

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ В КЛЕТКАХ СМЕШАННЫХ МЮЛЛЕРОВЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА

Карциносаркомы относятся к группе смешанных эпителиально-мезенхимальных опухолей и представляют собой опухоли, состоящие из эпителиальных (карцинома) и соединительнотканых (саркома) элементов. В настоящее время существует две основные гипотезы клонального происхождения карциносарком:

1. биклонального происхождения: саркоматозный и карциноматозный компоненты считаются независимыми новообразованиями;
2. моноклонального происхождения: оба компонента происходят из клона одной стволовой клетки.

Более чем в половине всех опухолей человека (50–60% новообразований более чем 50 различных типов) обнаруживаются мутации гена *p53*. Свыше 90% мутаций *p53* представляют собой миссенс-мутации, приводящие к замене одной из аминокислот в консервативном ДНК-связывающем домене белка *p53*.

Ранее было исследовано 17 карциносарком на повреждения экзонов, кодирующих ДНК-связывающий домен, т.е. 5–9 экзоны, с целью выявления клональности данных новообразований. Для ряда опухолей анализ не дал никакого результата. Возникла необходимость в поиске другого маркера.

При изучении феномена потери гетерозиготности в карциносаркомах ОЖРС этот вид нестабильности генома наиболее часто наблюдался в вариабельных маркерах короткого плеча 17-ой хромосомы (D17S786, TP53 и CHRNB1).

Целью данной работы явилось исследование значимости потери гетерозиготности 17p в процессе определения клональности карциносарком. В соответствии с целью были поставлены следующие задачи: выявление потери гетерозиготности локусами микросателлитов 17p (D17S786, TP53, CHRNB1), используя методику ПЦР — ЭФДУ (электрофорез в денатурирующих условиях).

Лабораторией морфологии НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова были предоставлены парафиновые срезы толщиной 10–15 микрон. Во всех исследованных карциносаркомах саркоматозный и карциноматозный компоненты были четко разграничены, что позволяло анализировать их отдельно. Для каждого пациента получали как минимум три среза, с преимущественным содержанием элементов карциномы, саркомы и нормальных (неопухолевых) тканей, так, чтобы соответствующий компонент составлял не менее 70% всего исследуемого материала.

Геномную ДНК выделяли из парафиновых срезов с использованием протеиназы К по стандартной методике. Для анализа потери гетерозиготности использовали электрофорез в денатурирующих условиях.

Результаты и выводы.

1. В соответствии с данными молекулярно-генетического анализа все опухоли были разделены на две основные группы: 8 опухолей предположительно моноклонального происхождения, и 8 – биклонального происхождения, клональное происхождение еще одной опухоли выяснить не удалось.

2. Характерной особенностью исследованных карциносарком (не зависимо от клональности) явилась потеря гетерозиготности маркеров короткого плеча 17-ой хромосомы.

3. При сравнении частоты повреждений гена *p53* и потери гетерозиготности локусами микросателлитов короткого плеча 17-ой хромосомы оказалось, что частота повреждений гена *p53* гораздо меньше, чем частота потери гетерозиготности.

4. Наибольшую информативность показал маркер D17S786.

5. Не выявлено корреляции между стадией развития опухоли и повреждением в локусах потери гетерозиготности. Т.е. скорее всего данные повреждения происходят на ранней стадии развития новообразования, и могут быть использованы для определения клональности опухоли.

6. Микросателлиты D17S786, TP53 и CHRNB1 расположены близко друг от друга, поэтому в случае повреждения сразу 3-х локусов можно говорить о потере целого аллеля.

Исследование поддержано Министерством образования и науки РФ (грант РНП 2.2.1.1.4663).