

peretelui vascular creează condiții pentru dezvoltarea manifestărilor hemoragice. Iar leziunile din diverse organe la necropsie realizează aspecte necrotico-hemoragice.

Bibliografie

1. Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, Ravizza A, Arlati S, Casella G, et al. Antithrombin III (ATIII) replacement therapy in patients with sepsis and/or postsurgical complications: a controlled double-blind, randomized, multicenter study. *Intensive Care Med.* Apr 1998;24(4):336-42.
2. Colman R. W. The role of plasma proteases in septic shock. *New Engl. J Med.* 1989;320,1207-1209.
3. Crisnic J., Cucuianu M., Manasia M., Uza G., Disseminated intravascular coagulation and acute renal failure. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 1971,26,332-340.
4. Cucuianu M., Papilian V., Bareliuc N., Crisnic I. Platelet adhesiveness and euglobulin lysis time in dog given repeated infusion of sodium palmitate. *Thromb. Diathes. Haemorrh.* 1969.22,164-173.
5. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest.* Mar 1992;101(3):816-23.
6. Levi M, de Jonge E, van der Poll T. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology. *Ann Med.* 2004;36(1):41-9.
7. Matsuda T. Clinical aspects of DIC--disseminated intravascular coagulation. *Pol J Pharmacol.* Jan-Feb 1996;48(1):73-5.
8. Muller-Berghaus, G. Pathophysiological events in disseminated intravascular coagulation: dysregulation of procoagulant and anticoagulant pathways. *Seminars in Trombosis and Haemostasis* 1989,15,1,58-87.
9. Muller-Berghaus. G.Schneberger, R. Hageman factor activation in the generalized Schwartzman reaction induced by endotoxin. *Brit. J. Haematol.* 1971, 21, 513-527.
10. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med.* Mar 1 1986;163(3):740-5.
11. Palmerio. C, Ming S., C.Frank, E.Fine. J. The role of the sympathetic nervous system in the generalized Schwartzman reaction. *J.Exp.Med.* 1962, 115, 609-612.
12. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* Nov 2001;86(5):1327-30.

STRATEGII DE TRATAMENT BIOLOGIC AL CANCERULUI

Ecaterina Chiriac

(Conducator științific – Andrei Iarovoi, dr în medicină, prof. univ.)

Catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Strategies of biological treatment of cancer

Biological theory of cancer is a new way of treating cancer, its goal being the stimulation of the immune system in order to treat or prevent the apparition of tumors. Many strategies of biological treatment, such as cytokines, antitumoral vaccines, monoclonal antibodies, retinoides have already proved to be efficient by having a long-lasting action and only a few side-effects.

Nowadays, the problem of discovering some strategies, which would combine the methods of biological treatment with the traditional ones, for the improvement of life quality in patients with tumors, is being thoroughly discussed.

Rezumat

Terapia biologică a cancerului este o nouă cale de tratare a cancerului, premisa căreia este stimularea sistemului imun în scopul tratării sau prevenirii apariției tumorilor. Numeroasele strategii de tratament biologic, așa ca utilizarea citokinelor, vaccinurilor antitumorale, anticorpilor monoclonali, retinoizilor și-au demonstrat eficacitatea, avînd un efect durabil și puține efecte adverse. În prezent se pune problema elaborării unor strategii de combinare a metodelor de tratament biologic cu cele tradiționale în scopul ridicării calității vieții pacienților.

Actualitatea temei

Terapia biologică reprezintă utilizarea unor materiale biologice, celule sau produși celulari care acționează direct asupra proliferării, diferențierii sau viabilității celulelor maligne sau asupra celulelor imunocompetente ale gazdei, modificînd astfel răspunsul organismului față de tumoră. Aceste materiale implică următoarele mecanisme de acțiune:

- Stimularea răspunsului antitumoral prin creșterea numărului de celule efectoare sau prin producerea unuia sau mai multor mediatori;
- Alterarea celulelor tumorale în scopul ridicării imunogenității și ridicării susceptibilității lor la reacția imună;
- Inducerea toleranței organismului la citotoxice sau radioterapie, astfel crescînd capacitatea gazdei de a tolera leziunile produse de tratamentele oncologice toxice;

Premisa de bază a imunoterapiei cancerului este de a stimula sistemul imun în scopul tratării sau prevenirii cancerului. Datele științifice obținute pînă în prezent denotă că tulburările funcției sistemului imun joacă un rol important în progresia cancerului. Incidența cancerului la persoanele supuse tratamentului imunosupresiv este de 100 de ori mai mare decît la persoanele cu funcția imună normală. Limfoamele, cancerul de piele și de col uterin sunt doar cîteva tipuri de cancer care au fost asociate cu imunosupresia. Pacienții cu transplant de rinichi au prezentat o incidență de 5 ori mai mare a cancerului, comparativ cu populația normală, aceasta datorîndu-se imunosupresiei timp îndelungat. Totodată, activitatea antitumorală înaltă a sistemului imun a fost sugerată în cazul regresiei spontane a cancerului (10).

Chiar dacă nu s-a elucidat definitiv rolul sistemului imun în apariția și regresia cancerului, se știe că tumorile sunt imunogenetice. Cancerul este cauzat de o varietate de defecte genetice ce afectează genele care codifică proteinele implicate în creșterea celulelor. Componentele sistemului imun nu recunosc genele defecte, ci proteinele anormale specifice celulelor tumorale codificate de aceste gene. Cunoscînd structura unor antigene tumorale, s-ar putea realiza stimularea sistemului imun în scopul tratării cancerului.

Strategia tratamentului biologic al cancerului implică utilizarea:

- MRB;
- Vaccinurilor antitumorale;
- Anticorpilor monoclonali;
- Terapiei genetice;
- Retinoizilor.

Modificatorii raspunsului biologic (MRB)

MRB sunt agenții care modifică raportul tumoră-gazdă prin reglarea răspunsului gazdei față de tumoră cu efecte terapeutice consecutive.

Originea MRB:

- Proteine naturale care pot fi produse de sistemul imun al gazdei, cu sau fără acțiune imunomodulatorie, dar cu potențial terapeutic: interferonul, interleukinele, factorii de stimulare a coloniilor, factorul de necroză tumorală, limfotoxina, citolizina, etc.;

- Compuși chimici sintetici cu proprietăți imunoregulatorie care includ, dar nu se limitează la molecule aromatice, alifatic, heterociclice, pirimidone;
- Polipeptide cu greutate moleculară mică: bestatin, FK-565, therafectin, muramil dipeptid, HP-5, compuși timopoetici;
- Produși naturali parțial caracterizați: extracte purificate sau supernatante, cu acțiune imunomodulatorie, dar fără individualizarea structurii eficiente.

Tabelul 1

Caracteristica comparativă a modificatorilor răspunsului biologic și citostaticelor

Caracteristici	MRB	Citostatice
Doza	Doza maxim tolerată (DMT)	Doza imunomodulatorie optimă (doza minimă care produce o creștere semnificativă a activității celulelor efectoare, inferioară DMT)
Reacții adverse	Sindromul pseudogripal (febră, astenie, cefalee, hipotensiune, mialgii); sindromul de permeabilitate capilară cu retenție lichidiană (edem, hipovolemie, creștere în greutate, insuficiență renală, semne neurologice)	Alopecie, manifestări dispeptice, hemoragii, risc crescut de infecții, manifestări hematologice (anemie, trombocitopenie, leucopenie)

Citokinele

Citokinele sînt proteine sau glicoproteine secretate de celulele imune, care reglează activitatea celulelor NK, macrofagelor, neutrofilelor, limfocitelor T și B.

Interferonul α – include o familie de proteine, codificate de genele cromozomului 9. În funcție de celula de origine, se descriu 3 clase de interferon – IFN α produs de leucocite, IFN β produs de fibroblaști și T-IFN γ produs de limfocite. Acțiunile biologice ale interferonului α sînt:

- Acțiune imunomodulatorie:
 - Activarea celulelor NK și CTL;
 - Inducerea antigenelor CMH clasa I;
- Activitate antivirală
- Activitate antiproliferativă:
 - Inhibiția angiogenezei;
 - Inducția diferențierii;
 - Interacțiunea cu alte citokine;
 - Creșterea expresiei unor antigene de suprafață, inclusiv antigene asociate tumorilor;
 - Acțiunea citotoxică directă.

Interferonul este utilizat în scopul tratării leucemiei mieloidă cronică, leucemiei cu celule păroase, mielomului multiplu, limfoamelor T cutanate, sarcomului Kaposi la bolnavii cu SIDA, melanoamelor, carcinomului renal, carcinoidului intestinal. Este indicată asocierea lui cu alte MRB. Răspunsul variază între 10 și 24 %.

Interleukina 2 – este produsă de limfocitele TCD₄ activate. Unele clone de limfocite TCD₈ pot produce cantități mici de IL-2. IL-2 posedă următoarele proprietăți biologice :

- Activează și stimulează proliferarea limfocitelor T, B și a celulelor NK;
- Stimulează activitatea citotoxică a celulelor T și NK;
- Induce secreția IFNγ, TNF, factorilor de creștere a limfocitelor;
- Induce secreția de anticorpi de către limfocitele B;
- Crește citotoxicitatea monocitelor.

Tratamentul cu interleukine poate avea următoarele efecte adverse grave: hepatotoxicitate, renotoxicitate, edem pulmonar, efecte nocive asupra măduvei hematopoetice, manifestări cutanate, artralgii, tiroidite (1), însă un număr substanțial de pacienți cu cancer renal au trăit un an după tratament, iar pacienții cu melanom au supraviețuit 5-15 ani.

IL-2 se utilizează sub forma imunoterapiei cu celule adoptive: LAK(Lymphokine Activated Killer), LANAK(Lymphokine Activated Natural Killer) și TIL(Tumor infiltrating Lymphocytes)

Celulele LAK sunt limfocite izolate din sângele periferic după o perfuzie prealabilă cu IL-2. Celulele LANAK sunt o populație selecționată de celule NK obținută prin tehnici sofisticate de purificare (2). Celulele TIL sunt obținute prin digestia enzimatică a unor fragmente de tumoră, limfocitele obținute fiind amplificate în cultură pură timp de mai multe săptămâni, după care sînt reinjectate bolnavului. Deoarece au fost recoltate din fragmentul tumoral, aceste limfocite sunt sensibilizate și capabile să recunoască antigenul tumoral (3).

Factorul de necroză tumorală(TNF) – are un puternic efect citotoxic și citostatic asupra unei mari varietăți de tumori, dar aplicarea lui clinică este limitată din cauza toxicității generale (sindromul răspunsului inflamator sistemic, datorită acțiunii TNF asupra celulelor endoteliale și activării polimorfonuclearelor) (4). Este utilizat în scopul tratamentului melanoamelor (96% răspunsuri complete) și sarcoamelor părților moi ale membrului (50% răspunsuri complete).

Interleukina-4 – moleculă polipeptidică, cu puține efecte toxice. Are următoarele efecte:

- Stimulează proliferarea limfocitelor B;
- Stimulează proliferarea CTL;
- Activează fibroblaștii, neutrofilele, celulele sușe hematopoetice;
- Inhibă secreția IL-1 și IL-6 a macrofagelor, care sînt implicate în creșterea unui număr mare de tumori (5).

Factorii hematopoetici de stimulare a coloniilor (CSF) – cresc producerea de granulocite, megacariocite, eritrocite. Sunt utilizați în scopul combaterii neutropeniei în timpul chimioterapiei, transplantului de celule stem hematopoetice și ca monoterapie în melanom. GM-CSF stimulează funcția granulocitelor și monocitelor: fagocitoza, producerea produșilor reactivi oxidativi, citokinelor, sinteza proteinelor de adeziune celulară și inhibă migrarea macrofagelor, implicîndu-se astfel în imunitatea antitumorală. De asemenea, CSF stimulează celulele dendritice, care la rîndul lor prezintă antigenul celulelor T citotoxice CD8+. Astfel, injectarea GM-CSF este urmată de stimularea celulelor dendritice, care după ce sînt recoltate prin leucofereză și cultivate cu limfocite T autologe și celule tumorale generează limfocite T citotoxice cu specificitate pentru tumora respectivă (6).

Vaccinurile antitumorale

Vaccinurile sînt considerate o formă specifică de imunoterapie, deoarece stimulează un răspuns imun care detectează direct antigenele tumorale. Descoperirea diverselor antigene tumorale și răspunsul imun ce-l provoacă, a făcut posibil progresul tratamentului cancerului cu vaccinuri.

Peptide, vectori virali și autovaccinuri

Vaccinurile ce constau din peptide sau proteine sunt administrate în complex cu un adjuvant, așa ca componentele membranelor bacteriene, astfel inducînd un răspuns inflamator sau GM-CSF. Monocitele, neutrofilele, eozinofilele și T limfocitele sînt sechestrate în focarul inflamator, celulele dendritice captează proteinele și peptidele, le procesează și le prezintă pe membrana celulară ca peptide capabile să lege moleculele CMH, astfel stimulînd T limfocitele care au receptori pentru aceste peptide.

Vaccinurile pe bază de celule tumorale sunt obținute prin biopsie de la bolnav, după care sunt modificate în scopul ridicării imunogenității lor. Celulele tumorale sînt infectate cu viruși, astfel încît proteinele virale sunt exprimate pe suprafața lor și li se transferă gene care codifică IL-2 și GM-CSF. Pentru a le stopa proliferarea, celulele sînt iradiate, după care sunt injectate aceluiași pacient. Astfel, celulele tumorale injectate sunt supuse apoptozei sau sînt distruse în reacția inflamatorie, iar antigenele lor sînt procesate de către celulele dendritice și prezentate T limfocitelor.

Vaccinurile din vectori virali se administrează sub formă de plasmide care codifică antigenele tumorale. Aceste vaccinuri sunt foarte imunogenice, deci pot fi administrate într-o

priză sau două, deoarece după prima administrare titrul anticorpilor neutralizanți în sângele pacienților crește considerabil.

Vaccinuri din celule dendritice

Celulele dendritice(CD) sînt celule prezentatoare de antigen prezente în diferite arii ale corpului. Ele sînt izolate din sângele periferic. Celulele CD34+ din măduva osoasă sau sângele periferic pot fi stimulate să genereze celule dendritice cu ajutorul unui cocktail de citokine. Monocitele din sângele periferic, fiind cultivate într-un mediu ce conține GM-CSF și IL-4 sau GM-CSF și IL-13, de asemenea pot genera celule dendritice. Este important ca celulele dendritice să fie mature, fiindcă doar în așa condiții pot produce IL-2 implicată în activarea celulelor NK și T citotoxice în scopul distrugerii celulelor tumorale. Sinteza IL-12 este un indicator al maturității funcționale a acestor celule. Celulele dendritice pot fi administrate intradermal, subcutanat sau intralimfatic.

Tratamentul cancerului cu celule dendritice este sigur, fără efecte adverse. Este utilizat în scopul tratării melanomului, cancerului de prostată și limfomului. Totuși, răspunsul clinic este complet la un număr mic de pacienți, deci nu este cea mai eficientă metodă de tratament.

Anticorprii monoclonali

Anticorprii monoclonali sînt utilizați în scopul diagnosticării, monitorizării și tratamentului cancerului. Eficacitatea anticorpilor monoclonali se realizează atît prin efecte directe cît și indirecte. Efectele directe ale anticorpilor monoclonali sînt:

- Induc apoptoza celulelor tumorale;
- Blochează receptorii factorilor de creștere, micșorînd proliferarea celulelor tumorale.

Efectele indirecte sînt:

- Mobilizează monocitele și macrofagele (citotoxicitate celulară anticorp dependentă) – fragmentul Fc al Ac monoclonali interacționează cu receptorii complementari de pe macrofage, monocite, NK, aceste celule fagocitînd și distrugînd celulele tumorale;
- Activarea complementului (citotoxicitate complement dependentă).

Anticorprii monoclonali pot fi folosiți și ca purtători ai unor molecule toxice (toxina difterică, imunotoxică, radioizotopi) care datorită mării lor specificități au posibilitatea să distrugă selectiv celulele tumorale (7).

Anticorprii monoclonali sînt utilizați în scopul tratării leucemiilor B celulare, cancerului de colon și de rect. Utilizarea lor poate avea și efecte adverse: febră, aritmii.

Există o serie de restricții în tratamentul cu Ac monoclonali. Distribuția antigenelor celulelor maligne este heterogenă, astfel încît unele celule pot exprima antigenele tumorale, altele - nu. Densitatea antigenelor de asemenea variază, astfel încît tratamentul cu Ac monoclonali este inefectiv. Vascularizarea tumorii nu este întotdeauna optimă. Presiunea interstițială crescută în zona tumorii poate preveni legarea pasivă a anticorpilor monoclonali. Deoarece anticorprii monoclonali sunt obținuți din celulele șoarecilor, există posibilitatea răspunsului imun contra acestora, ceea ce descrește eficacitatea tratamentului și exclude posibilitatea utilizării lor repetate. O soluție de evitare a acestui fenomen a fost crearea unor anticorpi himerici la care situsul de recunoaștere este de natură murină, iar regiunile constante de natură umană. De asemenea, este posibilă imunitatea încrucișată cu antigenele tisulare normale.

Terapia genetică

Posibilitățile terapiei genetice pot fi diferențiate în două grupuri:

1. Modificarea genetică a celulelor imunocompetente – în celulele TIL se inserează genele TNF și IL-2, după care sînt reinjectate. Primele rezultate în melanom și carcinom renal au fost impresionante (8).

2. Modificarea genetică a celulelor tumorale – se realizează prin inserarea unor gene sinucigașe, cum ar fi timidin kinaza virusului herpes simplex, care are proprietatea de a transforma compusul ganciclovir într-un metabolit foarte toxic. După transferul genei în celulele tumorale, se administrează ganciclovir, care după metabolizare va omorî celulele transfectate. O altă metodă este introducerea genelor care codifică citokine (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, TNF, IFN γ , GM-CSF). Aceste gene sînt introduse în celulele tumorale prin intermediul vectorilor biologici

sau fizici și după iradierea lor sînt reinjectate pacienților. Altă cale este inhibarea oncogenelor utilizînd plasmide, oligonucleotide sau vectori retrovirali, care vor produce un ARN antisens, ce se va transcrie pe matricea ADN și va împiedica transcripția oncogenelor.

Retinoizii

Reprezentății acestei clase farmacologice sînt vitamina A, acidul trans-retinoic, 13 cis-retinoic. Efectele favorabile ale retinoizilor în tumori sînt:

- Inducerea diferențierii celulare în leucemii acute mieloide, neuroblastom, teratocarcinom, melanom, rabdomiosarcom, unde există un blocaj al procesului de diferențiere;
- Prin inducerea sintezei de TGF- β produc inhibiția creșterii și diferențierii celulelor de adenocarcinom (plămîn, sîn, prostată, endometru, colon), carcinoame pavimentoase (plămîn, vulvă), limfoame cutanate;
- Inducerea fenomenului de apoptoză;
- Stimularea producerii de anticorpi, a răspunsului imun celular mediat, creșterea nivelului de celule TIL, stimularea activității fagocitare a macrofagelor, expresiei receptorilor pentru IL-2, creșterea numărului limfocitelor Th și celulelor NK (9).

Tabelul 2

Tratamentul biologic al diferitor tumori

<u>Tumoarea</u>	<u>Metodă de tratament</u>
Leucemia mieloidă cronică	Transplant de măduvă osoasă IFN α (87% supraviețuiri la 5 ani)
Mielomul multiplu	IFN α (53% supraviețuiri la 4 ani)
Limfomul non Hodkin	IFN α
Anemia acută promielocitară	Acidul transretinoic IFN α
Sindroamele mielodisplazice	G-CSF Acid transretinoic
Melanomul malign	IFN α (25%) IL-2
Carcinomul renal	IFN α și IL-2 (15%)
Carcinoamele digestive	IFN α
Carcinoamele pavimentoase spinocelulare	IFN α retinoizi

Concluzii

Utilizarea diverselor metode de tratament biologic a cancerului reprezintă o posibilitate de ridicare a calității vieții pacienților oncologici. Deoarece anticorpii monoclonali, citokinele și vaccinurile și-au demonstrat individual eficacitatea, se pune problema elaborării celor mai bune strategii de combinare a acestora în scopul combaterii cancerului. Cele mai bune rezultate sînt obținute în urma combinării vaccinurilor cu o varietate de antigene sau anticorpi. Combinațiile imunoterapiei specifice și nespecifice este o altă potențială strategie. Efectele metodelor de tratare a cancerului enumerate mai sus în combinație cu cele tradiționale (radioterapia, chimioterapia), poate avea rezultate remarcabile.

Bibliografie

1. Tursz T.: L'interleukine2: place actuelle et avenir en cancerologie, Presse Med: 20,6:241-242, 1991
2. Triebel T., Hercend: L'interleukine 2 en cancerologie, Rev.Prat 8:722-727, 1991
3. Dietrich Py., Farace F., Caignard A. Și col. : L'immunotherapie anticancereuse: bases immunologiques, realite et espoirs, Bull Cancer 80, 584-600, 1993
4. Schreiber H., Gressler V.H., Teng M.N. și col.: Cytokines as efectors in tumor immunity, Immunology and Allergy Clinics of N. America, 10; 4:747-763, 1990

5. Rybak M.E.: Interleukine 4: premiers essais de phase I, Actualities therapeutiques Jama H., Mars 1993: 6-8
6. Lenoble M.: Du neutrophile a la cellule dendritique, Actualites therapeutiques, Jama H., Mars 1993: 9
7. Hall. W.A., Fodstad Q: Immunotoxins and central system neoplasia, J. Neurosurg.76: 1-12,1992
8. Rosenberg S.A.: Immunotherapy and gene therapy of ancer, Cancer Res. 51:5074s-5079s, 1991
9. Trayner I.D., Farzaneh F.: Retinoid receptors and acute promyelocytic leukaemia, Eur.J.Cancer 294,14:2054, 1993
10. Berkow R, Beers MH. Cancer and the immune system. In: The Merck Manual of Medical Information. Whitehouse Station, NJ; Merck Research Laboratories. 1997: 792-794.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ СТАРЕНИЯ

Яна Павловски, Дана Павловски

(Научный руководитель – Элеонора Борш, доцент)

Кафедра Патофизиологии и клинической патофизиологии

Summary

Molecular and Physiological Mechanisms of Aging

The analysis of basic conceptions of the origin of aging were presented in the article. There were exposed contemporary data about molecular, cellular and physiological mechanisms of aging, including the role of DNA damage and repair, of the telomere and telomerase, of the system of the growth hormone – insulin-like growth factor-1 and the development of the age-associated pathologies.

Rezumat

Mecanisme moleculare și fiziologice de îmbătrânire

În articolul dat sunt prezentate concepții contemporane referitor la originea îmbătrânirii. Accentul se pune pe elucidarea mecanismelor moleculare, celulare și fiziologice, care relevă îndeosebi rolul leziunilor, reparației ADN-ului, a telomerilor și telomerazelor, precum și al sistemului format din hormonul creșterii și factorul de creștere insulin-like I în procesul îmbătrânirii și dezvoltării patologiilor asociate cu vârsta.

Изучение механизмов старения, продление и улучшение качества жизни является актуальной проблемой современной медицины. Старение — процесс постепенного угасания основных функций организма, в том числе регенерационных и репродуктивных, вследствие чего организм становится менее приспособленным к условиям окружающей среды, что делает неизбежной смерть. Различают физиологическое и патологическое старение.

Молекулярные механизмы старения

Регуляция экспрессии генов коренным образом влияет на старение и старческие изменения. Наряду с факторами, вызывающими изменения генетического кода, существуют факторы, которые влияют на экспрессию генов и, таким образом, могут играть роль в старении.

Одним из таких факторов является *метилование ДНК* (Catania, Fairweather, 1991; Richardson, 2003). До 5% всех остатков цитозина в ДНК млекопитающих метилировано по 5' позиции с образованием 5-метилцитозина (5мЦ). Метилование происходит в обеих нитях ДНК симметрично, и остатки 5мЦ всегда фланкируются остатками гуанина со стороны 3'-конца. Метилированные остатки цитозина выполняют различные функции, но