

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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:917669>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

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



PRIRODOSLOVNO MATEMATIČKI FAKULTET

Kromosomske aberacije i rak

Chromosomal aberrations and cancer

Vedran Stančić

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 plu a.....	13
4.2.3	Karcinom prostate.....	13
5.	Zaklju ci.....	14
6.	Literatura.....	15
7.	Sažetak.....	16
8.	Summary.....	16

1. Uvod

Rak je jedna od najčešćih bolesti današnjice i uzrokom je smrti etvrtine ljudske populacije godišnje (http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_causes_of_death_by_rate). Rak je 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 ovome 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 teiste, te se javljaju kod većine karcinoma u kasnijim stadijima bolesti.

Razlike vrste raka s različitim učinkom u utjecaju na sve dobne skupine, na oba spola, te ostaju jedan od najvećih problema današnjice u čije rješavanje se ulažu silna sredstva i velika pozornost javnosti i znanosti.

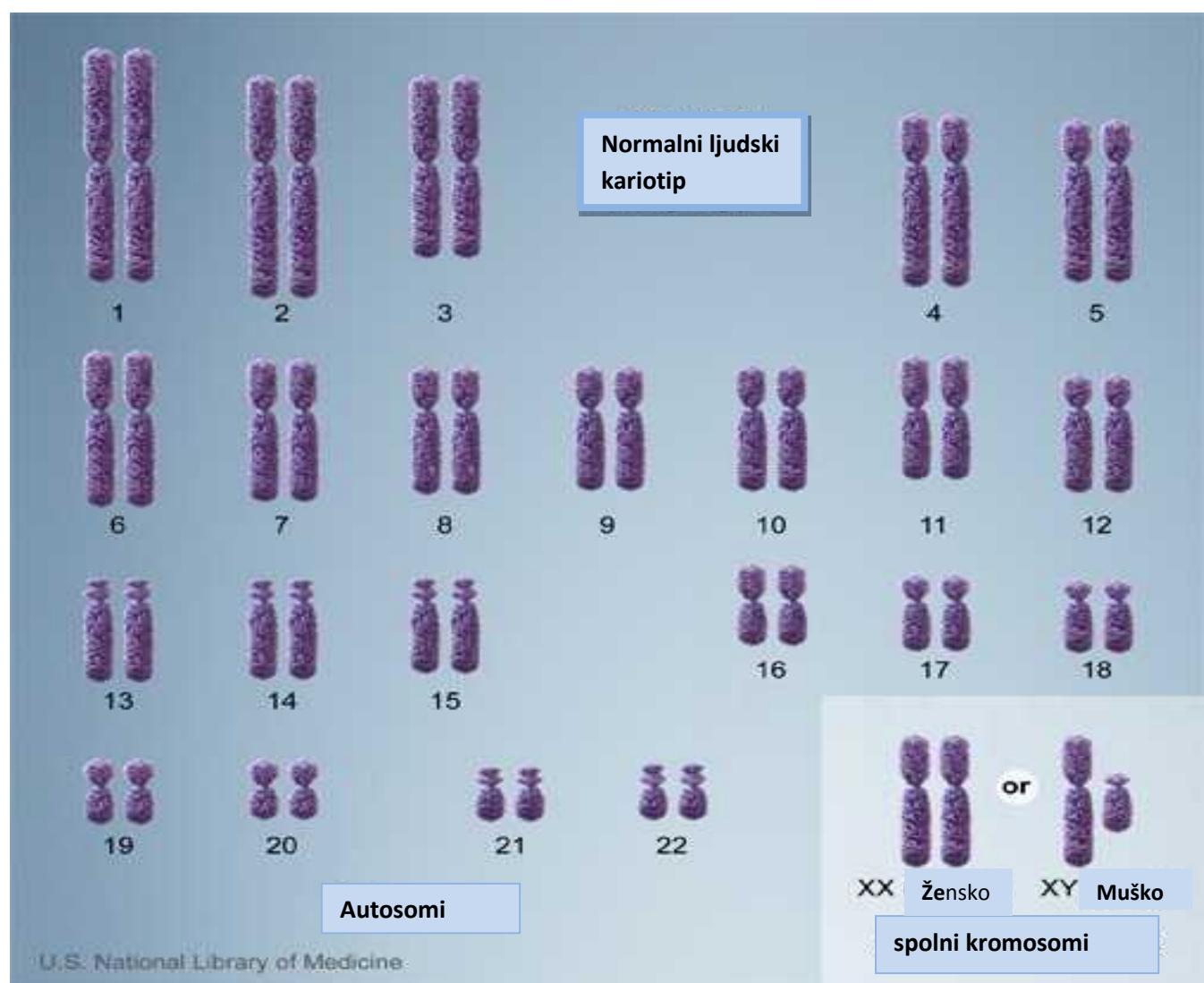
2. Kromosomi

Deoksiribonukleinska kiselina (DNK) je molekula koja kodira genetsku uputu za razvoj i funkciranje svih živih生物 na Zemlji. U prirodi molekula DNK najčešće se nalazi u obliku dvostrukih zavojnica koju čine dva dugaka biopolimera sastavljeni 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 deoksiribozu i fosfatne skupine. Dva lanca DNK povezani su međusobno vodikovim vezama, purin adenin spojen je sa pirimidinom timinom sa dvije vodikove veze dok purin gvanina sa pirimidinom citozinom povezan je sa tri vodikove veze.

Kroz evoluciju u eukariota postaje se pojavljivati sofisticirana struktura od DNE, proteina i RNK zvana kromosom (slika 1). Kromosomi se sastoje od kromatina koji možemo podijeliti na manje kondenzirane i transkripcionalno aktivan eukromatin i kondenzirane i transkripcionalno neaktivno heterokromatin. Kromosom se sastoji od jedne dugi neprekinute molekule DNE no samo manji dio te molekule DNE kodira za određene proteine dok ostatak čine regulatorni elementi i visoko ponavljajuće sekvene te introni, sekvene koje se nalaze unutar gena i izrezuju se nakon transkripcije. Svaki kromosom se posjeduje centromer i dva

kraka varijabilne dužine, prema položaju centromera možemo razlikovati metacentri ne, submetacentri ne, akrocentri ne i telocentri ne kromosome(slika 2.). Ovaj je 23 para kromosoma u molekula DNK u ovom genom.

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



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

3. Rak

3.1 Op enito o raku

Rak je naziv za cijelu skupinu bolesti koju definira nekontrolirani i neograni eni rast stanica. Rak šteti zdravlju pojedinca kada nekontroliranim rastom stanica nastaju nakupine tkiva zvane novotvorevine ili tumor, 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 rizi nima za zdravlje. Opasniji, maligni tumor, 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 poti 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 re i da je metastazirao, a nastalu bolest je teško lije iti.

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 plu a, rak grudi, rak crijeva i druge.
- b) Tumori mezenhimskog podrijetla - sarkomi, uklju uju razli ita tkiva kao što su koštano, hrskavi no, miši no, masno i hematopoetsko tkivo.
- c) Tumori koji potje u iz limfnog sustava - limfomi, uklju uju limfne vorove, slezenu i koštanu srž.

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

4. Kromosomske aberacije

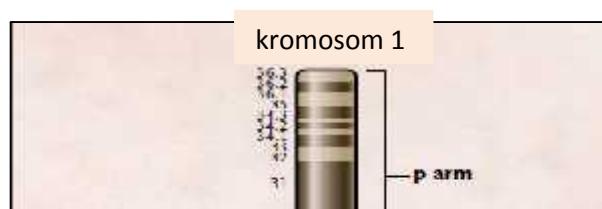
Molekula DNK u ljudskim stanicama podložna je stalnim ošte enjima od strane vanjskih (zra enje, kemijske tvari) i unutrašnjih (slobodni radikali kisika) faktora. Po stani nom ciklusu prosje na ljudska stanica pretrpi desetak dvostrukih lomova u molekuli DNK, što uzrokuje mnogobrojne mutacije i kromosomske aberacije

Kromosomske aberacije su do danas prona ene u svim vrstama tumora. Mnoge od njih postale su dobri prognosti ki markeri za razli ite hematološke karcinome (u kojima su ponavljaju e kromosomske aberacije prisutne u 74% slu ajeva) i odre ene tipove solidnih tumora (koji ine 26% slu ajeva) (Mridula Nambiar i sur. 2008).

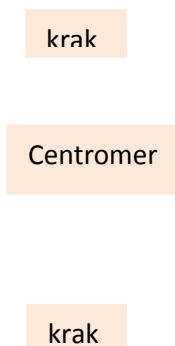
Uzroci koji dovode do kromosomskih aberacija ostaju slabo objašnjeni. Studije razli itih vrsta leukemia pokazale su da postoje odre eni rizici(primjerice profesionalna izloženost ksenobioticima ili zra enju), kao i terapije sa citotoksi nim lijekovima koji mogu inducirati kromosomske aberacije (Andre Nussenzweig i sur. 2010). Na primjer, slu ajevi mijelodisplasti nog sindroma akutne mijeloidne leukemia nakon tretmana s alkiliraju i spojevima su esto 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 klju an 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 ošte enja DNK. Identificirano je više od sedamdeset gena koji igraju klju nu ulogu u identifikaciji i popravku ošte enja DNK (*MSH2*, *MLH1*), vezivanju nehomolognih krajeva (*XRCC5*, *XRCC4*, *PRKDC*), homolognim rekombinacijama (*RAD51*, *BRCA1*, *BRCA2*) i u signalnoj kaskadi koja reagira na DNK ošte enje (*ATM*, *ATR*, *CHEK1*, *TP53*, *BRCA2*, *BLM*).

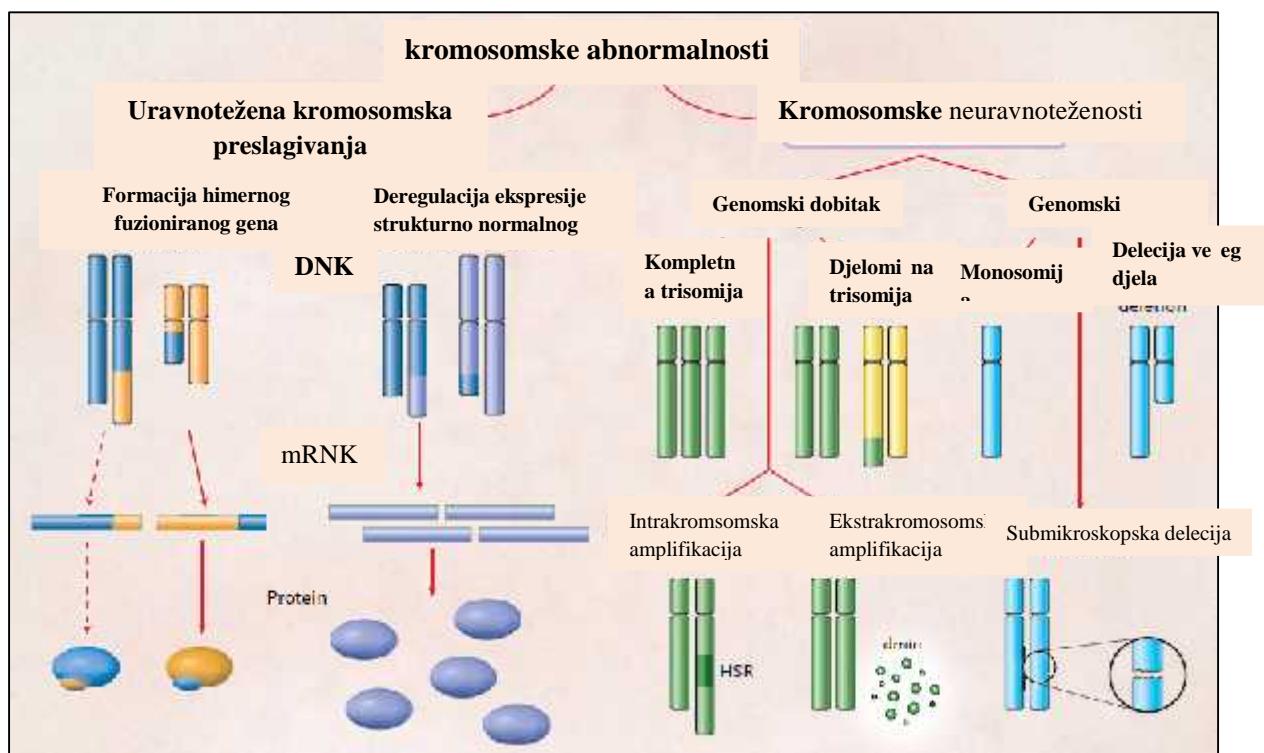
Postoje dva na ina popravka dvostrukih lomova DNK koji esto uzrokuju kromosomske aberacije, nehomologno vezivanje krajeva ("nonhomologous end-joining",



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 o stanici, jer stanica ija DNK ima dvostrukе 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, esto ne-homologni kromosom. Takve translokacije nazivamo jednosmjerne translokacije. Ako dva nehomologna kromosoma izmjene dijelove, translokaciju nazivamo recipronom. 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 protoonkogena s genetičkim elementima koji su u zdravim stanicama esto 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 novi međudnos dvaju exona 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 onkogena nalazimo u "Philadelphia" kromosomu prisutnom u akutnoj limfoblasti koja leukemiji i kroničnoj mieloidnoj leukemiji. Alternativno, translokacija može sačuvati otvoreni okvir čitanja, ali spojiti kodirajući exon s izrazito aktivnim promotorom, primjer tumora nastalog ovim načinom aktivacije onkogena nalazimo u Burkittovom limfomu (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008)

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

Da bi došlo do translokacije moraju postojati odre eni 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 stanica ne linije, vezano o kojem razvojnog stadiju se radi (od ranih B limfocita u akutnoj limfoblasti kojih 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.

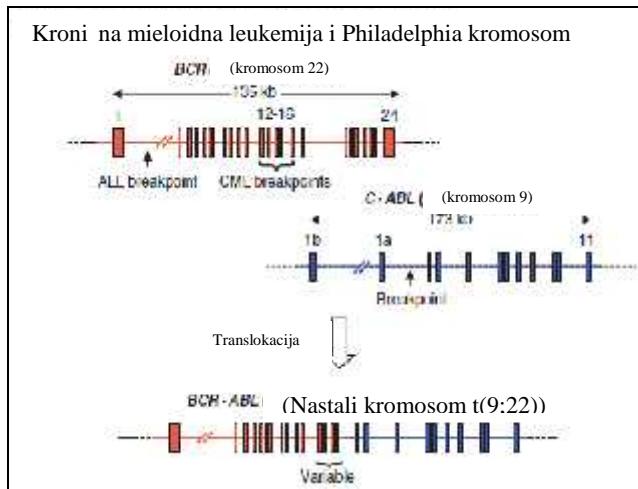
4.1.2 "Philadelphia" kromosom

"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 sekvene 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.). Rezultirajući 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.), omogućujući i citokin nezavisan rast, otpornost na apoptozu i genetsku nestabilnost (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008).

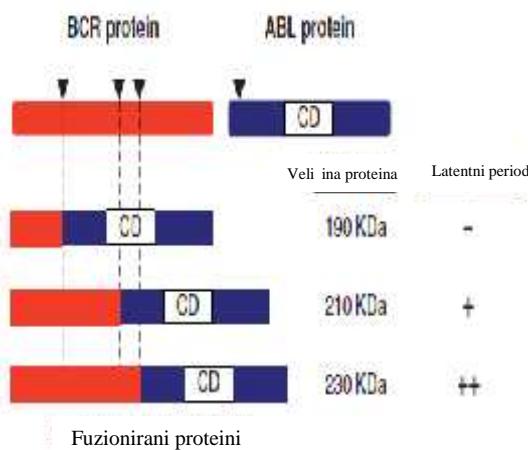
Skraćeni kromosom 22 prisutan je kod gotovo svih pacijenata sa kroničnom mijeloidnom leukemijom, te u otprilike dvadeset posto pacijenata sa akutnom limfoblastom sa leukemijom, dok je u rijetkim slučajevima prisutan i kod akutne mijeloidne leukemije.

Kronična mijeloidna leukemija je rak koji nastaje u stanicama prekursorima krvnih stanica i širi se krvlju i koštanim srži. Kronična mijeloidna leukemija prisutna je u svim dobnim grupama nočešće u odraslih. Otkrivena je "Philadelphia" kromosoma, te razumijevanje njegove molekularne osnove, dovelo je do značajnih saznanja o ovoj bolesti. Naime pokazalo se da karcinom u ljudi može nastati aberacijama somatskih stanica. Tako je razumevanje 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). Treće, otkrivene su mutacije imatinib otporne kinazne domene kao glavni uzroci 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 mesta najčešćih lomova (ALL,CML,CM), što rezultira različitim veličinama translatiranih proteina što ukazuje na težinu bolesti.



Slike 5. U slučaju nastanka proteina od 190kDa mjesto loma je ALL, u slučaju proteina od 210kDa mjesto loma je CML,a u slučaju 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 aberrantnom transkripcijском aktivnošću prisutan u gotovo svih pacijenta s ovom bolesti. Ewingov sarkom je jedan od primjera malignih solidnih tumora uzrokovanih translokacijom,

priemu 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, najčešće *FLI1* koji se nalazi u regiji 11q24.1-q24.3, u otpriklike osamdeset pet posto slučajeva Ewingova sarkoma i ERG na regiji 21q22.3 u otpriklike deset posto slučajeva⁵. Rezultirajući himerni transkripcijski faktori zadržavaju DNK veznu domenu svojeg specifičnog lana ETS obitelji transkripcijskih faktora i posjeduje, u *EWSR1* djelu fuzioniranog proteina, potentnu transaktivacijsku domenu koja inducira transkripciju raznih gena za kojima je aberrantna ekspresija potreban *EWSR1*-ETS upravljan tumorskog rasta (Stefan Fröhling, M.D. i sur. 2008). Što se tiče mogućnosti liječenja, funkcionalna uloga mnogih onkogenskih transkripcijskih faktora dobro je karakterizirana. 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 specifično ciljuju hiperaktivne transkripcijske faktore nisu još u kliničkim fazama razvoja.

4.2 Promjene broja kromosoma aneuploidija

Kod diobitne stanice njezin genotip se prvo udvostručuje i onda distribuiraju svakoj stanici keratinski. Svaki aspekt ovog fundamentalnog biološkog procesa strogo je reguliran, što osigurava da je informacija kodirana u genomskoj DNK sačuvana iz generacije u generaciju. Cijeli set kromosoma se nasljeđuje strukturno intaktan te ovaj proces karakterizira visoki stupanj egzaktnosti kako bi se učestalošć mutacija smanjila na minimum.

Stanice raka imaju defektan mehanizam replikacije, popravka i segregacije kromosoma. Generalno gledajući u genotip stanica tumora je puno nestabilniji od genotipa stanica zdravog tkiva. Genetska nestabilnost tumorskih stanica je vrlo važna osobina jer ubrzava tempo kojim tumorska stanica razvija različite kromosomalne aberacije te moguće selektivne prednosti.

4.2.1 Aneuploidija

Jedna od znanih osobina stanica raka je povećani broj kromosoma. Dok normalna somatska stanica sadrži 23 parale kromosoma, stanice raka mogu znatično odstupati od normalnog diploidnog broja kromosoma. Svaka diploidna stanica sa viškom ili manjom pojedinim kromosomom definira se kao aneuploidna. Kromosomi se gube prilikom neuspješne segregacije u mitozu ili mejozi. Višak kromosoma nastaje zbog nejednakosti

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

Ovakve promjene broja kromosoma ostavljaju nejasno e zbog ega aberacija koja utje e 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 pove ava koli inu 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)). Tako er, pokazalo se da se stanice raka bolje nose s aneuploidijom što je stupanj ploidije ve i, 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 eš e i vijabilnije nego delecije. Razlog za to je injenica da se dobitkom jednog kromosoma koli ina produkta odre enog gena pove ava za 30%, dok gubitak uzrokuje smanjenje koli ine proteina za zna ajnih 50%. Zbog ega dolazi do grešaka u mitozi još uvijek nije sasvim poznato, no postoje dvije mogu e teorije. Prva teorija govori da su genomske promjene rezultat neispravnosti gena koji reguliraju mitozu te osiguravaju pravilno vezanje svih kromosoma za diobeno vreteno. Najpoznatiji primjeri gena za regulaciju mitoze su *hBUB1* i *hBUBR1*. Druga teorija govori u prilog mutacije gena za reguliranje stani nog ciklusa *CCNE* i *CDK4*, amplifikacija *CCNE*, gen za ciklin E i inaktivacija *CDK4*,gen za ciklin ovisnu kinazu.

4.2.2 Karcinom plu a

Karcinom plu a malih (engl. small-cell lung cancer, SCLC) i nemalih stanica (engl. non-small cell lung cancer, NSCLC) imaju ponavljaju e citogeneti ke aberacije asocirane 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 esto može vidjeti u NSCLC kao dio složenog kariotipa. Minimalna deletirana regija zajedni ka svim ovim delecijama bila je 3p14-23. Procjena gubitka homozigotnosti (engl, loss of homozygosity, LOH) od 3p u karcinomu plu a 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 aktiviraju i enzimski homolog (*UBE1L*) na 3p21, gen za dinukleozid polifosfat hidrolazu (*FHIT*) i receptor protein-tirozin fosfataze gama (*PTPRG*) na 3p14.2. Delecije kromosomskih regija 3p, 5q, 13q i 17p su tako er vrlo este u SCLC, uz dodatak dvostrukih malih kromosoma koji uobi ajeno reprezentiraju amplifikaciju raznih lanova obitelji onkogena *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 esto mogu vidjeti. Ove ponavljaju e delecije nalaze se na mjestima poznatih supresor gena uklju uju i, *CFKN2A* (9p21), *RBL*(13q14) i *TP53* (17p13). Tako er, kao što je zabilježeno u drugim solidnim tumorima, postoje izvještaji o konzistentnim 9p abnormalnostima u 9 od 10 slu ajeva NSCLC raka plu a (Cheryl L. Willman,MD i sur.).

4.2.3 Karcinoma prostate

Tip an kariotip ove vrste karcinoma uklju uje trisomiju kromosoma 7, gubitak kromosoma, deleciju 7q i 10q i pojavi acentri nog mikro kromosoma. Tako er, tehnikom FISH (engl. fluorescent *in situ* hybridization), uo en 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.). Koriste i komparativnu genomsku hibridizaciju (engl. comparative genomic hybridization, CGH) uo eni su dobitci 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 odre ene 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 onkogena *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 izgubljenoj regiji- kromosoma 17, smatra se dobim 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 razvitu efikasnog lije enja.

Tako er, potrebna su dalnja 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 budu a 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^{1,*}and Michel C. Nussenzweig^{2,3,*1}

Origin of Chromosomal Translocations in Lymphoid Cancer, Experimental Immunology Branch, National Cancer Institute,National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA²
Laboratories of Molecular Immunology, the Rockefeller University, New York, NY 10065,
USA³Howard 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 1,2 , Chaim Linhart 1 , Luba Trakhtenbrot 3,4 , Shai Israeli 3,5,6 and Ron Shamir 1*, Ozery-Flato et al.

Large-scale analysis of chromosomal aberrations in cancer karyotypes reveals two distinct paths to aneuploidy Genome Biology2011,12: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

7. Sažetak

Kromosomi eukariota su linearne strukture građene od molekule DNK koje sadrže ukupnu genetičku 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 po nu 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 kolичine genetičke informacije javlja ekstremna neuravnoteženost u kolici 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 kojoj se svake godine pripisuje četvrta 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 aneuploidies. 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