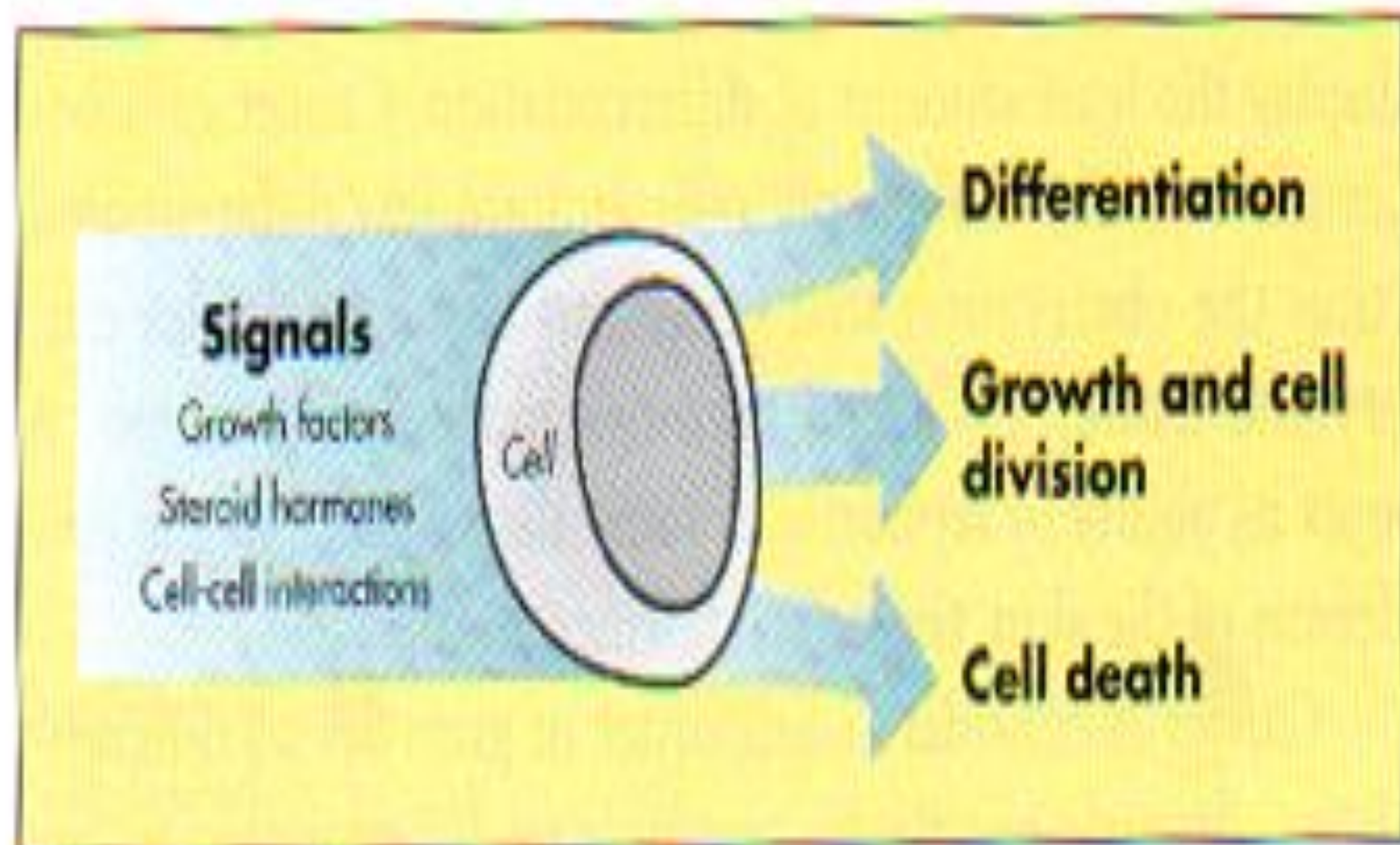


Тумори

Владимир Јуришић

Однос ћелија код здравих

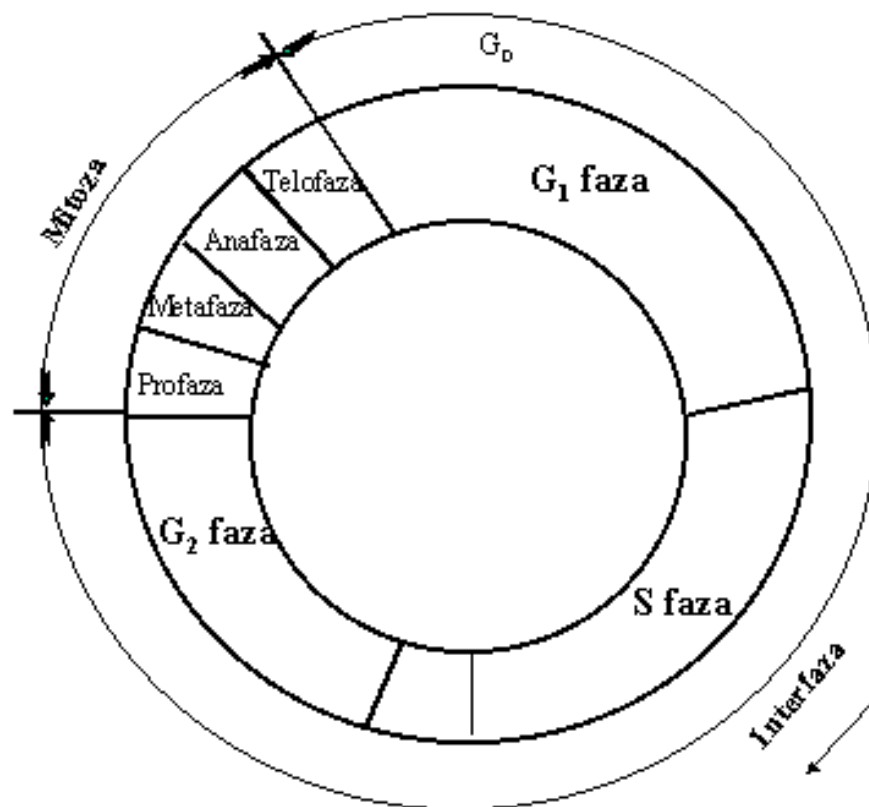
- у здравом организму процеси деобе, диференцијације и смрти ћелија строго су контролисани
број новостворених ћелија у равнотежи је са бројем изумрлих ћелија
- поремећај у регулацији деобе, диференцијације или смрти ћелија узрокује настанак клона ћелија који се независно размножава и ствара масу нежељеног ткива (тумор или неоплазму)



Ћелијски циклус

- серија цикличних промена, кроз које једна ћелија прође док се не подели на две нове („ћерке“) ћелије
промене почињу дејством неког стимулишућег фактора
- регулисане су бројним другим факторима, од којих неки омогућавају и убрзавају, док други успоравају или онемогућавају улазак ћелије у следећу фазу циклуса

Фазе ћелијског циклуса



Стимулација пролиферације

- фактор раста се везује за рецептор на ћелијској мембрани
долази до пролазне и ограничене активације тог рецептора, која је праћена активацијом неколико протеина (који преносе сигнал од мембране у унутрашњост ћелије)
сигнал се (посредством секундарних гласника) преноси кроз цитоплазму до једра
у једру се активишу фактори који регулишу ћелијски циклус и преписивање ДНК молекула
долази до прогресије ћелијског циклуса (кроз Г1, С, Г2) до М фазе, чији је коначан ефекат деоба ћелије

Канцерогенеза

- Канцерогенеза је процес акумулације генских грешака, које ремете нормалне механизме:
поремећај пролиферације,
поремећај репарације грешака у грађи ДНК молекула
поремећај смрти ћелија –апоптоза

Молекулска основа канцерогенезе

- За малигну трансформацију ћелије важни поремећаји у грађи и функцији:
онкогена,
тумор-супресор гена,
гена на основу којих се синтетишу ензими
репараторног система и
гена који регулишу апоптозу

Тумор супресорски гени

p53

мутације у 50% свих малигнитета

Rb

најчешће је измењен у саркомима и
карциномима плућа

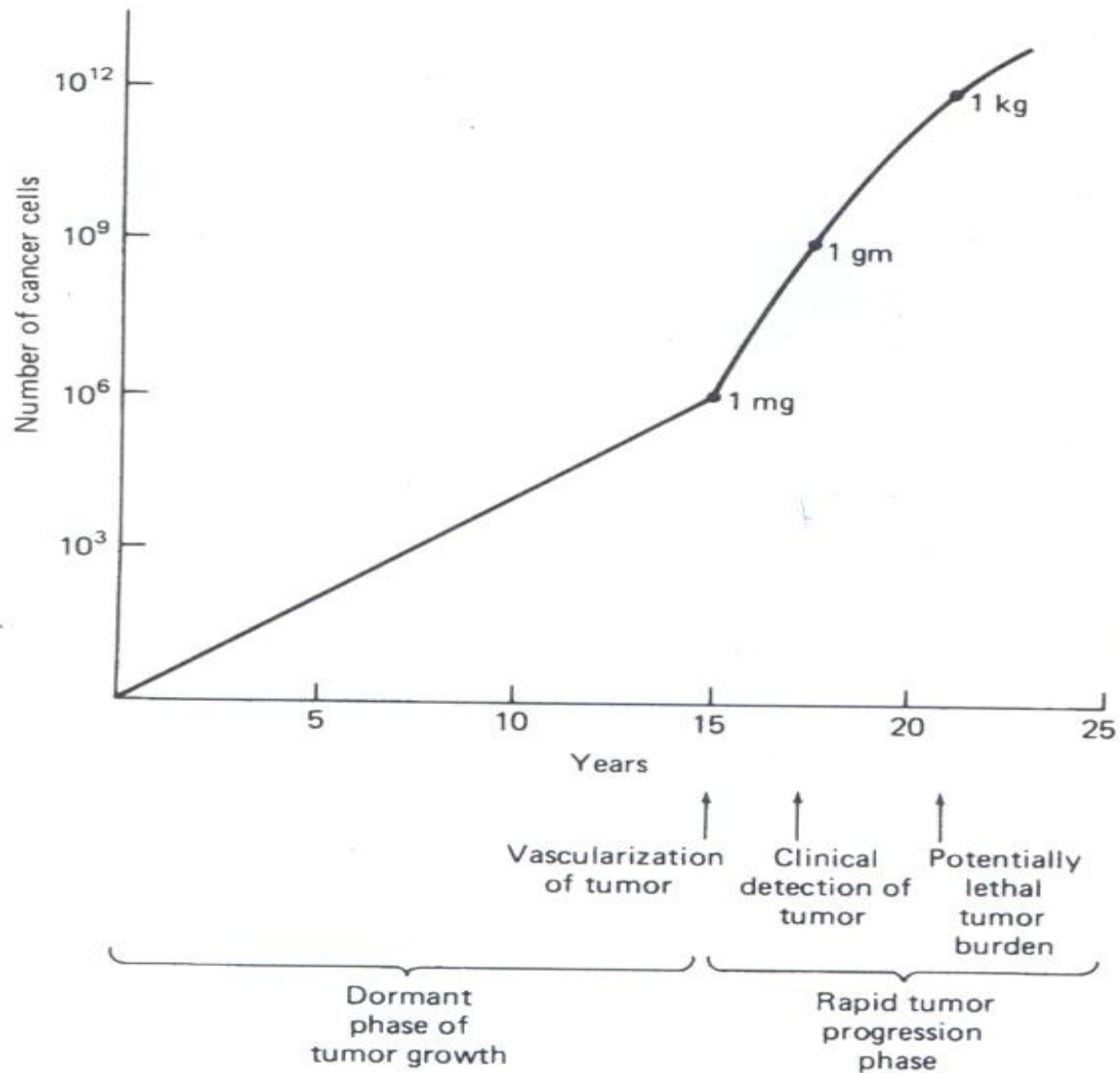
Механизам настанка тумора

- у настанку тумора долази до акумулације генских мутација у соматским ћелијама које дају селективну предност процесима раста и преживљавања, тако да прилиферација није у равнотежи са процесом ћелијске смрти
- формирање тумора је вишестепен процес, свака мутација приближава ћелију малигној трансформацији
- канцерогенеза се најчешће приказује кроз две фазе: иницијацију и промоцију.

Карактеристике малигних ћелија

- Туморске ћелије у односу на нормалне имају атипичну структуру
- Постоји поремећен однос једра и цитоплазме (у корист једра)
- Код туморских ћелија нема апоптозе, оне не миру, већ дуго живе, а деле се

Динамика роста опухоли



Карактеристике малигних ћелија

- Мембрана туморских ћелија је измењена услед чега се губи контактна инхибиција.
- Постоје промене у гликолизацији липида и протеина у мембрани туморских ћелија.
- Настаје поремећај у атхезији и међућелијској комуникацији.
- Престанак комуникације између суседних ћелија омогућава њихово ширење у ближу и даљу околину (инвазија и метастазирање)

Карактеристике малигних ћелија

1. Понашање ћелија у култури после трансформације вирусима

Поремећај ћелијске мембране:

- појачан транспорт метаболита
- изразито избочавање ћелијске мембране
- пораст мобилности протеина ћелијске мембране

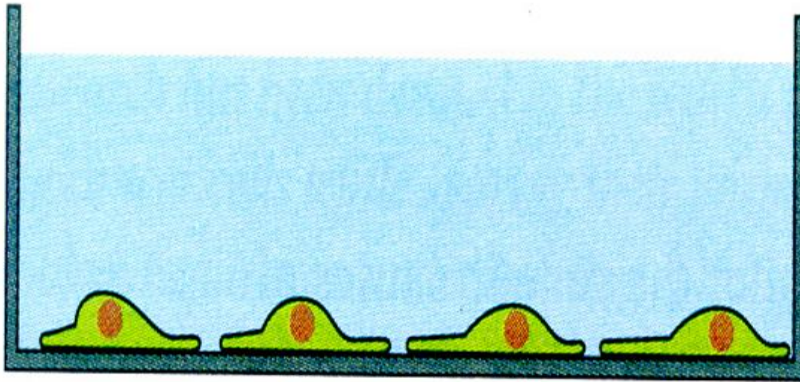
Карактеристике малигних ћелија

3. Понашање ћелија у култури после трансформације вирусима

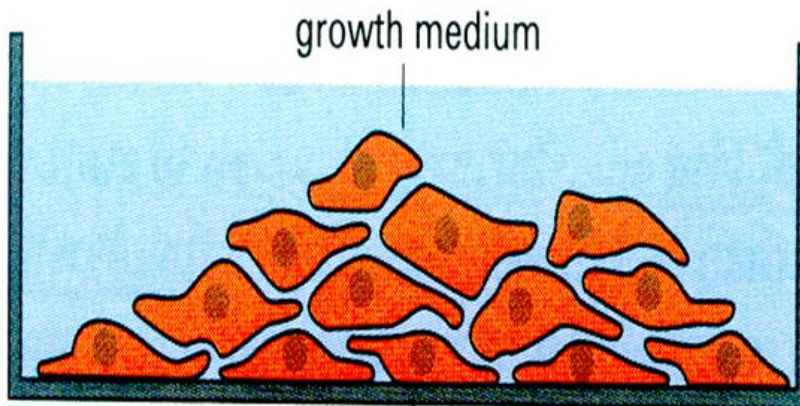
Поремећај у расту и размножавању:

- расту до необично велике ћелијске густине;
- Смањена је потреба за фактором раста;
- Мања зависност од подлоге (могу расти и без везивања за чврсту подлогу);
- Бесмртне су (могу наставити пролиферацију бесконачно)
- Могу изазвати тумор када се убризгају у осетљиву животињу;

Карактеристике туморских ћелија



Раст ћелија у једном слоју



Губитак контактне инхибиције

Карактеристике малигних ћелија

- губитак контроле раста
- Губитак контактне инхибиције
- Губитак контроле смештаја у ткиву
- слаби њихова међусобна повезаност,
- Слаби повезаност за базалну мембрану
- Лако откидање и померање у правцу нормалног ткива)
- Повећана протеолитичка активност (колагеназе, катепсини, еластазе, активатор плазминогена, неутралне протеазе и др.)
- Оштећење матрикса и продиру у околину

Метаболичке карактеристике туморских ћелија

- Глад за глукозом
- (несразмера између велике потрошње глукозе у туморским ћелијама и релативно скромних могућности домаћинових ћелија да надокнади глукозу у ванћелијској течности)
- Анаеробни метаболизам главна карактеристика и продукција лактата

Карактеристика туморских ћелија

- Анаеробна гликолиза као резултат има накупљање велике количине млечне киселине, која има, не само локалне штетне ефекте, већ се сматра одговорном и у развоју кахексије
- Губитак телесне масе на рачун протеина
- Паранеопластички синдром

Паранеопластични синдром

- малигну (канцерску) кахексију
- инфекције и повећање телесне температуре
- појава анемија, тромбоемболија, ДИК -а
- ендокринопатије
- аутоимуност;
- неуролошке и дерматолошке промене;
- промене у мишићима, зглобовима и везивном ткиву,
- промене у бубрезима
- хиперкалцемију услед метастазирања тумора у костима и остелизе костију

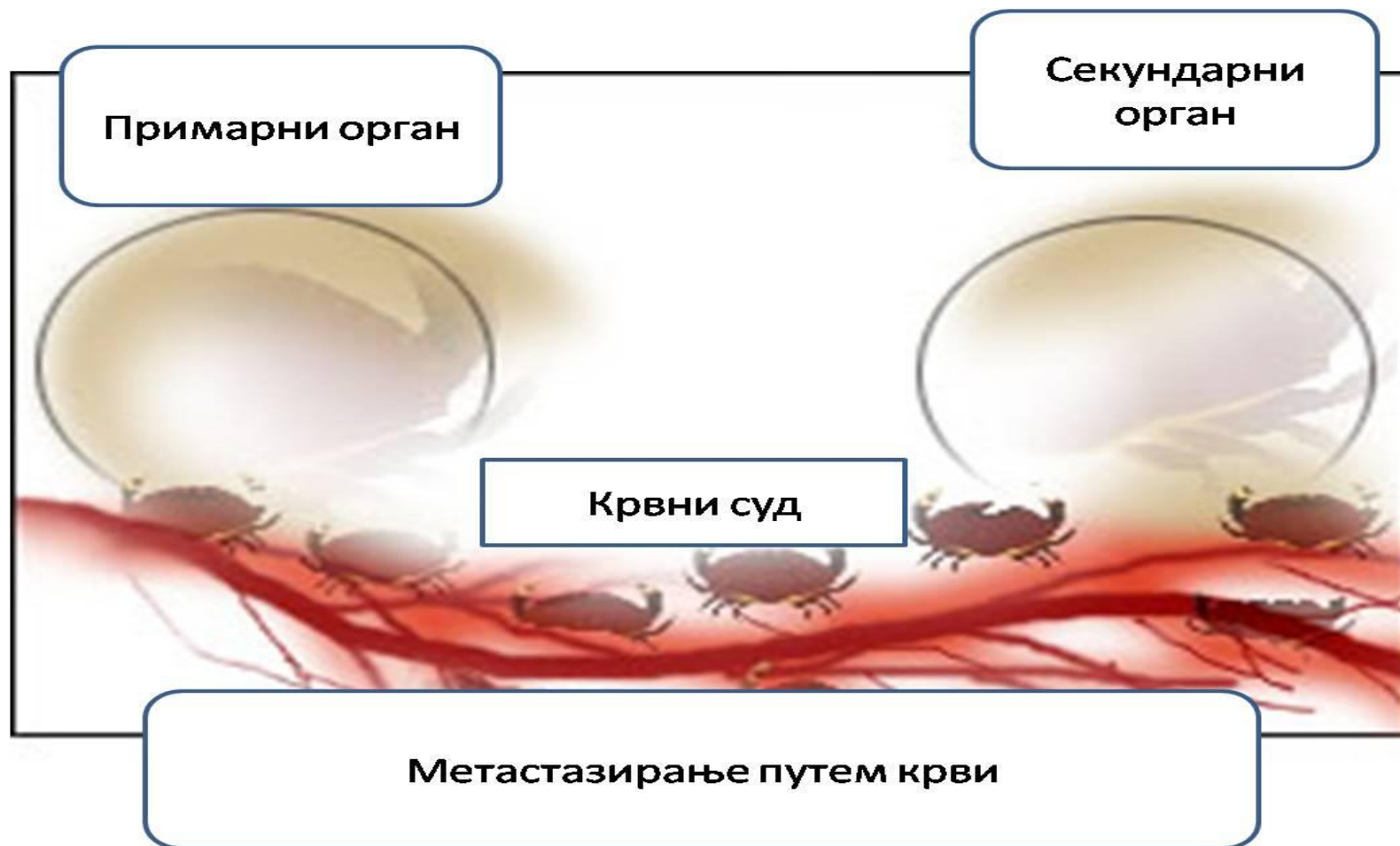
Карактеристике туморских ћелија

- За развој тумора (тумор- генезу) неопходно је неколико генетских промена које обезбеђују предност у расту и развоју
- Метастазирање је главна карактеристика

Начин метастазирања

- Путем крви
- Лимфогено
- Са ткива на ткиво

метастазирање



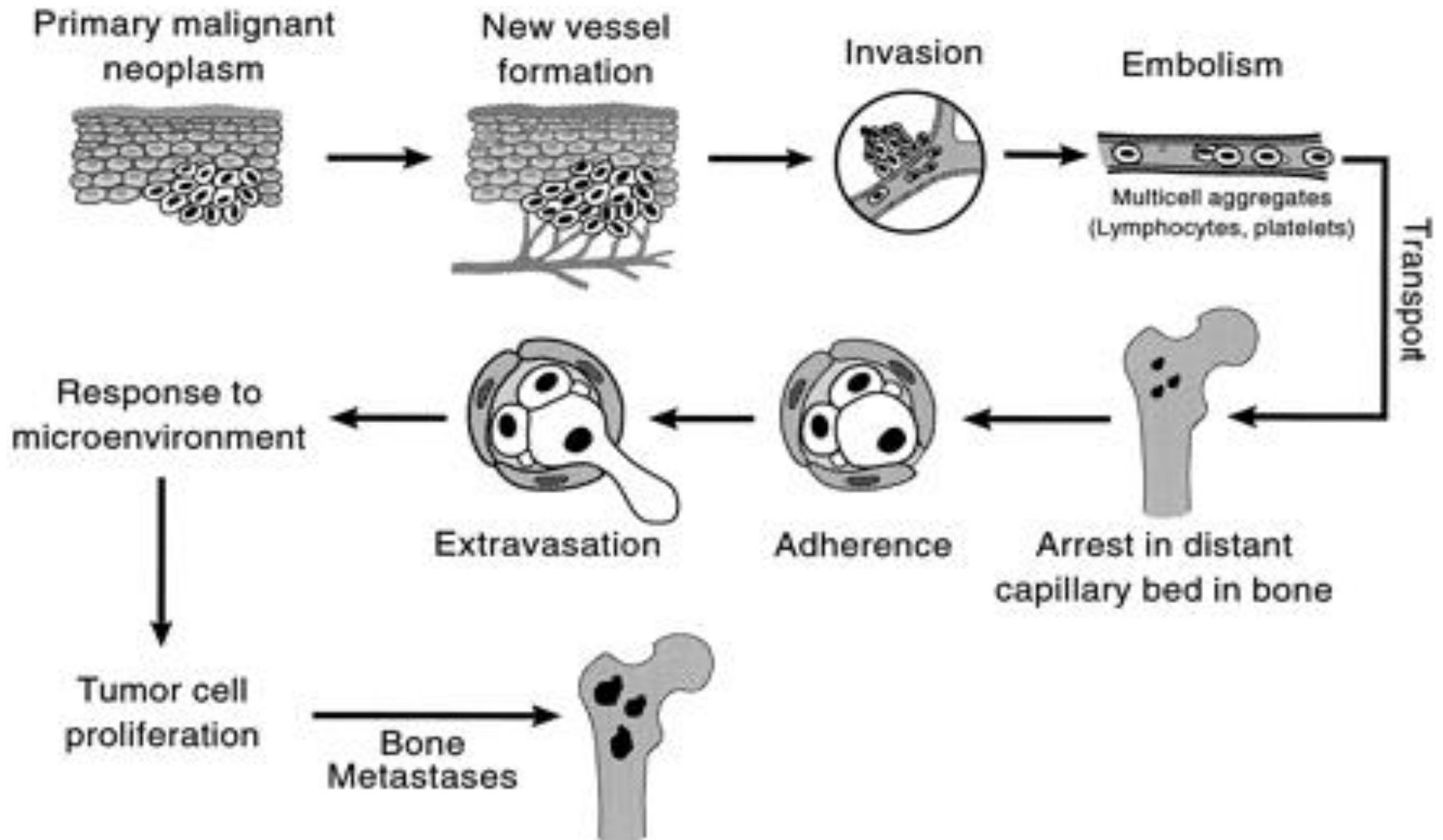
метастазирање

- аутономија раста
- неосетљивост на инхибиторне сигнале
- “избегавање” апоптозе
- стална ангиогенеза
- неограничен репликативни потенцијал
- способност инвазивности
- способност метастазирања

Фазе метастазирања

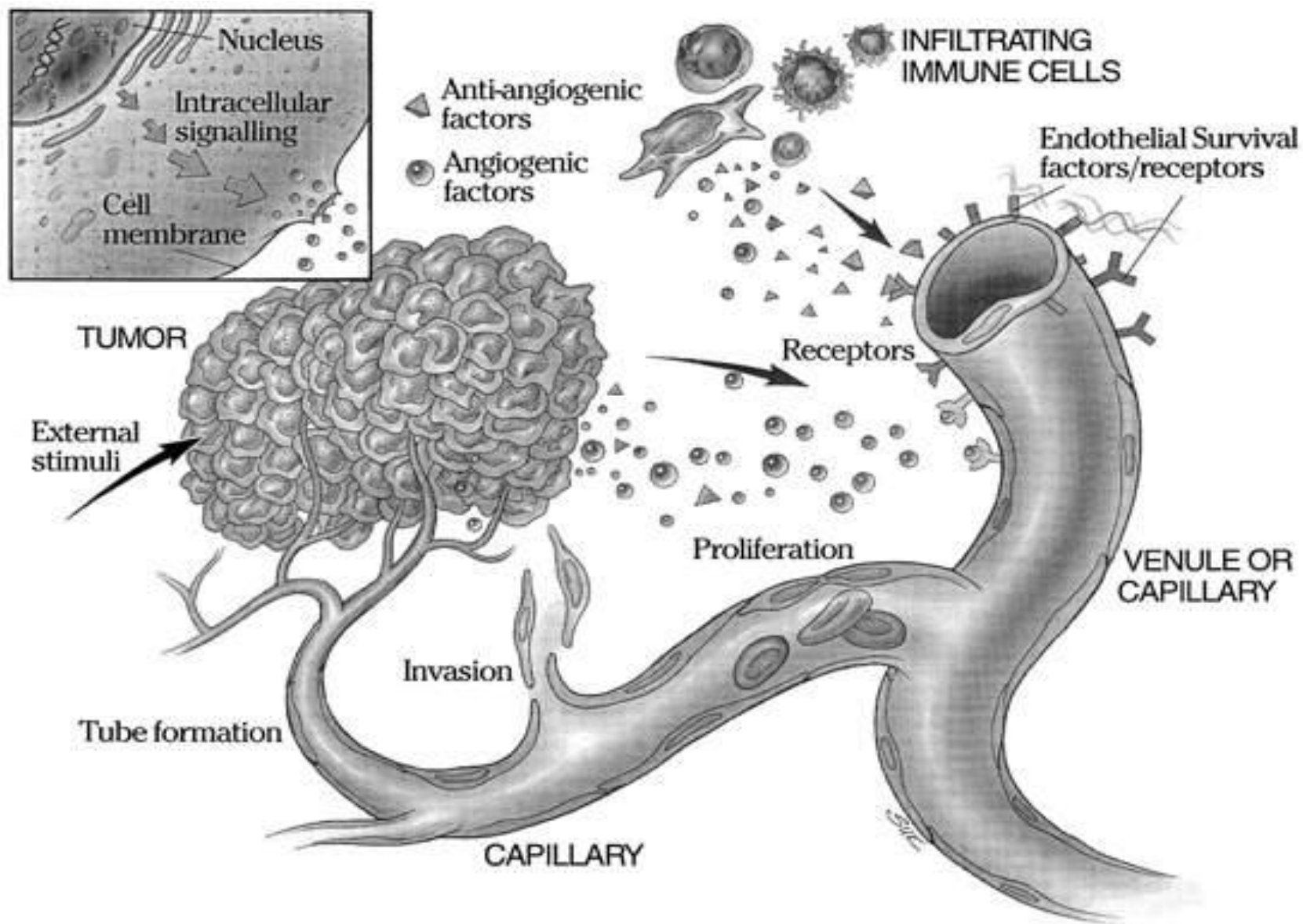
- одвајање ћелије од примарне туморске масе
- пробијање базалне мембране и долазак у циркулацију
- преживљавање у циркулацији
- екстравазација у паренхиме органа
- осетљивост на паракрине факторе раста, пролиферација и ангиогенеза

Фазе метастазирања путем крви



ангиогенеза

- Неоангиогенеза- неоваскуларизација
 - стварање нових крвних судова
 - увећање постојећих
-
- VEGF - фактор раста васкуларног ендотела



Етиолошки фактори настанка тумора

етиолошки фактори који проузрокују
настанак тумора називају се канцерогени

постоје три главне групе канцерогена:
зрачење (УВ и јонизујуће),
онкогени микроорганизми (онкогени
вируси)
хемијски канцерогени.

зрачење

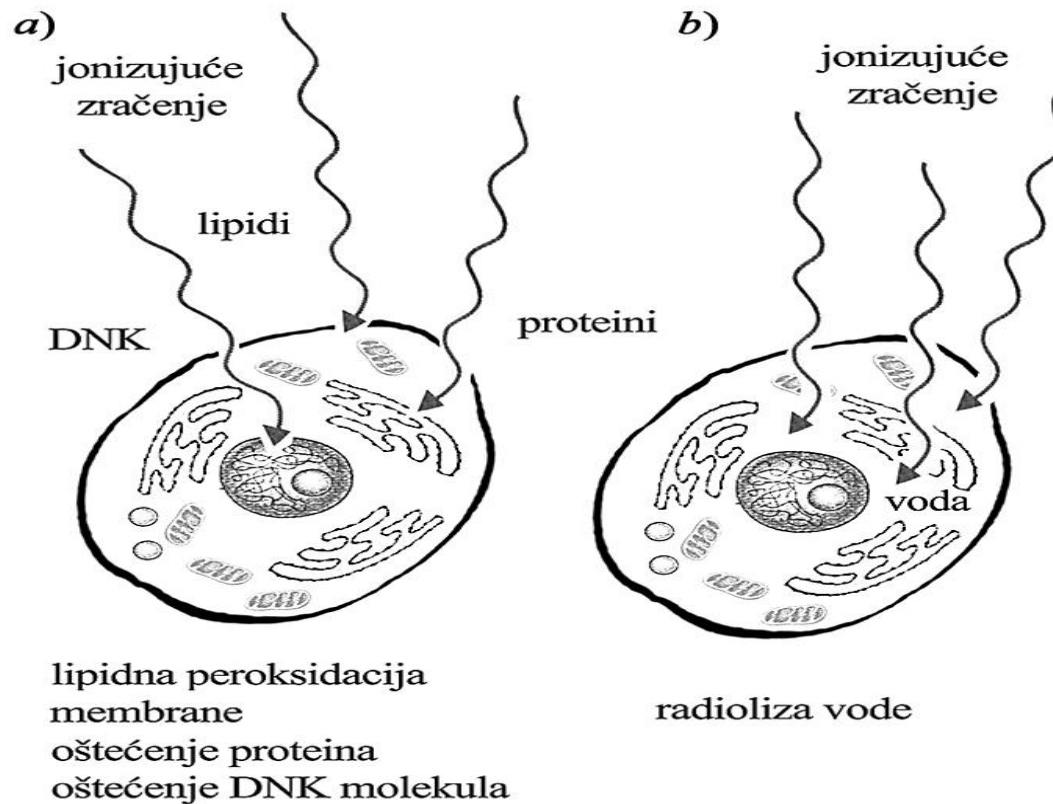
- радиоактивност - појава нестабилних језгара
радиоактивни распад - трансформација језгра
у стабилни облик
типови радиоактивног распада:
алфа распад , бета распад , гама распад
- Подела зрачења
- Јонизујуће
- Не јонизујуће

Ефекти зрачења

- При дејству јонизујућег зрачења у захваћеним ћелијама (ткивима) настају:
- физичке
хемијске
биохемијске
морфолошке промене

Врсте оштећења ткива

- Директна
- Индиректна оштећења ткива



Хемијски канцерогени

- Комплетни канцерогени -микотоксини
- некомплетни -делују преко метаболита

Производи у току припреме хране

- Хетероциклични ароматични амини (ХАА, 20 једињења) - Полициклични ароматични угљоводоници (ПАХ) - Нитрозамини (НОЦ)

Механизам дејства:

инсерција, алкилација и интеркалација,

- ДНК адукти, поремећај у ДНК хеликсу,
- Мутације или прекиди ДНК

Вириси као канцерогени

DNK вируси

Papiloma (HPV)

Adenovirusi (HVB)

Herpes simplex (EBV)

RNK вируси

HTLV

HIV

Туморски маркери

- Туморски маркери су молекуле које се у већим концентрацијама него што је нормално појављују у крви, мокраћи и/или ткиву болесника с одређеним врстама карцинома.

Туморске маркере производи сам тумор или организам као одговор на присуство тумора.

Одредјивање туморских маркера је корисно за идентификацију тумора -дијагнозу, код лечења и код праћење терапијског успеха.

Туморски маркери

- Идеалан туморски маркер био би онај који се може открити у крви и који би био позитиван једино код оболелог од тумора,
- чија би концентрација увек поклапала са стадијумом болести
- Концентрација би се смањивала са одговором на терапију
- који се излучује у само једном ткиву, који би био лако измерен и лако поновљен, јефтин.

ниједан туморски маркер кога данас познајемо не посједује све ове идеалне критеријуме

Врсте туморских маркера

- Хуморални - то су молекуле, протеини који се налазе у телесним течности здравих особа у незнатним количинама, а њихова концентрација је висока код оболелих од тумора, синтетишу се и отпуштају у крвоток, а могу настати и као одговор домаћина на присуство тумора.

Целуларни - то су протеини смештени у ћелији или на њеној мембрани попут ћелијског маркера за леукемију, рецептори за хормоне или фактори раста, и одсликавају молекуларне генске промене

Примери туморских маркера

- CEA –(karcino-embrionalni antigen)
- CA 15-3 ("cancer antigen" - antigen raka)
- CA 125
- AFP (alfa-fetoprotein)
- HCG (humani horionski gonadotropin)
- PSA (prostata-specifični antigen)
- NSE (neuron-specifična enolaza)
- CA 19-9
- SCC (skvamoznog karcinoma)