

# Syndromy chromozomální nestability

Onemocnění spojená s poruchou reparace, častěji nazývaná **syndromy chromozomální nestability** nebo **syndromy spojené se zvýšenou lomivostí chromozomů** vykazují některé společné rysy. Jedná se o autozomálně recesivní syndromy spojené se zvýšenou citlivostí na UV ozáření i na další mutageny. Často jsou spojeny s **hyper nebo hypopigmentací, malým vzrůstem** a s **defektem imunity**. S vysokou citlivostí pacientů na mutageny souvisí zvýšená hladina **chromatidových i chromozomových zlomů** a chromozomových výměn v jejich buňkách. U některých onemocnění jsou tyto změny specifické (např. zvýšená hladina sesterských chromatidových výměn a výměn mezi homologními chromozomy u Bloomova syndromu, specifické zlomy na chromozomech 7 a 14 u ataxia telangiectasia a u Nijmegen breakage syndromu). Hladina získaných chromozomálních aberací je zvýšená spontánně, nebo jsou buňky pacientů zvýšeně senzitivní na *in vitro* indukci aberací mutageny. Protože se jedná o poruchu reparace, nebo replikace, pacienti mají **mnohonásobně zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění**.

Lomivé syndromy - syndromy chromozomální nestability				
Název/zkratka	Klinické projevy	Cytogenetické nálezy; zvýšená hladina	Porucha	Geny
<b>Ataxia telangiectasia</b> (Luis-Bar sy; AT)	Cerebelární ataxie, teleangiectázie, růstová retardace, hypogonadism, kombinovaný imunodefekt, predispozice k malignitám	zlomy chromozomů a výměny zvl. chromozomy 7, 14, ev. 2 a 22 (oblasti imunoglobulinových genů a genů pro receptory T lymfocytů)	Defekt rozpoznání signálu k reparaci (dvouvláknových DNA zlomů=DSB)	ATM
<b>Bloomův syndrom</b> (BS)	Trpaslictví, hyperpigmentace, motýlovitá vyrážka na obličeji, imunodefekt, predispozice k nádorům	zlomy chromozomů, výměny mezi homologními chromozomy, sesterské chromatidové výměny (SCE)	DNA helikáza - replikace a reparace DSB	BLM
<b>Fanconiho anémie</b> (FA)	Růstová retardace, pancytopenie, skeletální abnormality, snědá kůže, není imunodefekt, predispozice ke vzniku leukémií aj. malignit	Zlomy chromozomů a výměny	Exizní reparace, reparace UV poškození	<b>Heterogenní:</b> <i>7 komplementačních skupin (A-G) geny:</i> FANCA, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCG <i>nelokalizovány geny:</i> FANCB, FANCD1
<b>Xeroderma pigmentosum</b> (XP)	Extrémní citlivost na oslunění, změny na kůži, neurologické dysfunkce, mentální retardace, predispozice k nádorům zvl. kůže	Spontánní hladina nezvýšena, zlomy chromozomů, sesterské chromatidové výměny po indukci (zvl. UVzáření)	Nukleotidový excizní repair (NER) kromě XPV formy - DNA polymeráza H	<b>Heterogenní:</b> <i>7 komplementačních skupin (A-G) + variantní forma geny:</i> XPA, XPB (ERCC3), XPC, XPD (ERCC2), XPE, XPF (ERCC4), XPG (ERCC5), XPV (Pol eta)
<b>Nijmegen breakage syndrome</b> (NBS)	Růstová, ev. mentální retardace, mikrocefalie, dysmorfie, imunodefekt, predispozice zvl. k lymfoidním malignitám	Zlomy a výměny, zvl. chromozomů 7, 14 ( <i>oblasti imunoglobulinových genů a genů pro receptory T lymfocytů</i> )	Oprava dvouvláknových zlomů DNA	NBS1 - nibrin

Cytogenetický efekt (zvýšená chromozomální nestabilita) a zvýšené riziko nádorů vykazují i **syndromy spojené s předčasným stárnutím** jako **Wernerův syndrom** (katarkta, subkutánní kalcifikace, změny na kůži, předčasné šedivění, předčasná arterioskleróza - **gen WRN** - DNA helikáza/exonukleáza RECQL2) a **Cockaynův syndrom** (trpasličí vzrůst, mentální retardace, hluchota, předčasná senilita - geny CSA (ERCC8), CSB (ERCC6)), u pacientů exprimujících též symptomy **xeroderma pigmentosum** (XP/CS) geny XPB (ERCC3), XPD (ERCC2), XPG (ERCC5).

## Odkazy

## Související články

- Chromozomální abnormality
- Mutace a Mutageneze
- Reparační DNA
- Ataxia telangiectasia
- Bloomův syndrom
- Fanconiho anémie

## **Použitá literatura**

- HURET, J. L, et al. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* [online]. [cit. 2010]. <<http://atlasgeneticsoncology.org/>>.