

5. Петров, Л. А. Свойства древесного окисленного угля [Текст] / Л. А. Петров, Ю. Л. Юрьев, И. К. Гиндулин, С.В.Еранкин // Вестник Московского государственного университета леса – Лесной вестник. Москва, 2008. №3. С. 149-153.

РАЗРАБОТКА ДИАГНОСТИКУМА ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ МУТАЦИЙ В ГЕНЕ *CEBPA*

Глуханюк Е.В., Виноградов А.В.

Научный руководитель - д.м.н., проф. Шалаев В.А.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО УГМА Росздрава

Генодиагностика острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) является актуальной проблемой современной онкогематологии. Это обусловлено тем, что в классификации миелоидных опухолей, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. генетический критерий был впервые использован в качестве диагностического, а при пересмотре 2008 г. указанная классификационная категория была значительно углублена и расширена, в том числе – за счет мутаций, для детекции которых необходимо использовать молекулярно-генетический анализ. Однако помимо диагностически значимых, существуют прогностически значимые мутации, определяемые при нескольких вариантах ОМЛ. Так, показано, что точковые мутации в генах *NPM1* и *CEBPA* ассоциированы с благоприятным прогнозом ОМЛ в случае отсутствия других аберраций кариотипа. С другой стороны, мутации гена *FLT3*, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ОМЛ при диплоидии [3,5]. Несмотря на большое количество фундаментальных и трансляционных исследований, диагностических наборов, адаптированных для детекции указанных аномалий в условиях практического здравоохранения, не разработано.

Цель исследования - определить клинически значимые мутации гена *CEBPA* для создания диагностикума, адаптированного для учреждений практического здравоохранения.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ публикаций по генодиагностике мутаций гена *CEBPA* с использованием молекулярно-генетических методов, строению и функциям фактора *CEBPA*, значению мутаций в гене *CEBPA*.

Результаты исследования, их обсуждение

CEBPA (С/ЕВР α , семейство ССААТ/enhancer binding protein) - транскрипционный фактор, относящийся по классификации Вингендера к bZIP транскрипционным факторам. bZIP - домен с областью «лейциновой застежки» на С-конце, благодаря которой происходит димеризация фактора и взаимодействие с ДНК (промоторами, содержащими мотив ССААТ). 50-75% N-части фактора несут трансактивационные или трансрепрессивные домены, среди которых наиболее изучены TAD1- и TAD2-домены. Исходя из специфичности строения N-конца, различают несколько представителей семейства (С/ЕВР α , С/ЕВР β , С/ЕВР γ , С/ЕВР δ , С/ЕВР ϵ , С/ЕВР ζ), среди которых наиболее изученным является С/ЕВР α [6].

Функциональное значение фактора *CEBPA* – образование комплекса колоннестимулирующего фактора (CSF), ведущего к активации промотора гена макрофагального колоннестимулирующего фактора (M-CSF), который играет важную роль в миелоидной дифференцировке. Комплексообразование напрямую зависит от формирования связи между белками-продуктами генов *CEBPA*, *AML1(RUNX1)* и *CBFB*. Поэтому, все транслокации, вовлекающие хотя бы один из перечисленных генов (транслокация t(8;21), инверсия inv(16)) трансформируют указанный комплекс из активатора в репрессор транскрипции, нарушая присоединение линейно-специфического белка PU.1, необходимого для усиления функции промотора M-CSF, и, таким образом, блокируют миелоидную дифференцировку. Блокада происходит с участием ядерных корепрессоров и гистондеацетилаз. При этом, любые мутации генов, кодирующих белки комплекса *CBF*, даже при отсутствии цитогенетически определяемых аномалий ведут к формированию лейкоэмического фенотипа, то есть, нарушению дифференцировки и бесконтрольной пролиферации. Тем не менее, в соответствии с классификацией ВОЗ пересмотра 2008 г., обнаружение таких мутаций позволяет стратифицировать больных в прогностически благоприятную группу, даже в условиях проведения стандартной полихимиотерапии[1].

Ген *CEBPA* расположен в локусе 19q13.1, картирован. Мутации в гене подразделяются на N-терминальные и С-терминальные, в зависимости от участка гена, кодирующего соответствующие участки фактора. N-терминальные ноненс-мутации ведут к синтезу изоформ 42kDa и 30kDa с неполноценными трансактивационными участками TAD1 и TAD2. Такие изоформы функционально дефектны. Миссенс-мутации на С-конце в области bZIP- домена приводят к нарушению процесса димеризации (дефектная «лейциновая застежка») или нарушению связывания с энхансерами (дефектная основная ДНК-связывающая область), также являясь причиной образования функционально дефектных изоформ. На данное время известно 31 мутация в гене *CEBPA* [7], при этом, наиболее часто встречаются биаллельные мутации, затрагивающие домен TAD1 на N-конце и bZIP на С-конце [7].

Резюме

Таким образом, на сегодняшний день не создан алгоритм диагностики мутаций гена *CEBPA*, адаптированный для практического здравоохранения, а детекция мутаций во всех локусах представляет собой затратный во временном и финансовом смысле процесс. Следовательно, генодиагностику клинически значимых мутаций гена *CEBPA* необходимо начинать с поиска наиболее частых прогностически значимых комбинаций мутаций N-и C-конца.

ЛИТЕРАТУРА

1. MAFB restricts M-CSF dependent myeloid commitment divisions of hematopoietic stem cells / S. Sarrazin, N. Mossadegh-Keller M.H. Sieweke [et al.]
2. Biallelic mutations in the CEBPA gene and low CEBPA expression levels as prognostic markers in intermediate-risk AML/ S. Barjesteh van Waalwijk, C. Erpelinck, J. Meijer, S. van Oosterhoud //Hematologia
3. Mutation of CEBPA in familial acute myeloid leukemia /M. Smith, J. Cavenagh, T. Lister. [et al.]//New Eng. J. Med. - V. - N.351. - P. 2403-2407
4. The CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP-alpha) gene (CEBPA) maps to human chromosome 19q13.1 and the related nuclear factor NF-IL6 (C/EBP-beta) gene (CEBPB) maps to human chromosome 20q13.1/ L. Hendricks-Taylor, L. Bachinski, M. Siciliano //
5. The favorable impact of CEBPA mutations in patients with acute myeloid leukemia (AML) is only observed in the absence of associated cytogenetic abnormalities and FLT3 internal duplication (FLT3-ITD)/ A. Renneville, N. Boissel, N. Gachard [et al.] //Blood N. 100(8) .- P. 2717 - 2723.
6. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA)/ C. Preudhomme, C. Sagot, N. Boissel. //Blood -N. 114(5) .- P. 937 – 951.
7. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes/J. Vardiman, J. Thiele, D. Arber. R. Brunning, M. Borowitz // Blood .- N. 114(5) .- P. 937 – 951.
8. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation./ D. Ramji [et al.]//Biochem- N.365 .- P. 561–575
9. Characterization of CEBPA mutations in acute myeloid leukemia: most patients with CEBPA mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells./L. Lin, C. Chen, D. Lin [et al.] //Clinical cancer research .- N.11 (4) .- P.1372-1379.

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ КСЕРОСТОМИИ

Держачева Е.И.

Научный руководитель – д.м.н., профессор Ронь Г.И.

Кафедра терапевтической стоматологии УГМА

Ксеростомия или синдром "сухого рта" - состояние, которое клинически диагностируется при секреции нестимулированной слюны ниже 0,2 мл/мин. Симптомы ксеростомии могут появиться у пациентов с нормальной функцией слюнных желез в результате эмоционального стресса, невроза, а также дыхания через рот. У пациента, имеющего симптомы сухого рта, могут наблюдаться различные степени угнетения функции: от незначительного уменьшения секреции слюны с временным неудобством до полного отсутствия секреции с острым затруднением речи, пережёвывания пищи, глотания и переваривания [2]. Вполне вероятно, что пациенты с ксеростомией испытывают и другие проблемы, которые являются первоначальной причиной их жалоб. Этими проблемами являются: ощущение жжения и покалывания, особенно на языке; трещины, раны, язвы на губах, включая уголки рта; изъязвление полости рта; потребность в частом питье воды, особенно ночью; трудности с ношением зубных протезов; потеря вкусовых ощущений; затруднения при глотании. Ксеростомия часто вызывает рост кариеса, увеличение травматизма слизистых оболочек, припухлость слюнных желез и кандидоз полости рта. Ксеростомия может привести к появлению таких состояний, как стоматит, явления пародонтита, повышение риска инфекционных поражений полости рта [4]. Также у пациентов могут появляться и внеротовые симптомы, связанные с ксеростомией и гипофункцией слюнных желез, такие как: сухая глотка; неясное видение, ощущения жжения, зуда и попадания песка в глаза, что приводит к регулярному применению глазных капель; сухость полости носа; сухость кожи, а также частые запоры [1].

Клинически ксеростомия и гипофункция слюнных желез может проявляться следующими признаками:

- потеря блеска слизистой оболочки полости рта;
- сухость слизистой оболочки полости рта;
- ощущение истонченности и бледности слизистой полости рта;
- появление фиссур и долек на спинке языка;
- ангулярный хейлит/хейлоз;
- кандидоз, особенно на языке и небе;