

A rák genetikája

Dr. Boros Imre Miklós, egyetemi tanár

BBTE, Haladó Genetika

Jelen tananyag a Szegei Tudományegyetemen
készült az Európai Unió támogatásával.

Projektazonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014

Olvasási idő: 45 perc.

A rák genetikája

Magasabbrendű állatokban a zigótából közel 200 féle sejttípus differenciálódik az egyedfejlődés során. Ezek különböző szövetekbe rendeződve alkotnak szerveket és szervrendszereket és működnek a külső és belső környezet által meghatározottan. Sejtek szintjén a működés metabolikus-aktivitás változásokat jelent és ezzel összefüggésben növekedést, osztódást, differenciálódást, de amikor a környező sejtek és az egész szervezet azt igényli, akkor genetikai program szerinti önmegsemmisítést, apoptózist is jelenthet. Ha valamely szövetben egy sejt megnövekedett osztódási képességre tesz szert, és elkerüli/kiküszöböli az önmegsemmisítő apoptózist, az daganat kialakulásához vezet. A daganatok egy részére jellemző, hogy az extra sejtosztódások szerkezetükben és működésükben az eredeti sejthez hasonló, a helyükön maradó, kötőszövettel körülhatárolt sejtek tömegét hozzák létre. Ezek a jóindulatúnak nevezett daganatok. Az egészségre sokkal veszélyesebb másik nagy csoportjára a daganatoknak jellemző viszont, hogy azokat genetikai anyagukban, morfológiájukban és legfőképpen osztódási tulajdonságaikban megváltozott, transzformált sejtek alkotják. Ezek a rák különböző formái, más elnevezéssel a rosszindulatú daganatokat, A transzformáció, azaz normál sejtek ráksejteké válása, több lépéses, esetenként éveken át zajló folyamat, aminek során az eredetileg egyetlen sejtben létrejött genetikai változást a sejt utódaiban újabb és újabb változások követik. Közben folyamatos szelekcióval a leggyorsabban szaporodni képes sejtek nyernek előnyt, míg végeredményben egy olyan sejtpopuláció jön létre, amelynek sejtjei képesek kilépni a szövetből, ahol a transzformációt elindító első változás történt és a keringési rendszeren át eljutni távoli szövetekbe, ahol másodlagos, daganatokat, áttételeket (metastasis) hoznak létre. Ez rendszerint a daganatot hordozó egyén számára életveszélyt jelent.

Rosszindulatú daganatokról már az egyiptomiak is tudtak és a rák elnevezés is az ókorból, Hippokratésztól származik. A molekuláris okokat azonban, amelyek a daganatok kialakulását okozzák csak a XX században, annak is utolsó negyedében ismertük meg. A XXI. század már eltelt részében pedig a DNS szekvencia meghatározás új módszereinek elterjedése lehetővé tette, daganatok ezrei teljes genetikai anyagának összehasonlítását, aminek eredményeként egyre jobb képet nyerünk arról, hogy egyes daganat típusokra mely gének, milyen megváltozása jellemző. Ezek az ismeretek adhatnak alapot arra, hogy egyes daganatos megbetegedések gyógykezelését a daganatok kiváltó génműködés változásokkal összhangban álló, és a daganatot hordozó személy genetikai sajátosságainak is megfelelő, személyre szabott, célzott daganat terápiával lehessen majd kezelni.

A daganatok kialakulását okozó molekuláris változások felismeréséhez az egyik első nagy lépést Peyton Raus tette 1912-ben annak kimutatásával, hogy egy csirke mellizmában kialakult daganatból készített, baktériumokat biztosan nem tartalmazó szűrletet más állatokba oltva, azokban is daganat képződést lehetett elindítani. Annak felismeréséhez azonban, hogy a szűrlet milyen komponense és hogyan okozza ezt, további több mint ötven évnek kellett eltelnie. A 70-es évek végére H. Temin, M. Bishop, H. Varmus és sok további tumor biológus kísérletei vezettek el annak megértéséhez, hogy a Raus által készített szűrletben levőhöz hasonló vírusok,

és az ezekben található génekhez hasonlóan megváltozott gének, miért okoznak daganatokat. A Raus szarkóma vírusnak elnevezett ágens a sejten kívül egy 100-120 nm átmérőjű, lipid membránnal körbevett RNS-fehérje komplex. A vírus RNS genomja kb. 10 000 nukleotid, szerkezetét tekintve olyan, mint egy mRNS. Amikor a vírus RNS-e bejut sejtekbe arról azonban nem képződik fehérje, hanem a vírusrészecskéből hozott reverz transzkriptáz enzim kettősszálú DNS-t szintetizál az RNS alapján. A DNS bejutva a sejtmagba, véletlenszerűen beépül a genom valamelyik pontján és a gazda sejt genetikai állományának része lesz. A hasonló szerkezetű retrovírusok vizsgálatával kiderült, hogy a vírus DNS beépülése a genomba önmagában rákot okozó génműködés változás eredményezhet. Kis valószínűséggel, de esetenként előfordul, hogy a vírus DNS véletlen helyen történő inszerciója egy sejtosztódást fokozó gén aktiválódását okozza. Bár ez egy ritkán előforduló esemény, aminek a megtörténéséhez hosszantartó, krónikus vírusfertőzés vezethet, számos olyan madár, macska és egér daganatot, főképpen a vérsejtek túlzott szaporodását okozó elváltozást (leukózisokat, limfómákat) azonosítottak, amelyekben ilyen ok vezetett daganatot okozó génműködés változáshoz. A Raus által izolált vírus azonban nem krónikus fertőzéssel, hanem nagyon hatékonyan, akut módon képes daganatot okozni. A vírus genom szerkezetének vizsgálata kiderítette, hogy ennek oka egy olyan gén, ami a gazda sejtéből vált a vírus részévé valamikor. Amikor a genomba integrálódott vírusról a sejt enzimei RNS-t szintetizálnak, esetenként előfordul hiba, aminek eredményeként a vírus RNS 3' végéhez egy gazda eredetű RNS darab hozzákapcsolódik. Ennek oka lehet a transzkripció termináció elmaradása, vagy a splicing hibája. Ez a gén, vagy géndarab a vírus genom része lesz, amit a vírus a megfertőzött sejtekbe átvisz. Ha ez a gazda eredetű gén darab sejtosztódást szabályozó, azt elősegítő gén, vagy annak része, akkor a vírus által történt átvitele a megfertőzött sejtekbe, azokat osztódásra fogja készíteni. Nagyon sok retrovírusban találtak ilyen gént, vagy gén részletet és ennek eredményeként nagyon sok olyan gént ismertek meg, amelyek normális állapotban a sejt osztódásának előmozdításában játszanak szerepet. Általános megjelöléssel az ilyen géneket proto-onkogéneknek, a vírusokban megtalált változataikat onkogéneknek (onc) nevezték el. Természetesen felmerült a kérdés, hogy minden rákot okozó gén vírus közreműködésével jön létre? Kétséges volt, hogy így lenne, hiszen sok daganatról biztosan állítható volt, hogy nem vírus okozta, és laboratóriumi körülmények között, sejteket mutagénekkel kezelve is lehetett elindítani daganatok kialakulásához vezető folyamatokat. Az ilyen daganatokban lezajlott genetikai változások felderítése eredményezte a felismerést, hogy ugyan olyan onkogének, mint amelyeneket a retrovírusok inszertálódása aktivál, vagy mint amelyeneket egyes retrovírusok genomja tartalmaz, kémiai mutagenézissel létrehozott daganatok sejteiben is kimutathatók. Ez a felismerés tette teljessé a daganatot okozó onkogénekről a képünket. E szerint tehát az onkogének sejt eredetű gének, proto-onkogének, megváltozott működésű formái/származékai. A proto-onkogének normál működésükkel a sejt proliferációját segítik, mert osztódást elősegítő jelmolekulát, (mitogént) kódolnak, vagy ilyen jelmolekula receptorát, vagy szignál transzdukcióban részt vevő komponenst, esetleg a jeltovábbítás hatására aktiválódó, a sejt osztódásához szükséges transzkripciós faktort. A proto-onkogén onkogénné alakulása azt jelenti, hogy a gén folyamatosan működővé válik, vagy nagyobb aktivitással működik, mint kellene, vagy olyan sejtekben is működik, ahol nem lenne szabad működnie. Az ezt kiváltó ok lehet mutáció, ami szerkezeti változást okoz a proto-

onkogénben, de a gén megsokszorozódása, vagy túlzott aktivációja is. Az onkogén aktivációja minden esetben egy domináns hatású, funkció nyeréssel járó változás.

De minden rákot okozó gén domináns hatású? Amikor daganat és normál sejteket fúzióval egyesítettek, esetenként nem daganatosra emlékeztető, hanem normális sejt volt az eredmény. Magyarázatként fel kellett tételezni, hogy vannak a daganat kialakulását akadályozó, tumor szupresszor gének is. Valóban, az 1980-as években sikerült az első ilyen hatású, majd egyre több tumor szupresszor gént azonosítani. Mint megtudtuk, ezeknek a géneknek a termékei a sejtciklus szabályozásában, a DNS-ben létrejött hibák javításában és a sejt önmegsemmisítő folyamatában, az apoptózisban játszanak fontos szerepet. Működésük eredménye lehet a sejtciklus előrehaladásának felfüggesztése és a genomban létrejött károsodások javításának elősegítése, vagy ha erre nincs már lehetőség, akkor az apoptózis elindítása és a sejt megsemmisítése. Ezeknek a géneknek a hatása recesszív. Inaktíváló mutációjuk, vagy teljes elvesztésük, azaz funkció vesztést okozó megváltozásuk járul hozzá daganatok létrejöttéhez és ez rendszerint csak mindkét allél elvesztésével válik kimutatható hatássá. Sok daganat sejtjeinek teljes genomra kiterjedő analízise alapján, a ma ismert onkogének és tumor szupresszorok együttes száma kerekítve másfélszáz. Minden bizonnyal ez minden olyan gént tartalmaz, ami fontos szerepet játszik, valamilyen jelentős gyakorisággal előforduló daganat kialakulásában. Természetesen nem zárható ki azonban, hogy egyes ritka daganat fajták nagyobb számú mintájának vizsgálata még további néhány onkogén vagy tumorszupresszor azonosítására fog vezetni. Egy-egy daganat típusra jellemző általában 4-6 rák gén (aktivált onkogén, vagy funkciót veszített tumorszupresszor) jelenléte. Ezeknek az aktiválódása, illetve inaktíválódása a daganat kialakulása során, évek alatt történik. Gyakran az egyes onkogének és tumorszupresszorok működés változásában jól megfigyelhető az időrendi sorrend, de általában ugyan az a daganat típus több úton, azaz más onkogének és tumorszupresszorok közreműködésével is kialakulhat. A testi sejtekben létrejött és daganatok kialakulását elősegítő változások az egyén élete során külső és belső okokból adódóan, véletlenszerűen jönnek létre. Okuk lehet a DNS másolás hibája, a sejt metabolizmusa során képződő szabadgyökök károsító hatása, valamint ionizáló sugárzások, környezeti kémiai mutagének és biológia ágensek hatása, néhány DNS vagy RNS vírus formájában. A daganatot alkotó sejtek genomjában kimutatható mutációk többségének semmi szerepe nincs a rák kialakulásában. Ezeket, a daganatot tekintve járulékos, az idegen terminológia szerint passanger mutációknak nevezünk. Minden daganatban van azonban 3-6 úgynevezett driver mutáció. Ezek onkogének és tumorszupresszorok olyan megváltozásai, amelyek az őket hordozó sejt számára, a normális sejtekhez képest osztódási előnyt biztosítanak. A daganatokban szerepet játszó mutációknak csak kis része öröklött. Ezek rendszerint tumorszupresszorok egyik allélját érintő mutációt jelentenek, ami megnöveli az esélyt, hogy a másik allél is elveszítve a sejt daganatsejtté váljon. Az ilyen mutációk tehát a daganatok esélyét növelik meg. Ezért, bár a daganatok kialakulásához genetikai megváltozások vezetnek, a rák nem öröklődő betegség. A mutációk, amik kialakulásáért felelősek az egyén élete során, a testi sejtekben jönnek létre. Az, hogy ilyen mutációk milyen gyakorisággal képződnek részben általunk nem befolyásolható okokra vezethető vissza. Az okok mások, és igen jelentős része azonban olyan, ami elkerülhető. Mai, jól megalapozott ismereteink szerint,

megfelelő életmóddal a rákok 40 %-ához ilyen okok vezetnek. A legfontosabbak az elkerülhető rák rizikó faktorok között a dohányzás a helytelen étrend és a fizikai aktivitás hiánya.