

Niestabilność chromosomowa u dzieci z trisomią 21

Chromosomal instability in children with trisomy 21

Ryszard Ślęzak¹, Halina Busza¹, Leszek Noga², Maria M. Sasiadek¹

¹Katedra i Zakład Genetyki Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Maria M. Sasiadek

²Katedra Patofizjologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Kierownik: dr hab. Witold Pilecki

Wstęp. Najczęstsza aberracja chromosomowa, jaką jest trisomia chromosomu 21, jest związana ze zwiększoną podatnością na powstanie nowotworów, głównie układu krwiotwórczego. Celem pracy była analiza częstości złamań chromosomowych w teście bleomycynowym u dzieci z zespołem Downa w wieku do 12 miesięcy w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych niemowląt i osób dorosłych. **Materiał i metody.** Grupa badana składała się z 93 niemowląt z zespołem Downa. Grupę kontrolną stanowiło 100 niemowląt bez aberracji chromosomowych, 13 niemowląt z innymi aberracjami liczbowymi oraz 81 zdrowych osób dorosłych. U wszystkich wykonano test bleomycynowy i oceniono liczbę złamań na komórkę (b/c) oraz procent uszkodzonych metafaz (%am). **Wyniki.** Częstość b/c oraz %am w grupie badanej były zbliżone do wartości populacyjnych oraz nie różniły się w porównaniu z kontrolną grupą zdrowych niemowląt i dzieci z innymi niż trisomia 21 aberracjami. Znamienne wyższe wartości obu czynników uzyskano w grupie kontrolnej osób dorosłych w stosunku do wszystkich grup niemowląt. **Wnioski.** Wyniki przeprowadzonych przez nas badań nie pozwalają więc na proste powiązanie między trisomią chromosomów pary 21 a nadwrażliwością na mutageny. Wskazują na potrzebę poszukiwania innych mechanizmów, które mogą być odpowiedzialne za zwiększoną podatność na zachorowania na nowotwory wśród dzieci z zespołem Downa. Wyniki mogą też sugerować, że ukryta niestabilność chromosomowa może być, wbrew dotychczasowym obserwacjom, zależna w pewnym stopniu od działania czynników mutagennych

Słowa kluczowe: niestabilność chromosomowa, zespół Downa, test bleomycynowy

Introduction. Trisomy 21 belongs to the group of most frequently observed trisomies in humans. The risk of leukemia is higher among children with 21 trisomy than in average population. Aim: to analyze the frequency of bleomycine-induced chromosomal breaks in Down syndrome, 12 month old children in comparison to the control groups of healthy children and of healthy adults. **Material and methods.** Analyzed group consists of 93 children, diagnosed with 21 trisomy. The results have been compared to the results of control groups: control group consisting of 100 age-matched children, without any chromosomal aberrations, control group consisting of 13 age-matched children, diagnosed with chromosomal aberrations other than 21 trisomy and group of 83 adults without any chromosomal aberration. Chromosomal instability has been measured by means of number of BLM-induced chromosomal breaks per cell (b/c) and percentage of damaged metaphases (%am). **Results.** The frequency of both BLM-induced b/c and %am are lower in neonates than in adults ($p < 0.001$). **Conclusion.** The results of our study showed that the etiology of increased risk of leukemia in Down syndrome children does not result from chromosomal instability. Therefore, further studies are necessary to study this phenomenon. Our results also revealed, that hidden chromosomal instability depends to some extent on the age of tested individuals.

Key words: chromosome instability, down syndrome, bleomycin test

Pediatr Pol 2008; 83 (2): 121–127

© 2008 by Polskie Towarzystwo Pediatryczne

Trisomia 21 to najczęściej występująca wśród żywo urodzonych noworodków aberracja chromosomowa. Powstaje ona w wyniku nieprawidłowego rozejścia się chromosomów w czasie podziału meiotycznego w komórkach płciowych rodzica lub podziału mitotycznego w komórkach zarodka. Bardzo rzadką przyczyną choroby jest niezrównoważona translokacja między chromosomami akrocentrycznymi a chromosomem

21 lub duplikacja regionu krytycznego 21q22. Każdy z tych przypadków prowadzi do powstania podwójnej dawki identycznych alleli chromosomu pary 21. W obrazie klinicznym obserwuje się charakterystyczne cechy dysmorficzne w zakresie twarzoczaszki, hipotonię mięśniową, wrodzone wady serca i przewodu pokarmowego oraz niedobory układu immunologicznego. U wszystkich chorych dzieci pojawia się opóźnienie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów

Ryszard Ślęzak – zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy, w zebranie danych, analizę i interpretację danych oraz napisanie artykułu. Maria Sasiadek – projekt pracy, krytyczne zrecenzowanie go pod kątem istotnej zawartości intelektualnej oraz akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania. Halina Busza – przygotowanie wyników badań do analizy. Leszek Noga – odpowiedzialność za analizę statystyczną

rozwoju psychoruchowego. Dotychczasowe obserwacje dzieci z zespołem Downa (zD) wykazały znacznie zwiększone ryzyko zachorowania na nowotwory układu krwiotwórczego oraz wystąpienia zespołu Alzheimera o wczesnym początku w porównaniu z dziećmi zdrowymi. Analiza molekularna chromosomu 21 wykazała, że zawiera on zaledwie 225 genów i 59 pseudogenów [1]. Zlokalizowano tu geny kodujące kinazy, czynniki transkrypcyjne, geny uczestniczące w szlaku ubiquityny, budujące kanały jonowe i receptor interferonowy, a także geny uczestniczące w tworzeniu połączeń międzykomórkowych, szczególnie w komórkach układu nerwowego [1]. Genem, którego nadekspresja może zaburzać rozwój ośrodkowego układu nerwowego, jest prawdopodobnie, intensywnie obecnie badany gen DSCR1 (*Down Syndrome Critical Region gene 1*). Nie można jednak jednoznacznie określić mechanizmów patogenetycznych odpowiedzialnych za pojawienie się zaburzeń charakterystycznych dla zespołu Downa.

Obserwacje kliniczne dzieci z zD wykazały, że ryzyko wystąpienia u nich ostrych białaczek jest 10–20-krotnie wyższe niż u dzieci bez zD, a choroba pojawia się z częstością 1:100–200 przypadków zD [2–4]. Najczęściej (ok. 1:300–400 przypadków zD) występuje ostra białaczka mieloblastyczna (*acute myeloblastic leukemia* – AML), zwłaszcza u dzieci poniżej 4 r.ż. [5]. Wśród AML najczęstszą postacią jest białaczka megakarioblastyczna typu M7 (*acute megakaryoblastic leukemia* – AMKL-M7). Ryzyko jej wystąpienia jest u dzieci z zD 400 razy większe niż u dzieci bez zD. Często rozpoznaje się także zespół mielodysplastyczny (*myelodysplastic leukemia* – MDS). Drugą co do częstości w zD białaczką jest ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL) (2% wszystkich dzieci z tą postacią białaczki ma dodatkowo zespół Downa). U niemowląt z zD znamienne częściej występują przejściowe zespoły mieloproliferacyjne lub przejściowa neutrofilia (*transient leukemoid reaction* – TLR), przypominająca wrodzoną białaczkę [3, 6]. Wraz ze wzrostem ryzyka zachorowania na białaczkę, u dzieci z zespołem Downa obserwuje się zmniejszone ryzyko wystąpienia guzów litych [7].

Utratę heterozygotyczności specyficznych obszarów chromosomu 21 obserwuje się w wielu różnych nowotworach (trzustki, żołądka, przełyku, piersi i in.) [7, 8]. Obserwacje te sugerują obecność przynajmniej jednego genu supresorowego na chromosomie 21 [1]. Udział w transformacji nowotworowej przypisuje się takim genom jak: 1) *AML1* (*RUNX1* – *Runt-Related Transcription Factor 1*), który zlokalizowany jest w 21q22.12. W tym regionie znajduje się również punkt złamania, swoisty dla translokacji między chromoso-

mem 21 a 8 [t(8;21)(q22;q22)], kluczowej w etiologii AML (szczególnie w typie M2), 2) genowi kodującemu MnSOD (*Manganese Superoxide Dismutase*) i 3) genowi kodującemu CuZnSOD (*Cooper Zinc Superoxide Dismutase*), uczestniczącemu w reakcjach antyoksydacyjnych, a także 4) genowi *GATA1*, który bierze udział w różnicowaniu i proliferacji megakariocytów [3, 9, 10].

W naszych badaniach u pacjentów z zespołem Downa ocenialiśmy niestabilność chromosomową, przejawiającą się zwiększoną liczbą złamań i pęknięć chromosomów w pojedynczej komórce. Niestabilność chromosomowa obserwowana jest w wielu różnych nowotworach oraz w chorobach, w których przebiegu istnieje zwiększona skłonność do powstania zmian nowotworowych [11]. Niestabilność chromosomowa może być związana z występowaniem osobniczo zwiększonej podatności na uszkodzenia chromosomowe, a ta z kolei jest związana prawdopodobnie z zaburzeniami naprawy DNA [12]. Mechanizmy naprawy DNA i kontroli stabilności genetycznej komórki można ocenić pośrednio za pomocą testu bleomycynowego, wprowadzonego przez Hsu, a następnie zmodyfikowanego przez TZANZEWĄ i KOMITOWSKIEGO. Bleomycyna (BLM) jest działającym bezpośrednio czynnikiem klastogennym, wywołującym uszkodzenia DNA w fazie S/G2 cyklu komórkowego. Badania Cloos i wsp. [13] wykazały, że indywidualna „ukryta niestabilność chromosomowa” jest niezależna od takich czynników, jak wiek, płeć, palenie tytoniu czy picie alkoholu. Dotychczas przeprowadzone badania wśród dzieci z zD wskazywały na zwiększoną podatność na klastogenne działanie BLM [14, 15]. Ponieważ badania te były prowadzone na małych, kilkunastoosobowych grupach, celem naszej pracy była ocena przynajmniej 100-osobowej grupy dzieci z zD oraz porównanie jej z grupą kontrolną, którą stanowiły niemowlęta do 12 miesiąca życia. Wcześniejsze nasze badania, wykonane u 32 niemowląt z zD, w porównaniu z dwoma grupami kontrolnymi wykazały różnice w ilości obserwowanych uszkodzeń chromosomowych w komórkach dzieci zdrowych do 12 miesiąca życia w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób dorosłych [16].

Materiał i metody

Grupę badaną (grupa 1) stanowiły 93 niemowlęta w wieku od 0 do 12 miesięcy z rozpoznaniem klinicznie i cytogenetycznie zespołem Downa. W tej grupie u 4 dzieci była to postać mozaikowa, u 3 translokacyjna, a w 3 przypadkach prostej trisomii 21 towarzyszyły aberracje innych chromosomów. U pozostałych dzieci stwierdzono prostą trisomię chromosomu 21.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2678397>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2678397>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)