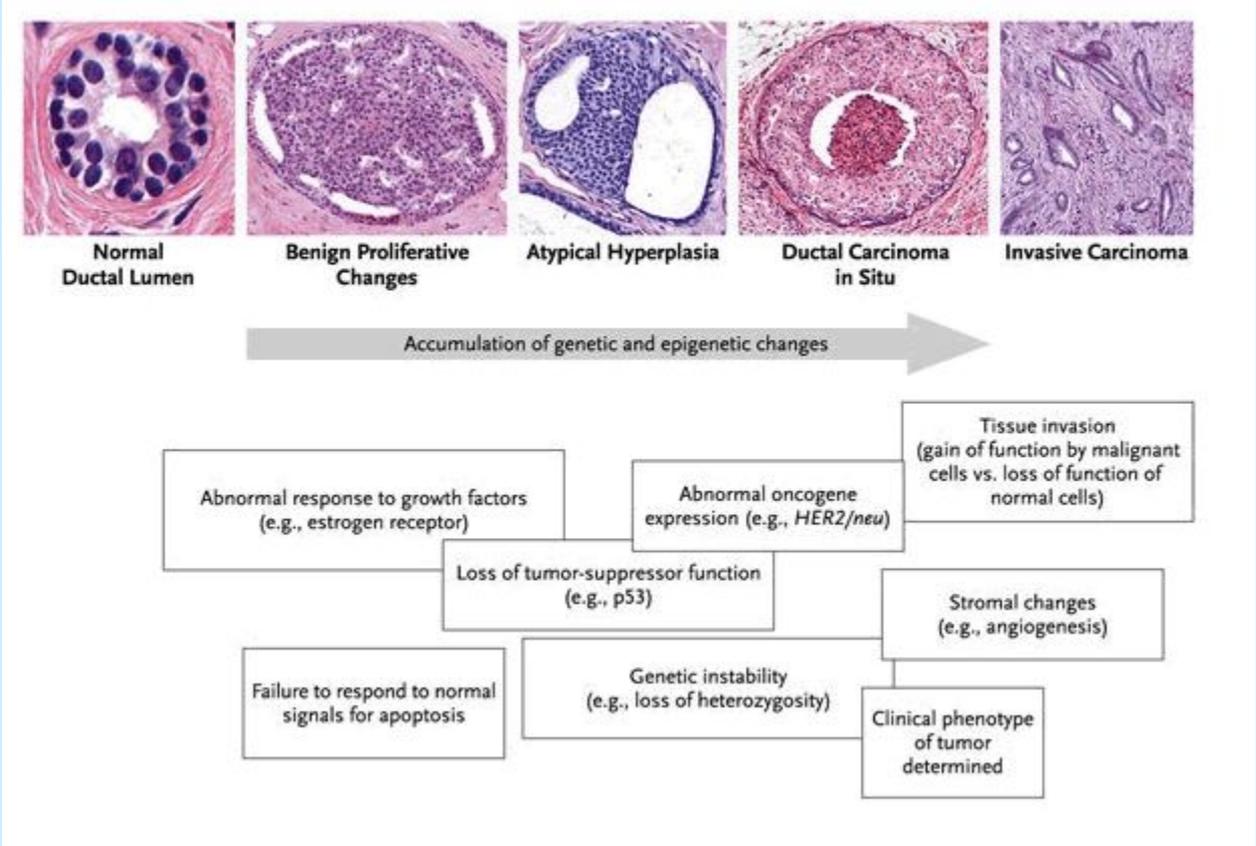
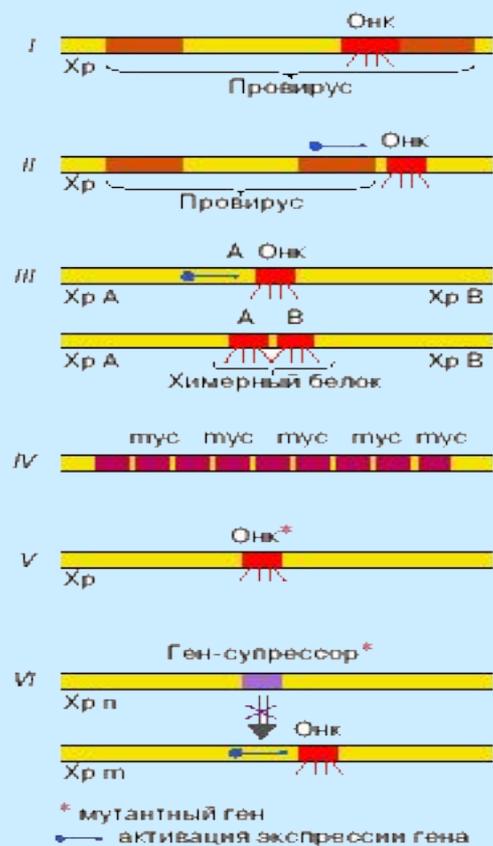
Опухолевые супрессоры.

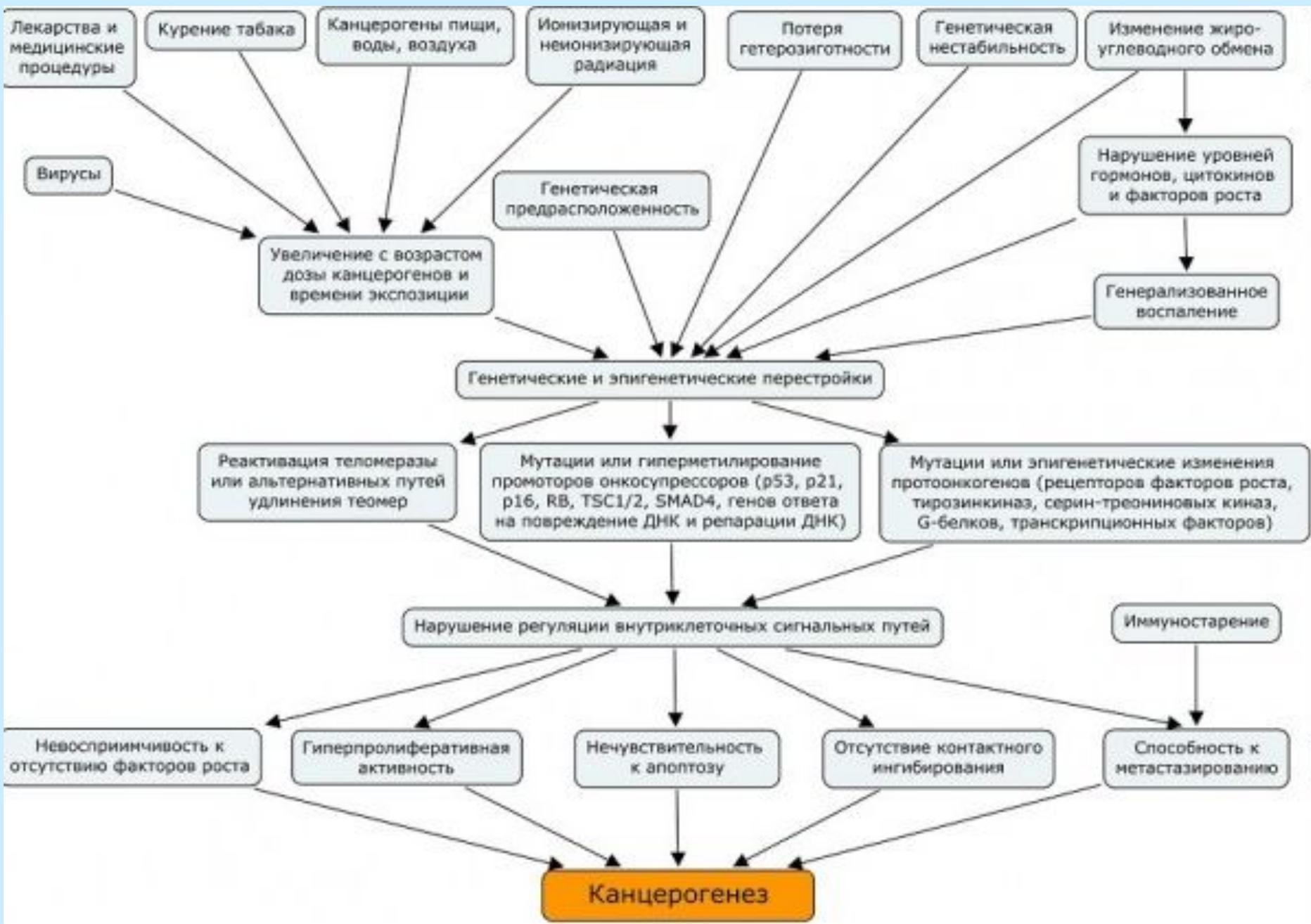


Чаще всего мутации обнаруживаются в гене p53

Общим звеном в возникновении опухолей является **онкоген**, **внесенный в клетку вирусом**, или **возникший из протонкогена** 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**.



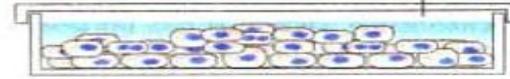


контактное торможение



нормальные клетки

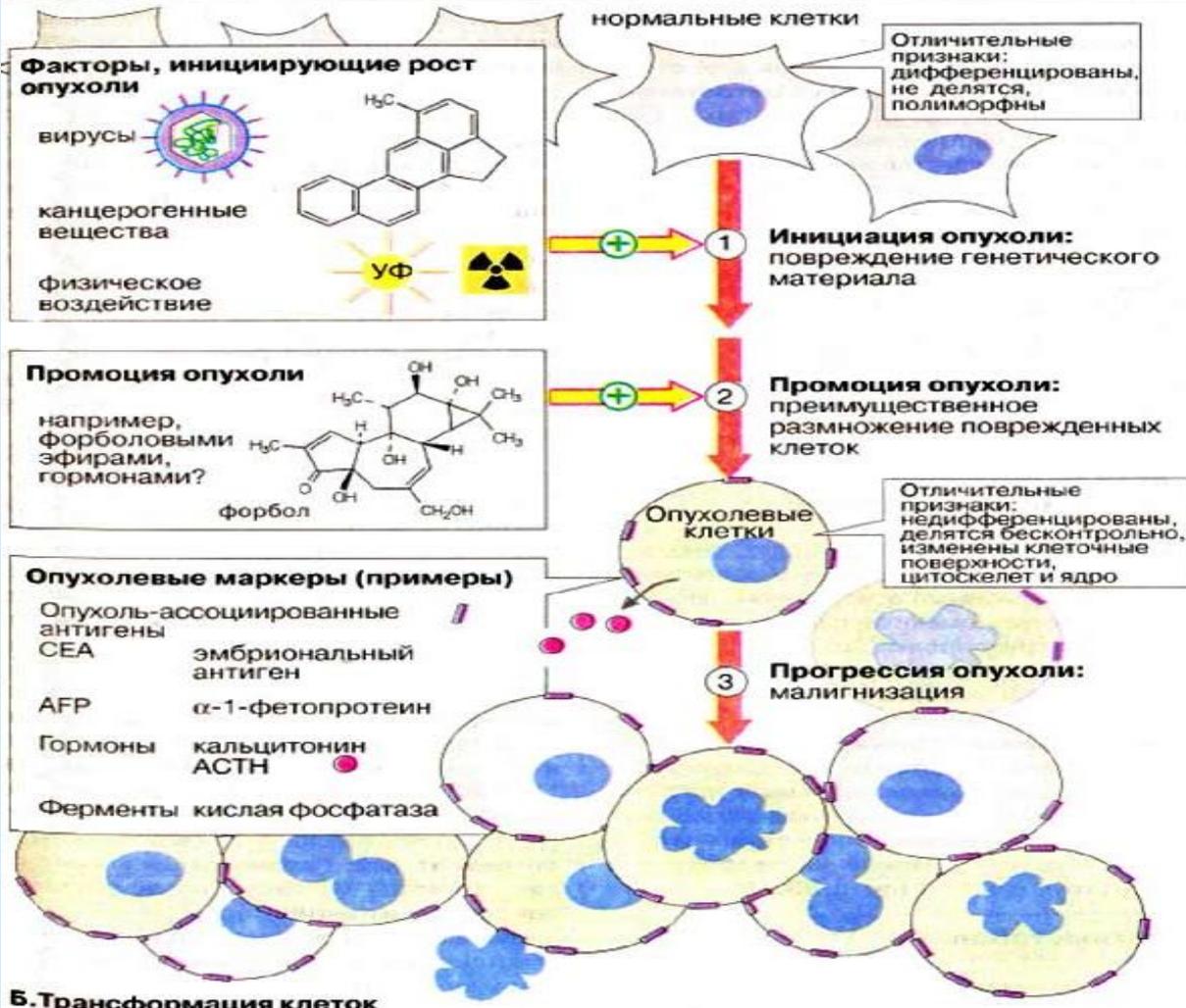
неконтролируемая пролиферация клеток



опухолевые клетки

питательная среда

А. Особенности деления клеток



Б. Трансформация клеток

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СДВИГИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

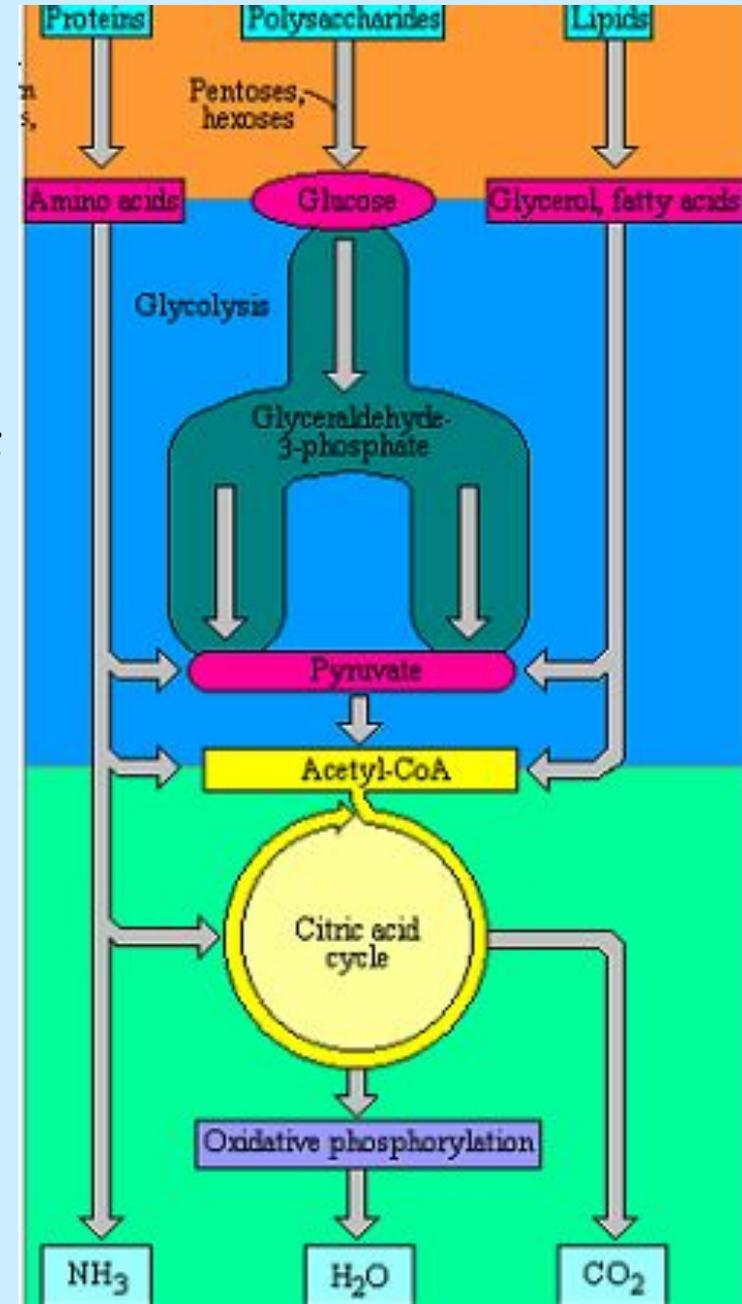
Нарушения энергетики раковой клетки

Опухолевые клетки индуцируют несовместимые с жизнью сдвиги гомеостаза.

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

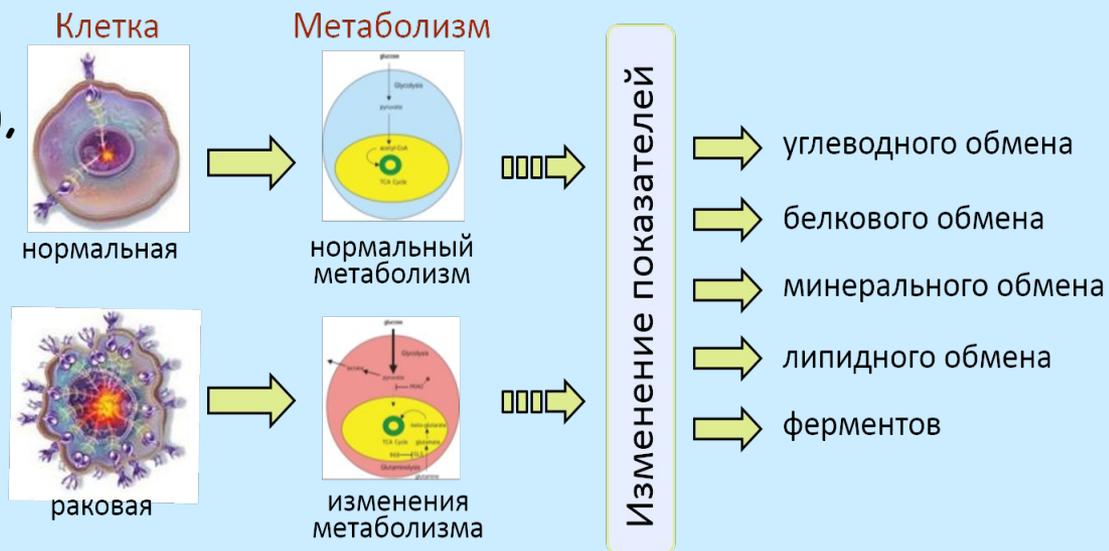
Чем менее дифференцирована опухоль и чем выше скорость её роста, тем интенсивнее протекает в ней гликолиз и тем слабее окислительное фосфорилирование.

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 направлении эмбриональных профилей
- Синтез эмбриональных белков
- Утрата высококодифференцированных 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 непрерывном размножении утрачивают способность поддерживать стабильность генома.

Анеуплоидия, 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, обуславливающий распад тканевых белков - сдвиги в эндокринной системе.



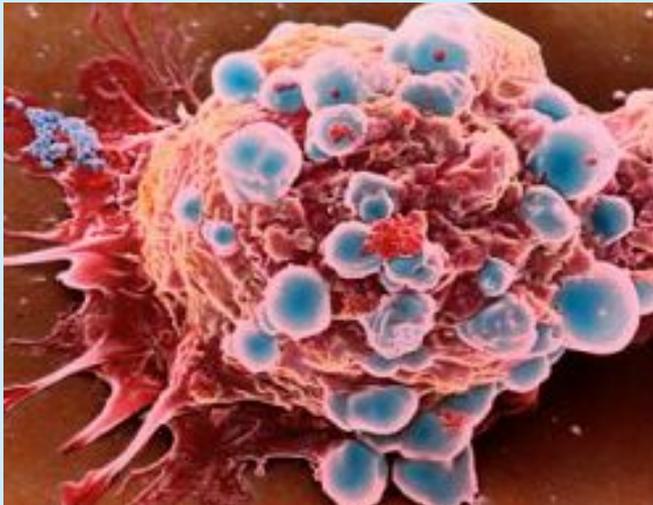
В опухолевом организме возрастает продукция глюкокортикоидов.

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
ловушка
питательных
веществ**

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).

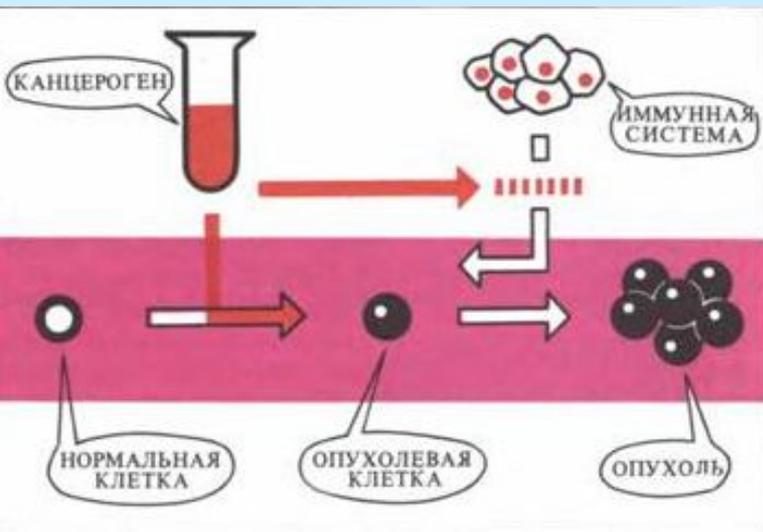
Метаболическая иммунодепрессия

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

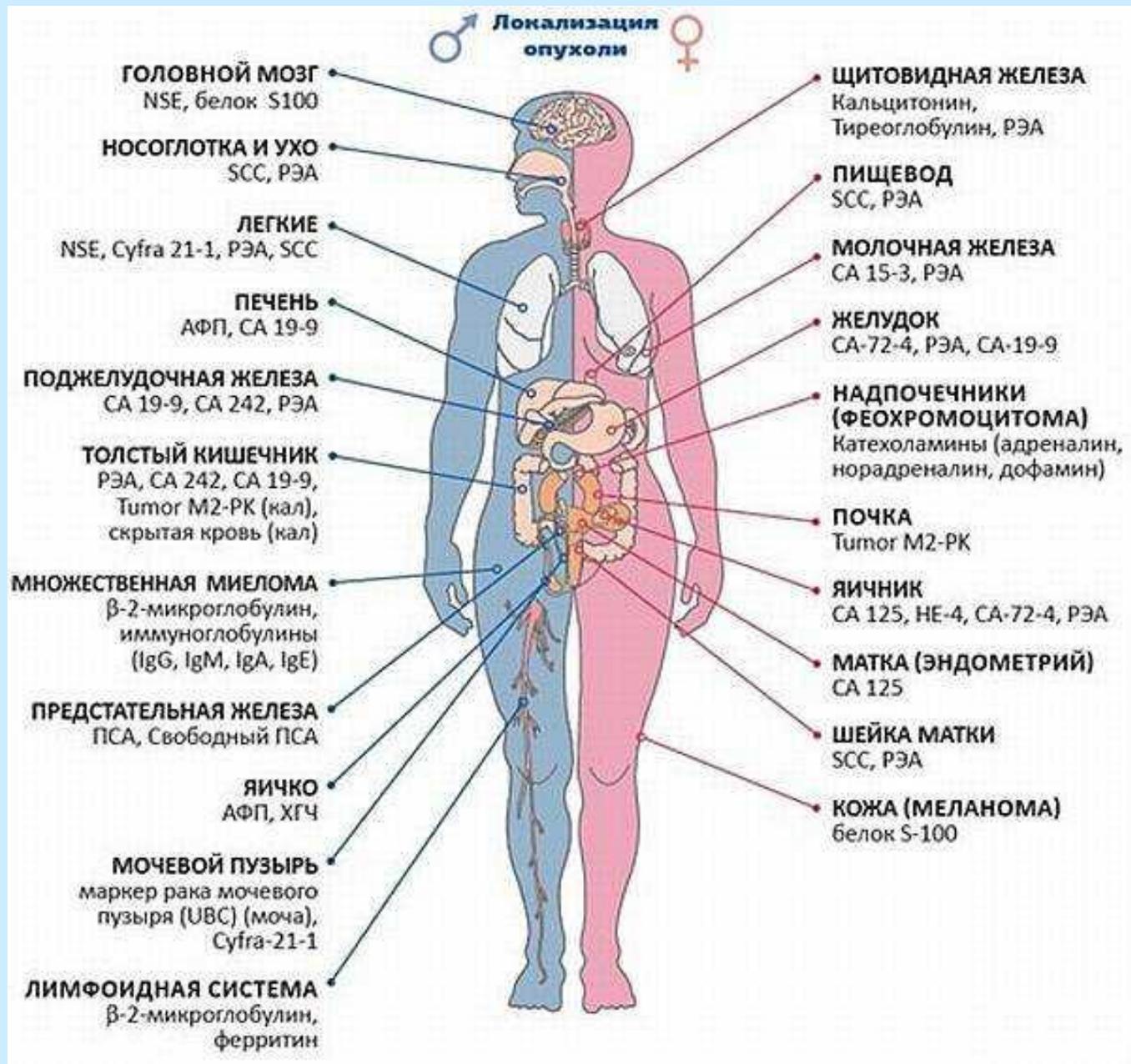
Онкомаркеры

- 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, мочевины, 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 инсулярного 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
<u>Несовершенный транспорт</u>	<u>Метотрексат Мелфалан Эмбихин Цитарабин</u>	Снижение промежуточного усвоения Снижение мембранных нуклеозидных связывающих зон
Нарушенный метаболизм активных форм	<u>Цитарабин 5-Азацитидин 5-Фторурацил 6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин) Метотрексат Адриамицин</u>	Снижение <u>деоксицитидинкиназной</u> активности Снижение <u>уридинцитидинкиназной</u> активности Снижение <u>уридинкиназной</u> активности, снижение уровней <u>кислой фосфорбозилтрансферазы</u> и <u>уридинфосфорилазы</u> Снижение <u>HGPRТ-активности</u> Дефект <u>полиглутамации</u> Снижение <u>P450</u> или <u>флавинредуктазы</u>
Увеличение лекарственной <u>инактивации</u>	<u>6-Меркаптопурин 6-Тиогуанин Цитарабин Алкилирующие вещества</u>	Возрастание мембранной <u>щелочной фосфатазы</u> Возрастание <u>цитидиндеаминазной</u> активности Возрастание <u>внутриклеточного глутатиона</u> или <u>металлотioneина</u>
Нарушение репарации ДНК	<u>Алкилирующие вещества Цисплатин Адриамицин</u>	Возрастание эффективности удаления поврежденных оснований и/или связывание удаленных сегментов
Амплификация генов с увеличением содержания белка-мишени	<u>Кадмий N-фосфоацетиласпарагиновая кислота Метотрексат 5-Фторурацил Пентостатин</u>	Увеличение количества копий гена <u>металлотioneина</u> Увеличение количества копий гена <u>аспарагинотранскарбамилазы</u> Увеличение количества гена <u>DHFR?</u> Увеличение количества копий гена <u>тимидинсинтетазы?</u> Увеличение количества копий гена <u>аденозиндеаминазы</u>
Повреждение мишеней	<u>Метотрексат Винкристин 5-Фторурацил Гидроксимочевина Стероиды</u>	Повреждение <u>DHFR</u> / Повреждение <u>тубулина</u> Повреждение <u>тимидинсинтетазы</u> Повреждение <u>рибонуклеотидредуктазы</u> Повреждение <u>стероидного рецептора</u> Повреждение <u>стероидного рецепторного комплекса</u> , блокирующего ДНК
Повреждение <u>нуклеотидных</u> пулов Восстановление путей	<u>Цитарабин 5-Фторурацил) Метотрексат 5-Фторурацил</u>	Увеличение <u>внутриклеточных пулов СТР</u> и <u>dСТР</u> Увеличение сохранности <u>пуриновых оснований</u> Возрастание <u>тимидинкиназной</u> активности Л1С
Основной механизм	Препарат	Специфические нарушения
<u>Политропная</u> лекарственная устойчивость	<u>Адриамицин Винкалкалоиды Дактиномицин Другие натуральные продукты</u>	Несовершенная аккумуляция препарата, ведущая к возрастанию энергозависимой утечки ? Специфические мембранные <u>гликопротеиновые</u> маркеры