

# Proto-onkogének

## DIA 17 Onkogénné válás

Az **epidermális növekedési faktor (EGF; epidermal growth factor)** által közvetített jelút fontos modellként szolgál annak megértésében, hogy egy extracelluláris növekedési faktor által hordozott jel hogyan alakul át intracelluláris jelekké, amelyek a génextpresszióra való hatásukon keresztül a sejt szaporodását stimulálják. Az EGF receptor (EGFR) (ami egy tirozin kináz receptor), volt az elsőként felfedezett növekedési faktor receptor. Az EGFR receptor egy extracelluláris ligand-kötő doménből, egyetlen transzmembrán doménből, és egy citoplazmás tirozin kináz doménből áll. A jel felfogásától a génextpresszió megváltozásig tartó folyamat számos szabályozott lépésből áll: a növekedési faktor receptorhoz való kapcsolódása, a receptor dimerizációja, a receptor autofoszforylációja (saját magát foszforylálja), intracelluláris transzducerek (például Ras) aktivizálódása, szerin/treonin kinázok kaskádja, a transzkripció faktorok szabályozása, és végül a folyamatban résztvevő gének kifejeződésének megváltozása.

**(1) Növekedési faktorok (GF)** túlzott kifejeződése  $G_0 \rightarrow G_1$  állapotváltozást képes előidézni olyan sejtekben, amelyek eredetileg  $G_0$  állapotban vannak. A továbbiakban, a megnövekedett GF aktivitás a sejtek kontrollálatlan szaporodásához vezethet. **(a) Fibroblaszt növekedési faktorok (FGF, fibroblast growth factors)** a növekedési faktorok egy nagy családját alkotják, melyek a sebgyógyulásban, az angiogenezisben (vérérképződés) és az embriogenezis folyamataiban játszanak szerepet, de túlzott kifejeződésük tumort okozhat. **(b) Vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF; platelet-derived growth factor)** normálisan az extracelluláris mátrix képződésében játszik szerepet. Továbbá, a PDGF is a sebgyógyulás egyik komponense; normális feladata az epitél sejtek stimulálása a seb körül azért, hogy szaporodjanak és kijavítsák a sérülést. Magasszintű expressziója (például autokrin stimuláció által) sejtszaporodást okozhat. A proto-onkogének szerepének egy korai bizonyítékát a *v-sis* vírus onkogének szolgáltatták. A *v-sis* a PDGF egy csonkolt verziójának bizonyult. Az onkogén forma jelentősége az aberráns lokalizáció lehet (citoplazmatikus, a szekretált helyett), ami PDGF jelút inadekvát (nem sérülés hatására történő) stimuláláshoz vezet, ez pedig rákos elfajulást okozhat.

**(2) Növekedési faktor receptorok (GFR)** A növekedési faktorok kapcsolódása a receptoraikhoz dimerizációt okoz, ami egy szignál transzdukciós útvonalat aktivál. Több olyan GFR-t sikerült azonosítani, amelyek képesek aktiválódni a ligand kötődésének hiányában is.

**(a) Epidermális növekedési faktor receptorok (EGFR):** A tirozin kináz receptorok legalább három tagjáról (*erbB-1*, *erbB-2*, és *erbB-3*) bizonyosodott be, hogy mutációt követően ligand kötődés hiányában is szignálokat közvetít a sejtbe. Az *erbB-1* (másnéven *HER2; human epidermal growth factor receptor 2*) egyértelműen köthető a rákképződéshez. A csirkéből származó virális (retrovírus) *erbB* gén egy EGF receptort kódol, amely mindkét végénél rövidebb a celluláris formánál. Ez a csonkolt receptor úgy működik, mintha folyamatosan ligand kapcsolódna hozzá. A normális *c-erbB* fehérjék mennyiségének növekedése génszokszorozódás révén, egy másik folyamat, amely karcinogenezishez, különösen emlőrákhoz, vezethet. A gén amplifikáció a DNS szekvenciák többszörös kettőződésének eredménye, melyet a DNS replikáció hibája okoz.

**(b) A *Ret* proto-onkogén** egy másik növekedési faktor receptor (tirozin kináz receptor), amely a GFR- $\alpha$ 1-4 sejt felszíni receptorral való heterodimerizáció (különböző molekulák összekapcsolódása) révén képes megkötni a GDNF (*glial-derived neurotrophic factor*) jelmolekulát, amely fontos szerepet játszik a vesefejlődésben és az idegi differenciálódásban. A papilláris pajzsmirigy ráksejtek gyakran kromoszómális átrendeződéseket tartalmaznak. Ezek olyan fúziós géneket eredményeznek, amelyek fehérjetermékének amino-terminális végén különböző fehérjékből álló peptidok vannak, míg a C-terminális véget a *ret* fehérje

## 1b. PROTO-ONKOGÉNEK

---

tirozin kináz doménje alkotja. Ez a fúziós fehérje tirozin kináz aktivitással rendelkezik, mely független a GDNF jelmolekula kapcsolódásától.

**(3) Az intracelluláris szignál transzdukciós proteinek** képviselik következő szintet, ahol sejt szaporodásának irányításában hiba léphet fel.

**(a) A Ras onkogén** az emberi tumorok 30%-ában aktiválódik. A rákos transzformációért főként a 12, 13, és 61. kodonok mutációi felelősek, aminek fő oka az, hogy ezek a mutációk inaktiválják a RAS fehérje GTPáz aktivitását, s így az nem képes saját magát az aktív RAS-GTP-ből az inaktív RAS-GDP állapotba alakítani. Magyarul, a RAS fehérje befagy az aktív állapotba, azaz mitogén indukció nélkül is aktiválja a downstream folyamatokat (például MAP kinázokat). A *ras* néhány specifikus mutációja jellemző bizonyos rák típusokra. A 12. kodon pozícióban való pontmutáció, amely a glicint (GGC), valinná (GTC) alakítja át, a hólyagrákok jellemzője; míg a glicin szerinné (AGC) való mutációja a tüdőrákok jellemzője. Ras mutációk találhatóak még a következő tumorféleségekben: vastagbél, hasnyálmirigy, mellékvese, stb. Tumort okozó mutáció nem csak a Ras-ban, hanem a GDP → GTP átalakulást segítő fehérjékben (GAP) is bekövetkezhet.

**(b) A nem-receptor tirozin kinázok** a proto-onkogének egy másik fontos csoportját képezik. Az alábbi gének is onkogénekké válhatnak: **(b1)** citoplazmás tirozin kináz gének, mint például az *src*; **(b2)** szerin/treonin kinázok, mint például a RAF és a MAPK gének; és **(b3)** sejtmagi kinázok, mint például az *abl*.

- A c-SRC kináz gátlását az SH2 domén tirozin aminosavának (Tyr530 = 530. aminosav) foszforilációja biztosítja, azáltal, hogy megváltoztatja a fehérje térszerkezetét. A vastagbél tumoroknál az onkogén *src* jellemzője egy peptid szakasz elvesztése, amely magában foglalja a Tyr530-et, ezért ez az aberráns protein nem képes inaktív állapotba kerülni, azaz folyton bekapcsolt (aktív) állapotban van.

- Az Abl (a Philadelphia kromoszómában érintett gén) A Philadelphia kromoszóma egy abnormálisan rövid 22-es kromoszóma. **DIA 18.** A krónikus mieloid leukémiában (CML; *chronic myeloid leukemia*) szenvedő páciensek tumorsejtjeiben egy kromoszóma transzlokáció a 9-es kromoszómán elhelyezkedő *Abl* gént közel hozza a 22-es kromoszómán lévő *Bcr* (*break-point cluster region*) génhez, melynek eredményeként fúziós fehérje képződik (BCR/ABL), amely szabályozhatatlan tirozin kináz aktivitással rendelkezik. Ez a fúziós fehérje szerepet játszik egyes leukémiák kialakulásában.

**(4) Transzkripciós faktorok** Az onkogének végső célpontja transzkripció szabályozása. Sok onkogén maga egy transzkripciós faktor. Ezek a faktorok normálisan alacsony szinten termelődnek, s csak akkor emelkedik meg a szintjük, ha erre vonatkozó szignálokat kapnak a környezetből.

**(a) c-myc** A transzkripciós faktorok, beleértve a proto-onkogén *myc*-et is, integráló szerepet töltenek be a különböző jelutakon beérkező osztódást befolyásoló szignálokat illetően. A *c-myc* onkogén aktivációja a gén túlzott és vagy konstitutív (folytonos) működését jelenti. A *myc* (8. kromoszómán helyezkedik el) transzlokációja egy olyan genomialis régióba, ahol egy erős promóter helyezkedik el (például a 14. kromoszómán lévő immunoglobulin gének közelébe) a *c-myc* túlzott mértékű kifejeződéséhez vezet. A *c-myc* ilyen onkogénikus aktivációja a Burkitt's limfómában figyelhető meg. A *c-Myc* gén különböző vírusok integrációjának gyakori célpontja.

**(b) A c-Fos** proto-onkogén a c-Jun (egy másik proto-onkogén)-al heterodimert képezve alkotja az AP1 (*activator protein-1*) transzkripciós faktort, amely különböző folyamatokban szereplő gének transzkripciójának serkentésében játszik szerepet. Az AP1 többféleképpen is aktiválódhat. Normálisan, a *c-fos* mRNS rövid életű, tehát a mitogénekre való válaszreakciója csak átmeneti. A *c-fos* 3' végének delécioja a mRNS instabilitásáért felelős szekvencia (ATTTATTT) elvesztését okozza. Tehát, a mutáció egy hosszú életű mRNS-t, s így több transzkripciós faktor molekulát eredményez, ami az AP1 által szabályozott gének magasabb expressziójával jár. A *c-fos* gén onkogénné válásának egy másik mechanizmusa, a promóter úgynevezett szérumra reagáló elemének a mutációja, ami azt eredményezi, hogy a *c-fos* gén a szérum mitogének hiányában is aktív lesz.

## 1b. PROTO-ONKOGÉNEK

---

- (5) A **sejtciklus szabályozók** zavara is rákképződéshez vezethet. Néhány példa csak felsorolásszerűen:
- (a) ciklin D a G1 → S átmenetben játszik szerepet.
  - (b) CDK4 gének.
  - (c) CDK inhibitorok: p16, p21, p27
- (6) A **miRNS-ek** az onkogének újonnan felfedezett csoportját képezik (egyeseik tumorszupresszorok).