

KATARZYNA OSMAŃSKA¹, EWELINA ŁAZARCZYK¹, BARBARA MUCHA¹, SYLWIA STĄPOR²

Znaczenie genu *ETV6* w hematopoezie i leukemogenezie

The significance of *ETV6* gene in hematopoiesis and leukemogenesis

¹Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Mikołaja Kopernika – Collegium Medicum w Bydgoszczy

²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

KEYWORDS

TEL(ETV6), *AML1(RUNX1)*, fusion gene, leukemogenesis, ALL

SUMMARY

Chromosomal aberrations and gene mutations play important role in hematological malignancies. Translocations involving 12p13 region are one of the most commonly observed chromosomal abnormalities in leukemias, myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms. *ETV6* (ETS translocation variant gene 6) gene, located in 12p13 band, is a member of ETS (E26 transformation-specific) transcription factors family. Members of ETS family are involved in angiogenesis and hematopoiesis, as well as growth and differentiation of cells. *ETV6* is a strong transcriptional repressor, in which three domains can be distinguished: HLH (helix-loop-helix), ETS and internal domain. 48 chromosomal bands involved in *ETV6* translocations, insertions and inversions have been found so far. Moreover, 30 *ETV6* partner genes have been revealed. They belong to different classes: receptor and non-receptor tyrosine kinase genes, transcription factor genes, homeobox genes and others. *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)* is the most common *ETV6* rearrangement. It results from t(12;21)(p13;q22).

WSTĘP

Do głównych zadań układu krwiotwórczego należy stałe wytwarzanie elementów morfotycznych krwi. Aby komórki krwi wytwarzane w procesie hematopoezy mogły wypełniać swoją rolę, potrzebnymi jest wiele czynników, m.in. prawidłowa funkcja genomu.

Białaczki są chorobami rozrostowymi, nowotworowymi, których przyczyna nie jest jednoznacznie określona. Ich cechą charakterystyczną jest klonalny rozrost wielopotencjalnej komórki macierzystej. Obecnie stosowaną klasyfikacją nowotworów układu krwiotwórczego jest klasyfikacja WHO z 2008 roku.

Ważną rolę w nowotworach hematologicznych odgrywiają aberracje chromosomowe i mutacje genowe. Pierwszą zidentyfikowaną aberracją chromosomową była zrównoważona wzajemna translokacja pomiędzy chromosomami par 9 i 22 [t(9;22)(q34;q11.2)], skutkująca powstaniem dwóch genów fuzyjnych *BCR-ABL* na der(22) oraz *ABL-BCR* na der(9), opisana w roku 1960 przez Petera Nowella i Davida Hungerforda. W kolejnych latach odkryto wiele innych translokacji, wyznaczających fenotyp komórek białaczkowych

i przebieg kliniczny określonego typu białaczki (1). Translokacje angażujące region 12p13 są jednymi z najczęściej obserwowanych zmian chromosomowych w białaczkach i zespołach mielodysplastycznych. W regionie tym znajduje się gen *ETV6* (ang. *ETS-translocation variant gene 6*), należący do rodziny czynników transkrypcyjnych ETS (ang. *E26 transformation-specific*), do której zalicza się aktywatory i represory transkrypcji. *ETV6* bierze udział w angiogenezie, prawidłowym przebiegu hematopoezy, a także w procesie wzrostu i różnicowania się komórek. Jest także zaangażowany w różnorodne rearanżacje prowadzące do rozwoju nowotworów układu krwiotwórczego. Wysoka częstość, z jaką gen *ETV6* angażowany jest w procesy leukemogenezy, wynika z dużej liczby genów partnerskich, przy współudziale których doprowadza on do transformacji komórek prawidłowych w komórki białaczkowe (2-4).

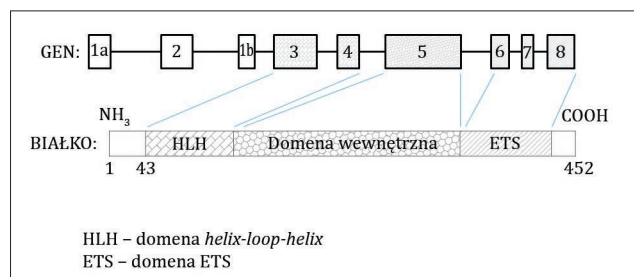
CHARAKTERYSTYKA GENU *ETV6*

Gen *ETV6* zlokalizowany jest na chromosomie 12, w regionie p13.1 (1, 3, 5). Odkrywcami genu byli Golub i Gilliland, którzy w 1994 roku ogłosili wyniki swoich badań nad

translokacją t(5;12)(q33;p13). W wyniku tej translokacji, która opisana została po raz pierwszy u chorego cierpiącego na przewlekłą białaczkę mielomonocytową (ang. *chronic myelomonocytic leukemia* – CMML), dochodzi do powstania genu fuzyjnego *ETV6-PDGFRβ* (3).

Pierwotnie gen *ETV6* nosił nazwę *TEL* (ang. *translocation ETS leukemia*). Później, aby uniknąć niejasności (skrót „tel” używa się do określenia telomerów chromosomów), zmieniono jego nazwę na *ETV6*. Obecnie w literaturze częściej stosowana jest nowsza nazwa (1, 3, 6). *ETV6* należy do rodziny czynników transkrypcyjnych – ETS. Białka ETS zostały po raz pierwszy opisane w ptasim wirusie erytroblastozy – E26. Rodzina tych białek uważana jest za jedną z największych rodzin czynników transkrypcyjnych, o zróżnicowanych funkcjach. Można w niej wyróżnić zarówno aktywatory, jak i represory transkrypcji. Genami docelowymi rodziny ETS są geny odpowiedzialne za procesy różnicowania, proliferacji, hematopoezy, apoptozy, angiogenezy i nabywania przez komórki właściwości inwazyjnych (1, 4, 7).

ETV6 zbudowany jest z ośmiu eksonów, których łączna długość wynosi ok. 40 kbp (kbp – kilo par zasad = tysiąc par zasad) (8). Eksony 3 i 4 kodują domenę HLH (ang. *helix-loop-helix* – helisa-pętla-helisa), zwaną inaczej domeną B. Domena ETS (domena wiążąca DNA) kodowana jest przez eksony 6, 7 i 8. Źródła literaturowe wyróżniają dodatkowo domenę wewnętrzną (ang. *internal domain*), kodowaną przez ekson 5. Pierwsze dwa introny genu, mierzące 100 i 82 kbp, są najdłuższymi intronami w całym genie. Długość pozostałych pięciu intronów (od intronu 3 do 7) waha się w granicach 1,3-15 kbp. Sekwencja zwana wyspą CpG zlokalizowana jest na końcu 5' genu (ryc. 1). Obecność sekwencji tego typu w formie niezmienionej (niezmetylowanej) jest istotna dla ekspresji genu (1, 9). Najbardziej zbliżony do genu *ETV6* pod względem budowy jest gen *ETS1* (ang. *v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1 (avian)*), należący do tej samej rodziny czynników transkrypcyjnych. Obydwa geny zbudowane są z ośmiu eksonów i mają długi pierwszy intron (10).



Ryc. 1. Struktura genu oraz białka *ETV6*. GEN – prostokąty oznaczają kolejne eksony (od 1 do 8). Odcinki proste oznaczają introny. Poszczególne eksony kodujące odpowiednie domeny (eksony 3 i 4 – domena HLH; ekson 5 – domena wewnętrzną, eksony 6, 7 i 8 – domena ETS) oznaczono różnymi teksturami. BIAŁKO – poszczególne domeny (domena HLH, domena wewnętrzną oraz domena ETS) oznaczono różnymi teksturami (analogicznie do oznaczeń zastosowanych do eksonów je kodujących). Liczby 1, 43 i 452 oznaczają kolejne aminokwasy w strukturze białka

STRUKTURA BIAŁKA *ETV6*

Na białko *ETV6* składają się 452 aminokwasy. *ETV6* jest jądrową fosfoproteiną, której ekspresja zachodzi w zdrowych tkankach pochodzących z układu krwiotwórczego i spoza tego układu, jak również w wielu nowotworach. W obrębie *ETV6* znajdują się trzy miejsca fosforylacji kinaz aktywowanych mitogenami (ang. *mitogen activated protein kinase* – MAPK; kinazy aktywowane mitogenami). Końce 5' i 3' białka *ETV6* zbudowane są analogicznie do końców pozostałych białek z rodziny ETS. Fosfoproteina *ETV6* może występować w komórkach w jednej z dwóch izoform. Masy cząsteczkowe izoform wynoszą odpowiednio 50 i 57 kDa. Izoformy *ETV6* powstają na drodze alternatywnego splicingu pre-mRNA – mechanizmu zwiększającego różnorodność białek. Izoforma o masie 57 kDa zawiera o 42 aminokwasy więcej od izoformy krótszej. Jest to wynik obecności dwóch kodonów startowych: Met1 i Met43. Pierwszy kodon startowy zlokalizowany jest na początku genu w obrębie eksonu 1a. Natomiast drugi, alternatywny kodon startowy znajduje się na początku eksonu 1b zlokalizowanego tuż przed eksonem 3. Rozpoczęcie translacji od drugiego kodonu startowego prowadzi do utraty jednego z miejsc fosforylacji MAPK, zlokalizowanego w obrębie dwudziestego drugiego aminokwasu kodującego serynę (Ser22). Różna liczba miejsc fosforylacji MAPK w poszczególnych izoformach jest odpowiedzialna za różnice w ich aktywności (2, 11).

Domeny HLH i ETS, występujące w białku *ETV6*, są charakterystyczne dla białek z rodziny ETS. Domena HLH zlokalizowana jest w regionie N-terminalnym *ETV6*, a jej obecność jest powszechna w białkach wiążących DNA. Domena ta odpowiada za powstawanie homo- albo heterodimerów z innymi białkami ETS (np. FLI1 – ang. *friend leukemia virus integration 1* – białko uczestniczące w erytropoezie). Domenę znajdującą się w regionie C-terminalnym stanowi domena ETS, której zadaniem jest wiązanie specyficznych sekwencji DNA oraz interakcje białko-białko. Pomiędzy domenami HLH i ETS zlokalizowana jest domena wewnętrzną (1).

FUNKCJA GENU *ETV6* I BIAŁKA *ETV6*

ETV6 należy do silnych represorów transkrypcji genów. Odpowiada za wiązanie białek na drodze deacetylacji histonów. Jest to możliwe dzięki domenie HLH oraz domenie wewnętrznej (1, 6).

Białko *ETV6* odgrywa kluczową rolę w rozwoju embrionalnym i regulacji hematopoezy. Odpowiada za powstawanie naczyń krwionośnych w pęcherzyku żółtkowym oraz za przeżycie różnych typów komórek w rozwijającym się zarodku. Zarodki mysie bez prawidłowego genu *ETV6* (*ETV6^{-/-}*) obumierały między 10. a 11. dniem rozwoju embrionalnego. Stwierdzono w nich zaburzenia angiogenezy w woreczku żółtkowym oraz apoptozę komórek mezenchymalnych i nerwowych. Nie stwierdzono natomiast zaburzeń w przebiegu samej hematopoezy (1, 10). Stąd wniosek, że we wczesnym rozwoju embrionalnym

gen *ETV6* niezbędny jest w procesie angiogenezy w pęcherzyku żółtkowym. Rearanżacje w obrębie tego genu powodują uszkodzenie pęcherzyka żółtkowego, zaburzenia w rozwoju mezenchymy i śmierć komórek nerwowych. Defekty wywołane rearanżacjami genu *ETV6* wskazują na jego rolę w tworzeniu sieci naczyń krwionośnych pęcherzyka żółtkowego i w przeżyciu wybranych linii komórkowych (12). Ekspresja tego genu nie jest natomiast niezbędna w przebiegu hematopoezy w woreczku żółtkowym i w wątrobie, lecz dopiero w procesie hematopoezy w szpiku kostnym. Zmutowany gen *ETV6* uniemożliwia przeniesienie procesu hematopoezy z wątroby do szpiku kostnego, powodując tym samym zahamowanie rozwoju układu krwiotwórczego (1, 12).

Do prawidłowego przebiegu hematopoezy potrzebna jest konstytutywna ekspresja genu *ETV6*. Nie jest on głównym regulatorem tego procesu, ale odpowiada za przeżycie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *hematopoietic stem cells* – HSCs). Dzięki temu reguluje liczbę komórek o ustalonej liczbie podziałów. *ETV6* uczestniczy w późnym rozwoju linii komórkowej megakariocytów. Angażuje się w regulację transkrypcji wcześniej rozpoczętej megakariopoezy i wiąże się z promotorami megakariocytów poprzez domenę ETS (13).

REARANŻACJE ANGAŻUJĄCE GEN *ETV6*

Rearanżacje regionu 12p13 są częstymi zmianami genetycznymi, zarówno w nowotworach układu krwiotwórczego, jak i rakach piersi, płuc, jajnika i prostaty (3, 14, 15). Rearanżacje z udziałem genu *ETV6* są jednym z ciekawszych przykładów aberracji w hematologii, z uwagi na zidentyfikowanie dużej liczby partnerów translokacyjnych tego genu (podobnie jak w przypadku genów *KMT2A* i *RUNX1*) (1, 16). Znalaziono dotychczas 48 regionów chromosomowych zaangażowanych w translokacje, insercje i inwersje obejmujące gen *ETV6*. Zidentyfikowano także 30 genów partnerskich tego genu (1).

Partnerami fuzyjnymi genu *ETV6* są geny z różnych grup funkcjonalnych i strukturalnych. Wśród nich wyróżnić można: geny receptorowych kinaz tyrozynowych (m.in. *PDGFRB*, *NTRK3*, *FLT3*), geny niereceptorowych kinaz tyrozynowych (m.in. *ABL1*, *ABL2*, *JAK2*), geny czynników transkrypcyjnych (m.in. *RUNX1*, *MN1*, *EVI1*), geny homeoboksowe (m.in. *CDX2*, *PAX5*, *MXN1*) oraz geny niesklasyfikowane w żadnej z powyższych grup (m.in. *CHIC2*, *MDS2*, *TTL*) (1, 3, 17).

Analiza fuzji *ETV6* wykazała, że w nowo powstały gen mogą być zaangażowane różne regiony tego genu. W fuzję zaangażowany może być zarówno region 5', jak i region 3' genu *ETV6*. W zależności od punktu złamania w obrębie *ETV6*, eksony kodujące domeny HLH i ETS mogą wchodzić w skład genu fuzyjnego bądź też zostać z niego usunięte. W konsekwencji funkcjonalność genów fuzyjnych, w które zaangażowany jest *ETV6*, może być różna. W przypadku fuzji z genami receptorowych bądź niereceptorowych kinaz tyrozynowych punkt złamania genu *ETV6* znajduje

się w regionie 3', pomiędzy intronami 4 i 7. Natomiast jeżeli genami partnerskimi są geny z innych grup, złamanie *ETV6* w większości przypadków następuje w regionie 5', pomiędzy intronami 1 i 3. Tak więc *ETV6* może stanowić element transkryptów różnego typu, prowadzących do leukemogenezy (1).

FUZJA *ETV6-RUNX1* – NAJCZĘSTSZA REARANŻACJA GENU *ETV6*

Najczęstszą rearanżacją genu *ETV6* jest fuzja *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*), powstająca w wyniku submikroskopowej translokacji t(12;21)(p13;q22). Występuje ona głównie u dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *acute lymphoblastic leukemia* – ALL). *ETV6-RUNX1* występuje u około 20-25% dzieci z ALL i kojarzy się z dobrym rokowaniem, jeśli występuje jako izolowana aberracja w co najmniej 50-80% komórek (18, 19). Obecność *ETV6-RUNX1* jest najczęściej stwierdzana u dzieci między 1. a 12. rokiem życia, zwłaszcza w wieku 2-5 lat. Natomiast obecności tego genu fuzyjnego nie stwierdza się prawie w ogóle u niemowląt i u dorosłych z ALL (pojedyncze opisane przypadki) (20-22).

Budowa genu *RUNX1*

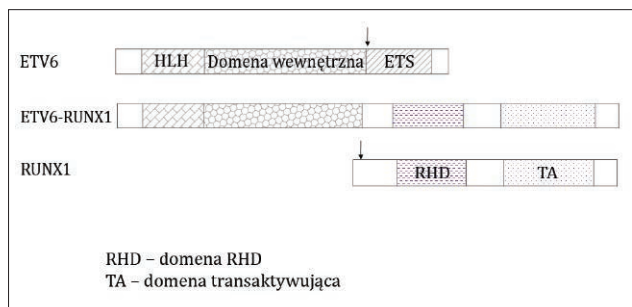
Gen *RUNX1* (ang. *runt-related transcription factor 1*) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 21 (21q22.12). Gen ten, znany również pod nazwami *AML1* i *CBFA2*, ma długość ponad 261 kpz. *RUNX1* ulega ekspresji we wszystkich liniach komórkowych układu krwiotwórczego i poprzez białko *RUNX1* reguluje m.in. ekspresję genów takich jak gen czynnika stymulującego powstanie kolonii granulocytarno-makrofagowych (GM-CSF), gen interleukiny 3 (IL-3), gen receptora β limfocytów T (TCRB) i gen peroksydazy krwinek białych (MPO). Jego obecność jest niezbędna w embriogenezie do powstawania HSCs. Na N-końcu białka *RUNX1* zlokalizowana jest, zbudowana ze 118 aminokwasów, domena *RUNT*, która wchodzi w interakcje z DNA. Domena *RUNT* jest homologiem sekwencji *Runt* występującej u *Drosophila*, dlatego w literaturze funkcjonuje też jej inna nazwa – *RHD* (ang. *runt homology domain*). Natomiast na C-końcu znajduje się domena transaktywująca – *TA*. *RUNX1* należy do genów najczęściej ulegających mutacjom lub rearanżacjom w ludzkich białaczkach. Po raz pierwszy został zidentyfikowany jako składnik fuzji z genem *ETO* (*RUNX1T1*), powstającej w wyniku translokacji t(8;21)(q22;q22) w ostrej białaczce szpikowej (8, 23, 24).

Analiza molekularna genu fuzyjnego *ETV6-RUNX1*

W badaniach molekularnych analizujących fuzję *ETV6-RUNX1* zlokalizowano miejsce złamania genu *ETV6* w obrębie fragmentu o długości 15 kb, pomiędzy eksonami 5 i 6. Opisano tylko dwa przypadki innej lokalizacji, w intronie 4 (5, 21). Złamania genu *RUNX1* lokalizują się albo w intronie 1 (pomiędzy eksonami 1 i 2), albo w intronie 2. Rezultatem translokacji t(12;21) jest fuzja końca 5' genu

ETV6 z prawie całym genem *RUNX1*. Na białko fuzyjne składają się domeny: domena HLH, domena wewnętrzna (obydwie z białka *ETV6*) oraz domena RHD i domena TA (domeny z białka *RUNX1*) (ryc. 2). Ekspresja genu *ETV6-RUNX1* jest zależna od promotora *ETV6*. W większości przypadków długość transkryptu jest wynikiem połączenia eksonu 5 (nukleotyd 1033) genu *ETV6* i eksonu 2 (nukleotyd 503) genu *RUNX1*. Zdarzają się przypadki, w których na skutek zajścia alternatywnego splicingu omijany jest ekson 2 genu *RUNX1* i powstaje krótszy transkrypt. W tym wariantcie, który powstaje zdecydowanie rzadziej, następuje połączenie eksonu 5 genu *ETV6* z eksonem 3 genu *RUNX1*. Chory z t(12;21) może mieć obydwa transkrypty jednocześnie (1, 8, 25).

Uważa się, że sam wyżej przedstawiony gen fuzyjny nie jest wystarczający do zapoczątkowania ALL. U około 1-2% zdrowych noworodków stwierdza się obecność transkryptu *ETV6-RUNX1*, a tylko u 1% z nich rozwija się ALL. Potwierdzają to także badania na bliźniętach monozygotycznych, u których fuzja *ETV6-RUNX1* powstała w okresie życia



Ryc. 2. Struktura białka fuzyjnego *ETV6-RUNX1*. *ETV6* – poszczególne domeny: domena HLH, domena wewnętrzna oraz domena ETS oznaczono różnymi teksturami (analogicznie do ryciny 1). *RUNX1* – domena RHD oraz domena TA oznaczone zostały różnymi teksturami. *ETV6-RUNX1* – poszczególne tekstury oznaczają odpowiednie domeny białek *ETV6* i *RUNX1*. Strzałki wskazują punkty złamań na poziomie genu

prenatalnego. Okres utajenia choroby u każdego z bliźnięt był różny, co wskazywałoby na udział postnatalnego czynnika wymaganego w indukcji białaczki. Przepuszczalnie *ETV6-RUNX1* generuje powstanie klonalnych komórek „przedbiałaczkowych”, które mogą nie ujawniać się klinicznie przez wiele lat (25-27).

Zmiany genetyczne towarzyszące t(12;21)(p13;q22)

U 83% chorych z ALL, mających translokację t(12;21)(p13;q22), stwierdza się obecność dodatkowych aberracji chromosomowych. Zmiany te dostarczają istotnych informacji na temat rozwoju choroby i stanowią ważny czynnik prognostyczny. Do najczęstszych wtórnych aberracji zalicza się: delecję krótkiego ramienia niezaangażowanego w translokację chromosomu 12 – u 70% pacjentów, dodatkowe kopie genu *RUNX1* – u 23% pacjentów i dodatkowy chromosom pochodny der(21)t(12;21) – u 10% pacjentów. Więcej niż jedna dodatkowa aberracja jest obserwowana u 20% pacjentów (8, 27, 28). Poza ww. zmianami spotyka się wiele innych wtórnych aberracji: monosomie (-18, -10), trisomie (+4, +5, +6, +14, +17, +18, +20), delecje [(del(3)(q26), del(6)(q23)], translokacje [t(1;3)(p34;p21), t(2;14)(p11;q32)] oraz chromosomy markerowe. Translokacja t(12;21)(p13;q22) może mieć również postać translokacji wariantowej, z zaangażowaniem dodatkowych chromosomów, np. t(3;12;21), t(4;12;21;16), t(6;12;21) (27, 29-31).

PODSUMOWANIE

Gen *ETV6*, którego produkt białkowy jest silnym represorem transkrypcji, jest jednym z kluczowych genów w przebiegu hematopoezy. Uważa się, że jest on bardzo często zaangażowany w proces leukemogenezy, głównie z uwagi na dużą liczbę genów partnerskich, z którymi wchodzi w rearanżacje. Dalsze badania pozwolą na identyfikację kolejnych genów partnerskich i pomogą pogłębić wiedzę na temat roli, jaką gen *ETV6* odgrywa w procesie leukemogenezy.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

PIŚMIENNICTWO

1. de Braekeleer E, Douet-Guibert N, Morel F et al.: *ETV6* fusion genes in hematological malignancies: A review. *Leuk Res* 2012; 36: 945-961.
2. Bohlander SK: *ETV6*: A versatile player in leukemogenesis. *Semin Cancer Biol* 2005; 15: 162-174.
3. Haferlach C, Bacher U, Schnittger S et al.: *ETV6* rearrangements are recurrent in myeloid malignancies and are frequently associated with other genetic events. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51: 328-337.
4. Kralik JM, Kranewitter W, Boesmueller H et al.: Characterization of a newly identified *ETV6-NTRK3* fusion transcript in acute myeloid leukemia. *Diagn Pathol* 2011; 6: 19-23.
5. Zaliova M, Meyer C, Cario G et al.: *TEL/AML1*-positive patients lacking *TEL* exon 5 resemble canonical *TEL/AML1* cases. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 217-225.
6. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Spensberger D, de Knecht Y et al.: Somatic heterozygous mutations in *ETV6* (*TEL*) and frequent absence of *ETV6* protein in acute myeloid leukemia. *Oncogene* 2005; 24: 4129-4137.
7. Lesiak K, Sztiller-Sikorska M, Czyż M: Czynniki transkrypcyjne w powstawaniu i progresji czerniaka. *Postepy Hig Med Dosw* 2007; 61: 576-595.
8. Sawińska M, Ładoń D: Mechanism, detection and clinical significance

ADRES DO KORESPONDENCJI

Katarzyna Osmańska
 Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej
 Wydział Lekarski
 Uniwersytet Mikołaja Kopernika
 – Collegium Medicum w Bydgoszczy
 ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9
 85-094 Bydgoszcz
 tel. +48 (52) 585-36-81
 kosmanska@wp.pl

of the reciprocal translocation t(12;21)(p12;q22) in the children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 2004; 28: 35-42. **9.** Eguchi-Ishimae M, Eguchi M, Maki K et al.: Leukemia-related transcription factor TEL/ETV6 expands erythroid precursors and stimulates hemoglobin synthesis. *Cancer Sci* 2009; 100: 689-697. **10.** Beans M, Peeters P, Guo C et al.: Genomic organization of *TEL*: the human *ETS*-variant gene 6. *Genome Res* 1996; 6: 404-413. **11.** van Rompaey L, Potter M, Adams C, Grosveld G: Tel induces a G₁ arrest and suppresses Ras-induced transformation. *Oncogene* 2000; 19: 5244-5250. **12.** Wang LC, Swat W, Fujiwara Y et al.: The *TEL/ETV6* gene is required specifically for hematopoiesis in bone marrow. *Genes Dev* 1998; 12: 2392-2402. **13.** Hock H, Meade E, Medeiros S et al.: Tel/Etv6 is an essential and selective regulator of adult hematopoietic stem cell survival. *Genes Dev* 2004; 18: 2336-2341. **14.** Montpetit A, Wilson MD, Chevrette M et al.: Analysis of the conservation of synteny between Fugu and human chromosome 12. *BMC Genomics* 2003; 4: 30-37. **15.** Deves C, Renck D, Garicochea B et al.: Analysis of select members of the E26 (ETS) transcription factors family in colorectal cancer. *Virchows Arch* 2011; 458: 421-430. **16.** Nand R, Bryke C, Kroft SH et al.: Myeloproliferative disorder with eosinophilia and ETV6-ABL gene rearrangement: Efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res* 2009; 33: 1144-1146. **17.** Gancheva K, Virchis A, Howard-Reeves J et al.: Myeloproliferative neoplasm with ETV6-ABL1 fusion: a case report and literature review. *Mol Cytogenet* 2013; 6: 39-48. **18.** Gandemer V, Rio AG, de Tayrac M et al.: Five distinct biological processes and 14 differentially expressed genes characterize *TEL/AML1*-positive leukemia. *BMC Genomics* 2007; 8: 385-399. **19.** Lee DS, Kim YR, Cho HK et al.: The presence of *TEL/AML1* rearrangement and cryptic deletion of the *TEL* gene in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 162: 176-178. **20.** Ellinghaus E, Stanulla M, Richter G et al.: Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 902-909. **21.** von Goessel H, Jacobs U, Semper S et al.: Cluster analysis of genomic *ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)* fusion sites in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2009; 33: 1082-1088. **22.** Al-Shehhi H, Konn ZJ, Schwab CJ et al.: Abnormalities of the der(12)t(12;21) in ETV6-RUNX1 acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52: 202-213. **23.** Fischer M, Schwieger M, Horn S et al.: Defining the oncogenic function of the *TEL/AML1 (ETV6/RUNX1)* fusion protein in a mouse model. *Oncogene* 2005; 24: 7579-7591. **24.** Zelent A, Greaves M, Enver T: Role of the *TEL-AML1* fusion gene in the molecular pathogenesis of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Oncogene* 2004; 23: 4275-4283. **25.** Kantner HP, Warsch W, Delogu A et al.: ETV6/RUNX1 induces reactive oxygen species and drives the accumulation of DNA damage in B cells. *Neoplasia* 2013; 15: 1292-1300. **26.** Balatzenko G, Guenova M, Kalinova I et al.: Simultaneous occurrence of ETV6-RUNX1 and BCR-ABL1 (e1a2) transcripts in a child with B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet* 2013; 206: 97-101. **27.** Zakaria Z, Ahid MFM, Ismail A et al.: Chromosomal aberrations in ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia using 244K oligonucleotide array comparative genomic hybridization. *Mol Cytogenet* 2012; 5: 41-46. **28.** Stams WAG, Beverloo HB, den Boer ML et al.: Incidence of additional genetic changes in the *TEL* and *AML1* genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia* 2006; 20: 410-416. **29.** Raynaud S, Cave H, Baens M et al.: The 12;21 translocation involving *TEL* and deletion of the other *TEL* allele: two frequently associated alterations found in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 2891-2899. **30.** Sevilla DW, Nandulax SV, Colovai AI et al.: Diffuse large B-cell lymphoma with *TEL/ETV6* translocation. *Hum Pathol* 2009; 40: 588-593. **31.** Uphoff CC, MacLeod RAF, Denkmann SA et al.: Occurrence of *TEL-AML1* fusion resulting from (12;21) translocation in human early B-lineage leukemia cell lines. *Leukemia* 1997; 11: 441-447.

nadesłano: 25.10.2016
 zaakceptowano do druku: 17.11.2016