

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Alžběta Darášová

Strukturní aberace lidského chromozomu 22 a jejich klinické následky

Structural aberrations of human chromosome 22 and their clinical consequences

Bakalářská práce

Školitel: Mgr. Roman Šolc

Praha, 2016

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce, ani její podstatná část, nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Tišicích, 30. června 2016

.....

Alžběta Darášová

Na tomto místě bych ráda poděkovala zejména svému vedoucímu práce Mgr. Romanu Šolcovi za cenné rady a komentáře při zpracování této bakalářské práce, za pomoc, trpělivost a čas, který mně i této práci věnoval.

Abstrakt

Strukturní aberace vznikají v důsledku chromozomových zlomů, na které navazuje určitá přestavba. V lidském genomu vznikají každý den tisíce drobných mutací, které jsou díky reparačním opravným mechanismům opravovány do původní podoby. V důsledku špatných oprav mohou u člověka vznikat delece, duplikace, translokace a další změny, které často vyvolávají různá lidská onemocnění a syndromy. Chromozom 22, druhý nejmenší chromozom v lidském genomu, podléhá těmto mutacím velmi snadno díky jeho rozsáhlým rekombinantním sekvencím tzv. LCRs, které spolu sdílejí až 98% homologie. Přestože se řadí mezi malé akrocentrické chromozomy, obsahuje mnoho důležitých, strukturních, genů a právě díky zlomům v nich dochází ke vzniku závažných onemocnění. Nejznámějším onemocněním způsobeným delecí v úseku 22q11 je DiGeorgeův/Velokardiofaciální syndrom, který se vyskytuje s frekvencí 1:4000. Vzácnějším, ale neméně důležitým onemocněním, tvořené aberacemi v pásmu 22q11.2, charakterizovaným očním kolobomem, anální atrézií a také srdečními vadami či mentální retardací, je syndrom Cat eye. Reciprokými translokacemi na chromozomu 22 vzniká například Emanuelův syndrom, který se vyznačuje nadpočetným derivovaným chromozomem 22 a nadbytek tohoto genetického materiálu narušuje normální průběh vývoje. Další reciprokou translokací chromozomu 22 vzniká nádorové onemocnění - chronická myeloidní leukémie.

Klíčová slova: chromozom 22, strukturní aberace, DiGeorgeův syndrom, syndrom Cat eye, Emanuelův syndrom, chronická myeloidní leukémie

Abstract

Structural aberrations are due to chromosome breaks followed by specific reconstruction. Every day in human genome thousands of small mutations occur, which are due to reparation processes repaired restored to its original form. As a result of bad repairs there may occur deletions, duplications, translocations and other changes that often cause various human diseases and syndromes. These mutations arise spontaneously or by external factors or by combination of both. Chromosome 22, the second smallest chromosome in the human genome, is a subject to these mutations very easily due to its large recombinant sequences called LCRs, which together share about 98% homology. Although the chromosome 22 ranks among the small acrocentric chromosomes, it contains a lot of important structural genes and in these regions may lead to serious diseases. The best known disease caused by deletions in the region 22q11 is DiGeorge/Velocardofacial syndrome which

occurs with a frequency of 1:4000. Uncommon, but equally serious disease, the Cat eye syndrome, formed by aberrations in band 22q11.2 and characterized by coloboma of the iris, anal atresia and heart defects or mental retardation. Reciprocal translocations on chromosome 22 may lead for example to Emanuel syndrome, which is characterized supernumerary derivatized chromosome 22 and the excess of this genetic material disrupts the normal course of development. Another reciprocal translocation of chromosome 22 causing cancer is chronic myeloid leukemia.

Key words: chromosome 22, structural aberrations, DiGeorge syndrome, Cat Eye syndrome, Emanuel syndrome, chronic myeloid leukemia

Seznam použitých zkratek

ABL	<i>Abelson murine leukemia virus</i> (proto-onkogen chromozomu 9)
ALL	<i>Acute lymphoblastic leukemia</i> (akutní lymfoblastická leukémie)
ADA	<i>Adenosine deaminase domain</i> (adenosin deaminázová doména)
ADHD	<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i> (porucha pozornosti s hyperaktivitou)
BCR	<i>Breakpoint cluster region</i> (gen chromozomu 22)
CATCH22	<i>Cardiac abnormality, abnormal facies, thymic aplasia, cleft palate, hypocalcemia</i> (akronym)
CECR1	<i>Cat eye syndrome chromosome 1</i> (gen v oblasti 22q11 kódující člen z rodiny proteinů deaminázy adenosinu)
CECR2	<i>Cat eye syndrome chromosome 2</i> (gen v oblasti 22q11 kódující domnělý transkripční koaktivátor)
CESCR	<i>Cat eye syndrom critical region</i> (Cat eye syndrom kritický region)
CGH	<i>Comparative genome hybridization</i> (komparativní genomová hybridizace)
CML	<i>Chronic myeloid leukemia</i> (chronická myeloidní leukémie)
COMT	<i>Catechol-O-methyltransferase</i> (katechol-O-methyltransferáza)
CRKL	<i>Crk-like protein</i> (adaptérový protein)
DGS	<i>DiGeorge syndrome</i> (DiGeorgeův syndrom)
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> (deoxyribonukleová kyselina)
DSB	<i>Double-strand breaks</i> (dvouvláknové zlomy)
ES	<i>Emanuel syndrome</i> (Emanuelův syndrom)
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i> (fluorescentní in situ hybridizace)
GEF	<i>Guanine nucleotide–exchange factor protein</i> (protein aktivující monomerní GTP uvolňováním guanidin difosfátu, který umožňuje vázání guanidin trifosfátu)
Gnb1L	<i>Guanine nucleotide-binding protein subunit beta-like protein 1</i> (gen v oblasti 22q11 kódující protein G-beta podjednotky)
HSCT	<i>Hematopoietic stem cell transplantation</i> (transplantace hematopoetických kmenových buněk)

HR-CGH	<i>Even high-resolution CGH</i> (komparativní genomová hybridizace s vysokým rozlišením)
HRR	<i>Homologous recombination repair</i> (homologní rekombinační oprava)
LCRs	<i>Low-copy repeats</i> (segmentální duplikace)
LINES	<i>Long interspersed nuclear elements</i> (dlouhé repetitivní elementy na chromozomu 22)
M-BCR	<i>Major breakpoint cluster region</i> (oblast na chromozomu 22, ve které vzniká při zlomu protein p210)
m-BCR	<i>Minor breakpoint cluster region</i> (oblast na chromozomu 22, ve které vzniká při zlomu protein p190)
NHEJ	<i>Nonhomologous end-joining</i> (nehomologní spojování koncových zlomů)
PATRRs	palindromické AT-bohaté repetice
Ph	<i>Philadelphia chromosome</i> (philadelphský chromozom)
PH doména	<i>Pleckstrin protein domain</i> (Pleckstrin proteinová doména vážící lipidy, proteiny a protein kinázy)
PRODH	<i>Proline dehydrogenase</i> (prolin dehydrogenáza)
SINES	<i>Short interspersed elements</i> (krátké repetitivní elementy na chromozomu 22)
TBX1	<i>T-box transcription factor gen</i> (zastávající důležitou funkci ve formování orgánů a tkání během embryonálního vývoje)
TDR	<i>Typical deletion region</i> (typicky deletovaný region)
TKI	<i>Tyrosin Kinase Inhibitors</i> (inhibitory tyrosin kináz)
TUPLE1	=HIRA <i>Hhistone cell cycle regulator</i> (gen kódující transkripční faktor)
VCFS	<i>Velocardiofacial syndrome</i> (Velokardiofaciální syndrom)
VCFS-REP	LCR zahrnující body zlomů v oblasti 22q11
VNTR	<i>Variable number tandem repeat</i> (variabilní počet tandemových repetice)
μ-BCR	<i>Micro breakpoint cluster region</i> (oblast na chromozomu 22, ve které vzniká při zlomu fúzní protein p230)

Obsah

1. Úvod	1
2. Lidský chromozom 22.....	3
3. Typy a molekulární podstata strukturních aberací	6
4. Možné opravy strukturních aberací	8
5. Onemocnění vyvolané aberacemi chromozomu 22 a jejich klinické projevy	9
5.1. <i>DiGeorgeův syndrom (DGS)/Velokardiofaciální syndrom (VCFS)</i>	9
5.2. <i>Syndrom Cat eye (syndrom kočičího oka, CES)</i>	11
5.3. <i>Emanuelův syndrom – Der(22); t(11;22)</i>	14
5.4. <i>Chronická myeloidní leukémie– Ph chromozom; t(9;22)</i>	18
6. Závěr.....	23
7. Seznam použité literatury	25

1. Úvod

Molekuly DNA v chromozomech jsou stálými terči chemického a fyzikálního poškození různého původu vyvolávající změny. Strukturní změny na chromozomech v lidském těle a s tím spojené méně, či více závažné syndromy, jsou rozšířené po celém světě a jsou čím dál tím častějším předmětem zájmu lékařských institucí a genetických laboratoří. V dnešní době je proto velice důležité porozumět tomu, jak tyto změny vznikají, jakým způsobem a kdy mohou být přeneseny do dalších generací a jak případně těmto změnám předejít.

Strukturní aberace neboli chromozomové přestavby jsou následkem dvouvláknových zlomů (DSB - double-strand breaks), tedy zlomů na obou vláknech šroubovice DNA ve stejném místě nebo v místech lišících se o několik málo nukleotidů, které mohou mimo jiné vést k mutacím a onkogenním transformacím.

Tyto zlomy mohou vznikat spontánně vlivem endogenních faktorů tj. při každodenních buněčných procesech v průběhu oxidativního metabolismu, replikace DNA nebo důsledkem zhoršené funkce reparačních mechanismů, rekombinace DNA (crossing-overu v meioze) či vlivem působení exogenních faktorů. Všechny tyto faktory nazýváme klastogeny.

Lidský chromozom 22 se řadí podle chromozomální makrostavby do skupiny G, malých akrocentrických chromozomů, spolu s 21. chromozomem. Jeho velikost je kolem 51 milionů párů bazí (URL1). Skládá se z krátkého raménka (p), které je asi o polovinu kratší než dlouhé raménko (q). 22q má rozpětí 34,5 Mb a ze 45% je tvořen repetitivními elementy jako jsou například SINES, LINES, LCRs (Rinn et al., 2003). Chromozom 22 obsahuje také satelity, které jsou oddělené můstkem.

Přestože je chromozom 22 takto malý, obsahuje mnoho genů důležitých pro správný chod lidského života. Představuje 1,5 - 2% z celkového počtu DNA a genový obsah tohoto chromozomu je pravděpodobně kolem 500 genů, z kterých vznikají různé proteiny různých rolí (URL1). Mutace v genech, které mohou vznikat při chybných reparacích, způsobují řadu chorob, syndromů nebo náchylnost k nim. Mezi onemocnění způsobená mutacemi chromozomu 22 patří například psychická onemocnění, defekty a různé závažné syndromy, jako je DiGeorgeův/Velokardiofaciální syndrom, syndrom Cat eye, Emanuelův syndrom, Phelan-McDermidův syndrom a mohou se objevit nádorová onemocnění jako například

kolorektální karcinom a meningeom. Translokace mezi chromozomem 9 a 22 způsobuje velmi obávanou a závažnou myeloidní leukémii. Také může v důsledku mutací docházet ke kardiovaskulárním onemocněním a vrozeným srdečním vadám. Mohou se objevit i poruchy funkčnosti neutrofilních leukocytů, což vede k oslabení imunity.

Cílem této bakalářské práce je shrnout poznatky o strukturních aberacích lidského chromozomu 22, demonstrovat je na několika vybraných příkladech a popsat jejich vznik a klinicky významné fenotypové projevy.

2. Lidský chromozom 22

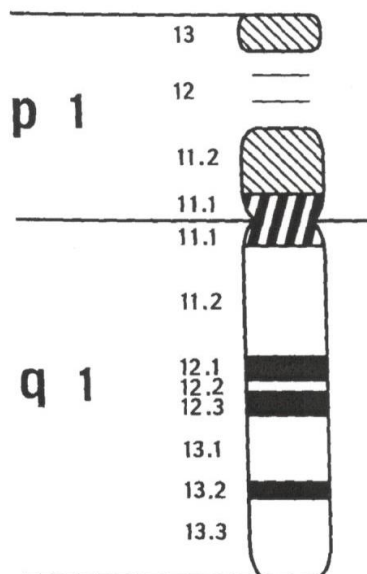
Chromozom 22 je druhým nejmenším lidským autozomem obsahující 1,6 - 1,8% genomové DNA (Morton, 1991). Je jedním z pěti akrocentrických autozomů, které se u člověka nacházejí. Každý z nich sdílí podstatnou sekvenční podobnost na krátkém raménku p, které kóduje tandemové repetice ribozomálních RNA genů a řadu dalších tandemových repetit. Na tomto raménku p nebyly nalezeny žádné geny kódující proteiny. Je však známo, že dlouhé q raménko chromozomu 22 je velice bohaté na geny ve srovnání s ostatními chromozomy (Dunham et al., 1999).

Jako užitečný nástroj pro detekci změn v DNA, které vznikají při buněčném dělení a jejichž velikost může být i větší než několik kilobází, byla vyvinuta komparativní genomová hybridizace (CGH). CGH s vysokým rozlišením (HR-CGH) pro zjištění přesného rozsahu takovýchto změn má relativně malé odchylky v detekci chromozomálních aberací v lidské DNA. Tato komparativní genomová hybridizace byla původně vyvinuta jako metoda pro detekci velkých delecí nebo expanzí DNA (Speicher, 2005). Následně byla připravována a používána pro detekci delecí a duplikací >100 kb (Urban et al., 2006).

Předchozí studie ukázaly, že chromozom 22 je genově bohatší než některé jiné chromozomy (Deloukas et al., 1998). Je důležité zmínit, že informace o obsahu genů chromozomu 22 na dlouhém raménku q je pouze minimální odhad a budoucí studie mohou pravděpodobně odhalit další kódující sekvence, které doposud nemohly být identifikovány současnými metodami.

Úseky na chromozomu lze dělit do dvou typů oblastí. Oblasti s vyšším a nižším výskytem rekombinací. Oblasti s vysokým výskytem rekombinací představují tzv. rekombinační horká místa (recombinational hotspots). Jsou také velice bohaté na nukleotidové GC páry. Průměrný obsah těchto párů je 47,8%. To je výrazně vyšší obsah, než je obsah součtu GC párů lidských genomových sekvencí, tedy 42% (Cross & Bird, 1995; Saccone et al., 1997).

Chromozom 22

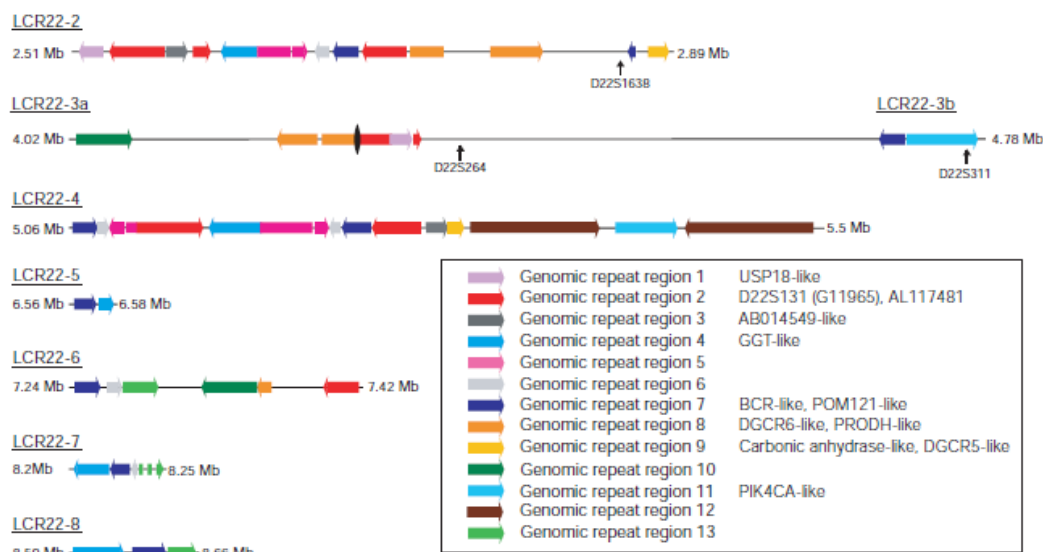


Obrázek 1: Lidský chromozom 22 se znázorněnými úseky (Liebert, 1998; upraveno).

K vyšší frekvenci vzniku chromozomových přestaveb a nestabilitě oblasti na tomto chromozomu přispívá několik paralogních repetitivních sekvencí LCRs (low-copy repeats) nebo také palindromatické AT-bohaté repetice, které se v blocích LCR vyskytují (Gotter et al., 2007). LCRs zřejmě zprostředkovávají nenormální interchromozomální výměny v průběhu meiózy (Saitta et al., 2004).

Oblast 22q11 obsahuje celkem osm LCRs. Tyto LCR jsou homologní až z 98% a jsou tak dobrým substrátem pro NAHR (Sharp et al., 2005). Sekvenční složení těchto repetitivních LCR22 je znázorněno na obrázku 2. Tyto LCR hrají významnou roli v mechanismech, které zprostředkovávají zlomy vedoucí k delecím nebo dalším mutacím chromozomových fragmentů (Shaikh et al., 2000).

V regionu 22q11.2 se nalézají čtyři velké proximální LCRs (LCR22A - D, od proximálního k distálnímu konci). LCR-A a LCR-D zprostředkovávají společnou 3 Mb delecí DGS/VCFS a jsou největší a ve své organizaci nejsložitější (Shaikh et al., 2000). Zbylé čtyři menší LCRs (LCR22E - H) leží distálně od LCR22D (Shaikh et al., 2007).



Sekvenční složení LCR22 repetíc

Obrázek 2: LCRs22 oblasti (LCR22-2, -3a, -3b, -4, -5, -6,-7, -8 odpovídají LCR22-A, -B, -C, -D, -E, -F, -G a -H v uvedeném pořadí) orientované ve směru od centromery k distálnímu konci raménka. Barevné šipky ukazují rozsah jedné ze třinácti genomických repetitivních oblastí a dále orientaci repetíc. Uvedené známé genové markery se nacházejí v těchto repeticích. Černý ovál označuje pozici mezer v LCR 22-3 (Dunham et al., 1999; upraveno).

Také díky těmto repeticím na dlouhém raménku chromozomu 22 a jejich přestavbám vznikají různá onemocnění jako je DiGeorgeův/Velokardiofaciální syndrom, syndrom Cat eye, nazvaný podle vzhledu oční duhovky u většiny postižených jedinců, nebo Emanuelův syndrom, který je částečnou trizomií a vyznačuje se mnohonásobnými vrozenými vadami (Urban et al., 2006).

Další mutace na dlouhém raménku chromozomu 22 mohou vyvolat dup22q11 syndrom, který vzniká jako následek heterozygotní duplikace v 22q11 (Saitta et al., 2004).

3. Typy a molekulární podstata strukturních aberací

Při práci s aberacemi je nutné věnovat pozornost první metafázi buněčného dělení, protože to je jediný případ, kdy mohou být strukturní změny pozorované v celém rozsahu. Těmto změnám se říká primární aberace. Mnohé vedou k mechanickým separačním problémům a genetickým ztrátám v buněčném dělení a mají za následek smrt jedné nebo obou dceřinných buněk. Nicméně některé druhy strukturních změn nemusí znemožnit úspěšné dělení, ale mohou být předány do další buněčné generace. U těchto trvalých, sekundárních aberací, je zřídka možné s jistotou odvodit jejich primární podobu (Savage, 1976).

Strukturní aberace se dělí na balancované a nebalancované, podle toho, zda se mění celkový obsah genetického materiálu či nikoli.

Balancované strukturní aberace

Balancované aberace nemusí být nutně patrné na fenotypu, ale mohou být přeneseny do další generace, kde se často projeví. Dochází u nich k přesunu části genetického materiálu v rámci jednoho nebo více chromozomů. K těmto přestavbám se řadí translokace a inverze.

Inverze

Při inverzi dochází vlivem chromozomové nestability k vyštěpení části chromozomu, jejímu převrácení a následnému napojení. Známe dva typy inverzí. Paracentrickou, kdy centromera není součástí invertovaného úseku a inverzi pericentrickou, kdy invertovaná část chromozomu centromeru zahrnuje.

Translokace

Při translokaci je část chromozomu vyštěpena a připojena k jinému chromozomu. Balancované translokace mají zachované stejné množství genetického materiálu v buňce. Nebalancované translokace zachované původní množství DNA nemají.

Existují reciproké translokace, kdy se vymění části mezi dvěma nehomologními chromozomy, přičemž množství genetické informace není změněno. Známý případ chromozomu, derivovaného v důsledku reciproké translokace, je tzv. Philadelphský chromozom, který vede k závažnému onemocnění, chronické myeloidní leukémii (Rowley, 1973).

Nebalancované strukturní aberace

Delece a duplikace

Při nebalancovaných přestavbách chromozomů dochází ke ztrátě (deleci) nebo zmnožení (duplikaci, triplikaci apod.) jednoho či více genů a tím ke změně fenotypu a následnému projevu určitého postižení člověka, někdy i závažného až letálního, podle zasažení genů.

Ztráty genetického materiálu neboli delece mohou být terminální, kdy ke ztrátě DNA dochází na koncích ramének chromozomu, nebo intersticiální, k nimž dochází uvnitř ramének chromozomu. Duplikovaná část určitého chromozomu naopak obsahuje nadbytečný chromozomový materiál. Delece (duplikace), které nelze detekovat pomocí cytogenetického pruhování, se označují jako mikrodelece (mikroduplikace). Delece v oblasti 22q11 způsobuje známé onemocnění DiGeorgeův syndrom/Velokardiofaciální syndrom (Sato & Wakabayashi, 1998). Mikroduplikace stejného lokusu se pojí například se syndromem kočičího oka (Cat eyesyndrom) (McTaggart et al., 1998).

4. Možné opravy strukturních aberací

Zdroji spontánně indukovaných dvouvláknových zlomů jsou replikace DNA a opravy jednotlivých zlomů, transpozice, VDJ-rekombinace, která má na svědomí zvyšující se variabilitu imunoglobulinů v B-lymfocytech, mitotická rekombinace tzv. crossing-over a oxidační poškození. UV-záření a většina chemických mutagenů nejsou schopny indukovat dvouvláknové zlomy přímo, ale vedou k jiným lézím v chromozomální DNA, které v průběhu syntézy DNA nebo oprav vedou k těmto zlomům a z nich vycházejícím aberacím (Obe et al., 2002).

V eukaryotických buňkách jsou dvouvláknové zlomy opravovány nejméně třemi různými mechanismy. Prvním z nich je HRR (homologous recombination repair) s vysoce přesným procesem oprav, který obvykle obnoví původní sekvenci. Druhým možným způsobem je SSA (single strand anellieding), což vede hlavně k napravení intersticiálních změn, tedy změn vzniklých uvnitř chromozomu. Další opravou je nehomologní spojování koncových zlomů (NHEJ – nonhomologous DNA end joining), která spojuje dva zlomené konce přímo a obvykle generuje drobné změny na jejich přelomu (base pair substituce, inserce a delece) (Obe et al., 2002).

HRR nacházíme jako nejčastější mechanismus oprav DSB u bakterií a kvasinek hlavně v G2 a S fázi. Při tomto mechanismu je ale nutná přítomnost rozsáhlé homologie, tudíž jsou tyto opravy efektivní na sesterských chromatidách nebo mezi homologními chromozomy (Obe et al., 2002).

NHEJ je považováno za hlavní opravný proces dvouvláknových zlomů v savčích buňkách. Tato oprava probíhá bez nutné účasti rozsáhlé homologie mezi konci DNA, které mají být k sobě spojeny (Karran, 2000).

Mnoha oprav DSB se účastní také proteiny i signální dráhy, které jsou základem reakcí buňky na DSB (Karran, 2000).

5. Onemocnění vyvolané aberacemi chromozomu 22 a jejich klinické projevy

Chromozomální přestavby mohou mít za následek intersticiální či terminální delece nebo duplikace, jakož i translokace. Všechny tyto přestavby mohou následně vést k nerovnováze genů. Každá z níže zmíněných přestaveb se v populaci vyskytuje ojediněle, a tudíž představují z velké části *de novo* mutace.

5.1. DiGeorgeův syndrom (DGS)/Velokardiofaciální syndrom (VCFS)

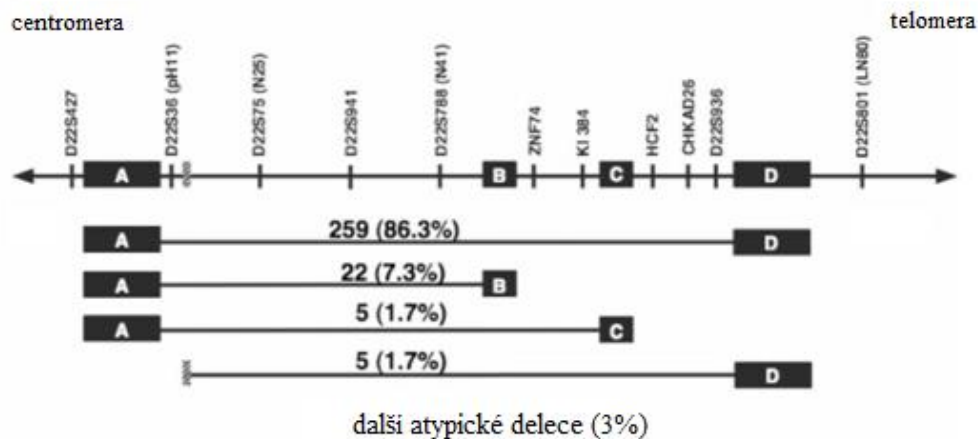
Jak již bylo zmíněno ve 2. kapitole, oblast 22q11 je velmi náchylná ke chromozomovým zlomům a následným aberacím, které způsobují DiGeorgeův a Velokardiofaciální syndrom (DGS/VCFS), jelikož obsahuje několik bloků LCR lemující tuto oblast (Ensenauer et al., 2003). Jak proximální tak distální sekvence, které se klenou přes oba zlomy se nazývají VCFS-REPs. Obsahují 200 kb oblast, která se skládá ze sady tandemových genů a pseudogenů, lemovaných na každé straně dílčími obrácenými komplementárními subrepeticemi (Edelmann, et al., 1999).

Jednou z nejčastějších mikrodelecí na světě je delece v oblasti 22q11.2 způsobující Velokardiofaciální syndrom (OMIM 192430), autozomálně dominantní poruchu (Shprintzen et al., 1978).

Fenotypově tento syndrom souvisí s DiGeorgeovým syndromem (OMIM 188400), který je závažnějším onemocněním (DiGeorge, 1965). VCFS/DGS se vyskytují s frekvencí 1 ze 4000 živě narozených dětí (Burn a Goodship et al., 1996) a vzhledem k tomu, že VCFS/DGS jsou způsobeny stejnou delecí v oblasti 22q11, jsou proto označovány dohromady (Edelmann, et al., 1999).

U 86% případů postihuje delece úsek o velikosti 3 Mb (TDR – typical deleted region). Tuto délku delece nikdy nepřesahuje, což nasvědčuje tomu, že v oblasti rozsáhlejší delece by se vyskytovaly geny, u kterých není tolerována snížená genová dávka (Kato et al., 2003). Méně často, v 7% případů, se vyskytuje delece proximálního úseku o velikosti 1,5 Mb (Carlson et al., 1997).

U většiny pacientů (3 Mb delece) je deletovaný region ohraničen LCR22A a LCR22D. Pacienti s 1,5 Mb velkou delecí ji mají ohraničenou LCR22A a LCR22B. Jsou popsány také mikrolece, u kterých LCR22D vystupuje jako proximální zlomový bod a LCR22E až H jako distální zlomový bod. Tyto přestavby se týkají oblasti 22q11.21 až 11.23, které obsahují gen BCR (Ben-Shachar et al., 2008).



Obrázek 3: Schematické znázornění TDR na 22q11.2. LCR -A, -B, -C, a -D a rozsah aberací (Emanuel, 2008; převzato a upraveno).

Tyto mikrolece úseku 22q11.2 mají širokou fenotypovou variabilitu, jelikož zasahují až do 40 genů, avšak míra postižení často nekoreluje s velikostí delece (Shprintzen et al., 1978). DiGeorgeův syndrom poprvé popsal v roce 1968 americký pediatr s endokrinologickým zaměřením, profesor Angelo DiGeorge. Hlavní klinické projevy tohoto onemocnění jsou velofaryngeální nedostatečnost, „nosová řeč“, hypokalcémie způsobená hypoplázií příštítných tělísek, hypoplázie thymu a vady srdce, především výtokové části, konotrunkální srdeční vady. Dalším častým znakem je rozštěp patra a typická facies zahrnující široký kořen nosu, protáhlý obličej a úzké oční štěrby. Pacienti mohou mít normální intelekt, který je častější u proximální delece, obvykle však nacházíme abnormální mentální vývoj spojený s behaviorálními poruchami a s poruchami učení – ADHD (attention deficit hyperactivity disorder), které je diagnostikováno u třetiny až poloviny dětí s DGS (Shprintzen et al., 1978; Zagursky, 2006).

Jsou také pozorovány psychotické poruchy, jako je schizofrenie a afektivní poruchy spojené s depresemi a bipolární poruchou. DGS je třetím nejsilnějším rizikovým faktorem pro rozvoj schizofrenie (Prasad et al., 2008).

Bylo zjištěných několik genů, které se pravděpodobně podílejí na vzniku schizofrenie. Tyto geny byly usvědčeny pomocí vazebné analýzy (linkage mapping) a asociační studie (genome-wide association study) u pacientů s tímto onemocněním. Tři z genů byly lokalizovány do oblasti 22q11.2 na chromozomu 22. Jedná se o geny pro katechol-O-methyltransferázu (*COMT*), prolin dehydrogenázu (*PRODH*) a gen *Gnb1L* kódující protein, který má mnoho funkcí včetně proliferace, signální transdukce a apoptózy (Prasad et al., 2008).

Spolu s několika dalšími geny je u DGS deletován i gen *TUPLE1* (též *HIRA*), který kóduje transkripční faktor, stejně jako gen *TBX1*, který zastává důležitou funkci při formování orgánů a tkání během embryonálního vývoje a jehož haploinsuficience pravděpodobně hraje klíčovou roli v defektním utváření kardiovaskulárního systému a ve vývoji příštítných tělísek. Tato delece pak může podmiňovat různé fenotypy jako například Shprintzenův či Velokardiofaciální syndrom, Takaoův syndrom či izolované vady výtokové části srdce včetně Fallotovy tetralogie nebo transpozice velkých cév (Chieffo et al., 1997).

Pro všechny tyto fenotypy byl navrhnout společný akronym CATCH-22 (Cardiac abnormality, Abnormal facies, Thymic aplasia, Cleft palate, Hypocalcemia), který se již však příliš nepoužívá (Hall, 1993).

5.2. Syndrom Cat eye (syndrom kočičího oka, CES)

CES (OMIM 115470) je vzácné onemocnění tvořené aberacemi v oblasti 22q11.2, charakterizované očním kolobomem a anální atrezií. Také můžeme nalézt případy s hraniční nebo středně těžkou mentální retardací (Schinzel et al., 1981). Často se vyskytují i kardiovaskulární defekty jako Fallotova tetralogie či hypoplazie levého srdce a defekty srdce (conotruncal heart defects), typické spíše pro pacienty DGS/VCFS. Dále se u CES objevují rozštěpy patra a charakteristická dysmorfie obličeje (výše položené obočí, široké oční štěrbiny, dlouhý úzký obličej) (Edelmann et al., 1999). U 70% případů je běžná velofaryngeální nedostatečnost (Yamagishi H., 2002; Ensenauer et al., 2003).

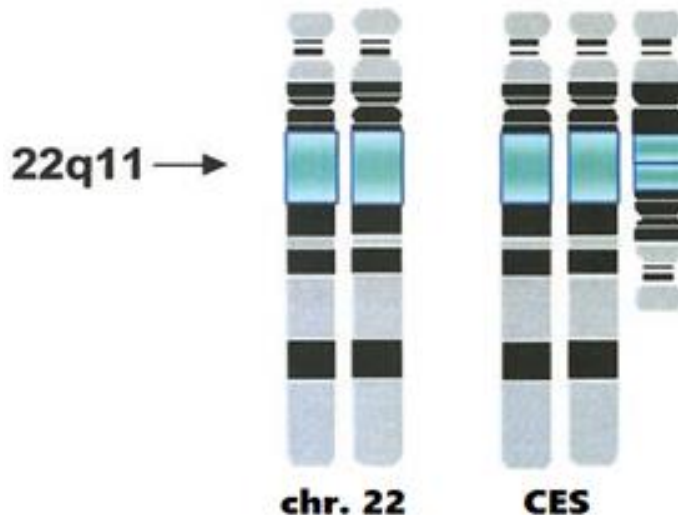
CES je obvykle důsledkem přítomnosti nadpočetného chromozomu sestávajícího ze zdvojení DNA mezi 22pter->q11, který může být reprezentován jako nadpočetný dicentrický dvousatelitní chromozom dic(22;22) (q11,q11) nebo 22pter -> q11 :: q11-> 22pter (parciální tetrazomie) vznikající invertovanou duplikací. Také může nastat parciální trizomie vyplývající z intersticiální duplikace 22q11 regionu (McDermid et al., 1986).

Lokace jednotlivých zlomů se mohou lišit. To má za následek derivovaný chromozom různých velikostí. Proto je CES klasifikován do dvou typů v závislosti na umístění zlomových bodů. CES typ I s menším intervalem duplikace a CES typ II zahrnující větší. Není žádný zřejmý rozdíl mezi fenotypem jednotlivců s typem I a typem II, ačkoliv syndrom je vysoce variabilní.

Proximální, nejběžnější zasažená oblast mezi D22S427 a D22S36, je 450-650 kb. A je lemována stejnými genetickými markery jako proximální VCFS-REP. Více distální duplikační zlomový interval je lokalizován mezi CRKL a D22S112. Přítomnost LCR v blízkosti každého intervalu naznačuje existenci několika specifických oblastí chromozomální nestability v 22q11.2, které se podílejí jak na vzniku obou delecí DGS/VCFS, tak na vzniku duplikace CES (McTaggart et al., 1998; shrnuto).

Pacienti, u kterých byla nalezena nejčastěji duplikována 3 Mb oblast, zahrnující kritický region jak pro CES, tak pro DGS/VCFS, měli fenotyp typický spíše pro syndrom kočičího oka (Knoll et al., 1995).

Nadpočetný marker chromozom 22pter-q11 vzniká tedy z obrácené duplikace proximální 22q11 oblasti a p raménka chromozomu 22 (Schinzel et al., 1981).



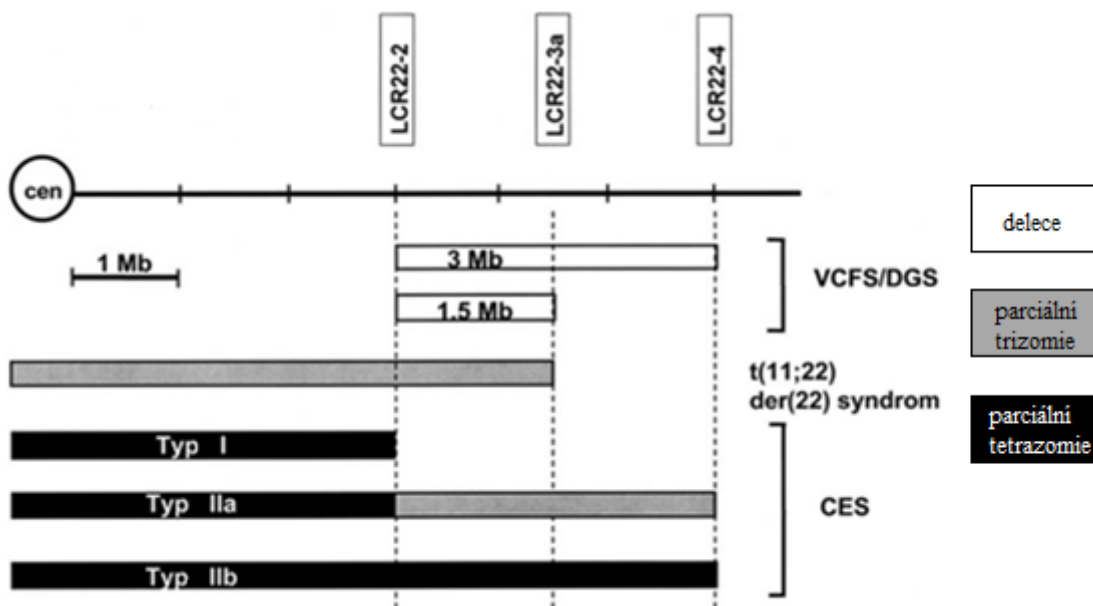
Obrázek 4: Srovnání zdravého chromozomu 22 a derivovaného chromozomu s CES přestavbou (McDermid & Morrow, 2002; převzato a upraveno).

V duplikované oblasti bylo identifikováno čtrnáct genů, z nichž dva jsou přítomny v pericentromerických repeticích, a proto mohou být tyto geny bez funkce (Footz et al., 2001). Ze zbývajících dvanácti genů se dva zdají být vynikajícími kandidáty pro zapojení do duplikačního fenotypu na základě jejich předpokládané funkce.

Jeden z genů *CECRI* (cat eye syndrome chromosome region, candidate 1) kóduje člena z rodiny proteinů deaminázy adenosinu (Riazi et al., 2000). Přítomnost adenosin deaminázové domény (ADA) v této rodině ukazuje, že tato genová funkce reguluje koncentraci extracelulárního adenosinu (Charlab, 2001). U 35 denního lidského embrya, byl *CECRI* exprimován do výstupního traktu srdce a srdeční síně a v VII / VIII kraniálním nervovém ganglionu, což naznačuje potenciální zapojení do vzniku srdečních a obličejových defektů při CES (Riazi et al., 2000). Druhý gen, *CECR2* (cat eye syndrome chromosome region, candidate 2), kóduje domnělý transkripční koaktivátor, který může být citlivý na změny genového dávkování (Footz et al., 1998).

Jak již bylo zmíněno syndrom Cat eye má dva typy podle distálního bodu zlomu, který je nalézán ve třech různých místech. Mikroduplikace v regionu 22q11.21-23, který leží distálně od rizikové oblasti pro DGS/VCFS, jsou zprostředkovány menšími LCRs. Proximální

bod zlomu je tvořen LCR22D a distální buď LCR22E nebo F. Mikroduplikace u pacientů způsobuje vývojové zpoždění, mentální retardaci, vrozené anomálie srdce, trávicího traktu a ledvin. Klinický projev se velmi liší, což ukazuje výskyt protichůdných projevů jako je například makrocefalie a mikrocefalie. Opět nebyla prokázána korelace mezi velikostí duplikovaného regionu a závažností fenotypu – např. delece dlouhá 1,4 Mb (bod zlomu F-H) se projevuje závažným zpožděním ve vývoji jedince a těžkou hypotonií, naopak velká 3,6 Mb duplikace (D-H) způsobuje pouze mírné dysmorfie, bez problémů s vývojem a svalovým tonusem (Coppinger et al., 2009).



Obrázek 5: Zlomové body v oblasti 22q11. Každý z těchto zlomů je v rámci LCR22s, které zprostředkovávají chromozomální přestavby v regionu 22q11. Proximální koncové body pro 1,5 a 3 Mb VCFS/DGS delece se vyskytují v LCR22-2 a distální koncové body se nacházejí v LCR22-3a a LCR22-4. CES se objevuje ve 3 typech - I, IIa a IIb (McDermid & Morrow, 2002).

5.3. Emanuelův syndrom – Der(22); t(11;22)

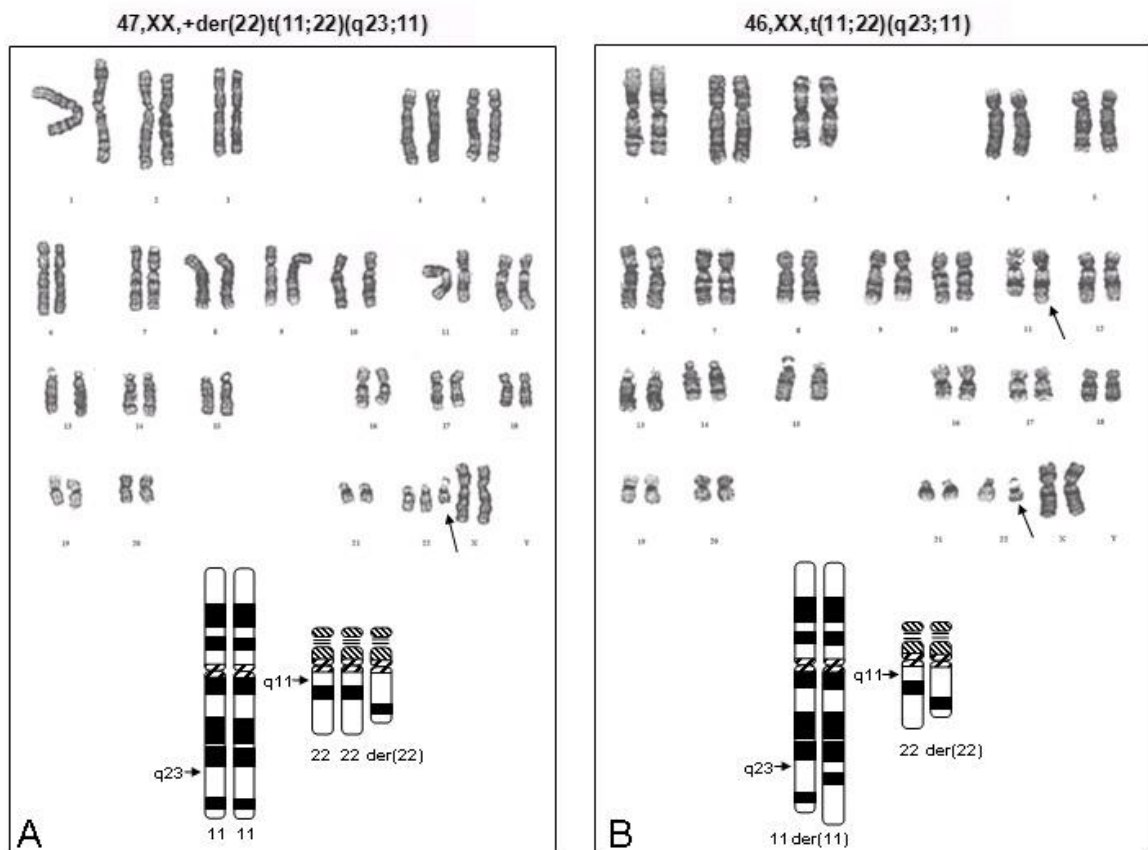
Nevyvážená translokace mezi chromozomy 11 a 22 nastává u potomků nositelů vyvážené chromozomální translokace t(11;22) (q23;q11). Následný karyotyp u těchto postižených jedinců je 47,XX, + der(22)t(11;22)(q23;q11) (Edelmann et al., 1999).

U jedinců postižených Emanuelovým syndromem je část chromozomu 22 i část chromozomu 11 přítomna třikrát namísto obvyklých dvou kopií z úseku 11q23.3. Nadbytečný materiál chromozomu 11 je zodpovědný právě za příznaky Emanuelova syndromu. Emanuelův syndrom je tedy způsoben přítomností nadbytečného derivovaného chromozomu, který se skládá z chromozomu 22 z části p raménka až po dlouhé q raménko do bodu zlomu 22q11.2 a z části chromozomu 11 od zlomu 11q23.3 až do konce raménka. Jedinci mají místo 46 chromozomů 47 chromozomů (URL2).

Nadbytečný derivovaný chromozom 22 der(22)t(11;22) má za následek onemocnění Emanuelův syndrom (OMIM 609029), který je způsoben nejběžnější opakující se reciproční translokací u lidí (Carter et al., 2009).

Kvůli tomuto nadbytečnému chromozomu je narušen normální průběh vývoje, což vede k charakteristickým příznakům a symptomům tohoto onemocnění včetně hluboké mentální retardace a různých vad srdce (Zackai et al., 1985). Odhaduje se, že 1 z 2000 jedinců nese *de novo* vyváženou translokaci a je tu proto nebezpečí, že jejich potomci budou mít nevyváženou translokaci (Warburton, 1991).

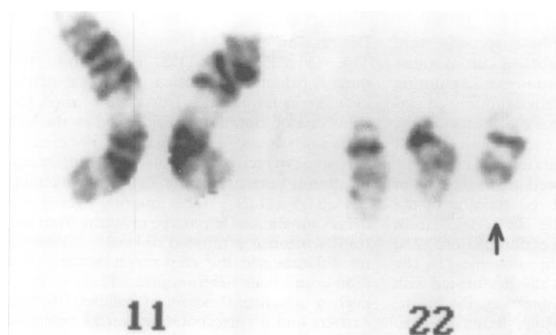
Informace o historii tohoto onemocnění jsou omezené. Přesto jsou nejčastější vrozené vady u Emanuelova syndromu známy. Zahrnují srdeční vady, rozštěpy patra, malformace urogenitálního traktu, střevní atrezie, kraniofaciální dysmorfismus a mikrocefalii. Také se objevuje významně opožděný vývoj, slabý svalový tonus (hypotonie) a neprospívání v kojeneckém věku. Nicméně současná literatura obsahuje omezené množství informací o prvních rocích života s tímto syndromem (Carter et al., 2009).



Obrázek 6: A) Karyotyp a schematický ideogram znázorňující derivace chromozomu 22, což má za následek trizomii chromozomu 11q23-qter a 22q a 22q cen-q11. B) Karyotyp a schematický ideogram znázorňující balancovanou translokaci (URL3).

Body zlomu této translokace jsou v rámci palindromických AT-bohatých repetičích (PATRRs) a tyto 190 bp AT-bohaté repetice zřejmě představují minisatelity neboli VNTR. Minisatelity, obsahující komplexní AT nebo CG bohaté repetice, představují nestabilní oblast genomu. Tyto prvky jsou polymorfní, a to jak v pořadí v rámci každého opakování, tak v počtu opakování (Jeffreys et al., 1989).

AT-bohaté repetitivní sekvence samy o sobě nemusí být jediným prvkem v oblasti způsobujícím náchylnost k přestavbám. Je možné, že bod zlomu t(11;22) na 11q23, by mohl být zprostředkován zčásti obklopujícími sekvencemi. Bylo to prokázáno v případě tří různých CG bohatých minisatelitů v této oblasti (MS31A, MS32 a MS205), které jsou náchylné k přeskupení (Murray et al., 1999).



Obrázek 7: G pruhovací technikou lze vidět derivovaný chromozom 22 označený šipkou (převzato z Dawson et al., 1996).

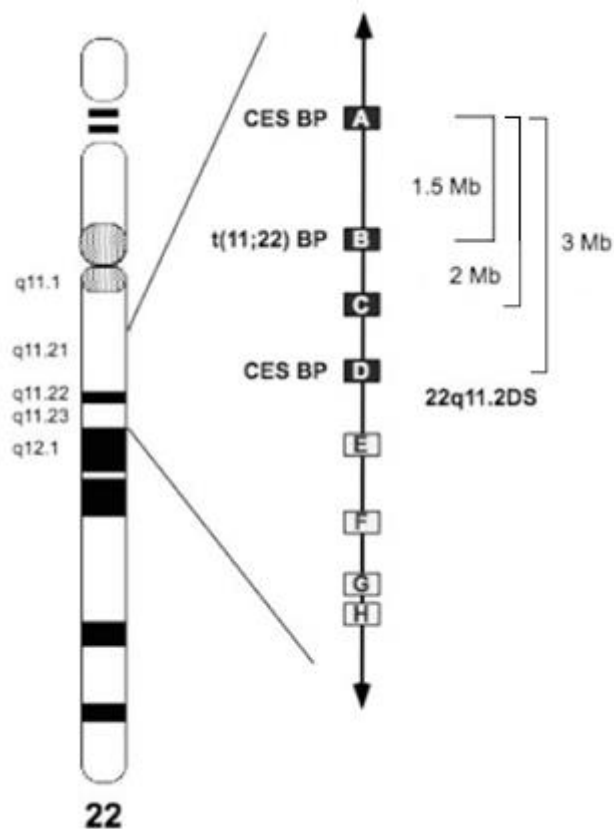
Vady pozorované u jedinců s Emanuelovým syndromem se překrývají s vadami u jedinců s CES díky duplikaci stejného úseku chromozomu 22 (McDermid et al., 1986).

Oba syndromy mají společnou vysokou frekvenci výskytu kožních znamének, anorektální anomálie a vrozených srdečních vad. Nicméně kolobom, který je charakteristický hlavně pro CES, není zaznamenáván u Emanuelového syndromu. Na rozdíl od jedinců s ES většina jedinců s CES nemá žádné nebo pouze mírné intelektuální postižení (Rosias et al., 2001).

Vysvětlením tohoto rozdílu je přítomnost částečné trizomie dlouhého raménka chromozomu 11 u jedinců s ES. Publikované případy izolované trizomie 11 dlouhého raménka q mají téměř všeobecně popsány závažné duševní a fyzické postižení. Kromě toho je pozoruhodné, že některé vrozené anomálie pozorované u ES, jako jsou vrozená brániční kýla, dysplazie kyčelního kloubu, rozštěp patra, srdeční a ledvinové malformace a strukturální mozkové malformace, byly také popsány u jedinců s trizomií 11q (Klassens et al., 2006).

Díky mapovací technice FISH, B. Funke se svou skupinou zjistili, že u $t(11;22)$ se vyskytuje bod zlomu ve stejném lokusu jako distální bod zlomu u delece 1,5 Mb VCFS/DGS. Tyto výsledky naznačují, že sekvence nacházející se v tomto lokusu jsou velmi náchylné k přeskupování. Důvodem proč k této translokaci v populaci dochází opakovaně je to, že na 11q23 se vyskytují LCRs sekvence, které jsou podobné složením těm na 22q11. Tyto sekvence mohou zprostředkovávat balancované translokace tím, že dochází k homologním rekombinacím (Funke et al., 1999).

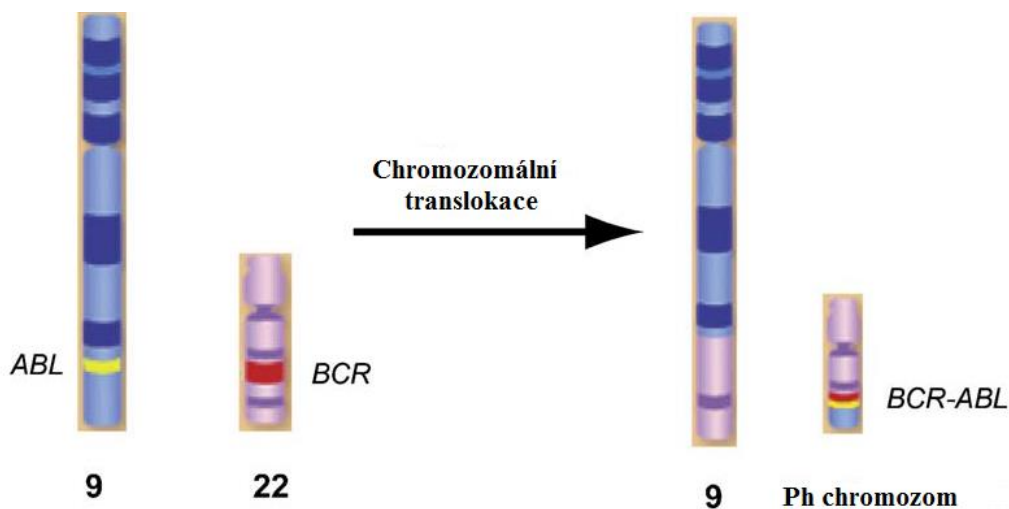
Přehled velikostí a body zlomu těchto tří onemocnění jsou znázorněny na obrázku č. 8.



Obrázek 8: Ideogram chromozomu 22 (krátké p raménko se satelitem, dlouhé q raménko), s vyznačenou oblastí 22q11.2. Černé obdélníky A-D představují LCRs, u kterých bylo prokázáno, že jsou zapojeny do chromozomových přestaveb. Bílé obdélníky E-F označují LCRs, které se do přestaveb zapojují jen výjimečně (do duplikací). CES BP jsou místa zlomů, které způsobují syndrom kočičího oka; t(11;22) BP je bod zlomu, který je zodpovědný za translokaci a Emanuelův syndrom; 22q11.2DS je souhrnné označení pro mikroleční syndromy DGS a VCFS (Emanuel, 2008; upraveno).

5.4. Chronická myeloidní leukémie – Ph chromozom; t(9;22)

Philadelphský chromozom (Ph) byl poprvé popsán v roce 1960 jako první chromozomální aberace spojená s maligní transformací bílých krvinek - chronickou myeloidní leukémií (Nowell, P. C. & Hungerford, D. A., 1960). Jedná se o balancovanou reciprokovou translokaci dlouhého raménka chromozomu 9 na dlouhé raménko chromozomu 22 a vede tím tak ke spojení dvou genů *BCR* a *ABL* za vzniku aberantního genu *BCR-ABL* chromozomu 22. Výsledná translokace je podle bodů zlomu označována t(9;22)(q34;q11) (Rowley, 1973; Kurzrock et al., 2003).



Obrázek 8: Philadelphský chromozom je výsledek balancované translokace mezi chromozomy 9 a 22 (Sullivan et al., 2010; převzato a upraveno).

V roce 1983 se zjistilo, že tento translokační proces zahrnuje proto-onkogen *ABL*, ležící na chromozomu 9, který je lidským homologem virového onkogeny Abelsonovy myší leukémie (*Abelson murine leukemia virus*) (Bartram et al., 1983), a také dříve neznámý gen chromozomu 22, následně pojmenovaný *BCR* z anglického *breakpoint cluster region* (Groffen et al., 1984).

ABL funguje jako nереceptorová tyrozin kináza, je lokalizován hlavně v jádře vázaný na chromatin, nicméně se objevuje i v cytoplasmě, kde asociuje s aktinovým cytoskeletem. Jeho role, za fyziologických podmínek, je účast na buněčné odpovědi na genotoxický stres, přenos informací signálními drahami a regulace buněčného cyklu (Deininger et al., 2013). Obsahuje SH1 tyrozin kinázovou doménu, SH2 doménu, vázající fosfotyrosin a SH3 doménu,

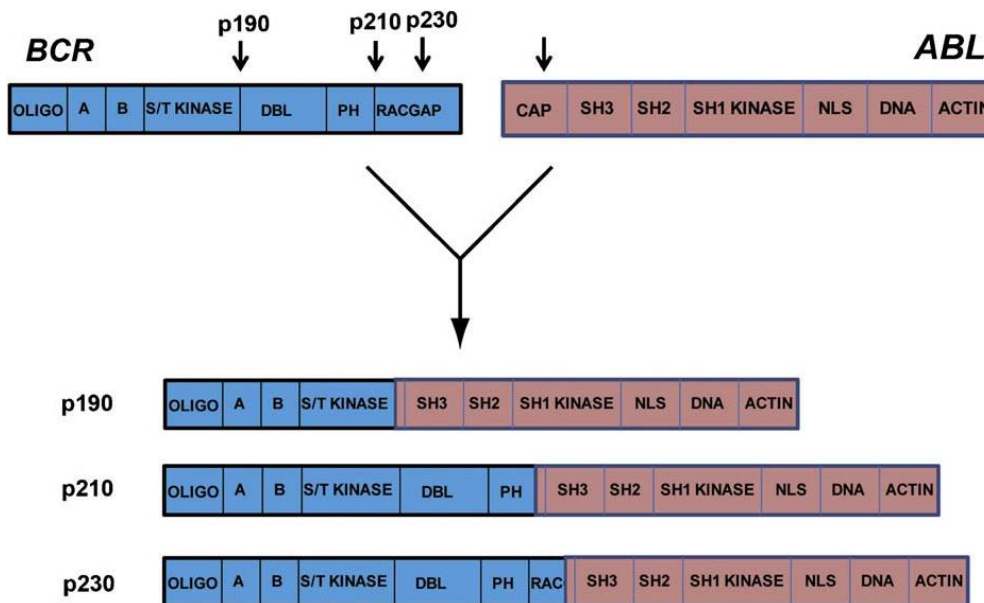
kteřá má podstatnou roli v inhibici c-ABL aktivity. SH2 a SH3 mohou interagovat s dalšími proteiny (Pear et al., 1998).

Fúzní partner *BCR*, lokalizován na dlouhém raménku chromozomu 22, poskytuje ABL kináze na N-konci dvojitě svinutou oligomerní doménu, která umožňuje dimerizaci, autofosforylaci, a tím konstitutivní aktivaci BCR/ABL kinázy (Deininger et al., 2013). Po transkripci nově vzniklého genu vzniká mRNA, která má na svém 5' konci část genu *BCR* a na 3' konci sekvenci genu *ABL* (Gale & Canaani, 1984).

Gen *BCR* má v centrální části PH doménu (Pleckstrin homology) a oblast DH fungující jako GEF (guanosin exchange factor) pro protein Rho. C-konec molekuly má GTPázovou aktivitu pro Rac, což je malá GTPáza rodiny Ras regulující polymerizaci aktinu (Kurzrock et al., 2003; Laurent et al., 2000).

Pro aktivaci transformační kapacity BCR/ABL jsou nezbytné sekvence kódované prvním exonem BCR. Studiemi *in vitro* se také prokázalo, že doména 2BCR je způsobilá navázat se na SH2 doménu ABL a tím ji pravděpodobně aktivovat prostřednictvím interference s inhibiční doménou SH3 (McWhirter, 1993).

Zatímco různé zlomy v genu *ABL*, tedy před nebo za exonem A2, nemají na aktivitu proteinu významný vliv, u genu *BCR* jsou tři varianty fúzních proteinů vzhledem k umístěním zlomu. Pokud zlom leží v oblasti *major breakpoint cluster region (M-BCR)* vzniká protein p210. Druhý fúzní protein p190 vzniká při zlomu nacházejícím se v oblasti *minor breakpoint cluster region (m-BCR)*. Třetí varianta fúzního proteinu p230, který je velmi vzácným typem, vzniká v oblasti *micro breakpoint cluster region (μ -BCR)* (Pane et al., 1996).



Obrázek 8: Tři varianty fúzních proteinů (Sullivan et al., 2010).

Onkogen kódující p190 je spojen s ALL (akutní lymfoblastická leukémie), zatímco onkogen kódující p210 je spojen s CML. Onkogen kódující p230 má slabší kinázovou aktivitu a je spojen s leukémií myeloidního původu (Sullivan et al., 2010).

Onkoprotein BCR/ABL je lokalizován v cytoplasmě Ph pozitivních buněk, kde se váže k aktinovému cytoskeletu. Deregulace kinázové aktivity ABL prostřednictvím fúze s BCR je považována za jednoznačnou příčinu vzniku maligního nádorového bujení (Deininger et al., 2000).

Ph chromozom je spjat s chronickou myeloidní leukémií, která postihuje myeloidní vývojovou linii, prekurzory červených krvinek, B lymfocyty a megakaryocyty. Postihuje především dospělou populaci (Suttorp & Millot, 2010).

Postupný nárůst onemocnění v populaci lze přisuzovat jak zkvalitňování diagnostické péče, tak měnícímu se životnímu stylu a s tím související změně péče o děti (Gilham et al., 2005) a (Greaves et al., 2006) poukazují na tzv. infekční teorii, podle které k rozvoji leukémie u dětí a mladistvých přispívá nedostatečná stimulace imunitního systému v raném věku dítěte.

Ph chromozom je nejčastěji nalézán u pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). CML je klonální myeloproliferativní onemocnění hematopoetických kmenových buněk a vyznačuje se vysokým počtem neutrofilů a jejich zralejších prekurzorů. Také bývá zvýšen počet trombocytů, bazofilních segmentů a někdy i erytrocytů (Adam et al., 2001).

Průběh onemocnění má tři fáze. Chronickou, zrychlenou neboli akcelerovanou fází a nejzávažnější blastickou krizí. Nejčastější příznaky onemocnění jsou úbytek hmotnosti, nevykonnost a únava, často se objevuje anémie a zvětšení sleziny (splenomegalie). Počáteční chronická fáze CML je často snadno léčena terapií a přežití v 90 měsících je přibližně 95% (Tauchi et al., 2011).

Nicméně onemocnění se může dostat z chronické fáze do tzv. zrychlené, akcelerované, u které je medián přežití pacientů okolo 32 měsíců. Třetí, nejzávažnější fáze, je následována neregulovaným růstem nezralých myeloidních nebo lymfoidních blastů se ztracenou schopností diferenciací. Tato fáze je pojmenovaná jako blastická krize (blast crisis) a medián přežití se uvádí kolem 9 měsíců (Fava et al., 2009). Vyznačuje se horečkami, splenomegalií, krvácivostí, bolestmi kostí, nevolností a hrozí i zvýšené riziko infekce kvůli snížené funkci imunitního systému (Rosenthal et al., 1977).

Příčiny přechodu onemocnění z chronické fáze do blastické krize jsou nadále nejasné. V posledních letech, po usilovném pátrání po úspěšné léčbě, se objevila cílená terapie, která spočívá v použití skupiny chemických látek označovaných jako inhibitory tyrozin kinaz (TKI, *Tyrosin Kinase Inhibitors*) účinných hlavně v chronické fázi CML. Do první generace těchto léčiv spadá imatinib mesylát (Chen et al., 2008). Druhou generací TKI je například dasatinib nebo nilotinib, které jsou účinné i proti některým mutovaným formám genu *BCR/ABL*. Další možností léčby CML je transplantace hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Tato léčba se doporučuje během chronické fáze CML a před začátkem užití TKI (Tamascara & Ramanarayanan, 2009).

6. Závěr

Chromozom 22 i přesto, že je druhým nejmenším lidským autozomem, obsahuje důležité geny, které při poškození způsobují velice závažná onemocnění. Úsek 22q11 obsahuje několik velkých shluků LCRs, které jsou až z 98% homologní. Nalézají se tu čtyři velké LCRs a čtyři menší. Právě díky vysokému výskytu rekombinantních oblastí na tomto chromozomu je mnohem více náchylný k chromozomovým přestavbám, než je tomu u jiných chromozomů. Tyto přestavby mohou být balancované, tudíž nemusí být nutně patrné na fenotypu, ale mohou být přeneseny do další generace, kde se projeví. Patří mezi ně inverze a translokace. U nebalancovaných přestaveb dochází ke ztrátě či zdvojení jednoho či více genů a tím ke změně fenotypu. Nejpresnějším a nejčastějším procesem oprav těchto mutací, který obvykle obnoví původní sekvenci je HRR. Dalšími opravnými mechanismy je například SSA, které napravuje intersticiální změny nebo NHEJ, které spojuje dva zlomené konce přímo, ale generuje drobné chyby na jejich přelomu. Zmíněné přestavby se v populaci objevují ojediněle, a tak představují většinou *de novo* mutace.

Cílem této práce bylo shrnout poznatky o strukturních aberacích lidského chromozomu 22, demonstrovat je na několika vybraných příkladech a popsat jejich vznik a klinicky významné fenotypové projevy. V práci byla popsána čtyři onemocnění, která zaujímají, dle mého názoru, nejvyšší pozornost u vědců a lékařů zabývajících se touto problematikou.

Závažným a nejčastějším onemocněním způsobeným delecí na chromozomu 22, je DiGeorgeův/Velokardiofaciální syndrom, který se vyskytuje s frekvencí 1:4000. Delece nikdy nepřesahuje region o velikosti 3 Mb, což naznačuje, že v oblasti rozsáhlejší delece se mohou vyskytovat geny, u kterých snížení genové dávky není slučitelné se životem.

Dalším neméně závažným, ale vzácnějším onemocněním, vznikajícím kvůli strukturním aberacím v pásmu 22q11.2 je syndrom Cat eye, který může vznikat v důsledku parciální trizomie způsobené intersticiální duplikací nebo v důsledku parciální tetrazomie způsobené nadpočetným dicentrickým chromozomem. CES se dělí do dvou typů na základě velikosti duplikace.

Emanuelův syndrom je onemocněním, způsobeným nevyváženou translokací mezi chromozomy 11 a 22, kdy vzniká nadpočetný $\text{der}(22)\text{t}(11;22)$. Jedinci tak mají část chromozomu 11 a 22 přítomnou třikrát v podobě tohoto derivovaného chromozomu. Zjistilo

se, že bod zlomu u této translokace se nachází ve stejném lokusu jako distální bod zlomu u delece 1,5 Mb VCFS/DGS, a to proto, že na úseku 11q23 se vyskytují LCRs sekvence podobného složení jako v úseku 22q11.

Při přestavbách na chromozomu 22 mohou také vznikat nádorová onemocnění, jakým je například chronická myeloidní leukémie, která postihuje myeloidní vývojovou linii, prekursorů červených krvinek, B lymfocyty a megakaryocyty. V populaci se objevuje kvůli balancované reciproké translokaci dlouhého raménka 9 na dlouhé raménko chromozomu 22, která způsobuje fúzi genů *ABL*, který je spojen například s regulací buněčného cyklu a *BCR* a výsledný chromozom se označuje jako philadelphský chromozom. Byly objeveny 3 varianty fúzních proteinů v závislosti na umístění zlomů. Jedinců s tímto onemocněním rok od roku přibývá, a tak v posledních letech po usilovném hledání se objevila cílená terapie účinná především v chronické fázi CML.

7. Seznam použité literatury

- Adam Z, Doubek M, Penka M, Tomáška M. (2001) Akutní myeloidní leukemie. In: Adam Z, Vorlíček J, ed., Hematologie II. Přehled maligních hematologických onemocnění, *Grada Publishing, spol. s r.o.*, 38-42
- Ben-Shachar, S., Ou, Z., Shaw, C. A., Belmont, J. W., Patel, M. S., Hummel, M., ... Patel, A. (2008). 22q11.2 Distal Deletion: A Recurrent Genomic Disorder Distinct from DiGeorge Syndrome and Velocardiofacial Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 82(1), 214–221.
- Carlson, C., Sirotkin, H., Pandita, R., Goldberg, R., McKie, J., Wadey, R., ... Morrow, B. E. (1997). Molecular definition of 22q11 deletions in 151 velo-cardio-facial syndrome patients. *American Journal of Human Genetics*, 61(3), 620–9.
- Carter, M. T., St. Pierre, S. a., Zackai, E. H., Emanuel, B. S., & Boycott, K. M. (2009). Phenotypic delineation of Emanuel syndrome (supernumerary derivative 22 syndrome): Clinical features of 63 individuals. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 149(8), 1712–1721.
- Coppinger, J., McDonald-McGinn, D., Zackai, E., Shane, K., Atkin, J. F., Asamoah, A., ... Shaffer, L. G. (2009). Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21-q11.23 distal to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. *Human Molecular Genetics*, 18(8), 1377–1383.
- Cross, S. H., & Bird, A. P. (1995). CpG islands and genes. *Current Opinion in Genetics and Development*, 5(3), 309–314.
- Dawson, a J., Mears, a J., Chudley, a E., Bech-Hansen, T., & McDermid, H. (1996). Der(22)t(11;22) resulting from a paternal de novo translocation, adjacent 1 segregation, and maternal heterodisomy of chromosome 22. *Journal of Medical Genetics*, 33(11), 952–956.
- Deininger, M. W. N., Goldman, J. M., Melo, J. V, Dc, W., Deininger, M. W. N., Goldman, J. M., & Melo, J. V. (2013). The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*, 96 (10), 3343–3356.
- Deloukas, P. , Schuler, G. D., Gyapay, G., Beasley, E. M., Soderlund, C., Rodriguez-Tome', P., ... Bentley, D. R. (1998). A Physical Map of 30 , 000 Human Genes. *Science*, 282(October), 744–746.
- Dunham, I., Shimizu, N., Roe, B. a, Chissoe, S., Hunt, a R., Collins, J. E., ... O'Brien, K. P. (1999). The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature*, 402 (6761), 489–495.

- Edelmann, L., Pandita, R. K., Spiteri, E., Funke, B., Goldberg, R., Palanisamy, N., ... Morrow, B. E. (1999). A common molecular basis for rearrangement disorders on chromosome 22q11. *Human Molecular Genetics*, 8(7), 1157–1167.
- Edelmann, L., Spiteri, E., McCain, N., Goldberg, R., Pandita, R. K., Duong, S., ... Morrow, B. E. (1999). A common breakpoint on 11q23 in carriers of the constitutional t(11;22) translocation. *American Journal of Human Genetics*, 65(6), 1608–1616.
- Emanuel, B. S. (2008). Molecular Mechanisms and Diagnosis of Chromosome 22Q11.2 Rearrangements. *Dev Disabil Res Rev*, 14(1), 11–18.
- Ensenauer, R. E., Adeyinka, A., Flynn, H. C., Michels, V. V., Lindor, N. M., Dawson, D. B., ... Jalal, S. M. (2003). Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *American Journal of Human Genetics*, 73, 1027–1040.
- Fava, C., Kantarjian, H. M., Jabbour, E., O'Brien, S., Jain, N., Rios, M. B., ... Cortes, J. (2009). Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood*, 113(21), 5058–5063.
- Footz, T. K., Birren, B., Minoshima, S., Asakawa, S., Shimizu, N., Riazi, M. A., & McDermid, H. E. (1998). The Gene for Death Agonist BID Maps to the Region of Human 22q11.2 Duplicated in Cat Eye Syndrome Chromosomes and to Mouse Chromosome 6. *Genomics*, 51(3), 472–475.
- Footz, T. K., Brinkman-Mills, P., Banting, G. S., Maier, S. a., Riazi, M. A., Bridgland, L., ... McDermid, H. E. (2001). Analysis of the cat eye syndrome critical region in humans and the region of conserved synteny in mice: A search for candidate genes at or near the human chromosome 22 pericentromere. *Genome Research*, 11(6), 1053–1070.
- Funke, B., Edelmann, L., McCain, N., Pandita, R. K., Ferreira, J., Merscher, S., ... Morrow, B. E. (1999). Der(22) syndrome and velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome share a 1.5-Mb region of overlap on chromosome 22q11. *American Journal of Human Genetics*, 64(3), 747–58.
- Gale, R. P., & Canaani, E. (1984). An 8-kilobase abl RNA transcript in chronic myelogenous leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81(18), 5648–52.
- Hall, J. G. (1993). CATCH 22. *Medical genetics*, 30: 801-802.

- Gilham, C., Peto, J., Simpson, J., Roman, E., Eden, T. O. B., Greaves, M. F., & Alexander, F. E. (2005). Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *330*(7503), 1294.
- Gotter, A. L., Nimmakayalu, M. a., Jalali, G. R., Hacker, A. M., Vorstman, J., Duffy, D. C., ... Emanuel, B. S. (2007). A palindrome-driven complex rearrangement of 22q11.2 and 8q24.1 elucidated using novel technologies. *Genome Research*, *17*(4), 470–481.
- Greaves, M. (2006). Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, *6*(3), 193–203.
- Charlab, R., Valenzuela, J. G., Andersen, J., & Ribeiro, J. M. C. (2001). The invertebrate growth factor/CECR1 subfamily of adenosine deaminase proteins. *Gene*, *267*(1), 13–22.
- Chen, C. I., Maecker, H. T., Lee, P. P., Dc, W., Chen, C. I., Maecker, H. T., & Lee, P. P. (2008). Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment. *Blood*, *111*(11), 5342–5349.
- Chieffo, C., Garvey, N., Gong, W., Roe, B., Zhang, G., Silver, L., ... Budarf, M. L. (1997). Isolation and characterization of a gene from the DiGeorge chromosomal region homologous to the mouse Tbx1 gene. *Genomics*, *43*(3), 267–277.
- Jeffreys AJ, Neumann R, Wilson V (1990) Repeat unit sequence variation in minisatellites: a novel source of DNA polymorphism for studying variation and mutation by single molecule analysis. *Cell* 60:473–485
- Karran, P. (2000). DNA double strand break repair in mammalian cells. *Current Opinion in Genetics & Development*, *10*(2), 144–150.
- Kato, T., Kosaka, K., Kimura, M., Imamura, S., Yamada, O., Iwai, K., ... Matsuoka, R. (2003). Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *5*(2), 113–119.
- Klassens, M., Scott, D. a., Van Dooren, M., Hochstenbach, M., Eussen, H. J., Cai, W. W., ... De Klein, a. (2006). Congenital diaphragmatic hernia associated with duplication of 11q23-qter. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, *140*(14), 1580–1586.
- Laurent, E., Talpaz, M., Wetzler, M., & Kurzrock, R. (2000). Cytoplasmic and nuclear localization of the 130 and 160 kDa Bcr proteins. *Leukemia : Official Journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund*, 1892–1897.
- Liebert, M. A. (1998). Disease genes and chromosomes: Disease maps of the human genome. *Genetic testing*, *3*(2):243-54.

- McDermid, H. E., Duncan, A. M. V, Brasch, K. R., Holden, J. J. A., Magenis, E., Sheehy, R., ... Whitet, B. N. (1986). Characterization of the Supernumerary Chromosome in Cat Eye Syndrome. *Science*, 232(4750):646-8.
- McDermid, H. E., & Morrow, B. E. (2002). Genomic disorders on 22q11. *American Journal of Human Genetics*, 70(5), 1077–1088.
- McTaggart, K. E., Budarf, M. L., Driscoll, D. a, Emanuel, B. S., Ferreira, P., & McDermid, H. E. (1998). Cat eye syndrome chromosome breakpoint clustering: identification of two intervals also associated with 22q11 deletion syndrome breakpoints. *Cytogenet Cell Genet*, 81(3-4), 222–228.
- McWhirter, J. R., Galasso, D. L., & Wang, J. Y. (1993). A coiled-coil oligomerization domain of Bcr is essential for the transforming function of Bcr-Abl oncoproteins. *Molecular and Cellular Biology*, 13(12), 7587–7595.
- Morton, N. E. (1991). Parameters of the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88(17), 7474–7476.
- Murray, J., Buard, J., Neil, D. L., Yeramian, E., Tamaki, K., Hollies, C., & Jeffreys, A. J. (1999). Comparative Sequence Analysis of Human Minisatellites Showing Meiotic Repeat Instability Comparative Sequence Analysis of Human Minisatellites Showing Meiotic Repeat Instability. *Genome Res.* 130–136.
- Obe, G., Pfeiffer, P., Savage, J. R. K., Johannes, C., Goedecke, W., Jeppesen, P., ... Drets, M. E. (2002). Chromosomal aberrations: Formation, identification and distribution. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 504(1-2), 17–36.
- Pane, F., Frigeri, F., Sindona, M., Luciano, L., Ferrara, F., Cimino, R., ... Rotoli, B. (1996). Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood*, 88(7), 2410–2414.
- Pear, W. S., Miller, J. P., Xu, L., Pui, J. C., Soffer, B., Quackenbush, R. C., ... Baltimore, D. (1998). Efficient and rapid induction of a chronic myelogenous leukemia-like myeloproliferative disease in mice receiving P210 bcr/abl-transduced bone marrow. *Blood*, 92(10), 3780–3792.
- Prasad, S. E., Howley, S., & Murphy, K. C. (2008). Candidate genes and the behavioral phenotype in 22q11.2 deletion syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 14(1), 26–34.
- Riazi, M. a, Brinkman-Mills, P., Nguyen, T., Pan, H., Phan, S., Ying, F., ... McDermid, H. E. (2000). The human homolog of insect-derived growth factor, CECR1, is a candidate gene for features of cat eye syndrome. *Genomics*, 64(3), 277–85.

- Rinn, J. L., Euskirchen, G., Bertone, P., Martone, R., Luscombe, N. M., Hartman, S., ... Snyder, M. (2003). The transcriptional activity of human Chromosome 22. *Genes Dev.*, 17(3), 529–540.
- Rosenthal S., Canellos G. P., DeVita V. T., Gralnick H. R. (1977) Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Blood*, 49, 705-714
- Saccone, S., Caccio, S., Kusuda, J., Andreozzi, L., & Bernardi, G. (1997). Identification of the gene-richest bands in human chromosomes. *Gene*, 186(1), 151.
- Saitta, S. C., Harris, S. E., Gaeth, A. P., Driscoll, D. a., McDonald-McGinn, D. M., Maisenbacher, M. K., ... Emmanuel, B. S. (2004). Aberrant interchromosomal exchanges are the predominant cause of the 22q11.2 deletion. *Human Molecular Genetics*, 13(4), 417–428.
- Sato, T., & Wakabayashi, Y. (1998). DiGeorge syndrome. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu*, (21 Pt 2), 224–227.
- Savage, J. R. (1976). Classification and relationships of induced chromosomal structural changes. *Journal of Medical Genetics*, 13(2), 103–122.
- Shaikh, T. H., Kurahashi, H., Saitta, S. C., O'Hare, a M., Hu, P., Roe, B. a, ... Emanuel, B. S. (2000). Chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Human Molecular Genetics*, 9(4), 489–501.
- Shaikh, T. H., O'Connor, R. J., Pierpont, M. E., McGrath, J., Hacker, A. M., Nimmakayalu, M., ... Saitta, S. C. (2007). Low copy repeats mediate distal chromosome 22q11.2 deletions: Sequence analysis predicts breakpoint mechanisms. *Genome Research*, 17(4), 482–491.
- Sharp, A. J., Locke, D. P., Mcgrath, S. D., Cheng, Z., Bailey, J. a, Vallente, R. U., ... Eichler, E. E. (2005). Segmental Duplications and Copy-Number Variation in the Human Genome. *Am. J. Hum. Genet*, 77, 78–88.
- Speicher MR. (2005). Monitoring chromosome rearrangements. *Adv Exp Med Biol*. 570:19-41.
- Sullivan, C., Peng, C., Chen, Y., Li, D., & Li, S. (2010). Targeted therapy of chronic myeloid leukemia. *Biochemical Pharmacology*, 80(5), 584–591.
- Suttorp, M., & Millot, F. (2010). Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2010, 368–376.

- Tamascar, I., & Ramanarayanan, J. (2009). Targeted treatment of chronic myeloid leukemia: Role of imatinib. *OncoTargets and Therapy*, 2, 63–71.
- Tauchi, T., Kizaki, M., Okamoto, S., Tanaka, H., Tanimoto, M., Inokuchi, K., ... Ikeda, Y. (2011). Seven-year follow-up of patients receiving imatinib for the treatment of newly diagnosed chronic myelogenous leukemia by the TARGET system. *Leukemia Research*, 35(5), 585–590.
- Urban, A. E., Korbel, J. O., Selzer, R., Richmond, T., Hacker, A., Popescu, G. V., ... Snyder, M. (2006). High-resolution mapping of DNA copy alterations in human chromosome 22 using high-density tiling oligonucleotide arrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(12), 4534–4539.
- Warburton, D. (1991). De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *American Journal of Human Genetics*, 49(5), 995–1013.
- Yamagishi H. (2002). The 22q11.2 deletion. *Keio J Med*, 51(2):77-88.
- Zackai EH, Emanuel BS (1980) Site-specific reciprocal translocation, t(11;22)(q23;q11), in several unrelated families with 3:1 meiotic disjunction. *Am J Med Genet*, 7:507–521
- Zagursky, K., Weller, R. a., Jessani, N., Abbas, J., & Weller, E. B. (2006). Prevalence of ADHD in children with velocardiofacial syndrome: A preliminary report. *Current Psychiatry Reports*, 8(2), 102–107.

Seznam internetových zdrojů:

URL1: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?chr=22;r=22:1-50818468; 10. 8. 2016

URL2: <http://www.emanuelsyndrome.org/whatises.htm>; 10. 8. 2016

URL3: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1263/figure/emanuel.F1/?report=objectonly>; 10. 6. 2016