

# Mutátorové geny, stabilita buněčného genomu

## Mutátorové geny

Geny DNA repairu kontrolují stabilitu buněčného genomu. Jsou odpovědné za reparaci poškození (opravy chyb) DNA.

- Mutace nebo inaktivace těchto genů vedou k hromadění a udržování mutací v buňce a nestabilitě genomu.
- Zvýšená frekvence a kumulace mutací v buňce je jednou z příčin maligní transformace.
- Produkty těchto genů se uplatňují v opravných mechanismech poškozené DNA.
- Mutátorové geny, na rozdíl od onkogenů a tumor supresorových genů, neposkytují buňce schopnost nekontrolované proliferace samy o sobě. Tedy mutace mutátorových genů vede ke zvýšené frekvenci (100–1000 krát) mutovaných onkogenů a tumor supresorových genů

## Geny umožňující excizní opravný proces

Patří sem geny, jejichž produkty zajišťují vystřížení poškozeného úseku DNA (excize). Jejich recesivní mutace způsobuje onemocnění zvané xeroderma pigmentosum a Cockayneův syndrom, což jsou prekancerózy se zvýšenou náchylností ke karcinomům kůže navozeným expozicí na UV-záření

## „Mismatch“ opravné geny - mutace genů pro opravu chybného párování bází (Mismatch Repair geny)

Další skupina mutátorových genů. Kódované proteiny opravují chybné zařazení baze při replikaci DNA (nikoliv však komplementární).

- Projevem mutací těchto genů je instabilita na nukleotidové úrovni, instabilita délky mikrosatelitových lokusů (MIN) – mikrosatelitová instabilita (chybné párování bází vyvolá změny v délce mikrosatelitových sekvencí – jejich prodloužení nebo zkrácení).
- Nestabilita délky mikrosatelitových sekvencí vede k replikačním chybám.
- Mutace mají recesivní charakter.
- Mikrosatelitové sekvence jsou rozmístěny po celém genomu, jejich délka je dědičná. Jsou to repetitivní sekvence dinukleotidů nebo trinukleotidů, v lidském genomu se vyskytuje 50 000–100 000 (CA)<sub>n</sub> repetice.

Zárodečné mutace zejména hMSH2 (human MutS homolog 2), hMLH1, hPMS1 a hPMS2 genů jsou podkladem **hereditárního nepolypózního kolorektálního karcinomu (HNPCC)** – dědění autosomálně dominantně, za familiární výskyt je považováno postižení 3 nebo více členů rodiny s koeficientem příbuznosti 0,5 a s výskytem onemocnění před 50. rokem.

- Familiární výskyt HNPCC provázený pouze nálezem karcinomu tlustého střeva nebo rekta (tzv. Lynchův syndrom I).
- Asi u 30 % HNPCC pacientů vznikají navíc karcinomy v dalších orgánech (endometriu, slinivce, žaludku, močovém traktu). Jedná se o tzv. **Lynchův syndrom II**.
- hMSH2 (chrom. 2p15-p22), hMLH1 (chrom. 3p21.3), hPMS1 (2q31-33) a hPMS2 (chrom. 7p22) geny jsou odpovědné za opravu chybného párování bází (MMR). Jejich mutace predisponují vznik Lynchova syndromu.

Nestabilita mikrosatelitů byla popsána jako charakteristický fenotypový projev ještě u dalších nádorů – karcinomů prsu a plic, nádorů GIT, endometria, u meningiomů. Defekty DNA-opravného mechanismu přispívají k akumulaci genetických defektů, podporují progresi maligně transformovaných buněk.

## Příklady prozkoumaných mutátorových genů

hMSH2	HNPCC, typ 1, nádory ovarií, glioblastomy, T-buněčné lymfomy
hMSH6	HNPCC, typ 5, nádory ovarií, karcinom endometria
hMLH1	HNPCC, typ 2, Turcottův syndrom provázený výskytem glioblastomů a leukémií
hPMS1	protein kódovaný tímto genem tvoří heterodimery s proteinem kódovaným genem hMLH1, byl detekován v mutované formě v některých HNPCC
hPMS2	HNPCC, typ 4, Turcottův syndrom provázený výskytem glioblastomů

**Turcottův syndrom** je klinicky charakterizován jako koinkidence hereditárního výskytu primárních nádorů tlustého střeva (FAP nebo HNPCC) s nádory centrálního nervového systému, případně s leukémií

• **defekty DNA-opravného mechanismu** přispívají k akumulaci genetických defektů, podporují **progresi** maligně transformovaných buněk

## Odkazy

## Související články

- Mutace
- Tumor supresorové geny
- Onkogeny
- Chromozomové aberace v etiologii neoplázií

## **Zdroj**

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11.02.2010]. <<http://www.stefajir.cz>>.