

# Chromozomové aberace v etiologii neoplázií

Chromozomovými aberacemi rozumíme zejména odchylky chromozomů ve smyslu jejich narušení. Zjišťují se při cytogenetickém vyšetření. Kromě chromozomových změn při neopláziích se aberace prokazují také u některých vrozených chorob. K detailním poznatkům o chromozomových změnách při rakovině vedlo zavedení podrobnějších pruhovacích technik. Maligní buňky většiny nádorů mají chromozomové změny, mnohé z nich jsou stálé. Typické jsou **delece**, **vyvážené translokace** (bývá postižen jeden chromozom pravidelně, i místo zlomu na tomto chromozomu je stálé, ale další zúčastněný chromozom může být vždy jiný) a méně časté **trizomie** některých chromozomů.

 Podrobnější informace naleznete na stránce chromozomové aberace.

## Stálé změny diagnostikované při lidských nádorech

### Chronická myeloidní leukemie

Reciproká translokace mezi chromozomem 22 a 9 – **t(9;22)(q34;q11)** se vyskytuje asi v 95 % **chronické myeloidní leukémie** dospělých. Tato aberace se nazývá **Philadelphský chromozom** (dle místa objevu).

 Podrobnější informace naleznete na stránce Chronická myeloidní leukemie.

### Burkittův lymfom

Nádorově transformované B-lymfocyty jsou odstraňovány imunologickými mechanismy za rozhodující účasti T buněk. T-lymfocyty na jejich povrchu rozpoznávají virem indukované TSTA *tumor specifické transplantační antigeny* (TSTA) prezentované molekulami MHC. V nepřítomnosti T-buněk nebo při potlačení jejich aktivity dojde k rychlému rozvoji nádorového bujení. Většina pacientů má stabilní **reciprokou translokaci mezi chromozomy 8 a 14** – nejčastěji t(8;14)(q24;q32). Malignita vyskytující se v centrální Africe; typická je osteolytická léze čelisti.

### Retinoblastom

Jde o **embryonální tumor retiny**, který se vyskytuje hereditárně i izolovaně. Při hereditární formě vzniká více nádorů (multifokální vznik), obvykle na obou očích (bilaterální vznik), přičemž je zvýšené riziko i další primární malignity – např. osteosarkom (nádorová multiplicita). Delece na chromozomu 13 v oblasti 13q14 zasahuje gen **Rb1** (OMIM: 180200 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=180200>)). Familirání retinoblastom patří mezi hereditární nádorové syndromy, v rodinách segreguje jako AD znak.

### Karcinom plic

Delece nebo translokace části chromozomu 3, a sice oblasti p14-23.

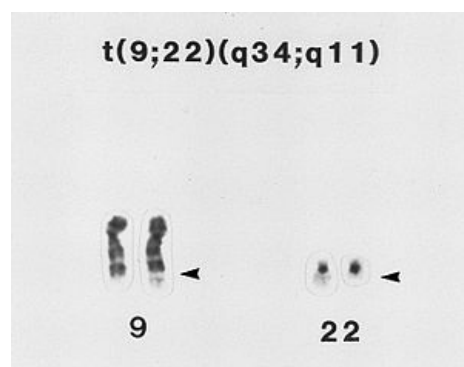
### Asociace Aniridie a Wilmsova tumoru

Delece úseku chromozomu 11, a to v oblasti **11q15**. **Wilmsův tumor** je zhoubný nádor ledviny, který se obvykle projevuje v časném dětském věku nebo dokonce prenatálně. **Aniridie** (chybění duhovky) i Wilmsův tumor se mohou projevit nezávisle na sobě. Mnozí pacienti mají často další malformace, **mentální retardaci**, malformace genitálu a opoždění tělesného vývoje (**WAGR syndrom** - patří mezi mikrodeleční syndromy). U mnohých pacientů s touto asociací je prokazatelná delece úseku 11q a v místě delece je lokalizovaný jeden z onkogenů – tzv. *c-Ha-ras*.

## Sekundární chromozomové změny

V průběhu vývoje neoplázií mohou jejich buňky získat rozdílné chromozomové změny, které však nemusí být náhodné. Např. při chronické myeloidní leukémii se u pacientů v terminálním stadiu choroby objevují nadpočetné Philadelphské chromozomy, trizomie 8 nebo izochromozom dlouhých ramének chromozomu 17, u mužů se ztrácí chromozom Y. Tyto abnormality souvisejí se selekcí a proliferačním zvýhodněním maligních klonů. Změny se často vyskytují i v solidních tumorech, vznikají homogenně se barvící oblasti (HSR – Homogeneously Staining Regions) a acentrické fragmenty; jde nespíš o místa **genové amplifikace**. Znásobení genové dávky může být důležité pro ztrátu kontroly nad růstem nádoru a jeho agresivitou.

## Vztah onkogenů ke chromozomovým aberacím



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

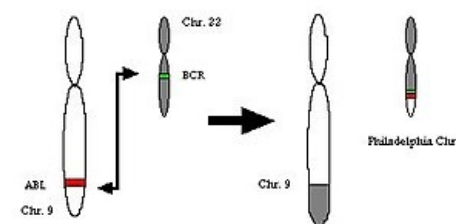


Schéma vzniku Philadelphského chromozomu. Je znázorněn vznik fúzního genu BCR-ABL.

Onkogeny tvoří skupinu mnoha genů. Tyto geny jsou **strukturně a funkčně heterogenní** a mají význam při transformaci buňky na maligní. Vyskytují se v buňce ve formě protoonkogenů a aktivují se buď spojením s retrovirem nebo mutacemi. Názvy onkogenů jsou **zkratky** odvozené z jejich původu – např. ***c-myc*** se původně našel v **B-buňkách ptačího myelocytomu**. Po dobu evoluce byly onkogeny konzervované a předpokládá se, že každý se v lidském genomu nachází alespoň v jedné kopii. Nejznámějším vztahem mezi onkogenem a chromozomovou aberrací je **souvislost *c-myc* s t(8;14)** v případě Burkittova lymfomu. U člověka je *c-myc* lokalizovaný v oblasti proužku 8q24, který je zapojený do **translokace**. Translokace tak dostává gen *c-myc* do blízkosti úseku 14q32 s genem, který kóduje těžký řetězec imunoglobulinů. V některých případech vede translokace až k 20 násobnému **zvýšení transkripce** *c-myc*; v jiných se zase tvoří abnormální genový produkt.

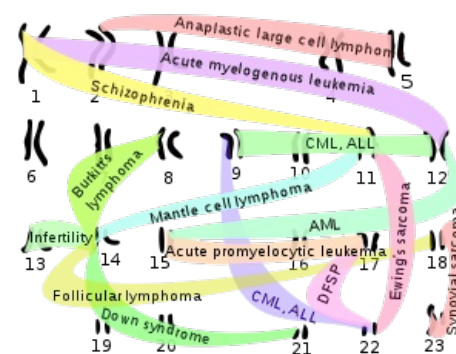


Schéma různých chromozomálních translokací a jejich vztahu k vybraným chorobám

## Odkazy

### Související články

- Chromozomální abnormality
- Strukturní chromozomální aberace
- Numerické chromozomální abnormality
- Nádorová cytogenetika
- Charakteristika nádorově transformovaných buněk
- Onkogeny
- Hereditární nádorové syndromy

### Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 2009]. <<http://www.stefajir.cz>>.