Определённую роль в развитии колоректального рака играют онкогены, из них изучена и доказана функция Ki-ras. Протоонкоген Ki-ras кодирует цитоплазматический белок, передающий митогенный сигнал с мембранного рецептора к ядру клетки. При нарушении структуры гена Ki-ras и превращении его в онкоген происходит выработка дефектного белка, непрерывно стимулирующего клетку к **пролиферации**. Эта мутация редко присутствует в ткани аденом малых размеров, и часто — в аденомах средних и больших размеров. Можно сделать вывод о причастности онкогена Ki-ras к темпам роста доброкачественных опухолей, однако его роль в малигнизации опухоли второстепенна.

Второй путь канцерогенеза — мутационный. Его отправная точка — врождённый дефект генов, вовлечённых в репарацию, устранение приобретённых в течение жизни мутаций в коде ДНК. Это гены класса DNA-MMR (mismatch repair genes — гены ошибочного удвоения ДНК). В норме белковые продукты этих генов распознают, «оценивают», исправляют нарушения структуры клеточной ДНК, предотвращая передачу ошибочного генетического кода клеткам-потомкам. Этот механизм бывает нарушен при наследственном неполипозном раке, а также в 15% случаев спорадического рака толстой кишки.

В основе мутационного пути канцерогенеза лежит развитие феномена гипермутабельности генома. Установлено, что в накоплении мутаций в клетке играет роль снижение активности системы репарации ДНК. Гены MMR, расположенные в хромосоме 12, кодируют структуру белков, ответственных за распознавание участка ДНК с изменённой структурой, его удаление и/или восстановление.

До 80–90% больных с наследственным неполипозным колоректальным раком имеют врождённый дефект аллеля одного или нескольких генов этой системы (обычно hMLH-1 или hMSH-2), т.е. с момента рождения они гетерозиготны по генам MMR. При потере гетерозиготности резко снижена активность системы репарации ДНК, что способствует возникновению гипермутабельности, т.е. **быстрому накоплению других приобретённых мутаций**, в т.ч. затрагивающих APC, p53 — гены, кодирующие клеточный рост, другие гены репарации ДНК. В дальнейшем опухоль проходит этапы, характерные для классического пути I. Для мутационного пути канцерогенеза патогномонична мутация таких протоонкогенов, как рецептор TGF-β1 и инсулиноподобный фактор роста.

Интересные статьи:

1) Этиология и патогенез внезапной смерти у младенцев

2) Предраковые патологии

3) Неспецифический аортоартериит и Гранулематоз Вегенера