

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой: ДМН Профессор Зуков Р. А.
Руководитель ординатуры: КМН Гаврилюк Д.В.



РЕФЕРАТ
СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ.

Выполнила: Ординатор 1 года
Специальности Онкология
Акопян Амалия Атомовна

Красноярск, 2023

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Мутационная теория
3. Тканевая теория
4. Вирусная теория
5. Теория химического канцерогенеза
6. Гормональная теория
7. Список литературы

ВВЕДЕНИЕ

Канцерогенез - последовательный, многоступенчатый процесс накопления клеткой изменений ключевых функций и характеристик, приводящих к ее озлокачествлению. Клеточные изменения включают нарушения регуляции процессов пролиферации, дифференцировки, апоптоза и морфогенетических реакций. В результате клетка приобретает новые качества: иммортализацию ("бессмертие", т.е. способность к неограниченному делению), отсутствие контактного ингибирования и способность к инвазивному росту. Кроме того, опухолевые клетки получают способность избегать действия факторов специфического и неспецифического противоопухолевого иммунитета организма хозяина. В настоящее время ведущая роль в индукции и промоции канцерогенеза принадлежит генетическим нарушениям. Около 1% генов человека ассоциированы с канцерогенезом.

4 СТАДИИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА:

1. Стадия инициации (изменение клеточных онкогенов, выключение генов-супрессоров)

3 фазы:

- Фаза метаболической активации (превращение проканцерогенов в канцерогены)
- Фаза взаимодействия с ДНК (прямой и непрямой генотоксический эффект)
- Фаза фиксации индуцированных изменений (повреждения ДНК должны проявиться в потомстве клеток-мишеней, способных давать пролиферативный пул.)

2. Стадия промоции

I(ранняя) фаза- перестройка фенотипа, происходящая вследствие эпигенетических изменений (т.е. генной экспрессии), индуцированных опухолевым промотором.

Изменение генной экспрессии, что дает возможность клетке функционировать в условиях пониженного синтеза генных продуктов.

II (поздняя) фаза - представляет собой качественно-количественные изменения, охватывающие период функционирования клетки в условиях переключения генной активности, завершающийся образованием неопластически трансформированных клеток (неопластическая трансформация — проявление признаков, характеризующих возможность клеток к неограниченной пролиферации и дальнейшей прогрессии, т.е. накоплению злокачественного потенциала

3. Стадия прогрессии: разработана L.Foulds в 1969 г. Происходит постоянный стадийный прогрессирующий рост опухоли с прохождением ею ряда качественно отличных стадий в сторону повышения ее злокачественности. В ходе прогрессии опухоли может происходить ее клональная эволюция, появляются новые клоны опухолевых клеток, возникающие в результате вторичных мутаций.

Опухоль постоянно изменяется: происходит прогрессия, как правило, в сторону повышения ее злокачественности, которая проявляется инвазивным ростом и развитием метастазов. Стадия инвазивной опухоли характеризуется возникновением инфильтрирующего роста. В опухоли появляются развитая сосудистая сеть и строма, выраженная в различной степени. Границы с прилегающей неопухолевым тканью отсутствуют из-за прорастания в нее опухолевых клеток. Инвазия опухоли протекает в три фазы и обеспечивается определенными генетическими перестройками. Первая фаза инвазии опухоли характеризуется ослаблением контактов между клетками, о чем свидетельствуют уменьшение количества межклеточных контактов, снижение концентрации некоторых адгезивных молекул из семейства CD44 и других и, наоборот, усиление экспрессии прочих, обеспечивающих мобильность опухолевых клеток и их контакт с экстрацеллюлярным матриксом. На клеточной поверхности снижается концентрация ионов кальция, что приводит к повышению отрицательного заряда опухолевых клеток. Усиливается экспрессия интегрина рецепторов, обеспечивающих прикрепление клетки к компонентам экстрацеллюлярного матрикса - ламинину, фибронектину, коллагенам.

Во второй фазе опухолевая клетка секретирует протеолитические ферменты и их активаторы, которые обеспечивают деградацию экстрацеллюлярного матрикса, освобождая тем самым ей путь для инвазии. В то же время продукты деградации фибронектина и ламинина являются хемоаттрактантами для опухолевых клеток, которые мигрируют в зону деградации в ходе третьей фазы инвазии, а затем процесс повторяется снова.

4. Стадия метастазирования - заключительная стадия морфогенеза опухоли, сопровождающаяся определенными гено- и фенотипическими перестройками опухоли. Процесс метастазирования связан с распространением опухолевых клеток из первичной опухоли в другие органы по лимфатическим и кровеносным сосудам, перинеурально, имплантационно, что стало основой выделения видов метастазирования. Процесс метастазирования объясняется теорией метастатического каскада, в соответствии с которой опухолевая клетка претерпевает цепь (каскад) перестроек, обеспечивающих распространение в отдаленные органы. В процессе метастазирования опухолевая клетка должна обладать качествами:

- проникать в прилежащие ткани и просветы сосудов (мелких вен и лимфатических сосудов);
- отделяться от опухолевого пласта в ток крови (лимфы) в виде отдельных клеток или небольших их групп;
- сохранять жизнеспособность после контакта в токе крови (лимфы) со специфическими и неспецифическими факторами иммунной защиты;

- мигрировать в вены (лимфатические сосуды) и прикрепляться к их эндотелию в определенных органах;
- инвазировать микрососуды и расти на новом месте в новом окружении.

Метастатический каскад условно может быть разделен на четыре этапа:

1. формирование метастатического опухолевого субклона;
2. инвазия в просвет сосуда;
3. циркуляция опухолевого эмбола в кровотоке (лимфотоке);
4. оседание на новом месте с формированием вторичной опухоли.

В настоящее время существует несколько концепций онкогенеза, каждая из которых преимущественно влияет на 1 и(или) 2 этап канцерогенеза

Мутационная теория канцерогенеза

Нормальная клетка превращается в опухолевую в результате *структурных изменений в генетическом материале, т.е. мутаций*. Стало аксиомой представление о многоэтапности процесса канцерогенеза, решающей предпосылкой которого является нерегулируемая экспрессия трансформирующего гена – онкогена, предсуществующего в геноме.

Превращение протоонкогена в активно действующий онкоген обеспечивается следующими механизмами.

1. Присоединение к протоонкогену промотора – участка ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, инициирующая транскрипцию гена, в том числе и онкогена, располагающегося непосредственно за ним. Такого рода участки (промоторы) содержатся в *больших терминальных повторках (LTR) ДНК-копий РНК-содержащих вирусов*. Роль промотора могут выполнять и *транспозирующие элементы генома* – мобильные генетические элементы, способные перемещаться по геному и встраиваться в различные его участки

2. Вставка в геном клетки энхансера (enhancer – усилитель) – участка ДНК, способного активизировать работу структурного гена, находящегося не только в непосредственной близости от него, но и на расстоянии многих тысяч пар нуклеотидов или даже встроенного в хромосому после него. Свойствами усилителя обладают подвижные гены, *LTR ДНК-копий*.

3. Хромосомные абберации с явлениями транслокации, роль которых в механизмах опухолевой трансформации клетки можно проиллюстрировать следующим примером. При лимфоме Беркитта конец q-плеча хромосомы 8, отделившись от нее, переходит к хромосоме 14: гомологичный фрагмент последней перемещается к хромосоме 8; а неактивный ген *tus* (протоонкоген), находившийся в том ее сегменте, который попадает на хромосому 14, встраивается вслед за активными генами, кодирующими тяжелые цепи молекул иммуноглобулинов, и активизируется. Явления реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами имеют место в 95 % случаев миелоцитарного лейкоза.

Хромосома 22 с укороченным в результате такой транслокации одним плечом получила название Филадельфийской.

4. Точечные мутации протоонкогена, к примеру, *C-H-raS*, согласно имеющимся сведениям, отличается от нормального гена (*C-H-raS*) всего одной аминокислотой, но, тем не менее обуславливает снижение гуанозинтрифосфатазной активности в клетке, что может вызвать рак мочевого пузыря у человека.

5. Амплификация (умножение) протоонкогенов, обладающих в норме небольшой следовой активностью, обуславливает увеличение их общей активности до уровня, достаточного для инициации опухолевой трансформации. Известно, что в икринке шпорцевой лягушки около 5 млн копий гена *тус*. После оплодотворения и дальнейшего деления яйцеклетки число их прогрессирующе уменьшается. В каждой клетке будущего головастика в эмбриональный период развития содержится не более 20-50 копий *тус*-гена, обеспечивающих быстрое деление клеток и рост эмбриона. В клетках же взрослой лягушки выявляются лишь единичные гены *тус*, в то время как в раковых клетках той же лягушки число их вновь достигает 20-50.

6. Трансдукция неактивных клеточных генов (протоонкогенов) в геном ретровируса и последующее их возвращение в клетку: считается, что онкоген опухолеродного вируса клеточного происхождения; при инфицировании животных или человека таким вирусом «похищенный» им ген попадает в иной участок генома, что и обеспечивает активизацию некогда «молчавшего» гена.

Онкобелки могут:

- имитировать действие факторов роста пути (синдром «самозатягивающейся петли»)
- могут модифицировать рецепторы факторов роста
- действовать на ключевые внутриклеточные процессы

Тканевая теория канцерогенеза

Клетка становится автономной, т.к. нарушается тканевая система контроля пролиферации клоногенных клеток, обладающих активизированными онкогенами. Основным фактом, подтверждающим механизм, основанный на нарушении тканевого гомеостаза, является способность опухолевых клеток нормализоваться при дифференцировке. Изучение перевивной ороговевающей карциномы крысы методом автографического анализа показало (Pierce, Wallace, 1971), что раковые клетки при делении могут давать нормальное потомство, то есть злокачественность генетически не закреплена и не наследуется дочерними клетками, как это предполагалось мутационной гипотезой и молекулярно-генетической теорией. Хорошо известны эксперименты по пересадке ядер опухолевых клеток в предварительно энуклеированные зародышевые клетки: в этом случае развивается здоровый мозаичный организм. Таким образом, вопреки представлению о якобы сохранении трансформированных онкогенов в нормализованных опухолевых клетках при дифференцировке, есть

основание поставить под сомнение связь генетических нарушений с механизмом трансформации в качестве непосредственной причины.

Вирусная теория канцерогенеза

Основателем вирусной онкологии следует считать Пэйтона Рауса, который в 1911 г. описал куриную саркому, перевиваемую от птицы к птице с помощью бесклеточных фильтратов. Вирус получил название вируса саркомы Рауса.

Чтобы стать злокачественной клетка должна приобрести по крайней мере 6 свойств как результат мутации генов, ответственных за деление клетки, апоптоз, репарацию ДНК, внутриклеточные контакты и т.д. В частности, на пути к приобретению злокачественности клетка, как правило:

- 1) самодостаточна в плане сигналов пролиферации (что может быть достигнуто активацией некоторых онкогенов, например, H-Ras);
- 2) нечувствительна к сигналам, подавляющим ее рост (что происходит при инактивации гена опухолевого супрессора Rb);
- 3) способна ослабить или избежать апоптоза (что происходит в результате активации генов, кодирующих факторы роста);
- 4) формирование опухоли сопровождается усиленным ангиогенезом (что может быть обеспечено активацией гена VEGF, кодирующего ростовые факторы эндотелия сосудов);
- 5) генетически нестабильна;
- 6) не подвергается клеточной дифференцировке;
- 7) не подвергается старению;
- 8) характеризуется изменением морфологии и локомоции, что сопровождается приобретением свойств к инвазии и метастазированию.

Поскольку мутации генов являются событиями случайными и достаточно редкими, их накопление для инициации клеточной трансформации может длиться десятилетиями. Трансформация клетки может произойти гораздо быстрее в случае высокой мутагенной нагрузки и/или дефектности (слабости) механизмов защиты генома (генов p53, Rb, ДНК репарации и некоторых других). В случае же инфицирования клетки онкогенными вирусами, кодируемые вирусным геномом белки, обладающие трансформирующим потенциалом, нарушают нормальные клеточные сигнальные связи, обеспечивая условия для активной клеточной пролиферации.

Хорошо известно, что возникновение примерно 15-20% новообразований человека имеют вирусное происхождение. Среди наиболее часто встречающихся таких вирусом индуцированных опухолей можно назвать рак печени, рак шейки матки, рак носоглотки, лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина и многие другие. В настоящее время экспертами Международного Агентства по Изучению Рака (МАИР) следующие вирусы рассматриваются в качестве онкогенных для человека:

Вирусы гепатита В и С (Hepatitis B virus и Hepatitis C virus, HBV/HCV), вызывающие рак печени; В результате генетических перестроек происходит делеция гена *X* и некоторой части генов *PreS2*, при этом клетки печени становятся HBsAg-негативными и окончательно уходят из-под иммунологического контроля. Далее происходит селекция клеток, в которых интегрирована ДНК HBV и которые содержат 3 основных транс-активатора, а именно: HBx, LHBs и/или MHBs(t). Транс-активаторы активируют клеточные гены, ответственные за пролиферацию клеток, синтез цитокинов (IL-6) и т.д. Цитокины, секретируемые клетками, содержащими транс-активаторы, создают микроокружение из прилегающих фибробластов, эндотелиальных клеток и др., в свою очередь, выделяющих другие ростовые факторы, стимулирующие по паракринному типу пролиферацию гепатоцитов. Усиленная пролиферация гепатоцитов может привести к генетическим поломкам, которые будут способствовать селекции клеток с ускоренной пролиферацией и приобретению ими признаков злокачественной трансформации. В опухолевых клетках печени часто имеет место инактивация опухолевых супрессоров p53, Rb, BRCA2 и E-кадгерина. Отмечена также активация теломеразы в печеночных клетках на стадии их превращения в злокачественные и нарушение функционирования ряда важных сигнальных систем.

Определенные типы (16 и 18) папилломавирусов человека (Human papillomavirus, HPV) — являющихся этиологическим агентом рака шейки матки и некоторых опухолей ано-генитальной сферы; Установлено, что трансформирующими генами являются в основном гены *E6* и *E7*, в меньшей степени *E5*. Механизм функционирования генов *E6* и *E7* сводится к взаимодействию продуктов этих генов с продуктами 2-х генов супрессоров p53 и Rb и последующей инактивации последних, что приводит к неконтролируемому росту инфицированных клеток. Проведенные исследования показали, что каждый из вышеупомянутых 3-х генов латентной HPV инфекции, обладающий трансформирующими потенциями, вносит свой вклад в нарушение сигнальных путей клетки, увеличение ее пролиферативной активности и накопление дополнительных генетических изменений. Стоит отметить, что созданы терапевтические и профилактические вакцины против ВПЧ. Которые стимулируют иммунную систему против E6 и/или E7 ранних вирусных белков (опухолевых антигенов), препятствующих входу

инфицированных клеток в апоптоз и фазу старения, а также генерируют вирус-нейтрализующие антитела, специфические для капсида HPV.

Вирус Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus, EBV), принимающий участие в возникновении целого ряда злокачественных новообразований; Механизм канцерогенеза сложен и мало изучен. В частности, белок LMP1, локализуясь в мембране, имитирует функцию конститутивно активированного рецептора CD40 и частично замещает эту функцию. Привлекая адаптерные молекулы TRAF через домены активации STAR1 и STAR2 активирует транскрипционные факторы AP-1 и NFkB и таким образом индуцирует экспрессию генов, регулируемых этими факторами (рецептор эпидермального фактора роста, EGFR, CD40, поверхностные активационные маркеры, молекулы адгезии и т.д.). Кроме того, LMP1 взаимодействует с Jak3-киназой и таким образом активирует STAT-сигнальные пути, стимулирующие размножение и передвижение клеток. LMP2A активирует киназу Akt/PKB, вызывая ряд эффектов, наиболее ярким из которых является подавление апоптоза. EBNA2 имитирует транскрипционную функцию процессированной формы Notch (трансмембранный белок, преобразующий контакты с окружающими клетками в генетические программы, регулирующие судьбу клетки), конститутивная активность которого ведет к развитию лимфоидных и эпителиальных опухолей. Основная функция EBNA1 состоит в обеспечении репликации и поддержания эписомального состояния генома ВЭБ.

Герпесвирус человека 8-го типа (Human herpesvirus type 8, HHV-8), играет важную роль в возникновении саркомы Капоши, первичной выпотной лимфомы, болезни Кастельмана и некоторых других патологических состояний;

Вирус Т-клеточного лейкоза человека (Human T-cell leukemia virus, HTLV-1), являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых, а также тропического спастического парапареза и ряда других неонкологических заболеваний. Механизм транс-активации транскрипции ряда вирусных и клеточных генов (цитокинов, их рецепторов, циклинов и др), ассоциированных с клеточной пролиферацией и способствующих росту инфицированных HTLV-1 клеток. Белок Tax может и транс-репрессировать транскрипции определенных генов, действуя через транскрипционный ко-активатор p300. Tax также инактивирует чекпоинты (сверочные точки) клеточного цикла и ДНК-полимеразу (DNApol), снижая активность всех 3-х систем репарации ДНК и вызывая тем самым генетическую нестабильность, что в конечном итоге приводит к возникновению опухолевой клетки.

Вирус иммунодефицита человека (Human immunodeficiency virus, HIV) — не обладающего трансформирующими генами, но создающего необходимые условия (иммунодефицит) для возникновения рака.

Несмотря на различную организацию онкогенных вирусов человека, неодинаковый спектр их клеток-мишеней, они обладают рядом общих биологических свойств, а именно:

- 1) вирусы лишь инициируют патологический процесс, усиливая пролиферацию и генетическую нестабильность инфицированных ими клеток;
- 2) у инфицированных онкогенными вирусами лиц возникновение опухоли, как правило, событие нечастое: один случай новообразования возникает среди сотен, иногда тысяч инфицированных;
- 3) после инфицирования до возникновения опухоли имеет место продолжительный латентный период, длящийся годами, иногда десятилетиями;
- 4) у большинства инфицированных лиц возникновение опухоли не является обязательным, но они могут составить группу риска, с более высокой возможностью ее возникновения;
- 5) для злокачественной трансформации инфицированных клеток необходимы дополнительные факторы и условия, приводящие к селекции наиболее агрессивного опухолевого клона.

Теория химического канцерогенеза.

Большинство «сильных» канцерогенов обладают и инициирующими, и промоторными свойствами, а все промоторы, за редкими исключениями, проявляют канцерогенную активность, если их применять в высоких дозах и достаточно долго. Деление на инициаторы и промоторы в определенной степени соответствует делению канцерогенов

1. Генотоксические

Канцерогены **прямого действия** при растворении распадаются с образованием высокоактивных производных, содержащих избыточный положительный заряд, который взаимодействует с отрицательно заряженными (нуклеофильными) группами молекулы ДНК, образуя стабильную ковалентную связь. При репликации нуклеотид, связанный с остатком канцерогена, может быть неправильно считан ДНК полимеразой, что приводит к мутации. (Ex: N-нитрозоалкилмочевины, азотистый иприт, диэпоксидбутан, бета-пропиолактон, этиленмин)

Канцерогены **непрямого действия** являются малореакционноспособными соединениями, активирующиеся по действием ферментов.

ДЕТОКСИКАЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ КАНЦЕРОГЕНОВ (окисление проканцерогена изоформами цитохрома P-450)

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АКТИВАЦИЯ (Некоторые проканцерогены активируются, превращаясь в непосредственные канцерогены — высокореактивные производные, ковалентно связывающиеся склеточными белками и нуклеиновыми кислотами).

2. Негенотоксические

К ним относят соединения различной химической структуры и различного механизма действия: промоторы двухстадийного канцерогенеза, пестициды, гормоны, волокнистые материалы, прочие соединения (нужно заметить, что и пестициды, и гормоны могут быть промоторами канцерогенеза). Негенотоксические канцерогены часто называют канцерогенами промоторного типа. Промоторы, как уже говорилось, должны воздействовать в высоких дозах, длительно, и, что очень важно, непрерывно. Более или менее длительный перерыв в их применении сопровождается остановкой канцерогенеза (новые опухоли больше не появляются) или даже регрессией возникших опухолей. Они вызывают клеточную пролиферацию, тормозят апоптоз, нарушают взаимодействие между клетками. Известны следующие механизмы действия негенотоксических канцерогенов:

- а) промоция спонтанной инициации;
- б) цитотоксичность со стойкой клеточной пролиферацией (митогенный эффект);
- в) оксидативный стресс;
- г) образование комплекса канцероген— рецептор;
- д) торможение апоптоза;
- ж) нарушение межклеточных щелевых контактов.

КАНЦЕРОГЕННООПАСНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ:

- Полициклические ароматические углеводороды.
- Ароматические амины.
- Аминоазосоединения.
- Нитроарены.
- Нитрозосоединения.
- Афлатоксины.
- Металлы (никель, хром, беррилий, кадмий, кобальт, мышьяк, свинец, ртуть.)
- Волокнистые и неволокнистые силикаты.

Гормональная теория канцерогенеза

Самостоятельное существование гормонального канцерогенеза у человека в течение длительного времени отрицали. Полагали, что гормоны

играют роль факторов риска, предрасполагающих к развитию ведущих неинфекционных заболеваний, включая злокачественные новообразования.

С изучением так называемых аддуктов — комплексов ДНК с соответствующим соединением, в том числе гормональной природы в опытах *in vivo* характер получаемых результатов, а соответственно и выводов, стал меняться. Существенную роль в признании способности некоторых гормонов (типа диэтилстильбэстрола и природных эстрогенов) вызывать повреждение ДНК сыграли исследования группы И.Лиир совместно с Дж.Вейс — одной из ведущих специалистов в области изучения метаболитов классических эстрогенов — катехолэстрогенов, в частности 2- и 4-гидроксиэстрогена и 2- и 4-гидроксиэстрадиола. Результатом этой продолжительной работы стала оригинальная концепция, суть которой такова: классические эстрогены могут в той или иной степени превращаться в катехолэстрогены, которые вовлекаются в реакции обменно-восстановительного цикла с образованием хинонов, семихинонов и других свободнорадикальных метаболитов, способных повреждать ДНК, формировать ее аддукты, приводить к мутациям, а значит, инициировать неопластическую трансформацию. Основные возражения против этой концепции сводятся к тому, что катехолэстрогены весьма нестойки, их концентрация в крови и тканях относительно низка и что в упомянутой модели никак не учитывается гормон-индуцированная усиленная пролиферация. Тем не менее прямые эксперименты показали, что из всех изученных эстрогенных производных наиболее канцерогенны 4-гидроксипроизводные, которые одновременно и самые генотоксичные. У 2-гидроксиметаболитов почти нет бластомогенного эффекта, но они могут подавлять активность катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и соответственно — препятствовать инактивации 4-гидроксипроизводных, что имеет и важное практическое значение. По данным группы Х.Адлеркрейц, полученным методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии, уровень катехолэстрогенов в крови и особенно их экскреция с мочой далеко не столь низки. Интересно, что на основании этих результатов установлены существенные различия между азиатскими и европеоидными популяциями, отличающимися и по частоте выявления онкологических заболеваний органов репродуктивной системы.

Есть все основания полагать, что возможны два основных типа гормонального канцерогенеза: промоторный или физиологический, когда действие гормонов сводится к роли своеобразных кофакторов, усиливающих клеточное деление (стадию промоции); и генотоксический, когда гормоны или их производные оказывают непосредственное действие на ДНК, способствуя индукции мутаций и инициации опухолевого роста. О реальности первого говорят и классические наблюдения, и представление о факторах риска и гормонально-метаболической предрасположенности к развитию опухолей, и многочисленные эпидемиологические и лабораторные данные. В пользу второго свидетельствует все большее число работ, в которых демонстрируется способность гормонов (пока — преимущественно эстрогенов) повреждать ДНК: образовывать аддукты, усиливать расплетение ее цепей, формировать

разрывы и т.д., что может приводить к другим, более специфическим (пробластомогенным) изменениям на уровне клеточного генома.

Антибластомная резистентность

Антибластомной резистентностью называется устойчивость организма к опухолевому росту. Различают три группы механизмов антибластомной резистентности.

Антиканцерогенные механизмы, действующие на этапе взаимодействия канцерогенного агента с клетками: инактивация химических канцерогенов в микросомальной системе; их элиминации из организма в составе желчи, мочи, кала; выработка антител к соответствующим канцерогенам; ингибирование свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (антирадикальные и антиперекисные реакции), обеспечиваемое витамином Е, селеном, супероксиддисмутазой и др.; взаимодействие с онкогенными вирусами интерферона, антител и др.

Антитрансформационные механизмы: поддержание генного гомеостаза за счет процессов репарации ДНК; синтез ингибиторов опухолевого роста, обеспечивающих подавление размножения клеток и стимуляцию их дифференцировки (функция антионкогенов).

Антицеллюлярные механизмы, направленные на ингибирование и уничтожение отдельных опухолевых клеток, на предотвращение образования их колонии, т.е. опухоли. К ним относятся иммуногенные механизмы – неспецифические (реакция ЕК) и специфические (реакция иммунных Т-киллеров; иммунных макрофагов), – неиммуногенные факторы и механизмы (фактор некроза опухолей, интерлейкин-1, торможения аллогенное, контактное, кей-лонное – регулирующее нейротрофическое и гормональное влияние – и др.).

Заключение

Таким образом, изучение процессов канцерогенеза является ключевым моментом, как для понимания природы опухолей, так и для поиска новых и эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Зная природу опухоли, ее патогенез, можно воздействовать на все точки приложения и добиться лучших и точных результатов в лечении.

Список литературы:

1. "Биологические факторы мутагенеза". Ильинских Н.Н.
2. Влияние гормонов на селекцию клонов опухолевых клеток Moolgavkar, 2006
3. Lingeman C.H. Carcinogenic hormones. Berlin; N.-Y., 2009.
4. Гормональный канцерогенез Л.М.Берштейн
5. Г.А. Белицкий, лаборатория методов скрининга канцерогенов ХИМИЧЕСКИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ
6. Кобляков В.А. (1990) Цитохромы семейства Р-450 и их роль в активации проканцерогенов
7. Block T.M., Mehta A.S., Fimmel C.J., Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma
8. Stanley M.A. Human papillomavirus vaccine, Curr Opin Mol Ther., 2002,4,1,15-22;
9. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer. 2004
10. Коган Е.А. Межклеточные взаимодействия при опухолевом росте // М.А. Пальцев, А.И.Иванов. Межклеточные взаимодействия. - М.: Медицина. - С. 127-189
11. Коган Е.А. Опухолевый рост. Патологическая анатомия: Курс лекций / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. - М.: Медицина,
12. В.Э. Гурцевич ОНКОГЕННЫЕ ВИРУСЫ ЧЕЛОВЕКА