

# МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Санталова Н. А., Воробей В. Ю.

Гродненский государственный медицинский университет

Научный руководитель: Патюпо Е. О.

**Актуальность.** Колоректальный рак – злокачественное новообразование слизистой оболочки толстой кишки. Одной из главных причин развития рака являются нарушения клеточного цикла, мутации генов, приводящие к постоянному росту клеток и формированию опухоли.

**Цель.** Изучить молекулярно-генетические механизмы патогенеза колоректального рака.

**Методы исследования.** Нами проведен анализ 5 научных статей, опубликованных в известных научных журналах.

**Результаты и их обсуждение.** В патогенезе колоректального рака можно выделить 2 основных механизма:

1. хромосомная нестабильность;
2. микросателлитная нестабильность.

Хромосомная нестабильность (CIN) – патогенетический путь, реализация которого заключается в нарушении супрессорных механизмов.

Данный путь канцерогенеза включает в себе, как активацию, так и инактивацию следующих генов: APC, KRAS, BRAF, SMAD2/4(DCC), p53.

Хромосомная нестабильность развивается в несколько стадий:

1. На начальном этапе происходит гиперпролиферация нормального эпителия толстой кишки. Это происходит за счет мутации в гене APC, расположенный на длинном плече 5-й хромосомы в локусе 5q21.

2. На второй стадии происходит активация сигнального пути EGFR/RAS/RAF/MARK.

3. На третьей стадии происходит мутации, а именно аллельные делеции гена DCC, расположенного на 18-й хромосоме. Повреждение гена приводит к ослаблению адгезии клеток, снижению экспрессии адгезивных рецепторов, что увеличивает способность к метастазированию клеток.

4. На четвертой стадии происходит злокачественное перерождение аденом в карциному.

Второй механизм развития колоректального рака связан с развитием микросателлитной нестабильности. Микросателлитная нестабильность (MSI) – фенотип, который характеризуется повышенной вероятностью возникновению мутаций в результате нарушения системы репарации неспаренных оснований ДНК. К системе репарации относятся следующие гены: MSH2, MSH6, MSH3, MLH1, PMS2.

Репарация неспаренных оснований (MMR) является одним из видов эксцизионной репарации, которая приводит к исправлению ошибок между некомплемментарными основаниями, возникающими при скольжении ДНК-полимеразы во время репликации. Таким образом, выполняются функции поддержания целостности генома и супрессии опухоли [5]. Основным белком-инциатором системы MMR является MSH2, который обнаруживает ошибку в структуре нити ДНК и в зависимости от повреждения образует гетеродимеры с MSH6 или MSH3. Для коррекции мисмэтча используется MSH6, а для исправления ПДВ (петли делеции/вставки) – MSH3[4].

Поэтому мутации генов системы MMR, приводящие ее к инактивации, т. е. нарушению репарации неспаренных оснований и возникновению ошибок репликации, вызывают накопление мутаций в геноме со значительно большей скоростью, чем в нормальном состоянии. При этом образуются микросателлиты – участки ДНК, состоящие из повторяющихся фрагментов длиной от 1 до 6 нукл.

**Выводы.** Таким образом развитие колоректального рака является многостадийным полиэтиологическим процессом, в развитии которого первостепенную роль играют ряд генов, мутации которых приводят к накоплению этих отклонений, дифференцировке эпителиальных клеток, развитию аденом и в дальнейшей их малигнизации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Репарация неспаренных оснований и петель делеции/ вставки ДНК у эукариот / Л. О. Гуцол [и др.]; Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2016. – Т. 1, № 3 (109), ч. 1. – 72 с.
2. Кит, О. И. Молекулярная биология колоректального рака в клинической практике / О. И. Кит, Д. И. Водолажский. – Молекулярная биология, 2015. – Т. 49, № 4. – С. 531-540.
3. Пасевич, Д. М. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований толстой кишки / Д. М. Пасевич, С. А. Сушков, В. М. Семенов. – Новости хирургии, 2016. – Т. 24. – С. 184-191.
4. Федянин, М. Ю. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки / М. Ю. Федянин, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин. – Онкологическая колопроктология. – 2012. – № 3. – С. 19-24.