Механизмы канцерогенеза

Разнообразие канцерогенных факторов и вытекающее из этого факта признание несомненной полиэтиологичности опухолей наводят на мысль о множественности путей возникновения этих заболеваний. Причин рака, действительно, много, но все канцерогены должны иметь общий конечный путь реализации своего эффекта — они должны каким-то образом затрагивать молекулу клеточной ДНК.

До настоящего времени было предложено множество концепций, пытающихся объяснить механизмы превращения нормальной клетки в раковую. Большинство из этих теорий имеет лишь исторический интерес или входит как составная часть в принятую в настоящее время большинством патологов универсальную теорию онкогенеза — теорию онкогенов.

Основные положения теории онкогенов были сформулированы в начале 70-х гг. XX в. К. НиеЬпег и С. Тобаго, которые высказали предположение, что в генетическом аппарате каждой нормальной клетки содержатся гены, при несвоевременной активации или наг рушении функции которых нормальная клетка может превратиться в раковую. Эти гены получили название «протоонкогены». Прото-онкогены — это обычные (нормальные) клеточные гены, контролирующие рост, размножение и дифференцировку клеток. Некоторые протоонкогены работают лишь на ранних этапах онтогенеза, другие функционируют и в дифференцированных клетках, однако работа этих генов находится под жестким контролем.

В результате мутации самих протоонкогенов или стойкого изменения их активности после мутации регуляторных генов происходит превращение протоонкогена в клеточный онкоген. Следовательно, появление онкогена связано с неадекватной (количественной, качественной или временной) экспрессией (или активацией) протоонкогена.

Как известно, общее число генов в геноме человека — около 100 000. Среди них имеется около 100 истинных протоонкогенов, т.е. клеточных генов, нарушение нормальной функции которых может привести к их превращению в онкогены и к опухолевой трансформации клетки. Протоонкргены тканеспецифичны. На сегодняшний день уже выявлено более 50 протоонкргенов, объединенных в семь основных типов.

Возможны, следующие причины трансформации протоонкргена в онкоген: точечная мутация, транслокация или внутрихромосомная перестройка, амплификация, активация генов-энхансеров и (или) угнетение сайденсеров, транедукция протронкогенов вирусами, активация промотора клеточного онкогена встроившимся геномом вируса.

Для фенотипического проявления дефекта протоонкогена достаточно мутации только одного его аллеля, т. е, мутация, превращающая протоонкоген в онкоген, доминантна.

Превращение протоонкогена в онкоген приводит к синтезу онкобелка — в количественном или качественном отношении из-мененного продукта протоонкогена. Онкобелок появляется в клетке либр в увеличенном количестве, либо приобретает измененную структуру и свойства, что обеспечивает данному белку повышенную активность и нарушает его реакцию на регуляторные воздействия. По локализации в клетке различают ядерные, цитоплазматические и мембранные онкобелки.

Ядерные онкобелки (например, mуc, fоs, myb), работая в ядре, выполняют роль индукторов и репрессоров генома. С их влиянием связан синтез раковой клеткой необычных для данной ста- . дни онтогенеза или для данной ткани белков (эмбриональных и гетероорганных антигенов, эктопических гормонов и т. п.). Цитоплаз-матические онкобелки (fрs, mos, fms) являются протеинкиназами, осуществляющими модификацию различных клеточных белков путем фосфорилирования остатков тирозина, серина или треонина. Эти онкобелки ответственны за изменения клеточного метаболизма и приобретение фенотипа, типичного для опухолевой клетки. Онкобелки, локализованные на наружной клеточной мембране (srе, abl, ras), могут выступать в качестве рецепторов для естественных факторов роста или сами выполнять роль факторов роста, побуждающих клетку к делению даже в отсутствие внешнего стимула.

Под влиянием онкобелков нарушается регуляция клеточного Ц роста, пролиферации и дифференцировки, создаются условия для ускоренной репликации ДНК и непрерывного деления клетки.

"Это гены-супрессоры опутсолейили антионкогены, являющиеся фунюцибнальными антагвгастами онкогенов. В настоящее время выявлено более 10 антионкогенову функция которых состоит в предупреждении трансформации протоонкогенов в активные онкогены, сохранении клеток, индукции апоптоза в случае нарушения структуры ДНК.

Наиболее изученным из антионхогенов в настоящее время является ген, кодирующий белок р53 (р — «protein»; 53 — молекулярная масса 53 КДа). Установлено, что р53 - это ядерный фосфопротеин, присутствующий в небольших количествах во всех клетках. Уровень р53 в нормальных клетках резко возрастает после воздействия агентов, повреждающих ДНК, например после действия ионизирующей радиации, УФ-лучей, различных химических мутагенов, гипоксии.

Антионкогенную функцию выполняют и синтезируемые клетками разных тканей полиамины — спермин и спермидин. Эти вещества участвуют в регуляции клеточной пролиферации идиффе-ренцировки, их уровень увеличивается при росте и регенерации тканей. В то же время полиамины стабилизируют хроматин и ядерные белки за счет образования комплексов с отрицательно заряженными группами белков и ДНК. Снижение уровня полиаминов приводите йндукцда апоптоза.

Из вышеизложенного следует, что в основе современных представлений о механизмах канцерогенеза лежит предпосылка, что злокачественная трансформация клетки возникает в результате различных генетических событий, превращающих протоон-когены в онкогены, и (или) инактивирующих гены, осуществляющие отбор, уничтожение и ограничение пролиферации мутантных клеток.

В развитии метастазов различаются следующие этапы:

1) инвазия — проникновение раковых клеток в сосуд или смежную ткань;

2) транспорт — перенос раковых клеток кровью или лимфой;

3) имплантация — выход раковой клетки из сосуда и фиксация на «чужом поле» (при отсутствии следующей фазы образуются «дремлющие» метастазы);

4) активация — размножение опухолевых клеток с формированием вторичного очага опухолевого роста (метастаза). : Существуют три пути метастазирования:

1) лимфогенный — по лимфатическим сосудам;

2) гематогенный – по кровеносным сосудам;

3) тканевый – по межтканевым пространствам от одной из соприкасающихся тканей к другой.

Так, к примеру при раю молочной железы наиболее часто метастазирование происходит по лимфатическим путям в регионарные лимфатические узлы: Место метастазирования может зависеть от особенностей кровоснабжения и архитектоники сосудистого русла органа.

Важным фактором, определяющим возможность роста опухоли на «чужом поле», является ее неоваскуляризация. Опухоль, диаметр которой превышает 2-4 мм, нуждается в формировании новых капиллярных сосудов, так как ее питание уже не может обеспечиваться только за счет диффузии. Опухолевые клетки способны продуцировать факторы, стимулирующие ангиогенез.

Эти вещества обеспечивают врастание сосудов в опухолевый очаг путем миграции в него эндотелиальных клеток, выстилающих предсуществующие мелкие венулы из прилегающей соединительной ткани, и их размножение.

# Факторы, способствующие канцерогенезу

Выделяют следующие факторы, способствующие канцерогенезу.

1. Наследственная предрасположенность. Наличие семейных форм рака, когда среди членов одной семьи в нескольких поколениях выявляется рак одной и той же локализации. Так, наличие у матери рака молочной железы повышает риск обнаружения рака этой локализации у пробанда в 5 раз, а наличие у матери и сестры—в 10-15 раз.

В большинстве случаев наследственная предрасположенность к раку у человека органоспецифична и передается полигенно.

2. Иммунодепрессия. Защита организма от растущей опухоли обеспечивается механизмами клеточного и—в меньшей степени —гуморального иммунитета.

Иммунная система распознает раковые клетки, вызывает их разрушение либо сдерживает размножение, ингибируя фазу промоции.

Моноциты и макрофаги осуществляют специфический кил-линг раковых клеток после их распознавания Т-лимфоцитами. К-клетки (нулевые лимфоциты и особые клетки моноцитаряого ряда) уничтожакл- опухолевыеклетки, нагруженные цитотоксическими антителами (lgm)

Любая иммунодепрессия способствует опухолевому, росту. Иммунодефицитные состояния различного генеза (особенно с дефектом Т-системы) предрасполагают к; возникновению опухолей. Так, наиболее часто наблюдается развитие рака молочной железы на фоне снижения и клеточного, и гуморального звеньев иммунной защиты.

3. Определенный эндокринный фон. В процессе канцерогенеза важную роль играют гормоны, способные стимулировать рост клеток. Это — соматолиберин и СТГ, пролактолиберин и пролак-тин, тиролиберин и ТТГ, меланолиберин и меланотропный гормон, гонадолиберины, эстрогены. Избыток этих гормонов (как и нарушение баланса между ними) создает условия, способствующие развитию опухолей. Примером могут служить рак молочной железы, возникающий на фоне избытка эстрогенов, рак щитовидной железы при избытке ТТГ и т. п.

4. Хронические воспалительные и вялотекущие пролиферативные процессы. При названных патологических состояниях создается благоприятный фон для действия канцерогенных факторов.

5. Пожилой возраст. Опухоли— это заболевания в основном пожилых людей. Если принять во внимание, что развитие опухоли — это многостадийный процесс возникновения, накопления и реализации генетических изменений и отбора измененных клеток, становится понятным, что с возрастом повышается вероятность «накопить» необходимое количество мутаций.

**Влияние опухоли на организм**

Растущая злокачественная опухоль оказывает влияние как на непосредственно окружающие ее ткани, так и на весь организм больного. Важнейшими проявлениями системного действия опухоли являются следующие.

1. Раковая кахексия — общее истощение организма. Раковая кахексия является результатом действия множества факторов. Опухолевые клетки успешно конкурируют с нормальными за ряд витаминов н микроэлементов.

Организм реагирует на растущую опухоль как на стрессорный фактор увеличением продукции глюкокортикоидов, стимулирующих катаболизм тканевых белков.

Иммунодепрессая. Рост злокачёственной опухоли сопровождается развитием вторичного иммунодефицита, что связано, с одной стороны, с избыточной Чародукцией тлюк6к6ртикоидов, а с другой с продукцией опухолью особых факторов ингибирующих иммунный ответ хозяина и способствующих размножению трансформированных клеток.

3. Анемия. По мере развития опухолевого процесса у больных обнаруживается прогрессирующая анемия. Анемия при раковых заболеваниях имеет сложный генез. Во-первых, опухоль выделяет вещества, снижающие содержание железа в крови, угнетающие эритропоэз в костном мозге и уменьшающие продолжительность жизни эритроцитов. Во-вторых, анемия может быть результатом скрытого кровотечения вследствие прорастания опухолью стенки сосуда. В-третьих, может сказываться возникающий в организме опухоленосителя дефицит витамина В12 (фолиевой кислоты). Наконец, возможны метастазы опухоли в костный мозг.

4. Тромбозы и геморрагические осложнения. Типичным для злокачественных опухолевых процессов является развитие изменений в системе регуляции агрегатного состояния крови с развитием ДВС-синдрома.

5. Универсальное мембраноповреждающее действие. Развивается вследствие активации процессов перекисного окисления липи-дов. Опухоль является ловушкой витамина Е, одного из наиболее мощных естественных антиоксидантов. В клетках организма-опу-холеносителя снижается активность ферментов антиоксидантной защиты — каталазы, СОД и глутатион-редуктазы.

6. Продукция эктопических гормонов. Вследствие дерепрессии определенных локусов генома опухолевая клетка может вырабатывать несвойственные данной ткани гормоны (например, клетки рака легкого могут продуцировать АКТГ).

7. Интоксикация. Поскольку пролиферация эндотелиальных клеток и связанное с этим новообразование сосудов, как правило, отстают от роста самой опухоли, в ее центре почти всегда обнаруживаются участки некротического распада. Продукты распада опухоли могут поступать в кровь й вызывать общую интоксикацию.

8. Отеки. В генезе опухолевых отеков принимают участие следующие факторы: гипопротеинемия, повышение сосудистой проницаемости, (давление опухолью вен и лимфатических сосудов с нарушением оттока, развитие вторичного альдостеронизма, повышенная продукция АДГ.

9. Метаапазирование. В результате метастазирования возможно развитие разнообразной вторичной симптоматики. Могут возникать серьезные нарушения функции отдаленных органов (например, параличи скелетной мускулатуры при метастазах в головной или спинной мозг

10. Психоэмоциональные нарушения. Наличие онкологической патологии воспринимается человеком как сильнейший психический стресс.