

Chromotripse – rozsáhlé chromozomové přestavby a jejich význam u onkologických onemocnění

Chromothripsis – Extensive Chromosomal Rearrangements and Their Significance in Cancer

Závacká K.¹, Plevová K.^{1,2}, Jarošová M.¹, Pospíšilová Š.^{1,2}

¹ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

² Centrum molekulární medicíny, CEITEC – Středoevropský technologický institut, Masarykova univerzita, Brno

Souhrn

Východiska: Chromozomové přestavby hrají významnou roli v patofyziologii nádorů. Mezi mechanismy vedoucí k jejich vzniku byla v nedávné době zařazena chromotripse. Ta způsobuje rozpad chromozomů a jejich opětovné seskupení s desítkami až stovkami přestaveb. Na rozdíl od klasického schématu nádorové transformace se při chromotripsí aberace nehromadí postupně, ale vznikají během jediné události. Vzniklé přestavby bývají rozsáhlé a často zapříčiňují aktivaci onkogenů či inaktivaci nádorových supresorů. Chromotripse je spojována s mnoha typy nádorů, především s nádory mozku a kostí. Byla však popsána nejen u nádorových onemocnění, ale i u vrozených poruch. Přesný mechanismus vzniku nebyl dosud objasněn, existuje však několik modelů, z nichž nejpravděpodobnější se jeví vznik přestaveb následkem poškození DNA v tzv. mikrojádře. Stejně tak důsledky chromotripse pro průběh buněčných pochodů nejsou zatím plně pochopeny. U onkologických pacientů obecně je pozorována souvislost mezi chromotripsí a nepříznivou prognózou. **Cíl:** Záměrem tohoto článku je shrnout dosavadní poznatky o chromotripsí a předložit je čtenáři v přehledné podobě. Zaměřili jsme se na popsání základních rysů chromotripse, pravděpodobných mechanismů jejího vzniku, důsledků na buněčné procesy a dále na poskytnutí přehledu onemocnění, u kterých se s ní můžeme setkat, přičemž pozornost je věnována zejména onkologickým onemocněním. Na závěr je uveden výhled pro využití dosavadních poznatků o chromotripsí při optimalizaci léčebných postupů u onkologických pacientů.

Klíčová slova

chromotripse – chromozomy – DNA – nádory – mutace – strukturní varianta genomu – oprava poškození DNA

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-31834A. Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Supported by Ministry of Health of the Czech Republic, grant no. 15-31834A. All rights reserved.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Mgr. Karla Plevová, Ph.D.

Centrum molekulární biologie
a genové terapie
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
625 00 Brno
e-mail: plevova.karla@fnbrno.cz

prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D.

Centrum molekulární biologie
a genové terapie
Interní hematologická
a onkologická klinika
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
625 00 Brno
e-mail: pospisilova.sarka@fnbrno.cz

Obdrženo/Submitted: 31. 12. 2018

Přijato/Accepted: 19. 3. 2019

doi: 10.14735/amko2019101

Summary

Background: Chromosome rearrangements play an important role in cancer pathophysiology. Recently, chromothripsis has been proposed among the mechanisms leading to their formation. Chromothripsis leads to fragmentation of chromosomes and their reconstitution with tens to hundreds of rearrangements clustered in small genome regions. In contrast to the traditional concept of malignant transformation, abnormalities caused by chromothripsis are not accumulated gradually but arise during a single event. The resulting structural variants are extensive and often cause oncogene activation or tumor suppressor inactivation. Chromothripsis is associated with many tumor types, especially with brain and bone tumors. Besides that, it has been described also in congenital disorders. The exact mechanism of chromothripsis origin has not been clarified yet; however, several hypotheses have been proposed, among which DNA damage in micronucleus seems to be most likely. Similarly, an impact of chromothripsis on cellular processes has not been fully understood, yet its association with unfavorable prognosis has been observed. **Purpose:** The purpose of this article is to summarize the current knowledge about chromothripsis and to present gathered pieces of information in a structured way. We focused on describing the basic features of chromothripsis, potential mechanisms of its origin, its impact on cellular processes and providing an overview of diseases where chromothripsis has been noted, with particular attention to cancer. Finally, we suggest a potential use of current knowledge about chromothripsis in the optimization of personalized treatment.

Key words

chromothripsis – chromosomes – DNA – neoplasms – mutation – genomic structural variation – DNA end-joining repair

Úvod

Nádorová transformace je podmíněna vznikem aberací a hromaděním mutací v lidském genomu, k nimž může docházet při každém buněčném cyklu. Zajímavým objevem v oblasti nádorové biologie je nedávno popsaná chromotripse – proces zahrnující vznik komplexních genomových přestaveb velkého rozsahu. Chromotripse byla v různé míře pozorována u mnoha typů nádorů [1,2], ale také u některých vrozených poruch [3] a několik případů bylo zaznamenáno i u zdravých jedinců [4].

Pojem chromotripse je odvozen z řeckých výrazů „chromos“ pro chromozom

a „thripsis“ pro rozpad na kousky. Během chromotripse totiž dochází k rozpadu chromozomů nebo jejich částí na malé fragmenty. Ty jsou následně prostřednictvím nehomologního spojování konců DNA (non-homologous end joining – NHEJ) či procesů založených na mikrohologonii [1,5] sestaveny zpět, většinou ovšem nepřesně oproti původní struktuře (schéma 1). Vznikají tak četné delecce, inverze, inserce, amplifikace a translokace. Mnohé experimenty naznačují, že ke vzniku těchto přestaveb dochází během jediného buněčného dělení [1].

Vedle chromotripse byly popsány také příbuzné mechanismy, jako jsou chromoanasyntéza a chromoplexe (souhrnně bývají všechny tři procesy označovány jako chromoanageneze), které se od chromotripse liší strukturou chromozomových přestaveb [6].

Hlavní rysy chromotripse

Existuje několik základních charakteristik chromotripse, které lze pozorovat pomocí cytogenetických a genomických metod, k nimž patří např. mnohobarevná fluorescenční *in situ* hybridizace, čipy pro detekci jednonukleotidových polymorfizmů či čipy pro komparativní genomovou hybridizaci. Nejpřesnější charakterizaci však poskytuje celogenomové sekvenování.

Typickým znakem chromotripse je vznik desítek až stovek chromozomových přestaveb mezi několika málo chromozomy, ale i v rámci jednoho chromozomu, jeho ramene či pouze kon-

krétního regionu. Obvykle se přestavby vyskytují ve shlucích, tzv. klastrech. Dlouhé úseky neporušené DNA mohou střídát úseky cca 50 kb zahrnující 5–10 zlomů [1].

Vznik nebalancovaných aberací lze pozorovat pomocí čipových technologií jako změnu počtu kopií DNA. Počet kopií je alternativním označením pro počet alel, standardně je charakterizován počtem dva. Dojde-li ovšem k nebalancované aberaci, hodnota se změní. V případě delecce dochází ke ztrátě heterozygotnosti (ztrátě jedné alely), a je tedy přítomna pouze jedna kopie DNA. Při duplikaci se naopak počet kopií zvýší na tři. V genomu zasaženém chromotripsí počet kopií DNA obvykle kolísá mezi jednou až třemi [1]. Tento znak nejvíce podporuje myšlenku, že k přestavbám provázejícím chromotripsí dochází naráz během jednoho buněčného dělení. Pokud by k přestavbám docházelo postupně, změny by byly různorodější.

Opětovné spojování fragmentů DNA probíhá při chromotripsí náhodně, a proto je náhodná i jejich posloupnost a orientace [1]. Každý volný fragment má dva konce, které se označují jako „head“ (5' konec) a „tail“ (3' konec). Jejich náhodným spojením dochází ke vzniku čtyř typů spojů – head-to-tail (vznik duplikace), tail-to-head (vznik delecce), head-to-head a tail-to-tail (vznik inverze), a to v téměř stejném poměru (schéma 2).

V některých případech při chromotripsí dochází k formování malých kruhovitých útvarů, tzv. double-minute

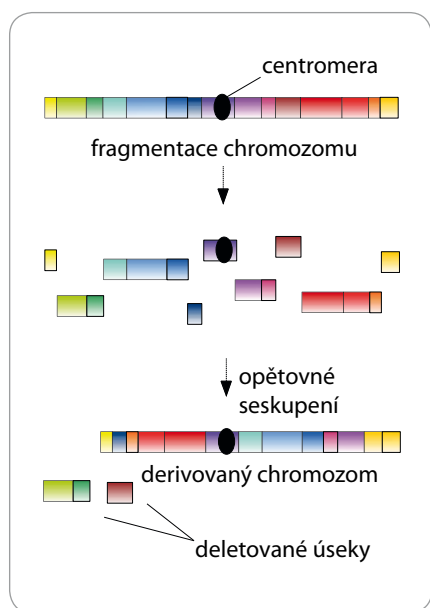


Schéma 1. Schéma vzniku chromotripse.

chromozomů [1,5]. Vznikají duplikací části chromozomu a často nesou onkogeny. Replikují se nezávisle na buněčném cyklu a v buňce jsou udržovány, jelikož představují selekční výhodu pro růst a přežití.

Modelové mechanismy vzniku chromotripse

Dosud napanoučující názor na to, jakým způsobem k chromotripsí dochází. Bylo popsáno několik modelových mechanismů.

V současnosti nejvíce přijímaný je založen na pozorování mimojaderných struktur, tzv. mikrojadra (schéma 3A). Tyto struktury vznikají během mitózy odpojením chromozomů nebo jejich částí od hlavního jádra při přechodu buňky z metafáze do anafáze. Oddělené chromozomy v mikrojadře se replikují pomaleji než chromozomy v hlavním buněčném jádře. Dosud se předpokládalo, že v mikrojadře nedochází k aktivaci kontrolních bodů buněčného cyklu, odpojené chromozomy předčasně kondenzují a rozpadají se [7]. Jedna z nejnovějších studií však poukazuje na to, že je rozpad chromozomů zapříčiněn defektním jaderným obalem, který je tvořen pouze nejnужnějšími proteiny. Je mnohem křehčí než normální jaderný obal, není schopen tvořit póry, a tudíž neumožňuje transport důležitých proteinů zajišťujících integritu genomu [8]. Fragmenty chromozomů se poté mohou z mikrojadra vyčlenit a vytvořit tzv. double-minute chromozomy (viz předchozí kapitola), nebo se náhodně pospojují a vznikne derivovaný chromozom. Ten může v mikrojadře existovat po několik dalších buněčných cyklů a v mnoha případech se z dceřiných buněk zcela vytrácí. S vysokou frekvencí ale dochází k jeho začlenění zpět do hlavního jádra [9]. Buněčným dělením pak vznikají dceřiné buňky s různě přestavěným genomem.

Jiná hypotéza předpokládá, že existuje vztah mezi chromotripsí a zkrácením telomer, jelikož charakteristické přestavby často zasahují až do oblasti telomer [1]. V případě abraze telomer buňka spouští tzv. breakage-fusion-bridge cyklus, který se opakuje tak dlouho, dokud konce chromozomů nezískají novou telomeru,

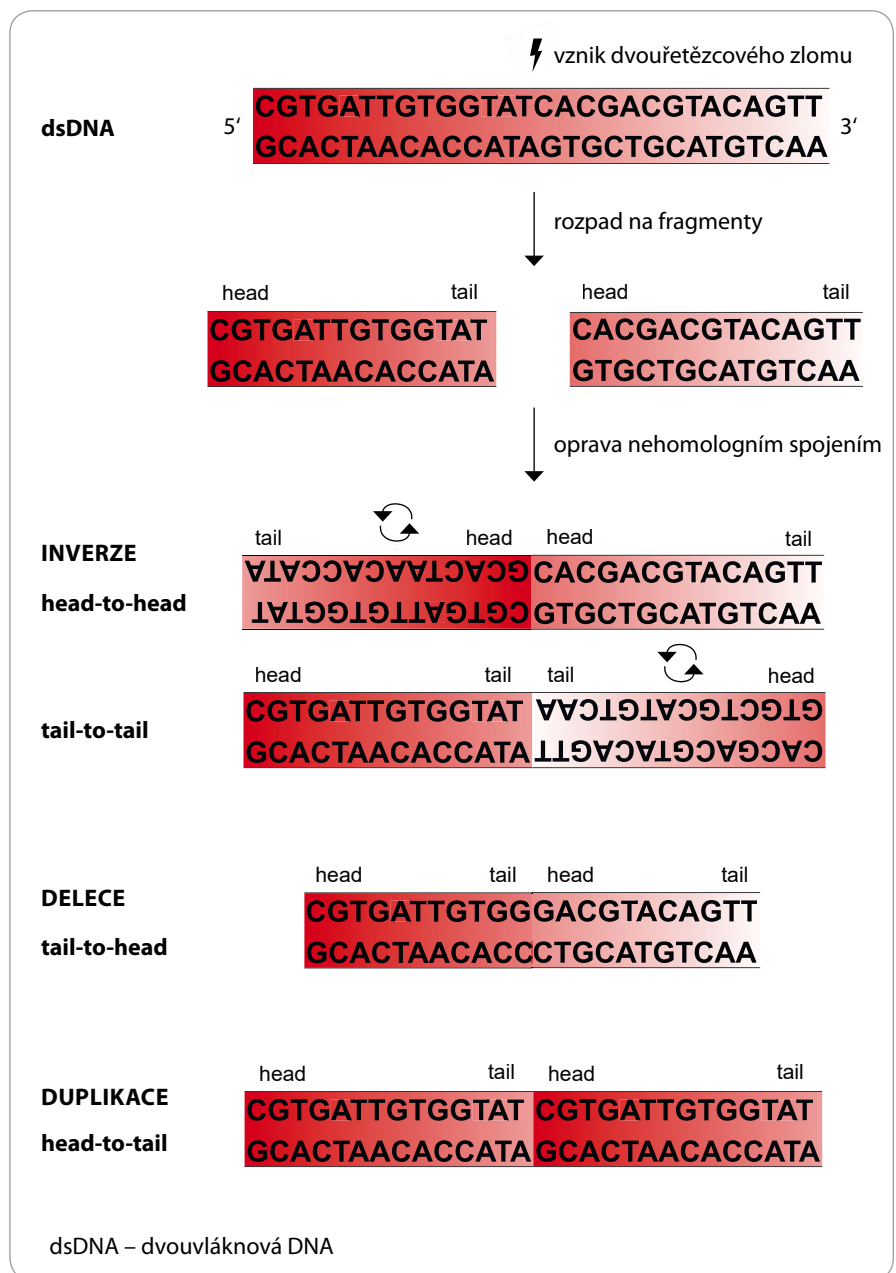


Schéma 2. Nehomologní spojování volných konců DNA.

obvykle translokací z jiného chromozomu (schéma 3B) [10].

Další hypotézy považují za možné příčiny chromotripse exogenní vlivy poškozující DNA, jako je ionizující záření nebo volné radikály. V jejich důsledku totiž vznikají náhodné zlomy DNA, a tím se aktivují mnohé opravné mechanismy [11]. Uvažuje se také, že chromotripse může být způsobena replikačním stresem, který vede k zastavení replikační vidlice a vzniku dvouvláknových zlomů DNA [12].

Zajímavý pohled přináší myšlenka, že by některé buňky mohly být schopny unikat apoptóze (programované buněčné smrti) i v případech poškození DNA, např. při nedostatku kyslíku. Místo toho, aby podstoupily apoptózu, by takové buňky byly opraveny reparačními mechanismy za vzniku chyb, což by mohlo mít za následek vznik chromozomových přestaveb [13]. Mechanismus úniku před buněčnou smrtí však zatím nebyl dostatečně prozkoumán.

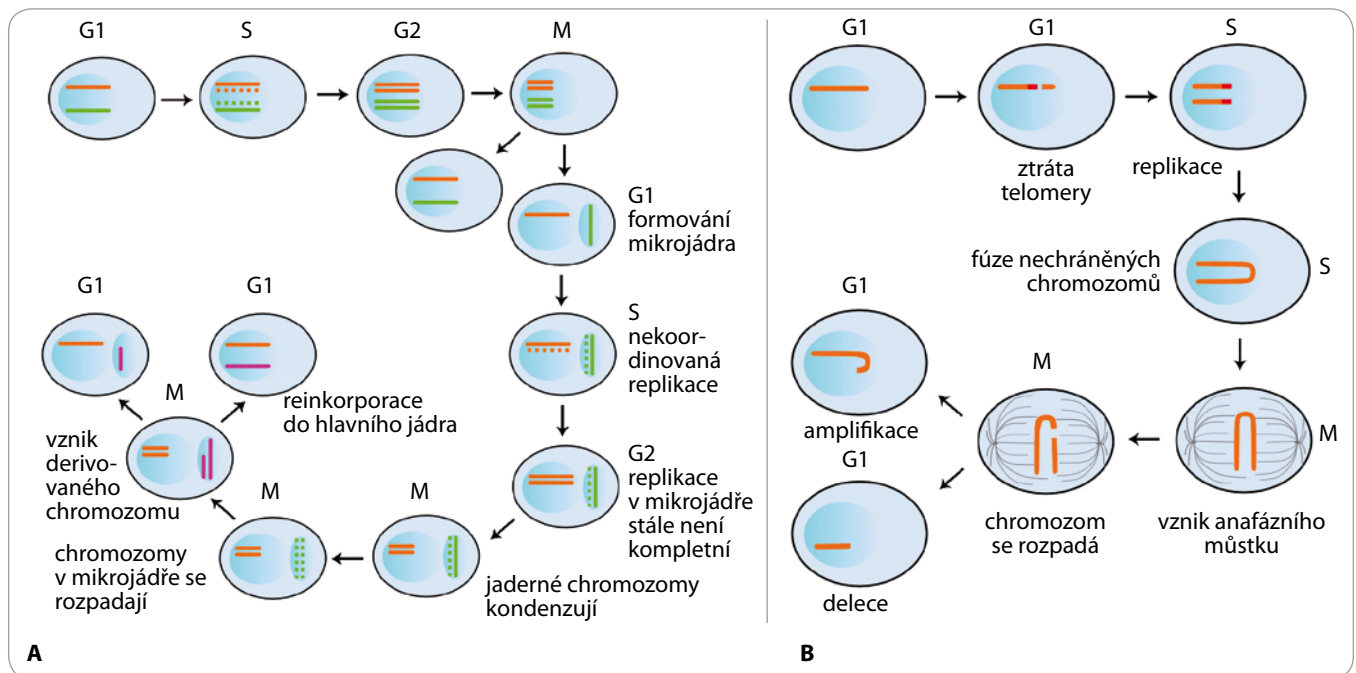


Schéma 3. Nejvíce přijímané mechanismy vzniku chromotripse v průběhu buněčného cyklu. A. Formování mikrojádra. B. Breakage-fusion-bridge cyklus.

Výskyt chromotripse u nádorů

Chromotripse bývá asociována s mnoha typy nádorů. Vzhledem k pozorovaným rysům by se dala považovat za spouštěč nebo jeden z prvních zásahů při nádorové transformaci. Jsou známy případy, kdy byla chromotripse prokázána prakticky ve všech buňkách jednoho nádoru, což by odpovídalo teorii, že chromotripse vzniká v relativně brzkém stadiu onemocnění [1,5]. Zároveň ovšem existují ojedinělé případy, kdy byla chromotripse po léčbě reverzibilní, což by znamenalo, že se nepodílela na rozvoji nádoru, ani na jeho následném relapsu [14]. Výsledky jiných studií naopak ukazují, že se chromotripse vyskytuje v počátku onemocnění subklonálně a může docházet k její pozdější expanzi, např. až v relapsu [15]. V těchto případech by chromotripse byla důsledkem klonální evoluce.

Co se týče výskytu chromotripse u jednotlivých typů nádorů, rozdílné malignity vykazují odlišnou četnost [16]. Chromotripse byla popsána u melanomů, sarkomů, gliomů i hematologických onemocnění. Podle dostupných analýz se její výskyt u všech typů nádorových onemocnění pohybuje mezi 2–3 % [1], skutečná incidence však bude pravděpodobně mnohem vyšší, než se původně předpokládalo, a to především

u agresivnějších typů nádorů. Dostupné údaje o frekvenci výskytu chromotripse u jednotlivých onkologických diagnóz jsou uvedeny v tab. 1. Ne vždy jsou uvedené četnosti přesné, jelikož jednotlivé studie používají odlišné detekční metody. Stejně tak definice a analyzované soubory pacientů nejsou vždy reprezentativní. Velkým nedostatkem je obvykle malý vzorek testovaných pacientů.

Genetické změny asociované s chromotripsí

Mezi patologické změny, které mohou být příčinou nebo doprovodným jevem chromotripse, patří mimo jiné inaktivace nádorových supresorů. K potlačení jejich funkce obvykle dochází prostřednictvím delece. Nejčastěji mutovaným nádorovým supresorem spojovaným s chromotripsí je gen *TP53*, popsány však byly také mutace genů jako *ATM*, *PTEN*, *BRCA1*, *BRCA2*, *APC* a *SMAD4* [5,17,18].

Chromotripse je také spojena s amplifikací typických onkogenů, jako je např. *CCND1*, *CDK4*, *MDM2*, *SETDB1*, *ERBB3*, *ERBB2*, *MYC* a *MYCN* [17,19,20]. K jejich amplifikaci často dochází prostřednictvím double-minute chromozomů. Zajímavé poznatky přinesla studie z roku 2018 hodnotící vliv dávky mutantního genu *KRAS* na biologii a fenotypové projevy duktál-

ního adenokarcinomu pankreatu [21]. *KRAS* patří mezi protoonkogeny rodiny *RAS*, které jsou prostřednictvím mutací a genových duplikací aktivovány přibližně u 30 % nádorů. V uvedené studii byla pozorována synergie mezi zvýšenou genovou dávkou mutantního *KRAS* a inaktivací genů *TP53*, *CDKN2A* a *TGFβ*. Kombinace těchto abnormalit byla asociována se vznikem chromotripse a velmi agresivním fenotypem duktálního karcinomu.

U všech typů nádorů platí, že s vyšší četností mutací *TP53* stoupá i pravděpodobnost výskytu chromotripse [22]. Gen *TP53* se účastní regulace mnoha procesů a hraje významnou roli v zajištění stability genomu. Mutace genu *TP53* mohou mít různé následky, mezi něž patří potlačení funkce reparačních mechanismů reagujících na poškození DNA, deregulace kontroly průchodu buněčným cyklem či narušení údržby telomer. Všechny tyto události mohou přispívat ke vzniku chromotripse. S vysokou frekvencí je chromotripse pozorována u pacientů s vrozenými mutacemi genu *TP53*, jako jsou např. pacienti s Li-Fraumeniho syndromem [5]. Tito pacienti mají predispozici ke vzniku rekurentních nádorů, mimo jiné se u nich tvoří meduloblastomy. V případě meduloblastomů s aktivovanou Sonic-Hedgehog signalizací

(tzv. SHH-meduloblastomů) byla chromotripse pozorována ve 100 % případů. Výskyt chromotripse byl však prokázán i u pacientů se somatickými mutacemi genu *TP53*, které vznikly v průběhu života, a to např. u akutní myeloidní leukemie [5,23].

Kromě inaktivace nádorových supresorů a aktivace onkogenů může v důsledku chromotripse také docházet k fúzi genů či jejich částí prostřednictvím translokací. Díky tomu vznikají fúzní transkripty, které buď nejsou přepisovány do proteinů, nebo naopak kódují proteiny s novými funkcemi.

Chromotripse a klinický průběh onemocnění

Mnohé studie potvrdily, že existuje spojitost mezi výskytem chromotripse a špatným průběhem onemocnění [1,5,24]. Přítomnost chromozomálních abnormalit, jako jsou hyperdiploidie nebo přestavby chromozomů, má význam pro stanovení prognózy. Při chromotripsí se takové abnormality nehromadí v nádorových buňkách postupně a náhodně v celém genomu, ale vznikají všechny současně za ovlivnění funkce mnoha genů, které často hrají roli v regulaci buněčného cyklu či dysfunkci telomer [23]. To vysvětluje, proč mají buňky poškozené chromotripsí obvykle agresivnější fenotyp [21]. Vzhledem k tomu, že tak rozsáhlé poškození nevede k zániku postižených buněk, lze předpokládat, že vzniklé defekty poskytují buňkám selekční výhodu a umožňují další proliferaci nádorového klonu.

S nepříznivou prognózou pacientů úzce souvisí i rezistence k protinádorové terapii, neboť některé geny ovlivněné chromotripsí mohou být spojeny s rezistencí na konkrétní druhy léčiv [25]. Byly rovněž pozorovány rozdíly mezi jednotlivými subtypy onemocnění, např. u pacientů s karcinomem prsu chromotripse zhoršuje prognózu pouze v případě subtypů s exprimovaným estrogenovým receptorem nebo triple negativních subtypů [26]. Jak již také bylo zmíněno, k chromotripsí může docházet až po léčbě. Takto byla pozorována rezistence na terapii v důsledku pozdější selekce chromotripse u pacientů s mnohočetným myelomem [27].

Tab. 1. Výskyt chromotripse u jednotlivých typů nádorů dle dostupných publikovaných dat.

Typ nádoru	Frekvence chromotripse (n)	Metoda detekce	Zdroj
Hematoonkologická onemocnění			
akutní lymfoblastická leukemie	2 % (870)	WGS	[34]
	25 % (12)	WGS	[35]
akutní myeloidní leukemie	8 % (108)	SNP array	[5]
	6,6 % (395)	SNP array	[36]
AML s mutací <i>TP53</i>	47,1 % (17)	SNP array	[5]
chronická lymfocytární leukemie	10 % (10)	WGS	[1]
	3,3 % (452)	WGS, WES	[37]
mnohočetný myelom	1,3 % (764)	SNP array	[14]
	1,6 % (61)	SNP array	[38]
myelodysplastický syndrom	47 % (157)	SNP array	[39]
Nádory pojivových tkání			
chordom	18,2 % (11)	WGS	[1]
	4,8 % (21)	array-CGH	[40]
feochromocytom	2,5 % (36)	SNP array	[41]
leiomyom dělohy	41,7 % (36)	WGS	[42]
	20 % (5)	SNP array	[43]
osteosarkom	33,3 % (9)	SNP array	[1]
	77 % (34)	WGS	[17]
liposarkom	53,5 % (114)	array-CGH, SNP array	[44]
	100 % (18)	WGS	[17]
fibrosarkom	23,7 % (59)	array-CGH, SNP array	[44]
Nádory centrální nervové soustavy			
ependymom	22 % (41)	WGS	[45]
gliom stupně 1–2	2,4 % (41)	SNP array	[46]
gliom stupně 2–3	11,1 % (45)	SNP array	[18]
glioblastom (gliom stupně 4)	38,9 % (18)	WGS	[19]
meduloblastom	13,3 % (98)	WGS, SNP array	[5]
	11,4 % (1 087)	SNP array	[47]
	4 % (430)	array-CGH, SNP array	[44]
SHH meduloblastom s mutací <i>TP53</i>	100 % (10)	WGS, SNP array	[5]
meningiom	9,1 % (11)	WGS	[48]
primitivní neuroektodermální tumor	6,2 % (65)	array-CGH, SNP array	[44]
Nádory z embryonálních buněk			
neuroblastom	11,4 % (87)	WGS	[20]
	4,3 % (233)	SNP array	[49]
retinoblastom	3,2 % (94)	WGS, SNP array	[50]

Tab. 1. – pokračování. Výskyt chromotripse u jednotlivých typů nádorů dle dostupných publikovaných dat.

Typ nádoru	Frekvence chromotripse (n)	Metoda detekce	Zdroj
Karcinomy			
adenokarcinom jícnu	32 % (123)	WGS, SNP array	[51]
karcinom jícnu	9,6 % (135)	array-CGH, SNP array	[44]
karcinom žaludku	4,4 % (160)	array-CGH, SNP array	[44]
kolorektální adenokarcinom	33,3 % (9)	WGS	[52]
kolorektální karcinom	100 % (4)	SNP array, WGS	[53]
karcinom pankreatu	54 % (76)	WGS	[17]
hepatocelulární karcinom	5,7 % (88)	WGS	[54]
	25 % (4)	WGS	[55]
adenokarcinom prostaty	6,3 % (653)	array-CGH, SNP array	[44]
	21 % (109)	WGS	[56]
karcinom prostaty	45 % (109)	WGS	[17]
	16,7 % (6)	WGS, array-CGH	[57]
karcinom prsu	41 % (29)	array-CGH	[26]
	11,1 % (3 652)	array-CGH, SNP array	[44]
invazivní karcinom moč. měchýře	14,3 % (21)	WGS	[58]
	60 % (5)	WGS	[59]
karcinom vaječníku	4,6 % (801)	array-CGH, SNP array	[44]
malobuněčný karcinom plic	6,7 % (90)	array-CGH, SNP array	[44]
nemalobuněčný karcinom plic	9,4 % (1 164)	array-CGH, SNP array	[44]
	5,9 % (17)	WGS	[60]
karcinom dlaždicových buněk plic	15,4 % (13)	WGS	[19]
adenokarcinom plic	33,3 % (6)	WGS	[19]
gestační choriokarcinom	7,1 (14)	array-CGH	[61]
Melanomy			
maligní melanom	10 % (20)	array-CGH	[62]
	38 % (117)	WGS	[63]
uveální melanom	8 % (25)	SNP array	[64]

AML – akutní myeloidní leukemie, SHH meduloblastom – meduloblastom s aktivovanou Sonic-Hedgehog signalizací, WGS – celogenomové sekvenování, SNP – detekce jednonukleotidových polymorfizmů, WES – celoxomové sekvenování, CGH – komparativní genomová hybridizace

Význam chromotripse v klinické praxi

Ačkoli je nutné provést rozsáhlejší studie, dostupná data poukazují na skutečnost, že chromotripse je markerem nepříznivého průběhu nádorových one-

mocnění. Proto by mohla její detekce přispět ke stanovení prognózy, stadiu pacientů či volbě individuální cílené terapie. Například pacienti s glioblastomy s chromotripsí by mohli profitovat z léčby cílené na receptory epidermál-

ních růstových faktorů a jiné tyrozinkinázové receptory, které bývají v důsledku chromotripse amplifikovány [28]. Dalším příkladem je léčba cílená na protoonkogen *PIM1* u pacientů s akutní myeloidní leukemií, který má funkci serin/treoninové kinázy a podílí se na buněčné proliferaci a u akutní myeloidní leukemie je nejčastěji deregulovaným genem v důsledku chromotripse [23].

Kromě toho bylo zjištěno, že v důsledku přestaveb způsobených chromotripsí mohou vznikat potenciální neoantigeny, které vážou molekuly hlavního histokompatibilního komplexu a umožňují expanzi T buněčných klonů [29]. Na základě těchto poznatků je možné vyvíjet nové imunoterapeutické postupy a lépe vyhodnotit, kterým pacientům imunoterapii indikovat.

Některé studie také navrhuje, že by exprese fúzních genů vzniklých v důsledku chromotripse mohla napomoci zvýšení citlivosti buněk na určité druhy léčiv [30]. Jako příklad lze uvést fúzní transkript *ETV6-PDGFRB* identifikovaný u pacienta s myelodysplastickým syndromem [31]. Podobné fúzní varianty vzniklé následkem chromotripse by mohly posloužit jako potenciální terapeutický cíl – např. konkrétně přestavby genu *PDGFRB* jsou dle klasifikace Světové zdravotnické organizace charakteristickým znakem subtypu myeloidních neoplazií, které jsou senzitivní vůči tyrozinkinázovým inhibitorům.

Dalo by se využít i poznatku, že nádorové buňky s chromotripsí obvykle mívají poškozený mitotický aparát a narušenou funkci systému odpovědi buňky na poškození DNA (DNA damage response – DDR). Systém DDR zahrnuje signalizační a opravné procesy, které vedou k zastavení buněčného cyklu a opravě poškozené DNA. V případě, že je poškození tak rozsáhlé, že není možná oprava, buňka spouští apoptózu. DDR tedy působí jako protinádorová bariéra, zatímco mutace v genech, které se účastní DDR, se podílejí na progresi nádoru. Jelikož se může více opravných mechanismů překrývat a navzájem zastupovat, nabízí se cílit léčbu na ty mechanismy, na nichž je buňka s určitým poškozením DDR závislá. Jako příklad lze uvést glioblastomy, u nichž dochází k posílení funkce

DDR [32]. Tyto nádory jsou rezistentní vůči konvenční terapii a je vhodné zvolit léčbu pomocí inhibitorů cílených na jednotlivé faktory DDR. Vhodnými cílovými molekulami mohou být např. serin/threoninové kinázy Chk1 a Chk2, které se významně podílejí na zajištění opravy poškozené DNA.

Ve velmi výjimečných případech může chromotripse vést také k vyléčení závažné choroby, jak tomu bylo v kazuistice zaznamenané v roce 2015 [33]. Pacient trpěl imunodeficiencí způsobenou vrozenou hyperaktivitou chemokininového receptoru CXCR4. Prostřednictvím chromotripse v hematopoetické kmenové buňce u něj došlo k delecii abnormální kopie genu kódujícího tento receptor, čímž byla obnovena normální funkce jeho imunitního systému.

Závěr

Od popsání chromotripse v roce 2011 bylo provedeno a publikováno mnoho navazujících studií tohoto zajímavého jevu. Kromě snahy objasnit mechanismy vzniku chromotripse a její důsledky v patofyziologii buňky se do středu zájmu dostalo i potenciální uplatnění získaných poznatků v klinické oblasti. Aby to však bylo možné, bude potřeba provést prospektivní analýzu asociace mezi výskytem chromotripse a průběhem onemocnění. Pro využití v oblasti cílené nádorové terapie bude také nutné definovat diagnostická doporučení pro její vyšetřování u jednotlivých diagnóz.

Literatura

- Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell* 2011; 144(1): 27–40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
- Kloosterman WP, Koster J, Molenaar JJ. Prevalence and clinical implications of chromothripsis in cancer genomes. *Curr Opin Oncol* 2014; 26(1): 64–72. doi: 10.1097/CCO.0000000000000038.
- Kloosterman WP, Guryev V, van Roosmalen M et al. Chromothripsis as a mechanism driving complex *de novo* structural rearrangements in the germline. *Hum Mol Genet* 2011; 20(10): 1916–1924. doi: 10.1093/hmg/ddr073.
- de Pagter MS, van Roosmalen MJ, Baas AF et al. Chromothripsis in healthy individuals affects multiple protein-coding genes and can result in severe congenital abnormalities in offspring. *Am J Hum Genet* 2015; 96(4): 651–656. doi: 10.1016/j.ajhg.2015.02.005.
- Rausch T, Jones DT, Zapatka M et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 2012; 148(1–2): 59–71. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.013.
- Holland AJ, Cleveland DW. Chromoanagenesis and cancer: mechanisms and consequences of localized, complex chromosomal rearrangements. *Nat Med* 2012; 18(11): 1630–1638. doi: 10.1038/nm.2988.
- Crasta K, Ganem NJ, Dagher R et al. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature* 2012; 482(7383): 53–58. doi: 10.1038/nature10802.
- Liu S, Kwon M, Mannino M et al. Nuclear envelope assembly defects link mitotic errors to chromothripsis. *Nature* 2018; 561(7724): 551–555. doi: 10.1038/s41586-018-0534-z.
- Huang Y, Jiang L, Yi Q et al. Lagging chromosomes entrapped in micronuclei are not “lost” by cells. *Cell Res* 2012; 22(5): 932–935. doi: 10.1038/cr.2012.26.
- Artandi SE, Chang S, Lee SL et al. Telomere dysfunction promotes non-reciprocal translocations and epithelial cancers in mice. *Nature* 2000; 406(6796): 641–645.
- Shim G, Ricoul M, Hempel WM et al. Crosstalk between telomere maintenance and radiation effects: a key player in the process of radiation-induced carcinogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2014; S1383–S5742(14): 00002-7. doi: 10.1016/j.mrrev.2014.01.001.
- Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 2008; 319(5868): 1352–1355. doi: 10.1126/science.1140735.
- Tubio JM, Estivill X. Cancer: when catastrophe strikes a cell. *Nature* 2011; 470(7335): 476–477. doi: 10.1038/470476a.
- Bassaganyas L, Beà S, Escaramís G et al. Sporadic and reversible chromothripsis in chronic lymphocytic leukemia revealed by longitudinal genomic analysis. *Leukemia* 2013; 27(12): 2376–2379. doi: 10.1038/leu.2013.127.
- Federer-Gsponer JR, Quintavalle C, Müller DC et al. Delineation of human prostate cancer evolution identifies chromothripsis as a polyclonal event and FKBP4 as a potential driver of castration resistance. *J Pathol* 2018; 245(1): 74–84. doi: 10.1002/path.5052.
- Jones MJ, Jallepalli PV. Chromothripsis: chromosomes in crisis. *Dev Cell* 2012; 23(5): 908–917. doi: 10.1016/j.devcel.2012.10.010.
- Cortés-Ciriano I, Lee JK, Xi R et al. Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. [online]. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2018/05/30/333617.full.pdf>.
- Cohen A, Sato M, Aldape K et al. DNA copy number analysis of Grade II–III and Grade IV gliomas reveals differences in molecular ontogeny including chromothripsis associated with IDH mutation status. *Acta Neuropathol Commun* 2015; 3: 34. doi: 10.1186/s40478-015-0213-3.
- Malhotra A, Lindberg M, Faust GG et al. Breakpoint profiling of 64 cancer genomes reveals numerous complex rearrangements spawned by homology-independent mechanisms. *Genome Res* 2013; 23(5): 762–776. doi: 10.1101/gr.143677.112.
- Molenaar JJ, Koster J, Zwijnenburg DA et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurogenesis genes. *Nature* 2012; 483(7391): 589–593. doi: 10.1038/nature10910.
- Mueller S, Engleitner T, Maresch R et al. Evolutionary routes and KRAS dosage define pancreatic cancer phenotypes. *Nature* 2018; 554(7690): 62–68. doi: 10.1038/nature25459.
- Zhang CZ, Leibowitz ML, Pellman D. Chromothripsis and beyond: rapid genome evolution from complex chromosomal rearrangements. *Genes Dev* 2013; 27(23): 2513–2530. doi: 10.1101/gad.229559.113.
- Rücker FG, Dolnik A, Blätte TJ et al. Chromothripsis is linked to TP53 alteration, cell cycle impairment, and dismal outcome in acute myeloid leukemia with complex karyotype. *Hematologica* 2018; 103(1): e17–e20. doi: 10.3324/haematol.2017.180497.
- Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Munshi NC et al. Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2011; 118(3): 675–678. doi: 10.1182/blood-2011-03-344069.
- Forment JV, Kaidi A, Jackson SP. Chromothripsis and cancer: causes and consequences of chromosome shattering. *Nat Rev Cancer* 2012; 12(10): 663–670. doi: 10.1038/nrc3352.
- Przybytkowski E, Lenkiewicz E, Barrett MT et al. Chromosome-breakage genomic instability and chromothripsis in breast cancer. *BMC Genomics* 2014; 15: 579. doi: 10.1186/1471-2164-15-579.
- Lee KJ, Lee KH, Yoon KA et al. Chromothripsis in treatment resistance in multiple myeloma. *Genomics Inform* 2017; 15(3): 87–97. doi: 10.5808/GI.2017.15.3.87.
- Furgason JM, Koncar RF, Michelhaugh SK et al. Whole genome sequence analysis links chromothripsis to EGFR, MDM2, MDM4, and CDK4 amplification in glioblastoma. *Oncoscience* 2015; 2(7): 618–628.
- Mansfield AS, Peikert T, Smadbeck JB et al. Neoantigenic potential of complex chromosomal rearrangements in mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2019; 14(2): 276–287. doi: 10.1016/j.jtho.2018.10.001.
- Nijhawan D, Zack TI, Ren Y et al. Cancer vulnerabilities unveiled by genomic loss. *Cell* 2012; 150(4): 842–854. doi: 10.1016/j.cell.2012.07.023.
- Singh ZN, Richards S, El Chaer F et al. Cryptic ETV6-PDGFRB fusion in a highly complex rearrangement of chromosomes 1, 5 and 12 due to a chromothripsis-like event in a myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm. *Leuk Lymphoma* 2018; 11: 1–4. doi: 10.1080/10428194.2018.1480774.
- Bao S, Wu Q, McLendon RE et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 2006; 444(7120): 756–760.
- McDermott DH, Gao JL, Liu Q et al. Chromothriptic cure of WHIM syndrome. *Cell* 2015; 160(4): 686–699. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.014.
- Li Y, Schwab C, Ryan S et al. Constitutional and somatic rearrangement of chromosome 21 in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2014; 508(7494): 98–102. doi: 10.1038/nature13115.
- Zhang J, Ding L, Holmfeldt L et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012; 481(7380): 157–163. doi: 10.1038/nature10725.
- Fontana MC, Marconi G, Feenstra JD et al. Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival. *Leukemia* 2018; 32(7): 1609–1620. doi: 10.1038/s41375-018-0035-y.
- Puente XS, Beà S, Valdés-Mas R et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature* 2015; 526(7574): 519–524. doi: 10.1038/nature14666.
- Stevens-Kroef M, Weghuis DO, Croockewit S et al. High detection rate of clinically relevant genomic abnormalities in plasma cells enriched from patients with multiple myeloma. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51(11): 997–1006. doi: 10.1002/gcc.21982.
- Zemanova Z, Michalova K, Buryova H et al. Involvement of deleted chromosome 5 in complex chromosomal aberrations in newly diagnosed myelodysplastic syndromes (MDS) is correlated with extremely adverse prognosis. *Leuk Res* 2014; 38(5): 537–544. doi: 10.1016/j.leukres.2014.01.012.
- Le LP, Nielsen GP, Rosenberg AE et al. Recurrent chromosomal copy number alterations in sporadic chordomas. *PLoS One* 2011; 6(5): e18846. doi: 10.1371/journal.pone.0018846.
- Flynn A, Benn D, Clifton-Bligh R et al. The genomic landscape of phaeochromocytoma. *J Pathol* 2015; 236(1): 78–89. doi: 10.1002/path.4503.
- Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013; 369(1): 43–53.

43. Holzmann C, Markowski DN, Koczan D et al. Cytogenetically normal uterine leiomyomas without MED12-mutations – a source to identify unknown mechanisms of the development of uterine smooth muscle tumors. *Mol Cytogenet* 2014; 7(1): 88. doi: 10.1186/s13039-014-0088-1.
44. Cai H, Kumar N, Bagheri HC et al. Chromothripsis-like patterns are recurring but heterogeneously distributed features in a survey of 22,347 cancer genome screens. *BMC Genomics* 2014; 15: 82. doi: 10.1186/1471-2164-15-82.
45. Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma. *Nature* 2014; 506(7489): 451–455. doi: 10.1038/nature13109.
46. Lhotská H, Zemanová Z, Kramář F et al. Molekulárně cytogenetická analýza chromozomových aberací v buňkách nízkostupňových gliomů a její přínos pro klasifikaci nádoru. *Klin Onkol* 2014; 27(3): 183–191.
47. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012; 488(7409): 49–56. doi: 10.1038/nature11327.
48. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet* 2013; 45(3): 285–289. doi: 10.1038/ng.2526.
49. Ambros IM, Brunner C, Abbasi R et al. Ultra-high density SNParray in neuroblastoma molecular diagnostics. *Front Oncol* 2014; 4: 202. doi: 10.3389/fonc.2014.00202.
50. McEvoy J, Nagahawatte P, Finkelstein D et al. RB1 gene inactivation by chromothripsis in human retinoblastoma. *Oncotarget* 2014; 5(2): 438–450. doi: 10.18632/oncotarget.1686.
51. Nones K, Waddell N, Wayte N et al. Genomic catastrophes frequently arise in esophageal adenocarcinoma and drive tumorigenesis. *Nat Commun* 2014; 5: 5224. doi: 10.1038/ncomms6224.
52. Bass AJ, Lawrence MS, Brace LE et al. Genomic sequencing of colorectal adenocarcinomas identifies a recurrent VTI1A-TCF7L2 fusion. *Nat Genet* 2011; 43(10): 964–968. doi: 10.1038/ng.936.
53. Kloosterman WP, Hoogstraat M, Paling O et al. Chromothripsis is a common mechanism driving genomic rearrangements in primary and metastatic colorectal cancer. *Genome Biol* 2011; 12(10): R103. doi: 10.1186/gb-2011-12-10-r103.
54. Fernandez-Banet J, Lee NP, Chan KT et al. Decoding complex patterns of genomic rearrangement in hepatocellular carcinoma. *Genomics* 2014; 103(2–3): 189–203. doi: 10.1016/j.ygeno.2014.01.003.
55. Jiang Z, Jhunjhunwala S, Liu J et al. The effects of hepatitis B virus integration into the genomes of hepatocellular carcinoma patients. *Genome Res* 2012; 22(4): 593–601. doi: 10.1101/gr.133926.111.
56. Fraser M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 2017; 541(7637): 359–364. doi: 10.1038/nature20788.
57. Lapuk AV, Wu C, Wyatt AW et al. From sequence to molecular pathology, and a mechanism driving the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *J Pathol* 2012; 227(3): 286–297. doi: 10.1002/path.4047.
58. Nik-Zainal S, Van Loo P, Wedge DC et al. The life history of 21 breast cancers. *Cell* 2012; 149(5): 994–1007. doi: 10.1016/j.cell.2012.04.023.
59. Morrison CD, Liu P, Woloszynska-Read A et al. Whole-genome sequencing identifies genomic heterogeneity at a nucleotide and chromosomal level in bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2014; 111(6): E672–E681. doi: 10.1073/pnas.1313580111.
60. Govindan R, Ding L, Griffith M et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. *Cell* 2012; 150(6): 1121–1134. doi: 10.1016/j.cell.2012.08.024.
61. Poaty H, Coullin P, Peko JF et al. Genome-wide high-resolution aCGH analysis of gestational choriocarcinomas. *PLoS One* 2012; 7(1): e29426. doi: 10.1371/journal.pone.0029426.
62. Hirsch D, Kemmerling R, Davis S et al. Chromothripsis and focal copy number alterations determine poor outcome in malignant melanoma. *Cancer Res* 2013; 73(5): 1454–1460. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0928.
63. Akbani R, Akdemir KC, Aksoy BA et al. Genomic classification of cutaneous melanoma. *Cell* 2015; 161(7): 1681–1696. doi: 10.1016/j.cell.2015.05.044.
64. van Engen-van Grunsven AC, Baar MP, Pfundt R et al. Whole-genome copy-number analysis identifies new leads for chromosomal aberrations involved in the oncogenesis and metastatic behavior of uveal melanomas. *Melanoma Res* 2015; 25(3): 200–209. doi: 10.1097/CMR.0000000000000152.