ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
БИОФИЗИКА, БИОМЕДИЦИНА ЖӘНЕ НЕЙРОҒЫЛЫМ КАФЕДРАСЫ

ДӘРІС №8
МЕТАСТАЗДАР

Дәріскер: б.ғ.к., профессор Аблайханова Н.Т.

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- Метастаз ұғымы
- Зерттеу тарихы
- Клиникалық маңызы

II

Негізгі бөлім

- Қатерлі ісік жасушаларының қасиеттері
- Метастаздың даму модельдері
- «Тұқым және топырақ» гипотезасы
- Метастаздану жолдары мен себептері
- Метастаздық каскадтың сатылары
- Метастаздың орналасуы мен белгілері
- Асқынулары және емдеу стратегиялары

III

Қорытынды

- Негізгі тұжырымдар
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

ДӘРІСТІҢ МАҚСАТЫ МЕН МІНДЕТТЕРІ

МАҚСАТЫ

Метастаздану процесінің биологиялық негіздерін, метастаздық каскадтың сатылары мен механизмдерін түсіну және оның клиникалық маңызын бағалау.

МІНДЕТТЕРІ

1. Метастаз ұғымын анықтап, зерттеу тарихымен танысу
2. Қатерлі ісік жасушаларының негізгі қасиеттерін сипаттау
3. Метастаздану жолдары мен даму модельдерін ажырату
4. Метастаздық каскадтың сатыларын талдау
5. Орган тропизмінің себептерін түсіндіру
6. Метастазға қарсы емдеу стратегияларымен танысу

Нәтижесі: метастаздық каскадтың әр сатысын түсіну → емдеу нысаналарын анықтау

МЕТАСТАЗ ҰҒЫМЫ

Метастаз (грек. *metastasis* – «орын ауыстыру») – қатерлі ісік жасушаларының бастапқы ошақтан бөлініп, қан немесе лимфа арқылы басқа мүшелерге таралып, сол жерде жаңа ісік ошағын түзуі.



Метастаздық ісік **бастапқы ісіктің түріне** жатады: сүт безі обыры өкпеге тарағанда, ол өкпе обыры емес, сүт безі обырының метастазы болып қалады.

Метастаз – **қатерлі** ісіктің басты белгісі. Қатерсіз ісіктер метастаз бермейді.

Қатерлі ісікке байланысты өлімнің 90%-дан астамы метастаздық аурудың салдары болып табылады

МЕТАСТАЗДЫ ЗЕРТТЕУ ТАРИХЫ

1829	1889	1928	1970–80	1980–90	XXI ғ.
Ж.К. Рекамье	**С. Пагет**	**Дж. Юинг**	**И. Фидлер**	**Молекулалық кезең**	**Заманауи кезең**
«Метастаз» терминін ғылымға енгізді	«Тұқым және топырақ» гипотезасын ұсынды	Механикалық (гемодинамикалық) теорияны ұсынды	Метастаздық жасушалардың гетерогенділігі мен клондық сұрыпталуын дәлелдеді	Ангиогенез, адгезия молекулалары, матрикс металлопротеиназалары зерттелді	ЭМӨ, циркуляциялаушы ісік жасушалары, преметастаздық ниша

«Тұқым және топырақ»: метастаз ісік жасушалары («тұқым») мен мүше микроортасының («топырақ») үйлесімділігіне байланысты

ҚАТЕРЛІ ІСІК ЖАСУШАЛАРЫНЫҢ ҚАСИЕТТЕРІ

1 Моноклондылық

Ісік бір трансформацияланған жасушаның ұрпағынан дамиды

2 Тіршілігін жоймауы

Апоптозға төзімді, теломераза белсенділігі арқылы шексіз бөлінеді (иммортализация)

3 Автономдылық

Сыртқы өсу сигналдарына тәуелсіз, бақылаусыз көбейеді

4 Инвазивті өсу

Базальды мембрананы бұзып, қоршаған тіндерге еніп өседі

5 Метастаз беру

Алыс мүшелерде жаңа ісік ошақтарын түзу қабілеті

6 Ангиогенез индукциясы

Жаңа қан тамырларының түзілуін ынталандырады (VEGF)

МЕТАСТАЗДЫҢ ДАМУ МОДЕЛЬДЕРІ

Уақыт шкаласы бойынша метастаздың екі негізгі моделі бар: **сызықтық** және **параллель.**

Сызықтық модель

Бастапқы ісіктің өсуі →



Метастаздық жасушалар бастапқы ісікке ұқсас

Метастаз – кеш сатыда

Параллель модель

Бастапқы ісіктің өсуі →



Метастаздық жасушалар бастапқы ісіктен ерекшеленеді

Метастаз – ерте сатыда, бастапқы ісікке тәуелсіз дамиды

«ТҰҚЫМ ЖӘНЕ ТОПЫРАҚ» ГИПОТЕЗАСЫ ЖӘНЕ ОРГАН ТРОПИЗМІ

Тұқым және топырақ (С. Пагет, 1889). Метастаз кездейсоқ емес: ісік жасушасы («тұқым») тек қолайлы микроортасы бар мүшеде («топырақ») өсе алады.

Механикалық теория (Дж. Юинг, 1928). Метастаздың орны қан ағымының анатомиялық бағытымен және капиллярлар торымен анықталады.

Қазіргі көзқарас: екі механизм де жұмыс істейді – гемодинамика жасушаны жеткізеді, ал микроорта оның өсуін шешеді

Бастапқы ісік	Метастаздың жиі орны
Сүт безі обыры	Сүйек, өкпе, бауыр, ми
Өкпе обыры	Ми, сүйек, бауыр, бүйрек үсті безі
Колоректальды обыр	Бауыр (қақпа венасы арқылы), өкпе
Простата обыры	Сүйек (әсіресе омыртқа жотасы)
Меланома	Өкпе, бауыр, ми, тері

Орган тропизмі хемокиндер (CXCR4–CXCL12), адгезия молекулалары және преметастаздық ниша арқылы реттеледі

МЕТАСТАЗДАНУ ЖОЛДАРЫ

Лимфогендік

Ісік жасушалары лимфа тамырлары арқылы таралып, алдымен **аймақтық лимфа түйіндерінде** тоқтайды. Зақымданған түйін ұлғайып, тығыздалады.
Карциномаларға тән.

Гематогендік

Ісік жасушалары қан тамырлары арқылы таралады. Қабырғасы жұқа **веналар** арқылы жиі, артериялар арқылы сирек. **Саркомаларға** тән.

Имплантациялық

Ісік жасушалары серозды қабықтар бетімен (құрсақ, плевра қуысы) таралады. Аналық без, асқазан және колоректальды обырда байқалады.

Интраканаликулярлық

Ісік жасушалары табиғи қуыстар мен өзектер (бронхтар, несеп жолдары, жұлын сұйықтығы) арқылы таралады.

МЕТАСТАЗДАНУ ЫҚТИМАЛДЫҒЫНА ӘСЕР ЕТЕТІН ФАКТОРЛАР

1 Ісіктің гистологиялық түрі

Меланома мен ұйқы безі обырында метастаз ерте және жылдам дамиды; базальды жасушалы обыр іс жүзінде метастаз бермейді

2 Дифференциация дәрежесі

Жасушалар қалыпты белгілерін неғұрлым көп жоғалтса (G3–G4), метастаз қаупі соғұрлым жоғары

3 Инвазия тереңдігі

Тін қабаттарына терең еніп өсетін ісіктер беткей ісіктерге қарағанда жиі метастаз береді

4 Ісіктің орналасуы

Қан айналымы қарқынды мүшелерде (өкпе, бауыр) метастаз тезірек дамиды

5 Аурудың сатысы

III–IV сатыда метастаз ықтималдығы күрт артады

6 Иммундық жағдай

Иммунитеттің әлсіреуі метастаздық жасушалардың тірі қалуын жеңілдетеді

МЕТАСТАЗДЫҚ КАСКАД: ЖАЛПЫ СХЕМА

Метастаздану – бірін-бірі алмастыратын алты сатыдан тұратын **инвазия және метастаз каскады**.

1	2	3	4	5	6
Инвазия	**Интравазация**	**Циркуляция**	**Арест**	**Экстравазация**	**Колонизация**
Базальды мембрананы бұзып, стромаға ену	Қан немесе лимфа тамырына ену	Қан ағымында тірі қалу	Алыс мүшенің капиллярында тоқтау	Тамырдан шығып, жаңа тінге ену	Көбею және ангиогенез – метастаздық ошақ

Әр сатыда жасушалардың басым бөлігі жойылады

Каскадтың әр сатысы – терапияның ықтимал нысанасы

Бастапқы ісіктен шыққан жасушалардың тек ~0,01%-ы ғана метастаздық ошақ түзе алады

1-САТЫ: ИНВАЗИЯ

Инвазия – ісік жасушаларының базальды мембрананы бұзып, қоршаған стромаға еніп өсуі. Үш кезеңнен тұрады.

1

Адгезияның өзгеруі

Жасушааралық байланыстар әлсірейді: **Е-кадгерин** азаяды, **интегриндердің** түрі ауысады – жасуша көршілерінен ажырайды

2

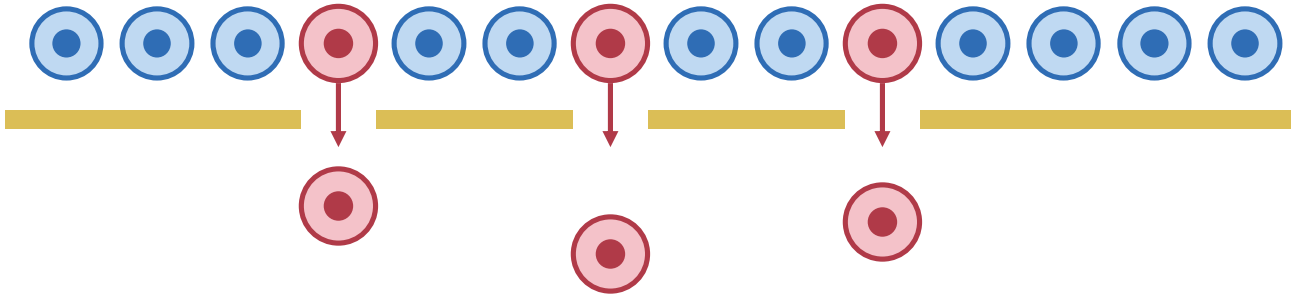
Протеолиз

Матрикс металлопротеиназалары (ММР-2, ММР-9) мен катепсиндер базальды мембрана мен жасушадан тыс матриксті ыдыратады

3

Миграция

Жасуша псевдоподиялар түзіп, хемотаксис бағытымен жылжиды; актин цитоқаңқасы қайта құрылады



Қызыл – ісік жасушалары, көк – эпителий

Эпителий

Базальды мембрана

Строма

ЭПИТЕЛИЙ-МЕЗЕНХИМАЛЫҚ ӨТУ (ЭМӨ)

Эпителий-мезенхималық өту (*epithelial-mesenchymal transition*, EMT) – эпителий жасушасының қозғалғыш мезенхималық фенотипке ауысуы. Инвазия мен метастаздың кілттік механизмі.



Төмендейді ↓

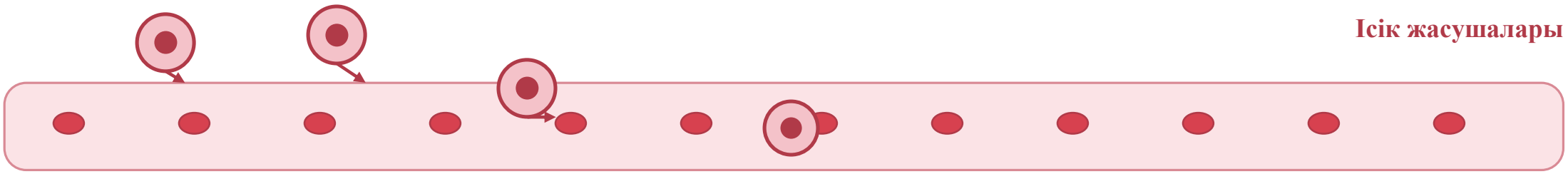
- **E-кадгерин**
- Клаудиндер, оклюдин
- Цитокератиндер
- Жасушалық полярлық

Артады ↑

- **N-кадгерин**, виментин
- Фибронектин
- MMP-2, MMP-9
- Қозғалғыштық пен инвазия

2-САТЫ: ИНТРАВАЗАЦИЯ

Интравазация – ісік жасушаларының қан немесе лимфа тамырының қабырғасын бұзып, тамыр ішіне енуі.



1 Эндотелиймен адгезия

Интегриндер, селектиндер және кадгериндер арқылы тамыр қабырғасына жабысу

2 Эндотелийді бұзу

ММР және басқа протеолитикалық ферменттер эндотелий мен базальды мембрананы ыдыратады

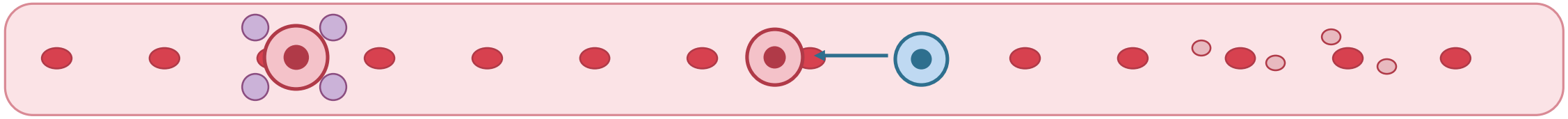
3 Тамырға ену

Жасуша эндотелий аралығынан өтіп, қан ағымына қосылады

Ісік тамырлары (ангиогенез нәтижесі) құрылымы жағынан осал: базальды мембранасы үзік, перициттері аз – бұл интравазацияны жеңілдетеді

3-САТЫ: ЦИРКУЛЯЦИЯ

Қан ағымындағы ісік жасушалары – **циркуляциялаушы ісік жасушалары** (*circulating tumour cells*, CTC). Бұл – каскадтың ең қауіпті сатысы: жасушалардың басым бөлігі жойылады.



Тромбоциттік қалқан

Жасуша тромбоциттер мен фибринмен қоршалып, NK-жасушалардан жасырынады

Механикалық әсер

Ірі тамырлардағы турбулентті ағыс пен ығысу күші жасушаларды бұзады

Аноикиске төзімділік

Матрикстен ажыраған жасушаның апоптозға (аноикис) кетпеу қабілеті

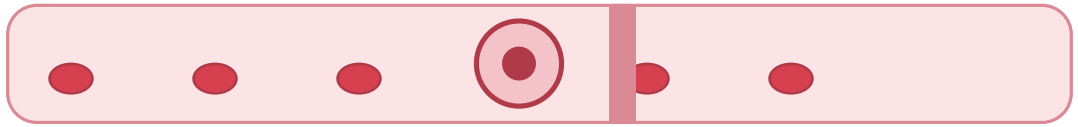
Өміршеңдігі

CTC қанда бірнеше сағат қана тірі қалады; тек ~0,01%-ы метастаз түзеді

CTC-ны қаннан анықтау – «сұйық биопсия» әдісінің негізі (болжам мен емдеу мониторингі)

4-САТЫ: АРЕСТ ЖӘНЕ 5-САТЫ: ЭКСТРАВАЗАЦИЯ

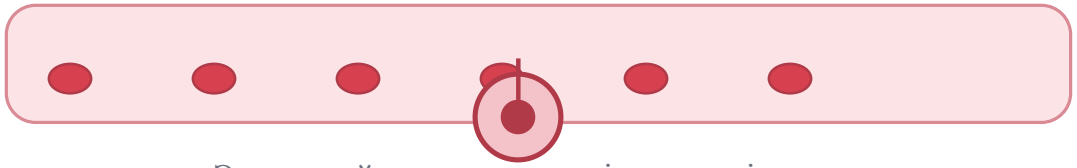
4-саты. Арест (тоқтау)



Капиллярда механикалық тоқтау және адгезия

- Жасуша тар капиллярларда (өкпе, бауыр) механикалық тоқтайды
- Селектиндер мен интегриндер арқылы эндотелийге жабысады
- **Орган тропизмі:** хемокин рецепторлары (CXCR4) мақсатты мүшеге бағыттайды
- Эндотелий өткізгіштігі артады

5-саты. Экстравазация



Эндотелий аралығынан өтіп, жаңа тінге ену

- Эндотелиймен берік адгезия орнайды
- MMP ферменттері эндотелий мен базальды мембрананы бұзады
- Жасуша тамырдан шығып, жаңа тінге енеді
- Жаңа микроортаға бейімделу басталады

6-САТЫ: КОЛОНИЗАЦИЯ ЖӘНЕ АНГИОГЕНЕЗ

Колонизация – жаңа мүшеде ісік ошағының қалыптасуы. Бұл каскадтың ең тиімсіз сатысы: көптеген жасушалар жаңа ортада өсе алмайды.

1 Бейімделу

Жасуша жаңа тіннің микроортасына бейімделеді немесе жойылады

2 Тыныштық (дормантность)

Жасушалар жылдар бойы белсенді емес күйде сақталып, кейін оянуы мүмкін – кеш рецидивтің себебі

3 Микрометастаз

Жасушалар көбейіп, 1–2 мм-ге дейін өседі (диффузия есебінен қоректенеді)

4 Гипоксия

Ошақ ұлғайған сайын оттегі тапшылығы туындайды, **HIF-1α** белсенеді

5 Ангиогенез

HIF-1α **VEGF** синтезін қосады – жаңа қан тамырлары түзіледі

6 Макрометастаз

Қан тамырлары арқылы қоректенген ошақ клиникалық көрінетін метастазға айналады

Преметастаздық ниша: бастапқы ісік экзосомалар арқылы мақсатты мүшені алдын ала «дайындайды»

МЕТАСТАЗДЫҢ ОРНАЛАСУЫ ЖӘНЕ БЕЛГІЛЕРІ

Орны	Ерекшелігі	Негізгі белгілері
Лимфа түйіндері	Карциномаларда ең жиі бірінші орын	Ұлғаю, тығыздалу; әдетте ауырсынусыз
Өкпе	Онкологиялық науқастардың 30–55%-ында	Жөтел, қанды қақырық, ентігу, кеудедегі ауырсыну
Бауыр	Науқастардың шамамен үштен бірінде	Әлсіздік, салмақ жоғалту, сарғаю, оң қабырға астындағы ауырсыну
Сүйек	Сүт безі және простата обырында жиі	Тұрақты ауырсыну, патологиялық сынықтар, гиперкальциемия
Ми	Өкпе обыры, меланома, сүт безі обырында	Бас ауруы, құсу, құрысулар, есте сақтау мен көру бұзылыстары
Құрсақ қуысы	Аналық без, асқазан, ішек обырында	Асцит, іштің ұлғаюы, ішек өтімсіздігі

Белгілер ісік түріне, метастаз орнына, даму жылдамдығына және науқастың жалпы жағдайына байланысты

МЕТАСТАЗДЫҢ ЖАЛПЫ БЕЛГІЛЕРІ

Нақты мүшеге тән белгілерден басқа, метастаздық процесс жалпы (жүйелік) белгілермен көрінеді.



Субфебрильді температура (37,1–38 °C) мен шаршау жиі назардан тыс қалады – сондықтан ісіктердің ~40%-ы III–IV сатыда анықталады

МЕТАСТАЗДЫҢ АСҚЫНУЛАРЫ

1 Ауырсыну синдромы

Сүйек метастаздарында, жүйке ұштарының қысылуында – қатты, тұрақты ауырсыну

2 Патологиялық сынықтар

Сүйек тінінің бұзылуы; омыртқа метастазында жұлынның қысылуы

3 Қуыстарда сұйықтық жиналуы

Плевриттер мен асцит – ентігу, тыныс жеткіліксіздігі, іштің ұлғаюы

4 Тромбоэмболиялық асқынулар

Ісік жасушалары прокоагулянттар бөліп, тромбоз бен өкпе артериясының тромбоэмболиясын тудырады

5 Мүше жеткіліксіздігі

Бауыр, өкпе немесе бүйрек қызметінің бұзылуы

6 Жалпы бұзылыстар

Кахексия, анемия, иммунитеттің төмендеуі, зат алмасудың өзгеруі

МЕТАСТАЗҒА ҚАРСЫ ЕМДЕУ СТРАТЕГИЯЛАРЫ

Емдеу тәсілдері метастаздық каскадтың нақты сатыларына бағытталған.

Инвазия	ММР ингибиторлары, адгезия молекулаларына бағытталған препараттар (клиникалық нәтижелері әзірге шектеулі)
Циркуляция	Антикоагулянттар, тромбоциттермен өзара әрекеттесуді бөгеу; CTC мониторингі
Арест және экстравазация	Хемокин осін (CXCR4–CXCL12) бөгеу, интегрин ингибиторлары
Ангиогенез	**Бевацизумаб** (анти-VEGF), тирозинкиназа ингибиторлары (сунитиниб, сорафениб)
Сүйек метастаздары	Бисфосфонаттар, **деносумаб** (анти-RANKL) – қаңқа асқынуларын азайтады
Иммундық бақылау	Checkpoint-ингибиторлар иммундық жауапты қалпына келтіреді

ҚОРЫТЫНДЫ

1

Клиникалық маңызы

Метастаз – қатерлі ісіктің басты белгісі және онкологиялық өлімнің 90%-дан астамының себебі. Емдеудің нәтижесі көбіне метастаздың бар-жоғымен анықталады.

2

Каскад механизмі

Метастаздану – инвазия, интравазация, циркуляция, арест, экстравазация және колонизациядан тұратын көп сатылы, тиімділігі өте төмен процесс.

3

Терапиялық болашағы

Каскадтың әр сатысы – ықтимал терапиялық нысана. Ангиогенез ингибиторлары, иммунотерапия және сүйекке бағытталған препараттар клиникада қолданылуда.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. «Метастаз» терминін кім және қашан енгізді? С. Пагеттің «тұқым және топырақ» гипотезасының мәні неде?
2. Қатерлі ісік жасушаларының негізгі қасиеттерін атаңыз.
3. Метастаздың сызықтық және параллель модельдерінің айырмашылығы неде?
4. Метастаздану жолдарын (лимфогендік, гематогендік, имплантациялық, интраканаликулярлық) салыстырыңыз.
5. Метастаздық каскадтың сатыларын ретімен атап, әрқайсысын сипаттаңыз.
6. Эпителий-мезенхималық өту дегеніміз не? Қандай молекулалар өзгереді?
7. Орган тропизмі неге байланысты? Мысалдар келтіріңіз.
8. Метастазға қарсы қандай емдеу стратегиялары қолданылады?

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2021.
2. Steeg P.S. Targeting metastasis // Nat Rev Cancer. – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 201–218.
3. Lambert A.W., Pattabiraman D.R., Weinberg R.A. Emerging biological principles of metastasis // Cell. – 2017. – Vol. 168, № 4. – P. 670–691.
4. Massagué J., Obenauf A.C. Metastatic colonization by circulating tumour cells // Nature. – 2016. – Vol. 529, № 7586. – P. 298–306.
5. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // Cell. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.