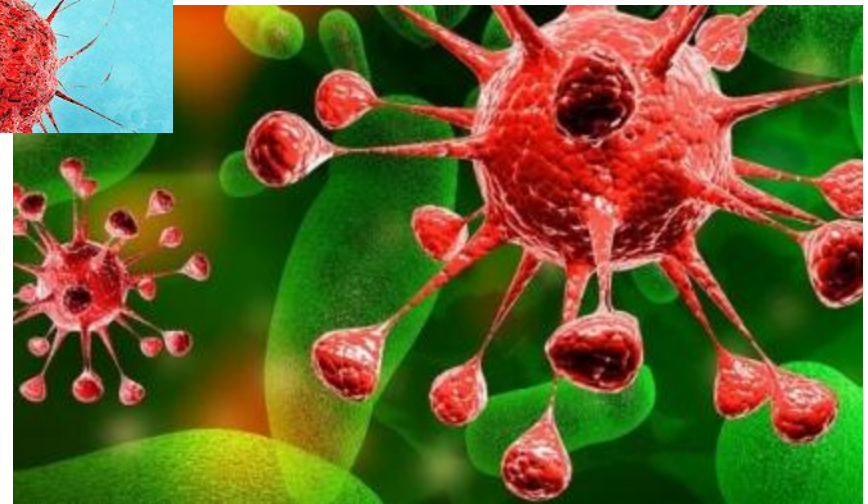
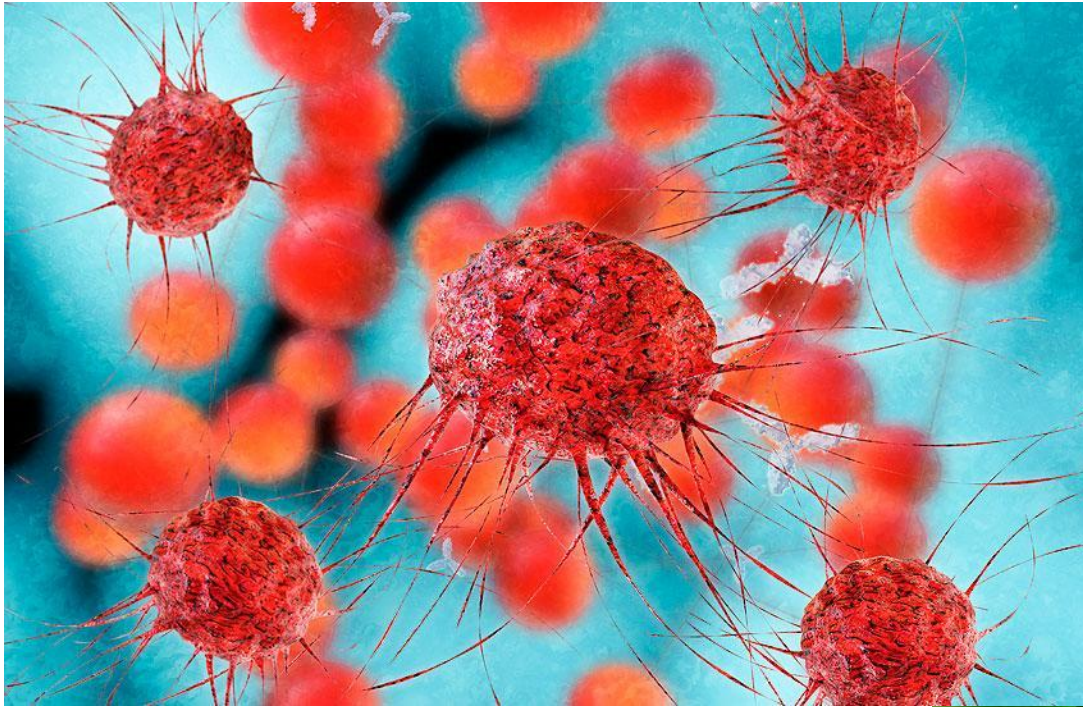


Канцерогенез

и
иммунная
система



Леонтьева Елена
МЕНМ-170601

Список используемых источников:

1. *Биохимия: Учеб. для вузов, Под ред. Е.С. Северина., 2003. 779 с.*
2. *Наглядная биохимия. Кольман Я., Рём К.-Г. М.: Мир, 2000. - 469 с.*
3. *Методическое пособие для студентов. Под ред. проф. О.Д. Мишнёва, проф. Г.В.Порядина. - М. РГМУ, 2002,41 с.*
4. *Тучные клетки и опухолевый рост. «Медицина и здравоохранение» Лазарев А.Ф.Бобров И.П.Черданцева Т.М. 2011*
5. <http://medbe.ru/materials/onkoimmunologiya>
6. <http://vmede.org>
7. <https://studfiles.net>

Опухоль или новообразование – избыточная (ненормальная) масса ткани, которая возникает в результате чрезмерного неконтролируемого клеточного роста, сохраняющегося даже после прекращения влияния факторов, вызвавших рост (R.Willis)

Опухолевый рост – это рост без развития как целого и без завершения, т.к. нарушения генетического аппарата клеток делают невозможной их полноценную дифференцировку

Малигнизация – процесс озлокачивания тканей

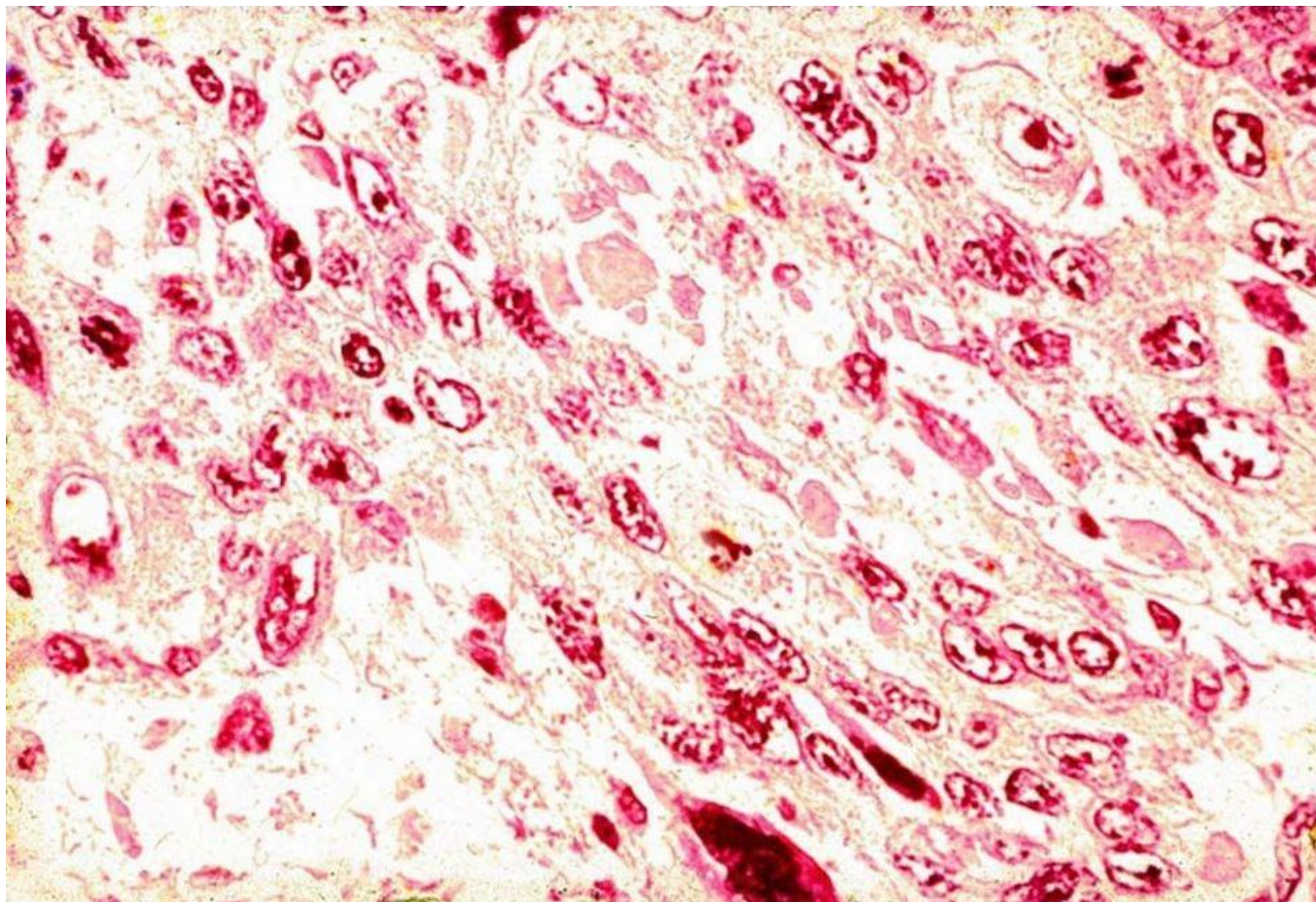
Признаки малигнизации:

- 1) Нарушение размножения клеток;
- 2) Нарушение дифференцировки клеток;
- 3) Изменение морфологии клетки с нарушением ее функции;
- 4) Прогрессирующий рост опухоли;
- 5) Развитие метастазов;
- 6) Особый характер взаимодействия между опухолью и организмом.

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных опухолей

	Доброкачественные опухоли	Злокачественные опухоли
Темпы роста	Медленный рост	Быстрый рост
Характер роста по отношению к прилежащим тканям	Экспансивный рост	Инфильтрирующий (инвазивный) рост
Вид атипизма	Тканевой атипизм	Клеточный и тканевой атипизм
Степень зрелости (дифференцировки) клеток	Зрелые, хорошо дифференцированные клетки	Незрелые клетки, имеющие различную степень анаплазии (недостаточной клеточной дифференцировки)
Некрозы опухолевой ткани	Встречаются редко (в крупных и длительно существующих опухолях)	Характерный признак, более выраженный в продвинутых стадиях
Метастазы	Как правило, не метастазируют	Лимфогенные, гематогенные, периневральные, имплантационные метастазы
Рецидивы после удаления	После полного хирургического удаления, как правило, не рецидивируют	После полного хирургического удаления нередко рецидивируют
Прогноз	Обычно благоприятный прогноз	Нередко (часто) неблагоприятный прогноз

Клеточный атипизм (хорионэпителиома)



Биохимический атипизм

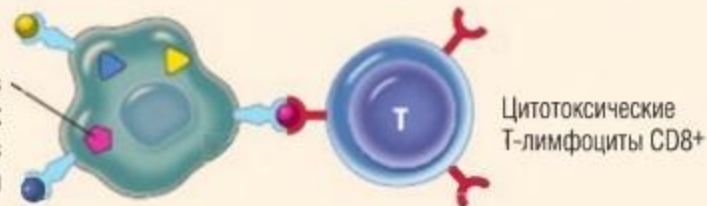
- Нарушение синтеза многих белков, в частности, молекул МНС 1 класса, экспрессируемых на клеточную мембрану после их синтеза;
- Утрата опухолевой клеткой некоторых ферментов, необходимых для выполнения специализированных функций;
- Синтез клетками опухоли белков, в норме ею не синтезируемых (секреция некоторых протеаз, каллагеназ и гликозидаз, разрушающих ткани и способствующих инвазии опухоли в соседние ткани и сосуды);
- Возрастает скорость синтеза и секреции некоторых гормонов и факторов роста.

Опухолевые антигены

Нормальные клетки организма-хозяина с множеством МНС-ассоциированных антигенов

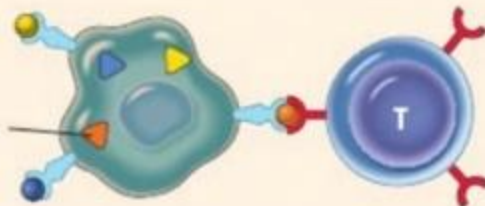


Продукты онкогенов и мутантных генов-супрессоров опухолей



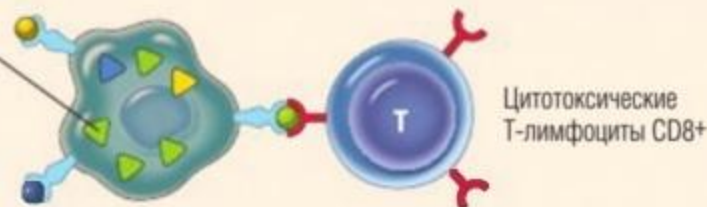
Продукты онкогенов: мутантный RAS, химерный белок BCR-ABL.
Продукты генов-супрессоров опухолей: мутантный белок p53

Мутантный аутопротеин



Различные мутантные белки в экспериментальных опухолях, индуцированных канцерогенами или радиацией; различные мутантные белки в меланомах

Повышенная или aberrантная экспрессия аутопротеинов



Высокая экспрессия: тирозиназы, gp100, MART в меланомах.
Аберрантная экспрессия раково-тестикулярных антигенов (MAGE, BAGE)

Онкогенный вирус



Белки E6 и E7 вируса папилломы человека при карциноме шейки матки; белки EBNA при EBV-индуцированной лимфоме

Инвазия тканей и метастазирование

Стадии метастазирования:

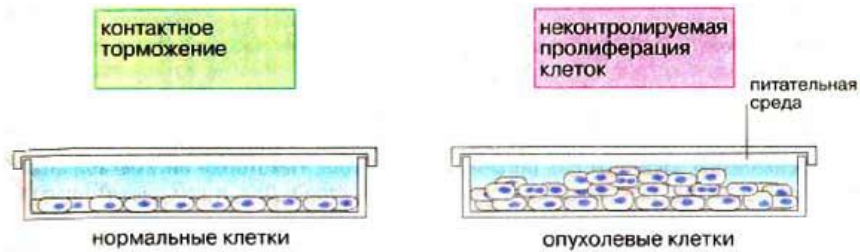
1. Инвазия ткани. Отделение опухолевых клеток от основного опухолевого узла и внедрение в ЭЦМ.
2. Распространение клеток по лимфатическим и кровеносным сосудам (раковая эмболия).
3. Фиксация опухолевых клеток на интиме сосудов капиллярного типа с образованием тромба.
4. Переход из кровеносных и лимфатических сосудов в прилегающую ткань. Приживание и размножение клеток (экстравазкулярная пролиферация), индукция ангиогенеза. Формирование метастаза (вторичного опухолевого узла).

Фенотипические изменения злокачественных опухолей

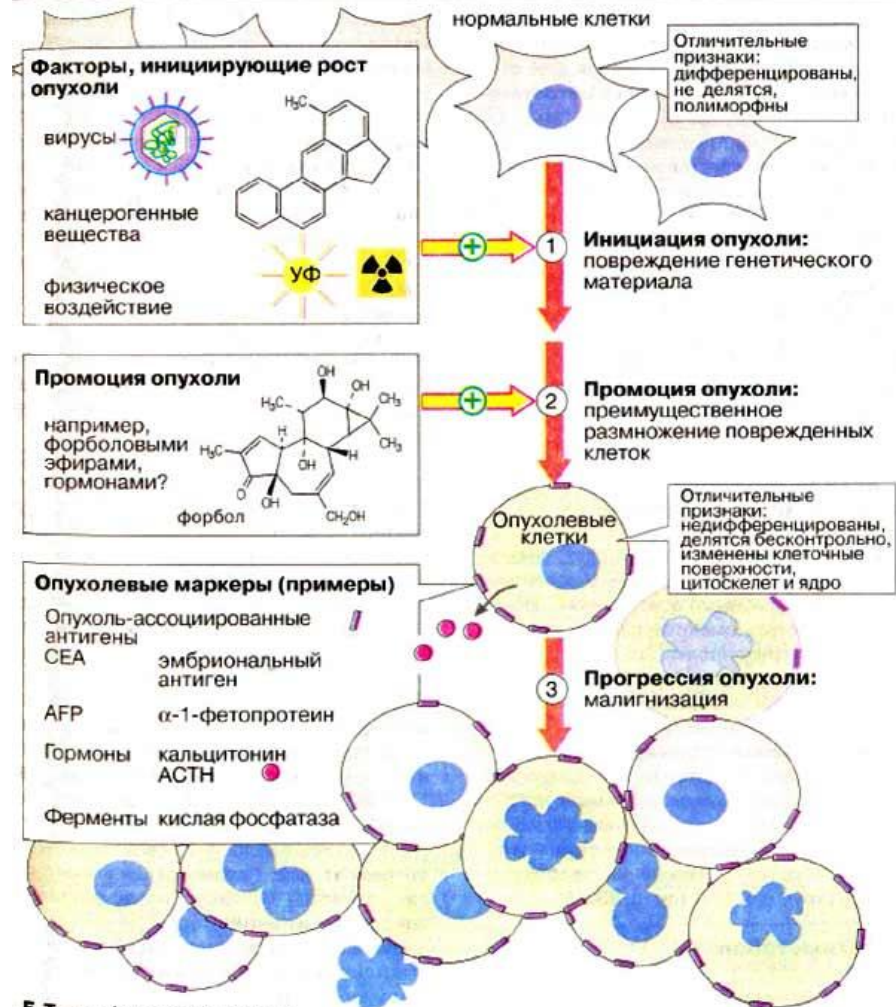
Свойства опухолей	Признаки фенотипических изменений
Усиленная пролиферация.	<ul style="list-style-type: none"> • Автономный рост. • Отклонения в контроле клеточного цикла. • Усиление ответа на факторы и гормоны роста. • Утрата ответа на ингибиторы роста и контактного торможения
Уклонение от контроля иммунной системы.	<ul style="list-style-type: none"> • Антигенные изменения и маскировка некоторых поверхностных антигенов. • Выработка молекул—антагонистов иммунного ответа.
Инфильтрирующий рост (инвазия тканей и стромы).	<ul style="list-style-type: none"> • Экспрессия молекул адгезии к элементам экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и прикрепление к ЭЦМ. • Секреция протеолитических энзимов (коллагеназы IV типа). • Потеря клеточного сцепления.
Повышенная способность проникать в лимфатические и кровеносные сосуды и покидать их.	<ul style="list-style-type: none"> • Усиление подвижности раковых клеток. • Распознавание эндотелиальных белков и белков цитоскелета с помощью специальных рецепторов. • Секреция коллагеназы IV типа и других протеолитических энзимов.
Формирование метастазов.	<ul style="list-style-type: none"> • Прилипание и плотное прикрепление к элементам ЭЦМ. • Тропизм по отношению к метастазируемой ткани.
Обеспечение себя микроциркуляцией.	Выработка фактора ангиогенеза опухолей.
Устойчивость к химиотерапии.	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушение метаболизма лекарств. Инактивация химиопрепаратов. • Увеличение синтеза энзимов, разрушающих лекарства • Усиление выведения лекарства. • Усиление репарации ДНК опухолевых клеток, поврежденной лекарством.

Основными механизмами автономности опухоли являются:

- продукция опухолью для себя факторов роста, рецепторов к факторам роста, обеспечивающих свой собственный рост изнутри;
- уменьшение продукции опухолью кейлонов - ингибиторов факторов роста (в опухолевой ткани уровень кейлонов снижен в 20 - 30 раз по сравнению с уровнем кейлонов в здоровой ткани);
- способность опухоли организовать свое собственное микроокружение. В первую очередь это относится к новообразованию питающей ее сосудистой сети. Сама опухоль и ее преобразованное микроокружение продуцируют фактор ангиогенеза опухолей (фактор роста сосудов);
- слабо выраженная антигенность опухоли, позволяющая ей уклоняться от иммунного распознавания организма.



А. Особенности деления клеток



Б. Трансформация клеток

Как опухоль обходит иммунный надзор?

1. В ходе опухолевой прогрессии идет селекция антиген-негативных субклонов, т.е. опухолевых клеток с низкой антигенной активностью, плохо распознаваемых системой иммунного надзора. В то же время, сильно иммуногенные клоны, те, что легче элиминируются организмом, в ходе этой селекции «выбраковываются».
2. Происходит потеря или уменьшение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС - 1 класса) на клеточной мембране опухолевой клетки, что затрудняет распознавательную функцию Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к тумороспецифическим антигенам.
3. Некоторые опухоли, такие как меланома и гепатоцеллюлярная карцинома, способны вызывать апоптоз цитотоксических противоопухолевых лимфоцитов. Опухолевые клетки продуцируют *Fas*-лиганд, который связывается с *Fas*-рецепторами на противоопухолевых лимфоцитах, что приводит к активации в них апоптоза и последующего разрушения клеток.
4. Опухолевые клетки не вырабатывают Ко-стимулирующие молекулы, необходимые для активации Т-клеток. Вспомним, что один из активирующих сигналов Т-клетка получает от чужеродного пептида, представленного на мембране распознаваемой клетки в виде молекул МНС 1 класса, второй же сигнал Т-лимфоцит получает через Ко-стимулирующие молекулы. Для опухолевых клеток характерна утеря этих молекул.

Роль цитотоксических лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете

Субкласс Т-лимфоцитов	Функция	Специфический рецептор
Индукторы Т-хелперов	<i>Помощники (активаторы)</i> Экспрессия антигенов МНС класса II на макрофагах и некоторых других А-клетках	CD29
Индукторы Т-супрессоров	Секреция ИЛ-1 макрофагами Активация дифференцировки предшественников Т-супрессоров	CD45
Т-хелперы 1 (T _{h1})	Дифференцировка ЦТЛ, ГЧЗ, активация Т-хелперов 2	CD44 CD4
Т-хелперы 2 (T _{h2})	Пролиферация и активация В-клеток; синтез антител, подавление Т-хелперов 1	CD28 CD4
Т-киллеры (ЦТЛ – цитотоксические лимфоциты)	<i>Эффекторы</i> Лизис клеток (трансплантата, опухоли и клеток, инфицированных вирусами, бактериальными и другими антигенами)	CD8
Т-супрессоры	<i>Регуляторы</i> Подавление функций Т-хелперов 1 и 2, В-лимфоцитов	CD11 CD8 Lyt1
Т-контрсупрессоры	Подавление функции Т-супрессоров: развитие резистентности Т-хелперов к действию Т-супрессоров	Нет CD4, CD8, но есть уникальный рецептор к лектину <i>Vicia villosa</i>

Роль естественных киллеров

Способны разрушать опухолевые клетки без их предварительной сенсibilизации опухолевыми антигенами.

НК не обладая свойством распознавания антигенов, распознают лектиновые рецепторы на любых интенсивно размножающихся клетках.

При контакте НК с опухолевыми клетками образуются белки перфорины, формирующие поры и белки гранзимы, запускающие апоптоз опухолевой клетки.

Роль тучных клеток

Воздействие на ангиотензин:

- 1) через факторы VEGF, bFGF, TGF- β , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8;*
- 2) нейтральные протеазы (химаза, триптаза);*
- 3) гепарин;*
- 4) матричные металлопротеиназы (МПП);*
- 5) гистамин;*
- 6) факторы хемотаксиса, взаимодействующие с моноцитами/макрофагами и лимфоцитами, которые способны к модулирующим воздействиям на сосуды;*
- 7) активацию тромбоцитов, которые содержат ангиогенные факторы.*

Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

Иммунологический феномен, позволяющий распознавать ассоциированный с клеткой антиген, благодаря прикреплению к нему антител.

Противоопухолевый эффект ФНО:

1. Вызывает геморрагический некроз опухоли, что отражено в его названии. Геморрагический некроз связывают с повышенным синтезом опухолевыми клетками фактора VII, участвующего в синтезе протромбиназы. Местная активация каскада свертывания крови приводит к тромбозу сосудов, питающих опухоль, с исходом в некроз.
2. Вместе с ИЛ-1 играет важную роль в активации феноменов иммунологической защиты: увеличивает число и активирует Т- и В- лимфоциты, натуральные киллеры, вооружает облигатные фагоциты, повышая их способность к хемотаксису и активируя синтез ими оксидантов.
3. Способствует лучшему распознаванию опухолевых клеток клетками иммунной системы, обеспечивая повышенную экспрессию молекул МНС 1 класса на мембране опухолевых клеток.
4. Тормозит репарацию ДНК поврежденных опухолевых клеток, препятствуя таким образом их восстановлению и дальнейшей пролиферации.