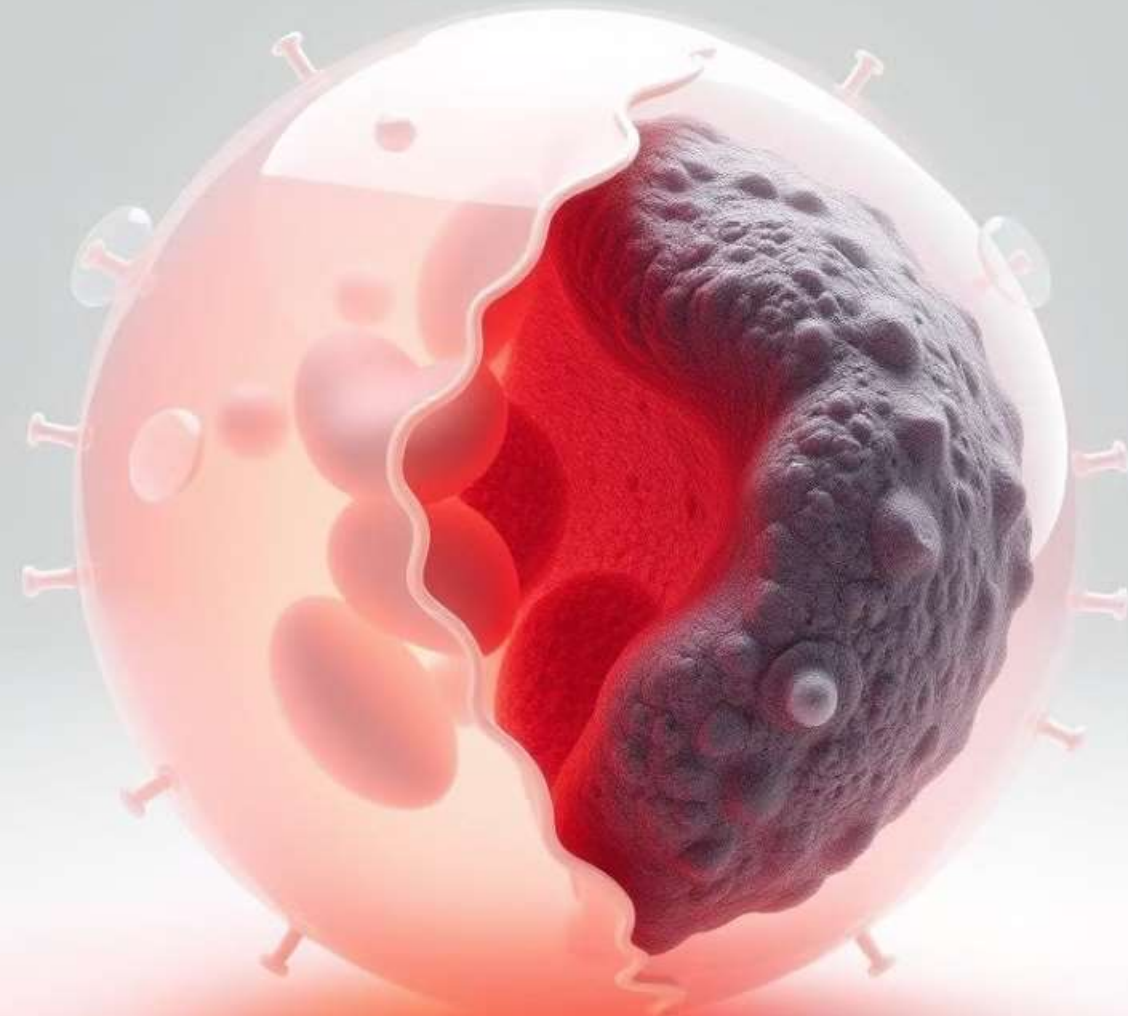
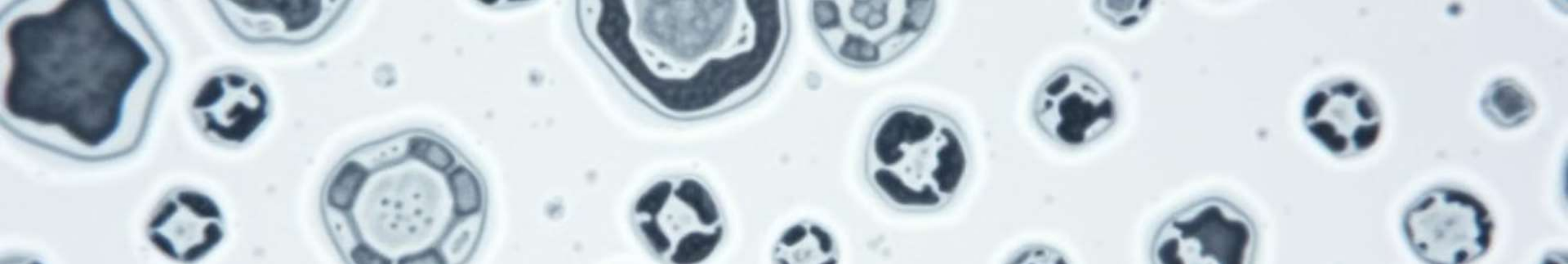


Механізми злоякісної трансформації еукаріотичних клітин

Злоякісна трансформація еукаріотичних клітин є складним процесом, який лежить в основі розвитку раку. Цей курс розглядає молекулярні механізми, генетичні аспекти та етіологію пухлинного процесу. Ми вивчимо роль онкогенів і антионкогенів, вплив різних факторів на канцерогенез та сучасні досягнення в галузі експериментальної онкології. Розуміння цих механізмів є ключовим для розробки нових методів діагностики та лікування раку.

 by Vitalii Kostenko





Пухлинний процес як біологічне явище

Визначення пухлини

Пухлина - це патологічне розростання тканин, що характеризується неконтрольованим поділом клітин та порушенням їх диференціації.

Еволюційний аспект

Пухлини відіграють важливу роль в еволюції, демонструючи здатність організмів до неконтрольованого росту та адаптації.

Етіологія пухлин

Бластомогенні чинники фізичного, хімічного характеру та онкогенні віруси є основними причинами виникнення пухлин.

Типи пухлин

Розрізняють доброякісні пухлини, які ростуть локально, та злоякісні, здатні до метастазування та інвазії в навколишні тканини.

Методи аналізу молекулярних порушень у пухлинах

1

Секвенування ДНК

Дозволяє виявити мутації в генах, пов'язаних з розвитком раку. Використовується для персоналізованої медицини.

2

Протеомний аналіз

Вивчення білкового складу пухлинних клітин для виявлення змін в експресії та модифікації білків.

3

Епігенетичні дослідження

Аналіз метилування ДНК та модифікацій гістонів для розуміння регуляції генів у пухлинах.

4

Одноклітинний аналіз

Дозволяє вивчати гетерогенність пухлин на рівні окремих клітин, виявляючи різні субпопуляції.



Досягнення експериментальної онкології

Моделі пухлин in vitro

Розробка 3D-органоїдів та клітинних ліній для вивчення біології пухлин та тестування ліків. Ці моделі дозволяють краще імітувати мікросередовище пухлини.

Імунотерапія раку

Створення CAR-T клітин та інгібіторів імунних контрольних точок для активації протипухлинного імунітету. Ці підходи показали вражаючі результати в лікуванні деяких видів раку.

Генна терапія

Розробка методів доставки терапевтичних генів у пухлинні клітини для корекції генетичних дефектів або індукції апоптозу. CRISPR-Cas9 технологія відкриває нові можливості.

Генетичні аспекти канцерогенезу



Онкогени

Гени, активація яких призводить до неконтрольованого росту клітин. Мутації в онкогенах є одним з ключових факторів розвитку раку.



Антионкогени

Гени-супресори пухлин, які контролюють клітинний цикл та апоптоз. Їх інактивація сприяє розвитку злоякісних новоутворень.



Геномна нестабільність

Підвищена частота мутацій та хромосомних аберацій, що є характерною ознакою багатьох видів раку.



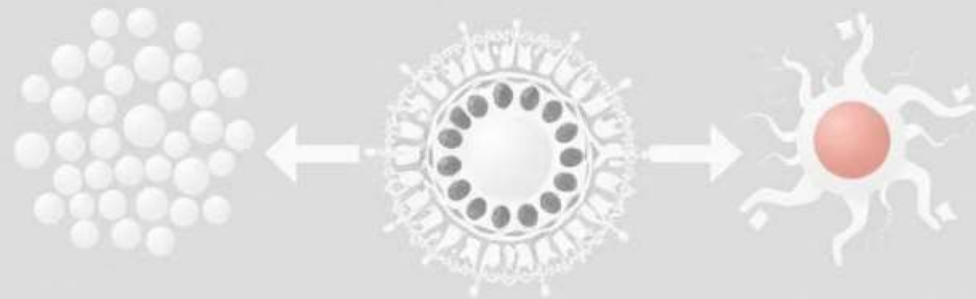
Порушення регуляції клітинного циклу

Зміни в генах, що контролюють поділ клітин, призводять до неконтрольованої проліферації.



CANCER

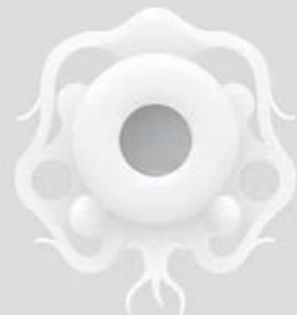
01



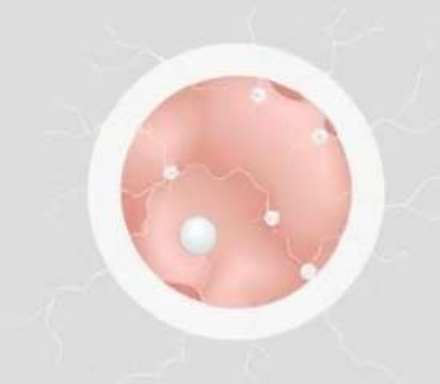
Normal cells
A healthy normal cells

Metastasis
Invading normal cells

02



Cancerous cells
A groups of cells with emerging surrounding tissue



Large tumor

Теорія канцерогенезу

1

Ініціація

Перша мутація в ключовому гені, що контролює ріст або поділ клітини. Ця стадія часто є результатом дії канцерогенів.

2

Промоція

Стимуляція росту ініційованих клітин під впливом факторів, що сприяють проліферації. На цьому етапі зміни ще можуть бути оборотними.

3

Прогресія

Накопичення додаткових генетичних змін, що призводять до посилення злоякісного потенціалу. Клітини набувають здатності до інвазії.



Бластомогенні чинники

1 Фізичні фактори

Іонізуюче випромінювання (рентгенівські та гамма-промені) та ультрафіолетове випромінювання можуть пошкоджувати ДНК, викликаючи мутації. Хронічне опромінення підвищує ризик розвитку різних типів раку.

2 Хімічні канцерогени

Поліциклічні ароматичні вуглеводні, нітрозаміни, афлатоксини та інші хімічні сполуки можуть взаємодіяти з ДНК, викликаючи мутації. Деякі промислові хімікати та забруднювачі навколишнього середовища є потужними канцерогенами.

3 Онкогенні віруси

Віруси, такі як вірус папіломи людини (HPV), вірус гепатиту В та С, вірус Епштейна-Барр, можуть інфікувати клітини та викликати їх злоякісну трансформацію через вбудовування вірусного геному або взаємодію з клітинними регуляторними білками.

Пухлинні гени та онкопротеїни

Тип гена	Приклад	Функція	Роль у канцерогенезі
Протоонкоген	c-MYC	Регуляція транскрипції	Надмірна експресія призводить до неконтрольованого росту
Онкоген	RAS	Передача сигналів	Конститутивна активація стимулює проліферацію
Антионкоген	p53	Контроль клітинного циклу	Інактивація призводить до втрати апоптозу
Онкопротеїн	BCR-ABL	Тирозинкіназа	Постійна активація сигнальних шляхів



Механізми пухлинної трансформації

1

Активація онкогенів

Мутації або хромосомні транслокації призводять до надмірної активності онкогенів, стимулюючи неконтрольований ріст клітин.

2

Інактивація генів-супресорів пухлин

Втрата функції антионкогенів через мутації або епігенетичні зміни усуває важливі механізми контролю клітинного циклу.

3

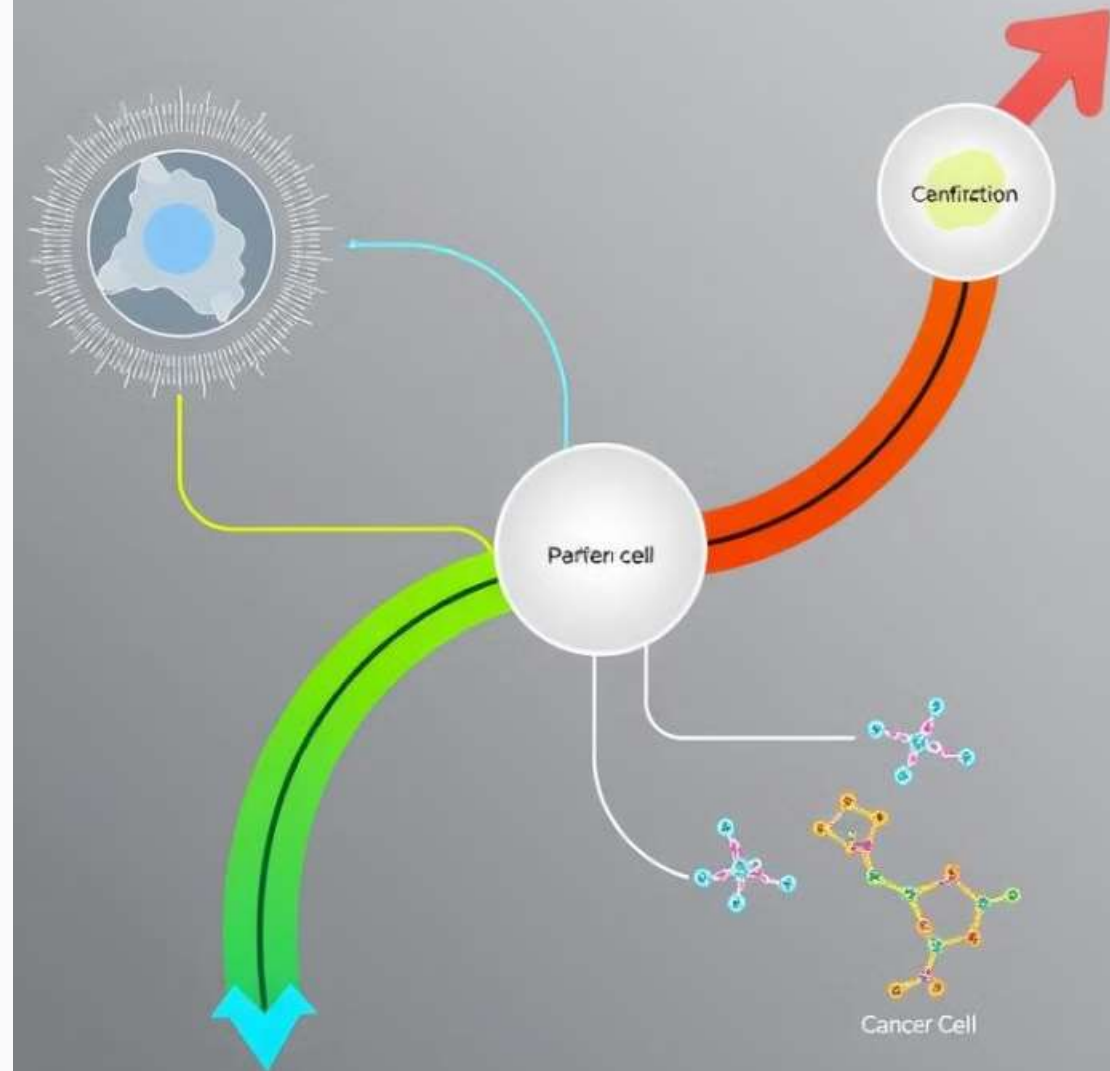
Порушення репарації ДНК

Дефекти в системах репарації ДНК призводять до накопичення мутацій та геномної нестабільності.

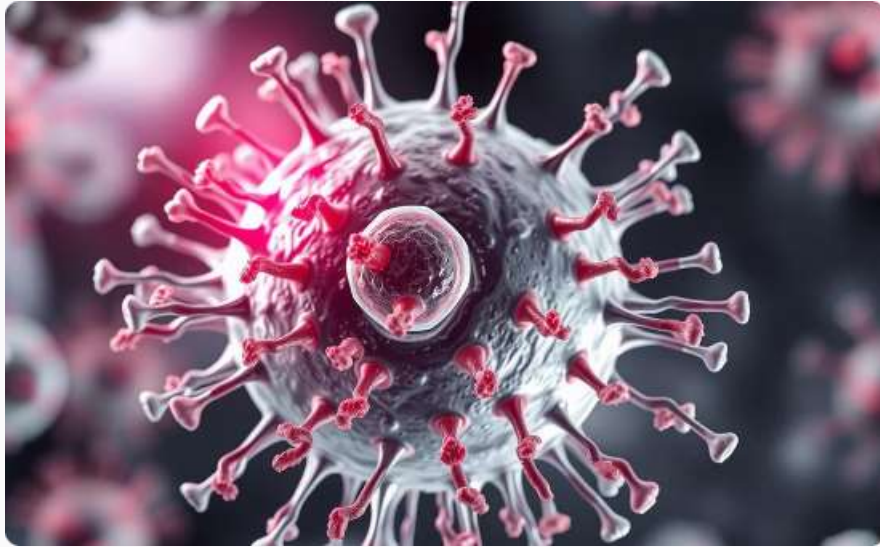
4

Зміни в сигнальних шляхах

Аберантна активація сигнальних каскадів, таких як PI3K/AKT або MAPK, стимулює проліферацію та виживання ракових клітин.

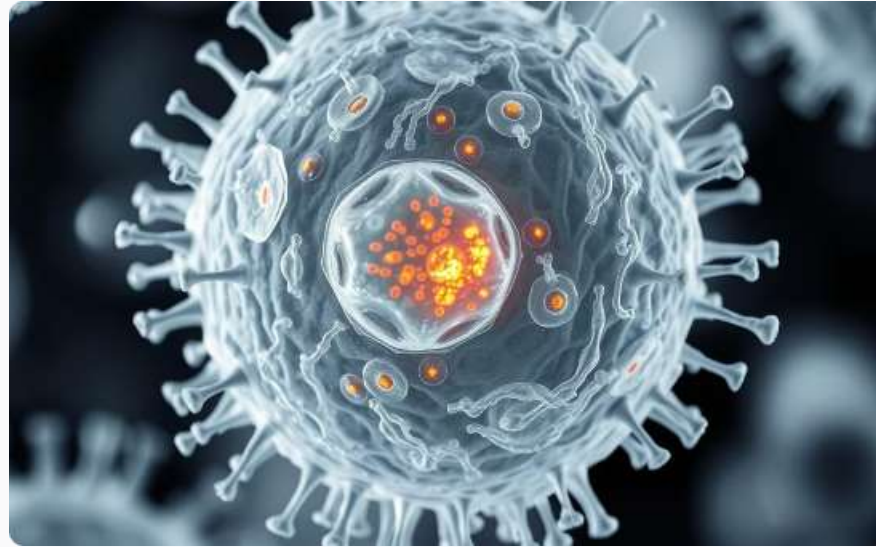


Фундаментальні зміни у фізіології злоякісних клітин



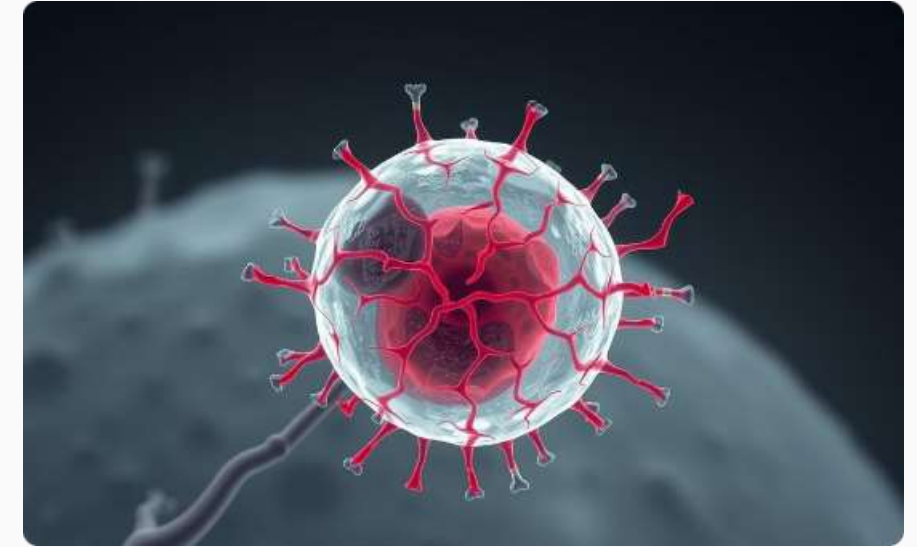
Самодостатність у сигналах росту

Злоякісні клітини набувають здатності продукувати власні фактори росту або постійно активувати рецептори факторів росту, що робить їх незалежними від зовнішньої стимуляції.



Нечутливість до сигналів, що пригнічують ріст

Ракові клітини втрачають чутливість до інгібіторних сигналів, які в нормі зупиняють проліферацію. Це часто пов'язано з інактивацією генів-супресорів пухлин.



Здатність до необмеженого реплікативного потенціалу

Злоякісні клітини долають ліміт Хейфліка через активацію теломерази або альтернативні механізми подовження теломер, що дозволяє їм ділитися необмежену кількість разів.