Микроскопические аденомы в единичной железе (аберрантные крипт-фокусы, или микроаденомы) — первая ступень опухолевого роста.

 Плоская аденома возникает, когда аденома, увеличиваясь в размерах, занимает не одну группу желёз, а несколько, переходя в стадию экзофитного роста.

 Аденоматозный полип — результат экзофитного роста, включает весь спектр гистологических изменений (от доброкачественной опухоли через низкую и высокую степень дисплазии эпителия, карциному *in situ* до инвазивного злокачественного роста)

Установлены два пути, злокачественной трансформации эпителия толстой кишки: путь генов-супрессоров опухолевого роста и мутационный путь.

Первый путь канцерогенеза (впервые описан *Vogelstein* в 1980 г.) по частоте основной. Главное событие — мутация генов-супрессоров опухолевого роста.
Эти гены кодируют белки, сдерживающие темпы роста клетки и определяющие нормальную продолжительность времени её дифференцировки. Именно по этому механизму развиваются все аденокарциномы при семейном аденоматозном полипозе и большая часть случаев спорадического колоректального рака.

Наиболее туморсупрессорный ген для колоректального рака — *APC* (*Adenomatous Poliposis Coli*), локализованный в хромосоме 5 *q* 21. Он кодирует структуру цитоплазматического белка, необходимого для запуска апоптоза (программированной клеточной гибели). Ген *APC* индуцирует апоптоз при переходе клетки из синтетической фазы S (фазы удвоения

ДНК) в предмитотическую G_2. На этом этапе должны быть удалены клетки с дефектами структуры ДНК. При нормальной структуре гена в обеих хромосомах пациент гомозиготен по *APC*. При возникновении мутации в одном из аллелей пациент гетерозиготен по *APC*. При этом продолжает доминировать сохранившийся аллель гена, сдерживая клеточный рост, и **дефект** остается скрытым, молчащим. Для полной потери контроля над нормальными темпами апоптоза необходима потеря гетерозиготности по *APC*, т.е. утрата и второго, здорового аллеля в результате случайной мутации (соматическая мутация). Потеря гетерозиготности по этому гену в одной из клеток приводит к утрате апоптоза в её потомстве и хронической гиперпролиферации эпителия. Потеря гетерозиготности по *APC* — основной этап развития неконтролируемой клеточной пролиферации и аденомы толстой кишки.

При **семейном аденоматозном полипозе** мутированный аллель *APC* наследуется (врождённая мутация), и наследующий в момент рождения гетерозиготен по *APC*. Потеря гетерозиготности по *APC* возможна в молодом возрасте, что приводит к гиперпролиферации эпителия и развитию множественных аденоматозных полипов. Таким образом, уже с момента рождения эти люди находятся на первом этапе канцерогенеза. При спорадических аденомах и аденокарциномах толстой кишки соматические мутации гена *APC* обнаруживают в 65% случаев. Это используют в клинической практике для генетического тестирования.

Второй туморсупрессорный ген — p53, кодирующий структуру ядерного белка P53. Последний снижает скорость клеточного роста и деления, т.е. тормозит процесс перехода клетки из фазы G_1 клеточного цикла в S-фазу (синтетическую), когда происходит удвоение ДНК. При грубых нарушениях структуры ДНК p53 запускает механизм апоптоза. S-фаза — основная, она определяет качество передаваемого клеткам-потомкам наследуемого материала. Задержка наступления S-фазы продлевает время восстановления приобретённых повреждений ДНК. В каждой хромосоме 17 присутствует локус 1 гена p53. При мутации в одном из них пациент гетерозиготен по p53, однако, сохранившийся аллель гена продолжает выполнять супрессорные функции, и дефект другого аллеля скрыт. Полное прекращение выработки P53 происходит при утрате «здорового» аллеля при случайной мутации. При этом исчезает гетерозиготность по p53 и контроль над временем, необходимым для «**починки**» ДНК. Потеря гетерозиготности по p53 — важнейший этап злокачественной трансформации клетки.

Интересные медицинские статьи:

1) Гигантоклеточный артериит и болезнь Кавасаки

2) Классификация пневмоний

3) Злокачественные о редкие формы опухолей