

# Kromosomske aberacije i rak

---

**Stančić, Vedran**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2013**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:917669>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**PRIRODOSLOVNO MATEMATI KI FAKULTET**

**Kromosomske aberacije i rak**

---

**Chromosomal aberrations and cancer**

**Vedran Stanić**

**3. godina preddiplomskog studija biologije**

**Mentor: Prof. dr. sc. Mirjana Pavlica**

Zagreb, 2013. godine

## Sadržaj

1.	Uvod.....	3
2.	Kromosomi.....	3
3.	Rak .....	5
3.1	Op enito o raku .....	5
3.2	Klasifikacija .....	5
4.	Kromosomske aberacije.....	6
4.1	Kromosomska preslagivanja.....	8
4.1.1	Translokacije.....	8
4.1.2	Philidelphia kromosom.....	9
4.1.3	Ewingov sarkom.....	10
4.2	Promjene broja kromosoma-aneuploidija.....	11
4.2.1	Aneuploidia.....	11
4.2.2	Karcinom pluća.....	13
4.2.3	Karcinom prostate.....	13
5.	Zaključci.....	14
6.	Literatura.....	15
7.	Sažetak.....	16
8.	Summary.....	16

# 1. Uvod

Rak je jedna od najčešćih bolesti današnjice i uzrokom je smrti četvrtine ljudske populacije godišnje ([http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_causes\\_of\\_death\\_by\\_rate](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_causes_of_death_by_rate)). Rak čini grupa od gotovo dvjesto različitih bolesti sa svojim svojstvenim uzrocima, simptomima i prognozama preživljavanja. Upravo ta velika raznolikost i kompleksnost predstavlja glavni problem znanstvenicima u otkrivanju novih lijekova i terapija za liječenje ove opake bolesti.

U ovom seminaru ukratko želim ukazati na problematiku raka općenito, s naglaskom na jednu manju skupinu bolesti koju uzrokuju različite aberacije na razini kromosoma. Takve aberacije su česte, te se javljaju kod većine karcinoma u kasnijim stadijima bolesti.

Različite vrste raka s različitim učestalostima utječu na sve dobne skupine, na oba spola, te ostaju jedan od najvećih problema današnjice u liječavanju se ulažu silna sredstva i velika pozornost javnosti i znanosti.

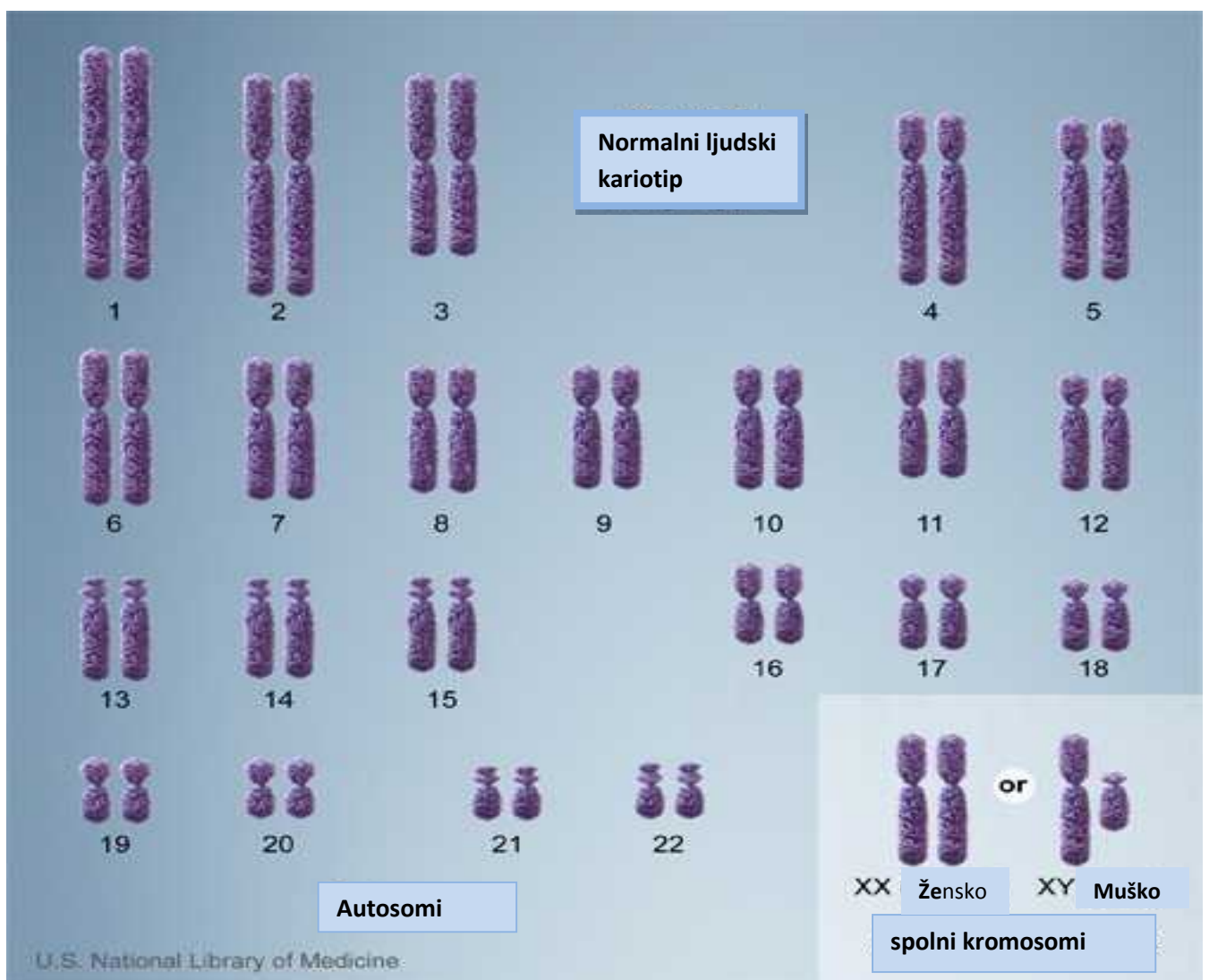
# 2. Kromosomi

Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) je molekula koja kodira genetsku uputu za razvoj i funkcioniranje svih živih bića na zemlji. U prirodi molekula DNK najčešće se nalazi u obliku dvostruke zavojnice koju čine dva dugačka biopolimera sastavljena od manjih jedinica nukleotida. Svaki nukleotid sastoji se od dušikove baze, koje se strukturno dijele na purinske i pirimidinske (adenozin, citozin, gvanin i timin), šećera deoksiriboze i fosfatne skupine. Dva lanca DNK povezana su međusobno vodikovim vezama, purin adenin spojen je sa pirimidinom timinom sa dvije vodikove veze dok purin gvanin sa pirimidinom citozinom povezan je s tri vodikove veze.

Kroz evoluciju u eukariota počinje se pojavljivati sofisticirana struktura od DNK, proteina i RNK zvana kromosom (slika 1). Kromosomi se sastoje od kromatina koji možemo podijeliti na manje kondenzirani i transkripcijski aktivan eukromatin i kondenzirani i transkripcijski najčešće neaktivan heterokromatin. Kromosom se sastoji od jedne dugačke neprekinute molekule DNK no samo manji dio te molekule DNK kodira za određene proteine dok ostatak čine regulatorni elementi i visoko ponavljajuće sekvence te introni, sekvence koje se nalaze unutar gena i izrezuje se nakon transkripcije. Svaki kromosom se posjeduje centromer i dva

kraka varijabilne dužine, prema položaju centromera možemo razlikovati metacentrične, submetacentrične, akrocentrične i telocentrične kromosome (slika 2.). **čovjek** ima 23 para kromosoma ija molekula DNK u svom genomu.

Kariotip je prikaz svih kromosoma metafaze poredanih po veličini, počevši od najvećeg pa do najmanjeg para autosoma (kromosomi 1-22), dok su spolni kromosomi X i Y odvojeni i čine dvadesettri i par (slika 1.).



Slika 1. Normalni kariotip čovjeka s izdvojenim spolnim kromosomima (XX-ženski spol; XY-muški spol)

## 3. Rak

### 3.1 Općenito o raku

Rak je naziv za cijelu skupinu bolesti koju definira nekontrolirani i neograničeni rast stanica. Rak šteti zdravlju pojedinca kada nekontroliranim rastom stanica nastaju nakupine tkiva zvane novotvorine ili tumori, izuzev leukemije koju karakterizira abnormalna diferencijacija krvnih stanica. Tumori mogu rasti i ometati normalnu funkciju svih organskih sustava u organizmu.

Tumori koji ostaju na mjestu nastanka i nemaju jaku proliferaciju i rast smatraju se benignima, te prema tome i manje rizični za zdravlje. Opasniji, maligni tumori, formiraju se kada:

- a) stanice raka dobiju sposobnost kretanja krvlju i limfom, te naseljavanju i uništavaju zdravo tkivo u procesu zvanom invazija,
- b) stanice raka tokom svog rasta potiču u stvaranje novih krvnih žila kako bi se mogle prehraniti i opskrbiti kisikom, proces stvaranja novih krvnih žila zove se angiogeneza.

Kada se tumor proširi na druge dijelove tijela možemo reći i da je metastazirao, a nastalu bolest je teško liječiti.

### 3.2 Klasifikacija

Postoji 5 grupa u klasifikaciji raka:

- a) Tumori epitelnog tkiva - karcinomi. S obzirom da epitelno tkivo prekriva i vanjski dio tijela i unutrašnjost organa, u ovu skupinu ubrajamo najraznovrsnije tumore, kao što su rak pluća, rak grudi, rak crijeva i druge.
- b) Tumori mezenhimskog podrijetla - sarkomi, uključuju različita tkiva kao što su koštano, hrskavično, mišićno, masno i hematopoetsko tkivo.
- c) Tumori koji potječu iz limfnog sustava - limfomi, uključuju limfne čvorove, slezenu i koštanu srž.

- d) Tumori koji potječu iz koštane srži - leukemije
- e) Tumori koji potječu iz žljezdanog tkiva - adenomi, kao npr. štitne žlijezde, hipofize, nadbubrežne žlijezde, jetre, guštera e

## 4. Kromosomske aberacije

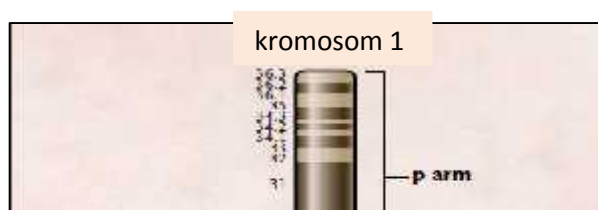
Molekula DNK u ljudskim stanicama podložna je stalnim oštećenjima od strane vanjskih (zračenje, kemijske tvari) i unutrašnjih (slobodni radikali kisika) faktora. Po stani u toku ciklusa prosječno na ljudska stanica pretrpi desetak dvostrukih lomova u molekuli DNK, što uzrokuje mnogobrojne mutacije i kromosomske aberacije

Kromosomske aberacije su do danas pronađene u svim vrstama tumora. Mnoge od njih postale su dobri prognostički markeri za različite hematološke karcinome (u kojima se ponavljaju iste kromosomske aberacije prisutne u 74% slučajeva) i određene tipove solidnih tumora (koji čine 26% slučajeva) (Mridula Nambiar i sur. 2008).

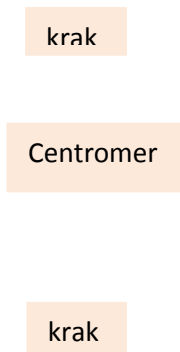
Uzroci koji dovode do kromosomskih aberacija ostaju slabo objašnjeni. Studije različitih vrsta leukemija pokazale su da postoje određeni rizici (primjerice profesionalna izloženost ksenobiotičima ili zračenju), kao i terapije sa citotoksičnim lijekovima koji mogu inducirati kromosomske aberacije (Andre Nussenzweig i sur. 2010). Na primjer, slučajevi mijelodisplastije i sindroma akutne mijeloidne leukemije nakon tretmana s alkilirajućim spojevima su često asocirani s neuravnoteženim abnormalnostima, kao što je primarna delecija ili gubitak kromosoma 5 ili 7 (ili oboje) (Andre Nussenzweig i sur. 2010). Ovakva saznanja postavljaju pitanje, je li defektan popravak DNK ključan prvi korak u onkogenezi (Mridula Nambiar i sur. 2008)?

Kao odgovor na visoku stopu mutacije, ljudske stanice su evoluirale složeni sustav održavanja integriteta genoma i djelotvornog popravka oštećenja DNK. Identificirano je više od sedamdeset gena koji igraju ključnu ulogu u identifikaciji i popravku oštećenja DNK (*MSH2*, *MLH1*), vezivanju nehomolognih krajeva (*XRCC5*, *XRCC4*, *PRKDC*), homolognim rekombinacijama (*RAD51*, *BRCA1*, *BRCA2*) i u signalnoj kaskadi koja reagira na DNK oštećenje (*ATM*, *ATR*, *CHEK1*, *TP53*, *BRCA2*, *BLM*).

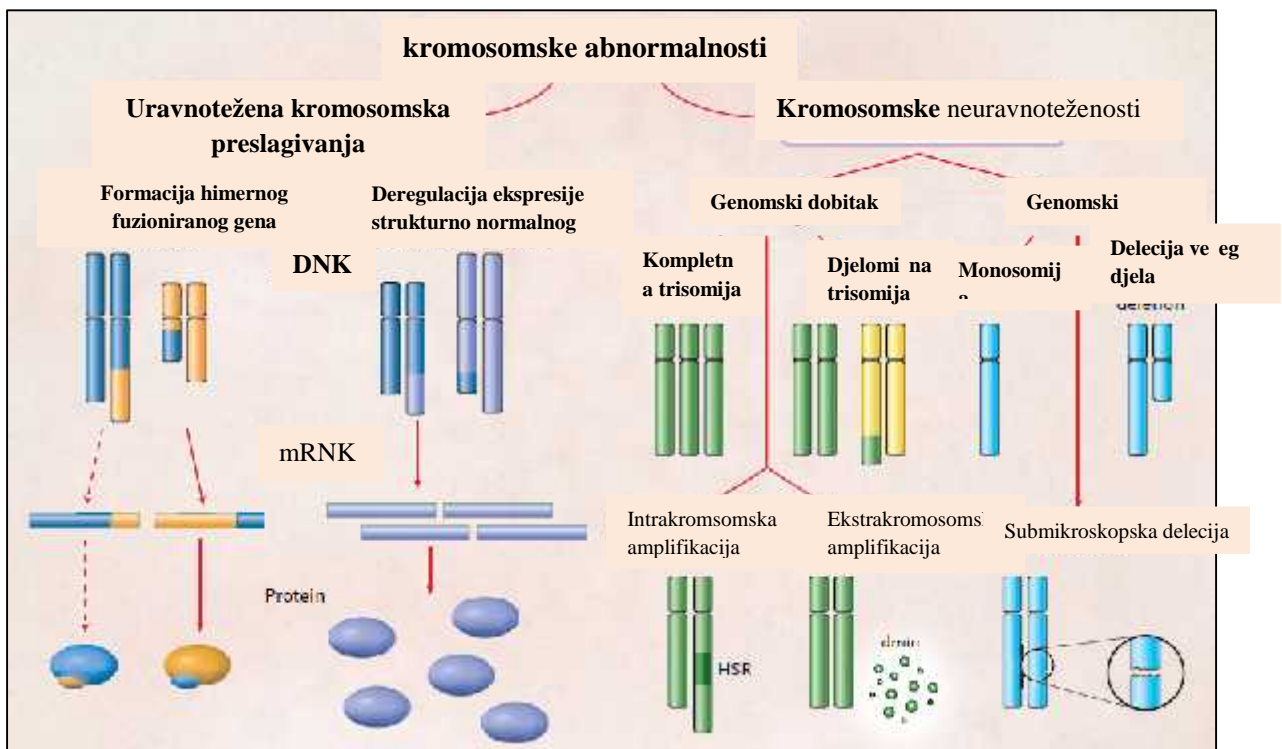
Postoje dva načina popravka dvostrukih lomova DNK koji često uzrokuju kromosomske aberacije, nehomologno vezivanje krajeva ("nonhomologous end-joining",



NHEJ), osobito prisutno u translokacijama te homologna translokacija (HR) (Mridula Nambiar i sur. 2008).



Slika 2. Prikaz kromosoma s centromerom, kra im p i dužim q krakom



Slika 3. Kromosomske aberacije možemo podijeliti na uravnotežene i neuravnotežene.



## 4.1 Kromosomska preslagivanja

U kromosomska preslagivanja ubrajamo translokacije, inverzije i insercije, od kojih translokacije dominiraju u većini slučajeva. Lom kromosoma predstavlja jedinstven izazov rastu ojoj stanici, jer stanica koja DNK ima dvostruke lomove može nastaviti rasti jedino ako se takav lom popravi. Postoji mnoštvo dokaza da su takve promjene prisutne u inicijaciji ili pak u veoma ranoj fazi kancerogeneze.

### 4.1.1 Translokacije

Translokacija je posljedica loma kromosoma i vezanje prelomljenog fragmenta na drugi, često ne-homolomni kromosom. Takve translokacije nazivamo jednosmjerne translokacije. Ako dva nehomolomna kromosoma izmijene dijelove, translokaciju nazivamo recipro nom. U slučaju balansiranih (uravnoteženih) kromosomskih aberacija može nastati fuzionirani himerni gen ili dolazi do deregulacije strukturno normalnog gena. U slučaju neuravnoteženih kromosomskih aberacija govorimo o genomskom gubitku ili genomskom dobitku. (slika. 3). Takve velike strukturne preinake mogu dovesti do približavanja i povezivanja protoonkogeni s geneti kim elementima koji su u zdravim stanicama često veoma udaljeni.

Translokacija može aktivirati protoonkogen na dva načina, ovisno o tome gdje se dogodio lom kromosoma. Translokacija može postaviti eksone dva različita gena pod kontrolu istog promotora. Takav novime u odnos dvaju eksona prilikom ekspresije može rezultirati tvorbom jedinstvenog fuzioniranog proteina koji sadrži elemente oba uključena gena (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008). Primjer ovog načina aktivacije onkogeni nalazimo u "philadelphia" kromosomu prisutnom u akutnoj limfoblasti koj leukemiji i kroničnoj mieloidnoj leukemiji. Alternativno, translokacija može sačuvati otvoreni okvir čitanja, ali spojiti kodiraju i ekson s izrazito aktivnim promotorom, primjer tumora nastalog ovim načinom aktivacije onkogeni nalazimo u Burkittovom limfomu (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008)

Važno je napomenuti kako su translokacije najčešća klasa aberacija u hematološkim oboljenjima (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008), leukemijama i limfomima, premda su također prisutne i u nekim solidnim tumorima, kao u npr. Ewingovomu sarkomu.

Da bi došlo do translokacije moraju postojati određeni preduvjeti - dvostruki lomovi DNK na različitim kromosomima, krajevi s dvostrukim lomovima moraju biti u međusobnoj blizini, te treba biti omogućeno spajanje heterolognih DNK krajeva. Translokacijama su osobito podložne stanice B limfocita, te je stoga 95% limfoma podrijetlom od B stanice linije, nevezano o kojem razvojnem stadiju se radi (od ranih B limfocita u akutnoj limfoblasti koja leukemiji, do zrelih u Burkittovom limfomu) (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008).

U takvim fuzijama sudjeluju dvije velike grupe gena koje kodiraju za tirozin kinazu i za transkripcijske faktore.

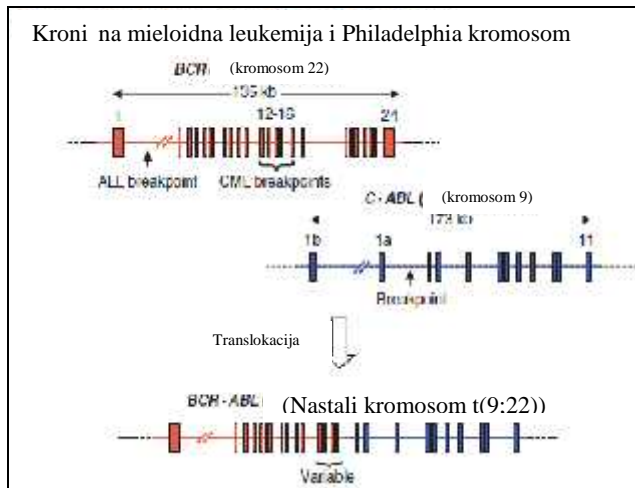
#### **4.1.2 "Philadelphia" kromosom**

"Philadelphia" kromosom dobio je ime po američkom gradu u kojem je otkriven, te originalno identificiran 1960. godine. Rezultat je recipročne translokacije  $t(9;22)(q34.1;q11.23)$  (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008), u kojoj su dijelovi sekvence gena *BCR* na položaju 22q11.23 sjedinjeni s dijelovima gena koji kodiraju citoplazmatsku *ABL1* tirozin kinazu na položaju 9q34.1 (Michal Ozery-Flato i sur. 2011) (slika 4.). Rezultiraju i himerni protein, *BCR-ABL1*, sadrži katalitičku domenu *ABL1*, spojenu na domenu *BCR* koja upravlja konstitutivnom oligomerizacijom nastalog fuzioniranog proteina u odsustvu fiziološki aktivnih signala, te na taj način promovira neispravnu aktivnost tirozin kinaze (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008) (slika 5.), omogućuju i citokin nezavisan rast, otpornost na apoptozu i genetsku nestabilnost (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008).

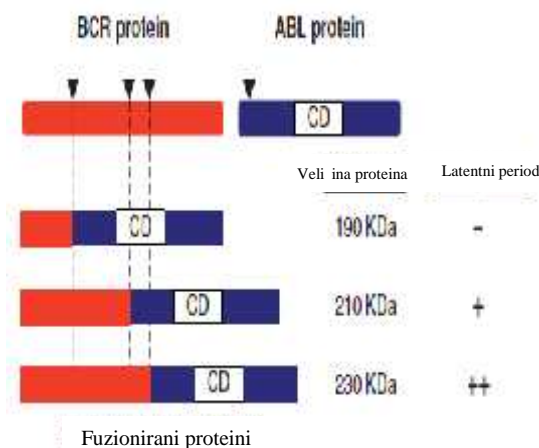
Skraćeni kromosom 22 prisutan je kod gotovo svih pacijenata s kroničnom mijeloidnom leukemijom, te u otprilike dvadeset posto pacijenata s akutnom limfoblastičnom leukemijom, dok je u rijetkim slučajevima prisutan i kod akutne mijeloidne leukemije.

Kronična mijeloidna leukemija je rak koji nastaje u stanicama prekursorima krvnih stanica i širi se krvlju i koštanoj srži. Kronična mijeloidna leukemija prisutna je u svim dobnim grupama, no češća je u odraslih. Otkriće "philadelphia" kromosoma, te razumijevanje njegove molekularne osnove, dovelo je do značajnijih saznanja o ovoj bolesti. Naime pokazalo se da karcinom u ljudi može nastati aberacijama somatskih stanica. Također saznanje o neispravnoj signalizaciji tirozin kinaze u kroničnoj mijeloidnoj leukemiji dovelo je do selektivnog korištenja imatinib mesilata, inhibitora tirozin kinaza, za liječenje ove

bolesti(Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008). Tre e, otkrivene su mutacije imatinib otporne kinazne domene kao glavni uzro nici ponovnog pogoršanja bolesti tijekom imatinib terapije(Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008), što je dovelo do razvijanja BCR-ABL1 inhibitora druge generacije kao što su dasatinib i nilotinib(Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008).



Slike 4. Nastanak BCR-ABL translokacije, strelice pokazuju mjesta naj eš ih lomova (ALL,CML,CM), što rezultira razli itim veli inama translahiranih proteina što ukazuje na težinu bolesti.



Slika 5. U slu aju nastanka proteina od 190kDa mjesto loma je ALL, u slu aju proteina od 210kDa mjesto loma je CML,a u slu aju 230 kDa mjesto loma je CM. Plusevi pokazuju vrijeme latencije prije nastupanja bolesti

### 4.1.3 Ewingov sarkom

Produkt traslokacije koji uzrokuje Ewingov sarkom je fuzionirani protein s poja anom ili aberantnom transkripcijskom aktivnoš u prisutan u gotovo svih pacijenta s ovom bolesti. Ewingov sarkom je jedan od primjera malignih solidnih tumora uzrokovanih translokacijom,

pri emu postoji jedinstvena translokacija t(11;22) (q24.1-24.3;q12.2) i t(21;22) (q22.3;q12.2), koja spaja gen *EWSR1* u regiji 22q12.2 s genom koji kodira ETS obitelj transkripcijskih faktora, naj eš e *FLII* koji se nalazi u regiji 11q24.1-q24.3, u otprilike osamdeset pet posto slu ajeva Ewingova sarkoma i ERG na regiji 21q22.3 u otprilike deset posto slu ajeva<sup>5</sup>. Rezultiraju i himerni transkripcijski faktori zadržavaju DNK veznu domenu svojeg specifi nog lana ETS obitelji transkripcijskih faktora i posjeduje, u *EWSR1* djelu fuzioniranog proteina, potentnu transaktivacijsku domenu koja inducira transkripciju raznih gena za iju je aberantnu ekspresiju potreban *EWSR1*-ETS upravljani tumorski rast (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008). Što se ti e mogu nosti lije enja, funkcionalna uloga mnogih onkogenskih transkripcijskih faktora dobro je okarakterizirana. No selektivna inhibicija neispravne transkripcijske aktivnosti pokazala se manje ostvarivim farmakološkim ciljem nego inhibiranje konstitutivne tirozin kinaze (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008). Potencijalni lijekovi koji specifi no ciljaju hiperaktivne transkripcijske faktore nisu još u klini kim fazama razvoja.

## 4.2 Promjene broja kromosoma aneuploidija

Kod diobe stanice njezin genom se prvo udvostru uje i onda distribuira svakoj stanici k eri. Svaki aspekt ovog fundamentalnog biološkog procesa strogo je reguliran, što osigurava da je informacija kodirana u genomskoj DNK sa uvana iz generacije u generaciju. Cijeli set kromosoma se naslje uje strukturno intaktan te ovaj proces karakterizira visoki stupanj egzaktnosti kako bi se u estalost mutacija smanjila na minimum.

Stanice raka imaju defektan mehanizam replikacije, popravka i segregacije kromosoma. Generalno gledaju i genom stanica tumora je puno nestabilniji od genoma stanica zdravog tkiva . Genetska nestabilnost tumorskih stanica je vrlo važna osobina. jer ubrzava tempo kojim tumorska stanica razvija razli ite kromosomske aberacije te mogu e selektivne prednosti.

### 4.2.1 Aneuploidija

Jedna od zna ajnih osobina stanica raka je pove ani broj kromosoma. Dok normalna somatska stanica sadži 23 para kromosoma, stanice raka mogu zna ajno odstupati od normalnog diploidnog broja kromosoma. Svaka diploidna stanica sa viškom ili manjkom pojedina nih kromosoma definira se kao aneuploidna. Kromosomi se gube prilikom neuspješne segregacije u mitozu ili mejozi. Višak kromosoma nastaje zbog nejednake

segregacije ili kada su jedan ili više kromosoma duplicirani, što upućuje na to da defektna regulacija replikacije DNK također igra ulogu u kromosomskoj nestabilnosti (Michal Ozery-Flato i sur. 2011).

Ovakve promjene broja kromosoma ostavljaju nejasno je zbog čega aberacija koja utječe na velik broj gena još uvijek zadržava vijabilnima stanice za daljnju proliferaciju (Michal Ozery-Flato i sur. 2011)? Jedno objašnjenje leži u tome da je aneuploidija u karcinomu korisna zbog toga što povećava količinu raznih proteinskih produkata koji funkcioniraju u kompleksima, a takvo balansiranje je potrebno kako bi stanice raka kompenzirale štetan utjecaj polu-formiranih proteinskih kompleksa i slobodnih podjedinica proteina, koji su sintetizirani prilikom prijašnjih kromosomskih aberacija (adicija/delecija) (Michal Ozery-Flato i sur. 2011)). Također, pokazalo se da se stanice raka bolje nose s aneuploidijom što je stupanj ploidijske veći, to jest višak kromosoma može dati stanicama raka selektivnu prednost u preživljavanju nad stanicama zdravog tkiva (Michal Ozery-Flato i sur. 2011). Pored toga, u karcinomima uzrokovanim aneuploidijom primjetno je kako su adicije ekstra kromosoma puno češće i vijabilnije nego delecije. Razlog za to je činjenica da se dobicom jednog kromosoma količina produkata određenog gena povećava za 30%, dok gubitak uzrokuje smanjenje količine proteina za značajnih 50%. Zbog čega dolazi do grešaka u mitozu još uvijek nije sasvim poznato, no postoje dvije moguće teorije. Prva teorija govori da su genomske promjene rezultat neispravnosti gena koji reguliraju mitozu te osiguravaju pravilno vezanje svih kromosoma za diobenno vreteno. Najpoznatiji primjeri gena za regulaciju mitoze su *hBUB1* i *hBUBR1*. Druga teorija govori u prilog mutacije gena za reguliranje staničnog ciklusa *CCNE* i *CDK4*, amplifikacija *CCNE*, gen za ciklin E i inaktivacija *CDK4*, gen za ciklin ovisnu kinazu.

## 4.2.2 Karcinom pluća

Karcinom pluća malih (engl. small-cell lung cancer, SCLC) i nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) imaju ponavljajuće citogenetičke aberacije asociirane s kompleksnim kariotipovima (Cheryl L. Willman, MD i sur.). Gotovo svi SCLC imaju deleciju 3q koja proizlazi iz drugih kompleksnih aberacija (Cheryl L. Willman, MD i sur.). Uz to delecija p kraka kromosoma 3 (del 3p) se često može vidjeti u NSCLC kao dio složenog kariotipa. Minimalna deletirana regija zajednička svim ovim delecijama bila je 3p14-23. Procjena gubitka homozigotnosti (engl. loss of heterozygosity, LOH) od 3p u karcinomu pluća pokazala je da su LOH markeri za 3p konzistentno prisutni u SCLC i povremeno u NSCLC. Upravo ta 3p regija fokus je intenzivnog istraživanja gdje se nalazi nekoliko tumor supresorskih gena, gen Hippel Lindau (*VHL*) na 3p25, gen za ubikvitin aktivirajući i enzimski homolog (*UBE1L*) na 3p21, gen za dinukleozid polifosfat hidrolazu (*FHIT*) i receptor proteintirozin fosfataze gama (*PTPRG*) na 3p14.2. Delecije kromosomskih regija 3p, 5q, 13q i 17p su također vrlo česte u SCLC, uz dodatak dvostrukih malih kromosoma koji uobičajeno reprezentiraju amplifikaciju raznih članova obitelji onkogeno MYC (Cheryl L. Willman, MD i sur.). U NSCLC, delecije 3p, 9p i 17p, +7, iso(5p10) (engl. "isochromosom", kromosom koji sadrži dva jednaka kraka nastale duplikacijom, dok se jedan originalni krak izgubio) i iso(8q10) se često mogu vidjeti. Ove ponavljajuće delecije nalaze se na mjestima poznatih supresor gena uključujući, *CFKN2A* (9p21), *RBI* (13q14) i *TP53* (17p13). Također, kao što je zabilježeno u drugim solidnim tumorima, postoje izvještaji o konzistentnim 9p abnormalnostima u 9 od 10 slučajeva NSCLC raka pluća (Cheryl L. Willman, MD i sur.).

## 4.2.3 Karcinoma prostate

Tipičan kariotip ove vrste karcinoma uključuje trisomiju kromosoma 7, gubitak kromosoma, deleciju 7q i 10q i pojavu acentričnih mikro kromosoma. Također, tehnikom FISH (engl. fluorescent *in situ* hybridization), uočeno je višak kromosoma ili dijelova kromosoma 1, 7, 8, q8, 17, X i Y te manjak kromosoma 1, 7, 8, 8p, 10, 10q, 16q, 17q, 17 i Y (Cheryl L. Willman, MD i sur.). Koristeći komparativnu genomsku hibridizaciju (engl. comparative genomic hybridization, CGH) uočeni su dobici na kromosomu 1q, 2p, 3q, 7q, 9q, 11p, 16p, 20, 22 i X, te manjak kromosoma ili njihovih dijelova 2q, 5q, 6q, 9p, 13q, 15q, 17p i 18q (Cheryl L. Willman, MD i sur.).

No, usprkos ovim vrlo kompleksnim promjenama postoje određene konzistentnosti koje možemo zamijetiti, a to su promjene na 4 kromosoma 7., 8., 10. i 17. Trisomija sedmog

kromosoma uo ena je i klasi nim metodama oprugavanja kromosoma i molekularnom metodom FISH, te se ini kao esta kromosomska alteracija koja se povezuje s napredovanjem tumorske bolesti(Cheryl L. Willman,MD i sur.). Abnormalnosti kromosoma 8 nisu esto uo avane klasi nom citogenetikom, no metode FISH i CGH pokazale su pove ani broj kopija 8q u primarnom i metastati kom karcinomu prostate (Cheryl L. Willman,MD i sur.). Tako er, analize gubitka homozigotnosti pokazuju da je 8p vrlo esto deletiran kod raka prostate (Cheryl L. Willman,MD i sur.). Delecije na 10q24-25 tako er se vi aju veoma esto. U ovoj regiji nalazi se tumor supresorski gen *MXII*, koji je negativni regulator onkogeno *C-MYC* (Cheryl L. Willman,MD i sur.). U kona nici delecije kromosoma 17 vide se u više od 50% slu ajeva primarnog karcinoma prostate(Cheryl L. Willman,MD i sur.). Muški lanovi obitelji s mutacijom *BRCA1* imaju rak prostate u visokoj frekvenciji. Budu i da je gen *BRCA1* smješten u naj eš e izgubljenj regiji- kromosoma 17, smatra se dobrim kandidatom za tumor supresorski marker ove bolesti. Gubitak heterozigotnosti na lokusu *BRCA1* uo en je u preko 70% slu ajeva raka prostate(Cheryl L. Willman,MD i sur.).

## 5. Zaklju ci:

Unaprje enje tehnologije potrebno je kako bi se razvili novi mo ni alati koji e pomo i u bržem i efikasnijem pretraživanju i lociranju kromosomskih aberacija. Rani pronalazak kromosomskih aberacija klju an je u razvitku efikasnog lije enja.

Tako er, potrebna su daljnja istraživanja o molekularnim uzrocima translokacija i aneuploidija kako bi se pove ala djelotvornost genske terapije, koja je do sada imala ograni enu primjenu zbog male koli ine informacija o specifi nim genomskim ošte enjima i mehanizmima nastanka ošte enja. Nada za oboljele leži u napretku tehnologije i inovativnim idejama koje usmjeravaju sadašnja i budua istraživanja. Zato je dobro živjeti upravo u ovome razdoblju naglih tehnoloških i znanstvenih otkri a koja bi nam, s novim metodama, mogla pove ati razumijevanje i, nadamo se, bolje lije enje ove teške bolesti.

## 6. Citiranje:

1) André Nussenzweig<sup>1,\*</sup> and Michel C. Nussenzweig<sup>2,3,\*</sup>

Origin of Chromosomal Translocations in Lymphoid Cancer, Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA<sup>2</sup> Laboratories of Molecular Immunology, the Rockefeller University, New York, NY 10065, USA<sup>3</sup> Howard Hughes Medical Institute 10.1016/j.cell.2010.03.016

2) Cheryl L. Willman, MD Robert A. Hromas, MD

Genomic Alterations and Chromosomal Aberrations in Human Cancer

3) Michal Ozery-Flato<sup>1,2</sup>, Chaim Linhart<sup>1</sup>, Luba Trakhtenbrot<sup>3,4</sup>, Shai Izraeli<sup>3,5,6</sup> and Ron Shamir<sup>1\*</sup>, Ozery-Flato et al.

Large-scale analysis of chromosomal aberrations in cancer karyotypes reveals two distinct paths to aneuploidy Genome Biology 2011, 12:R61

4) Mridula Nambiar, Vijayalakshmi Kari, Sathees C. Raghavan

Chromosomal translocations in cancer

Department of Biochemistry, Indian Institute of Science, Bangalore 560 012, India

5) Stefan Fröhling, M.D., and Hartmut Döhner, M.D.

Chromosomal Abnormalities in Cancer,

N Engl J Med 2008;359:722-34. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

From the Division of Hematology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston (S.F.); and the Department of Internal Medicine III, University Hospital of Ulm, Ulm, Germany (H.D.).

6) Sverre Heim, Felix Mitelman

CANCER CYTOGENETICS

THIRD EDITION

7) <http://www.cancer.org/cancer/cancercauses/index>

8) <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/>

9) [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_causes\\_of\\_death\\_by\\_rate](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_causes_of_death_by_rate)



## 7. Sažetak

Kromosomi eukariota su linearne strukture građene od molekule DNK koje sadrže ukupnu genetsku informaciju organizma i proteina. Iako su podložni oštećenjima i lomovima, eukariotska stanica ima vrlo efikasne sustave popravka. U slučaju neispravnog popravka DNK, stanica može umrijeti, no u nekim slučajevima stanice se mogu nekontrolirano dijeliti i rasti, te istiskivati i izgladnjivati okolne stanice zdravog tkiva.

Ovaj seminar govori o tumorima uzrokovanim kromosomskim aberacijama. Kromosomske aberacije najvažnije za nastanak tumora možemo podijeliti na translokacije i aneuploidije. Translokacije su izmjene nehomolognih dijelova kromosoma, najčešće prilikom neispravnog popravka dvostrukih lomova DNK. Uzroci lomova mogu biti vanjski i unutrašnji, no rezultat je isti: ili stvaranje neispravnog himernog proteina ili prekomjerna ekspresija proteina koja dovodi do stanja neuravnoteženosti. Aneuploidija se javlja kad stanica ima više ili manje kopija određenog kromosoma te odstupa od normalnog broja kromosoma za određenu vrstu, te se zbog povećane količine genetske informacije javlja ekstremna neuravnoteženost u količini produkata zahvaćenih gena. Najčešći uzrok aneuploidije je greška prilikom mitoze stanica i neispravna segregacija kromosoma.

Rak je jedna od najmanje shvaćenih bolesti dvadeset i prvog stoljeća a kojoj se svake godine pripisuje četvrtina svih smrtnih slučajeva u zapadnom svijetu. Više od petine svih tumora uzrokovano je kromosomskim aberacijama, a skoro svi tumori u kasnijim fazama pokazuju velike aberacije kariotipa.

## 8. Summary

Eucaryote chromosomes are linear structures built out of the DNA molecule which holds the entire genetic information of an organism and its proteins. Although highly susceptible to damage and breaks, eucaryote cells have very efficient systems of repair. In case of a faulty DNA repair the cell will most probably die, but in some cases the cells begin to grow and divide uncontrollably in such a way that they push and smother other healthy tissue.

The topic of this paper is tumors caused by chromosomal aberrations. Chromosomal aberrations most responsible for the creation of tumors can be divided into translocations and aneuploidy. Translocations are nonhomologous exchanges of various pieces of chromosomes, this most frequently happens during a faulty DNA repair process. The causes of breaks may be external or internal but the result is the same the creation of a faulty chimerical protein or an over abundant expression of a certain protein which leads to a state of imbalance. Aneuploidy is defined by a multiplication or lack of a single chromosome which produces an abnormal number of chromosomes per set common for a certain species and causes large instability, partially due to the large part of the genome involved, and because of the production of a misbalanced amount of proteins. The most common cause of aneuploidy is an error during mitosis and disproportional segregation of chromosomes between mother and daughter cells.

Cancer is one of the least well understood diseases of the twenty first century which annually claims over one fourth of all deaths in the western world . More than a fifth of all tumors are caused by chromosomal aberrations, and almost all tumors have chromosomal aberrations in the later stages