

Niestabilność chromosomowa charakteryzuje komórki nowotworowe i jest składową ich niestabilności genetycznej obok niestabilności mikrosatelitarnej oraz epigenetycznej. Badanie niestabilności chromosomowej jest wstępnym badaniem, często pozwalającym ustalić regiony krytyczne, a co za tym idzie, geny lub grupy genów ważne dla powstania i rozwoju nowotworu. Sporadyczny rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych na świecie. Raka jelita grubego można podzielić na: RJG z niestabilnością mikrosatelitarną oraz z niestabilnością chromosomową. Około 85% RJG wykazuje niestabilność chromosomową, dlatego też współcześnie są prowadzone liczne badania dotyczące zależności pomiędzy obecnymi w RJG aberracjami chromosomowymi oraz jego histopatologiczną i kliniczną charakterystyką. Przy użyciu porównawczej hybrydyzacji genomowej (*comparative genomic hybridization* – CGH) możliwe jest badanie nie zrównoważonych aberracji chromosomowych bez konieczności zakładania hodowli komórkowej. W przypadku RJG istnieją specyficzne aberracje charakterystyczne dla tego typu nowotworu, co oznacza, że jego genotyp należy do stabilnych. Określenie profilu genetycznego charakterystycznego dla guzów o danych cechach biologicznych może być istotną informacją przy ustalaniu algorytmu leczenia pacjenta z RJG.

Słowa kluczowe: rak jelita grubego, CGH, aberracje chromosomowe.

Niestabilność chromosomowa w sporadycznym raku jelita grubego

Chromosomal instability in sporadic colorectal cancer

Izabela Łacmańska, Joanna Kozłowska

Katedra i Zakład Genetyki, Akademia Medyczna we Wrocławiu

Niestabilność chromosomowa (*chromosomal instability* – CIN) wyraża się nagromadzeniem aberracji liczbowych (poliploidie, aneuploidie) oraz strukturalnych (np. delecje, amplifikacje, translokacje) chromosomów. Niestabilność chromosomowa charakteryzuje komórki nowotworowe i jest składową ich niestabilności genetycznej obok niestabilności mikrosatelitarnej oraz epigenetycznej. Wśród aberracji chromosomowych wyszczególnia się zmiany pierwotne – istotne dla rozwoju danego nowotworu – oraz wtórne, które są zarówno przyczyną, jak i efektem niestabilności chromosomowej. Dotąd opisano wiele pierwotnych i wtórnych aberracji chromosomowych charakterystycznych dla różnego typu nowotworów [1].

Badanie niestabilności chromosomowej, czyli określenie rodzaju i zakresu zmian w chromosomach, jest jednym ze wstępnych badań pozwalających często ustalić regiony krytyczne, a co za tym idzie – grupy genów lub geny ważne dla powstania i rozwoju nowotworu. Badanie cytogenetyczne i barwienie (najczęściej) prążków G pozwala na uzyskanie kariotypu komórki, czyli umożliwia analizę strukturalnych i liczbowych aberracji w chromosomach. Jednakże w przypadku nowotworów bardzo trudne jest ustalenie warunków hodowli, często specyficznych dla danego ich typu, a nawet stadium rozwojowego, oraz uzyskanie dobrej jakości preparatów. Również ustalenie kariotypu nie zawsze jest możliwe wyłącznie przy użyciu klasycznych metod cytogenetycznych (GTG, RBG, CBG, Ag-NOR). Często konieczne jest zastosowanie fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, M-FISH, Mbanding-FISH lub SKY), co bardzo podraża koszty badania i wymaga zastosowania specjalistycznego sprzętu i oprogramowania do analizy obrazu [2].

W związku z powyższymi ograniczeniami obecnie jedną z podstawowych technik służącą do analizy aberracji chromosomowych nowotworów, szczególnie w przypadku trudnych do hodowli guzów litych, jest porównawcza hybrydyzacja genomowa (*comparative genomic hybridization* – CGH). Umożliwia ona określenie nie zrównoważonych aberracji, czyli delecji lub amplifikacji materiału genetycznego (w tym delecji lub somii chromosomów) dla tkanki nowotworowej w stosunku do tkanki zdrowej. Materiałem badanym jest DNA izolowane z guza, co pozwala ominąć trudny etap hodowli, a jako DNA porównawczego używa się materiału pobranego od osoby zdrowej (np. komercyjnie dostępnej kontroli). Wyznakowanie DNA pacjenta oraz DNA kontrolnego różnymi barwnikami fluorescencyjnymi (zielonym i czerwonym) przy jednoczesnym cięciu go na fragmenty wielkości 300–1000 pz ma miejsce podczas reakcji *nick*-translacji, w której używane są dwa enzymy: polimeraza DNA I i DNaza I. Tak uzyskane „sondy genomowe” są następnie hybrydyzowane do prawidłowych metafaz męskich, które służą za swoiste „podkładki”, umożliwiające jakościowe porównanie obu genomów oraz umiejscowienie zmian na chromosomach w preparacie cytogenetycznym. Rozdzielczość metody wynosi ok. 3–5 Mbp [3].

Dotychczas badanie techniką CGH wykonano dla wielu różnych nowotworów, często uwzględniając stadia rozwojowe, podatność na leczenie czy lokalizację, co pozwoliło na określenie dla nich krytycznych fragmentów genomu [4, 5].

Chromosomal instability together with microsatellite and epigenetic instability is a defined characteristic of a variety of human cancers. Studies on chromosomal instability are first line examinations that allow the location of critical regions or genes crucial for cancer development and progression. Sporadic colorectal cancer is one of the most common cancers in the world. According to its biology it can be divided into two groups: microsatellite instable and chromosomal instable. Chromosomal instability is characteristic for about 85% of sporadic colorectal cancer; therefore a correlation between a pattern of chromosomal aberrations and histopathological as well as clinical features of colorectal cancer is widely investigated. Unbalanced aberrations can be found using the CGH technique without the step of cell culture. The presence of specific aberrations has been reported for colorectal cancer, which can be interpreted as the presence of a stable cancer genotype. This information may be useful for clinical therapy.

Key words: colorectal cancer, CGH, chromosomal aberrations.

Wprowadzenie do badań biomedycznych techniki CGH do mikromacierzy (*array*-CGH, aCGH) umożliwiło zwiększenie rozdzielczości CGH. Zamiast chromosomów metafazowych zastosowano tu macierze, czyli płytki, na których umieszczone są badane fragmenty genomu. Ze względu na ograniczoną powierzchnię macierzy, na jednej płytce możliwe jest badanie od kilku do kilkunastu tysięcy sekwencji.

Badania przeprowadzone z użyciem aCGH potwierdzają wyniki uzyskane dzięki klasycznej CGH, chociaż ze względu na wyższą rozdzielczość dodatkowo możliwe jest określenie niewielkich obszarów (rzędu Kpz) delecji lub amplifikacji, czego nie umożliwia CGH [6].

Rak jelita grubego

Sporadyczny rak jelita grubego (RJG) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, a corocznie na świecie diagnozuje się około miliona nowych przypadków [7].

Genetyczny model rozwoju RJG wyjaśnia efekt akumulacji i następowaniu po sobie kolejnych zmian genetycznych prowadzących do przekształcania się gruczolaka w nowotwór złośliwy. Uważa się również, że progresja zmian genetycznych odzwierciedla kliniczną progresję nowotworu [8, 9]. W licznych publikacjach opisano również zmiany genetyczne, kluczowe dla inicjacji i progresji RJG, takie jak: aktywacja onkogenów *RAS* i *SRC*, inaktywacja supresorów *FAP* i *DDC* oraz utrata funkcji *TP53* [10], oraz zmiany epigenetyczne [11].

Raki jelita grubego ze względu na typ niestabilności genomowej można podzielić na dwie grupy: RJG z niestabilnością chromosomową (CIN) oraz RJG z niestabilnością mikrosatelitarną (*microsatellite instability* – MSI). Pierwsze badania CGH wykonane dla RJG CIN+ oraz RJG MSI+ dowiodły, co następnie potwierdzono wielokrotnie, że dla nowotworów MSI+ generalnie nie stwierdza się niestabilności chromosomowej, a dla nowotworów CIN+ niestabilności mikrosatelitarnej [12, 13]. Kolejne obserwacje wykazały, że prawdopodobnie istnieje jeszcze jedna grupa RJG, o innym mechanizmie genetycznym prowadzącym do jego rozwoju, charakteryzująca się stabilnością mikrosatelitarną i chromosomową (*microsatellite and chromosome stable* – MACS), czyli CIN–/MSI– [12, 14, 15]. Wykazano, że ok. 85% RJG wykazuje niestabilność chromosomową (CIN), dlatego też obecnie prowadzi się liczne badania dotyczące zależności pomiędzy obecnymi w RJG aberracjami chromosomowymi oraz jego histopatologiczną i kliniczną charakterystyką [10].

Ustalenie korelacji pomiędzy zmianami w genomie a parametrami klinicznymi i histopatologicznymi pozwoliłoby na lepsze poznanie biologii RJG, a co za tym idzie – wykorzystanie tych informacji w celu prognozowania czy doboru leczenia [10].

Aberracje chromosomowe charakterystyczne dla raka jelita grubego

Badania aberracji chromosomowych w RJG w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu wykazały, że charakterystyczna jest akumulacja zmian: naddatków regionów/chromosomów 1, 7, 8q, 13 i 20 oraz delecji: 4, 8p, 18q [12]. Hermesen i wsp. w 2000 r. przebadali gruczolaki, zmiany dysplastyczne oraz RJG i opisali 7 aberracji charakterystycznych dla progresji nowotworu: delecje – 8p21-pter, 15q11-q21, 17p12-13 i 18q12-21, oraz naddatki – 8q23-qter, 13q14-31 i 20q13 [16].

Stwierdzono także zależność pomiędzy stopniem progresji RJG a występowaniem aberracji: naddatków regionów/chromosomów 7, 8q, 13, 20 oraz delecji 4, 8p i 18q [17]. Wykazano, że naddatki 8q, 13q i 20q oraz delecje 8p, 15q, 17p i 18q są charakterystyczne dla gruczolaka przekształcającego się w nowotwór [16, 18].

Ghadimi i wsp. w 2006 r. badali tkankę nowotworową pacjentów z RJG bez przerzutów oraz ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby. We wszystkich badanych przypadkach występowały aberracje chromosomowe. Średnia liczba aberracji chromosomowych była niższa dla RJG bez przerzutów (10) niż dla RJG ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby (13,8). W grupie RJG bez prze-

Tabela 1. Zestawienie wybranych wyników badań CGH dla RJG
Table 1. Summary of the CGH analysis for colorectal cancer

Zespół badawczy (rok publikacji)	Liczba analizowanych przypadków	Najczęstsze naddatki	Najczęstsze delecje	Badana populacja
Hermesen i wsp. (2002)	128	8q23-qter, 13q14-31, 20q13	8p21-pter, 15q11-q21, 17p12-13, 18q12-21	europejska
Ried i wsp. (1996)	36	7, 8q, 13, 20, X	4, 8p, 18q	europejska
Al-Mulla i wsp. (2006)	56	1q, 7, 8q, 13q, 17q, 20q	1p, 4, 5q, 8p, 9p, 14q, 15q, 17p, 18	arabska
Liu i wsp. (2007)	73	13q21-q31, 8q23, 8q21-q22, 8q24-qter, 20q 12-qter, 7p14-p21, 7q21-q31, 5p, 6q, 7, 9p, 18, X	17p12-pter, 22q13, 8p12-pter, 18 q12-qter	azjatycka
Leslie i wsp. (2003)	50	7p, 7q, 8q, 13q, 20p, 20q	8p, 17p, 18q	europejska
Douglas i wsp. (2004)	48	20q13.3, 13, 7, 8q,	18q, 8p	europejska
Meijer i wsp. (1998)	14	7p, 7q, 8q, 13q, 20q	4q, 8p, 18q	europejska

rzutów najczęściej obserwowane były naddatki chromosomów/regionów: 7, 8q, 13, 20 i X oraz delecje: 8p, 14, 15, 17p i 18q. Odnotowano także wysoką amplifikację w regionie 20q. W grupie RJG ze stwierdzonymi przerzutami do wątroby obserwowano naddatki: 7, 8q, 13, 20 oraz wysoką amplifikację w regionach 5p13 oraz 7p i 20q a także delecje: 1p, 4q, 8p, 9q, 15, 16p, 17p, 17q, 18q, 19, 20p, 22 [19].

Zaobserwowano, że utrata regionów 1p32-pter oraz 9q33-qter była częstsza w RJG ze stwierdzonymi przerzutami (odpowiednio 61% i 39%) niż w RJG bez przerzutów (odpowiednio: 11 oraz 6%) [19].

Al-Mulla i wsp., podobnie jak Ghadimi i wsp., wykazali, że w przypadku wczesnego stadium RJG nowotwory ze stwierdzonymi przerzutami wykazywały większą liczbę aberracji chromosomowych niż te, dla których nie stwierdzono przerzutów. Obserwowano naddatki: 1q, 7, 8q, 13q, 17q i 20q oraz delecje: 1p, 4, 5q, 8p, 9p, 14q, 15q, 17p i 18. Najczęstszymi aberracjami były naddatki: 7 oraz 20q. Najczęściej obserwowanymi delecjami były delecje chromosomów 18 i 4 [7, 19].

Przy użyciu CGH do mikromacierzy (aCGH) określono krytyczne regiony ulegające delecji: 1p21-31.1 oraz 4p14-16, 4q24-28 i 4q32-35, co potwierdziło dane uzyskane przez innych badaczy. Wpływ delecji tych obszarów na biologię RJG dotychczas pozostaje nieznaną [7].

Delecja obszaru 8p jest często obserwowaną aberracją w RJG skorelowaną z krótszym czasem przeżycia. Wykazano także korelację pomiędzy delecją 5q13.3-23.3 oraz krótszym czasem przeżycia bez wznowy, a także korelację pomiędzy delecją 9p i wysokim indeksem mitotycznym. W ramieniu 9p zlokalizowane są geny inhibitorów kinaz cyklinozależnych: *CDKN2A* (cyklin dependent kinase inhibitor 2A – *p16*) oraz *CDKN2B* (*p15*), co może być związane z uzyskanymi wynikami [7].

Stwierdzono także, że pacjenci, u których wykazano delecję 8p i 18q, mieli krótszy czas przeżycia bez nawrotu choroby nowotworowej po operacji chirurgicznej. Jednoczesna delecja 4 i 14q była związana z gorszą prognozą niż pojedyncze delecje tych obszarów [7].

Liu Xiu-Ping i wsp. przy użyciu CGH wykazali obecność nadatków 8q21-22, 13q21-31 i 20q12-qter oraz delecji 17p12-pter

w więcej niż 50% przypadków. Najczęściej obserwowano naddatki: 13q21-q31, 8q23, 8q21-q22, 8q24-qter, 20q12-qter, 7p14-p21, 7q21-q31 oraz delecje 17p12-pter, 22q13, 8p12-pter i 18q12-qter. Amplifikacje obserwowano dla obszarów: 5p, 6q, 7, 8q, 9p, 12, 13q, 18, 20 i X [10].

Naddatki 8q23-qter oraz delecje 8p12-pter i 18q12-qter były częściej obserwowane dla stadiów III/IV niż dla stadium I. Delecja 8p12-pter i naddatki 8q23-qter były charakterystyczne dla RJG z przerzutami do węzłów chłonnych, natomiast delecje 18q12-qter i naddatki 8q23-qter dla RJG z przerzutami do dalszych organów i/lub wyzdrowieniu po operacji chirurgicznej. Wykazano także zależność pomiędzy występowaniem delecji 8p12-pter i 18q12-qter oraz nadatków 8q23 i 8q24-qter a niekorzystną prognozą.

Częściowe naddatki regionów/chromosomów 6p, 7, 8q, 13q i 20q oraz delecje 5q, 8p, 17p, 18q i 22q są często powtarzającymi się aberracjami w RJG [10].

Leslie i wsp. w 2003 r. przebadali 50 sporadycznych RJG i opisali 9 zmian występujących co najmniej w 40% przypadków: naddatki: 7p, 7q, 8q, 13q, 20p, 20q oraz delecje: 8p, 17p i 18q. Wykazali także, że istnieje korelacja pomiędzy występowaniem nadatków 20q, 13q i 8q oraz delecji 18q a obecnością mutacji p53 (odpowiednio: $p = 0,000$, $p = 0,02$, $p = 0,044$ i $p = 0,001$) oraz zależność pomiędzy występowaniem nadatku 7p i mutacji genu *APC* ($p = 0,01$) oraz nadatku 12p i mutacji *K-ras* ($p = 0,011$) [20].

Analiza skrawków RJG uzyskanych za pomocą mikrodyssekcji ujawniła, że nigdy dla pary próbek pobranych z różnych obszarów jednego nowotworu nie uzyskano identycznego wyniku badania CGH, chociaż dla próbek tych powtarzały się najczęstsze zmiany, jak naddatki X i 12q oraz delecje 8p, 16p, 9p, 1q, 18q i 10q [12, 21].

Liczni autorzy opisują istnienie zależności pomiędzy występowaniem nadatku 20q a faktem przerzutowania [22–24]. Analiza regionu 20q za pomocą aCGH oraz badania ekspresji zlokalizowanych tam protoonkogenów wykazały, że istnieje zależność pomiędzy nadekspresją badanych genów a przekształcaniem się gruczolaka w RJG [25].

Ostatnie badania sugerują także, że na skłonność do przerzutowania do węzłów chłonnych mogą mieć wpływ zmiany w regionach 11q13.3, 11q22.3 oraz Xp [26].

De Angelis i wsp. wykazali, że występowanie delecji 1p, 4q, 8p, 14q lub 18q oraz nadcięcia 20q jest skorelowane z krótszym czasem przeżycia pacjenta, natomiast Knosel i wsp. dowiedli, że nadcięcia 2p14-15, 6q23-24, 15q22-23, 22q11.2 oraz delecje 1p36.1-36.2, 4q31.3, 4q35, 8q12-21, 8p11.2 i 9p22 były skorelowane z krótszym, nadcięcia 20q13.3 i delecja 18q11.2 zaś z dłuższym czasem przeżycia pacjenta [8, 27].

Douglas i wsp. przy użyciu aCGH analizowali linie komórkowe oraz pierwotne nowotwory MSI+ oraz CIN+. Stwierdzili istnienie podobnych aberracji zarówno dla linii, jak i guzów: nadcięcia 7, 8q, 20 oraz delecje 8p, 18q. W przypadku linii komórkowych częściej były aberracje: delecja 6 oraz nadcięcia 12p i 15. Nowotwory CIN+ charakteryzowały się większą liczbą zmian niż nowotwory MSI+. Dla linii/nowotworów CIN+ obserwowano nadcięcia: 20 oraz delecje: 8p, 17p i 18q. Dla MSI+ częściej były delecje 18q21.1-21.2. Amplifikacje w obszarze 8q dla CIN+ zlokalizowano w 8q24.21, a dla MSI+ 8q24.3 [28].

Podsumowanie

W przypadku RJG istnieją specyficzne aberracje charakterystyczne dla tego typu nowotworu, obecne zarówno w próbkach guzów od pacjentów, jak i materiale izolowanym z hodowanych *in vitro* linii komórkowych, co oznacza, że genotyp RJG należy do stabilnych [12].

Określenie profilu genetycznego charakterystycznego dla guzów o danych cechach biologicznych (zdolność do przerzutowania, stopień złośliwości, stadium rozwojowe nowotworu) może być istotną informacją przy ustalaniu algorytmu leczenia pacjenta z RJG.

Piśmiennictwo

- Sąsiadek M, Schlade-Bartusiak K, Stembalska-Kozłowska A, Bielawska-Pohl A, Śmigiel R, Duś D. Niestabilność genetyczna w nowotworach. *Postępy Biologii Komórki* 2003; 30: 259-72.
- Lawce HJ, Brown MG. Cytogenetics. W: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, Barch MJ, Knusten T, Spurbeck JL, Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 19-48.
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 1992; 258: 818-21.
- Montgomery KD, Keitges EA, Meyne J. Molecular cytogenetics. In: The AGT Cytogenetics Laboratory Manual, Barch MJ, Knusten T, Spurbeck JL, Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1997; 557-83.
- <http://www.path.cam.ac.uk/~pawefish/index.html>
- Mc Neil N, Ried T. Novel molecular cytogenetic techniques for identifying complex chromosomal rearrangements: technology and applications in molecular medicine. *Exp Rev Mol Med* 2000; 8: 3-16.
- Al-Mulla F, Behbehani AI, Bitar MS, Varadharaj G, Going JJ. Genetic profiling of stage I and II colorectal cancer may predict metastatic relapse. *Mod Pathol* 2006; 19: 648-58.
- De Angelis PM, Stokke T, Beigi M, Mjåland O, Clausen OP. Prognostic significance of recurrent chromosomal aberrations detected by comparative genomic hybridization in sporadic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2001; 16: 38-45.
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
- Liu XP, Kawauchi S, Oga A, Sato T, Ikemoto K, Ikeda E, Sasaki K. Chromosomal aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2007; 17: 261-7.

- Karpinski P, Sasiadek MM, Blin N. Aberrant epigenetic patterns in the etiology of gastrointestinal cancers. *J Appl Genet* 2008; 49: 1-10.
- Grade M, Becker H, Liersch T, Ried T, Ghadimi BM. Molecular cytogenetics: genomic imbalances in colorectal cancer and their clinical impact. *Cell Oncol* 2006; 28: 71-84.
- Jones AM, Douglas EJ, Halford SE, Fiegler H, Gorman PA, Roylance RR, Carter NP, Tomlinson IP. Array-CGH analysis of microsatellite-stable, near-diploid bowel cancers and comparison with other types of colorectal carcinoma. *Oncogene* 2005; 24: 118-29.
- Gaasenbeek M, Howarth K, Rowan AJ, et al. Combined array-comparative genomic hybridization and single-nucleotide polymorphism-loss of heterozygosity analysis reveals complex changes and multiple forms of chromosomal instability in colorectal cancers. *Cancer Res* 2006; 66: 3471-9.
- Li LS, Kim NG, Kim SH, et al. Chromosomal imbalances in the colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2003; 163: 1429-36.
- Hermesen M, Postma C, Baak J, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows multiple pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology* 2000; 4: 1109-19.
- Ried T, Knutzen R, Steinbeck R, Blegen H, Schröck E, Heselmeyer K, du Manoir S, Auer G. Comparative genomic hybridization reveals a specific pattern of chromosomal gains and losses during the genesis of colorectal tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 15: 234-45.
- Meijer GA, Hermesen MA, Baak JP, et al. Progression from colorectal adenoma to carcinoma is associated with non-random chromosomal gains as detected by comparative genomic hybridisation. *J Clin Pathol* 1998; 51: 901-9.
- Ghadimi BM, Grade M, Mönkemeyer C, et al. Distinct chromosomal profiles in metastasizing and non-metastasizing colorectal carcinomas. *Cell Oncol* 2006; 28: 273-81.
- Leslie A, Pratt NR, Gillespie K, et al. Mutations of APC, K-ras, and p53 are associated with specific chromosomal aberrations in colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res* 2003; 63: 4656-51.
- Alcock HE, Stephenson TJ, Royds JA, Hammond DW. Analysis of colorectal tumor progression by microdissection and comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 369-80.
- Iwamoto M, Banerjee D, Menon LG, et al. Overexpression of E2F-1 in lung and liver metastases of human colon cancer is associated with gene amplification. *Cancer Biol Ther* 2004; 3: 400-1.
- Korn WM, Yasutake T, Kuo WL, Warren RS, Collins C, Tomita M, Gray J, Waldman FM. Chromosome arm 20q gains and other genomic alterations in colorectal cancer metastatic to liver, as analyzed by comparative genomic hybridization and fluorescence in situ hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 82-90.
- Diep CB, Parada LA, Teixeira MR, Eknaes M, Nesland JM, Johansson B, Lothe RA. Genetic profiling of colorectal cancer liver metastases by combined comparative genomic hybridization and G-banding analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 36: 189-97.
- Carvalho B, Postma C, Mongera S, et al. Multiple putative oncogenes at the chromosome 20q amplicon contribute to colorectal adenoma to carcinoma progression. *Gut* 2009; 58: 79-89.
- Nakao M, Kawauchi S, Furuya T, et al. Identification of DNA copy number aberrations associated with metastases of colorectal cancer using array CGH profiles. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 188: 70-6.
- Knösel T, Schlüns K, Stein U, Schwabe H, Schlag PM, Dietel M, Petersen I. Genetic imbalances with impact on survival in colorectal cancer patients. *Histopathology* 2003; 43: 323-31.
- Douglas EJ, Fiegler H, Rowan A, Halford S, Bicknell DC, Bodmer W, Tomlinson IP, Carter NP. Array comparative genomic hybridization analysis of colorectal cancer cell lines and primary carcinomas. *Cancer Res* 2004; 64: 4817-25.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Izabela Łaczmajska**
Katedra i Zakład Genetyki
Akademia Medyczna we Wrocławiu
ul. Marcinkowskiego 1
50-368 Wrocław
tel. +48 71 784 12 56
faks +48 71 784 00 63
e-mail: lacz@gen.am.wroc.pl