

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

# **KROMOSOMSKE ABERACIJE I RAK**

## **CHROMOSOMAL ABERRATIONS AND CANCER**

**SEMINARSKI RAD**

Sudar, Stanka

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor : prof.dr.sc. Pavlica, Mirjana

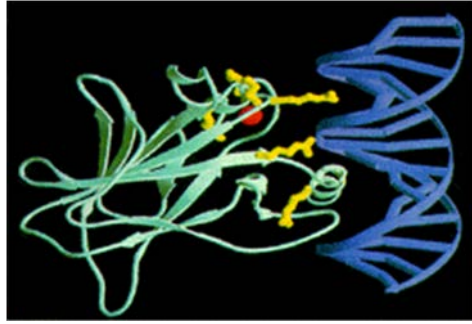
Zagreb, 2009.

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	2
2. KROMOSOMSKE ABERACIJE .....	4
2.1. INTRAKROMOSOMSKE STRUKTURNE ABERACIJE .....	6
2.1.1. DELECIJE .....	6
2.1.2. DUPLIKACIJE .....	8
2.1.3. INVERZIJE .....	9
2.1.4. IZOKROMOSOM .....	10
2.2. INTERKROMOSOMSKE STRUKTURNE ABERACIJE .....	12
2.2.1. TRANSLOKACIJE .....	12
3. ZAKLJUČAK .....	17
4. LITERATURA .....	18
5. SAŽETAK .....	20
6. SUMMARY .....	21

# 1. UVOD

Citogenetika je relativno mlada grana znanosti koja proučava morfologiju i ponašanje kromosoma tijekom mitoze i mejoze te nastoji povezati kromosomske nalaze s principima opće genetike. Iako su se kromosomi promatrali već potkraj 19. stoljeća, tek 1956. godine Tio i Levan dokazuju da se u stanicama čovjeka nalazi 46 kromosoma te ubrzo nakon njih, Ford i Hamerton utvrđuju 23 kromosoma u spermatocitama čovjeka. Ponašanje kromosoma u toku stanične diobe doprinosi razumijevanju prijenosa nasljednih svojstava iz jedne generacije u drugu i iz jedne stanice na drugu. Nove tehničke mogućnosti proširile su znanje o kariotipu i o mehanizmu nastanka raznovrsnih kromosomskih aberacija. Kromosomske aberacije su anomalije u građi i/ili broju kromosoma. Numeričke aberacije kromosoma mogu biti rezultat stanične fuzije ili grešaka u tijeku stanične diobe poput endoreduplikacije, nerazdvajanja kromosoma i zaostajanja u anafazi dok su strukturne, koje sam detaljno obradila u ovom radu, posljedica kromosomskih lomova i grešaka u spajanju odlomljenih segmenata. Kromosomske aberacije mogu nastati u bilo kojem stadiju razvoja organizma te prema tome razlikujemo konstitucijske i stečene. Konstitucijske aberacije su prisutne već u zigoti ili nastaju tijekom prvih postzigotskih diobi. Takve aberacije se nalaze u svim ili gotovo svim stanicama organizma. Česti konstitucijski kromosomski poremećaji su Klinefelterov sindrom, Downov sindrom, Turnerov sindrom, sindrom "mačjeg plača", Patauov sindrom, Wolfov sindrom itd. Osim od nekih nabrojanih poremećaja, u ovom radu sam spomenula i tumor supresor p53 koji je identificiran "braniteljem genoma" prema njegovoj sposobnosti da posreduje zaustavljanje G1 faze staničnog ciklusa nakon oštećenja DNA (Kastan i sur., 1992, Lane 1992, citirano prema Schmitt i sur., 2002) (Slika 1). Danas je poznato da p53 sudjeluje u mnogim staničnim procesima uključujući popravak DNA, senescenciju, apoptozu, angiogenezu i očuvanje integriteta genoma (Evan i Vousden, 2001, Ko i Prives, 1996, citirano prema Schmitt i sur. 2002). Poremećaj bilo jednog ili kombinacije ovih staničnih procesa može objasniti visoku frekvenciju p53 mutacija u ljudskim tumorima (Hainaut i sur., 1998, citirano prema Schmitt i sur., 2002). Mutacije u p53 mogu proizvesti otpornost na lijekove *in vitro* i *in vivo*, a uvođenje divljeg tipa p53 u tumorske stanice može uspostaviti ponovnu kemoosjetljivost (Wallace-Brodeur i Lowe, 1999, citirano prema Johnstone i sur., 2002).



**Slika 1. Struktura sržne domene p53 proteina (svijetlo plavo) vezane za molekulu DNA (tamno plavo). Šest najčešćih mutiranih aminokiselina u ljudskim tumorima prikazani su žutom bojom – svi bočni ogranci su važni za vezanje proteina p53 za molekulu DNA. Crvenom bojom je označen atom cinka.**

**(preuzeto: Cho Y i sur., 1994, Science 265, 346-355)**

Mutacije ili promijenjena ekspresija Bcl-2 proteina mogu drastično promijeniti osjetljivost lijekova (Zhang i sur., 2002; Wei i sur., 2001, Schmitt i sur., 2000, Reed, 1999, citirano prema Johnstone i sur., 2002), i oni su povezani s otpornošću na lijekove u ljudskim tumorima (Reed, 1999, citirano prema Johnstone i sur., 2002).

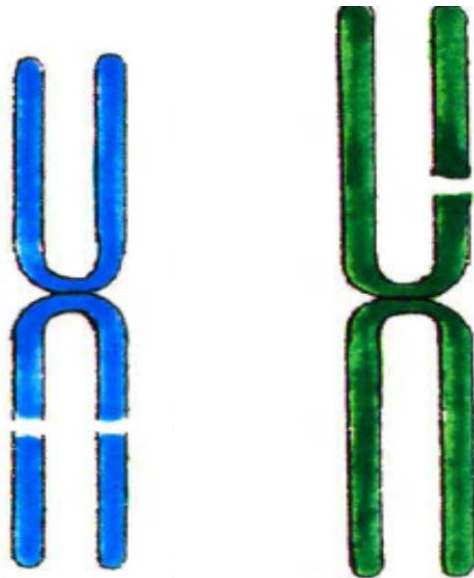
## 2. KROMOSOMSKE ABERACIJE

Kromosomske aberacije su velike promjene vidljive na razini kromosoma pri čemu dolazi ili do promjena u broju kromosoma ili do promjena u strukturi kromosoma. Jedno od četiristo novorođenčadi nosi neku kromosomsku anomaliju koja može biti teže ili lakše naravi. U zdravih plodnih muškaraca je 10% abnormalno zbog neke kromosomske anomalije.

Strukturne promjene kromosoma su posljedica loma kromosoma ili grešaka prilikom krosingovera. Kromosomski lomovi mogu nastati djelovanjem fizičkih, kemijskih ili bioloških agensa koji imaju mutageno djelovanje na strukturu kromosoma.

Postoje dvije vrste kromosomskih lomova (Slika 2) :

1. kromosomski (izokromatidni) lom koji se događa u G1 fazi, to jest prije replikacije DNA i pritom dolazi do oštećenja obje kromatide,
2. kromatidni lom koji se događa u G2 fazi, to jest poslije replikacije DNA i pritom dolazi do oštećenja samo jedne kromatide.



**Slika 2. Kromosomski (izokromatidni) i kromatidni lom**  
(preuzeto : <http://www.biol.pmf.hr/> )

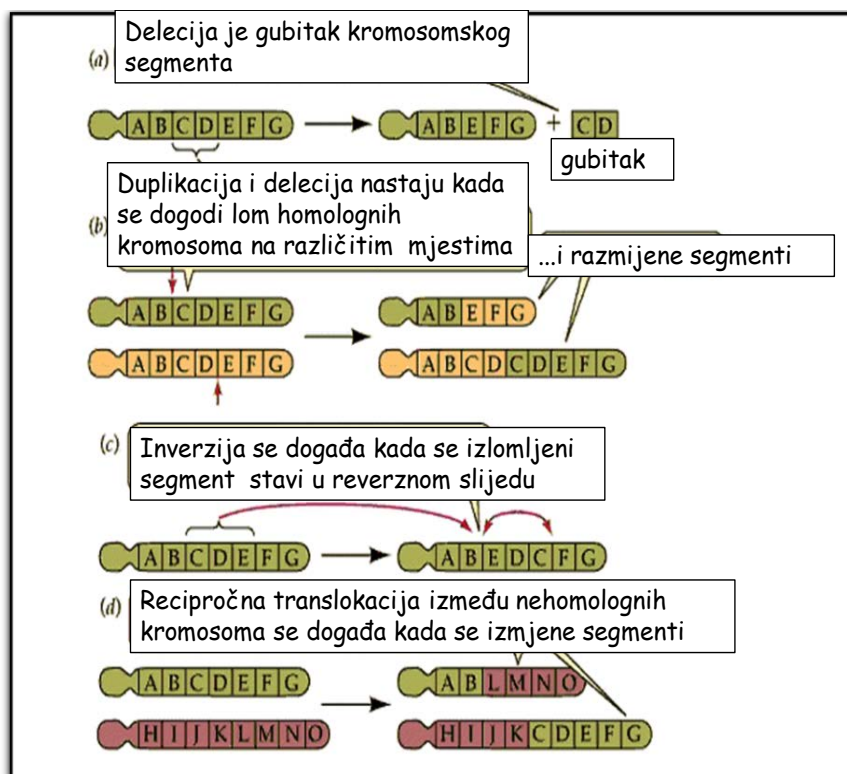
U kromatidnom lomu prelomljeni krajevi su ljepljivi i oni se mogu ponovno povezati što ne uzrokuje nikakve štetne posljedice, ali ako se prelomljeni krajevi ne povežu, mogu uzrokovati nastanak acentričnog i centričnog fragmenta. Centrični fragment normalno putuje za vrijeme diobe i nosi deleciju dok se acentrični za vrijeme diobe gubi.

U kromosomskom lomu nastaju dva centrična fragmenta koji se mogu povezati u dicentrični fragment, i dva acentrična fragmenta koji se mogu i ne moraju povezati.

Nakon loma kromosomski dijelovi teže ponovnom spajanju koje može biti pravilno (restitucija) ili nepravilno što uzrokuje strukturne aberacije.

Strukturne aberacije se mogu podijeliti na balansirane u kojima nema gubitka genetičkog materijala i nebalansirane u kojima dolazi do gubitka ili viška genetičkog materijala.

Strukturne kromosomske aberacije možemo podijeliti na intrakromosomske (delecije, duplikacije, inverzije, izokromosom) i na interkromosomske (recipročne translokacije i Robertsonove translokacije) (Slika 3).



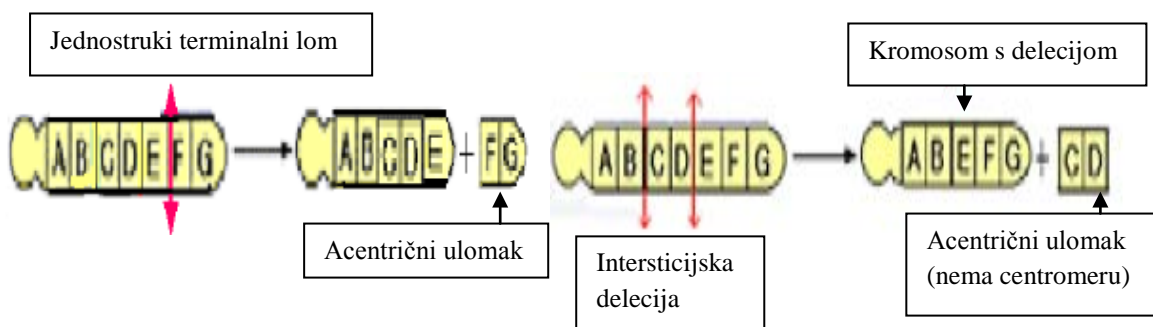
**Slika 3. Strukturne kromosomske aberacije**

(preuzeto: <http://www.pbf.hr/hr/content/download/>)

## 2.1. INTRAKROMOSOMSKE STRUKTURNE ABERACIJE

### 2.1.1. DELECIJE

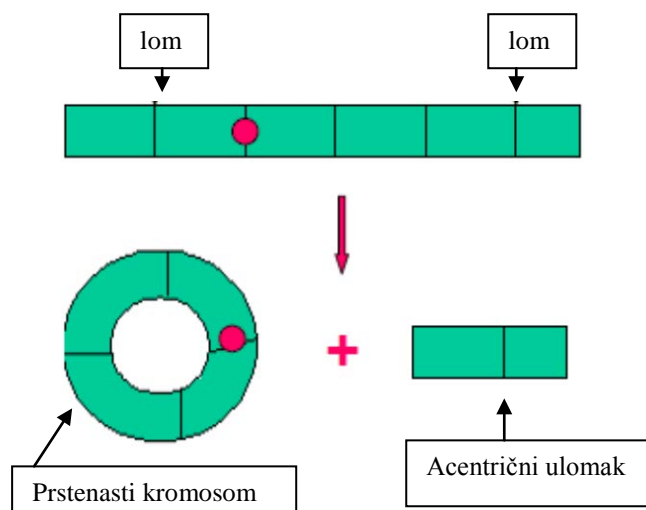
Delecije su strukturne promjene kromosoma koje su identificirane 1915. godine u vinske mušice te one predstavljaju gubitak kromosomskog segmenta kao posljedicu jednostrukog terminalnog ili dvostrukog intersticijalnog loma (Slika 4).



**Slika 4. Terminalna delecija i intersticijska delecija**

(preuzeto:<http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/>)

U slučaju terminalne delecije obaju krakova slomljeni krajevi se spajaju i tvore prstenasti kromosom (ring) koji sadrži centromeru (Slika 5).

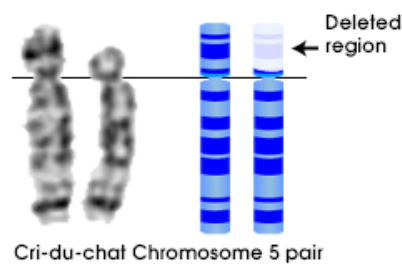


**Slika 5. Prstenasti kromosom**

(preuzeto: <http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/>)

Delecije rezultiraju genetičkom neravnotežom koja najčešće uzrokuje smrt stanične linije unutar nekoliko generacija. Mogu nastati heterozigotne delecije koje uzrokuju pseudodominaciju, to jest ekspresiju recesivnog alela zbog gubitka dominantnog alela, te homozigotne delecije koje najčešće uzrokuju smrt. Od delecija u ljudi najpoznatije su:

1. Duchenne mišićna distrofija u kojoj je deletiran segment na kromosomu X i zahvaća 1/3600 muške djece,
2. Retinoblastoma u kojoj je deletiran kromosom 13,
3. Wilms tumor (tumor bubrega) u kojem je deletiran kromosom 11,
4. „Cri du chat“ (sindrom mačjeg plača) u kojem je deletiran kraći krak kromosoma 5 (Slika 6).

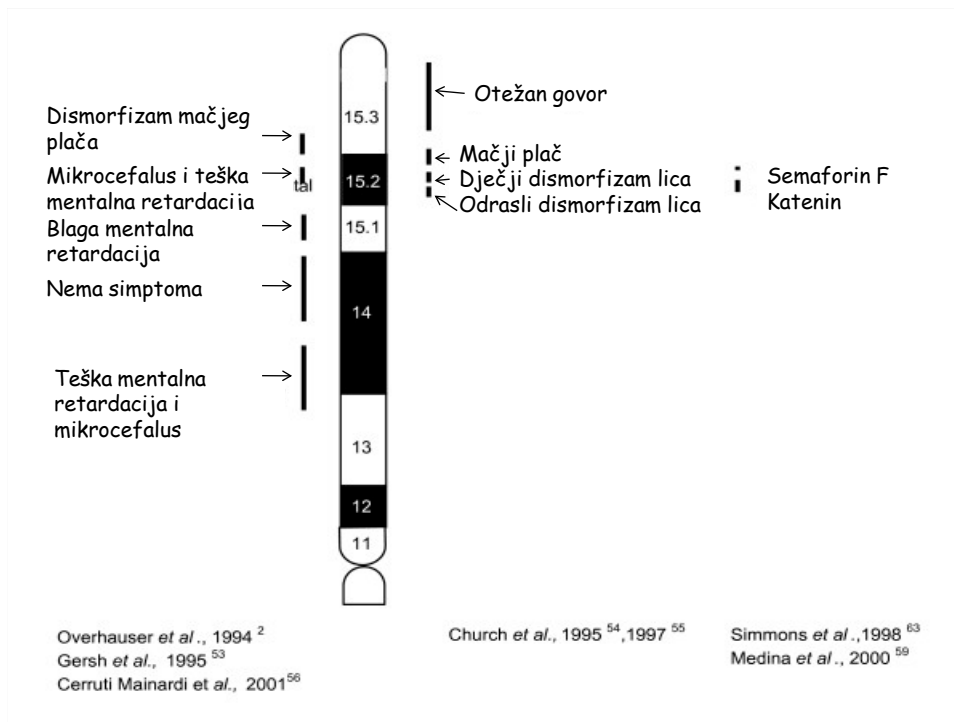


**Slika 6. Kromosom 5**

(preuzeto: <http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/>)

„Cri du chat“ sindrom zahvaća 1/50 000 djece pri čemu ta djeca imaju mentalnu retardaciju, malu glavu s abnormalnostima lica, zaostaju u rastu i imaju karakterističan plač poput mačjeg. Gubitak male regije u bendu 5p15.2 („cri du chat kritična regija“) odgovara svim kliničkim simptomima sindroma izuzev mačjeg plača koji se nalazi na bendu 5p15.3 (kritična regija mačjeg plača). Dva gena u dvije kritične regije, semaforin F i  $\delta$  katenin, djelomično sudjeluju u razvoju. Osim toga, fenotipske promjene u „cri du chat“ sindromu može izazvati i delecija gena reverzne transkriptaze telomeraze (hTERT) koja se nalazi u bendu 5p15.33 (Lejeune i sur., 1963) (Slika 7).



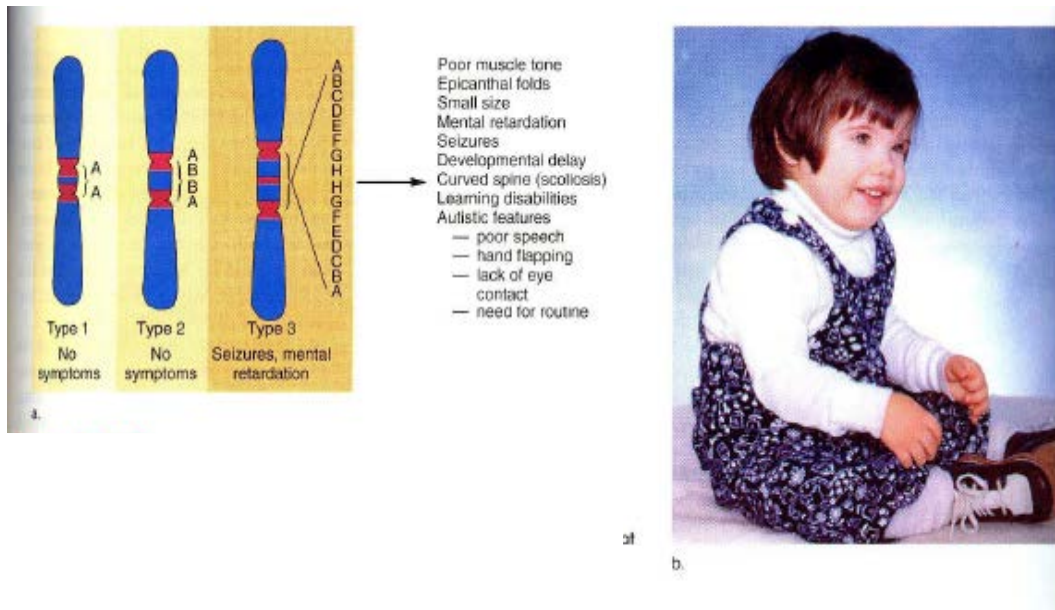


**Slika 7. Regije „cri du chat“ sindroma**  
 (preuzeto: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

### 2.1.2. DUPLIKACIJE

Duplikacije mogu nastati ili kao posljedica krosingovera pogrešno sparenih homolognih kromosoma prilikom čega nastaju dva promijenjena kromosoma, jedan s delecijom koji najčešće uzrokuje nefunkcionalnost gamete i jedan s duplikacijom koji se može spariti s normalnom gametom i dalje prenositi, ili mogu nastati premještanjem (jednostavnom translokacijom) kromosomskog segmenta na novo mjesto u kromosomu.

O veličini dupliciranog segmenta i dupliciranog specifičnog gena ovisi učinak duplikacije na fenotip. Ako se dogodi mala duplikacija segmenta na kromosomu 15, ona neće uzrokovati fenotipske promjene, ali ako se dogodi veća duplikacija, ona uzrokuje niz fenotipskih promjena (inv dup (15) sindrom) (Slika 8).



**Slika 8. " Inv dup (15) sindrom " .**

Istraživanje duplikacija dijelova kromosoma 15 je pokazalo da mala duplikacija ne utječe na fenotip, ali veća može utjecati (a). Slova označavaju specifične DNA sekvence koje služe kao markeri za usporedbu kromosomskih regija. Duplikacija je invertirana. (b) Dijete koje ima "inv dup (15) sindrom" se čini normalnim, ali ima male abnormalnosti lica.

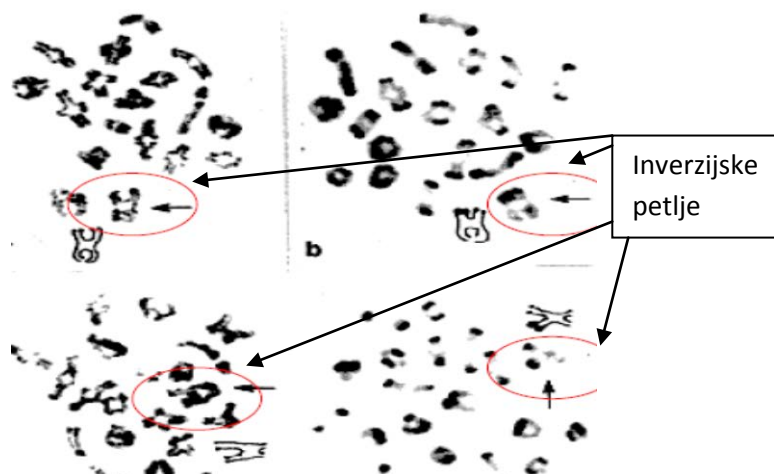
(preuzeto: <http://www.biol.pmf.hr/>)

### 2.1.3. INVERZIJE

Inverzije su vrsta balansiranih strukturnih aberacija koje su uzrokovane dvostrukim lomom pri čemu se fragment između točaka loma okrene za 180° i ponovno ugradi u kromosom. Inverzije možemo podijeliti na paracentrične i pericentrične.

U paracentričnim inverzijama invertirani dio kromosoma ne zahvaća centromeru i oblik kromosoma ostaje nepromijenjen, dok u pericentričnim inverzijama invertirani dio kromosoma obuhvaća centromeru i dolazi do promjene oblika kromosoma.

Inverzije ometaju normalno sparivanje homolognih kromosoma tijekom gametogeneze te uzrokuju stvaranje inverzijskih petlji (Slika 9).



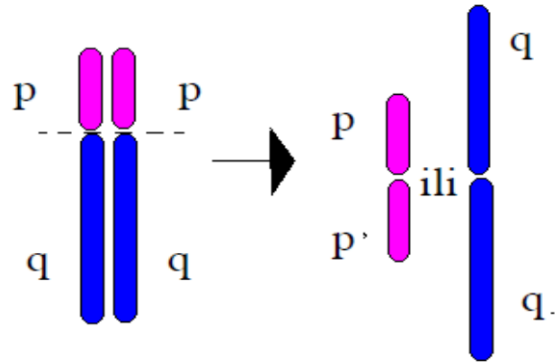
**Slika 9. Inverzijske petlje**

(preuzeto: <http://www.biol.pmf.hr/>)

Inverziju obično ne prate fenotipske promjene, ali ukoliko se radi o mutacijama *de novo*, može doći do promjene fenotipa. Nositelje inverzija najčešće otkrivamo kariotipizacijom zbog poremećaja reprodukcije: spontanih pobačaja ili rođenja abnormalnog djeteta.

#### 2.1.4. IZOKROMOSOM

Izokromosom (i) je tip strukturne aberacije koja nastaje kao posljedica patološke diobe centromere. Tijekom stanične diobe, umjesto uobičajene uzdužne diobe i odvajanja kromatida dolazi do poprečne diobe centromere. Time nastaje metacentrični kromosom s genetičkim materijalom dvaju p ili češće dvaju q krakova (Slika 10).

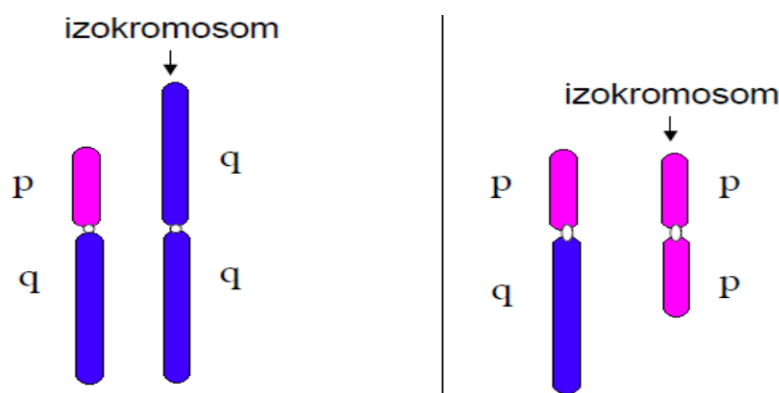


**Slika 10. Metacentrični kromosom. Posljedicom poprečne, a ne uzdužne diobe centromere nastaje metacentrični kromosom s dva kraka p (ružičasto) ili dva kraka q (plavo).**

(preuzeto: <http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/>)

Posljedica izokromosoma su djelomična monosomija ili djelomična trisomija jednog kromosomskog kraka (Slika 11). Izokromosom je često opisan na kromosomu X, a osoba s izokromosomom i(Xq) predstavlja prepoznatljiv Turnerov sindrom. Turnerov sindrom je otkriven 1932. godine i predstavlja rijedak primjer mutacije spojen s gotovo normalnim trajanjem života. Učestalost iznosi 1: 2500 ženske novorođenčadi, a pretpostavlja se da se tek 1: 40 djece s Turnerovim sindromom rađa dok preostali bivaju spontano pobačeni.

Parcijalna monosomija (1p)  
 Parcijalna trisomija (3q)



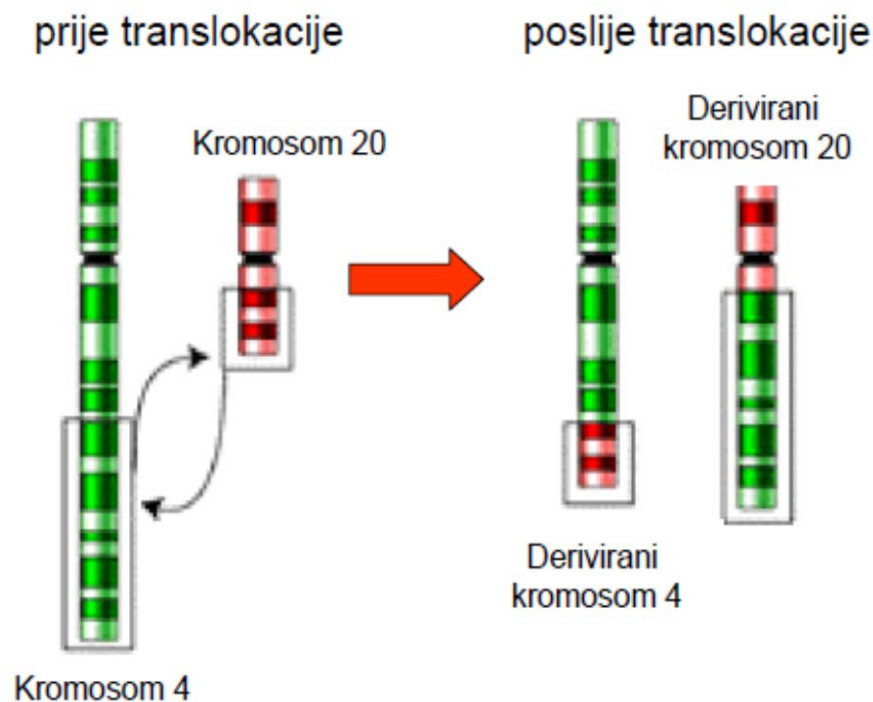
**Slika 11. Djelomična monosomija (lijevo) i djelomična trisomija (desno)**  
 (preuzeto: <http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/>)

## 2.2. INTERKROMOSOMSKE STRUKTURNE ABERACIJE

### 2.2.1. TRANSLOKACIJE

Translokacije su najčešći tip interkromosomskih aberacija koje nastaju kao posljedica premještanja genetičkog materijala jednog homolognog kromosoma na drugi ili izmjene kromosomskih fragmenata između dva ili više nehomolognih kromosoma. Translokacije možemo podijeliti na recipročne i Robertsonove translokacije.

Recipročna translokacija je recipročna izmjena odlomljenih kromosomskih fragmenata između dva ili više kromosoma (Slika 12).

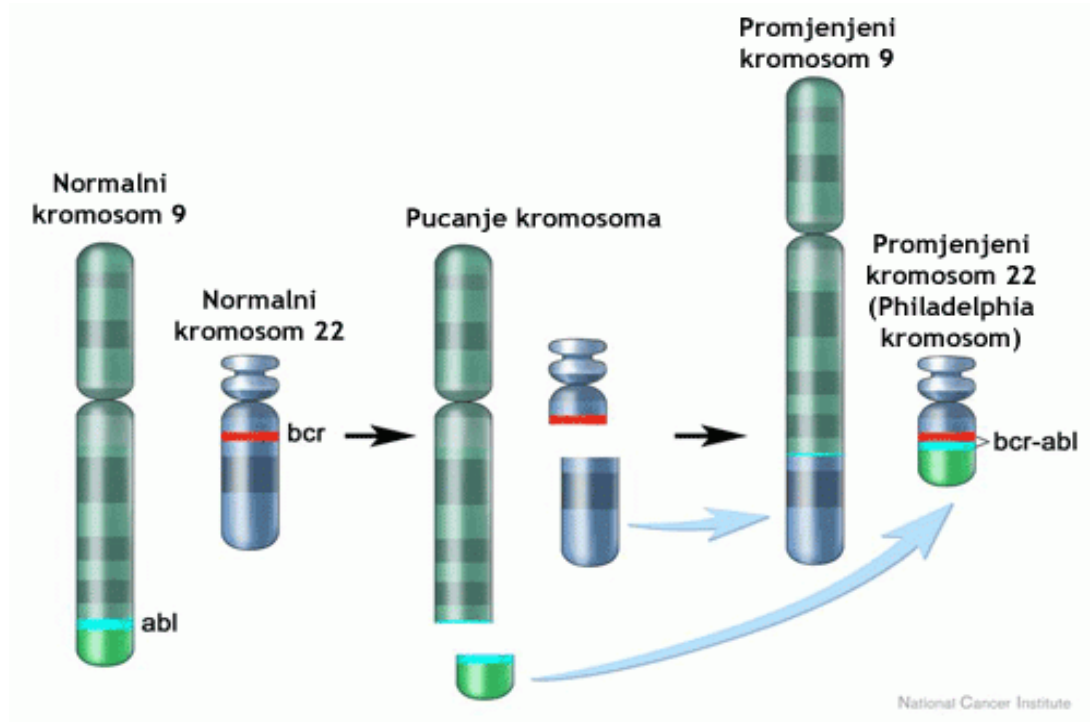


**Slika 12. Primjer recipročne translokacije**

(preuzeto: <http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/>)

Postoje mnogi tipovi ne-Hodgkinovog limfoma i oni se dijele prema agresivnosti na agresivne (brzo rastuće) i bezbolne (sporo rastuće) te mogu nastati ili iz B- stanica ili T - stanica. U ne-Hodgkinove limfome B - stanica spadaju kronična mijeloična leukemija (KML), Burkittov limfom, limfom velikih difuznih B-stanica, folikularni limfom, itd.

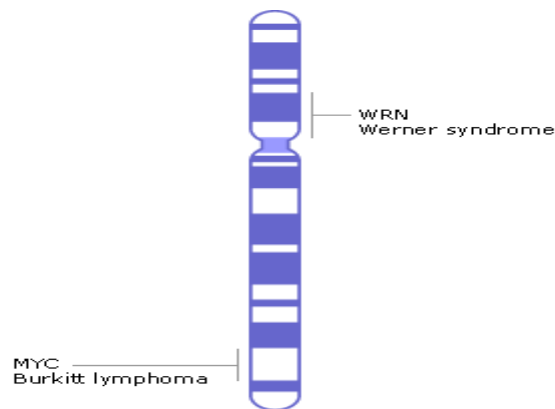
U pacijenata s kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) česte su recipročne translokacije između kromosoma 9 i 22 što uzrokuje nastanak Philadelphia kromosoma (Slika 13).



**Slika 13. Recipročnom translokacijom 9/22 nastaje Philadelphia kromosom (preuzeto: <http://images.google.hr/images>)**

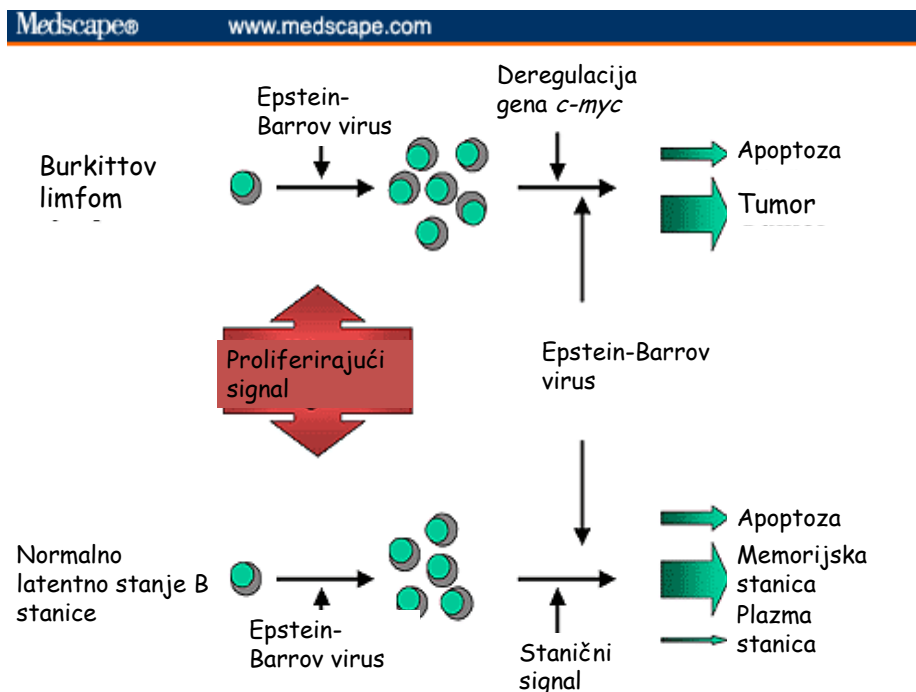
Philadelphia kromosom je otkriven 1960. godine i opisali su ga Peter Nowell i David Hungerford. Na mjestu loma u kromosomu 22 nalazi se gen *bcr* pri čemu fuzijom protoonkogen *abl* na kromosomu 9 s genom *bcr* nastaje fuzijski *bcr/abl* onkogen i on stvara fuzijski Bcr/Abl protein u kojem je normalni amino – kraj Abl protoonkogenog proteina zamijenjen aminokiselinskim slijedom iz Bcr proteina što uzrokuje poremećenu regulaciju aktivnosti Abl protein – tirozin – kinaze, indukciju stanične adhezije i indukciju metilacije Abl promotora, mutaciju p53 i skraćivanje telomera koje se nalaze na krajevima ljudskih kromosoma. Budući da je aktivacija *bcr/abl* onkogen česta u KML, postojala je mogućnost da bi selektivna inhibicija tirozin-kinaze mogla biti korisna u liječenju te bolesti, te su istraživanja dovela do otkrića STI-571, prvog uspješnog lijeka dizajniranog da bude selektivni inhibitor nekog onkogenog proteina (Cooper i Hausman, 2004). Fuzijski protein Bcr/Abl aktivira survinin koji je važan regulator staničnog rasta te je regulacija ekspresije survinina pod kontrolom transkripcijskog faktora *c-myc* koji je ujedno i glavni regulator stanične proliferacije, diferencijacije i apoptoze (Hecht i Aster, 2000).

*C-myc* gen se nalazi na kromosomu 8 koji sadrži preko 1400 gena i preko 140 milijuna baznih parova od kojih je već preko 95% determinirano (Bregni i sur., 1982) (Slika 14).



**Slika 14. Kromosom 8 s označenim mjestom gena *myc***  
(preuzeto: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

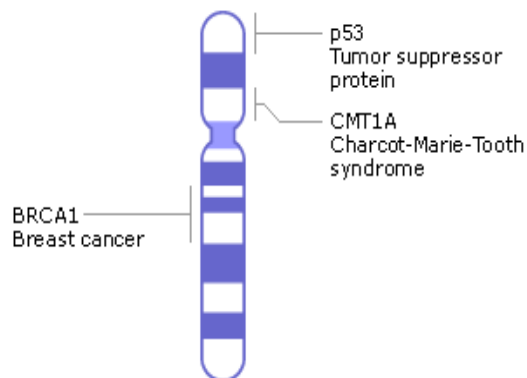
Ako dođe do recipročne translokacije *myc* gena na kromosomu 8 i teškog lanca imunoglobulinskog gena (IGH) na kromosomu 14 [t(8;14)(q24;q32)] (Liu i sur., 2007) može doći do poticanja izrazite proliferacije stanica i nastanka tumora poput Burkittova limfoma (Slika 15).



**Slika 15. Nastanak Burkittova limfoma**  
(preuzeto: <http://www.medscape.com/>)

Burkittov limfom je visoko agresivni ne-Hodgkinov limfom (NHL) B stanica kojeg je otkrio doktor Denis Parsons Burkitt 1956. godine i limfom postoji u endemičnoj i sporadičnoj varijanti (Ferry, 2006). Endemični tip Burkittova limfoma zahvaća većinom djecu u središnjoj Africi, a sporadični tip limfoma se javlja u ostalim dijelovima Afrike, Europi, Sjevernoj, Srednjoj i Južnoj Americi. Osim najčešće varijante  $t(8;14)(q24;q32)$  postoje i rjeđe varijante koje mogu uzrokovati nastanak Burkittova limfoma, a to su  $t(2;8)(p12;q24)$  u kojima dolazi do translokacije *c-myc* gena na kromosomu 8 i IGK (*Kappa*) na kromosomu 2 (Smardova i sur., 2008) i  $t(8;22)(q24;q11)$  gdje translokacija zahvaća *c-myc* gen i IGA (*Lamda*) na kromosomu 22 (Smardova i sur., 2008).

Translokacije rezultiraju nekontroliranom količinskom ili vremenskom ekspresijom *myc* gena koja može uzrokovati prekid sazrijevanja i abnormalan rast stanica koje imaju otpornost na apoptozu. Apoptoza je programirana stanična smrt koju su 1972. godine Kerr i sur. na osnovu morfoloških karakteristika odvojili od nekroze i ona je nužna za razvoj organizma i održavanje stanične homeostaze, to jest ravnoteže između gubitka i stvaranja stanica normalnog tkiva. U slučaju kada je oštećenje DNA uzrok pokretanja smrti stanice, ključni protein je p53 koji je u normalnim stanicama prisutan u inaktivnom obliku. Gen za sintezu proteina p53 nalazi se na kromosomu 17 (Slika 16), a sudjeluje u procesima replikacije DNA i transkripcije.

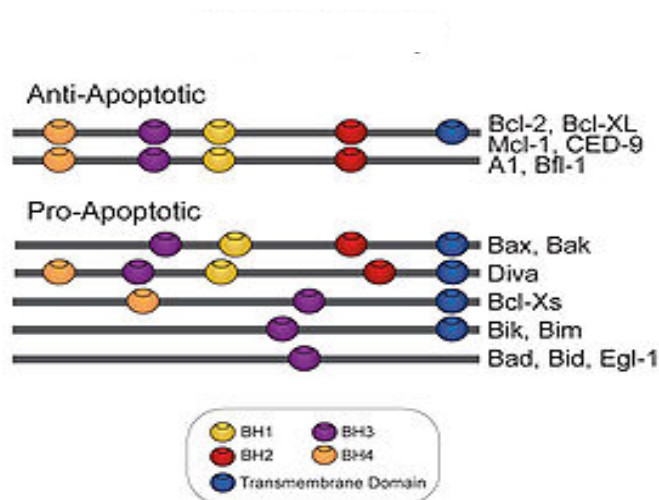


**Slika 16. Kromosom 17 s označenim mjestom gena za protein p53**  
(preuzeto: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Oštećenja DNA potiču transkripcijsku aktivnost p53 i njegovo nakupljanje u stanici, a posljedica toga je zaustavljanje staničnog ciklusa u G-1 fazi i popravljanja oštećene DNA ili pokretanje apoptoze stanice ako su oštećenja nepopravljiva. p53 može pokrenuti apoptozu na način da poremeti odnos proapoptotskih i antiapoptotskih mitohondrijskih proteina Bcl-2



porodice, ili da inducira gene koji povećavaju stvaranje reaktivnih oblika kisika, koji su snažni aktivatori oštećenja mitohondrija i apoptoze (Gross i sur., 1999). Poznato je najmanje petnaest proteina Bcl-2 porodice koji se dijele na proapoptotske koji se nalaze u citosolu kao senzori staničnog oštećenja ili stresa i na antiapoptotske koji se nalaze u intermembranskom prostoru mitohondrija (Slika 17).



**Slika 17. Proteini Bcl-2 porodice**

(preuzeto: <http://en.wikipedia.org/wiki/Bcl-2>)

Gen *bcl-2* djelomično sudjeluje u recipročnim translokacijama između kromosoma 14 i 18 u folikularnom limfomu. Gen *bcl-2* se nalazi na kromosomu 18 i translokacija uzrokuje premještanje *bcl-2* gena blizu mjesta pojačivača teškog imunoglobulinskog lanca na kromosomu 14 (Vaux i sur., 1988). Kako Bcl-2 protein normalno sudjeluje u sprječavanju apoptoze, stanice s prekomjernom ekspresijom proteina su besmrtne (Adams i Cory, 2001). Osim translokacija između kromosoma 14 i 18, folikularni limfom može biti uzrokovan i translokacijama Bcl-6 proteina na 3q27 (Bosga-Bouwer i sur., 2005).

Osim recipročne translokacije postoji i Robertsonova translokacija ili centrična fuzija koja je najčešća strukturna promjena kromosoma. Robertsonove translokacije nastaju spajanjem dvaju dugih krakova akrocentričnih kromosoma (parovi 13, 14, 15, 21 i 22) u

području centromera i pri tome mogu biti zahvaćeni homologni ili nehomologni kromosomi. Ukoliko kromosom 21 sudjeluje u translokaciji, može doći do nastanka Downova sindroma kojeg je prvi opisao doktor John Langdon Down 1866. godine. Nakon lomova koji nastaju u centromeri ili blizu centromere dolazi do spajanja q krakova akrocentričnih kromosoma dok se p krakovi gube. Gubitak p krakova se nadomješta genima s drugih p krakova akrocentričnih kromosoma te je zbog toga Robertsonova translokacija balansirana aberacija i uglavnom nema fenotipskih posljedica za nositelja. Ukoliko ova aberacija nastane kao svježa, u 3 % slučajeva se može javiti neka veća kongenitalna promjena. Robertsonove translokacije možemo podijeliti na homologne i nehomologne pri čemu se u homolognih translokacija tijekom mejoze kod balansiranih nositelja stvaraju dvije vrste gameta, jedna s izokromosomom, a druga bez zahvaćenog kromosoma jer se mikrosom sastavljen od kratkih krakova obično gubi. Ukoliko zigote nastaju spajanjem normalnih gameta bit će monosomične ili trisomične za određeni kromosom i prema tome sva djeca roditelja nositelja homolognih translokacija bit će kromosomski abnormalna s trisomijom ili monosomijom zahvaćenog kromosoma. Iako su homologne Robertsonove translokacije opisane kod svih akrocentričnih kromosoma, nebalansirano potomstvo se obično nalazi samo u Robertsonovoj translokaciji 21q21q i 13q13q.

### **3. ZAKLJUČAK**

Recipročne translokacije su evolucijski značajne jer vežu gene različitih kromosomskih parova te tako sprječavaju njihovu nezavisnu segregaciju. One zajedno s inverzijama reguliraju genetičku varijabilnost u prirodnim populacijama.

Otpornost na apoptozu je jedna od ključnih obilježja stanica raka i utječe na njihovu kemootpornost (Kaufmann i Vaux, 2003). Sama inhibicija apoptoze ne transformira stanice ili ne uzrokuje rak nego do razvitka tumora može doći kada se inhibicija apoptoze kombinira s aktivacijom onkogeni.

Detaljne informacije kromosomskih aberacija u hematološkim malignim bolestima su važne jer specifične aberacije imaju jake prognostičke vrijednosti. Precizne analize o pojedinim rearanžmanima su ključni korak u identifikaciji gena koji igraju ulogu u patogenezi tumora, te karakterizacija specifičnih nedostataka u signalnim putevima apoptoze u stanicama raka može objasniti mehanizme kemootpornosti i otkriti nove ciljeve u tretmanu protiv raka.

## 4. LITERATURA

Adams JM i Cory S (2001): Life or death decisions by the bcl-2 protein family. Trends Bioch. Sci. 26: 61-66.

Bosga – Bouwer AG, Haralambieva E, Booman M (2005):“ BCL6 alternative translocation breakpoint cluster region associated with follicular lymphoma grade 3B“, Genes Chromosomes Cancer 44(3): 301-304.

Bregni M, Dalla-Favera R, Erikson J, Patterson D, Gallo RC i Croce CM (1982) : Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome 8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells, Proc Natl Acad Sci USA 79: 7824- 7827.

Canman CE i Kastan MB (1995): Induction of apoptosis by tumor suppressor genes and oncogenes. Seminars in Cancer Biology, Volume 6, Issue 1: 17-25.

Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD i Pavletich NP (1994): Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. Science 265: 346-355.

Cooper GM, Hausman RE (2004): Stanica- molekularni pristup; Medicinska naklada, Zagreb: 579 – 582

Ferry JA (2006): “Burkitt’s lymphoma: clinicopathologic features and differential diagnosis“. Oncologist 11 (4): 375-383.

Gross A, McDonnell JM i Korsmeyer SJ (1999): BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. Genes Dev. 13: 1899-1911.

Hecht JL i Aster JC (2000): Molecular biology of Burkitt’s lymphoma. J Clin Oncol 18: 3707- 3721.

Johnstone RW, Ruefli AA i Lowe SW (2002): Apoptosis: A link between Cancer Genetics and Chemotherapy. Cell, Volume 108 : 153-164.

Kaufmann SH i Vaux DL (2003): Alterations in the apoptotic machinery and their potential role in anticancer drug resistance. Oncogene 22: 7414-7430.

Kerr JF, Wyllie AH i Currie AR (1972): Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br. J. Cancer 26 (4): 239-257.

Lejeune J, Lafourcade J i Berger R (1963): “ 3 cases of partial deletion of the short arm of

chromosome 5 “ ( in French). C.R.Hebd. Seances Acad. Sci. 257: 3098-3102.

Liu D, Shimonov J, Primanneni S, Lai Y, Ahmed T i Seiter K (2007): “ t(8;14;18): a 3-way chromosome translocation in two patients with Burkitt’s lymphoma/leukemia“. Mol. Cancer 6: 35.

Schmitt CA, Fridman JS, Yang M, Baranov E, Hoffman RM i Lowe SW (2002): Dissecting p53 tumor suppressor functions in vivo. Cancer Cell, Volume 1, Issue 3: 289-298.

Snardova J, Grochova D i Fabian P (2008): An unusual p53 mutation detected in Burkitt’s lymphoma: 30 bp duplication. Oncol. Rep. 20: 773-778.

Vaux DL, Cory S i Adams JM (1988): Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. Nature 335: 440-442.

Zhang Y i Herman B (2002): Ageing and apoptosis. Mech Ageing Dev 123: 245-60.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Bcl-2>

[http://images.google.hr/images?hl=hr&source=hp&q=philadelphia chromosome&um=1&ie=UTF-8&sa=N&tab=wi](http://images.google.hr/images?hl=hr&source=hp&q=philadelphia+chromosome&um=1&ie=UTF-8&sa=N&tab=wi)

[http://www.biol.pmf.hr/uploads/media/KROMOSOMSKE\\_ANOMALIJE.pdf](http://www.biol.pmf.hr/uploads/media/KROMOSOMSKE_ANOMALIJE.pdf)

[http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/STRUKTURNE\\_ABERACIJE\\_KROMOSOMA.pdf](http://www.medri.hr/katedre/Biologija/medicina/biologija/STRUKTURNE_ABERACIJE_KROMOSOMA.pdf)

<http://www.medscape.com/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

<http://www.pbf.hr/hr/content/download/1729/13780/version/1/file/MG6+22.11.2006.ppt>

<http://www.scribd.com>

## 5. SAŽETAK

Strukturne promjene ili kromosomske aberacije uključuju delecije, duplikacije, inverzije, izokromosom i translokacije. Delecija je posljedica loma i gubitka kromosomskog segmenta. Duplikacija kromosomskog segmenta nastaje nepravilnim krosingoverom ili pomakom kromosomskog segmenta na novo mjesto, te sparivanjem i krosingoverom. Inverzije uključuju dva loma, rotaciju za 180° te ponovno spajanje. Izokromosom uzrokuje nastanak metacentričnog kromosoma, te izokromosom za dugi krak pokazuje gubitak kratkog kraka, a kratki krak pokazuje gubitak dugog kraka kromosoma. Postoje recipročne i Robertsonove translokacije te translokacije nastaju izmjenom kromosomskih segmenata nehomolognih kromosoma. Kromosomske translokacije se pojavljuju u različitim tumorima. Iako je translokacija t(14:18) nađena u limfomima B-stanica i leukemijama, nešto drugo mora uzrokovati rak jer preko 50% ljudi ima mali broj B-stanica s translokacijama koje se nikada ne razvijaju u rak. Lokusi gena za antitijela su ta mjesta koja su opasna za protoonkogene. Translokacija protoonkogeno *c-myc* bliže pojačivačkoj regiji gena teškog lanca antitijela također uzrokuje nastanak kancerogene B-stanice rezultirajući Burkittovim limfomom. Translokacija lokusa *Bcl-2* je jedna od mnogih mutacija koje također mogu uzrokovati kroničnu mijeloičnu leukemiju. Genski produkt tumor supresor gena *p53* i genski produkti *bcr/abl*, *bcl-2* i *c-myc* utječu na osjetljivost stanica na apoptozu (Canman i Kastan, 1995). Osim što *p53* protein igra ulogu u posredovanju prekida staničnog ciklusa u G1 fazi za popravak DNA, *p53* također vrši funkcije koje su bitne za uklanjanje oštećenih stanica potičući apoptozu u određenim fiziološkim situacijama. Stanice koje eksprimiraju deregulirani *c-myc* su osjetljivije na apoptozu. Bijeg od apoptoze je često obilježje stanica raka i asociran je s otpornošću na kemoterapiju (Johnstone i sur., 2002). Proteini iz *Bcl-2* obitelji su ključni regulatori unutarnjeg puta apoptoze, kontrolirajući početak za sudjelovanje mašinerije na odgovor na kemijsko oštećenje. *Bcl-2* proteini su poželjne mete za stvaranje novih antitumorskih lijekova.

## 6. SUMMARY

Structural changes or chromosomal aberrations include deletions, duplications, inversions, isochromosome and translocations. Deletion is a consequence of a break and loss of chromosomal segment. Duplication of chromosomal segment occurs after irregular crossing-over or shift of chromosomal segment to a new location, and pairing and crossing-over. Inversion include two breaks, rotation of 180° and reconnection. Isochromosome causes the formation of metacentric chromosome and isochromosome the long arm of the loss shows a short-tail, a short arm shows a loss of long arms of chromosomes. There are reciprocal and Robertsonian translocation and translocation of chromosome segments are formed by changing nonhomologous chromosomes. Although the t(14:18) translocation is found in B-cell lymphomas and leukemias, something else must contribute to creating the cancer because over 50% of us have small numbers of B-cells with translocation that never progress to cancer. The antibody gene loci are dangerous places for proto-oncogenes to take up residence. Translocation of the proto-oncogene *c-myc* close to the enhancer of the antibody heavy chain genes also produces cancerous B cells resulting in Burkitt's lymphoma. The translocation of the Bcl-2 locus is just one of many mutations that can give rise to a chronic lymphocytic leukemia. The p53 tumor suppressor gene product, and the *bcr/abl*, *bcl-2* and *c-myc* gene products all appear to influence the susceptibility of cells to apoptosis (Canman and Kastan, 1995). In addition to the role p53 protein plays in mediating a cell cycle arrest in G1 following DNA damage, p53 also performs functions critical for removal of damaged cells by initiating apoptosis in certain physiological situations. Cells which express deregulated *c-myc* are sensitized to apoptosis. An escape from apoptosis is often a hallmark of cancer cells, and is associated to chemotherapy resistance (Johnstone *et al.*, 2002). Proteins from the Bcl-2 family are the key regulators of the intrinsic pathway of apoptosis, controlling the point-of-no-return and setting the threshold to engage the death machinery in response to a chemical damage. Therefore, Bcl-2 proteins have emerged as an attractive target to develop novel anticancer drugs.

