

МУЦИНЫ – СЛЕД ОПУХОЛИ

Хрищанович А.И., Горчакова О.В., Кузнецов О.Е.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

hrischan@mail.ru

Введение. Муцины (mucin, MUC) – главные гликопротеины слизи, покрывающей дыхательные, пищеварительные и мочеполовые пути. Слизистый слой защищает от инфекций, обезвоживания, физических и химических повреждений. По изменению уровня продукции муцинов в эпителиальных клетках различных органов можно судить о развитии скрытых онкологических процессов. Особенно это актуально при затруднениях в диагностике рака и в определении источника опухолевых клеток при метастазировании. Среди белков, которые вызывают особый интерес одновременно как диагностические биомаркеры онкозаболеваний и как терапевтические мишени, муцины.

Структура и функции муцинов

Муцины – семейство высокомолекулярных гликопротеинов, содержащих кислые полисахариды. Это семейство очень гетерогенно. В своей структуре муцины содержат тандемные повторы из таких аминокислот, как пролин, треонин и серин; именно по двум последним идет гликозилирование. У человека выделяют до 21 вида мукопротеинов [1,2,3]:

– мембранно-связанные муцины (трансмембранные муцины экспонируются на поверхности клеток эпителия, представляют собой часть гликокаликса): MUC1, MUC3A/B, MUC4, MUC12, MUC13, MUC16, MUC17 (желудок, грудная клетка, желчный пузырь, шейка матки, поджелудочная железа, дыхательные пути, двенадцатиперстная кишка, толстая кишка, почки, глаза, В-клетки, Т-клетки, дендритные клетки, эпителий среднего уха, шейка матки, простата, перитонеальный мезотелий, репродуктивные пути);

– секретлируемые муцины (секретируемые муцины формируют поверхностный защитный гель над эпителиальными клетками): MUC2, MUC5B, MUC5AC, MUC6, MUC7, MUC19, MUC20 (тонкая и толстая кишки, дыхательные пути, глаза, эпителий среднего уха, железы, шейка матки, желчный пузырь, семенная

жидкость, двенадцатиперстная кишка, поджелудочная железа, слюнные железы, почки, плацента, простата).

В слизистой оболочке муцины выполняют важную защитную функцию. Они помогают организму очищаться от ненужных субстанций, держать дистанцию от патогенных организмов и регулировать поведение микробиоты. В кишечнике мукопротеины участвуют в «диалоге» между бактериями и эпителиальными клетками слизистой. Микробиота через эпителиальные клетки влияет на продукцию муцинов, а те, в свою очередь, могут участвовать в передаче воспалительных сигналов [5].

Значение муцинов как биомаркеров и их применение в диагностике

При длительном стрессовом воздействии на клетку возможна ее опухолевая трансформация. Под действием стресса клетка может потерять полярность, в результате чего ее апикальные трансмембранные молекулы, среди которых присутствуют и муцины, начнут экспонироваться на базолатеральных поверхностях. В этих местах муцины – нежелательные гости, так как их неспецифическое связывание с другими молекулами и рецепторами может привести к нарушению межклеточных и базальных контактов. MUC4, например, содержит EGF-подобный домен, способный связываться с тирозинкиназным рецептором соседней клетки и приводить к нарушению контактов. Лишенная связи с окружением, деполяризованная клетка имеет все шансы превратиться в раковую [2].

В диагностике некоторых видов злокачественных опухолей изучают профиль производимых клетками муцинов. Дело в том, что экспрессия генов разных типов мукопротеинов во время развития организма имеет специфические пространственно-временные рамки. При онкологических часто наблюдают нерегулируемую экспрессию некоторых из этих генов. Например, MUC1 в определенном количестве является маркером рака мочевого пузыря. При патологии концентрация MUC1 значительно увеличивается, изменяется и структура мукопротеина. Путем воздействия на клеточный метаболизм через тирозинкиназные и другие рецепторы MUC1 усиливает продукцию факторов клеточного роста. Установлено, что благоприятный исход заболевания связан с гиперпродукцией рецептора к эпидермальному фактору роста HER3 на фоне

повышенного содержания MUC1. Другое исследование выявило, что аномальная экспрессия гена, кодирующего MUC4, является маркером рака поджелудочной железы: ген экспрессировался именно в злокачественных клетках, но не в тканях нормальной или даже воспаленной клетки [4].

В качестве основного диагностического метода использую полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с обратной транскрипцией. Этим же способом оценивают уровень синтеза мРНК MUC1 в моноцитарной фракции периферической крови пациентов.

Увеличение продукции муцинов можно наблюдать при самых разных болезнях, затрагивающих слизистые. В некоторых случаях профиль экспрессии генов разных муцинов, возможно, удастся связать с конкретной патологией. Дальнейшие исследования, связанные с муцином MUC1, вероятно будут посвящены изучению влияния взаимодействий MUC1 с различными факторами и рецепторами на течение болезни. Кроме того, уже идентифицирован генный локус, ответственный за синтез молекулы MUC1. Этот локус рассматривают в качестве возможной мишени для проведения генной терапии в целях уменьшения риска развития первичной опухоли и ее метастазирования.

Выводы. Муцины и антигенные детерминанты являются объектами интенсивных исследований в последние годы. Если ранее интерес к муцинам определялся тем, что они содержат антигены, которые являются прогностическими онкомаркером, то в настоящее время стало ясно, что муцины играют важную роль в онкогенезе. Понимание их роли в молекулярных механизмах роста и метастазирования опухоли и ее ускользания от иммунного ответа позволит реализовать потенциал муцинов, как возможного диагностического маркера.

Литература

1. Behera S.K. Exploring the role and diversity of mucins in health and disease with special insight into non-communicable diseases / S.K. Behera, A.B. Praharaaj, B. Dehury, S. Negi // *Glycoconj. J.* – 2015. – Vol. 32. - P. 575-613.
2. Kufe D.W. Mucins in cancer: function, prognosis and therapy / D.W. Kufe // *Nat. Rev. Cancer* / - 2009. – Vol. 9. – P.874-885.

3. Linden S.K. Mucins in the mucosal barrier to infection / S.K. Linden, P. Sutton, N.G. Karlsson, V. Korolik, M.A. McGuckin // *Mucosal Immunol.* – 2008. – 1. – P. 183-197.

4. Shan M. Mucus enhances gut homeostasis and oral tolerance by delivering immunoregulatory signals / M. Shan, M. Gentile, J.R. Yeiser, A.C. Walland, V.U. Bornstein, K. Chen et al. // *Science.* – 2013. – Vol. 342. – P. 447-453.

5. Kamada N. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / N. Kamada, S.U. Seo, G.Y. Chen, G. Núñez // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 321-335.

Summary

MUCIN - MARK OF TUMOR

Hrishanovich A.I., Gorchakova O.V., Kuznetsov O.E.

Grodno State Medical University, Grodno

Mucins are glycoproteins of mucus. By changing the level of mucin production in the epithelial cells of various organs, one can judge the development of hidden cancer processes. This is especially true for difficulties in diagnosing cancer and in determining the source of tumor cells during metastasis. Among the proteins that are of particular interest at the same time as diagnostic biomarkers of cancer and as therapeutic targets, mucins.

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ШКАЛЫ ЭКСПАНСИВНОСТИ ОПРОСНИКА НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Цидик Л.И.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно

itsidik@mail.ru

Введение. В последнее время для создания диагностических инструментов значительно возрастает необходимость внедрения новых психометрических технологий, которые лишены недостатков классических подходов и являются продуктом научного прогресса в психометрике. Традиционные психометрические подходы из-за имеющихся недостатков значительно снижают диагностическую эффективность методик, созданных на их основе. Актуальна проблема конструирования измерительного инструмента, который бы позволял оценивать психологический конструкт на шкале