

Киргизская государственная медицинская академия
Имени И. К. Ахунбаева
Кафедра «Биохимии с курсом общей и биорганической химии»
Элективный курс «Биохимические аспекты канцерогенеза»

Реферат

На тему: «Биохимические аспекты канцерогенеза»

Выполнила: ст. 5-го курса, групп. 40,
Акимжанова Т.А.
Проверила: старший преподаватель
Баатырова Н.Ж.

Бишкек - 2023

Биохимический **канцерогенез** — сложный многоступенчатый процесс образования опухоли, происходящий под длительным воздействием химических веществ — канцерогенов, в основе которого лежит поражение генов и эпигенетические изменения. Химические канцерогены ответственны за возникновение до 80-90 % всех злокачественных опухолей человека. Хотя процесс химического **канцерогенеза** часто разделяют на три стадии — инициацию, стимулирование и прогрессию — количество важных генетических изменений неизвестно.

Этиология

Канцерогенные или бластомогенные факторы должны обладать следующими свойствами:

прямо или косвенно влиять на генетический аппарат клетки, проникать в клетку через барьеры и не вызывать ее гибель

- *Физические* - ионизирующее и ультрафиолетовое излучения. (Чернобыль, озоновые дыры)

- *Химические* - бластомогенные вещества:

а) экзогенные - аминокислоты, полициклические углеводороды и др.

б) эндогенные - продукты нарушения обмена:

жёлчных кислот (метилхолантрен), стероидных гормонов, витамина D и др.

- *Биологические* - онкогенные вирусы, грибки.

Наследственность

Главным условием, способствующим реализации их действия (фактором риска) является снижение эффективности антиканцерогенных механизмов противоопухолевой защиты организма.

Факторы риска развития опухолей

- курение
- факторы питания чрезмерное облучение УФЛ вредные производства (анилин, асбест, асфальт)
- загрязнение окружающей среды
- генетическая предрасположенность
- неблагоприятные психологические факторы

Факторы риска опухолей

1. Курение.

Табакокурение является причиной около 90% случаев рака легкого. В табачном дыме содержится бензпирен, бензантрацен, мышьяк, никель и др. канцерогены.

2. Алкоголизм.

3. Жевание бетеля, наса (смесь табака, извести, золы и масла),

4. Нерациональное питание

Повышенное потребление жира, консервированных блюд, копченостей, недостаток в пище клетчатки, витаминов.

5. Промискуитет (беспорядочные половые связи) увеличивает риск возникновения опухолей вирусной этиологии (рак шейки матки)

6. Загрязнение окружающей среды

Промышленные отходы, содержащие канцерогены и радиоактивные соединения, строительство зданий с использованием материалов, содержащих канцерогенные вещества (радон, фенолы)

РОЛЬ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОПУХОЛЕЙ

• Наследственная предрасположенность - 90-95% опухолей наследуются особенности:

- обмена экзогенных химических канцерогенов,
- образования эндогенных химических канцерогенов,
- функционирования систем репарации ДНК,
- особенности иммунной,
- нервной,
- эндокринной систем.

• Передаются по наследству - 5-10% опухолей

• Ретинобластома - наследуется делеция гена Rb

• Полипоз толстой кишки - наследуется делеция гена - APC

• Нейрофиброматоз - наследуется делеция гена - NF

• Пигментная ксеродерма - наследуется делеция генов репарации ДНК.

Канцерогенами являются вещества, микроорганизмы или физические факторы, достоверно вызывающие рак.

Канцероген

• Модификация ДНК

Мутация

Репарация Норма Апоптоз Уничтожение повреждённой клетки

Трансформация Рак

Курение является весьма мощным канцерогенным фактором, при котором происходит вдыхание вместе с табачным дымом бензпирена, дибензантрацена и других очень опасных соединений.

Пищевой онкогенез

Канцерогенами особенно богаты кондитерские изделия, копченое и жареное мясо, колбасы, газированные напитки, чипсы и т. д.

Например, при жарке (гриль, фритюр и т.д.) в масле образуются канцерогенные вещества альдегиды, акриламид, свободные радикалы, бензпиоен.

Нитрозамины весьма широко распространены в пищевой промышленности и используются главным образом при производстве мясных продуктов, колбас, ветчины и т. д. Эти вещества придают розовый цвет и являются хорошими консервантами. Непосредственное воздействие нитритов на слизистую оболочку способно вызвать рак желудка и пищевода

При нарушении норм хранения продуктов грибок *Aspergillus flavus*, появляющийся при неправильном хранении зерна, орехов, сухофруктов, продовольствия способен продуцировать один из самых мощных канцерогенов - афлатоксин. Попадая в организм, афлатоксин в больших концентрациях вызывает сильную интоксикацию, а в меньших количествах, подвергаясь метаболизму в печени, способен провоцировать ее рак

Лекарственный онкогенез

1. Бесконтрольное применение витаминов и БАДов.

Было установлено, что при систематическом употреблении некоторых из них (А, С, Е и др.) рак легкого, простаты, кожи возникает в несколько десятков раз чаще.

- Ферментативная представлена ферментами (СОД, каталаза, глутатион-пероксидаза, глутатион-редуктаза и др.)
 - $O_2 + 2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2O_2$, (СОД)
 - $2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$, (каталаза)
 - $2GSH + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + GS-SG$ (GSH-пероксидаза)

Вирусный канцерогенез

- ДНК-содержащие вирусы (герпеса, аденовирус, ветряной оспы) полностью или частично встраиваются в геном хозяина и экспрессируют свои гены
 - Вирусы группы Папова (папилломы Шоупа, полиомы у мышей и вакуолизирующий вирус обезьян)
 - Герпес-вирусы: вирус Эпштейна-Барр (вызывает лимфому Беркитта, назофарингеальный рак), вирус папилломы (вызывает рак шейки матки, бородавки)
 - Вирус гепатита В (вызывает рак печени, особенно при совместном воздействии с афлатоксином)
- РНК-содержащие вирусы содержат ревертазу и онкогены, ответственные за опух трансформацию (вирус саркомы Рауса, вирусы молока Битнера (рак молочных желез), лейкоза кур, мышей, вирус HTLV-1 (вызывает Т-клеточный лейкоз у людей))

ВИДЫ ОНКОГЕННЫХ ВИРУСОВ

- По типу вирусной нуклеиновой кислоты онкогенные вирусы подразделяют на ДНК-содержащие и РНК-содержащие.

• ДНК-содержащие вирусы

Гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. У /часток ДНК онковируса (собственно онкоген), интегрированные с Клеточным Геномом. можСт оСУшССтВИТЬ опухолевую трансформацию клетки. Не исключают также, что один из генов онковируса может играть роль промотора клеточного протоонкогена

К ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы, паповавирусы и герпесвирусы

Примеры:

- 1) Вирус Эпштейна-Барр (вызывающий развитие лимфом).
- 2) Вирусы гепатита В и С, способные вызывать рак печени.

• РНК-содержащие вирусы

РНК-содержащие вирусы (ретровирусы). Интеграция вирусных РНК-создания ДНК" коним. Раках ДНК- кония может ните разорвать. образовАНИЯ Дпа копии.

кодия может интегрироваться в

геном клетки, экспрессироваться и обусловить ее трансформацию в опухолевую.

ЭТАПЫ ВИРУСНОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

- Они включают пять последовательных событий:
- Проникновение онкогенного вируса в клетку.
- Включение вирусного онкогена в геном клетки.
- Экспрессию онкогена.
- Превращение клетки в опухолевую.
- Образование опухолевого узла.

Наследственная предрасположенность

Нестабильность генома приводит к дефектам системы репарации ДНК

- У детей предрасположенность к Rb (ретино-бластоме) наследуется как аутосомно-доминантный признак

Наследственная предрасположенность - 90-95% опухолей

До 100% частота возникновения злокачественных опухолей при:

Пигментной ксеродерме (делеция генов репарации ДНК)

- Анемии Фанкони
- Ретинобластома (делеция гена Rb)
- Полипоз толстой кишки (наследуется делеция гена - APC)
- Нейрофиброматоз - (наследуется делеция гена - NF)

Нестабильность генома - общее фундаментальное свойство опухолевых клеток

Генетическая нестабильность:

наличие изменений в хромосомах, как числа хромосом (анеуплоидия и полиплоидия), так и внутренних хромосомных перестроек (делеций, инсерций, транслокаций);

наличие точечных мутаций в генах, приводящих к активации или инактивации генной функции;

- существование нестабильности микросателлитных повторов.

Эпигенетическая нестабильность:

- нарушение баланса метилирования/деметилирования:
деметилирование

- транспозонов и вирусных частиц, инактивированных в нормальной клетке деметилирование

гетерохроматина, в том числе и центромерного, что приводит к нарушению распределения хромосом при делении клетки

- гиперметилирование

регуляторных районов генов-супрессоров, приводящее к отсутствию их экспрессии.

Чем длительнее клетка находится в неблагоприятных условиях, тем выше становится вероятность возникновения в ней мутаций и роста опухоли впоследствии. Это - пожилые люди, работники, длительно контактирующие с различными канцерогенами, лица, страдающие нарушениями в иммунной системе