

Наставна јединица 04

Онкогени

Тумор супресорски ген

- сваки ген, који губитком своје функције доприноси развоју тумора.
- Инактивација тумор супресор гена игра улогу у патогенези тумора важну колико и активација онкогена, за многе туморе и важнију.

(не)контролисана пролиферација

- <http://www.youtube.com/watch?v=IeUANxFVXKc>
- <http://www.youtube.com/watch?v=LEpTTolebqo>

да се подсетимо...

10×10^9 ћелија/24h
раст и умирање

пролиферација

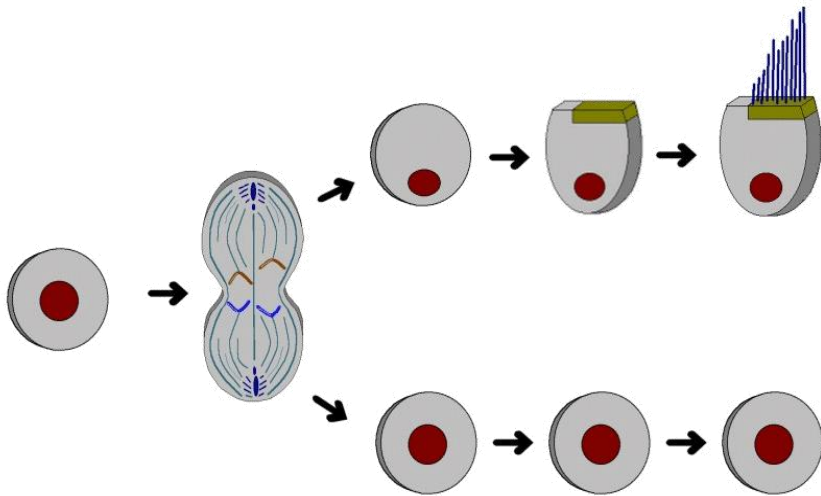
апоптоза



да се подсетимо...

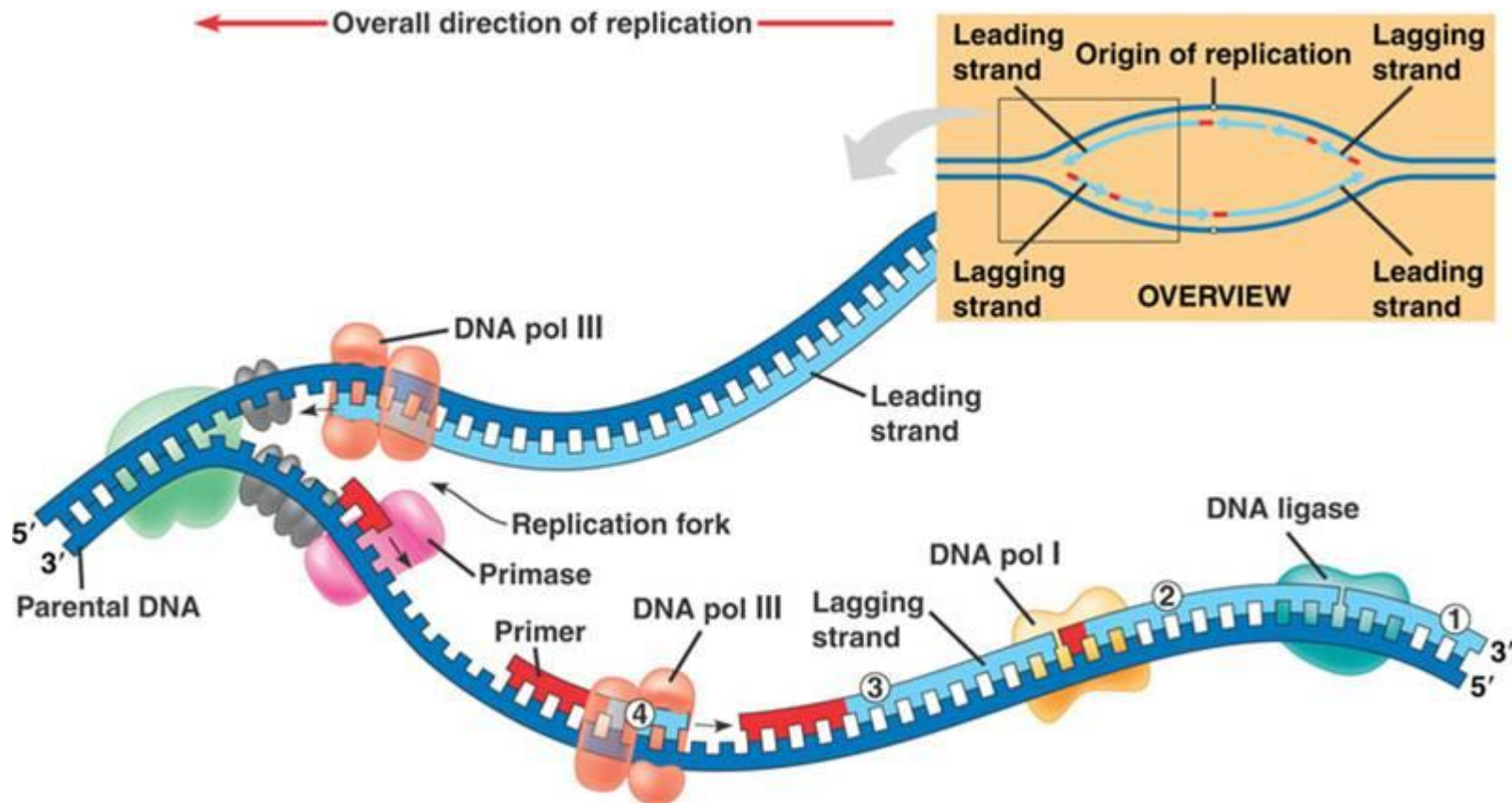
Пролиферација ћелија

умножавање ћелија, раст ћелијске популације кроз репродукцију ћелија- ћелијску деобу.



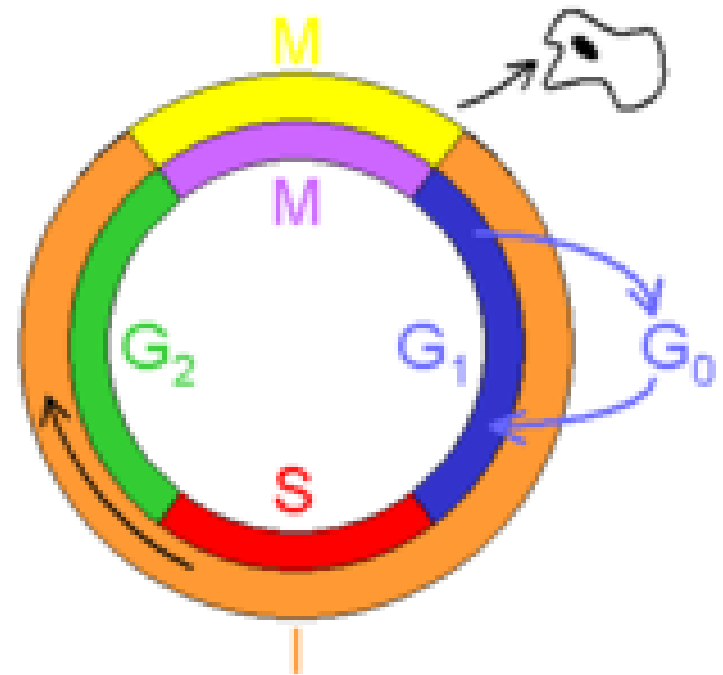
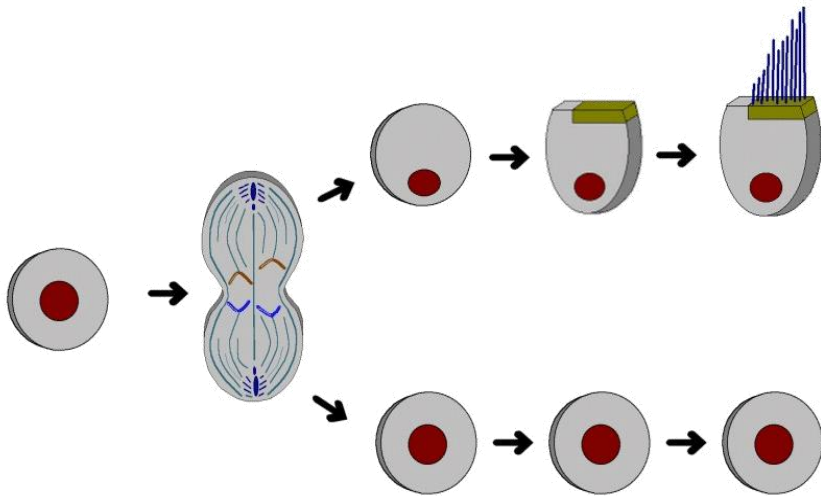
да се подсетимо...

- У основи пролиферације:
- Удвајање генетског материјала- репликација



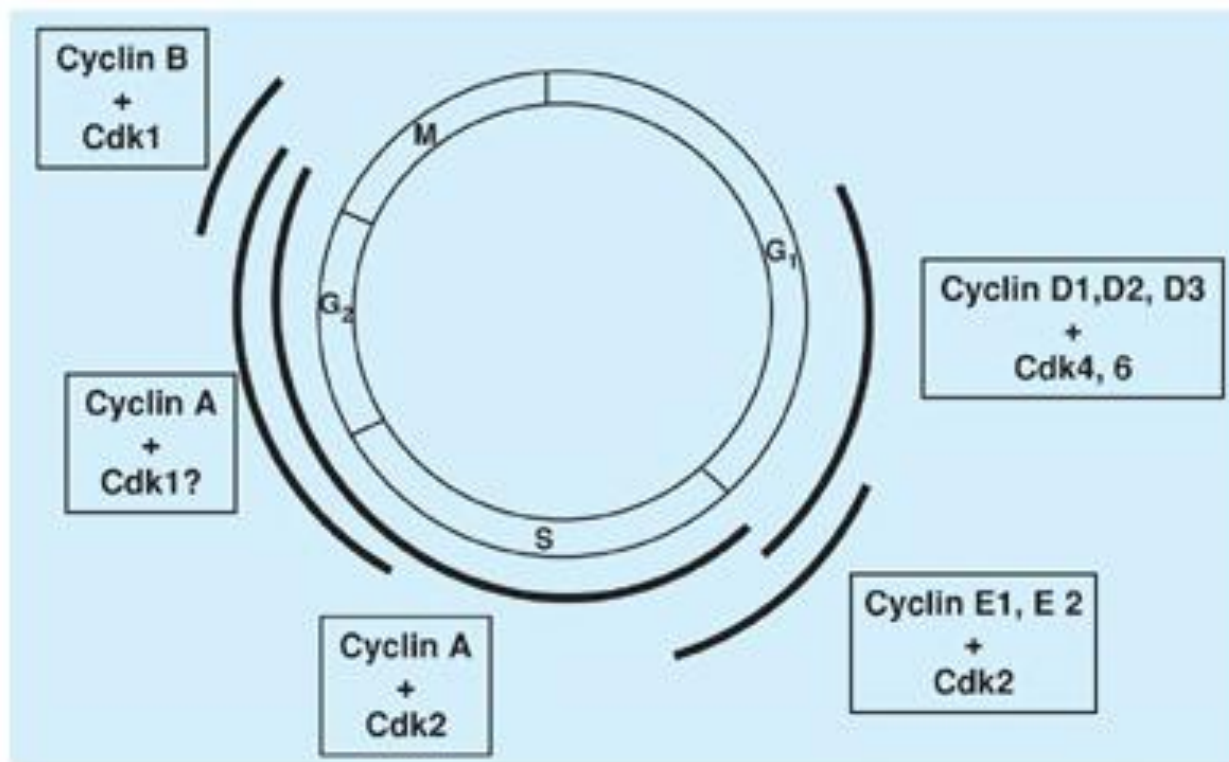
да се подсетимо...

- 1951. Howard и Pelc:
- GAP1- G1
- *syntetic phase* - S
- GAP2 - G2
- *mitosis* - M



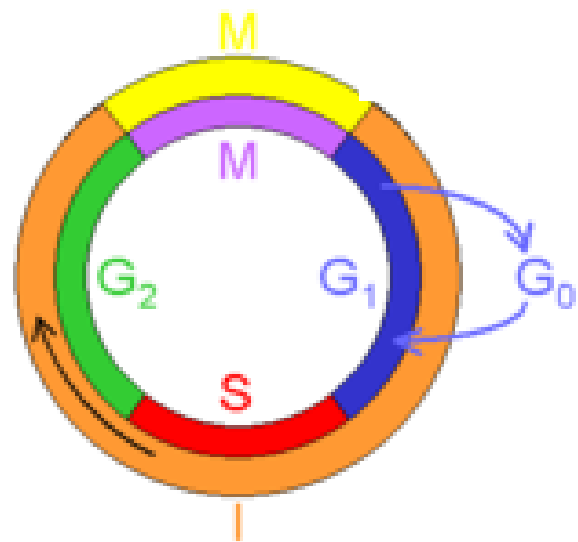
да се подсетимо...

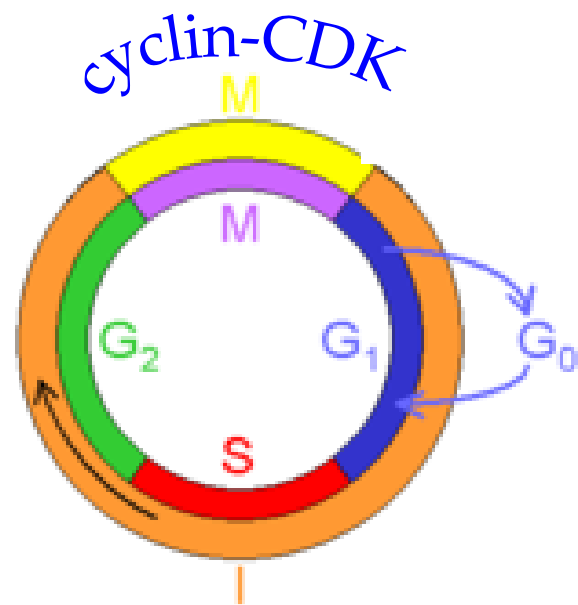
Ћелијски циклус је регулисан циклин-циклин
зависним киназама **CDK**



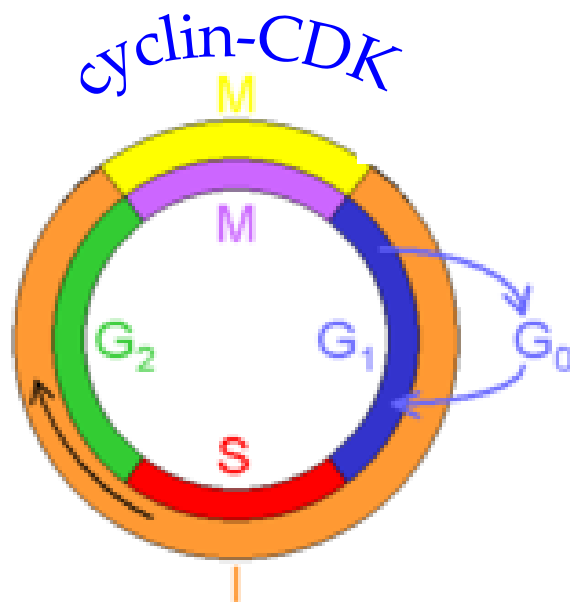
да се подсетимо...

- ❏ Ћелијски циклус је регулисан на више нивоа.
- ❏ Механизми који леже у основи контроле и регулације ћелијског циклуса су изузетно конзервирани.
- ❏ **протоонкогени**
- ❏ антионкогени (тумор супресор гени)
- ❏ гени система за поправку DNA



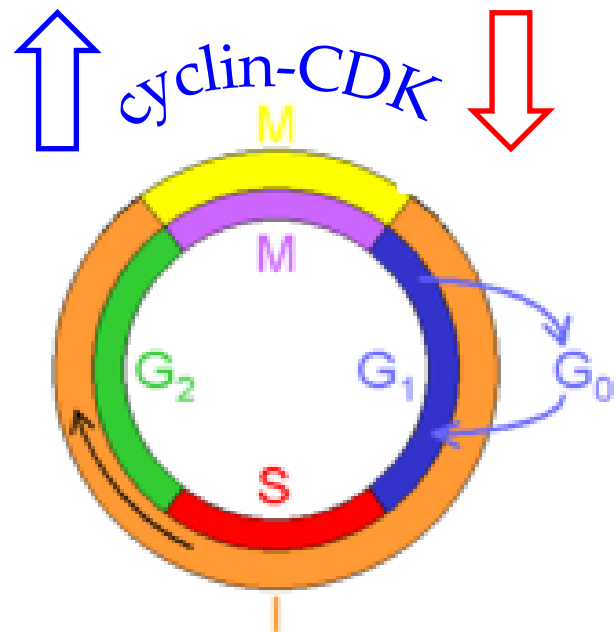


ОНКОГЕНИ

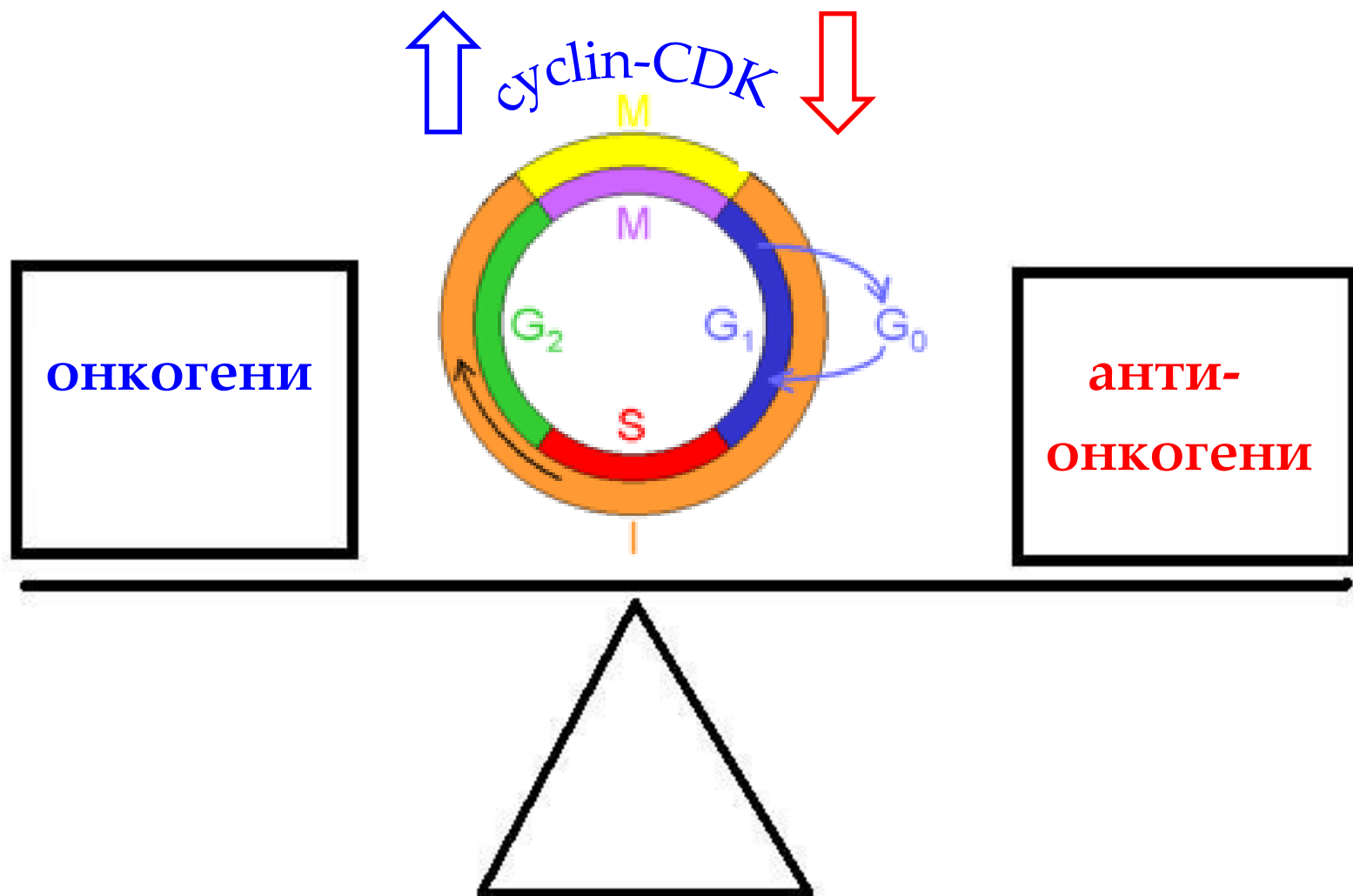


**анти-
ОНКОГЕНИ**

ОНКОГЕНИ



**анти-
ОНКОГЕНИ**



ЋЕЛИЈА

=

ПРОЛИФЕРАЦИЈА

—

АПОПТОЗА



ЋЕЛИЈА

=

ПРОЛИФЕРАЦИЈА

—

АПОПТОЗА

ОНКОГЕНИ

—

**ТУМОР
СУПРЕСОР
ГЕНИ**

ЋЕЛИЈА

=

ПРОЛИФЕРАЦИЈА

—

АПОПТОЗА

ОНКОГЕНИ

—

**ТУМОР
СУПРЕСОР
ГЕНИ**

**ПРО-
АПОПТОТ.
ФАКТОРИ**

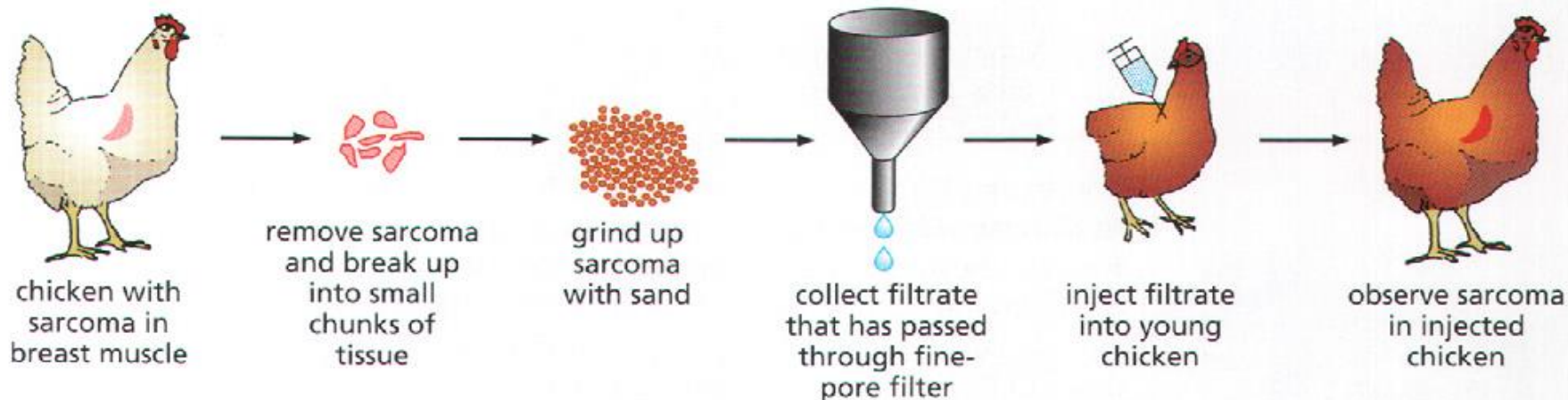
—

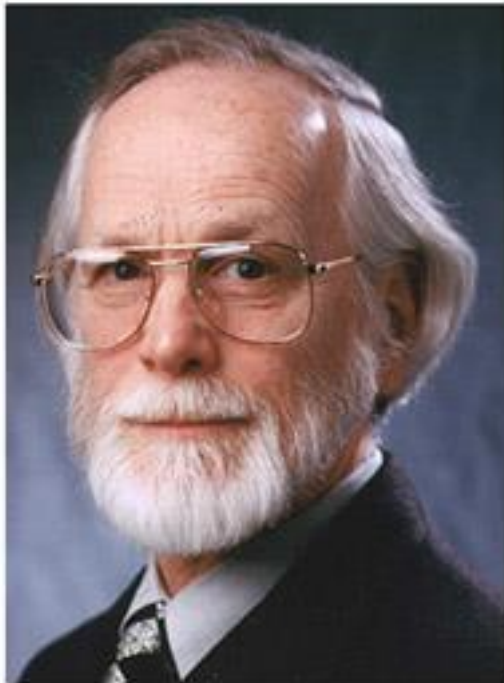
**АНТИ-
АПОПТОТ.
ФАКТОРИ**



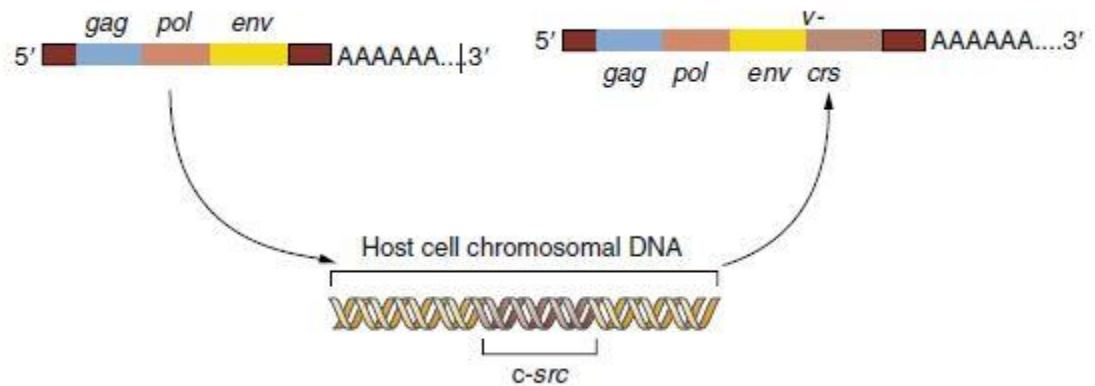
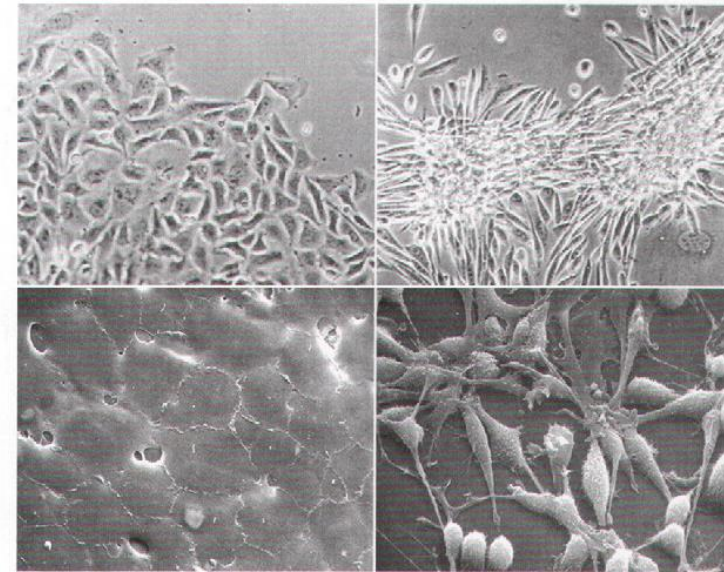
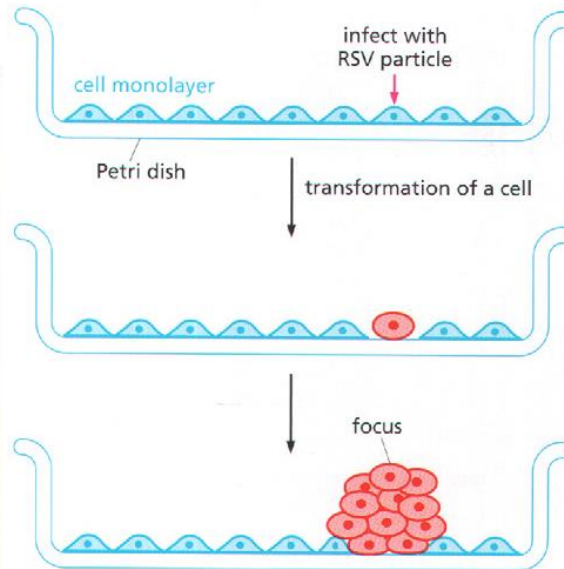
Figure 3.1 Peyton Rous and the hen that launched modern cancer research (A) Francis Peyton Rous began his work in 1910 that led to the discovery of Rous sarcoma virus (RSV) (left). More than 50 years later (1966), he received the Nobel Prize in Medicine and Physiology for this seminal work—a tribute to his persistence and longevity (right). (B) His good fortune began when a Long Island, NY chicken farmer brought Rous, then working at the

Rockefeller Institute in New York, a prized barred Plymouth Rock hen. The farmer wanted Rous to treat the large tumor growing in its chest muscle; Rous saw experimental opportunity and dispatched the hen, extracting the tumor. The arthritic hands are likely those of the chicken farmer. (A, courtesy of the Rockefeller University Archives. B, from P. Rous, *J. Exp. Med.* 12:696–705, 1910.)





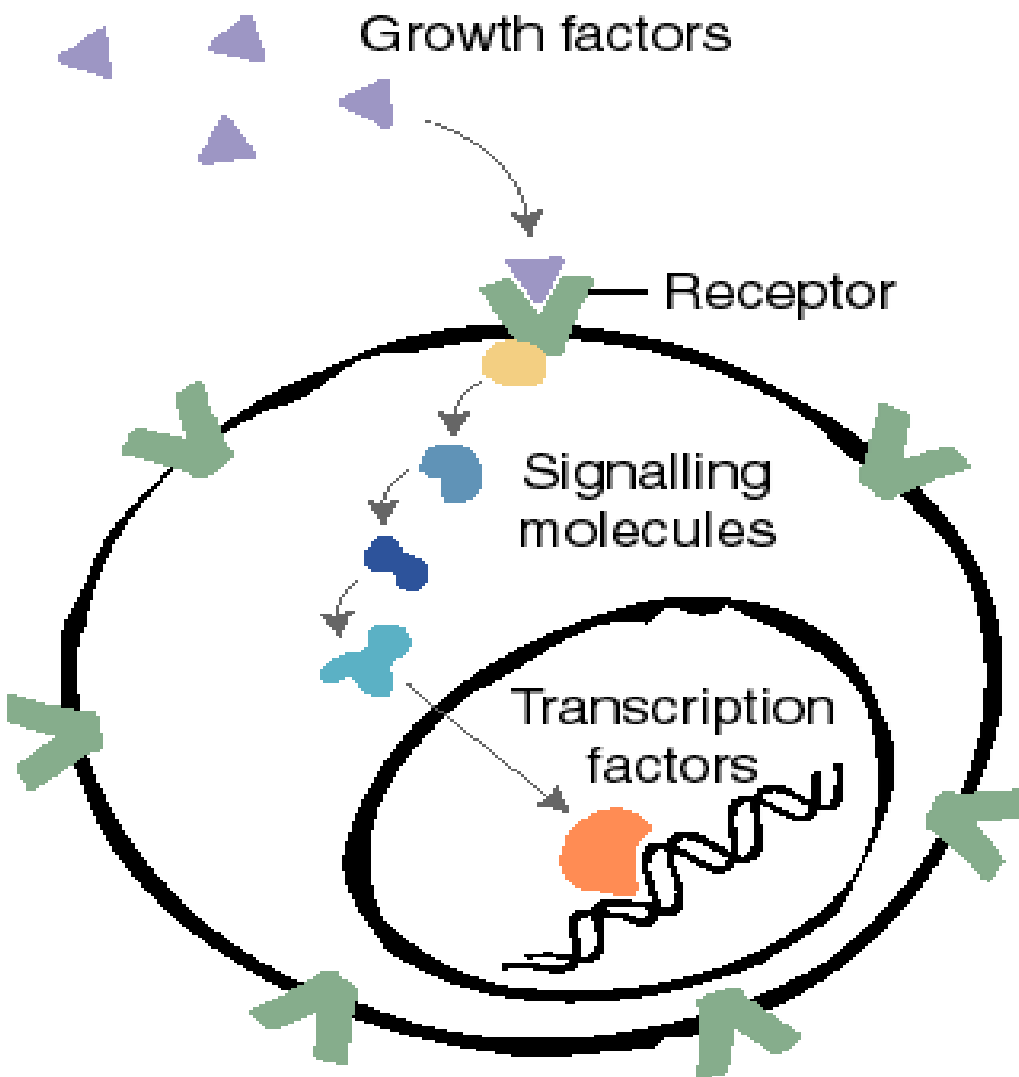
Courtesy of Dr. J. Bishop, University of California, San Francisco.
Noncommercial, educational use only.



Вишеспепени vs.
single-hit модел

(ПРОТО)ОНКОГЕНИ

- еволутивно **високо конзервирани гени**
- и поред имена није им функција да индукују настанак тумора
- Преко 100 идентификованих
- неопходни су за многе нормалне биолошке процесе у ћелији:
- **пролиферација**
- **апоптоза**
- **диференцијација**



ОНКОГЕНИ кодирају:

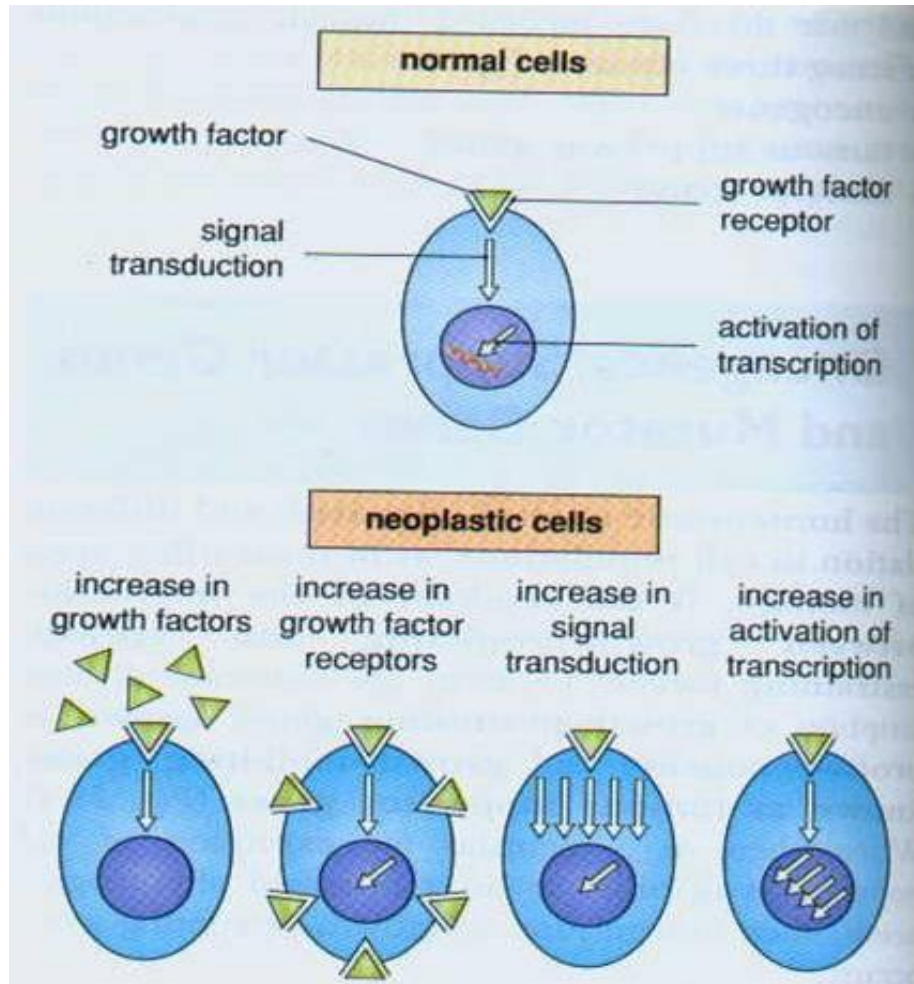
факторе раста
рецепторе за факторе
раста
трансдукторе сигнала
транскрипционе факторе

Један од узрока поремећаја у регулацији ћелијске
пролиферације је **хиперактивност протоонкогена**

(хипер)активација онкогена

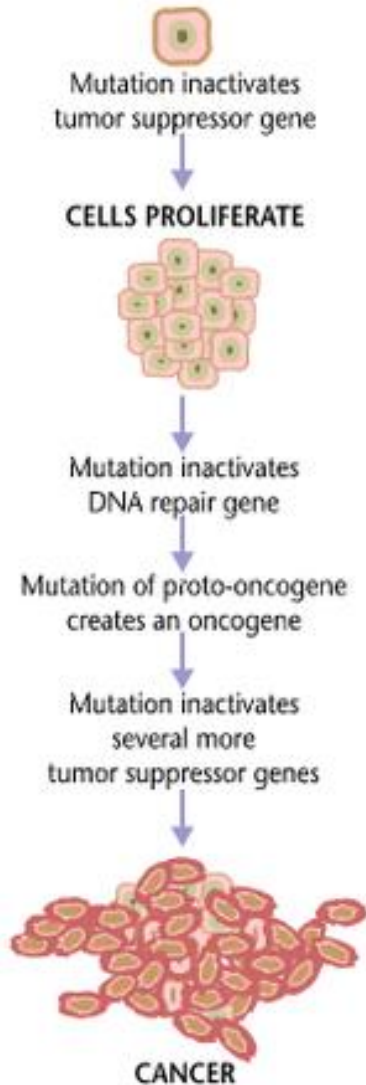
- Оштећење DNA: активација **протоонкогена**
- Квалитативне и квантитативне промене
- Механизми:
 - тачкасте мутације
 - реципрочне транслокације (прекид два хромозома и реципрочна размена генетског материјала)
 - делеције
 - дупликације
 - инверзије
 - инсерција вирусне DNA или RNA у геном ћелије
- <http://www.youtube.com/watch?v=2wIVwZksIt4>

Последица прекомерне активације онкогена...



- повећана количина и активност фактора раста
- повећан број рецептора за факторе раста
- повећан број протеина укључених у различите сигналне путеве
- повећано стварање транскрипционих фактора.

Имортализација...



- Туморске ћелије су нормалне ћелије које су изгубиле контролу над ћелијским циклусом:
- **Имортализација**: независан раст (пролиферација)
- Трансформација: аутономија раста, независност од фактора раста и контактне инхибиције
- Метастазирање

фактори раста

- фактор стимулације гранулоцитних колонија (G-CSF)
- фактор стимулације гранулоцитно моноцитних колонија (GM- CSF)
- нервни фактор раста (NGF)
- неуротрофини
- **тромбоцитни фактор раста (PDGF)**
- еритропоетин (EPO)
- тромбопоетин (TPO)
- миостатин (GDF-8)
- фибробластни фактори раста (FGF)
- епидермални фактор раста (EGF)
- хепатоцитни фактор раста (HGF)
- **васкуларни ендотелијални фактор раста (VEGF)**

Фактор раста тромбоцита- PDGF (platelet- derived growth factor)

- митоген и хемоатрактант за мезенхимне ћелије (фибробласте и глатко-мишићне ћелије крвних судова).
- ембрионални развој, **пролиферација**, **ћелијска миграција** и **ангиогенеза**
- сигнални путеви преко Ras, PI3K и фосфолипазе C
- рецептори за PDGF: колоректални карцином, карцином плућа и дојке.
- избегавање провере ћелијског циклуса у контролној тачки G1 фазе

VEGF

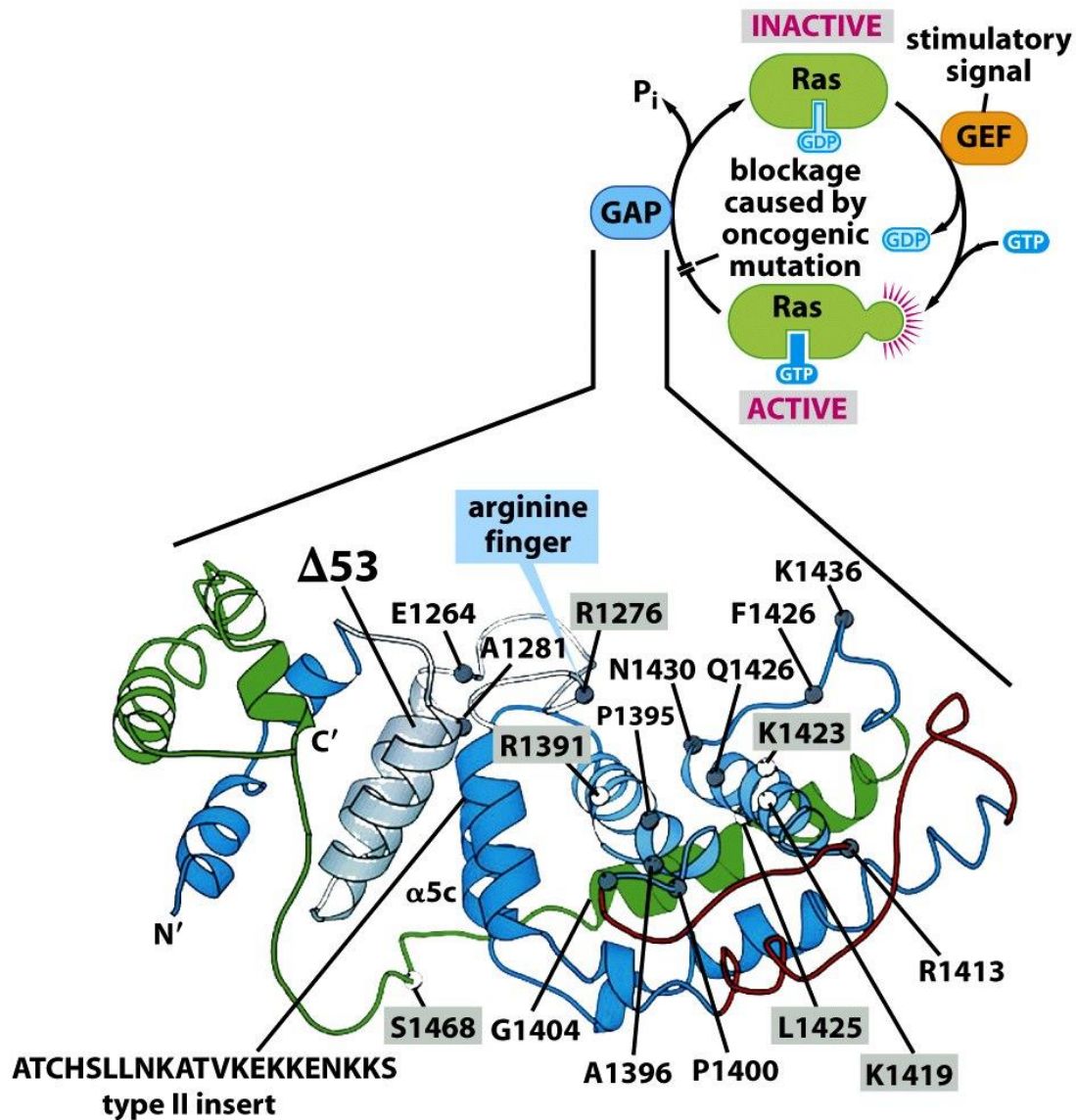
(васкуларни ендотелијални фактор раста)

- Фамилија од 6 протеина (**VEGF-A**)
- 3 VEGF рецептора (**VEGFR-2**)
- **VEGF-A** + **VEGFR-2** → миграција и пролиферација ендотелних ћелија и повећана пермеабилност крвних судова
- нисходни сигнални путеви PI3K/АКТ, ERK1/2 и MAPK.
- http://www.youtube.com/watch?v=K9B_4WIu7KQ

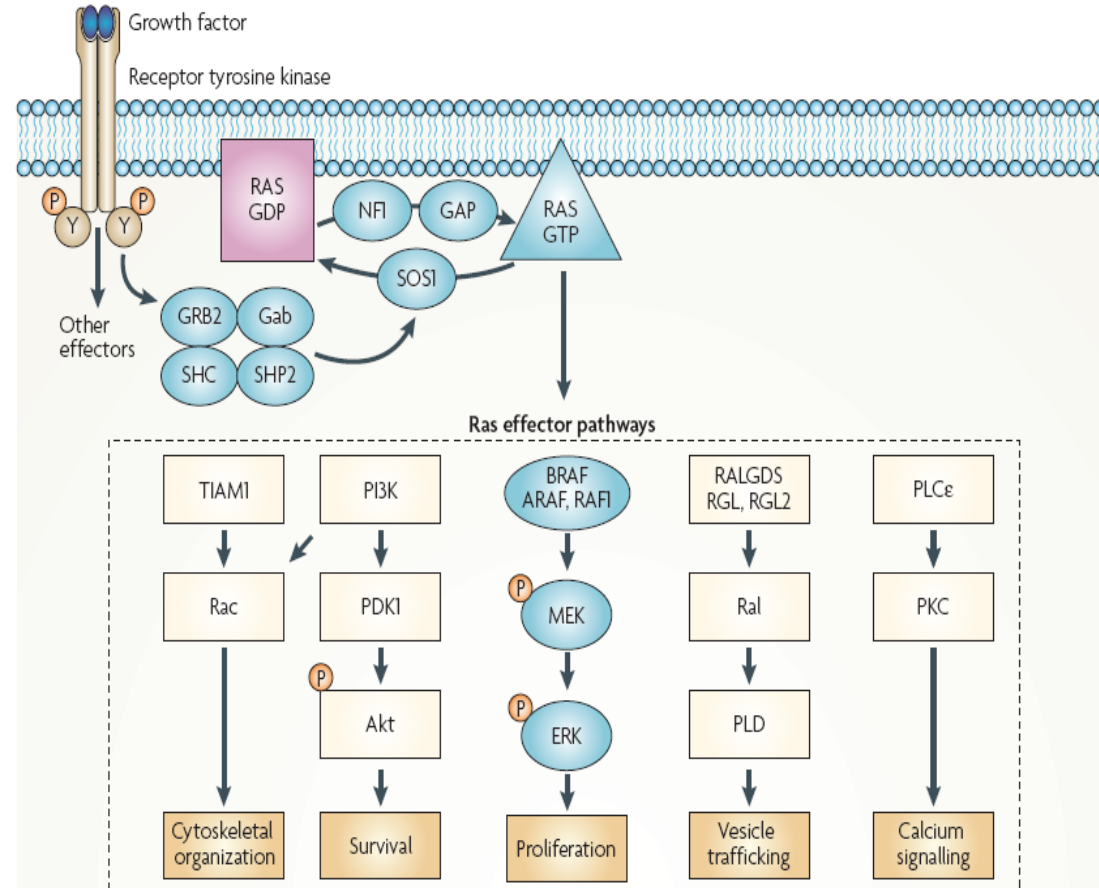
Ras онкогени

- Продукти Ras гена су G-протеини
- Везују гуанин нуклеотиде и активирају различите сетове сигналних каскада
- Када је везан за GDP (од енгл. guanosine diphosphate) Ras протеин је у инактивном облику
- Помоћу SOS протеина (од енгл. Son-Of-Sevenless) који замењују GDP за **GTP** (од енгл. guanosine triphosphate) подлеже конформационим променама и постаје активна форма.
- Затим се сигнал нисходно преноси до једра где активира различите транскрипционе факторе укључујући и **c-myc**.

Ras сигнални пут



Ras онкогени



Фактор раста везујући се за свој рецептор индукује мобилизацију бројних адаптерских протеина одговорних за конверзију Ras–GDP (неактиван облик) у Ras–GTP (активан облик).

Резултат активације Ras-а: ћелијска пролиферација, реорганизација цитоскелета, преживљавање, транспорт везикула и ослобађање калцијума.

Ras онкогени

- Мутацијом Ras гена настају онкопротеини који стимулишу деобу ћелије независно од фактора раста- закључани Ras-GTP → MAPK.
- Сматра се да имају важну улогу и у ангиогенези и метастазирању тумора.
- Мутација Ras гена индукује повећану продукцију про-ангиогеног фактора раста васкуларног ендотела (**VEGF** од енгл. Vascular Endothelial Growth Factor)

c-тус онкоген

- Транскрипциони фактор, важна компонента у контроли ћелијског раста.
- Учествује у различитим ћелијским процесима:
 - Пролиферација
 - Диференцијација
 - Апоптоза
- Експресија c-тус гена је строго регулисана у нормалним ћелијама:
 - У ћелијама које се налазе у стању мировања и не деле се његова експресија је немерљива
 - након митогене стимулације повећава се експресија
 - у пролиферишућим ћелијама остаје експримиран на веома малом нивоу.

Кооперација онкогена

- важан молекуларни концепт онкогенезе.
- **Ras** и **c-myc** онкогени:
- c-myc-а је одговоран за повећану осетљивост ћелија на апоптозу.
- Ras смањује њихову осетљивост.
- Ras + c-myc →
 - заустављање терминалне диференцијације
 - ↑ пролиферација
 - ↑ резистенција на апоптозу

с-тус онкоген

- Може да индукује различите типове тумора и неопходан је за одржавање малигне трансформације ћелије.
- Прекомерна експресија с-тус детектована је код различитих тумора.
- Његова ектопична експресија може да индукује поремећај у синтези ДНК и генетску нестабилност.
- Фаворизује ангиогенезу.
- Репресијом адхезивних молекула (LFA-1) малигне ћелије губе контактну инхибицију и непрекидно пролиферишу.
- Појачава активност теломераза, ензима који синтетишу теломере.

с-тус онкоген

- откритвен је први пут у пацијената са Буркитовим лимфомом који показује честе транслокације на хромозому 8.
- Мутиран или повећано транскрибован с-тус онкоген постаје онкоген који повећава ћелијску пролиферацију.
- с-тус онкоген транслоцира у регион имуноглобулин генског промотера (на хромозомима 2, 14 и 22).
- Промотери активирају с-тус онкоген уместо имуноглобулинских гена и индукују континуирану пролиферацију лимфоцита.

HER2/neu

- HER2/neu ген кодира рецептор са тирозин киназном активношћу.
- Овај ген је хиперекспримован у око **25%** карцинома дојке.
- Карциноми дојке са хиперекспресијом HER2/neu су клинички много агресивнији.
- Хиперекспресија HER2/neu је последица амплификације гена. Мултипле копије гена нагомилавају се у туморским ћелијама.
- Повећан број HER2/neu рецептора на туморским ћелијама резултира повећаном осетљивошћу **ras-MAp** киназног пута и интензивирањем пролиферације.
- Откиће амплификације HER2/neu у карциному дојке довело је и до развоја моноклонског антитела- херцептин-а. Херцептин се везује за HER2/neu на површини ћелије и тако блокира рецептор. Такође, индукује убијање туморске ћелије имунским системом домаћина.

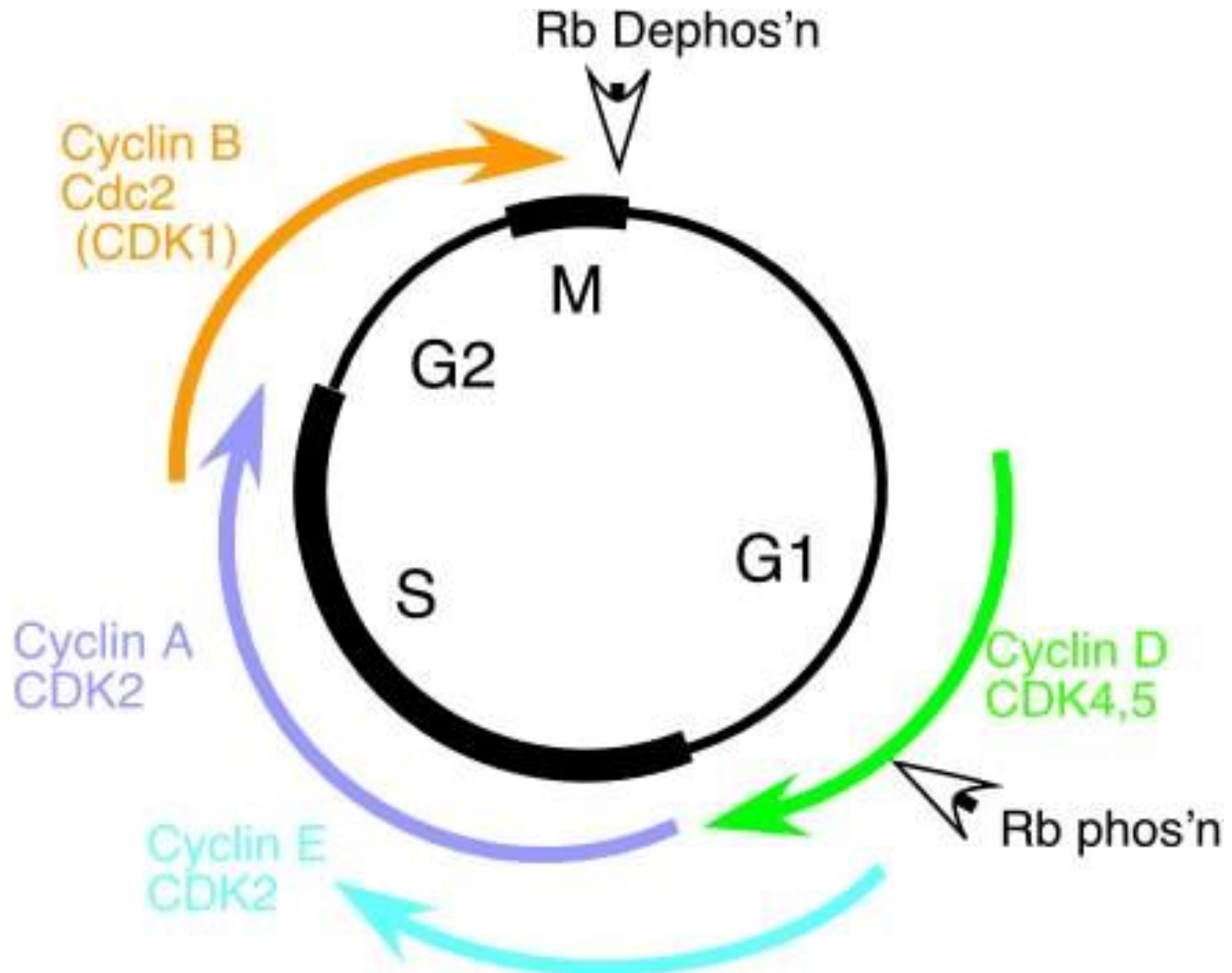
Циклин D

- Синтеза почиње током G1 фазе и омогућава **G1/S** прелаз.
- Циклин D интерреагује са CDK 2, 4, 5 и 6.
- У ћелијама које пролиферишу, акумулација **циклин D-CDK4/6** омогућава прогресију ћелијског циклуса.
- Овај комплекс фосфорилише и тако инактивира **Rb** антионкоген протеин. Инхибиција Rb индукује експресију неких гена (на пример **циклин E**) значајних за прелазак ћелијског циклуса у S фазу.
- Активација **МАР** киназног пута у ћелији активира транскрипционе факторе Мус и AP-1, који следствено покрећу транскрипцију гена за Cdk4, Cdk6 и циклин D.

Циклин D

- У нормалној ћелији повећана експресија циклина D скраћује трајање G1 фазе ћелијског циклуса.
- Повећана концентрација циклина D и циклин D-CDK4 комплекса може да индукује прелаз ћелије из G0 у S фазу ћелијског циклуса чак и у одсуству фактора раста.

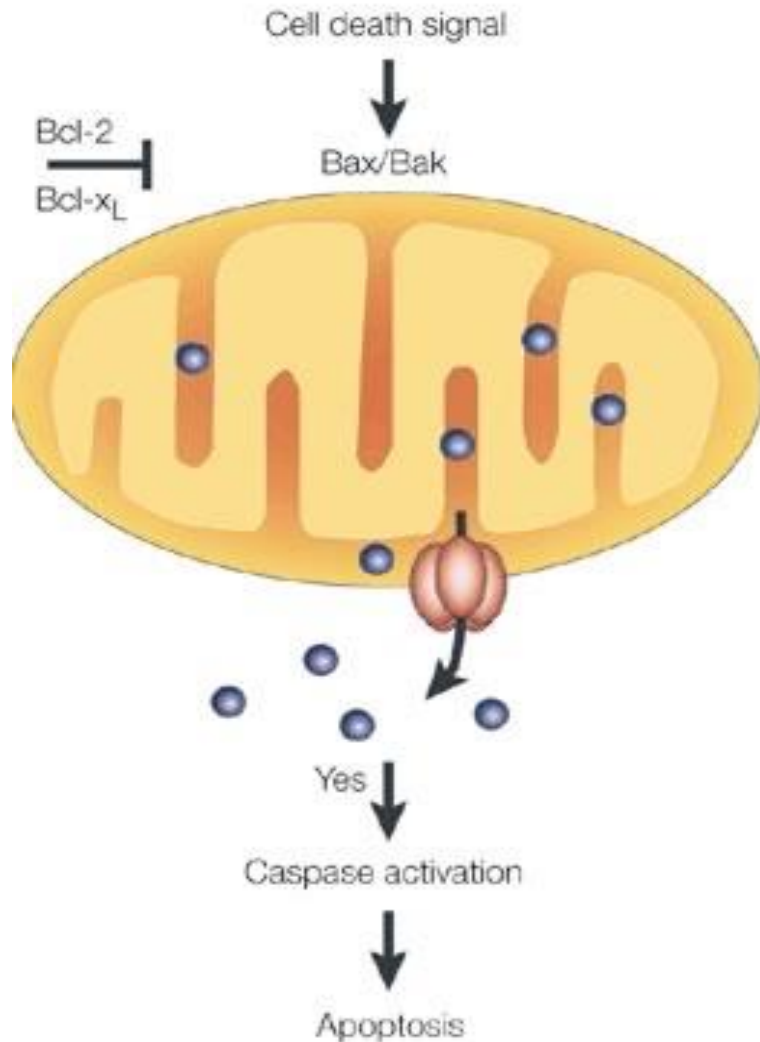
Циклин D



Циклин D

- део је циклин D-Cdk комплекса који функционише тако што инактивира Rb антионкоген протеин, тако што га фосфорилише.
- Циклин D је често хиперекспримиран код карцинома, редукујући активност Rb.
- У карциномиа дојке, овај ген ј често хиперактиван.

Bcl-2



- Анти-апоптозни чланови (Bcl-2, Mcl-1 и Bcl-x_L) садрже четири BH домена
- Про-апоптозни ефекторни Bcl-2 протеини (BAX и BAK) садрже четири BH домена
- BID и BIM про-апоптозни протеини садрже само BH3 домена
- Bcl-2 генски локус транслоциран у неколико различитих типова тумора, фоликуларни лимфом и HLL

Онкогени у колоректалном карциному

- K-ras, H-ras, N-ras.
- Мутација **K-ras** гена (40% колоректалних карцинома).
- фреквенција K-ras мутација зависи од величине аденома:
 - 10% аденома < 1 cm има мутације K-ras
 - > 50% аденома > 1 cm има мутације K-ras
- Ras → фосфатидил-инозитол-3-фосфат (PIP3) сигнални пут, → В/АКТ → антоапоптоични фактори и mTOR → ћелијски раст.
- HER2/neu, c-myc, циклин D, циклин E.

Онкогени у карциному дојке

- **HER2** амплификација и повећана експресија (20-30% инвазивних карцинома дојке)- убрзан раст и агресивнија болест.
- дерегулација G1/S, повећана активност циклина D1, E као и cdk6.
- Beatson: естроген има значајну улогу у расту карцинома дојке.
- Естроген → **ER-α** (70% карцинома дојке).
- ER-α → транскрипција циклина D и тус.
- важна биолошка мета терапије тумора дојке.
- терапија свих ER-α експримирајућих тумора.
- Тамоксифен је селективни инхибитор ER сигналног пута (резистенција).

Онкогени у карциному плућа

- **c/kit**: PDGF/c-kit фамилија рецептора која активира JAK-STAT, PI3K и MAPK сигналне путеве у ћелији.
- **SCF** лиганд (stem cell factor).
- експримиран и у многим карциномима плућа (SCLCs).
- **HER2** је интензивно експримиран у једној трећини NSCLCs, нарочито аденокарцинома. Повећана експресија HER2 је лош прогностички фактор за карцином плућа.
- Активација једарног продукта онкогена, као што су они које кодира тус фамилија гена (MYC, MYCN...), често је завршна карика сигналне каскаде. Активирани **MYC** функционише као транскрипциони фактор веома важан за ћелијску пролиферацију, диференцијацију и апоптозу. Амплификације и поремећаји транскрипције тус гена често се сусрећу код SCLC, а знатно ређе код NSCLC.

Онкогенеза

