proLékaře.cz | 6.11.2026

doi: 10.48095/cctahd2025prolekare.cz18

Gen *MYC* a jeho abnormality se zaměřením na agresivní B-buněčné lymfomy

MYC gene and its abnormalities with a focus on aggressive B-cell lymphomas

Vatolíková M., Urbánková H.

Hemato-onkologická klinika LF UP a FN Olomouc

SOUHRN: Gen *MYC* kóduje protein Myc, který je jedním z nejdůležitějších transkripčních faktorů. Reguluje široké spektrum buněčných funkcí, vč. proliferace, diferenciace buněk a apoptózy. K deregulaci genu *MYC* dochází na různých úrovních a jeho zvýšená exprese je asociována s celou řadou nádorových onemocnění. Deregulace genu prostřednictvím chromozomové přestavby je typická především pro B-buněčné lymfomy a je obvykle doprovázena agresivnějším charakterem onemocnění většinou s nepříznivou prognózou. B-buněčné lymfomy s prokázanou přestavbou genu *MYC* vykazují značnou variabilitu v lokalizaci zlomových míst v lokusu 8q24. Do přestavby se zapojují různí translokační partneři, jak z řad imunoglobulinových (IG) genů, tak i neimunoglobulinových (non-IG) genů. Zapojení IG genů jako translokačních partnerů *MYC* je považováno za negativní prognostický faktor. Významný vliv na prognózu pacientů s přestavbou genu *MYC* mají současně se vyskytující aberace dalších onkogenů. Přítomnost či nepřítomnost přestaveb genů *MYC*, *BCL2* a *BCL6* je současně s morfologickým posouzením definujícím kritériem pro klasifikaci agresivních B-buněčných lymfomů podle 5. revidované WHO klasifikace (2022). Nejvhodnějším způsobem detekce přestaveb je metoda fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH), kterou lze použít jak na nativním materiálu, tak i na tkáňových řezech z parafinových bloků. V našem přehledu se zaměřujeme na fyziologickou funkci genu *MYC*, způsoby jeho deregulace, typy chromozomových aberací zahrnujících gen *MYC* a jejich roli v patogenezi nádorových onemocnění se zaměřením na B-buněčné lymfomy.

KLÍČOVÁ SLOVA: Gen *MYC* – Burkittův lymfom – difuzní velkobuněčný B-lymfom – *high-grade* B-buněčný lymfom – fluorescenční *in situ* hybridizace

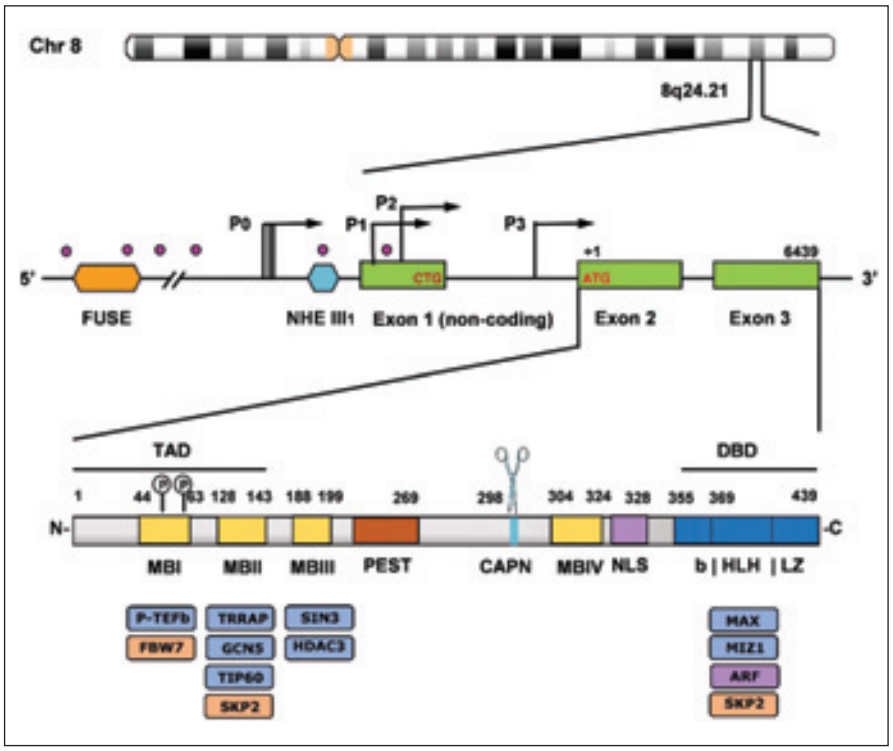
SUMMARY: The *MYC* gene encodes the Myc protein, which is one of the most important transcription factors. It regulates a wide spectrum of cellular functions, including proliferation, cellular differentiation, and apoptosis. Deregulation of the *MYC* gene occurs at various levels, and its overexpression is associated with a range of malignancies. Deregulation of the gene through chromosomal rearrangements is particularly characteristic of B-cell lymphomas and is usually accompanied by a more aggressive disease course, often with an unfavourable prognosis. B-cell lymphomas harbouring confirmed *MYC* gene rearrangements exhibit considerable variability in the breakpoints within the 8q24 locus. Various translocation partners are involved in these rearrangements, including both immunoglobulin (IG) genes and non-immunoglobulin (non-IG) genes. The involvement of IG genes as translocation partners of *MYC* is considered a negative prognostic factor. The prognosis of patients with *MYC* gene rearrangements is also significantly influenced by concurrent aberrations in other oncogenes. The presence or absence of rearrangements in the *MYC*, *BCL2*, and *BCL6* genes, combined with morphological assessment, constitutes a defining criterion for the classification of aggressive B-cell lymphomas according to the 5th revised edition of the WHO Classification (2022). The most appropriate method for detecting these rearrangements is fluorescence *in situ* hybridisation (FISH), which can be performed on both fresh samples and formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections. This review focuses on the physiological function of the *MYC* gene, mechanisms of its deregulation, types of chromosomal aberrations involving the *MYC* gene, and their role in the pathogenesis of malignancies, with an emphasis on B-cell lymphomas.

KEY WORDS: *MYC* gene – Burkitt lymphoma – diffuse large-cell B-lymphoma – *high-grade* B-cell lymphoma – fluorescence *in situ* hybridisation

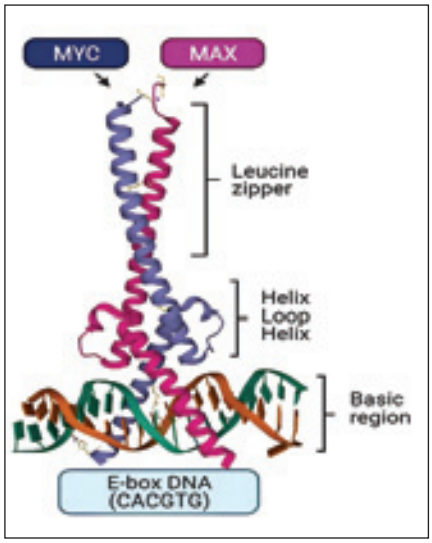
ÚVOD

Protoonkogen c-*MYC* (dále jen gen *MYC*) kóduje jeden z nejdůležitějších transkripčních faktorů, který má klíčovou úlohu v regulaci širokého spektra efektorových genů. Bylo prokázáno jeho zapojení do regulace proliferace, diferenciace a metabolizmu buněk, do buněčného cyklu, apoptózy, biogeneze ribozomů i funkce mitochondrií. Odhaduje se, že ovlivňuje transkripci až 15 % všech lidských genů [1,2]. Díky centrální pozici v systému buněčné signalizace je *MYC* jedním z genů s nejvyšším onkogenním potenciálem. Během vývoje B-lymfocytů je exprese *MYC* udržovaná na bazální hladině. Deregulace jeho exprese za současného překonání seberegulačních

proLékaře.cz | 6.11.2026



Obr. 1. Struktura genu *MYC* a proteinu Myc. V horní části obrázku je znázorněn lokus genu *MYC* na chromozomu 8. Ve střední části je schematicky znázorněna organizace genu: FUSE, NHE III1 – sekvence regulující transkripci *MYC* formou nekanonických struktur DNA; P0, P1, P2, P3 – promotory. V dolní části je zobrazeno uspořádání domén hlavního proteinového produktu Myc o délce 439 aminokyselin. S těmito doménami interaguje řada proteinů, které regulují aktivitu a stabilitu Myc: TAD – N-terminální transkripční doména; DBD – DNA vazebná doména; MBI, MBII, MBIII, MBIV – Myc boxy, slouží k regulaci transkripce, degradace Myc a apoptózy; PEST – centrální segment bohatý na zbytky prolinu, kyseliny glutamové, serinu a treoninu, nezbytný pro rychlou degradaci Myc; CAPN – místo pro štěpení calpainem, slouží k inaktivaci Myc; NLS – jaderná lokalizační sekvence; bHLHZL – domény C-terminální vazebné oblasti: *basic*, *helix-loop-helix*, *leucine zipper*. Převzato z Lavinia A, et al. Int J Mol Sci. 2018;20:120; užití v souladu s CCL 4.0: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/; na obrázku nebyly provedeny žádné změny.



Obr. 2. Prostorová struktura Myc a Max v komplexu s DNA. Převzato ze Seyed EA, et al. J Hematol Oncol. 2021;14:121; užití v souladu s CCL 4.0: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/; na obrázku nebyly provedeny žádné změny.

mechanizmů je pravděpodobně klíčovým okamžikem ve vývoji jak B-buněčných lymfomů, tak řady dalších nádorových onemocnění.

STRUKTURA A FYZIOLOGICKÁ FUNKCE GENU *MYC*

Gen *MYC* je lokalizován na dlouhém rameni chromozomu 8 v pruhu q24.21 a je tvořen třemi exony. Exon 1 je nekódující, exony 2 a 3 kódují protein Myc (obr. 1). K zahájení transkripce slouží 4 různé promotory, převážná většina *MYC* mRNA je ve fyziologických buňkách přepisována z promotoru P2. Hlavním produktem je protein Myc o velikosti 64kDa s motivem základního *helix-loop-helix* leucinového zipu, který vytváří heterodimer s proteinem Max a společně formují DNA vazebnou doménu se selekční aktivitou pro DNA sekvenci CACGTG (tzv. E-box; obr. 2), která aktivuje transkripci cílových genů [3]. Myc se váže na různá místa v genomu se širokou škálou afinity. K sekvencím obsahujím E-box se váže s vysokou afinitou, s nižší afinitou k nekanonickým sekvencím i mimo vazebnou doménu [4]. Myc funguje jako univerzální zesilovač v buňkách již exprimovaných genů, kde zvyšuje výkon všech aktivních promotorů, spíše než aby přímo aktivoval transkripci nových genů [5]. Zásadní pozice genu *MYC* v plnění mnoha buněčných funkcí vyžaduje jeho důslednou regulaci jak na transkripční, tak na translační úrovni [6]. Jak *MYC* mRNA, tak Myc protein mají v normálních buňkách velmi krátké poločasy rozpadu, přibližně 20–30 min. Hladina proteinu Myc je rychle redukována pomocí ubiqutin-proteazomové degradace [7].

Vzhledem k funkci proteinu Myc jako transkripčního faktoru, je jeho lokalizace soustředěna především do jádra buněk. Míru jeho exprese lze sledovat pomocí standardního imunohistochemického (IHC) barvení. Ve fyziologické lymfoidní tkáni (lymfatické uzliny, tonzily, thymus, slezina) se obvykle pohybuje v rozmezí od 1 % do 25 % pozitivních B-lymfocytů. Distribuce Myc pozitivních buněk v takovéto tkáni nesouvisí s žádným specifickým kompartmentem nebo strukturou orgánu, jsou rozptýleny mezi buňkami germinálního centra, stejně jako v interfolikulárních oblastech [8].

Fyziologickou funkcí proteinu Myc je koordinace a regulace různých vnitrobuněčných i mimobuněčných programů potřebných pro správný růst

proLékaře.cz | 6.11.2026

a expanzi somatických buněk, je nezbytný i pro vývoj hematopoetických kmenových buněk [9]. Protein Myc plní za normálních okolností také proapoptickou funkci a představuje tak účinnou buněčnou autonomní bariéru proti vzniku nádorů navzdory mitogenní signalizaci [10]. Myc spouští řadu vnitřních nádorových supresorových programů, které slouží k omezení vlastního onkogenního potenciálu (fenomén tzv. vnitřní nádorové suprese). Prahová hladina Myc potřebná k aktivaci apoptózy je nastavena výše než hladina potřebná k zahájení buněčné proliferace, což umožňuje zdravým buňkám proliferovat v reakci na fyziologickou signalizaci a zároveň udržuje účinnou bariéru proti zvýšené (tj. onkogenní) expresi [11]. Narušení rovnováhy mezi udržováním fyziologické hladiny Myc a geny regulujícími odpověď buňky na poškození a apoptózu je pravděpodobně klíčovým faktorem při vývoji *MYC*-asociovaných nádorových onemocnění. Nádorové buňky se v důsledku deregulace signálních drah (např. v důsledku zvýšené exprese antiapoptoticky působícího proteinu Bcl2) mohou vymknout z vnitrobuněčné kontroly a ani přes zvýšené hladiny proteinu Myc u nich k apoptóze nedochází. Deregulace genu *MYC* spojená se zvýšenou expresí proteinu Myc byla prokázána u celé řady nádorových onemocnění [12].

DEREGULACE *MYC* U NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Aktivující mutace v kódující sekvenci genu *MYC* jsou popsány jen vzácně. K deregulaci dochází prostřednictvím nadměrné konstitutivní exprese intaktního proteinu Myc, která je navozena jedním ze tří hlavních mechanizmů: **inzerční mutagenezí, genovou amplifikací a chromozomovou translokací/přestavbou**.

Inzerční mutageneze

Deregulace genu *MYC* prostřednictvím inzerční mutace virového zesilovače (*enhancer*) je mechanizmem vedoucím k nádorovým změnám u aviární leukózy. Aviární leukóza je nádorové onemocnění postihující zejména ptáky a je způsobena aviárním leukózním virem (z rodiny retrovirů), který integruje svůj genetický materiál do hostitelské DNA. Virová DNA obsahuje specifický *enhancer*, který je schopen se inzertovat do blízkosti genu *MYC* a navodit jeho nadměrnou expresi, jež vyvolá abnormální proliferaci buněk a indukuje jejich leukemickou transformaci. Práce zabývající se touto tematikou se staly v 80. letech 20. století vůbec prvními publikacemi popisujícími souvislost deregulace *MYC* se vznikem nádorového onemocnění [13–15]. Aktivace *MYC* prostřednictvím virového zesilovače je silně onkogenní a představuje hlavní příčinu vzniku nádorového onemocnění. Přímá inzerce virového zesilovače do blízkosti genu *MYC* u člověka není obvyklá, ačkoli mechanizmus aktivace *MYC* virovými sekvencemi nebo onkogenními mechanizmy v důsledku virové integrace do lidského genomu je popsaný. Např. integrace sekvencí DNA lidského papilomaviru (HPV) do oblasti lokusu 8q24 byla prokázána až u 10 % nádorů pohlavních orgánů asociovaných s HPV. Ve většině takových případů dochází k aktivaci *MYC*, která se projeví podporou růstu nádoru [16].

Genová amplifikace

Deregulace navozená amplifikací (počet kopií genu ≥ 5) je typická především pro agresivní formy solidních nádorů, méně často se nachází u B-buněčných lymfoproliferativních onemocnění. Vyskytuje se nejčastěji u serózního karcinomu vaječníků, karcinomu jícnu, spinocelulárního karcinomu plic, karcinomu dělohy, adenokarcinomu žaludku a plic a dalších [17]. Ačkoli je genová amplifikace *MYC* považována za zjevnou známku deregulace *MYC* v buňce, mechanizmus, kterým tato alterace řídí onkogenezi, není zcela jasný. Nejjednodušším vysvětlením je, že amplifikace *MYC* vede ke zvýšení hladiny mRNA a proteinu Myc a tato zvýšená hladina je dostatečná ke spuštění proliferačního a onkogenního programu buňky. Amplifikace genu *MYC* však nemusí vždy korelovat se zvýšenou hladinou mRNA nebo proteinu Myc. Např. u B-buněčných lymfomů zvýšení počtu kopií genu *MYC* jednoznačně ovlivňuje hladinu proteinu Myc pouze v případech, kdy je počet kopií genu hodnocen jako mimořádně vysoký (nepočitatelné množství) [18,19].

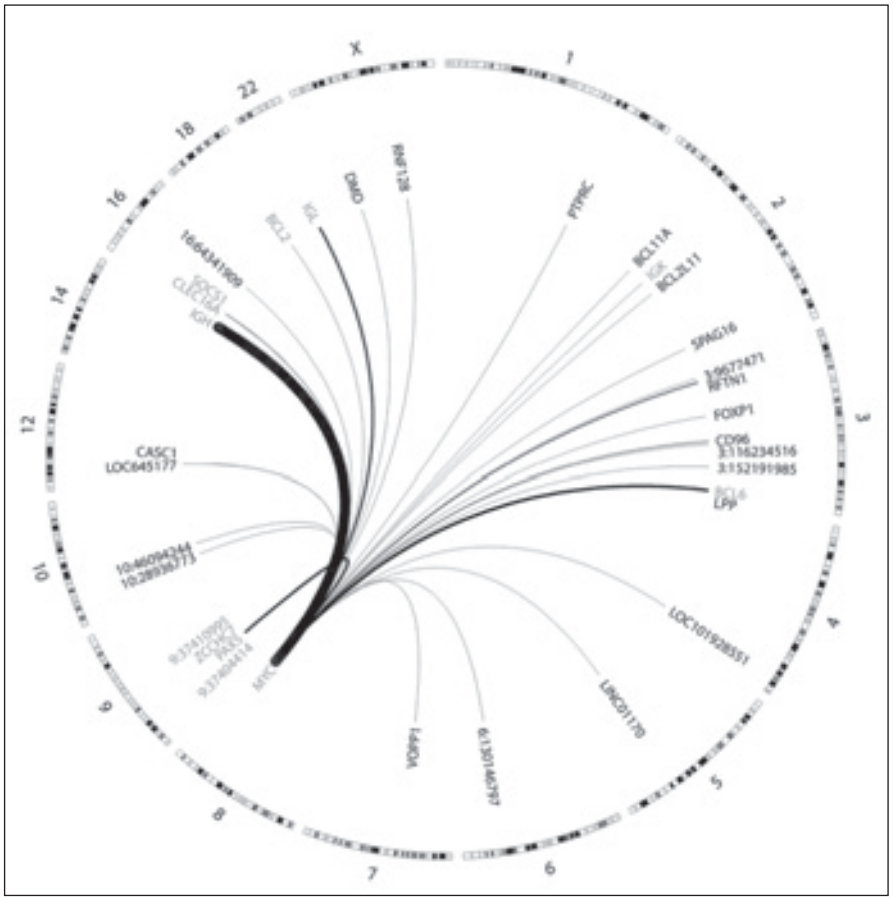
Chromozomové translokace/přestavby lokusu *MYC*

Deregulace exprese *MYC* prostřednictvím chromozomových translokací pozorujeme u několika typů hematologických malignit, a to zejména B-buněčného původu. Translokace *MYC* s jedním z imunoglobulinových (IG) genů je diagnostickým kritériem pro Burkittův lymfom (BL). Přestavba genu *MYC* se vyskytuje také u 10–15 % případů mnohočetného myelomu a 8–14 % případů difuzního velkobuněčného B-lymfomu (DLBCL) / *high-grade* B-buněčného lymfomu (HGBL) a definuje pacienty s vysokým rizikem [20,21]. Vzácně je přítomna u chronické lymfocytární leukéemie a může doprovázet vznik Richterovy transformace [22], velmi výjimečně se vyskytuje i u T-buněčných malignit [23].

Přestavby genu *MYC* vznikají prostřednictvím aberantní aktivity fyziologických mechanizmů zodpovědných za vytváření protilátkové diverzity a afinity v germinálním centru lymfatické uzliny [24,25]. Translokace jsou obvykle reciproké, k výměně materiálu dochází po vzniku dvouřetězcových zlomů na chromozomech vyvolaných enzymem *AID* (aktivací indukovaná cytidin deamináza) [25]. Místa zlomu v oblasti 8q24 jsou velmi variabilní [24,26,27]. Následuje ligace úseků nejčastěji prostřednictvím nehomologního spojení konců. Do translokací se zapojuje celé spektrum různých partnerských genů [27–29].

Mezi rekurentní translokační partnery genu *MYC* patří IG geny, a to jak gen pro těžké IG řetězce (*IGH*), tak geny kódující lehké IG řetězce kappa (*IGK*) a lam-

proLékaře.cz | 6.11.2026



Obr. 3. Translokační partneři genu *MYC* a jejich pozice v genomu. Síla čáry, která spojuje translokační partnery, znázorňuje četnost jejich výskytu. Upraveno dle [24].

bda (*IGL*). Tyto translokace spojují celou kódující sekvenci genu *MYC* se sekvencemi zesilovače transkripce IG genů. Architektura přestavby genu *MYC* s geny pro lehké a těžké IG řetězce se značně liší v závislosti na postavení regulačních oblastí a zesilovačů transkripce IG genů. Zlom na chromozomu 8 typický pro t(8;14)(q24;q32) nejčastěji vzniká v oblasti od 5'konce *MYC* směrem k centromeře, asi ~1,5kb před místem začátku transkripce až po konec intronu 1. Celá kódující oblast genu *MYC* se tak dostává pod kontrolu regulačních sekvencí *IGH* na chromozomu 14. Naopak v případě t(2;8)(p12;q24) a t(8;22)(q24;q11) dochází ke zlomu v místech až 600 kb od 3'oblasti *MYC* směrem k telomeře a regulační sekvence *IGK*, respektive *IGL*, jsou přemístěny do blízkosti genu *MYC* na chromozomu 8. Většina zlomů v oblasti 8q24 leží relativně blízko genu *MYC*, nicméně byly identifikovány i zlomy vzdálené až několik Mb od 5' nebo 3' *MYC* [24,27]. Translokace t(8;14)(q24;q32) zahrnující gen těžkého imunoglobulinového řetězce (*IGH*) a gen *MYC* byla poprvé pozorována u BL [30]. *IGH* je nejčastějším translokačním partnerem genu *MYC* pozorovaným v přibližně 70–80 % případech BL, ve zbývajících případech vstupují do translokace geny pro lehké imunoglobulinové řetězce *IGK* nebe *IGL* [31].

U ostatních agresivních B-buněčných lymfomů s přestavbou *MYC* (DLBCL/HGBL) vstupuje do translokace s genem *MYC* v polovině případů IG partner, druhou polovinu představují translokace s non-IG geny [24,29,32]. Mezi ně patří celá řada genů a regulačních oblastí napříč celým genomem, např. geny *BCL6*, *PAX5*, *IRAG2*, *RFTN1*, *ZCCHC7*, *SOCS1*, *CD96*, *BCL11*, *IKAROS* a další (obr. 3) [24,27,29]. Zlomy v oblasti 8q24 se v případě translokace *MYC* s těmito non-IG partnery nacházejí častěji v místech přiléhajících k 3'konci genu *MYC*, méně často v místech přiléhajících k 5'*MYC*.

Míra deregulace exprese prostřednictvím translokace genu *MYC* a výsledná hladina proteinu Myc významně závisejí na typu translokačního partnera a jeho transkripční aktivitě. Vysoká míra exprese Myc byla prokazatelně častěji pozorována u B-buněčných lymfomů s translokací *MYC*/IG [27,33]. Na příkladu BL lze pozorovat silnou korelaci mezi přestavbou *MYC* s IG geny a produkcí proteinu Myc, což se typicky projevuje intenzivním Myc IHC barvením většiny nádorových buněk [8]. Blízkost IG lokusu s vysokou transkripční aktivitou v B-lymfocytech navodí silnou expresi proteinu Myc. U B-buněčných lymfomů s přestavbou *MYC*/non-IG dosahuje úroveň exprese Myc proteinu u konkrétních translokačních partnerů různých hladin. Např. v případech s translokací *MYC*/*BCL6* a *MYC*/*PAX5* jsou hladiny Myc proteinu stejně vysoké jako v případech s translokací *MYC*/IG [29]. U ostatních translokací *MYC*/non-IG byla zaznamenaná výrazně nižší míra exprese. Důvodem může být to, že regulační oblasti některých non-IG genů pravděpodobně nemají tak vysoký transkripční potenciál [27,29]. Výsledné množství proteinu Myc proto nepřesáhne nebo jen slabě přesáhne hranici, od které je vzorek považován dle imunohistochemie za pozitivní.

Přestavba genu *MYC* je u DLBCL spojená s významně kratším přežíváním pacientů a agresivnější formou onemocnění [21,32,33]. Deregulace *MYC* prostřednictvím některého z IG-genů je negativním prognostickým faktorem, zatímco deregulace navozená prostřednictvím non-IG genů obecně není indikátorem nepříznivé prognózy [32,33]. Vliv konkrétních non-IG genů na délku přežití ale zatím vyhodnocen nebyl, zejména kvůli malým počtům jednotlivých případů.

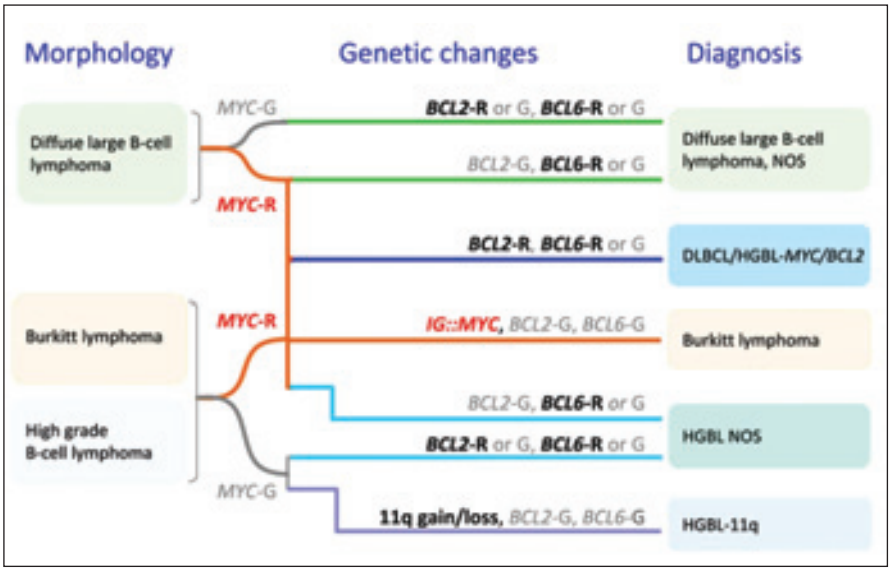
Diagnostický význam přestavby genu *MYC* u B-buněčných lymfomů byl definován v 5. revizi WHO klasifikace lymfoidních neoplazií z roku 2022 (WHO-

proLékaře.cz | 6.11.2026

-HAEM5). V rámci klasifikace agresivních B-buněčných lymfomů byl navržen algoritmus, který definuje jednotlivé kategorie na základě kombinace morfologických znaků a genetických změn (obr. 4) [34].

Přestavba genu *MYC* byla identifikována jak u lymfomů s původem z buněk germinálního centra, tak u lymfomů vzniklých z postgerminálních buněk. Ve skupině B-buněčných lymfomů s DLBCL morfologií se dle buněčného původu rozlišují tři subtypy: GCB-DLBCL (vycházející z buněk germinálního centra), ABC-DLBCL (vznikající z aktivovaných B-lymfocytů) [35] a třetí malou skupinu tvoří případy, které nesplňují kritéria zařazení ani do jedné ze skupin a jsou označovány jako neklasifikovatelné [36]. V podskupině GCB-DLBCL jsou téměř výhradně zastoupeny případy s přestavbou *MYC* a *BCL2*, zatímco přestavba genu *MYC* a *BCL6* je ve větší míře popisována u ABC-DLBCL [37]. Navíc v podskupině ABC-DLBCL byla výrazně častěji pozorována zvýšená exprese *MYC*, která nebyla asociována s žádnou strukturní variantou genu, a naznačuje tedy přítomnost alternativních mechanizmů, které řídí expresi *MYC* u tohoto subtypu [18].

B-buněčné lymfomy s přestavbou genu *MYC* a *BCL2* jsou známé také jako lymfomy s dvojím zásahem (*double hit* – DH), popřípadě s trojím zásahem (triple hit, TH), pokud je současně přítomna i přestavba genu *BCL6*. Představují asi 3–8 % případů všech DLBCL/HGBL. Kombinace antiapoptotického působení genu *BCL2* společně s proliferačním působením genu *MYC* se ve výsledku vyznačuje zvláště agresivním průběhem choroby. Navzdory variabilní morfologii tvoří tyto případy relativně homogenní skupinu se shodnými biologickými znaky a genovou expresí, a byly proto vyčleněny do samostatné klasifikační podjednotky DLBCL/HGBL-*MYC*/*BCL2* [34].



Obr. 4. Algoritmus pro klasifikaci agresivních B-buněčných lymfomů podle WHO-HAEM5. Přestavba genu *MYC* s jedním s IG genů je diagnostickým kritériem BL, a to na pozadí buněk různé morfologie. Další klasifikační podjednotkou, která je také definována přítomností přestavby genu *MYC* je DLBCL/HGBL s přestavbou genů *MYC* a *BCL2*. Na rozdíl od BL není přestavba genu *MYC* spojována s konkrétním translokačním partnerem, kterým může být jak IG gen, tak non-IG partner. Podmínkou pro zařazení této skupiny je současná přítomnost přestavby genu *BCL2*, případně přestavby *BCL2* i *BCL6*. Přestavba genu *MYC* se může vyskytnout i ve skupinách DLBCL NOS nebo HGBL NOS. Jde o případy přestavby genu *MYC* s IG i non-IG geny, anebo případy s přestavbou genu *MYC* a zároveň přestavbou genu *BCL6*. Převzato z [34]; užití v souladu s CCL 4.0: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/; na obrázku nebyly provedeny žádné změny. R – přestavba; G – germinální uspořádání; *IG::MYC* – translokace genu *MYC* k lokusu genu pro imunoglobulinový řetězec; DLBCL, NOS – difuzní velkobuněčný B-lymfom, blíže nespecifikovaný; HGBL, NOS – *high-grade* B-buněčný lymfom, blíže nespecifikovaný; HGBL-11q – *high-grade* B-buněčný lymfom s aberacemi 11q.

Alternativní způsoby deregulace *MYC*

U některých nádorů byla zaznamenána nadměrná exprese proteinu Myc i při absenci přímého zásahu samotného genu *MYC*. Tu může navodit aberantní aktivace signálních drah, jako je např. Wnt/β-Catenin u kolorektálního karcinomu [38], aktivace NOTCH1 signalizace a ztráta funkce *PTEN* u akutní T-lymfoblastické leukémie [39,40] nebo aktivace *JAK/STAT* u chronické myeloidní leukémie [41,42]. Na zvýšení hladiny Myc v buňce se mohou podílet i změny v posttranskripčních mechanizmech, např. mutace v komponentách ubikvitin ligázy spojená se snížením degradace proteinu Myc [43] nebo zvýšená aktivita Ras-dráhy, která vede k fosforylaci proteinu Myc, a tím umožňuje jeho stabilizaci a akumulaci [44]. Navození vysoké exprese Myc také souvisí s dlouhým nekódujícím RNA genem *PVT1*, který se nachází v těsné blízkosti genu *MYC*. Gen PVT1, který je až v 98 % případů amplifikován společně s *MYC*, zprostředkovává pomocí pozitivní zpětné vazby vysokou expresi *MYC* mRNA [45]. Vyšší hladiny *MYC* mRNA byly popsány i v souvislosti s mutací genu *TP53*, která velmi často doprovází amplifikaci genu *MYC* [46].

Současné zvýšení exprese Myc a Bcl2, které nesouvisí s chromozomovými přestavbami, je popsáno u přibližně 20–30 % DLBCL/HGBL [47]. Tyto případy se nazývají *double expressor* (DE) lymfomy, ale vzhledem k heterogenitě jejich molekulárního pozadí a mechanizmů navozujících zvýšenou expresi Myc a Bcl2 netvoří žádnou konkrétní klasifikační podjednotku [47,48]. Význam rozlišení DE lymfomů spočívá především

proLékaře.cz | 6.11.2026

v odhalení pacientů s vyšším rizikem, přestože nevykazují tak významně agresivní průběh onemocnění jako DH lymfomy [48–50].

Vzácně může být gen *MYC* deregulován také prostřednictvím somatických hypermutací, které následně mohou ovlivňovat hladinu proteinu Myc. Somatické hypermutace jsou fyziologickým jevem zajišťujícím zvýšení afinity imunoglobulinu k danému antigenu. Frekvence a charakter mutací se u BL a DLBCL liší. Mutace zvyšující aktivitu *MYC* (tzv. *gain-of-function*) jsou běžné u BL (mutace T58, F138). U DLBCL jsou však identifikovány v méně než 2 %, a to v případech s přestavbou genu *MYC*, u nichž jsou asociované s podstatně horším přežitím pacientů. Převážná většina ostatních mutací nalezených u DLBCL se podílí na snížení exprese proteinu Myc a souvisí naopak s lepší prognózou onemocnění [51].

U přibližně 8 % případů DLBCL se v sekvenci genu *MYC* může vyskytovat jednonukleotidový polymorfizmus *MYC*-N11S, který silně koreluje s negativitou IHC barvení Myc pomocí protilátky Y69. Tato varianta pravděpodobně narušuje vazebné místo pro protilátku Y69 a může být jednou z příčin Myc negativity dle IHC barvení i přes prokázanou přítomnost translokace genu *MYC* [18].

Celkově lze říci, že mutace *MYC* u DLBCL jsou doprovodné, tedy nejedná se o kauzální mutace, které by se významně podílely na vývoji lymfomu.

DETEKCE EXPRESE PROTEINU MYC

Nejběžnější metodou užívanou v rutinní praxi je IHC vyšetření s použitím monoklonálních protilátek (např. Y69). Diskutovaným problémem při tomto vyšetření je variabilita v prahových hodnotách, od kterých je vzorek považován za pozitivní. Ta se může u jednotlivých pracovišť lišit. Vzorek je obvykle považován za pozitivní při nálezu 40~50 % Myc pozitivních buněk. Posuzuje se význam sledování i jiných hodnot, např. exprese Myc může být již od 10 % pozitivních buněk považována za indikátor rizikových pacientů [19]. Exprese zaznamenaná ve více než 70 % buněk může značit přestavbu genu *MYC* [49]. Pro klinickou praxi by bylo vhodné sjednotit hodnocení IHC exprese Myc a standardizovat prahové hodnoty mezi pracovišti. Důležitým faktorem, který může mít vliv na úspěšnost IHC barvení vzorku a míru záchytu pozitivních buněk, je fixační čas bioptovaného materiálu a jeho reprezentativnost vzhledem k danému onemocnění. Expresi lze také sledovat na úrovni mRNA pomocí kvantitativní PCR, expresních mikročipů, RNA-Seq nebo přímo digitálním počítáním jednotlivých molekul mRNA s využitím platformy nCounter.

DETEKCE PŘESTAVEB GENU *MYC*

Detekce chromozomových translokací zahrnujících gen *MYC* je zásadní v klinické diagnostice agresivních B-buněčných lymfomů. Vyšetřování přestavby genu *MYC* pomocí molekulárně-biologických metod založených na PCR se běžně nepoužívá. Vzhledem k velké variabilitě zlomových míst a translokačních partnerů je technicky náročné navržení vhodných primerů pro pokrytí všech možných variant a vyšetření má tímto jen omezenou senzitivitu. Cenné informace může přinést stanovení karyotypu lymfomových buněk, které dokáže určit partnerský chromozom translokace *MYC*, ale disponuje jen nízkou rozlišovací schopností (5–10 Mb). Dalšími nevýhodami je nutnost kultivace nativního materiálu, kterého je v případě punkčních biopsií velmi malé množství, a také potřeba získat dělící se nádorové buňky. V praxi se však nejčastěji setkáváme s požadavkem na vyšetření přestaveb genu až po potvrzení histopatologického nálezu lymfomu. Optimálním a také nejvyužívanějším způsobem je metoda **fluorescenční *in-situ* hybridizace (FISH)**, která umožňuje detekci translokace jak na nativním materiálu, tak na vzorcích parafinových řezů tkáně fixované ve formalínu (FFPE). FISH představuje robustní a dobře reprodukovatelnou metodu s vysokou citlivostí, pomocí které lze určit jak přestavby, tak početní abnormality genu.

Pro detekci přestavby genu *MYC* jsou běžně komerčně dostupné dva typy fluorescenčních sond, tzv. *break-apart* (zlomové) a fúzní (translokační) sondy. *Break-apart* sondy jsou směsí dvou odlišně fluorescenčně značených sekvencí DNA, které hybridizují k místům nejčastějších zlomů ze strany 5′ *MYC* a ze strany 3′*MYC*. Druhou možnost představují fúzní sondy značené systémem *dual color dual fusion*, které se využívají k detekci vzájemné translokace dvou konkrétních genů. Oblast každého ze sledovaných genů je značena jiným fluorochromem a zahrnuje sekvence před i za nejčastějšími místy zlomu. Fluorescenční sondy pro detekci přestavby genu *MYC* nabízí široké spektrum výrobců, nicméně pouze některé z nich jsou optimální pro použití na FFPE vzorcích, u kterých je vyžadováno použití sond se silnějšími fluorescenčními signály. Sondy mohou mít rozlišné pokrytí sekvencí v blízkostech zlomů, a tudíž jinou úspěšnost při záchytu pozitivních vzorků. Problematické mohou být zejména případy přestavby genu *MYC* s non-IG translokačními partnery a se zlomy v blízkosti 3′oblasti nebo se zlomy ve větší vzdálenosti od 5′*MYC* [24]. *Break-apart* sondy spolehlivě detekují přestavby genu *MYC* přibližně v 95 % případů [29,37,52]. Selhávají ale v případě tzv. kryptických translokací, u kterých nedochází k rozsáhlým chromozomovým přestavbám a k oddálení původně spojených lokusů, ale pouze k inzerci velmi malých úseků obsahujících regulační sekvence/zesilovače transkripce do blízkosti onkogenu. Kryptické translokace je většinou možné odhalit použitím fúzní sondy (např. *MYC*/*IGH*), proto se jako optimální přístup pro zachycení největšího množství případů jeví použití obou typů sond [37,52].

FFPE preparáty vykazují větší variabilitu v kvalitě hybridizace a ve fluorescenci pozadí než běžné cytogenetické preparáty. Během přípravy ultratenkého řezu dochází k seříznutí buněk na hranici řezu

proLékaře.cz | 6.11.2026

vzorku, a tím k možné ztrátě signálů v těchto oblastech, jinde se vrstvy buněk naopak mohou překrývat [53]. Z tohoto důvodu je vyhodnocení některých sond na FFPE vzorcích problematičtější. Úspěšnost FISH na FFPE vzorcích je také ovlivněna nekrózami tkáně a podmínkami fixace materiálu. Bioptovaný materiál by měl být ideálně okamžitě fixován formalínem, aby se zabránilo degradaci tkáně, a doba fixace by měla být řádně kontrolována podle velikosti vzorku. Jak hypo-, tak hyperfixace ovlivňují intenzitu signálů FISH sond, často jsou signály slabé nebo úplně chybí. Vzorky obsahující kostní materiál procházejí procesem odvápnění, který výrazně ovlivňuje navázání FISH sond a způsobuje, že v odvápněném materiálu obvykle nelze detekovat žádné signály [54].

ZÁVĚR

Regulace aktivity genu *MYC* se liší jak mezi normálními a nádorovými tkáněmi, tak i mezi různými nádory navzájem. Pochopení fyziologické funkce genu, stejně jako jeho role v patogenezi nádorů, jsou klíčovými předpoklady pro přesné stanovení prognózy onemocnění a volbu nejvhodnější léčebné strategie. Deregulace *MYC* je výsledkem různých genových aberací nebo alternativních způsobů aktivace genu. Deregulace prostřednictvím přestavby genu *MYC* je specificky spjata zejména s vývojem agresivních typů B-buněčných lymfomů, má významný dopad na průběh onemocnění a může mít vliv na výsledek léčby pacientů. Rutinní laboratorní diagnostika by měla zahrnovat jak IHC zhodnocení proteinu Myc, tak vyšetření přestavby genu *MYC* pomocí FISH. Jako ideální se jeví kombinace obou těchto metodik.

Literatura

1. Zeller KI, Zhao XD, Lee CWH, et al. Global mapping of c-Myc binding sites and target gene networks in human B cells. Proc Nat Acad Sci. 2006;103:17834–17839. doi:10.1073/pnas.0604129103.
2. Dang CV, O'Donnell KA, Zeller KI, Nguyen T, Osthus RC, Li F. The c-Myc target gene network. SeminCancerBiol.2006;16:253–264.doi:10.1016/j.semcancer.2006.07.014.
3. Carabet L, Rennie P, Cherkasov A. Therapeutic inhibition of Myc in cancer. Structural bases and computer-aided drug discovery approaches. Int J Mol Sci. 2018;20:120. doi:10.3390/ijms20010120.
4. Blackwell TK, Huang J, Ma A, et al. Binding of myc proteins to canonical and noncanonical DNA sequences. Mol Cell Biol. 1993;13:5216–5224. doi:10.1128/MCB.13.9.5216 .
5. Nie Z, Hu G, Wei G, et al. C-Myc is a universal amplifier of expressed genes in lymphocytes and embryonic stem cells. Cell. 2012;151:68–79. doi:10.1016/j.cell.2012.08.033.
6. Ahmadi SE, Rahimi S, Zarandi B, Chegeni R, Safa M. MYC: a multipurpose oncogene with prognostic and therapeutic implications in blood malignancies. J Hematol Oncol. 2021;14:121. doi:10.1186/s13045-021-01111-4.
7. Thomas LR, Tansey WP. Proteolytic control of the oncoprotein transcription factor Myc. Adv Cancer Res. 2011;110:77–106. doi:10.1016/B978-0-12-386469-7.00004-9.
8. Chisholm KM, Bangs CD, Bacchi CE, Kirsch HM, Cherry A, Natkunam Y. Expression profiles of MYC protein and MYC gene rearrangement in lymphomas. Am J Surg Pathol. 2015;39:294–303. doi:10.1097/PAS.0000000000000365.
9. Wilson A, Murphy MJ, Oskarsson T, et al. C-Myc controls the balance between hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. Genes Develop. 2004;18:2747–2763. doi:10.1101/gad.313104.
10. Evan GI, CHristophorou M, Lawlor EA, et al. Oncogene-dependent tumor suppression: using the dark side of the force for cancer therapy. Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2005;70:263–273. doi:10.1101/sqb.2005.70.054.
11. Murphy DJ, Junttila MR, Pouyet L, et al. Distinct thresholds govern Myc's biological output in vivo. Cancer Cell. 2008;14:447–457. doi:10.1016/j.ccr.2008.10.018.
12. Kalkat M, De Melo J, Hickman K, et al. MYC deregulation in primary human cancers. Genes. 2017;8:151. doi:10.3390/genes8060151.
13. Hayward WS, Neel BG, Astrin SM. Activation of a cellular onc gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukosis. Nature. 1981;290:475–480. doi:10.1038/290475a0.
14. Payne GS, Bishop JM, Varmus HE. Multiple arrangements of viral DNA and an activated host oncogene in bursal lymphomas. Nature. 1982;295:209–214. doi:10.1038/295209a0.
15. Robinson HL, Gagnon GC. Patterns of proviral insertion and deletion in avian leukosis virus-induced lymphomas. J Virol. 1986;57:28–36. doi:10.1128/jvi.57.1.28-36.198.
16. Peter M, Rosty C, Couturier J, Radvanyi F, Teshima H, Sastre-Garau X. MYC activation associated with the integration of HPV DNA at the MYC locus in genital tumors. Oncogene. 2006;25:5985–5993. doi:10.1038/sj.onc.1209625.
17. Schaub FX, Dhankani V, Berger AC, et al. Pan-cancer alterations of the MYC oncogene and its proximal network across the cancer genome atlas. Cell Systems. 2018;6:282–300. doi:10.1016/j.cels.2018.03.003.
18. Collinge BJ, Ben-Neriah S, Chong LC, et al. Impact of MYC and BCL2 structural variants in tumors of DLBCL morphology and mechanisms of false-negative MYC IHC. Blood. 2021;137:2196–2208. doi:10.1182/blood.2020007193.
19. Valera A, Lopez-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Haematologica. 2013;98:1554–1562. doi:10.3324/haematol.2013.086173.
20. Jin X, Li H, Zhang D, et al. Myc rearrangement redefines the stratification of high-risk multiple myeloma. Cancer Med. 2024;13:e7194. doi:10.1002/cam4.7194.
21. Savage KJ, Johnson NA, Ben-Neriah S, et al. MYC gene rearrangements are associated with a poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with R-CHOP chemotherapy. Blood. 2009;114:3533–3537. doi:10.1182/blood-2009-05-220095.
22. Li Y, Hu S, Wang SA, et al. The clinical significance of 8q24/MYC rearrangement in chronic lymphocytic leukemia. Modern Pathol. 2016;29:444–451. doi:10.1038/modpathol.2016.35.
23. Li Q, Pan S, Xie T, Liu H. MYC in T-cell acute lymphoblastic leukemia: functional implications and targeted strategies. Blood Sci. 2021;3:65–70. doi:10.1097/BS9.0000000000000073.
24. Chong LC, Ben-Neriah S, Slack GW, et al. High-resolution architecture and partner genes of MYC rearrangements in lymphoma with DLBCL morphology. Blood Adv. 2018;2:2755–2765. doi:10.1182/bloodadvances.2018023572.
25. Ye X, Ren W, Liu D, et al. Genome-wide mutational signatures revealed distinct developmental paths for human B cell lymphomas. J Exp Med. 2021;218(2):e20200573. doi:10.1084/jem.20200573.
26. Muñoz-Mármol AM, Sanz C, Tapia G, et al. MYC status determination in aggressive B-cell lymphoma FISH probe selection: the impact of FISH probe selection. Histopathol. 2013;63:418–424. doi:10.1111/his.12178.
27. Bertrand P, Bastard C, Maingonnat C, et al. Mapping of MYC breakpoints in 8q24 rearrangements involving non-immunoglobulin partners in B-cell lymphomas. Leukemia. 2007;21:515–523. doi:10.1038/sj.leu.2404529.
28. Valera A, Epistolio S, Colomo L, et al. Definition of MYC genetic heteroclonality in diffuse large B-cell lymphoma with 8q24 rearrangement and its impact on protein expression. Modern Pathol. 2016;29:844–853. doi:10.1038/modpathol.2016.71.
29. Hilton LK, Collinge B, Ben-Neriah S, et al. Motive and opportunity: MYC rearrangements in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements (an LLMPP study). Blood. 2024;144:525–540.doi:10.1182/blood.2024024251.
30. Dalla-Favera R, Bregni M, Erikson J, Patterson D, Gallo RC, Croce CM. Human c-myc onc gene is located on the region of chromosome

proLékaře.cz | 6.11.2026

8 that is translocated in Burkitt lymphoma cells. Proc Nat Acad Sci. 1982;79:7824–7827. doi:10.1073/pnas.79.24.7824.
31. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt's lymphoma. Lancet. 2012;379:1234–1244. doi:10.1016/S0140-6736(11)61177-X.
32. Rosenwald A, Bens S, Advani R, et al. Prognostic significance of MYC rearrangement and translocation partner in diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. J Clin Oncol. 2019;37:3359–3368. doi:10.1200/JCO.19.00743.
33. Copie-Bergman C, Cuillière-Dartigues P, Baia M, et al. MYC-IG rearrangements are negative predictors of survival in DLBCL patients treated with immunochemotherapy: a GELA/LYSA study. Blood. 2015;126:2466–2474. doi:10.1182/blood-2015-05-647602.
34. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36:1720–1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
35. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000;403:503–511. doi:10.1038/35000501.
36. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. New Engl J Med. 2008;359:2313–2323. doi:10.1056/NEJMoa0802885.
37. Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology. Blood. 2018;131:2060–2064. doi:10.1182/blood-2017-12-820605.
38. Rennoll S. Regulation of MYC gene expression by aberrant Wnt/b-catenin signaling in colorectal cancer. World J Biol Chem. 2015;6:290–300. doi:10.4331/wjbc.v6.i4.290.
39. Weng AP, Millholland JM, Yashiro-Ohtani Y, et al. C-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. Genes Develop. 2006;20:2096–2109. doi:10.1101/gad.1450406.
40. Toribio ML, González-García S. Notch partners in the long journey of T-ALL pathogenesis. Int J Mol Sci. 2023;24:1383. doi:10.3390/ijms24021383.
41. Xie S, Lin H, Sun T, Arlinghaus RB. Jak2 is involved in c-Myc induction by Bcr-Abl. Oncogene. 2002;21:7137–7146. doi:10.1038/sj.onc.1205942.
42. Dutta P, Willis XL. Role of the JAK-STAT signalling pathway in cancer. In: eLS. John Wiley & Sons, 2013. doi:10.1002/9780470015902.a0025214.
43. Welcker M, Orian A, Jin J, et al. The Fbw7 tumor suppressor regulates glycogen synthase kinase 3 phosphorylation-dependent c-Myc protein degradation. Proc Nat Acad Sci. 2004;101:9085–9090. doi:10.1073/pnas.0402770101.
44. Sears R, Nuckolls F, Haura E, Taya Y, Tamai K, Nevins JR. Multiple Ras-dependent phosphorylation pathways regulate Myc protein stability. Genes Develop. 2000;14:2501–2514. doi:10.1101/gad.836800.
45. Tseng YY, Moriarity BS, Gong W, et al. PVT1 dependence in cancer with MYC copy-number increase. Nature. 2014;512:82–86. doi:10.1038/nature13311.
46. Ulz P, Heitzer E, Speicher MR. Co-occurrence of MYC amplification and TP53 mutations in human cancer. Nature Gen. 2016;48:104–106. doi:10.1038/ng.3468.
47. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: definition and treatment. Cancer. 2018;124:4622–4632. doi:10.1002/cncr.31646.
48. Meriranta L, Pasanen A, Alkodsi A, Haukka J, Karjalainen-Lindsberg M-L, Leppä S. Molecular background delineates outcome of double protein expressor diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:3742–3753. doi:10.1182/bloodadvances.2020001727.
49. Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. J Clin Oncol. 2012;30:3460–3467. doi:10.1200/JCO.2011.41.4342.
50. Staiger AM, Ziepert M, Horn H, et al. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC / BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol. 2017;35:2515–2526. doi:10.1200/JCO.2016.70.3660.
51. Xu-Monette ZY, Deng Q, Manyam GC, et al. Clinical and biologic significance of MYC genetic mutations in de novo diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2016;22:3593–3605. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2296.
52. Kim H, Kim H-J, Kim S-H. Diagnostic approach for double-hit and triple-hit lymphoma based on immunophenotypic and cytogenetic characteristics of bone marrow specimens. Ann Lab Med. 2020;40:361–369. doi:10.3343/alm.2020.40.5.361.
53. Tang Z, Gu J, Tang G, Medeiros LJ. Quality assurance/quality control of fluorescence in situ hybridization tests in hematologic malignancies. OBM Genetics. 2018;2:038. doi:10.21926/obm.genet.1804038.
54. Sugita S, Hasegawa T. Practical use and utility of fluorescence in situ hybridization in the pathological diagnosis of soft tissue and bone tumors. J Orth Sci. 2017;22:601–612. doi:10.1016/j.jos.2017.02.004.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MV – příprava rukopisu
HU – korekce a revize rukopisu

PODĚKOVÁNÍ

Práce je podpořena granty IGA LF 2024 001, MH ČR RVO (FNOl, 00098892).

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou v konfliktu zájmu a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Doručeno do redakce dne: 24. 2. 2025.
Přijato po recenzi dne: 30. 4. 2025.

Mgr. Michaela Vatolíková
Laboratoř cytogenomiky
Hemato-onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc
Zdravotníků 248/7
Olomouc 779 00
e-mail: michaela.vatolikova@fnol.cz