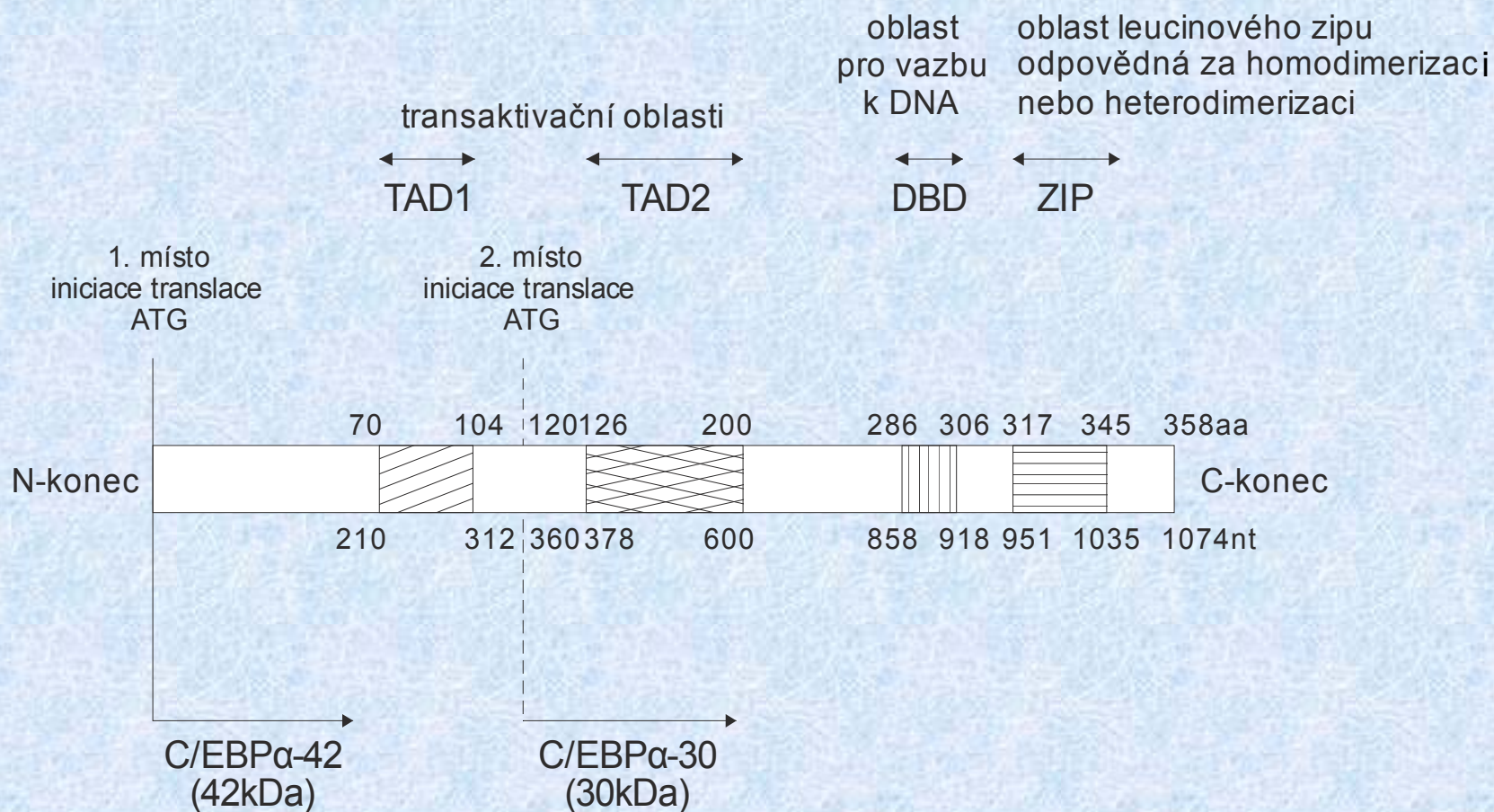


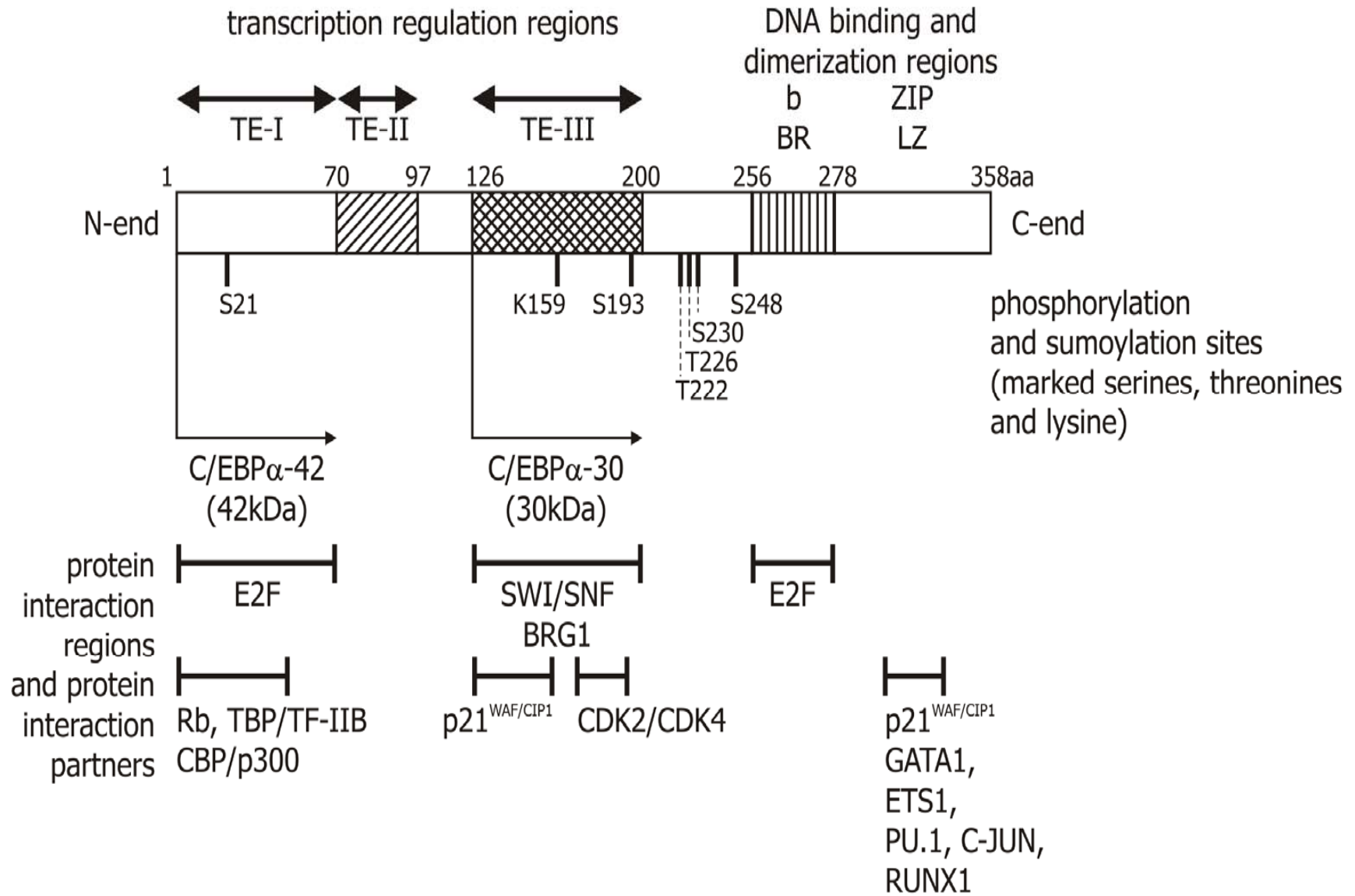
**Transkripční faktor CCAAT/enhancer
binding protein alpha (CEBPA) a
prognostický význam mutací v jeho genu u
akutní myeloidní leukemie**

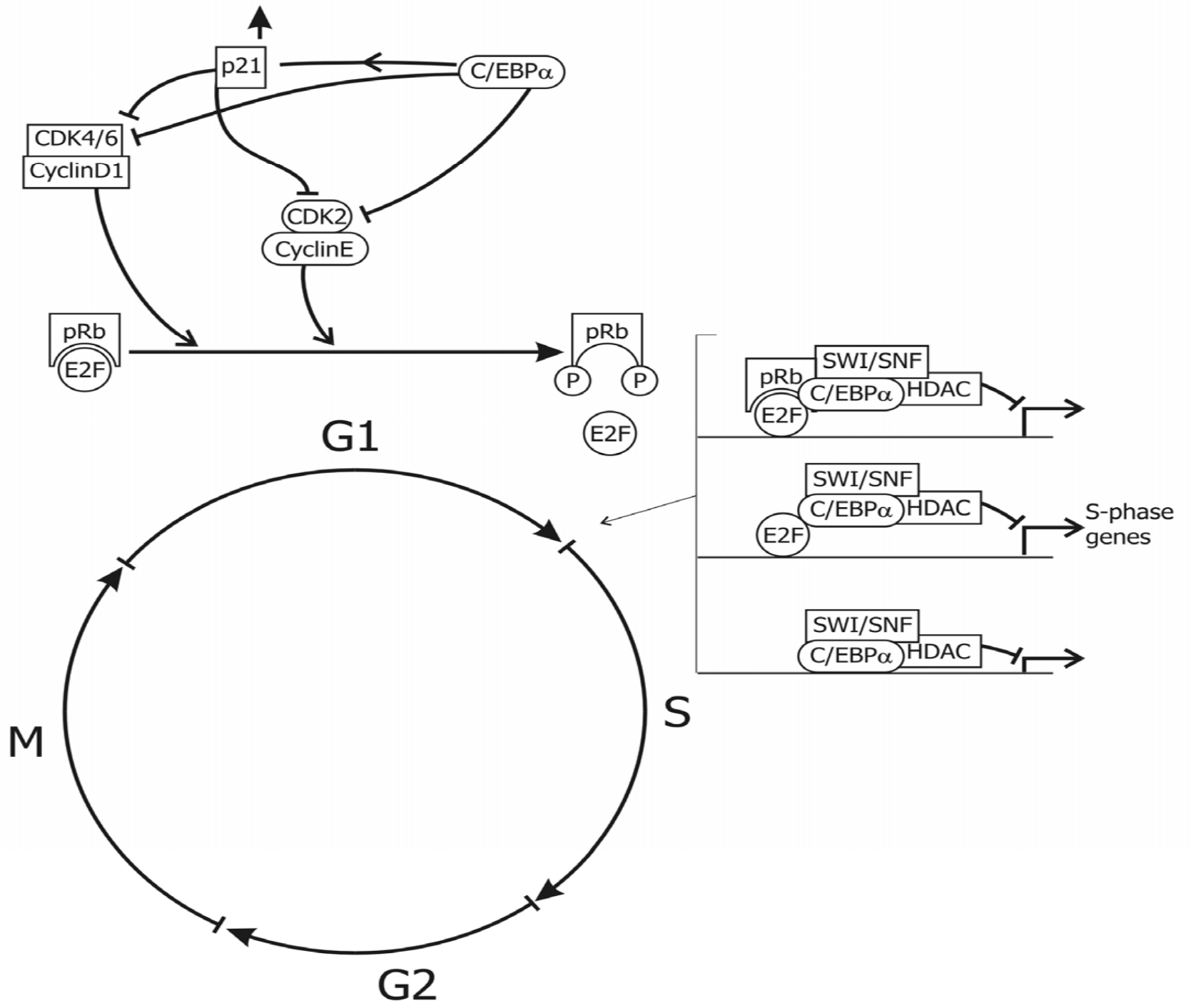
**Ota Fuchs, Arnošt Kostečka, Monika
Holická, Martin Vostrý, ÚHKT Praha**

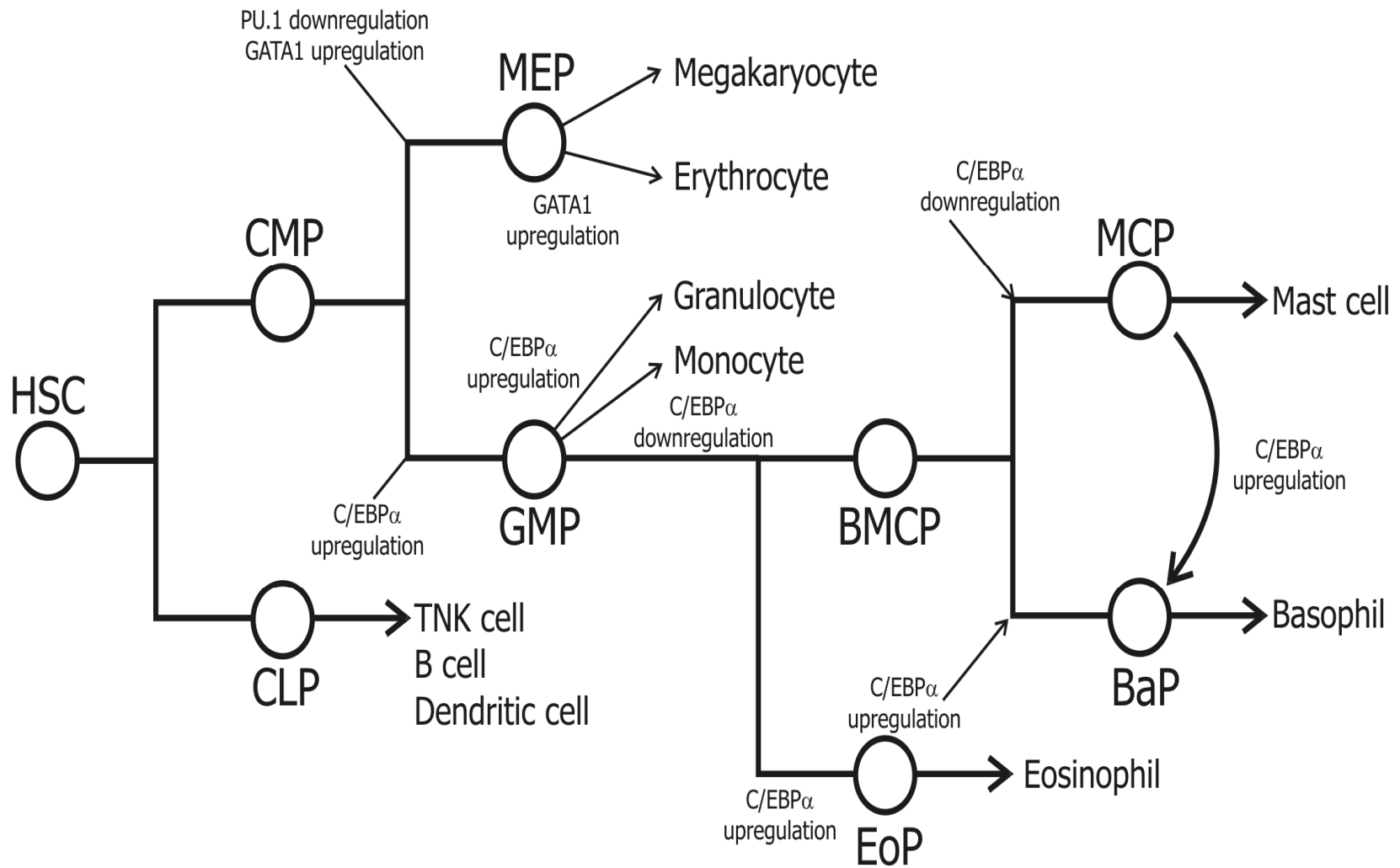
Transkripční faktor C/EBP α

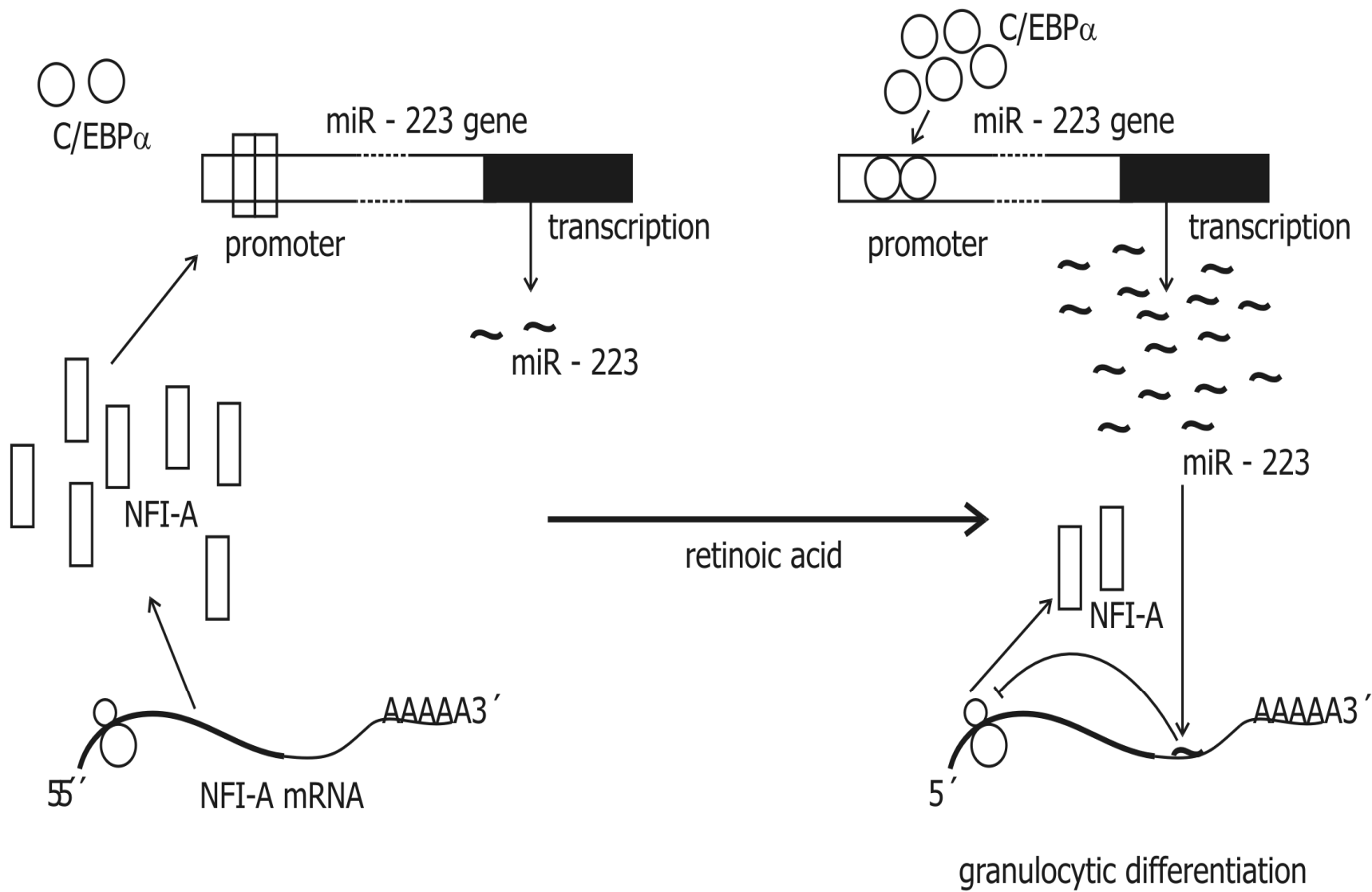


transcription factor C/EBP α

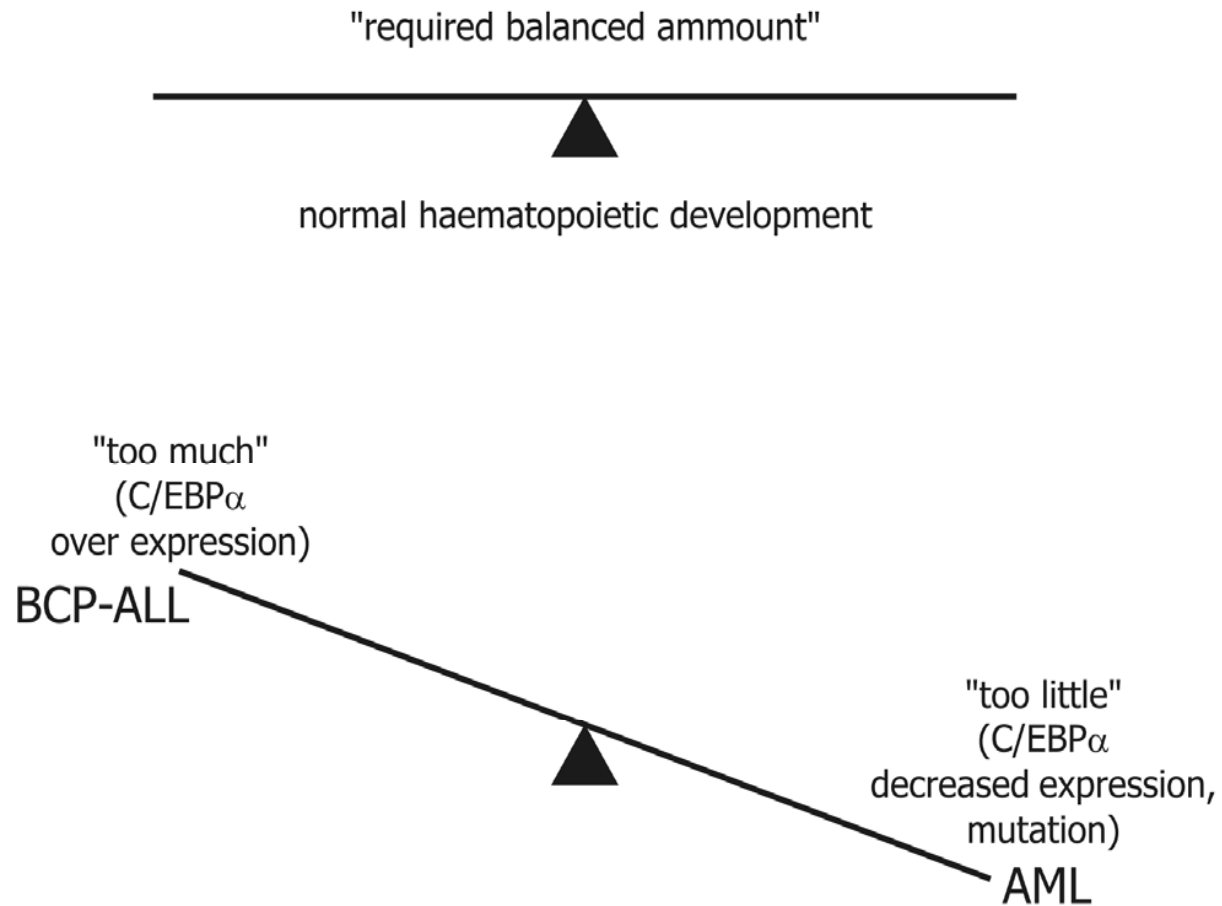








transcription factor C/EBP α in normal haematopoietic development and in leukaemia



Zejména pro AML s normálním karyotypem (40-45% případů AML) je významná analýza důležitých prognostických faktorů:

mutace transkripčního faktoru CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) alfa (CEBPA) a mutace nukleofosminu (NPM1), oboje spojené s lepší než průměrnou prognózou.

Tabulka 1 Přehled vzorků pacientů a zdravých jedinců odpovídajícího stáří analyzovaných na přítomnost polymorfizmu a mutací *CEBPA*

Analyzované osoby	Počet	P1 ^a hom. ^e	P1 het. ^f	P2 ^b hom.	P2 het.	P3 ^c hom.	P3 het.	P4 ^d het.	Mutace het.
Zdraví jedinci	71	0	0	0	1	2	12	2	0
AML	173	0	1	0	5	1	38	8	15
MDS	181	0	3	0	3	4	45	8	6
MM	39	0	1	0	2	0	8	4	2
NHL	56	0	1	0	1	1	14	3	2

^a P1-polymorfizmus 402 G>A podle GenBank Accesion No. NM_004364 a 993 G>A podle GenBank Accesion No. U34070

^b P2-polymorfizmus 573 C>T podle GenBank Accesion No. NM_004364 a 1164 C>T podle GenBank Accesion No. U34070

^c P3-polymorfizmus 690 G>T podle GenBank Accesion No. NM_004364 a 1281 G>T podle GenBank Accesion No. U34070

^d P4-polymorfizmus 584-589dup podle GenBank Accesion No. NM_004364 a 1175-1180dup podle GenBank Accesion No. U34070

^e homozygotní

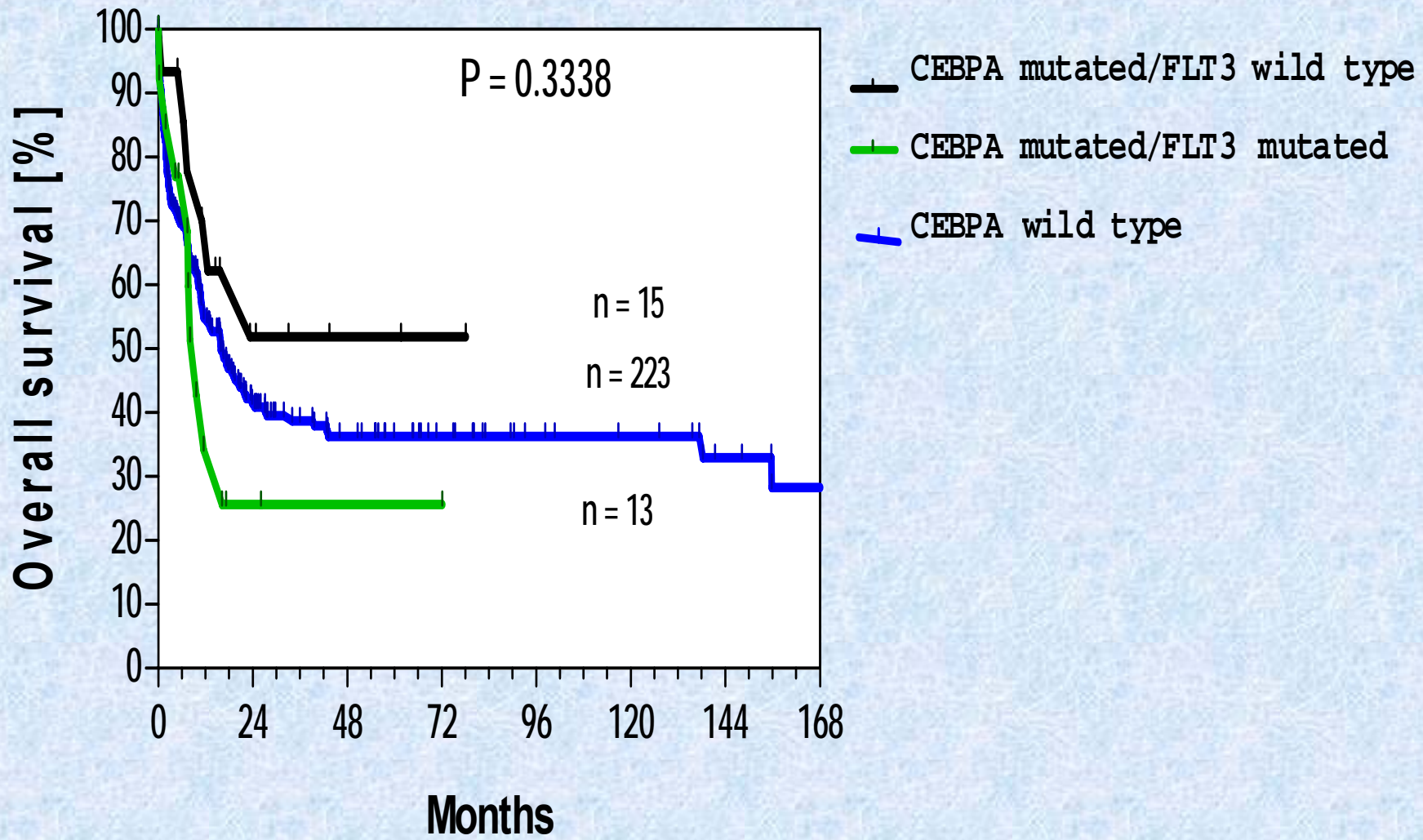
^f heterozygotní

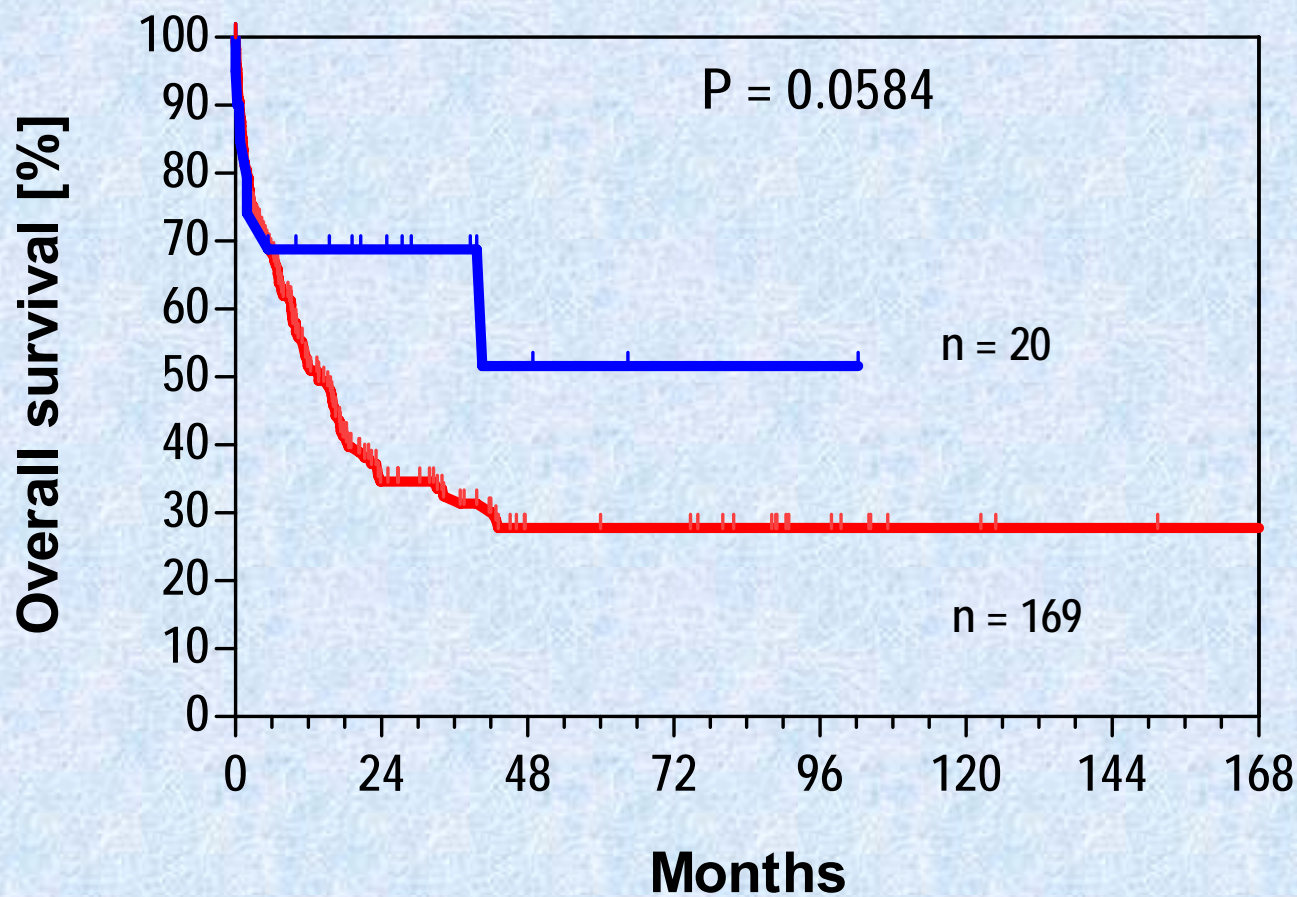
Tabulka 2 Přehled detekovaných mutací v kódující oblasti CEBPA

Číslo Pacien-ta	Choro-ba	Věk/pohl	FAB	Cytogeneti-ka	Změna nukleotido-vé sekvence ^b	Změna nukleotidové sekvence ^c	Změna aminokyselino-vé sekvence	Důsledky mutace
14618	AML	63/F	ND	46,XX,inv(9)[22]	600_1055del	1191_1646del	H200_K352del insQ	delece oblastí TAD2, DBD a ZIP
11858	AML	76/F	ND	41-45,XX,komplex.změna karyotypu	924_925insTG	1515_1516insTG	E309fsX318	posun čtecího rámce (frameshift) mezi oblastmi DBD a ZIP, ukončení-stop kodon v ZIP
10741	AML	79/F	ND	46,XX[22]	638_1114del	1229_1705del	C213_A358del IATGdelX243	posun čtecího rámce mezi oblastmi TAD1 a TAD2, ukončení- stop kodon mezi DBD a ZIP
B042	AML	48/F	M1	46,XX[13]	542_543insA	1133_1134insA	Y181X	ukončení- stop kodon mezi TAD1 a TAD2
10	AML	29/M	M1	46,XY,22p+[22]	68del	659del	P23fsX159	posun čtecího rámce před TAD1, ukončení- stop kodon mezi TAD1 a TAD2
8	AML	68/F	ND	46,XX[22]	912_929del	1503_1520del	Q305_T310del	delece v DBD
8	AML	68/F	ND	46,XX[22]	68del	659del	P23fsX159	posun čtecího rámce před TAD1, ukončení- stop kodon mezi TAD1 a TAD2

16405	AML	79/F	ND	ND	311_313del	902_904del	G104del	delece v TAD1
15671	AML	80/M	ND	46,XY[10]/47,XY,+8[1]	260_411del	851_1002del	Q87fsX119	posun čtecího rámce a ukončení-stop kodon v TAD2, delece oblasti TAD1
11710	AML	68/M	M4	46,XY[22]	392_393insA	983_984insA	Y131X	ukončení-stop kodon mezi TAD1 a TAD2
					912_913insTTG	1503_1504insTTG	K304_Q305insL	inserce v oblasti DBD
14747	AML	74/M	M4	46,XY[9]/47,XY,+8[13]	722_746del	1313_1337del	L241fsX313	posun čtecího rámce v DBD, ukončení- stop kodon mezi DBD a ZIP
15609	AML	67/M	M6	46,XY[16]/44-54XY, heterodiploidie [4]	899 G>T	1490 G>T	R300L	záměna v DBD
18	AML	61/M	ND	46,XY[22]	656_794del	1247_1385del	H219fsX272	delece, posun čtecího rámce a ukončení-stop kodon mezi TAD1 a TAD2
15296	AML	50/F	M0	46,XX[5]	238_239insG	829_830insG	D80fsX107	posun čtecího rámce a ukončení-stop kodon mezi TAD1 a TAD 2, mutace indukovaná terapií

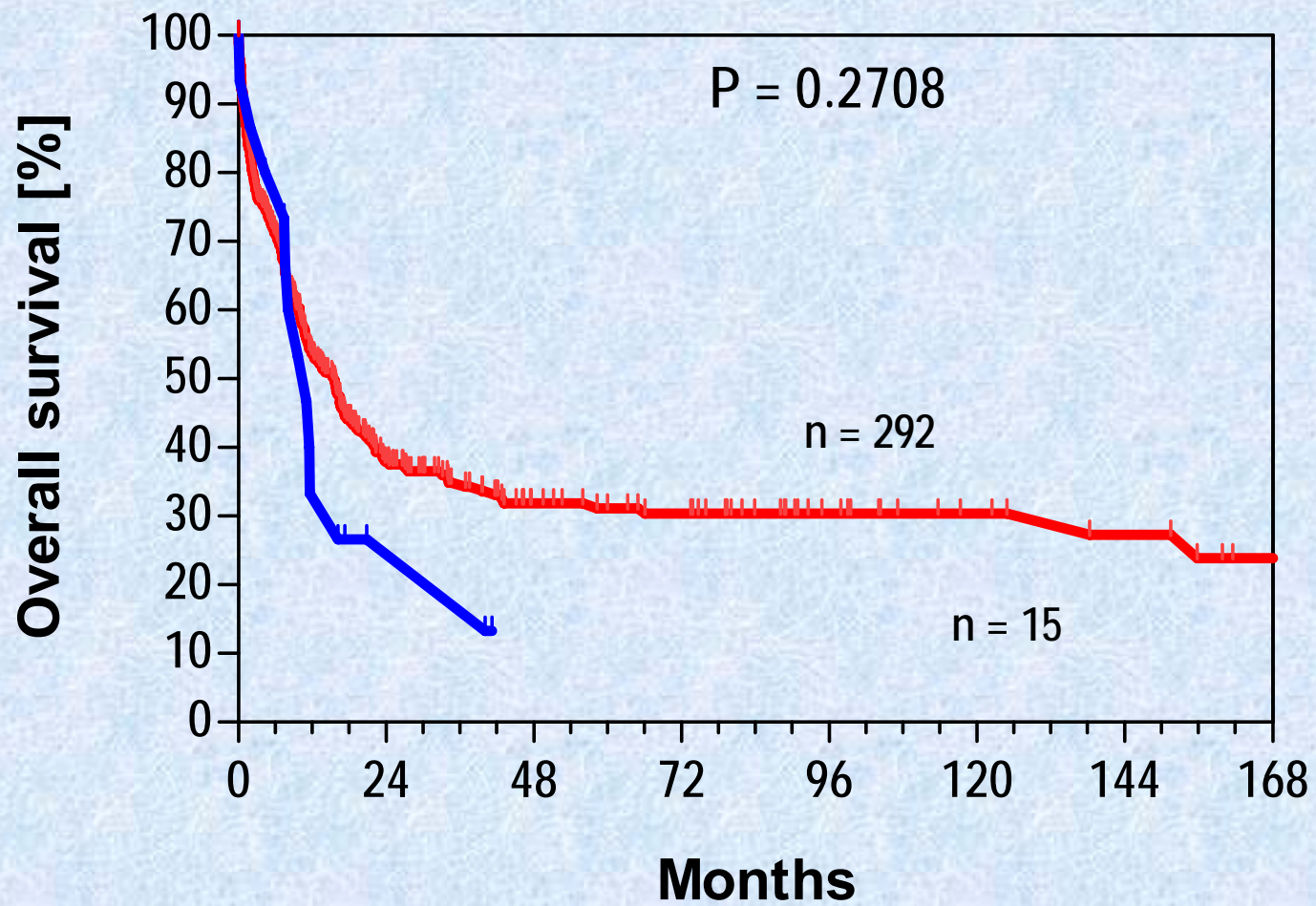
15901	MDS	76/F	N D	ND	18_389del	609_980del	Y7_G130del	delece v oblasti TAD1
15523	MDS	25/F	N D	46,XX[18]	260_411del	851_1002del	Q87fsX119	posun čtecího rámce a ukončení-stop kodon v TAD2, delece TAD1
15899	MDS	75/F	N D	ND	500_502del	1091_1093de l	E167del	delece mezi TAD1 a TAD2
15928	MDS	53/F	N D	ND	311_313del	902_904del	G104del	delece v TAD1
12003	MDS- RAEB	60/F		46,XX[22]	477_478ins GTCCCCC	1068_1069in sGTCCCCC	I160fsX171	ukončení- stop kodon v TAD2
14849	MDS- RAEB	65/ M		46,XY[19]/47 ,XY,+8[3]	1069_1073 del	1660_1664 del	A358fs X420	posun čtecího rámce v oblasti stop kodonu a delší protein





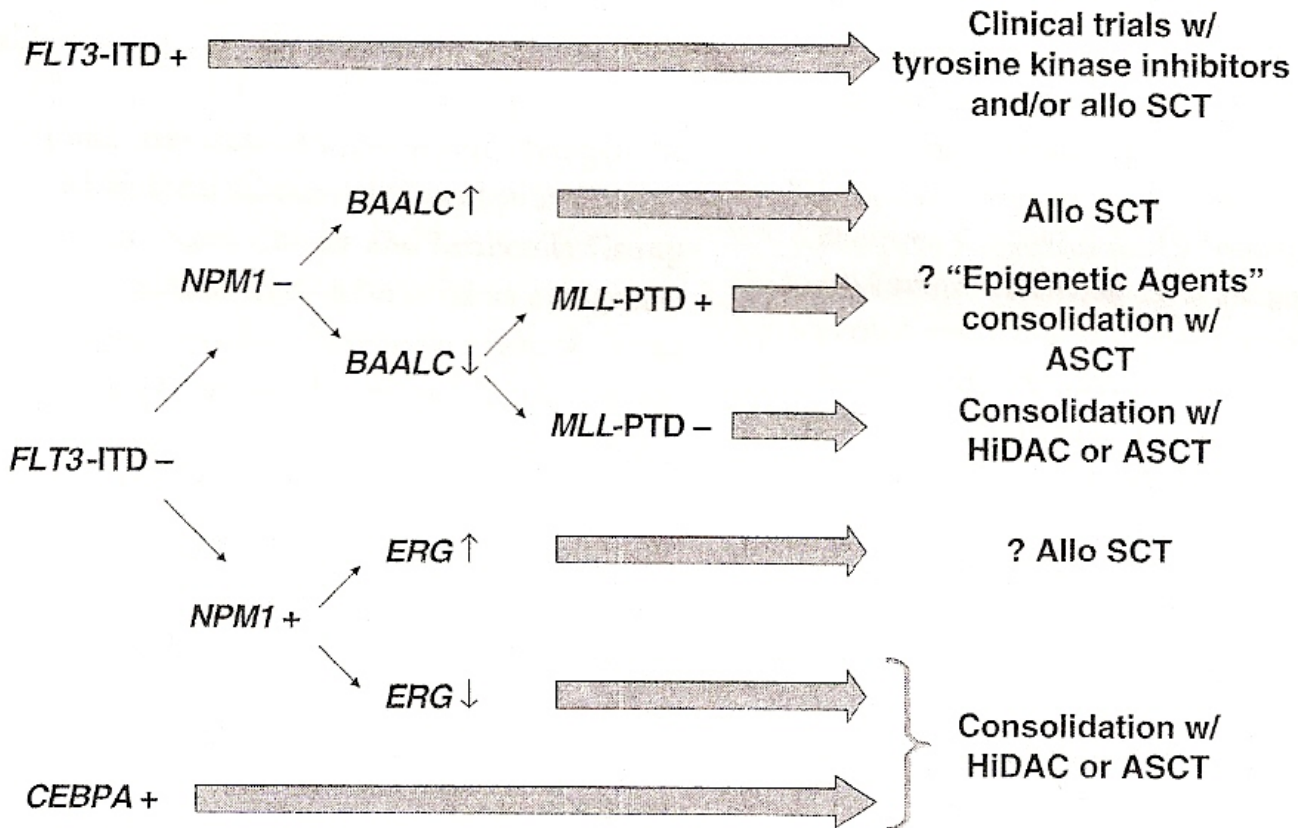
— mut CEBPA/wt Flt3/nT

— wt CEBPA/wt FLT3/nT

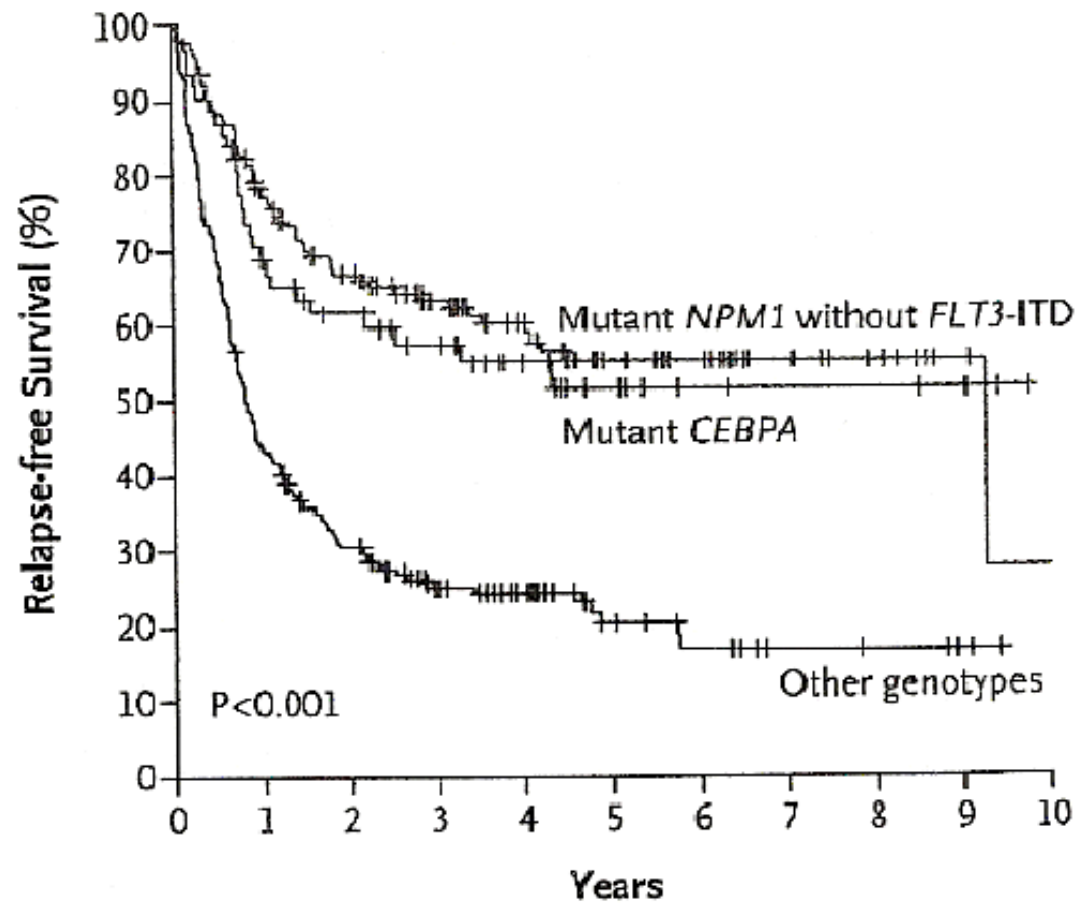


— mut CEBPA/mut Flt3

— wt CEBPA

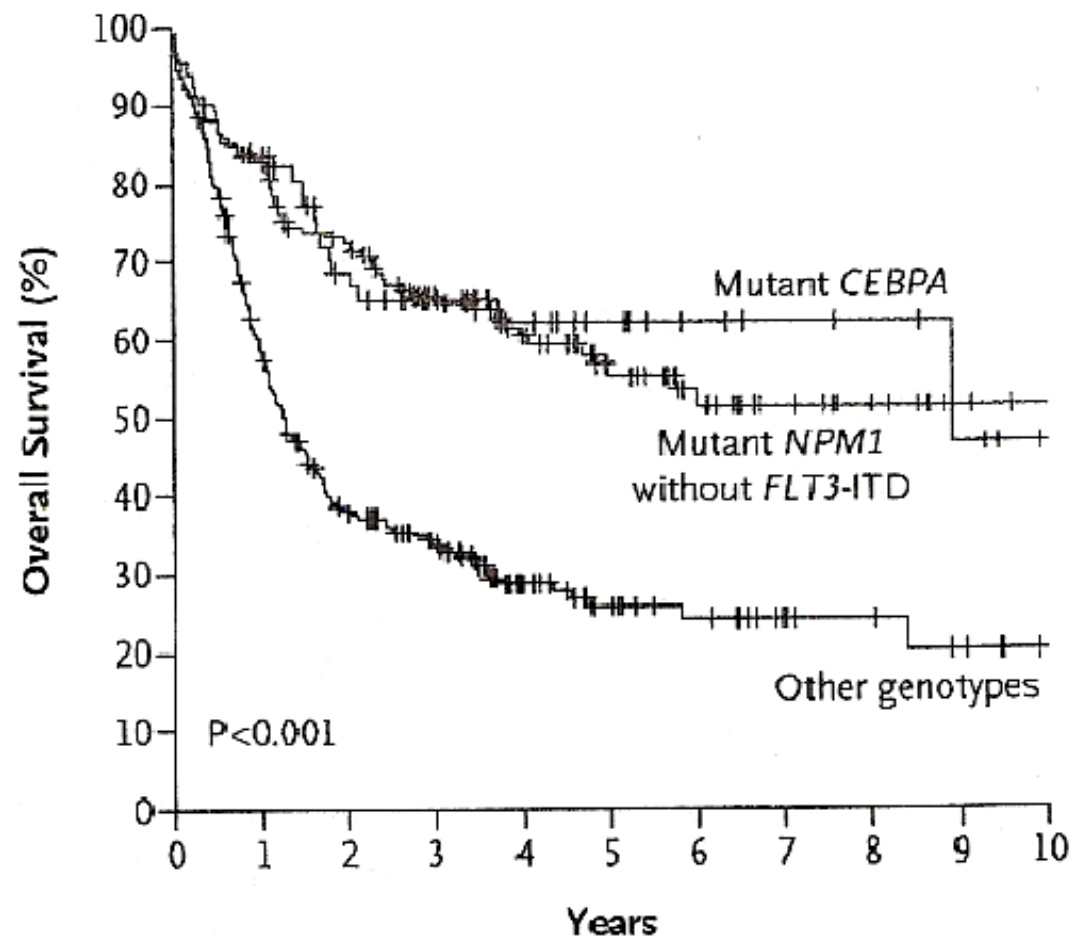


A



No. at Risk

Other genotypes	212	90	60	38	27	14	9	5	4	2	0
Mutant <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i>	136	102	83	64	50	34	24	13	8	3	1
Mutant <i>CEBPA</i>	62	40	32	26	17	11	6	4	4	3	0

B**No. at Risk**

Other genotypes	266	153	90	68	39	22	15	9	7	4	0
Mutant <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i>	150	123	101	75	56	38	25	14	10	4	2
Mutant <i>CEBPA</i>	67	54	39	30	19	13	8	6	5	3	0

Fuchs O., Provaznikova D., Kocova M.,
Kostecka A., Neuwirtova R., Kobyłka P.,
Cermak J., Brezinova J., Schwarz J., Salaj P.,
Klamova H., Maaloufova J., Lemez P.,
Novakova L., Benesova K. (2008) *CEBPA*
polymorphisms and mutations in patients with
acute myeloid leukemia, myelodysplastic
syndrome, multiple myeloma and non-
Hodgkin's lymphoma. *Blood Cells*
Mol.Diseases 40, 401-405.

Fuchs O.: Growth-inhibiting activity of transcription factor C/EBP α , its role in haematopoiesis and its tumour suppressor or oncogenic properties in leukaemias – *Folia Biologica* 53, 97-108 (2007).

Fuchs O. – Transcription Factor C/EBP α and its Effects on Cell Cycle Regulation, in *Cell Cycle Control: New Research*, editors Nathan H. Leroy and Noah T. Fournier, NOVA Publishers 2008

- Fuchs O, Kostecka A, Provaznikova D, Krasna B , Brezinova J, Filkukova J, Kotlin R, Kouba M, Kobylka P, Neuwirtova R, Jonasova A, Caniga M, Schwarz J, Markova J, Maaloufova J, Sponerova D, Novakova L, Cermak J: Nature of Frequent Deletions in *CEBPA* -Blood Cells Mol.Diseases 43, 260-263 (2009).

Poděkování patří Mgr. Daně Provazníkové, která se s námi podílela na zavedení analýzy mutací, RNDr. Janě Březinové za cytogenetická vyšetření, Ing. Janě Markové za některé vzorky pro retrospektivní analýzu a všem klinickým lékařům, kteří nám poslali kostní dřeň nebo periferní krev k analýze.