

Шайдуллин Д. Р., Файзрахманова И. Д.

РОЛЬ МИКРОСАТЕЛЛИТНОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ И СВЯЗЬ С МУТАЦИЕЙ ГЕНА BRAF В РАЗВИТИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

Научный руководитель д-р мед. наук, проф. Петров С. В.

Кафедра общей патологии

Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

Актуальность. Колоректальный рак (КРР) - злокачественная опухоль элементов эпителия толстой кишки, одна из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире. В статистике распространенности занимает третье место: ежегодно в мире выявляется около 1,8 миллиона новых случаев колоректального рака и 880 тысяч смертей от него. Это гетерогенное заболевание, которое можно разделить на различные подтипы, отличающиеся специфическими молекулярными и морфологическими изменениями. Особое положение среди них занимает КРР, характеризующийся микросателлитной нестабильностью. Данный молекулярный подтип насчитывает порядка 15 % КРР ранних стадий и около 3 % метастатических КРР.

Цель: изучить клинико-морфологические и молекулярно-биологические характеристики течения КРР при микросателлитной нестабильности.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ научной литературы и статей, посвященных механизму канцерогенеза в толстой кишке в условиях микросателлитной нестабильности.

Результаты и их обсуждение. Абсолютное большинство КРР развиваются из аденом: конвенциональных или зубчатых. Для них типична левосторонняя локализация.

В правосторонних колоректальных карциномах, развивающихся из «сидячих» зубчатых аденом молекулярные события иные. В них обнаруживается поломка системы репарации неспаренных оснований ДНК (mismatch repair; MMR) из-за чего опухоли приобретают фенотип микросателлитной нестабильности, т.е. существование мутаций в коротких повторяющихся последовательностях ДНК.

Белки MMR (MLH1, MSH2, PMS2 и MSH6) представляют собой ядерные ферменты, участвующие в репарации повреждённых оснований, возникающие во время репликации ДНК пролиферирующих клеток. Белки образуют комплексы-гетеродимеры, которые связываются с участками аномальной ДНК и инициируют ее удаление.

Зародышевая мутация в белках репарации неспаренных оснований ДНК, которая приводит к микросателлитной нестабильности, наблюдается при синдроме Линча (Наследственный неполипозный колоректальный рак). Он характеризуется ранним возникновением (до 50 лет) КРР и других опухолей при отсутствии предшествующего полипоза.

Мутация, активирующая ген BRAF, участника сигнального пути MAPK, проявляется спорадически замещением остатка валина - V600E. В результате мутированный ген способствует быстрому метастазированию и росту опухоли. Кроме того, наблюдается гиперметилирование промотора белка MLH1 системы MMR. Возникает линчеподобный иммунофенотип, проявляющийся микросателлитной нестабильностью в условиях отсутствия зародышевой мутации.

Для BRAF-мутированных КРР свойственно более частое метастазирование в брюшину, чем в печень и легкие. В лечении они хуже отвечают на стандартный химиотерапевтический режим; целесообразно назначение ингибиторов BRAF.

Выводы. BRAF-мутированные КРР морфологически похожи на карциномы с высоким уровнем микросателлитной нестабильности: муцинозный паттерн, низкая дифференцировка, частую крупную опухольный узел при диагностике, развитие в правых отделах толстой кишки. Предшественниками этих опухолей является «сидячая» зубчатая аденома.

Оценка микросателлитного профиля и белков MMR предоставляет полезную прогностическую информацию для дальнейшего лечения, а также предупреждения развития раннего КРР у родственников пациента.