

ONKOGENÉK

Géntechnikák
laboratóriumi gyakorlatok

Készítette: Dózsa Zsuzsanna

Történelem

Hippokratész több rákfajta leírását is elkészítette.

Onkosz = duzzanat, jóindulatú daganatok

karcinosz = rák, rosszindulatú daganat

-oma toldalék = daganat



karcinóma =
epiteliális sejtekből
kiinduló rosszindulatú
daganat

Celsus: *karcinosz* kifejezést latinra fordítva bevezette a *cancer* = rák elnevezést

Galenus: az "*onkosz*" kifejezéssel írta le *általában* a tumorokat, innen ered a mai onkológia elnevezés.

Onkogének

Az onkogének a sejtek "háztartásában" résztvevő, nagymértékben konzervatív gének. Olyan jelátviteli folyamatokban vesznek részt, amelyek a sejtosztódási ciklust elindíthatják vagy működtetik. Strukturális vagy regulációs változások útján bekövetkező illegitim aktiválásuk folyamatos szaporodásra ösztönözheti a sejtet. Egyes onkogének úgy fejtik ki hatásukat, hogy *növekedési faktort* termelnek olyan sejtben, amely normálisan arra van programozva, hogy erre a faktorra reagáljon, semmint termelje azt.

Más onkogének *növekedési faktor-receptorokat* vagy *szignál-transzdukciós fehérjéket* kódolnak; ezek úgy változhatnak meg, hogy - egy beragadt szirénához hasonlóan - folyamatosan hibás jelet bocsátanak ki.

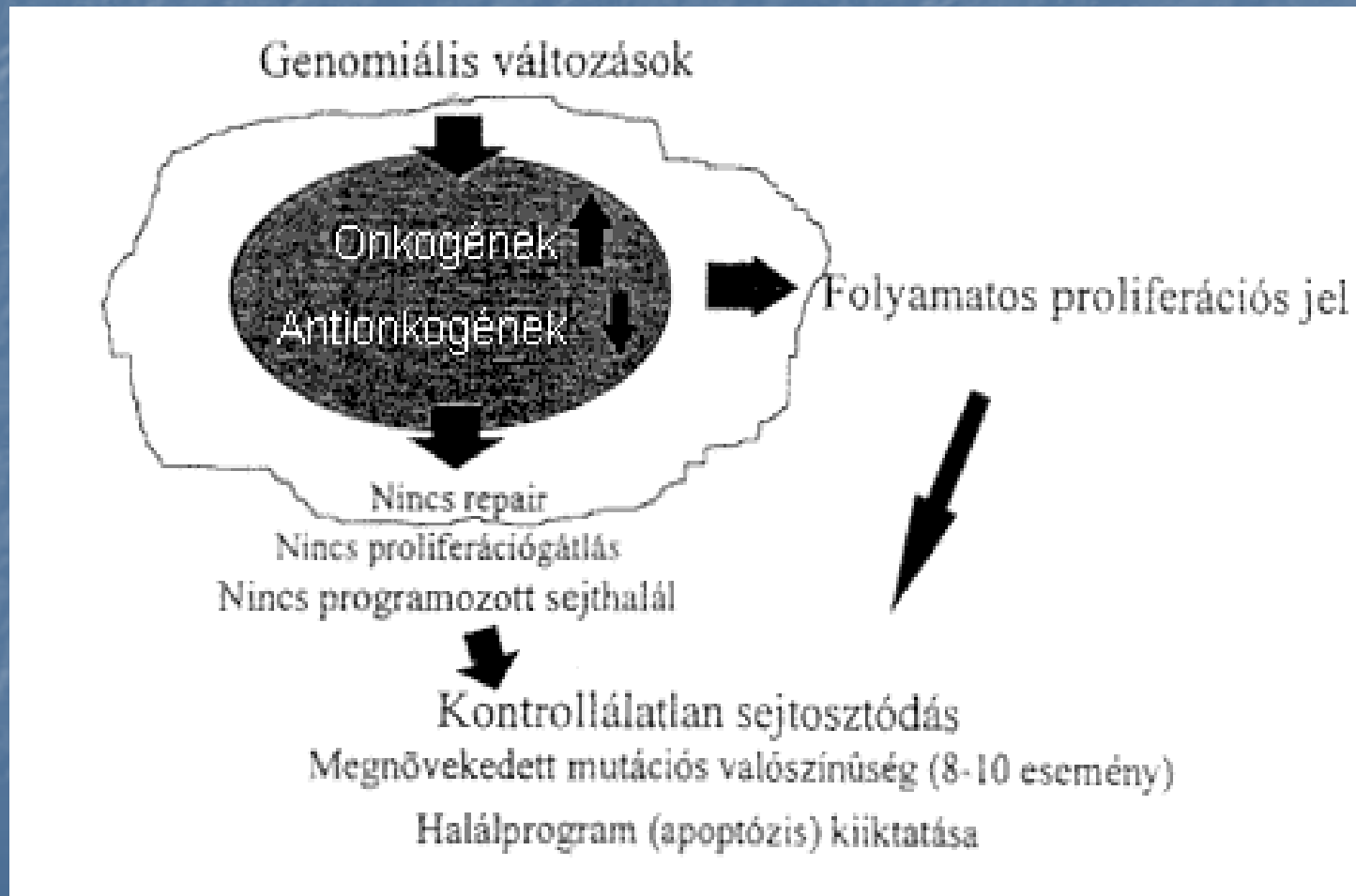
Megint más onkogéneknek transzkripciós szerepük van, amelyeket illegitim módon mutáció, kromoszóma-átrendeződés, vagy gén-erősítés aktivált, ennek közvetlen, vagy közvetett következményeként fokozott DNS-másolás lép föl.

Tumoros transzformáció és a sejtek közötti kommunikáció

A rosszindulatú daganatsejtek kialakulása többlépcsős folyamat következménye, mely egyrészt genomiális változások sorozatára (többek közt bizonyos onkogének aktivációjára, illetve szupresszor gének inaktivációjára), másrészt az intercelluláris kommunikációs rendszer rendellenes működésére vezethető vissza. Az onkogének különböző hatásokra bekövetkező aktivációja és a tumor szupresszor gének inaktivációja folyamatos proliferációs jelet generálnak és kiiktatják, illetve gátolják a sejtciklust kontrolláló fehérjék működését.

A normál szervezetben a sejtosztódás és -differenciálódás folyamatai, illetve a specializálódott sejtek működése igen nagyfokú szabályozottságot mutatnak, és több károsító tényező együttes fennállása szükséges ennek a szabályozási folyamatnak a kikapcsolásához. Ez a szabályozottság nemcsak a sejt belső genetikai programjától, hanem a sejtek közötti kommunikációtól is függ.

Tumoros transzformáció és a sejtek közötti kommunikáció



Miként okoznak rákot a gének?

A rák létrejöttében háromféle géntípus: onkogén,
tumorszuppresszor,
stabilitás-gén

mutációja játszik szerepet. Az onkogének a humán genom proto-onkogénjeiből funkcionyeréssel járó mutációk következtében kialakuló gének.

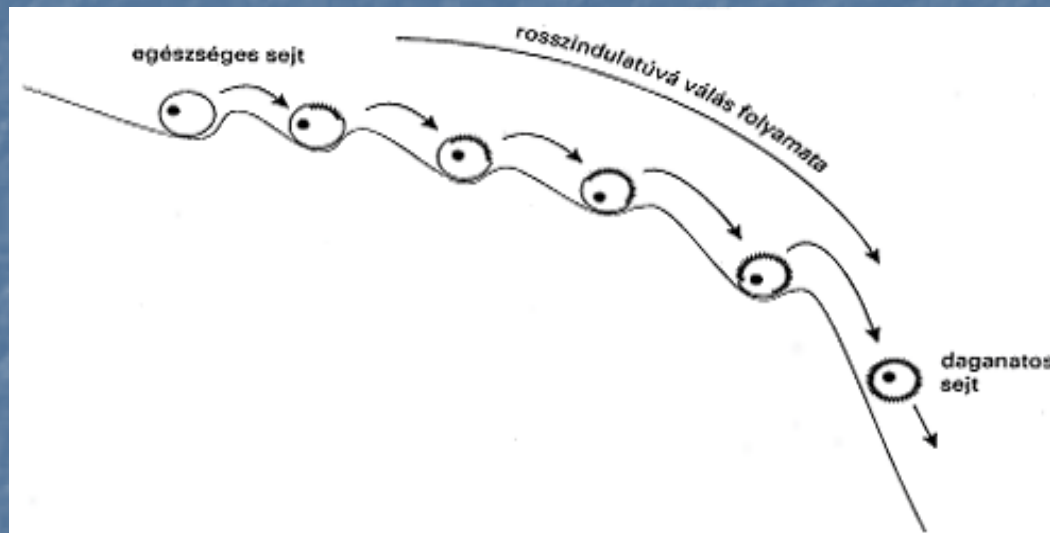
Normális esetben a tumorszuppresszor gének fékezik a sejtosztódást. Ha az adott génpár mindkét tagja működésképtelenné válik, a sejtosztódás kontroll nélkül folytatódhat.

A stabilitásgének különböző DNS hibajavítási rendszer tagjai, és a genom integritásának fenntartásában vesznek részt, ezáltal minimális szinten tartják a genetikai változásokat.

Protoonkogének

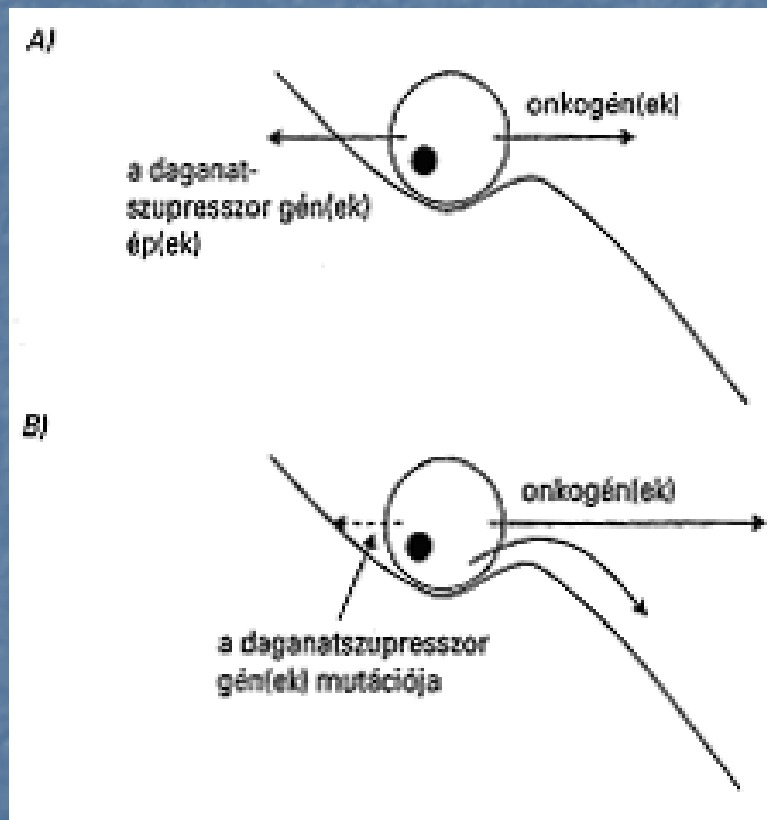
Osztódást szabályozó anyagok, a megtermékenyített petesejtből ezáltal keletkezik a kifejlett szervezet. Ezt követően azonban a szerepük normális esetben a háttérbe szorul, s csak az egyensúly fenntartására, az osztódás és az apoptózis kiegyenlítésére irányul. A protoonkogének azonban mutáció következtében aktiválódhatnak, onkogénné alakulhatnak. Az onkogének daganat keletkezését indukálhatják, de az úgynevezett szuppresszor gén hatására még visszaalakulhatnak protoonkogénné. Ha olyan sok mutáció következik be, hogy a keletkezett onkogén mennyisége meghaladja a szuppresszor gén mennyiségét, vagy ha mutáció következtében maga a szuppresszor gén is károsodik, az onkogének elindítják a daganat kifejlődését.

Tumorok kialakulása



A daganat kialakulása soklépcsős folyamat. Egy "lejtő" képével szemléltethető, hogyan válik, egyre rosszabb indulatúvá a sejt az élet, során, míg végül minden kontroll alól kibújva nekilódul a "lejtőnek", ahol már semmi sem áll az osztódása útjában

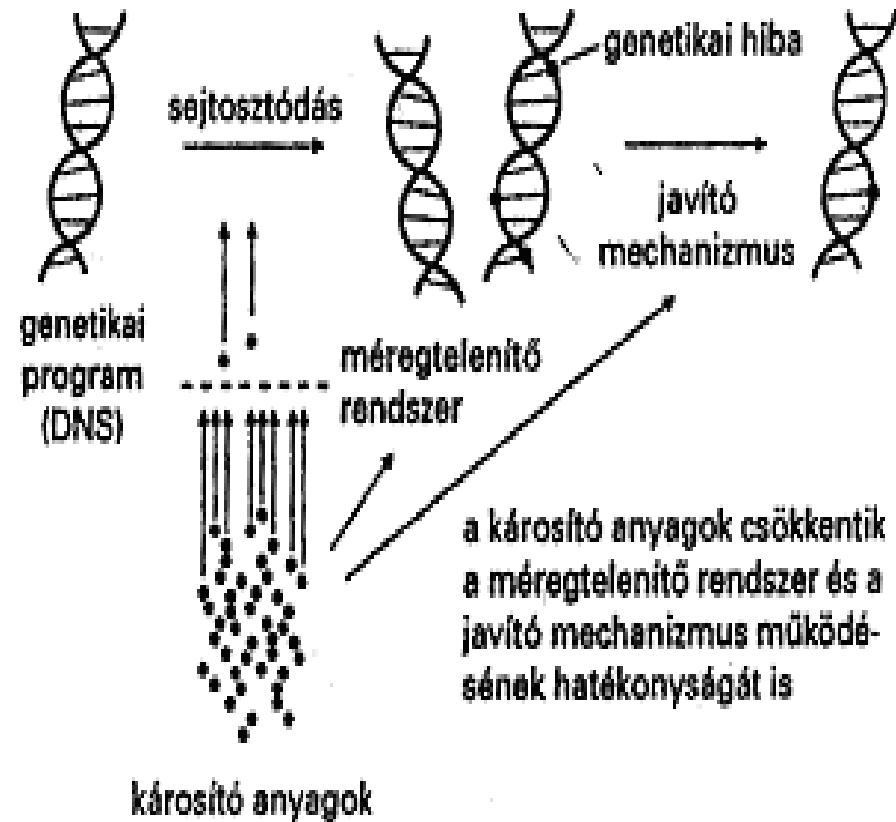
Tumorok kialakulása



A sejtekben a mutáció során keletkező onkogének hatását a tumorszupresszor gének ellensúlyozzák (A). Az egyensúlyi folyamat akkor bomlik meg, ha a sejt mutáció révén elveszíti a tumorszupresszor is (B).

I. fázis – Hibák a genetikai programban

A sejtek osztódása során 1000 bázispáronként kb. egy genetikai hiba keletkezik, melyek közül 1000 esetből általában 999 esetben korigál a javító mechanizmus, így egymillió bázispárra végül csak egy genetikai hiba jut. Ez azt jelenti, hogy az ember 3 milliárd bázispár hosszúságú genetikai programjában osztódásonként kb. 3000 genetikai hiba keletkezik. A tényleges genetikai hibák számát növeli, ha a sejtben, illetve a környezetben genetikai hibákat generáló reaktív anyagok halmozódnak fel, ugyanakkor csökkenti, ha a sejt erős méregtelenítő rendszere közömbösíti ezeket, valamint a genetikai program javító mechanizmusa nagy hatékonysággal korigálja a hibákat.



Génterápia

Cél:

- szabályozási zavar kiküszöbölése → aktivált protoonkogének (onkogének) gátlása
- Nem működő (mutáns vagy hiányzó) szupresszorgének pótlása
- Daganattal szembeni terápiás hatás fokozása: immunológiai
kemoterápiás
sugárterápiás

Megvalósítás:

- Kívánt sejtbe (célsejtbe) a kívánt gén bevitelével (génátvitel, géntranszfer, génterápia)
- A célsejtben a nem kívánt génműködés gátlásával, komplementer nukleotidszekvenciákkal érhető el (oligonukleotid vagy antiszensz terápia)

Génterápia

- Génátvitel célja:
hiányzó funkció pótlása mind a normális, mind a daganatsejtek esetében
a bevitt gén, vektortól függően expresszálandó episzomálisan, vagy beépülhet a genómba
- Oligonukleotid/ antiszenz terápia:
szenz = fehérjék aminosav sorrendjét kódoló nukleotidszekvenciát hordozó DNS- vagy RNS-szál
antiszenz = szenz komplementere (DNS másik szála)
- Szállítórendszerek (vektorok): vírusok
nem virális szállítók
- Bevitel a sejtekbe történhet: in vivo
ex vivo - beviteli hatékonysága sokkal jobb

VÉGE

A daganatkeletkezés vázlatja

(Öröklődő
szupresszorgén)

szerzett

belső

(DNS replikáció)

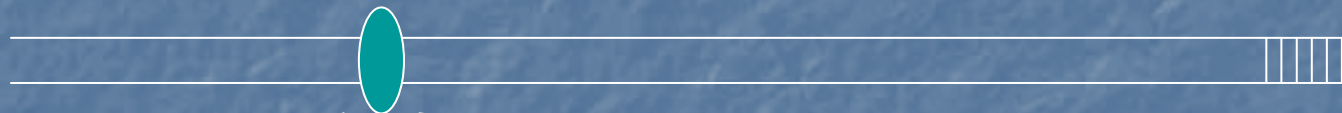
külső

(fizikai, kémiai, biológ)

génhiba

telomeráz

DNS



a genom épségét ellenőrző és fenntartó
hibajavító rendszer zavara

a genom instabilitása

géntermék megváltozása
túl sok (onkogének)

génhibák felhalmozódása

túl kevés/nincs (szupresszorgének)

új (fúziós transzlokációk)