

# Nádorová cytogenetika

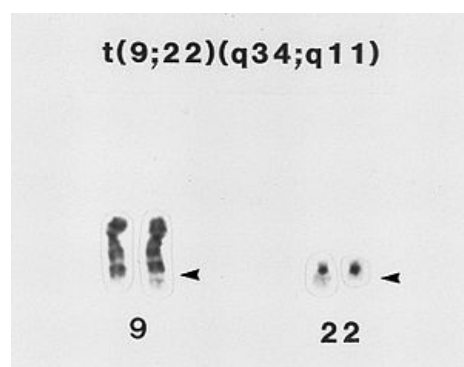
## Úvod do nádorové cytogenetiky

V nádorových buňkách nacházíme četné chromozomální změny. Mnohé z těchto změn jsou sekundární, vzniklé v důsledku **genomové nestability** v nádorové buňce, ale některé přestavby, které mění pozici protoonkogenů, nebo změny, které vyřazují z funkce alelu tumor supresorového genu jsou primární změnou a přímou příčinou maligního procesu. Chromozomální abnormality, které u nádorů nacházíme, jsou **změny v počtu** chromozomů, **translokace**, nebo jiné přestavby, **amplifikace** a **delece**. Tyto abnormality ovlivňují geny, které jsou zodpovědné za regulaci buněčného dělení, přičemž ztráty genetického materiálu vedou ke ztrátě tumor supresorových genů, zisky genetického materiálu vedou k nadpočetným kopiím onkogenů.

## Jednotlivé abnormality

### Translokace

Relativně časté jsou u nádorových onemocnění přestavby (nejčastěji **translokace**) se zlomy uvnitř intronů genů ležících na různých chromozomech, které pak vedou ke vzniku **fuzovaných genů**, produkujících abnormalní – **chimerický protein** se zvýšenou aktivitou (tyrozinkinázová aktivita nebo funkce transkripčního faktoru). Takovéto přestavby jsou popisovány u četných hematopoetických malignit, ale i u solidních nádorů. Příkladem takovéto malignity je **chronická myeloidní leukemie (CML)**. Cytogenetická abnormalita, pozorovaná u tohoto onemocnění (Filadelfský chromozom-Ph<sup>1</sup>), je důsledkem balancované reciproké translokace mezi chromozomy 9 a 22, při které je protoonkogen **abl** (tyrozinkináza) přesunut z normální pozice na chromozomu 9 na chromozom 22 do místa zlomu v genu **bcr**. Fuzovaný gen (**bcr/abl**) pak produkuje **chimerický protein** se zvýšenou tyrozinkinázovou aktivitou. Různá místa zlomů v oblasti bcr a alternativní chimérické proteiny se pak vyskytují u chronické myeloidní leukemie a akutní lymfoblastické leukemie.



Philadelfský chromozom: t(9;22)(q34;q11)

Jiné translokace přesouvají protoonkogen do sousedství genů, které kodují těžké nebo lehké řetězce **imunoglobulinů** nebo do sousedství genů pro receptory T lymfocytů. Zde se dostává gen pod jinou kontrolní **oblast vysoce transkripčně aktivní** a v této nové pozici je gen nadměrně transkribován, vytváří se normální protein, ale v nadměrném množství. Příkladem takovéto translokace je **Burkittův lymfom**, u kterého je protoonkogen **myc** translokován z normální pozice na chromozomu 8 (8q24) do pozice distálního lokusu pro těžký řetězec imunoglobulinu na chromozomu 14 (14q32) v důsledku balancované translokace. Translokace pravděpodobně vede k přemístění genu pod působnost enhanceru nebo jiné transkripci aktivující sekvence imunoglobulinových genů. Méně často translokace zahrnují tento gen a geny pro lehké řetězce imunoglobulinů na chromozomu 2 nebo 22.

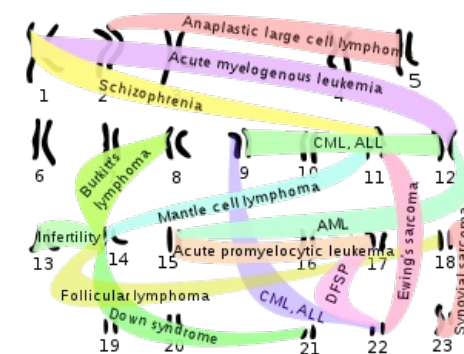


Schéma různých chromozomálních translokací a jejich vztahu k vybraným chorobám

Takovýto mechanismus se obvykle týká buněk, ve kterých genom prodělává **somatickou rekombinaci**. V případě translokací protoonkogenů do sousedství imunoglobulinových genů se předpokládá, že místa somatické **rekombinace V(D)J segmentů** jsou predisponujícím místem pro přestavbu. Ale místa zlomů mohou být i náhodná a přestavba může dávat buňce selektivní výhodu. U translokace 9/22 se zase uvádí blízká poloha chromozomů v interfázi.

### Amplifikace

**Amplifikace** (zmnožení) chromozomálních částí se manifestuje jako „double minutes“ – malé cirkulární útvary obsahující kopie onkogenů a vyskytující se v různém počtu v nádorových buňkách. Někdy jsou amplifikované kopie onkogenů tandemně integrované do chromozomu, pak se barví homogenně i na pruhovaném chromozomu a nazývají se **HSR** (homogenously staining regions – homogenně se barvící oblasti). Amplifikované kopie onkogenů mutovány nejsou, vytváří normální protein, ale v buňce je v důsledku amplifikace nadměrné množství proteinu.

### Delece

Další chromozomální změnou, která má přímou souvislost se vznikem nádorů je delece oblasti chromozomu, kde leží **tumor supresorový gen** (např. u retinoblastomu – RB1 gen na chromozomu 13q14). Zde je delece jedním ze dvou stupňů, kterými je tumor supresorový gen vyřazen ze své funkce (viz **Knudsonova dvouzášahová hypotéza** inaktivace tumor supresorových genů).

# Syndromy se zvýšenou lomivostí chromozomů a další onemocnění spojená se zvýšeným rizikem nádorů

V souvislosti s chromozomálními změnami u nádorů nutno zmínit další situace jako jsou autozomálně recesivní **syndromy spojené se zvýšenou lomivostí chromozomů**, způsobené **poruchou reparační**, kde postižení mají ve svých buňkách výrazně zvýšené procento buněk se získanými aberacemi, jako důsledek zvýšené citlivosti na mutagenní poškození a neschopnosti toto poškození reparovat, a proto mají také vysoké riziko vzniku nádorů. Také některé syndromy spojené s imprintingem, jako je Beckwithův-Wiedemannův syndrom s deregulací imprintované oblasti IGF2 a H19, kde chromozomální aberace vedoucí k duplikaci otcovské IGF2 alely na otcovském chromozomu 11 nebo delece či translokace mateřské alely H19 vedoucí k následné aktivaci mateřské alely IGF2 má své důsledky ve zvýšeném riziku nádorů. I pacienti s Downovým syndromem (trizomie 21) mají zvýšené riziko nádorového onemocnění, neboť jejich trizomické buňky jsou zvýšeně senzitivní na působení zevních mutagenů. Souvislost chromozomálních abnormalit s nádory je tedy značně **různorodá**.

## Klinický význam

Studium chromozomálních změn u nádorů přispělo k pochopení mechanismů vzniku nádorů. Pro pacienta a lékaře pak přináší důležité informace prognostické (určité chromozomální abnormality znamenají dobrou, jiné špatnou **prognózu**) a umožňují zvolit odpovídající způsob **terapie** (některé změny provázejí zhoršení klinického stavu a mnohdy dokonce předcházejí toto zhoršení). Cytogenetické vyšetření je tedy u mnoha nádorových onemocnění velkým přínosem pro léčbu pacienta.

## Odkazy

### Související články

- Charakteristika nádorově transformovaných buněk
- Chromozomální aberace v etiologii neoplázií
- Strukturní chromozomální aberace

### Použitá literatura

- THOMPSON, James Scott, Margaret Wilson THOMPSON a Robert L NUSSBAUM, et al. *Klinická genetika: Thompson & Thompson*. 6. vydání. Praha : Triton, 2004. 426 s. ISBN 80-7254-475-6.
- NUSSBAUM, R., R. R. MCINNES a H. F WILLARD. *Thompson & Thompson: Genetics in Medicine*. 7. vydání. Saunders, 2007. 600 s. ISBN 1416030808.
- HURET, J. L, et al. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. [cit. 2010]. <<http://atlasgeneticsoncology.org/>>.
- MITELMAN, F., B. JOHANSSON a F. MERTENS, et al. *Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer (2010)* [online]. Poslední revize 2010-05-14, [cit. 2010]. <<https://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>>.