

EFOP-3.4.3-16-2016-00014

A RÁK GENETIKÁJA

Kolozsvár

*AP4_TTIK KÁRPÁT-MEDENCEI OKTATÁSI TÉR KIALAKÍTÁSA
ÉRDEKÉBEN TETT TEVÉKENYSÉGEK A TTIK-N
BBTE OKTATÁSI EGYÜTTMŰKÖDÉS*

Boros Imre
egyetemi tanár

SZÉCHENYI 



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE

A soksejtűek teste különböző szövetekből áll, a szöveteket pedig sejtek és *sejtek közötti állomány* alkotja

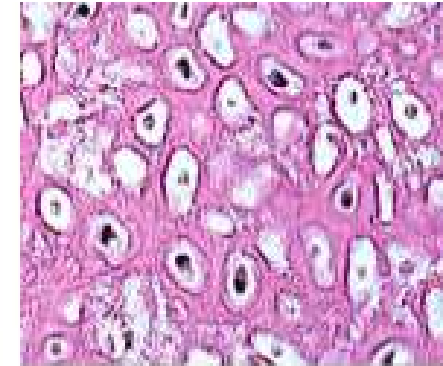
A sejt sorsa az organizmus érdeke által meghatározott, a sejt az organizmus túlélését biztosítja, akár magának a sejtnek az önmegsemmisítése árán is, ha a nagyobb egység túlélése ezt kívánja.

A rák kialakulása lényegében ennek a szabálynak a megszegése.

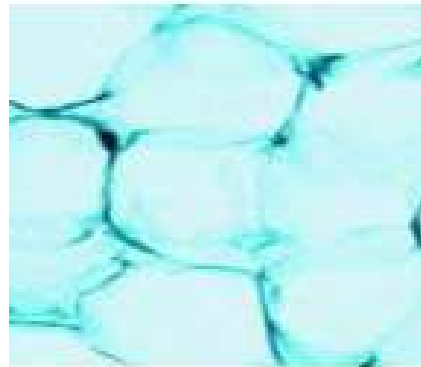
(állatokban a fő szövetípusok: ideg, izom, hám, kötő)



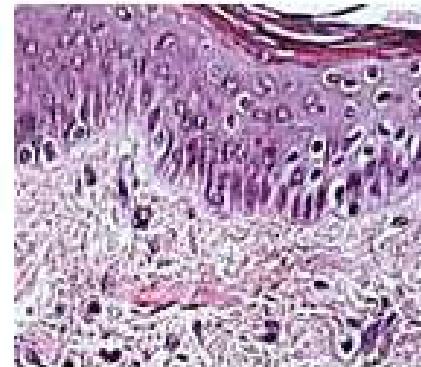
Bone



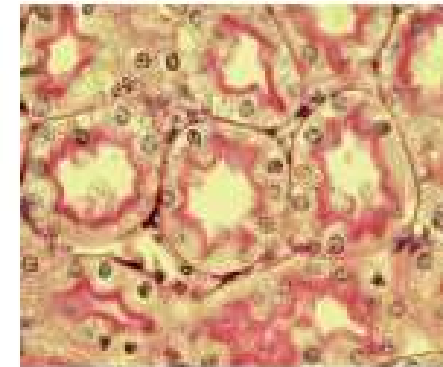
Cartilage



Adipose Tissue



Skin



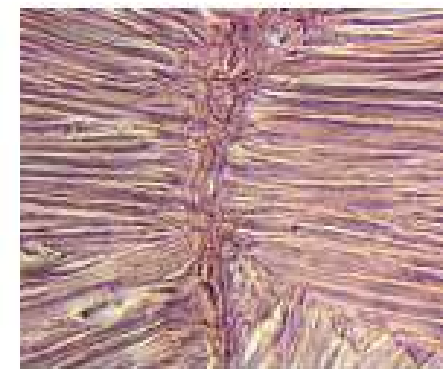
Intestinal Villi



Neural Tissue



Cardiac Muscle



Skeletal Muscle

SEJTSORSOK

Az egyes szövettípusokban a sejtek - bár azonos genetikai állománnyal rendelkeznek, a génműködés szabályozása révén annak egy részét működtetik, azaz – specializálódnak és az organizmus egészének fennmaradását és szaporodását biztosító szerepet töltenek be.

Az egyes sejtek sorsát a környezetükből, az organizmust alkotó többi sejttől és a sejt közötti állományból származó jelzések határozzák meg.

Az egyedi sejtek sorsa lehet:

Kilépés a sejtciklusból (nyugvó állapot).

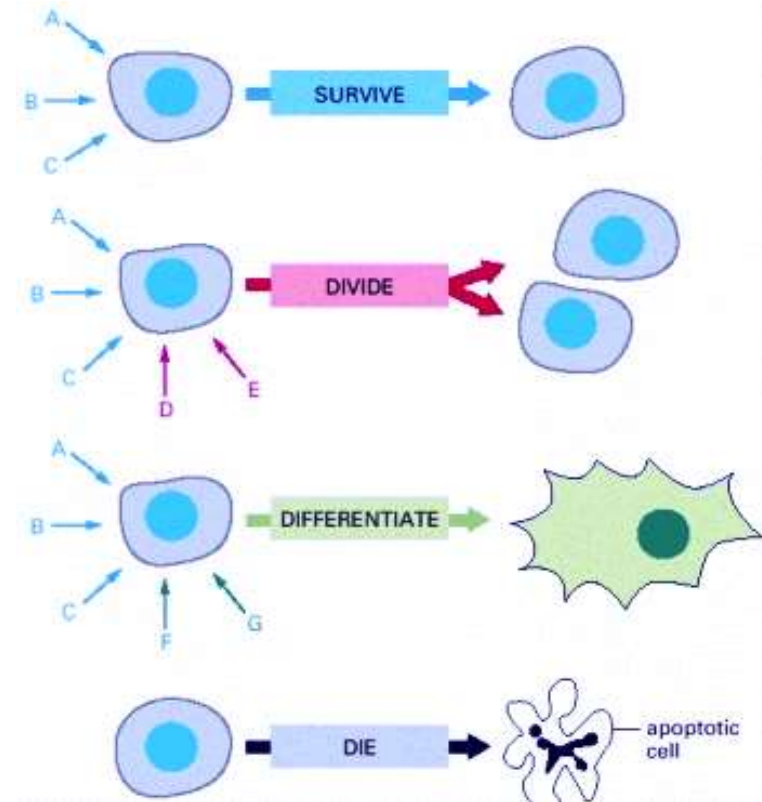
Növekedés: A sejtet alkotó makromolekulák, organellek szintézise.

Osztódás, ugyanolyan utódsejteket létrehozva (a szövet növekedése, vagy az elpusztult sejtek pótlása).

Osztódás, eltérő utódsejteket létrehozva (gaméták képzése, differenciálódás).

Sejthalál a megöregedés, feleslegessé válás, sérülés miatt.

Halhatatlanná válás (daganatsejt kialakulása).



Daganat: a normálistól eltérő szövettömeg, ami akkor jön létre ha a sejtek többször osztódnak mint kellene, vagy nem pusztulnak el amikor el kellene.

Rák: betegségek összefoglaló elnevezése, amelyekre jellemző, hogy olyan daganatos sejtek okozzák, amelyek képesek normális szövetek sejtjei közé behatolni és ott szaporodni.

Becslések szerint legalább 200 féle rák van és egy csomó további altípus. Mindegyiket a genetikai állomány (DNS) hibái okozzák, amelyek a sejt *szabályozatlan* osztódását eredményezik,

(pontosabban: szaporodási előnyt biztosítanak a sejt számára a környező sejtekhez viszonyítva)

Neoplasia: daganat (új növedék)
Tumor: duzzanat

Benignus: jóindulatú
Malignus: rosszindulatú
Semimalignus daganat: helyileg infiltrál, de nem képez áttétet

Parenchyma: a proliferáló daganatsejtek
Stroma: a daganattámasztó szövete (fibroblasztok, ECM, újonnan képződő erek)

TNM daganat stadium beosztás

T: daganat

N: nyirokcsomó

M: áttét

Elnevezés: a parenchyma szöveti jellegzetessége alapján „-oma”
végződés a kiindulási sejt nevéhez

Hámsejt:	carcinoma /karcinóma
Mirigyhám:	adenoma /adenóma
Mesenchyma sejt:	sarcoma /szarkóma
Gliasejt:	glioma
Lymphoid sejt:	lymphoma

Vérképző sejt:	leukémia
Pigmenttermelő sejt (naevus sejt):	melanoma

Blastoma: a szerv embrionális szöveti sejtjeire emlékeztető sejtek
(retinoblastoma, neuroblastoma)

Kaposi sarcoma, Wilms tumor, Hodgkin kór

Teratoma: a 3 csirasejtvonalból származó szövetek keverednek

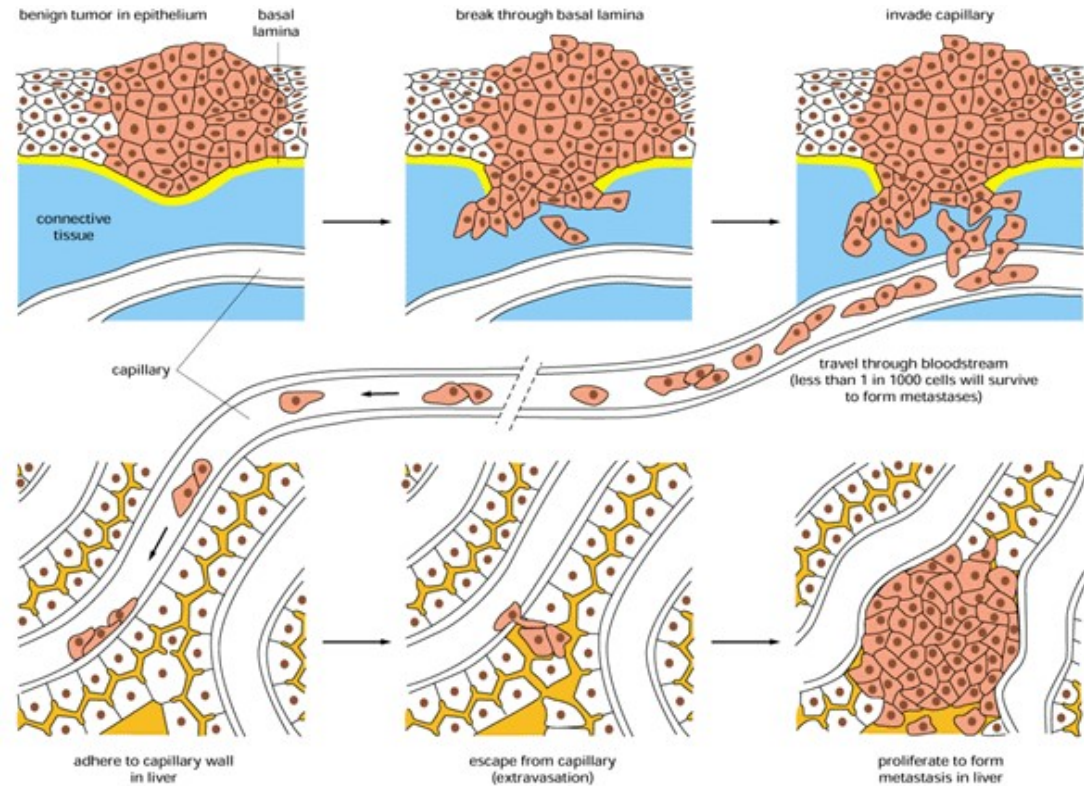
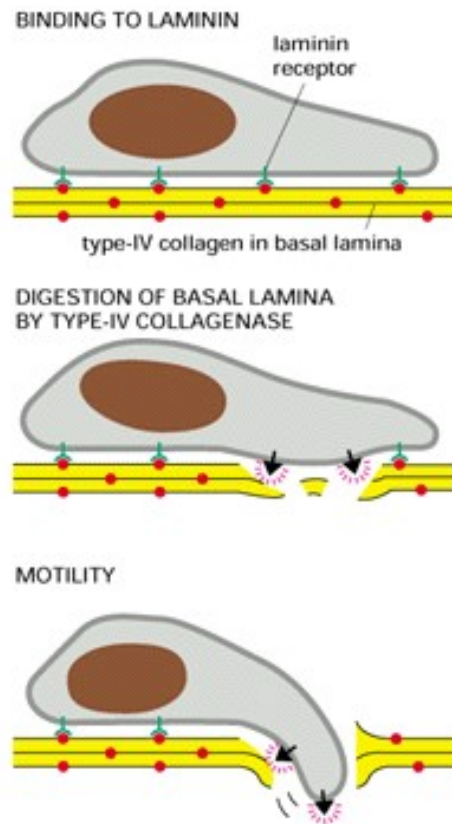
Jóindulatú daganat (benign tumor)

- A sejtek alakja:
 - A sejtek közötti felszíni kölcsönhatások:
 - Helye:
 - Működése:
 - Hatása az életfunkciókra:
 - Példák:
- normálisakra hasonlítanak
 - megvannak, a daganatot rostos tok veszi körül
 - a megfelelő szövetben található
 - normálishoz hasonló
 - nem vesszük észre, hacsak nem szorítja el a környező szöveteket, termelt sok hormont, stb
 - papilloma, adenoma, polip

Rosszindulatú daganat (malignant tumor)

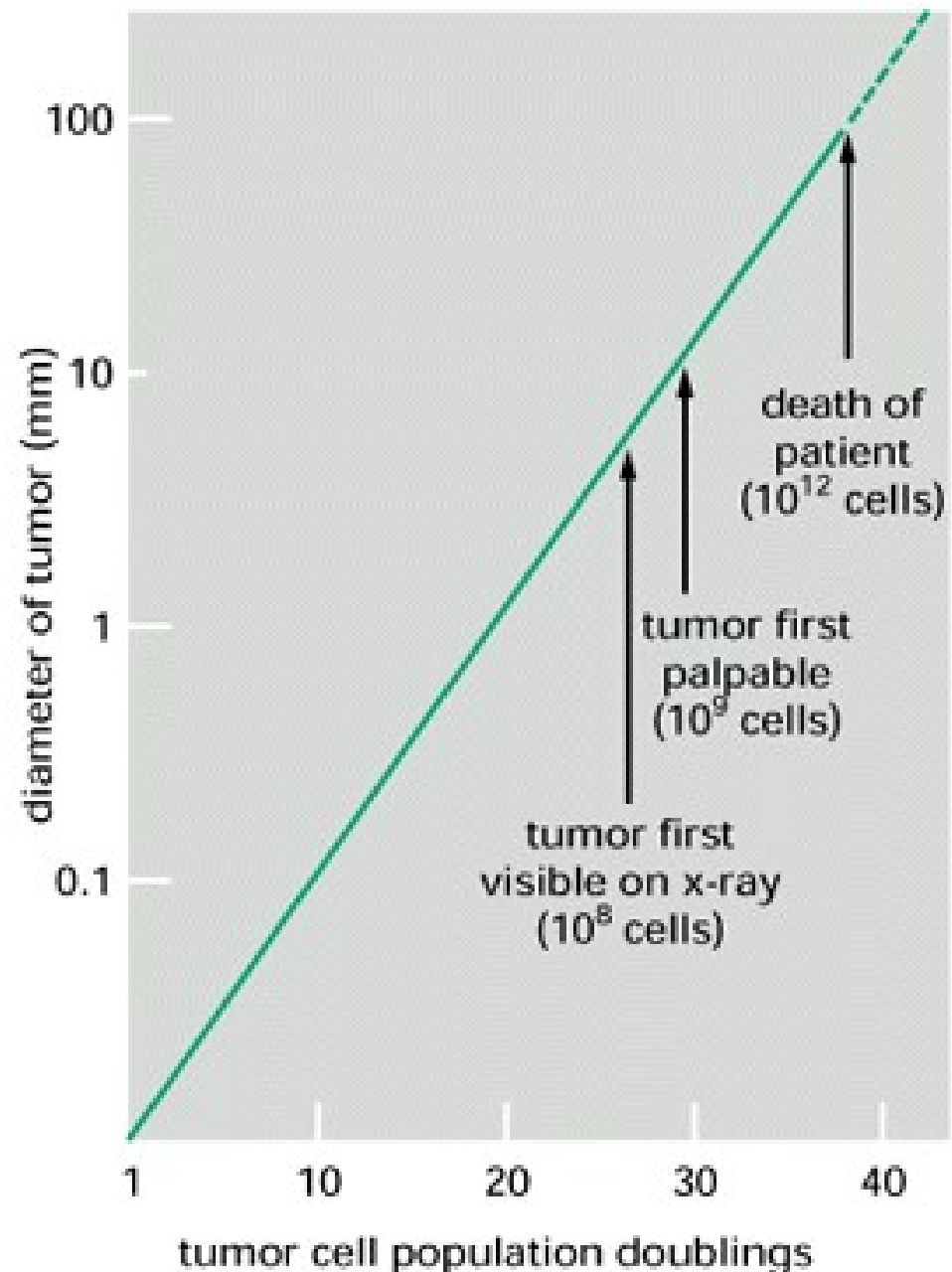
- A sejtek alakja:
 - kevesebb citoplazma
 - rendezetlen alak
 - mitotikus sejtek láthatóak
 - specializált struktúrák hiányozhatnak
- A sejtek közötti felszíni kölcsönhatások:
- Helye:
 - meggyöngültek
 - **áttéteket képez:** másodlagos növekedési helyek
- Működése:
- Hatása az életfunkciókra:
- Példák:
 - carcinoma, sarcoma

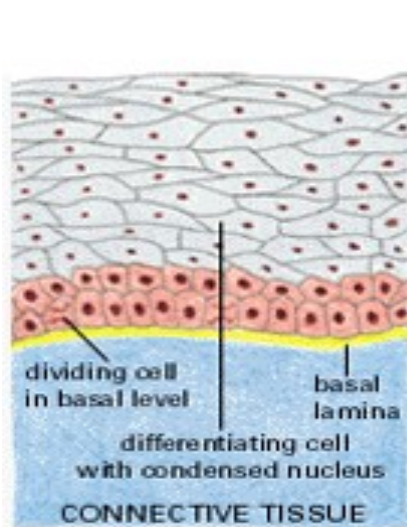
Metastasis: a daganat másodlagos növekedési helyeket alakít ki, áttéteket képez, elterjed a testben



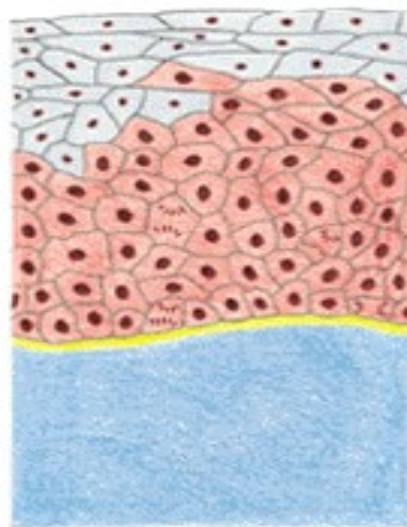
A rák kialakulása - sejtszinten és a daganat növekedése

- Legtöbbször egyetlen sejtől indul ki, (klonális)
- a sejtek szaporodási előnnyel rendelkeznek, elkerülik a differenciálódást és a sejthalált,
- a sejtciklusa szabályozatlanná válik, egy sejtömeg alakul ki,
- (neoplasia/anaplazia/displazia)
- a sejtek átlépik a bazális laminát,
- a daganat megtámadja a környező szöveteket = **invasive**,
- a tumorban új vérerek alakulnak ki = **angiogenesis**,
- elterjed a testben, áttéteket képez = **metastasis**.

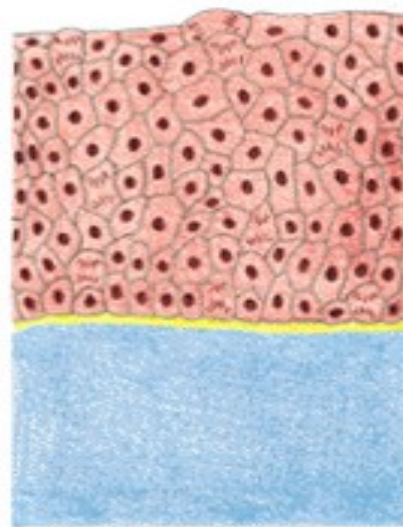




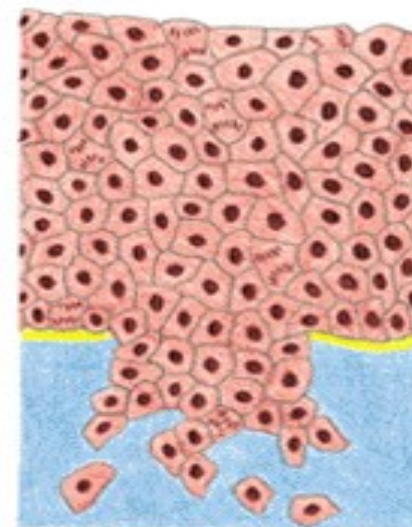
(A) normal



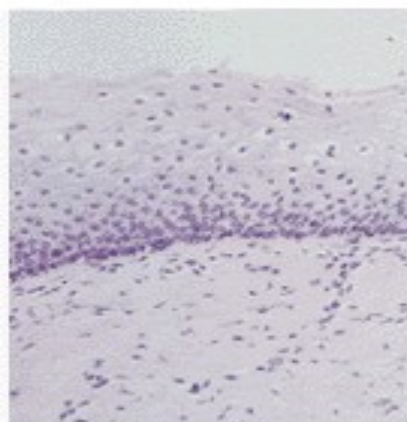
(B) dysplasia



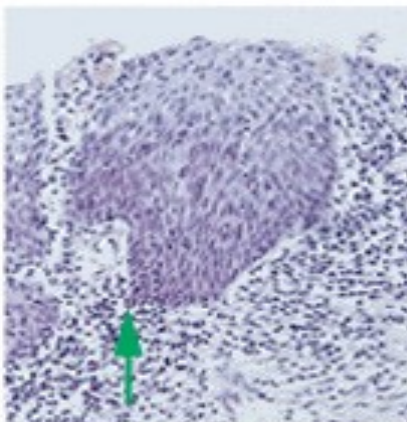
(C) carcinoma *in situ*



(D) malignant carcinoma



(E) normal



(F) carcinoma *in situ* /
malignant carcinoma

Mi okozza a rákos elváltozást?

Genetikai és epigenetikai változások:

Szomatikus mutációk, gének megváltozott működése vagy működésének megszűnése (rendszerint mindkettő)

- **Az ezekhez vezető okok:**
 - Spontán mutációk
 - Környezeti kémiai mutagének
 - Ionizáló sugárzás
 - Biológiai ágensek (DNS és RNS vírusok)
 - Tumor promóterek
- Öröklött mutációk



Genetikai, de az esetek döntő többségében nem öröklődő betegség!
Molekuláris okainak a megértése lehetőségeket nyit a hagyományos terápia (sebészet, radiáció, kemoterápia) célzott terápiával történő kiegészítésére/helyettesítésére



Elképzelések a tumorokról és eredetükről: korai megfigyelések

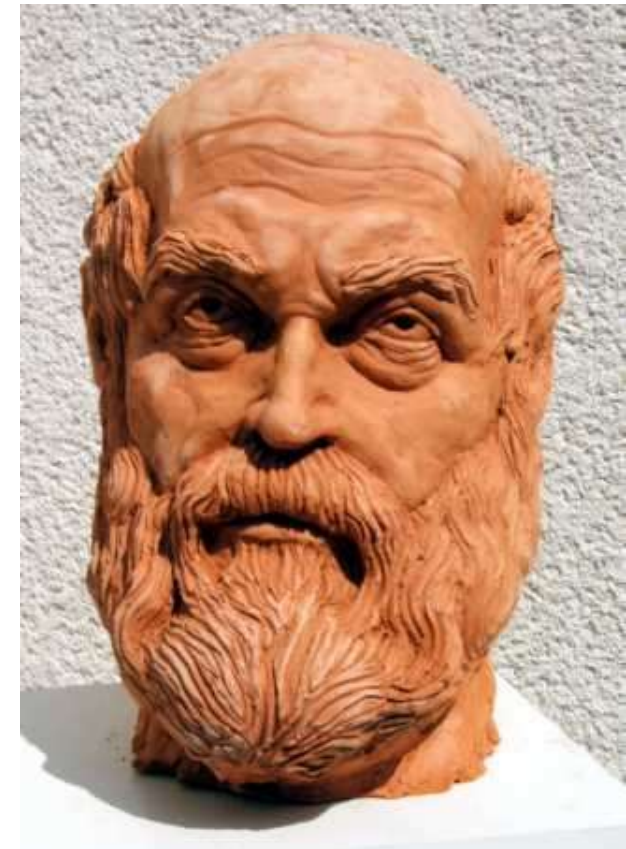
3000 BC, egyiptomi feljegyzés daganatokról: “There is no treatment.”

Hippocrates (460-370 BC): a betegségek oka a négy testnedv – haima (vér), kholé (sárga epe), melankholé (fekete epe), phlegma (nyálka) – aránytalan eloszlása. A tumorok kialakulását oka a fekete epe túlsúlya. Ez a teória a középkorig tartotta magát.

Hippocrates: **carcinus** and **carcinoma**:
rákra emlékeztető megjelenésűek a daganatok
(a sejtömeg és a bele ill. belőle kilépő vérerek).

Galeneus: **oncos**
(görög: duzzanat/gyulladás)

onkológia – az
orvostudomány
daganatokkal foglalkozó
ága(i)



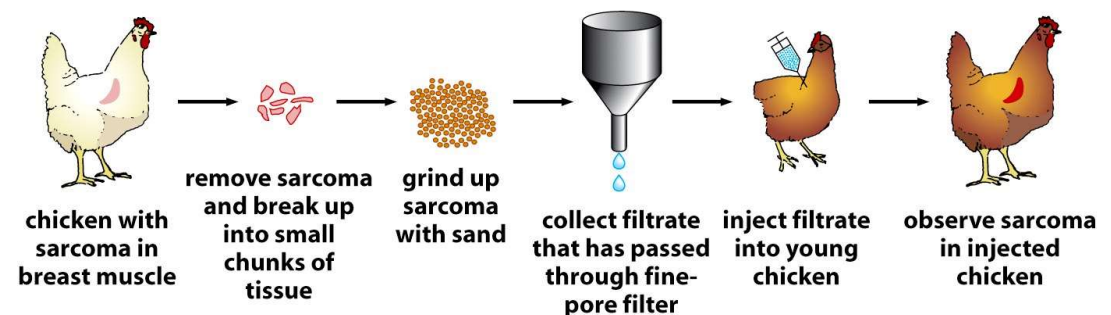
Elképzelések a tumorokról és eredetükről: XX. sz. eleje

1911: Peyton Rous felfedezi a róla elnevezett Rous szarkóma vírust, mely a csirkékben daganatos elváltozást indukál



„A tumor of the chicken...has been propagated in this laboratory since October, 1909. The behavior of this new growth has been throughout that of a true neoplasm, for which reason the fact of its transmission by means of a cell-free filtrate assumes exceptional importance.”

Peyton Rous, cancer biologist, 1911.



Elképzelések a tumorokról és eredetükről: XX. sz második fele

Az onkogének "felfedezése"

1969 – „oncogen hypothesis of cancer”

1976 – Varmus & Bishop: a rous sarcoma vírus egy sejtben is megtalálható gén részletét hordozza az örökítőanyagában (onkogén transzdukáló vírusok)



J.M. Bishop és H. Varmus

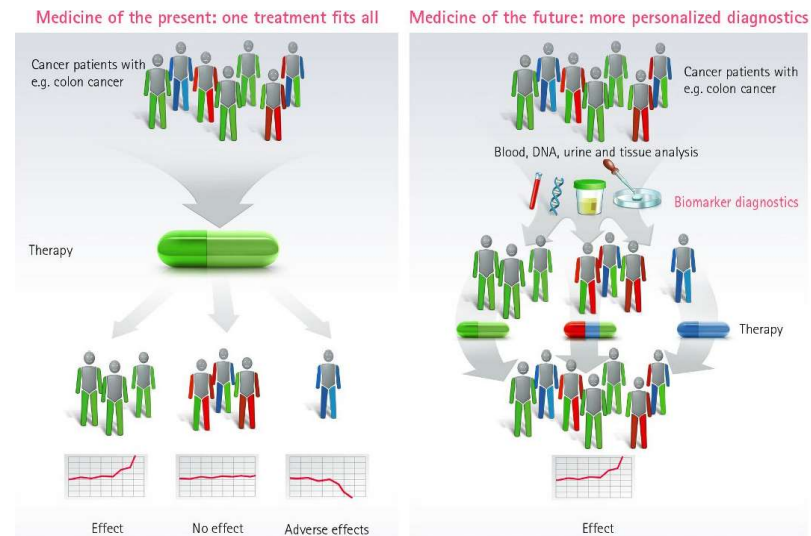
1982- a H-Ras onkogén izolálása és klónozása humán húgyhólyagrák sejtekből

Elképzelések a tumorokról és eredetükről: XXI század: személyre szabott terápia



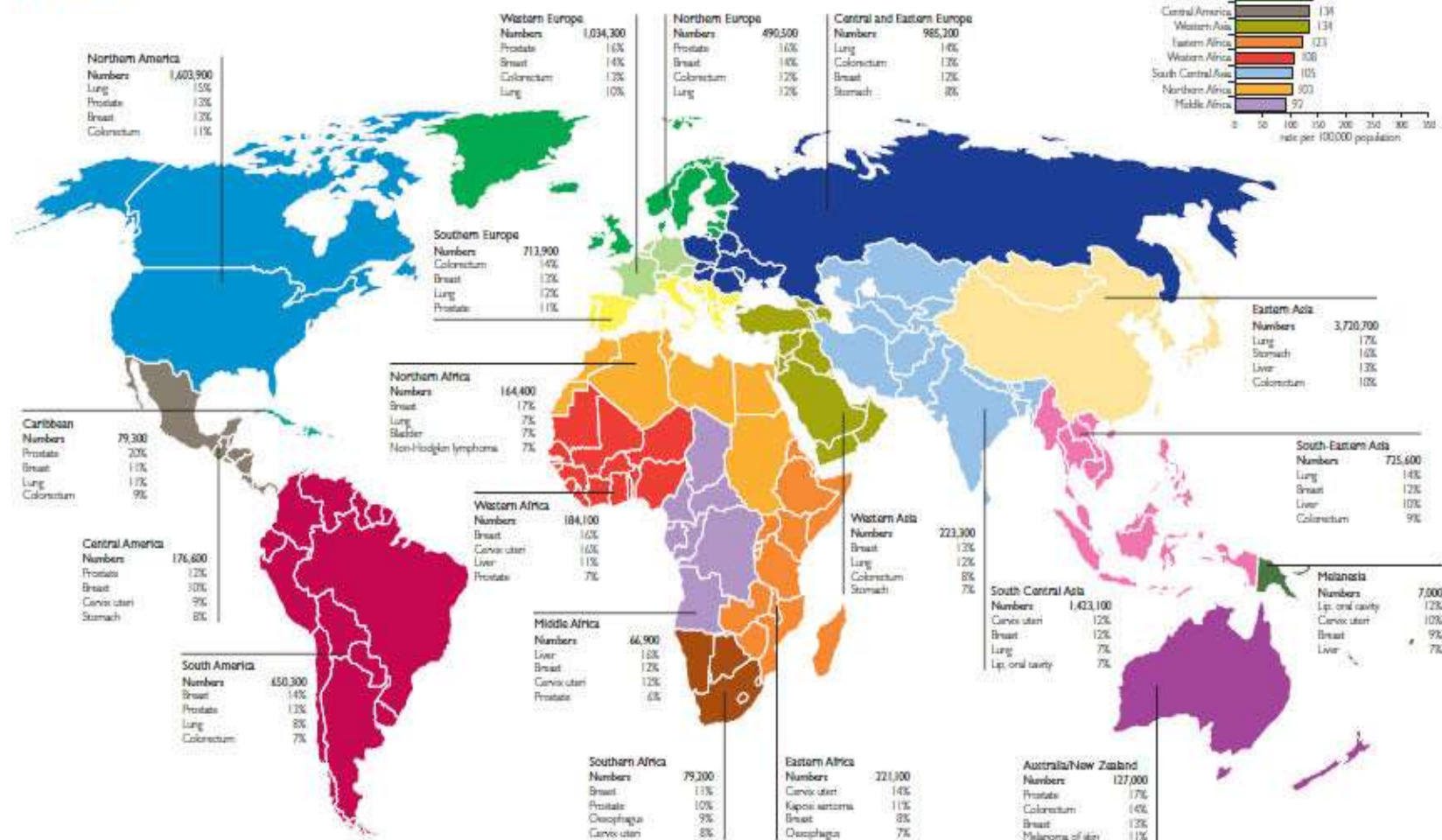
www.personalizedmedicine.com

„ the right treatment
for the right person
at the right time”



Cancer Incidence Worldwide

Breakdown of the estimated 12.7 million new cases, age standardised incidence rates and the most commonly diagnosed cancers by the different regions of the world, 2008.



Source: GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC 2010. <http://www.globocon.org>

© Cancer Research UK. Reproduced by permission of the publisher.

A rák okozta várható halálosetek száma 2030-ban: 13 millió !!!

2012-ben világviszonylatban:

14.1 millió rák diagnózis,

8.2 millió rák okozta haláleset

32.6 millió az elmúlt öt év során rákkal diagnosztizált még élő ember

Összességében magasabb rák előfordulási gyakorisága férfiakban mint nőkben:

205 ill. 165 per 100,000

De az előfordulási gyakoriságban (férfiak) ötszörös különbség van a világ különböző részeit tekintve:

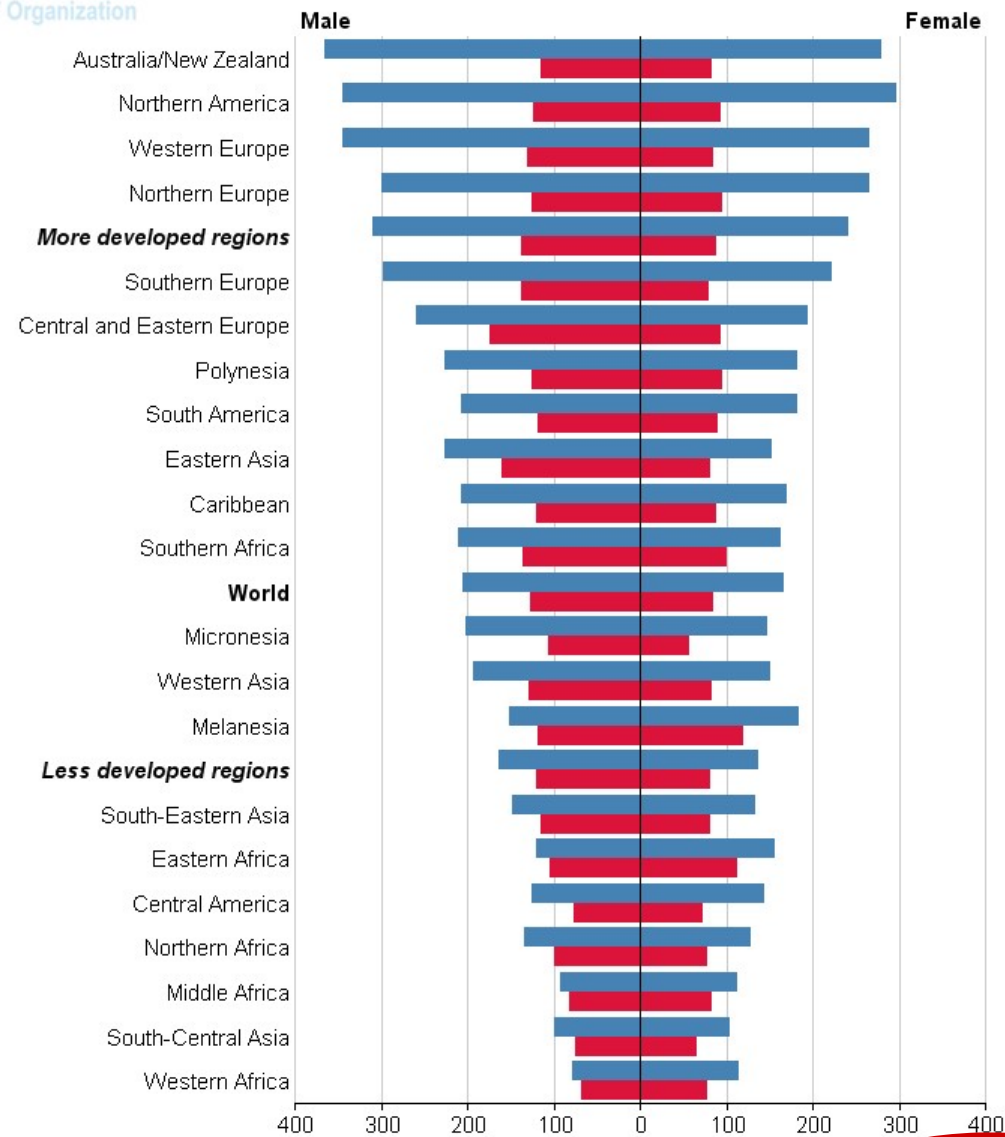
79/100,000 Nyugat-Afrikában

365/100,000 Ausztráliában

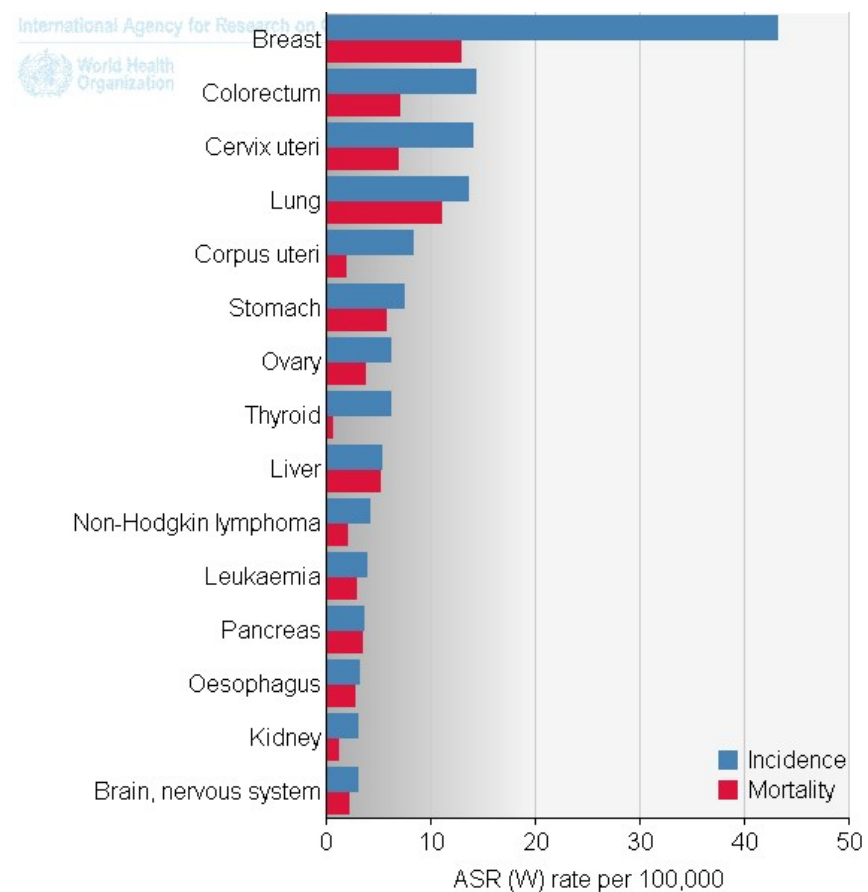
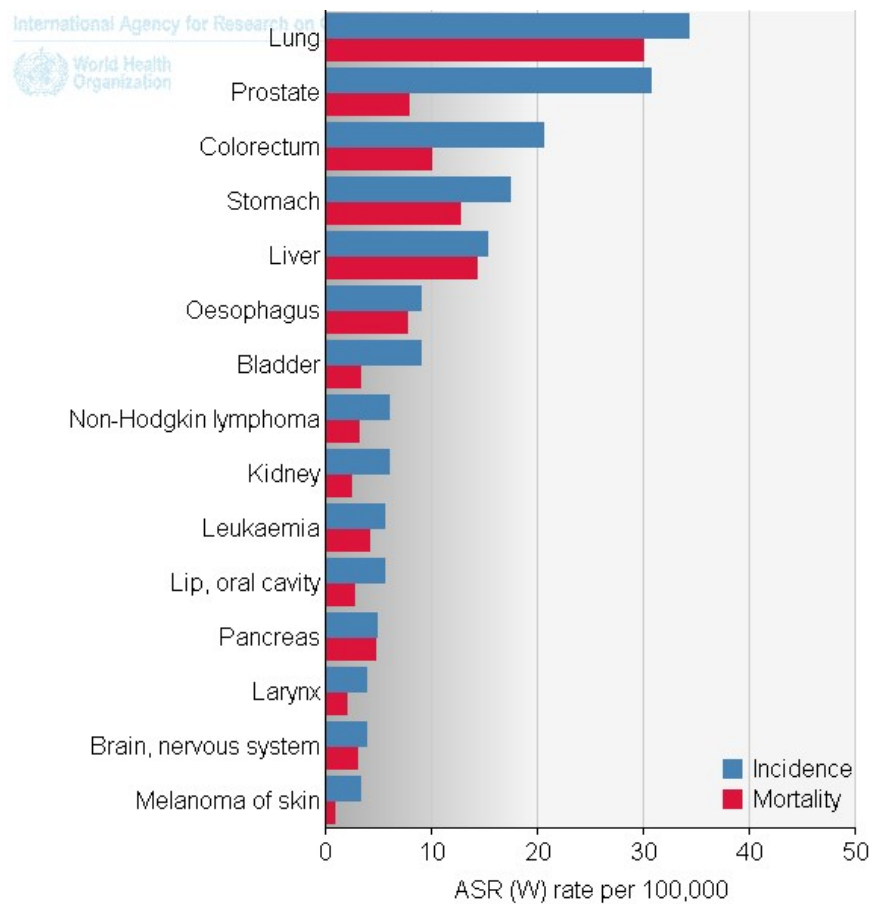
A halálozási adatok férfiak tekintetében legmagasabbak Közép és Kelet-Európában:

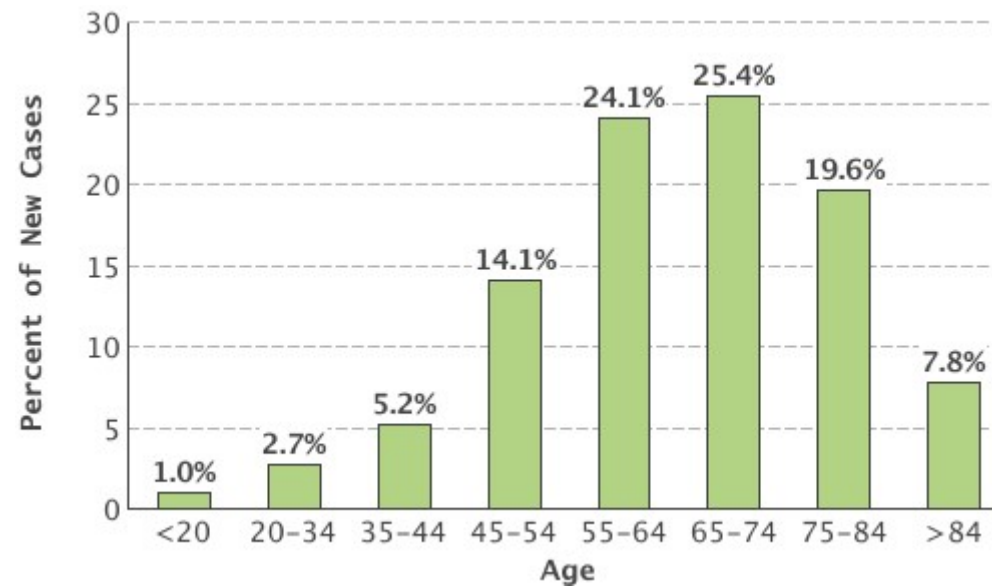
173/1000000

Diagnosztizált és halálesetek (world per 100,000)



Incidencia és mortalitás egyes rák típusonként (2012, világ adatok):



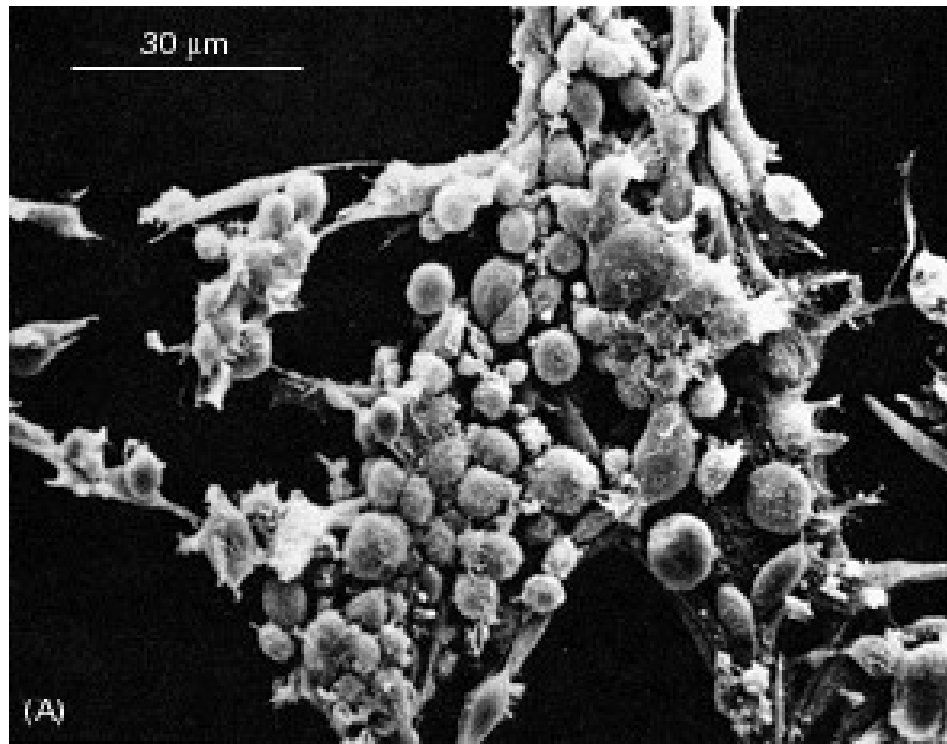


A rákkal diagnosztizált páciensek kor szerinti eloszlása
Középérték: 66 év (USA)

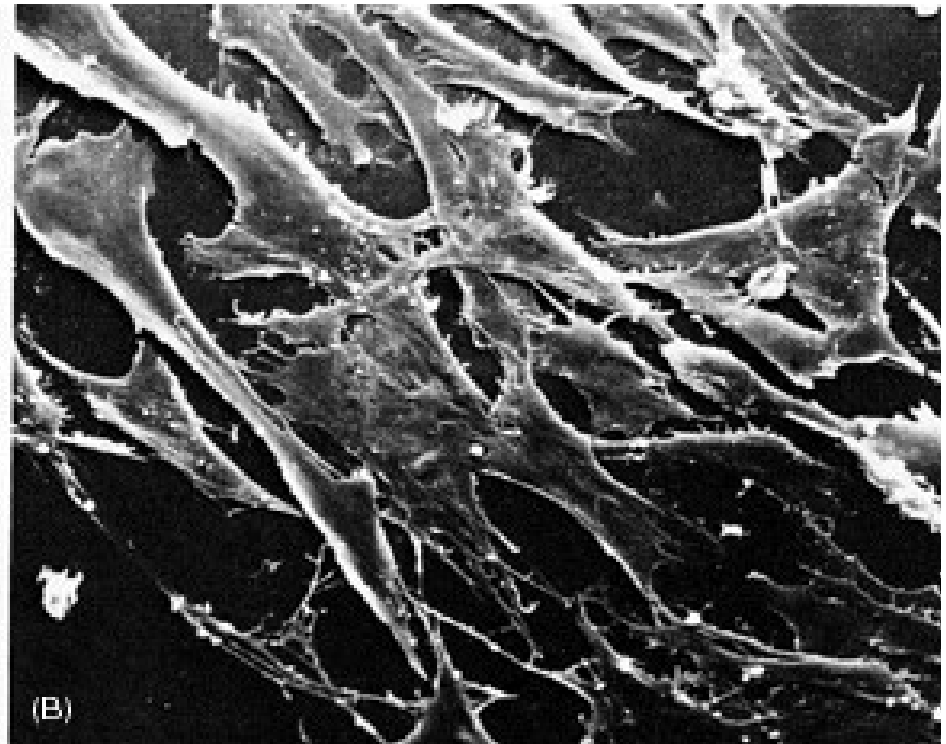
A rák diagnózis valószínűsége a korral nő.

Fejlett országokban, ahol a várható élettartam magas, az emberek 40%-ban élettartamuk során rákot fognak diagnosztizálni! Ezekben az országokban a rákkal diagnosztizáltaknak kb. 40% hal meg a rák miatt.

Rákos sejtek



Normális sejtek



Transzformált sejtek jellemzői:

Megváltozott morfológia (lekerekedett alak, kevés nyúlvány, ...)

A szaporodás kontakt gátlásának megszűnése

Növekedési képesség letapadás nélkül is

Korlátlan számú osztódási képesség

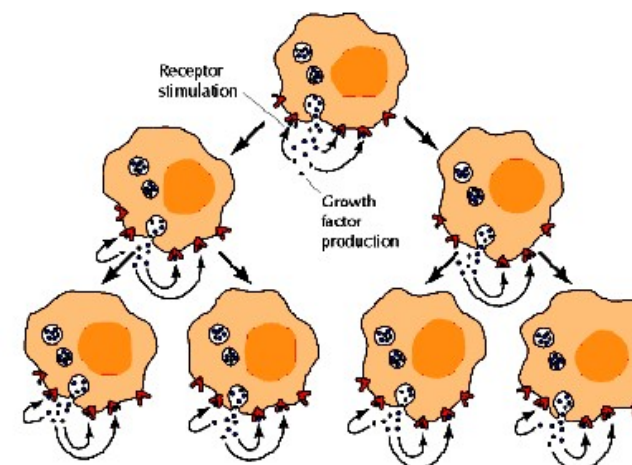
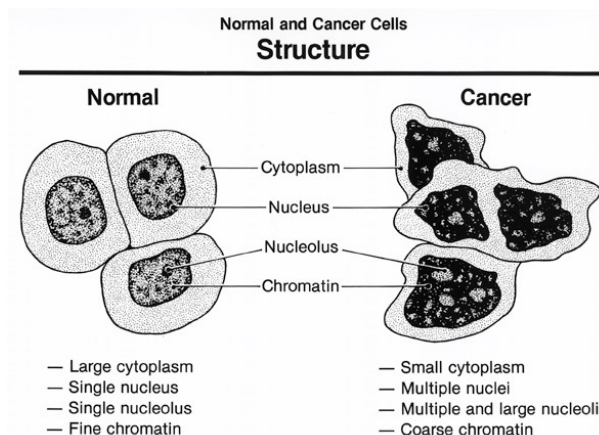
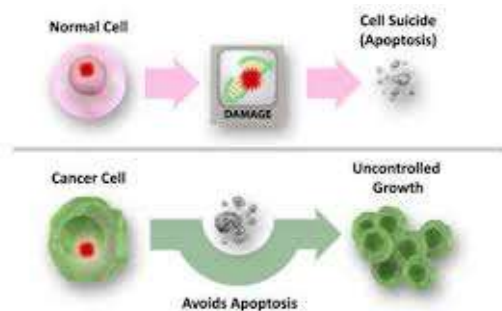
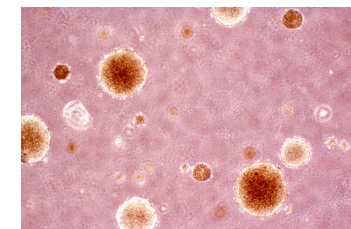
Csökkent igény növekedési hormonokra és az osztódás folytatása a hormon megvonása után is

Magas sejtsűrűség elérése

Megnövekedett glükóz felvétel és megváltozott glükóz hasznosítás

Apoptozist (programozott sejthalál) elkerülési képessége

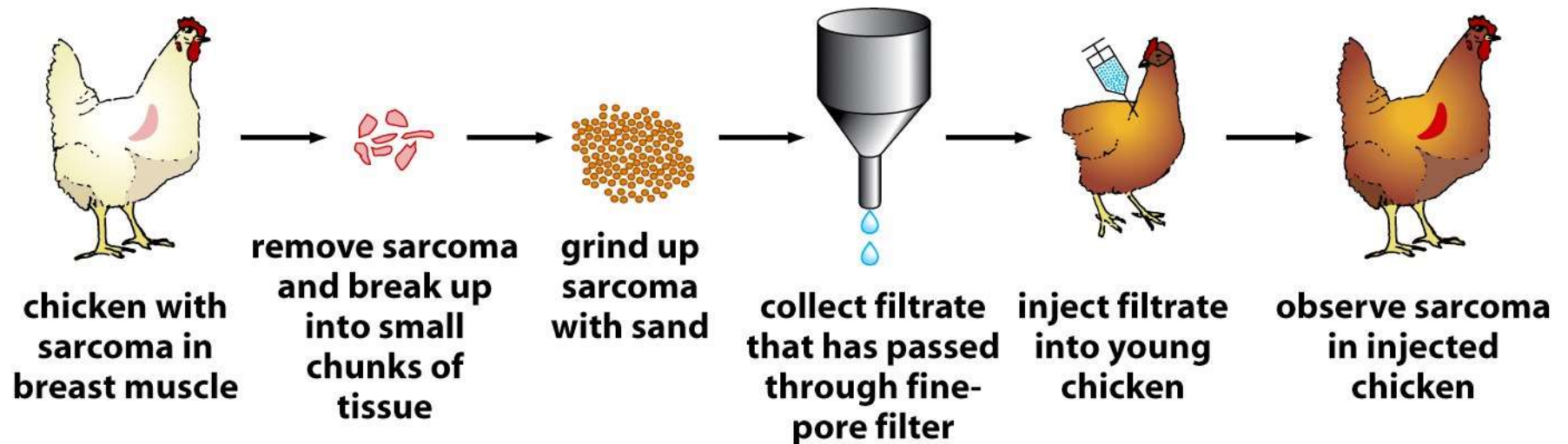
Daganatok kialakításának képessége immun funkciókban hiányos egerekben



Peyton Rous felfedezése 1911:

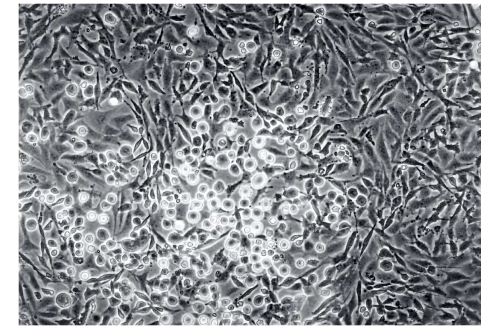
Csirke mell izomban kialakult daganatból olyan kivonat készíthető, amivel a daganat átvihető, annak ellenére, hogy a használt szűrő a legkisebb baktériumokat is visszatartja. (daganatot okozó vírus ?)

RSV – Rous sarcoma vírus

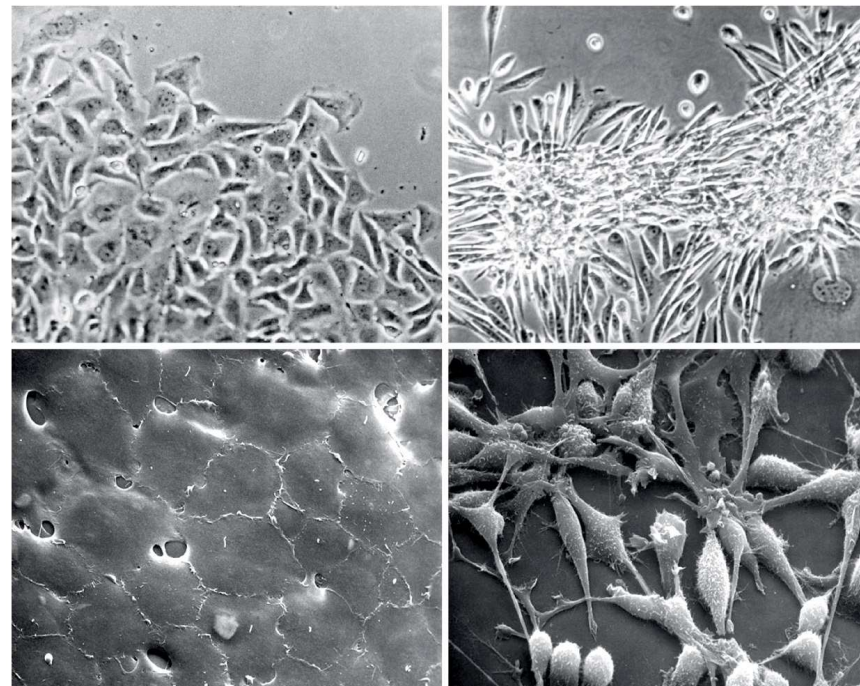
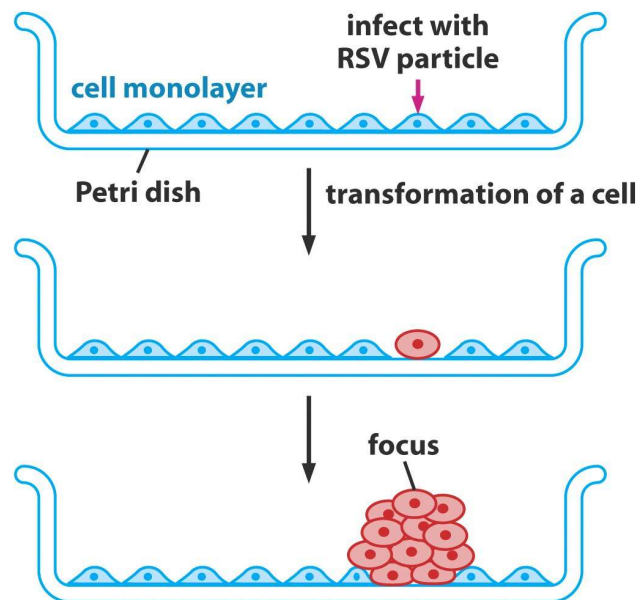




Howard Temin
Retrovírus titrálás
Reverz transzkriptáz
DNS provírus teória
1975 Nobel díj
(David Baltimore-ral)



A retrovírusokkal végzett vizsgálatok feltételeinek megteremtése:
Fenotípus és genotípus variánsok (mutánsok) előállítása:
Transzformáció és fókusz képződés, transzformáció és replikáció
defektív ts mutánsok és deléciós mutánsok izolálása
Sejtkultúra, fáziskontraszt és scanning EM



Melyek azok a gének, amelyek megváltozott működése rákot okoz ?

Honnan származnak ?

Van-e és ha igen, akkor mi normális állapotban a funkciójuk ?

Mi okozza megváltozott működésüket ?

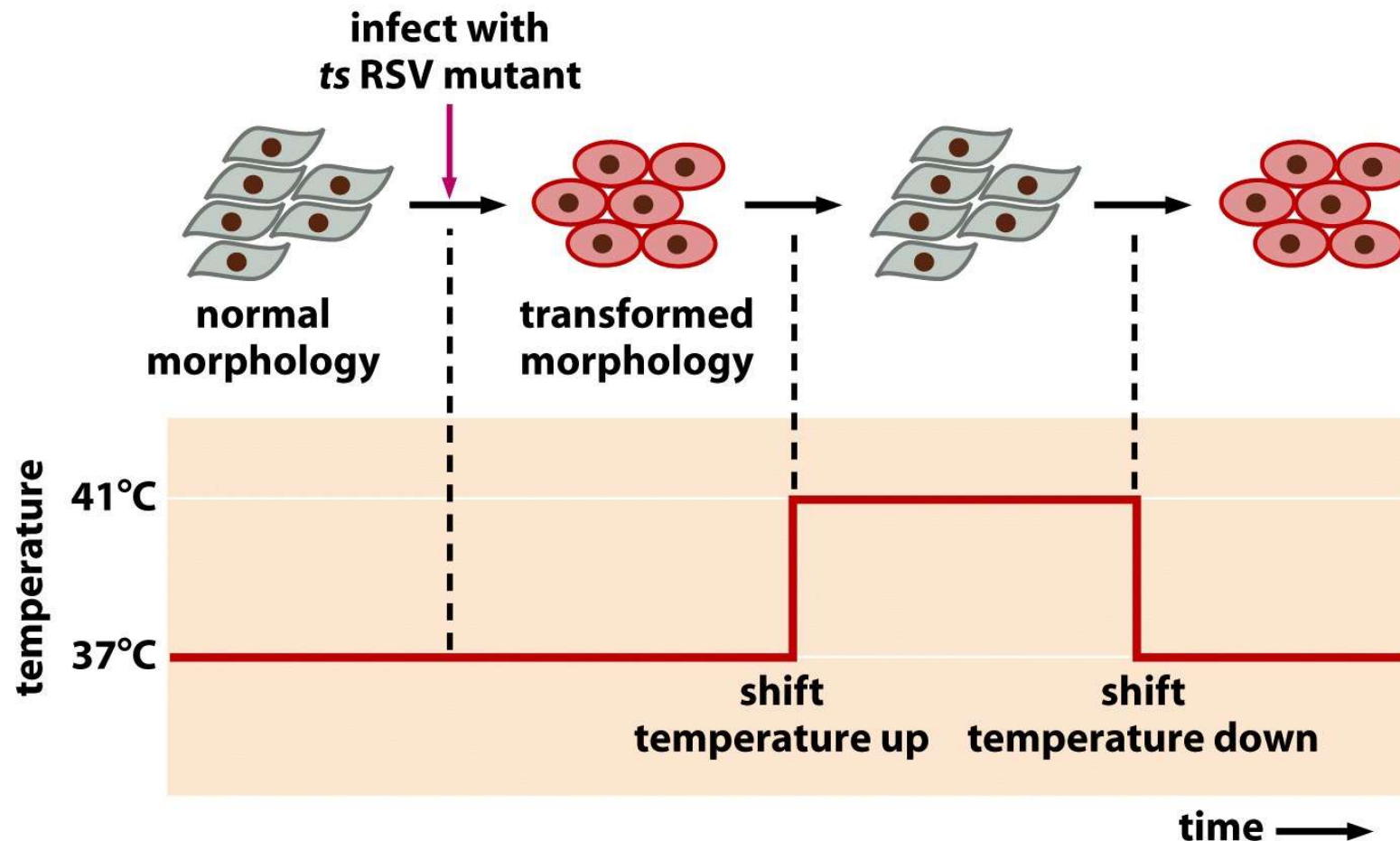
Miből áll a megváltozott működésük ?

RSV ts vírus transzformáló képességének vizsgálata:

Következtetések:

a, A vírus jelen van a transzformált sejtekben

B, Valamilyen a vírus által biztosított funkció (gén) folyamatos működése kell a transzformált fenotípus kialakulásához és fenntartásához



Onkogének és proto-onkogén:

RSV: Raus sarcoma virus –

csirkékben daganatot okozó RNS-tartalmú vírus (retrovírus)

A vírus genom csak kevés gént tartalmaz és van olyan mutáns, amelyben egy 1500 bp-nyi delécia megszüntette a daganat képzési képességet (transformation defective virus).

Kísérlet:

DNS izolálás vad-típusú vírusból

Radioaktív másolat készítés

Hibridizáció mutáns vírus DNS-hez.

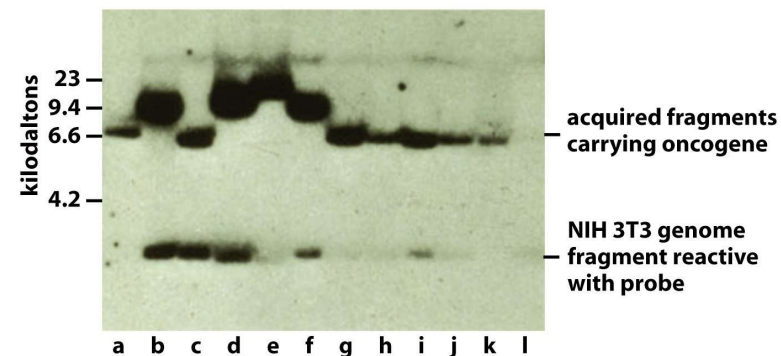
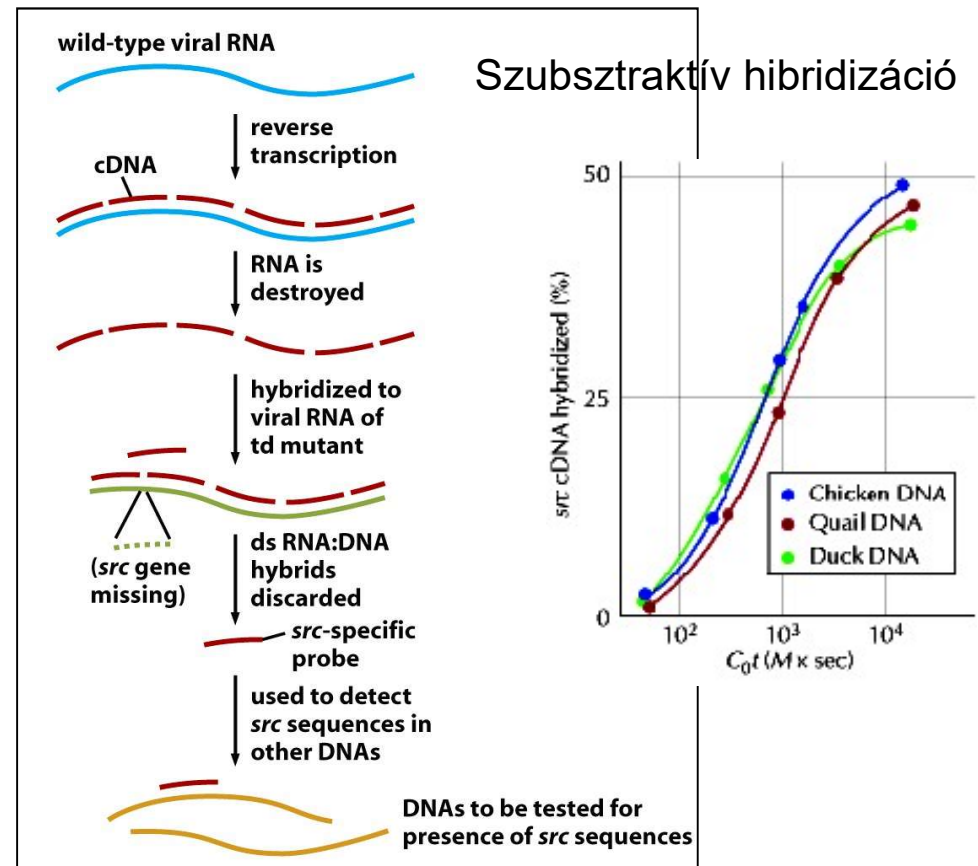
A nem hibridizáló radioaktív DNS izolálása és hibridizációja madár DNS-ekhez.

Eredmény:

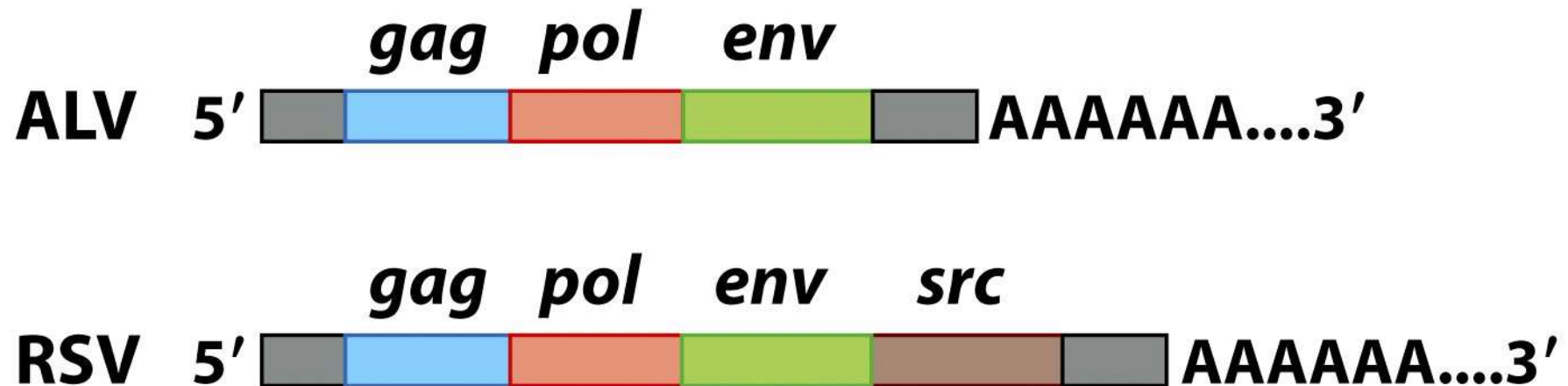
A különböző madár DNS-ek is tartalmaznak transzformációt okozó DNS-sel rokon szekvenciát.

Sőt különböző humán daganatok sejtjeiben is megvan a rokon szekvencia.

A humán sejtek transzformációját okozó DNS darabokkal rokon DNS megtalálható a normál sejtekben is !!!



Az RSV genom nagyon hasonlít az ALV genomhoz (Avian Leukosis Virus) , de ahhoz képest egy extra szekvencia részletet is tartalmaz ez a Src („szark”) (Az ALV csak ritkán okoz daganatot, az RSV nagy gyakorisággal)



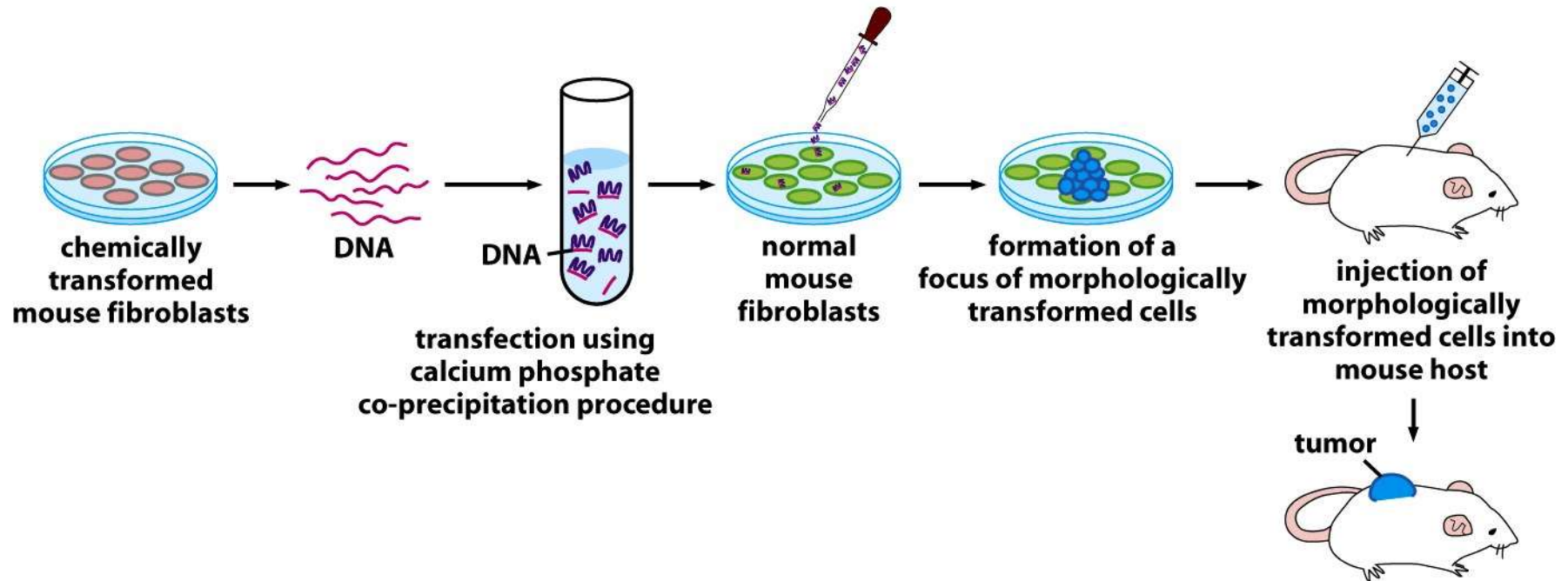
A src gén egy onkogén (onc):

- Onkogén a rák kialakulásában szerepet játszó gén.
- A normális sejtben előforduló proto-onkogén, olyan változata, ami a rákos sejtben hibásan működik (megváltozott a szerkezete, vagy rossz helyen, vagy rossz intenzitással működik)

A proto-onkogén szerepe a normális sejtben a sejt proliferáció elősegítése.

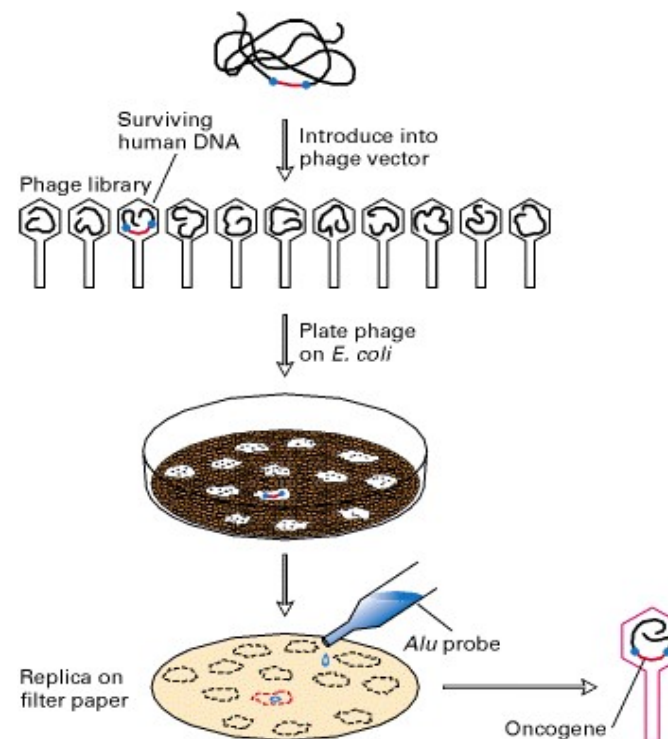
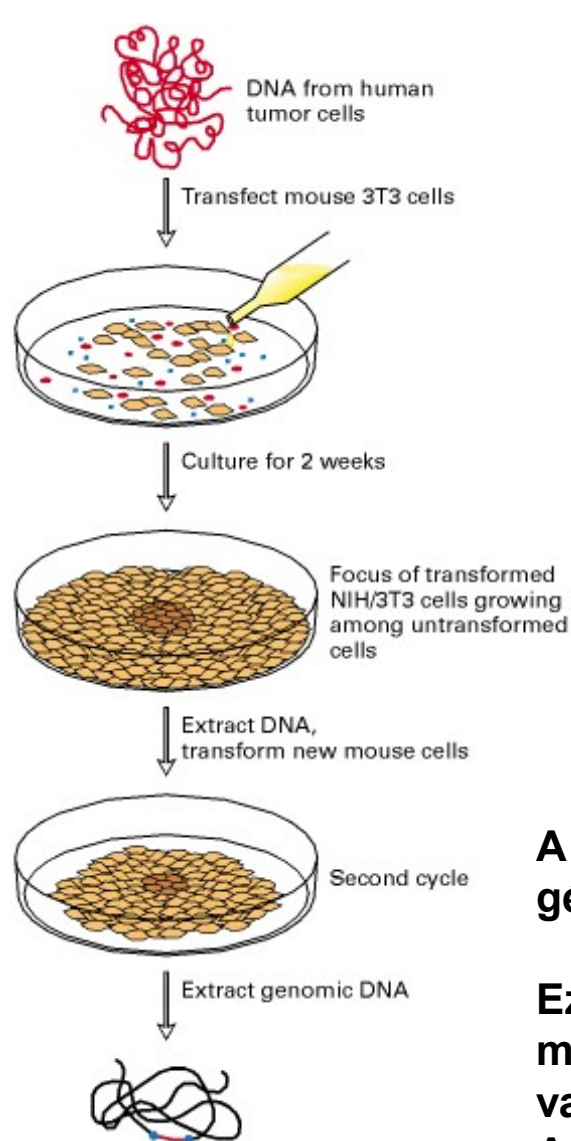
Mivel a src gént egy vírus genomban azonosították, src egy virális onkogén (v-onc)

Daganatsejtekből származó DNS-sel is lehet más sejteket transzformálni és állatokban tumort kialakítani:



Feltételezhetjük tehát, hogy ezekben is van(nak) onkogének, és akkor azokat is lehet azonosítani és izolálni.

A transzformációt okozó gének izolálhatók rákos sejtekből:



A rákos sejtekben azonosított és izolált tumort okozó gének a celluláris eredetű onkogének (c-onc).

**Ezekre is jellemző, hogy a normális sejtekben is megtalálható gének (proto-onkogének) megváltozott, vagy megváltozottan működő formái.
A normális sejtekben a proto-onkogének elősegítik a sejt osztódását.**

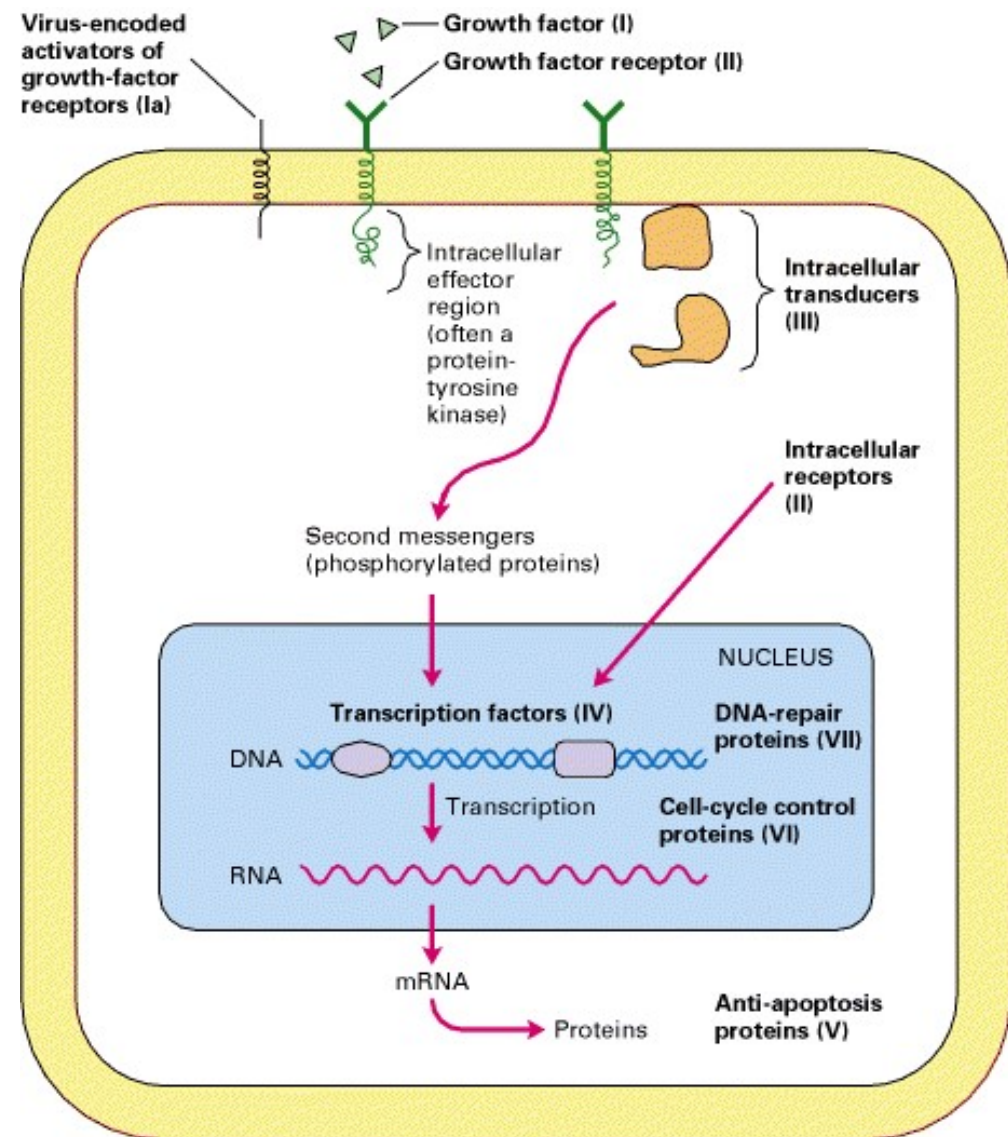
Az onkogének olyan génekből jönnek létre, amelyek termékei vagy

- (I) a sejt proliferációt elősegítő jel molekulák,**
- (II) a jelzéseket érzékelő receptorok,**
- (III) a jelzések közvetítésében szerepet játszó jelátvivők**
- (IV) és a jelzések hatására bekövetkező génműködés szabályozás változásokat előidéző fehérjék.**

Az proto-onkogén - onc átalakulás egy funkció nyeréses változás, domináns hatású.

Kérdések:

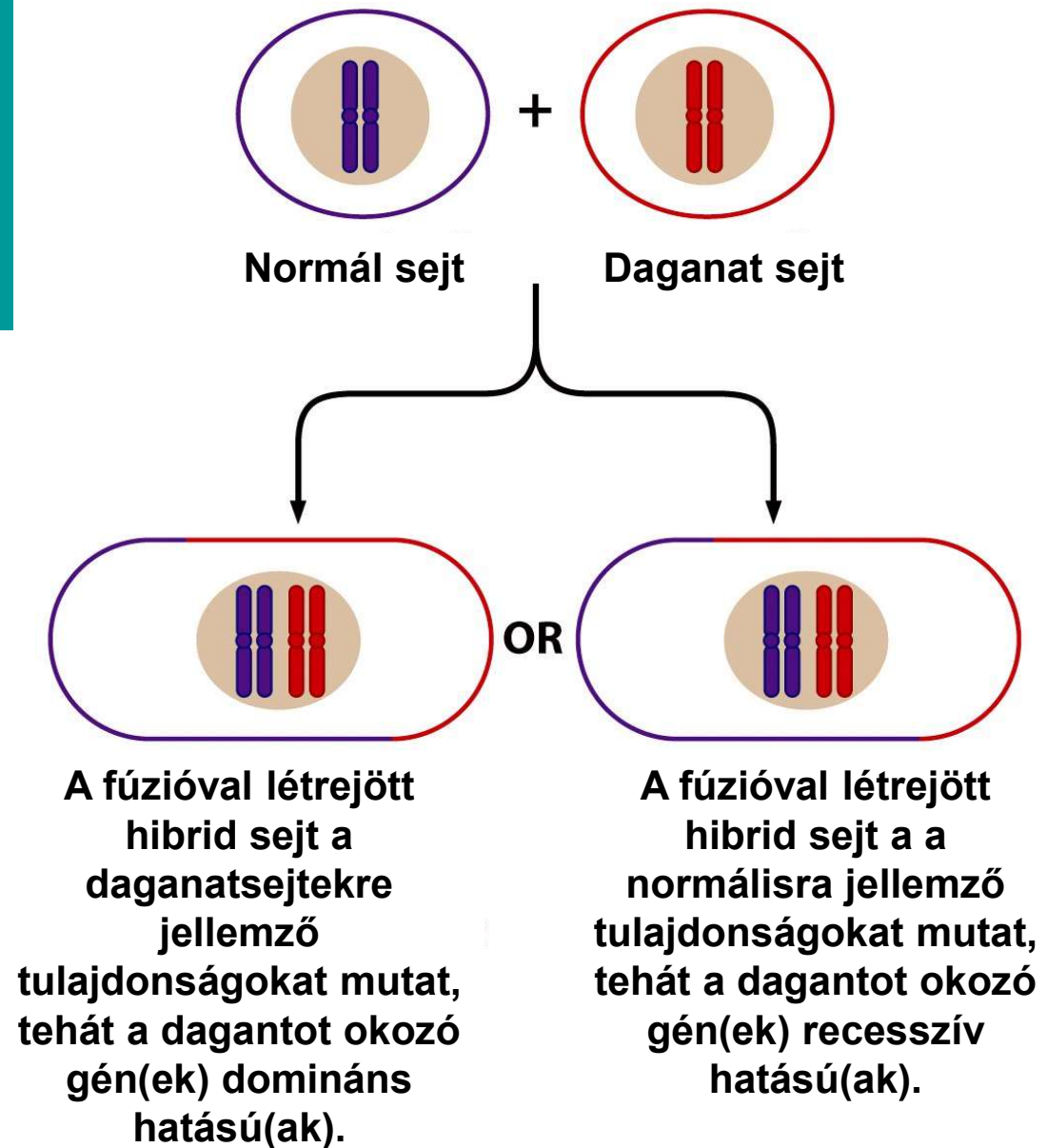
**Minden daganatot proto-onkogén – onkogén átalakulás okoz?
Mi tesz egy proto-onkogént onkogénné?**



Mindegyik gén, ami daganat kialakulásában szerepet játszik domináns hatású?

nem

Az eredmény arra utal, hogy domináns és recesszív hatású gének egyaránt szerepet játszanak daganatok kialakulásában. Az előbbiek az onkogének Az utóbbiak a tumorszupresszorok.



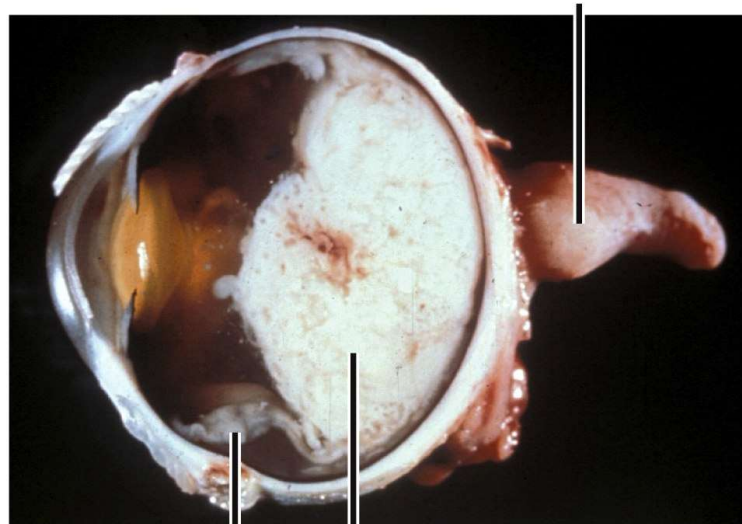
Az első azonosított tumorszupresszor gén: a retinoblasztóma okozója (Rb)

Retina őssejtek daganata.

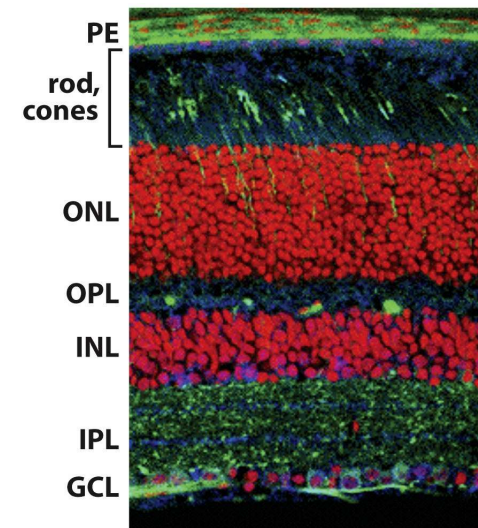
Előfordulhat az egyik vagy mindkét szemben (uni- vagy bilaterálisan), gyerekekben 6-8 éves korig, 1:20 000 gyakorisággal.

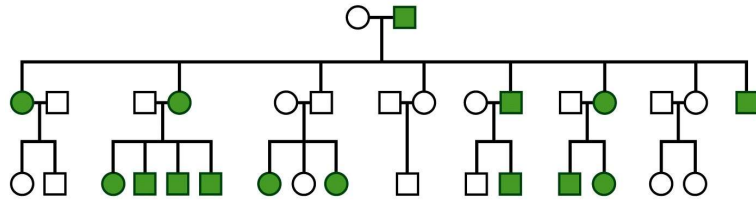


**thickening of optic nerve
due to extension of tumor**

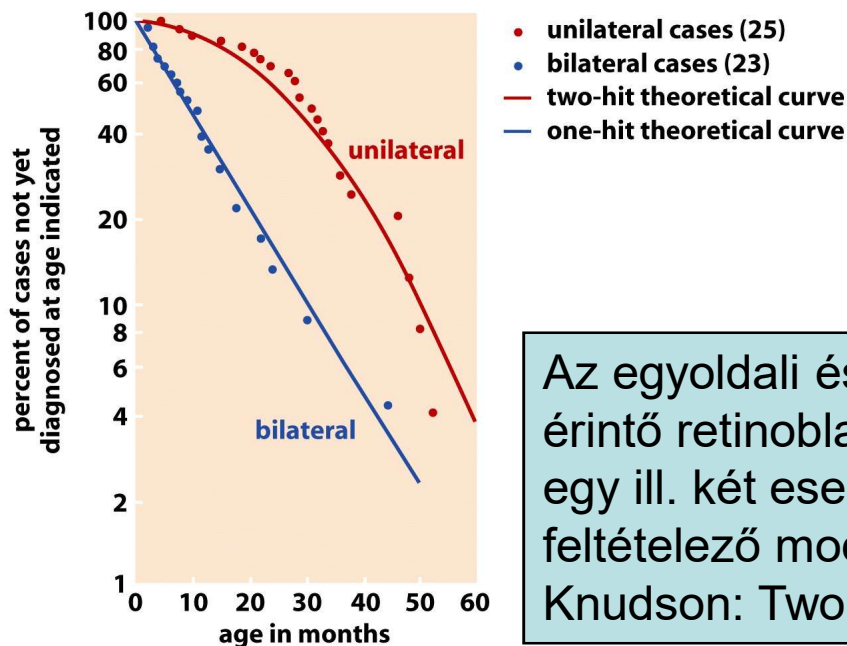


**displaced
normal
retina**



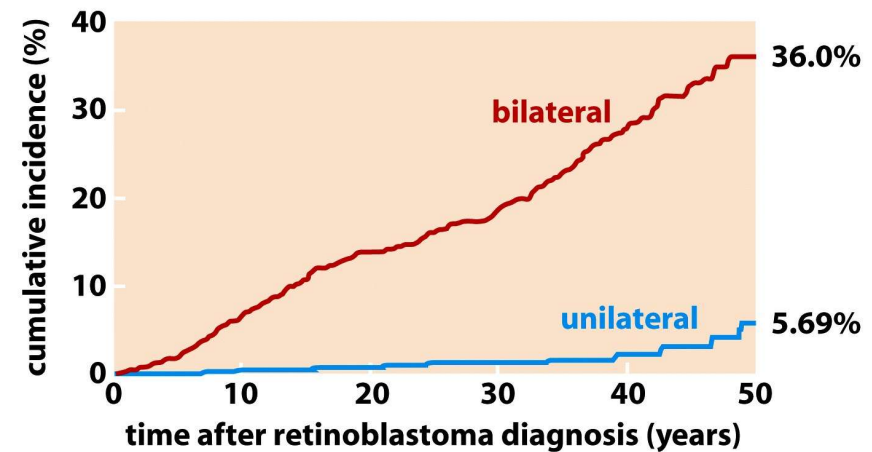


Vannak családok, amelyekben a retinoblasztóma gyakori. Ezekben rendszerint mindkét szemben daganat van és a daganatok multifokálisak, azaz több pontból indulnak.



Az egyoldali és mindkét szemet érintő retinoblasztóma megjelenése egy ill. két esemény bekövetkezését feltételező modellel írható le: Knudson: Two hit hipotézis.

non-retinal tumors of retinoblastoma patients



Az olyan egyénekben, akiknek a családjában halmozottan előfordul retinoblasztóma sokkal gyakrabban diagnosztizálnak más daganatot is az életkor későbbi szakaszában.

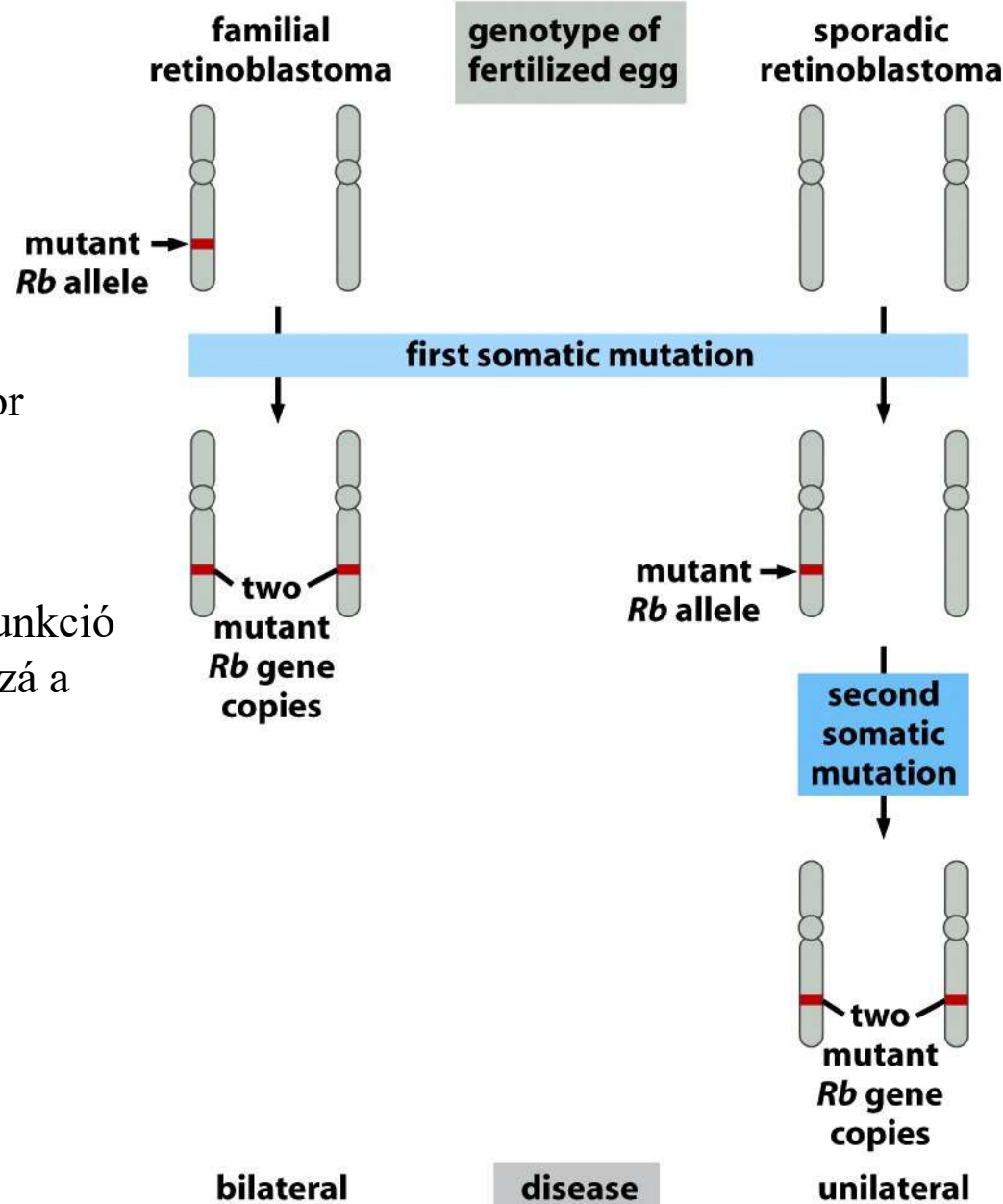
A retinoblasztóma
sporadikus és
öröklődő
formájának
előfordulásának
oka a genetikai
hátter:

Az Rb gén ép formája a tumor
kialakulása ellen hat; egy
tumorsuppresszor.
Számos hasonló hatású gént
azonosítottak. Ezek mind a funkció
elvesztése miatt járulnak hozzá a
daganatok kialakulásához,
recesszív hatásúak.

Kérdések:

**Mi a tumorsuppresszor
gének szerepe a normális
sejtekben?**

**Hogyan jöhet létre mind a
két allél funkció
vesztése?**



Az onkogének olyan génekből jönnek létre,
amelyek termékei

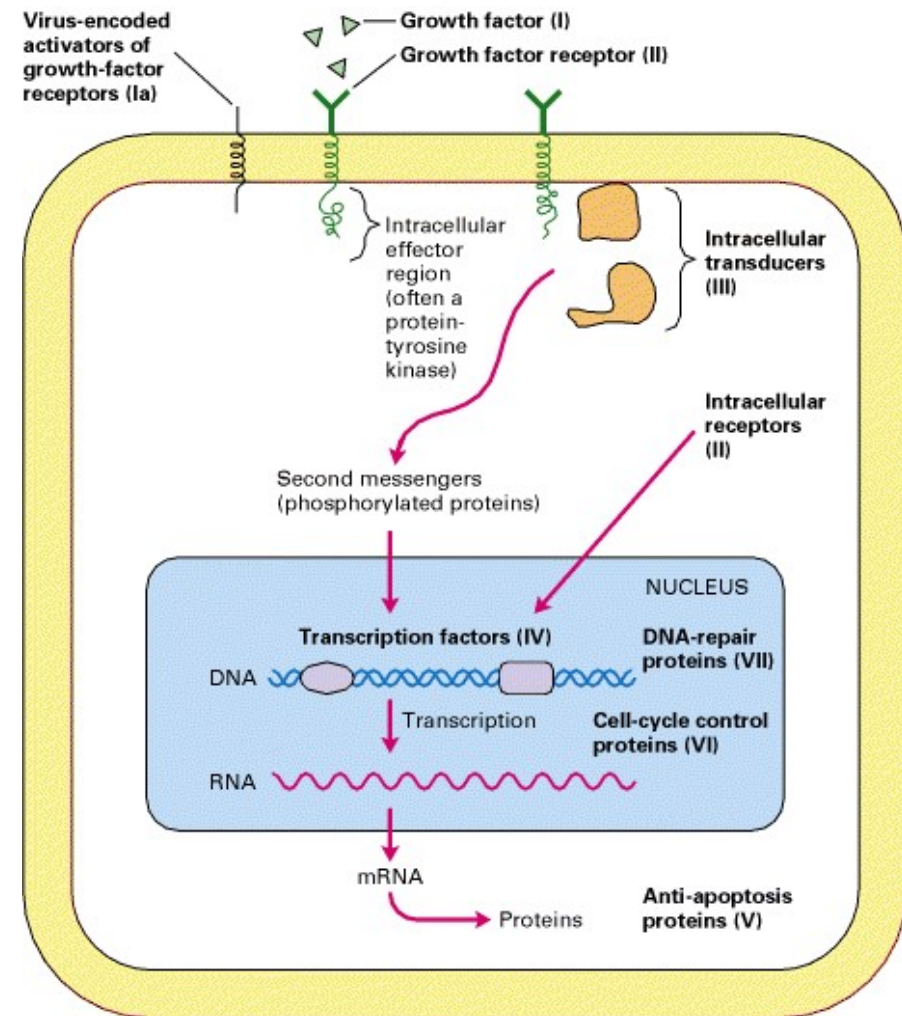
- (I) a sejt proliferációt elősegítő jel
molekulák,
- (II) a jelzéseket érzékelő receptorok,
- (III) a jelzések közvetítésében szerepet játszó
jelátvivők
- (IV) és a jelzések hatására bekövetkező
génműködés szabályozás változásokat
előidéző fehérjék.

**A tumorszupresszor gének termékei
olyan fehérjék, amelyek**

- (V) a programozott sejthalált
szabályozzák,**
- (VI) lassítják vagy megállítják a
sejtciklus előrehaladását,**
- (VI) a genom sérüléseinek javításában
vesznek részt.**

Kérdések:

**Hogyan veszítheti el gén a
tumorszupresszor hatását
(mit csinál és miért nem
csinálja azt a daganatsejtben
amit a normális sejtben)?**



Onkogén:

- Egy proto-onkogén - a sejt osztódásának elősegítésében szerepet játszó gén - mutáns, vagy másként megváltozott működésű változata
- Képes nem-transzformált sejteket transzformálni
- Képes állatokban rákot okozni
- Konstitutívan aktív
- Magas szinten fejeződik ki
- Domináns a proto-onkogénnel szemben

Tumor szupresszor gén:

A sejt osztódását lassító hatású gén

Az elrákosodást, vagy a transzformációt gátolja

A rák fejlődése során inaktiválódik funkcióvesztéses (loss of function) mutációk által

Mutációi általában recesszívek

Mi okozza az onkogén aktivációt, tumorszuppresszor inaktivációt?

Genetikai változások:

- Spontán mutációk
- Környezeti mutagének
 - ionizáló sugárzások
 - kémiai mutagének
- Öröklött mutációk
- Biológiai ágensek, Vírusok

Epigenetikai hatások

Onkogének azonosítása

1. Rákos sejtekből izolálás, azonosítás sejt-transzformáló tulajdonságuk alapján
2. Kromoszóma töréspontok, amplifikációk vizsgálatával
3. Vírusokból izolálás
4. Normál és rákos szövet RNS expressziójának összehasonlítása
 - Microarray
 - SAGE = serial analysis of gene expression
 - RNA seq

Tumorszuppresszor gének azonosítása

1. Ritka öröklődő rák-szindrómában szenvedő családok vizsgálata, kromoszómára térképezés
2. Kromoszómális deléciók vizsgálata
3. Normál és rákos szövet RNS expressziójának összehasonlítása:
 - Microarray
 - SAGE
 - RNA seq

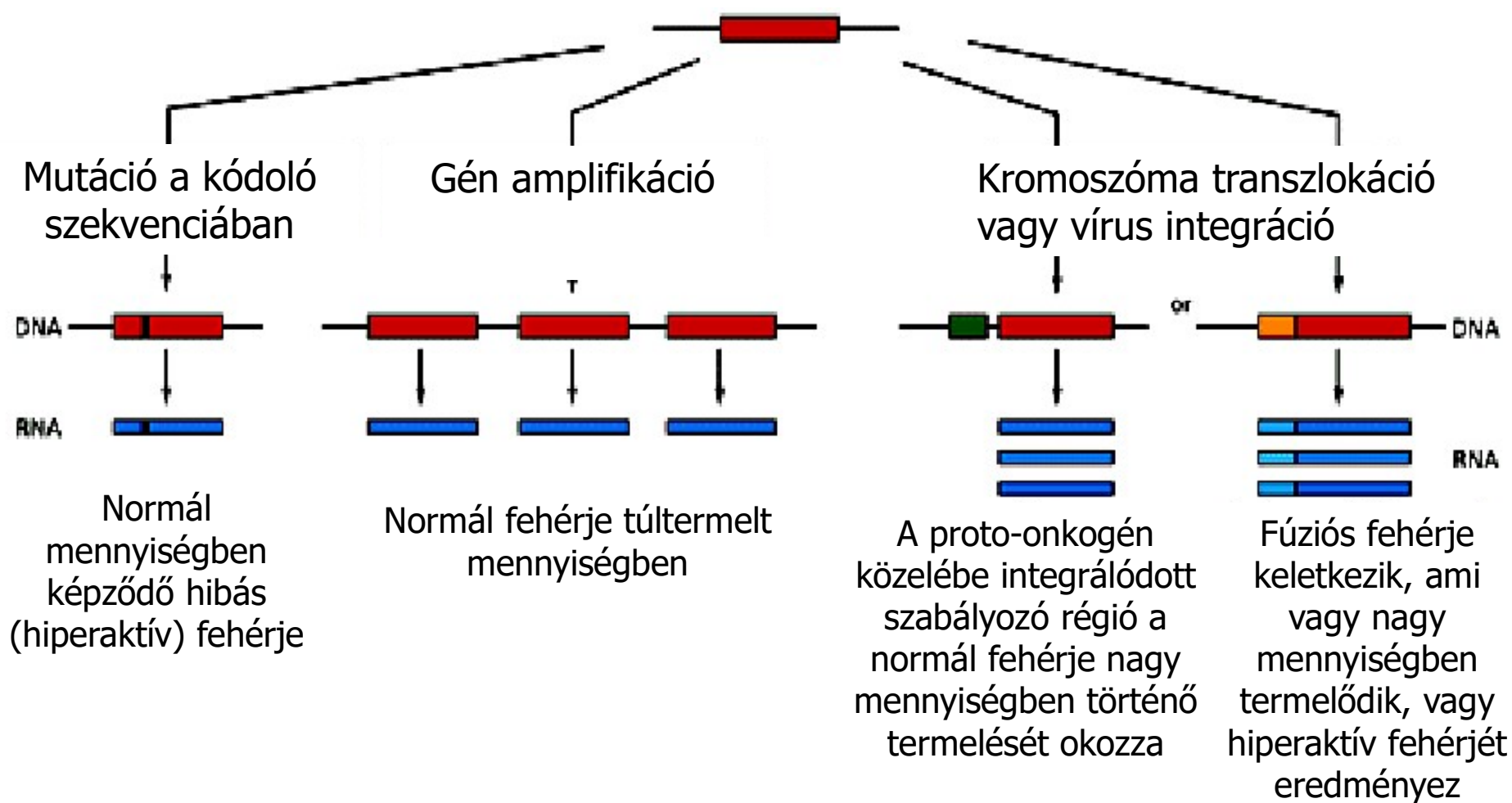
A proto-onkogéneket aktiváló változások típusai

1. Pontmutáció, vagy deléción a génen belül, ami konstitutívan aktív fehérjét eredményez
2. Amplifikáció – egy DNS szegmentum megsokszorozódása
3. Kromoszóma transzlokáció – túltermelés nem megfelelő helyen
4. Kromoszóma transzlokáció – fúziós fehérje konstitutívan aktív
5. Virális aktiváció túltermelődést okoz

Tumor szupresszor gének meghibásodási mechanizmusai:

1. Pontmutáció, vagy génen belüli deléción, ami inaktív fehérjét eredményez
2. Deléción (nagyobb kromoszóma szakaszok vagy DNS darabok elvesztése)
3. Transzkripción repressziója (pl. heterokromatinizáció v. DNS metiláció miatt)

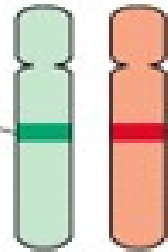
A celluláris proto-onkogének onkogénekké alakulhatnak funkciónyeréses (gain of function) mutációkkal



A vad típusú allél elvesztésének lehetséges mechanizmusai

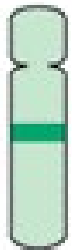
A ts gén egy kópiáját hordozó normális sejt

Inaktiváló mutáció a ts génben az egyik szülői kromoszómán

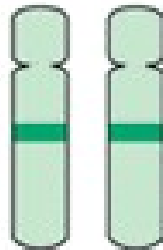


Vad típusú ts gén a másik szülői kromoszómán

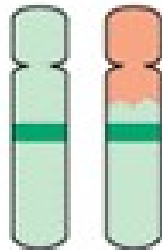
Lehetséges utak a vt allél funkciójának elvesztésére



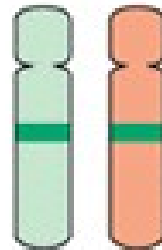
Kromoszóm
a vesztes



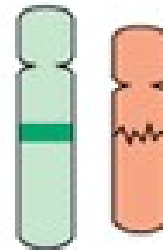
Kromoszóm
a vesztes és
duplikáció



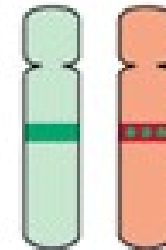
Mitótikus
rekombináció



génkonverzió

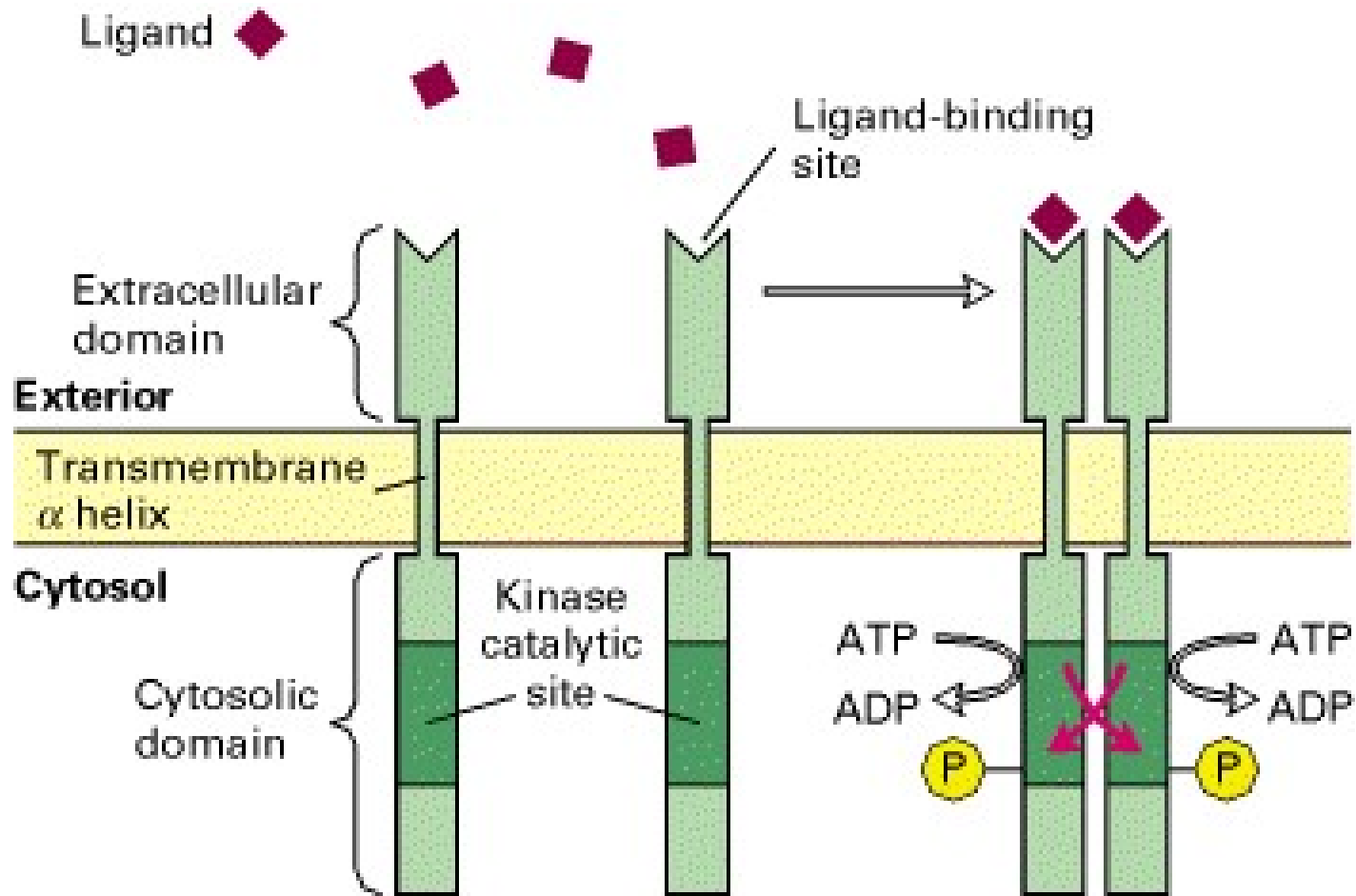


deléció



pontmutáció

növekedési faktor receptorok működése:
ligand kötés, dimerizáció, autofoszforiláció

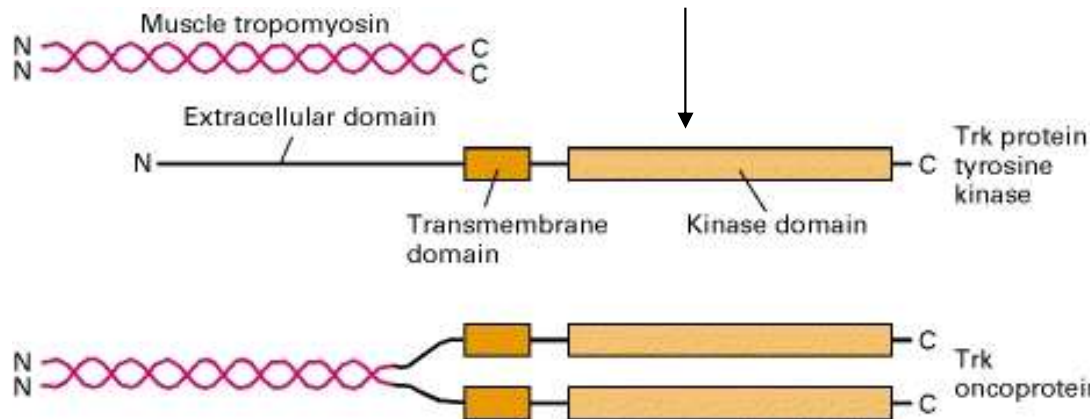


Onkogenikus mutációk a növekedési faktor receptorok szignál transzdukciós útvonalában (receptor tirozin kinázok)

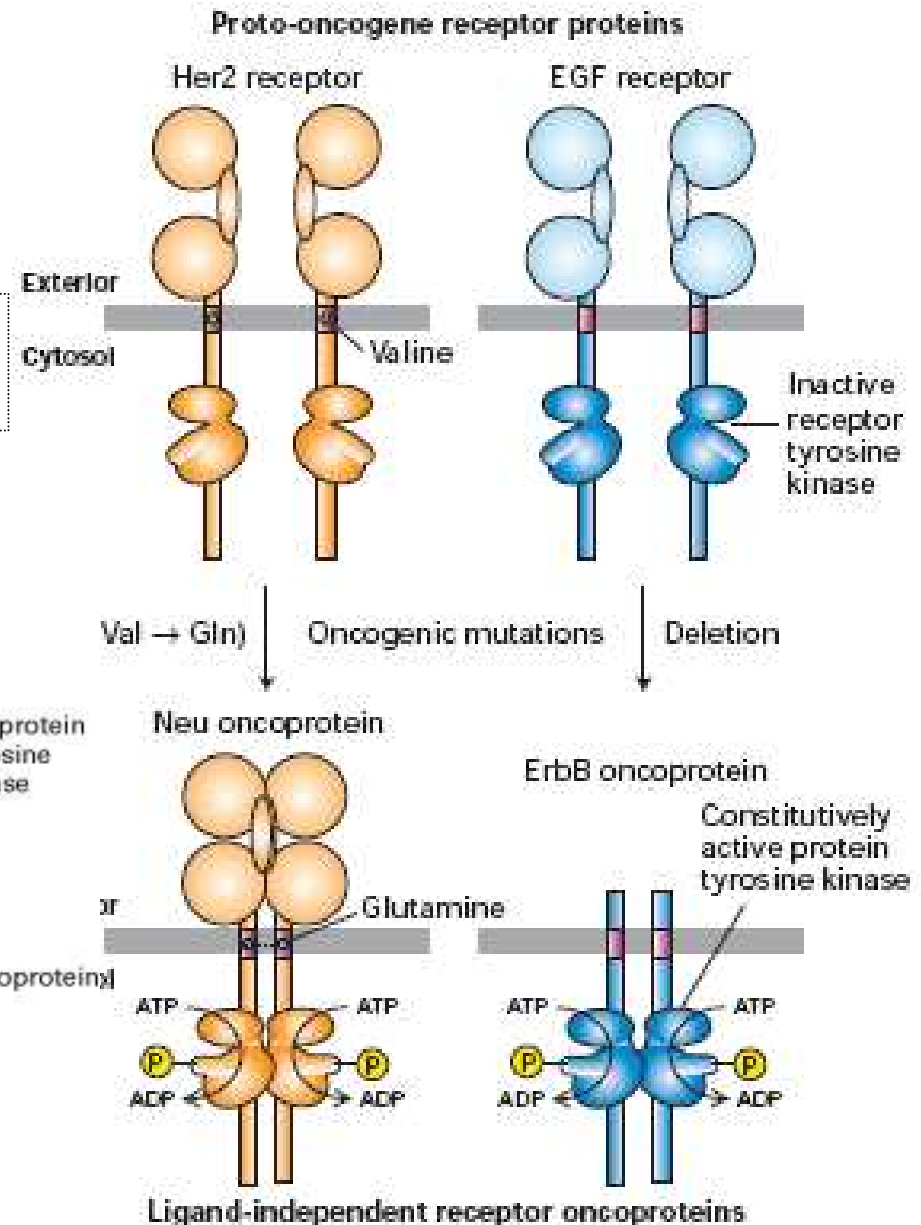
Receptor mutációja
→ konstitutívan aktív receptor

Pontmutáció, deléció
Ligandum nélkül is dimerizálódik a receptor

Kromoszóma transzlokáció
Fúziós fehérje, citoplazmában!



Receptor overexpressziója (Her2, mellrák)



Onkogenikus mutációk a növekedési faktor receptorok szignál transzdukciós útvonalában (receptor tirozin kinázok)

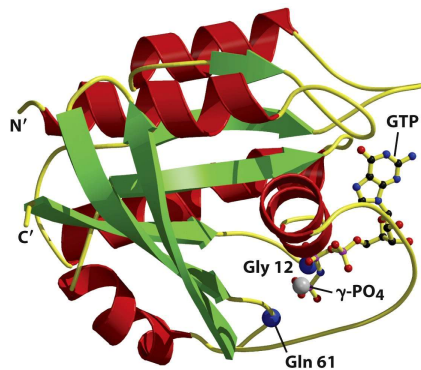
Receptor tirozin kinázon összeszerelődő komplex aktiválja a **Ras** fehérjét.

Monomer GTP-áz (G-fehérje)

Ras aktiváció – proliferáció, differenciáció

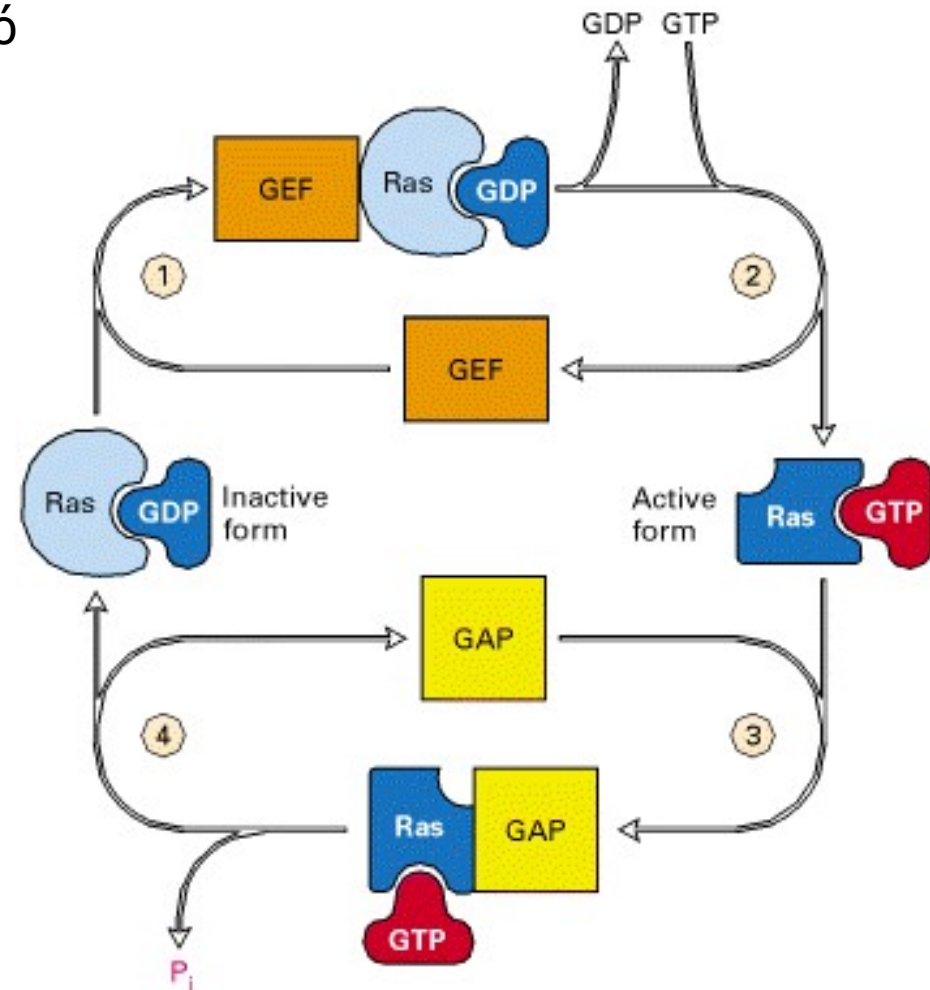
Pontmutáció:

Csökken a Ras GTPáz aktivitása
hiperaktív forma
rákos daganat (30 %)

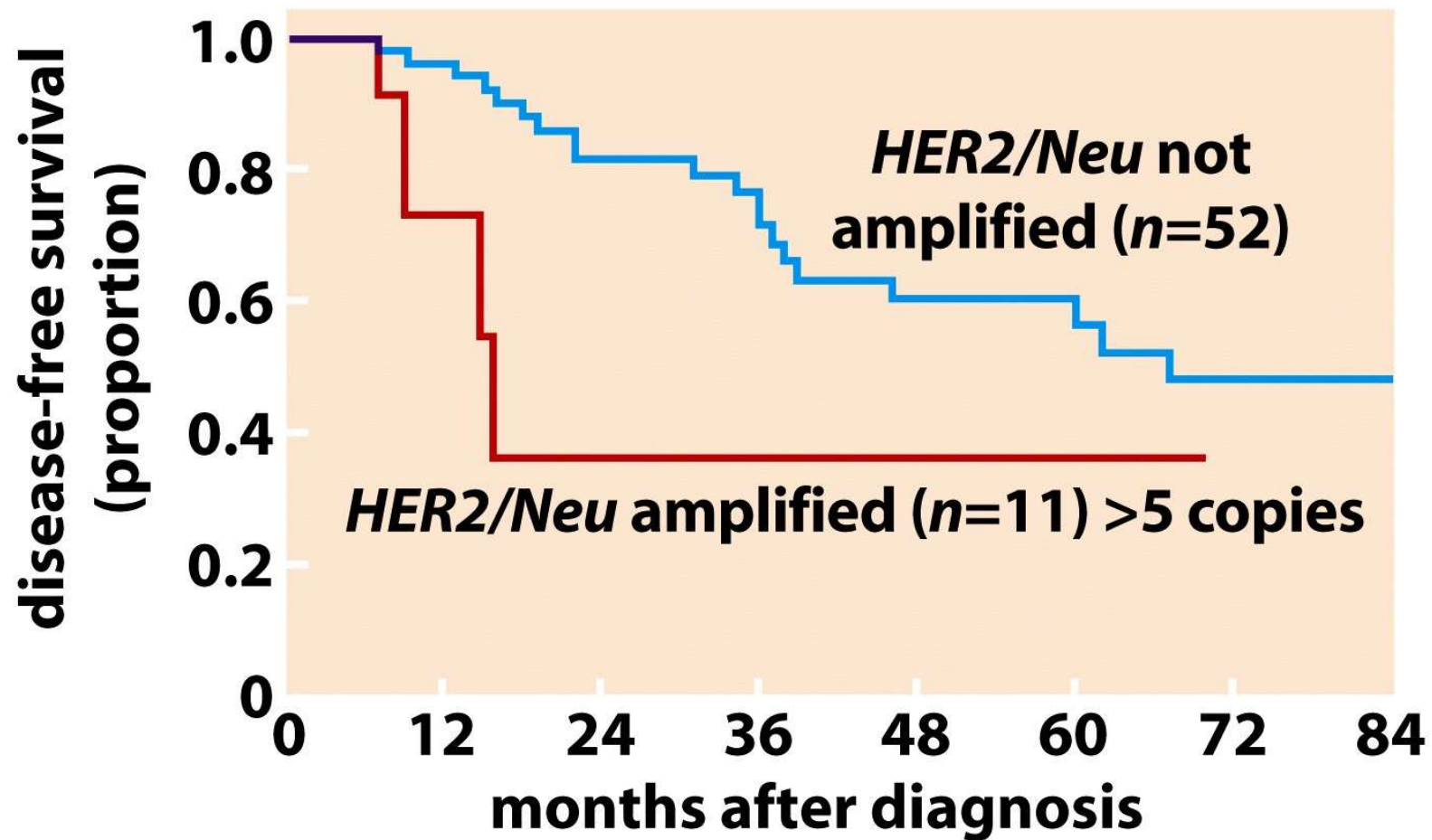


A *ras* mutációk leggyakrabban a 12. vagy a 61. aminosavat érintik.

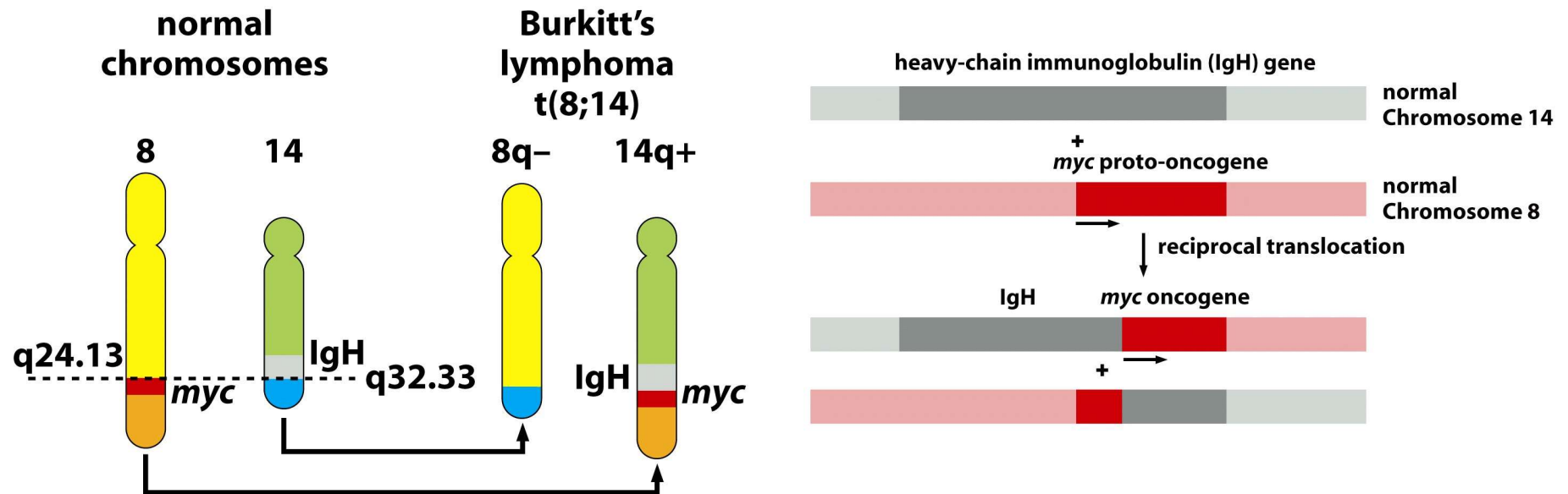
GAP – tumorszupresszor !



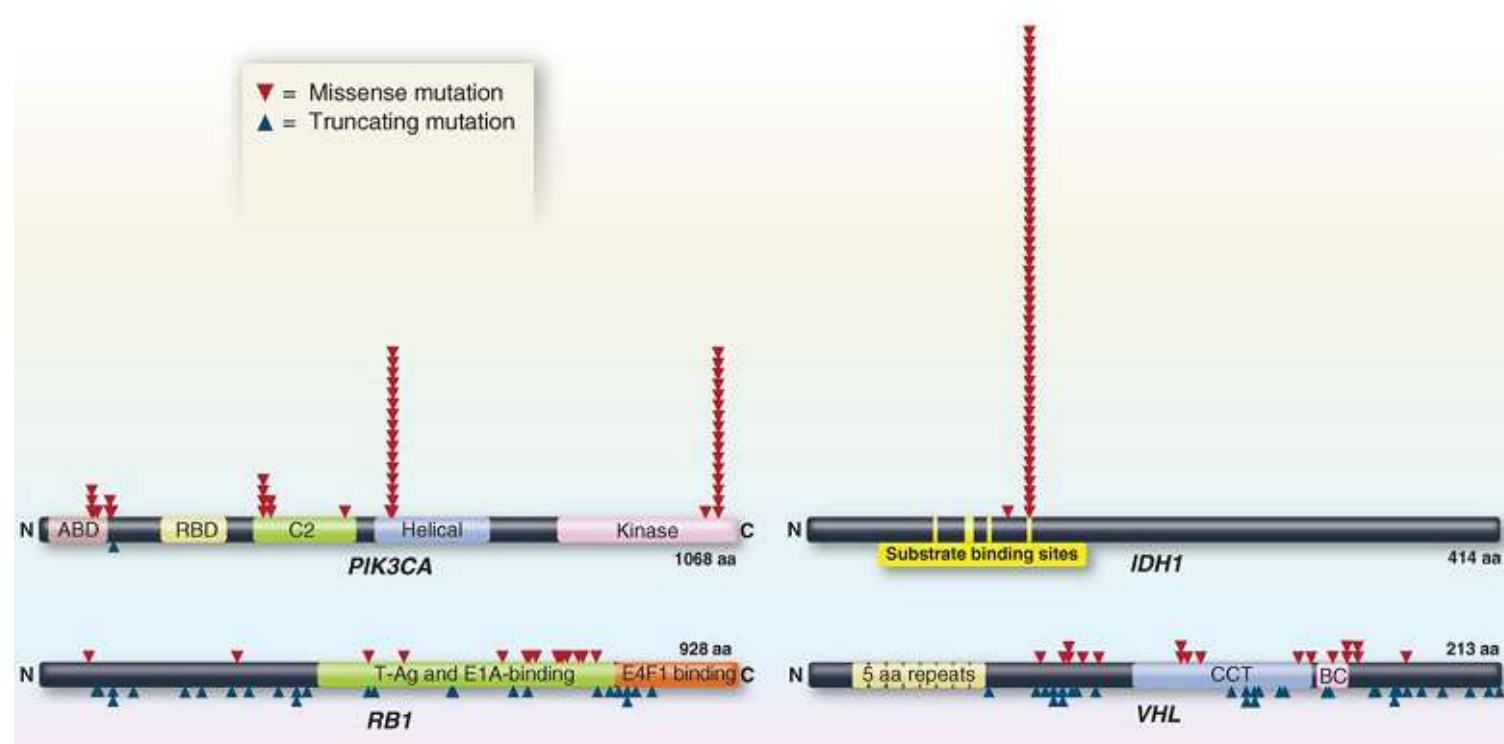
Van amikor a gének számának megváltozása játszik szerepet a daganat kialakulásában



Reciprocal kromoszóma transzlokáció eredményeként a myc protoonkogén (8 kromoszóma) valamelyik immunoglobulin gén (2, 14 vagy 22 kromoszóma) transzkripciósz szabályozása alá kerül



Onkogén vagy tumorszupresszor?



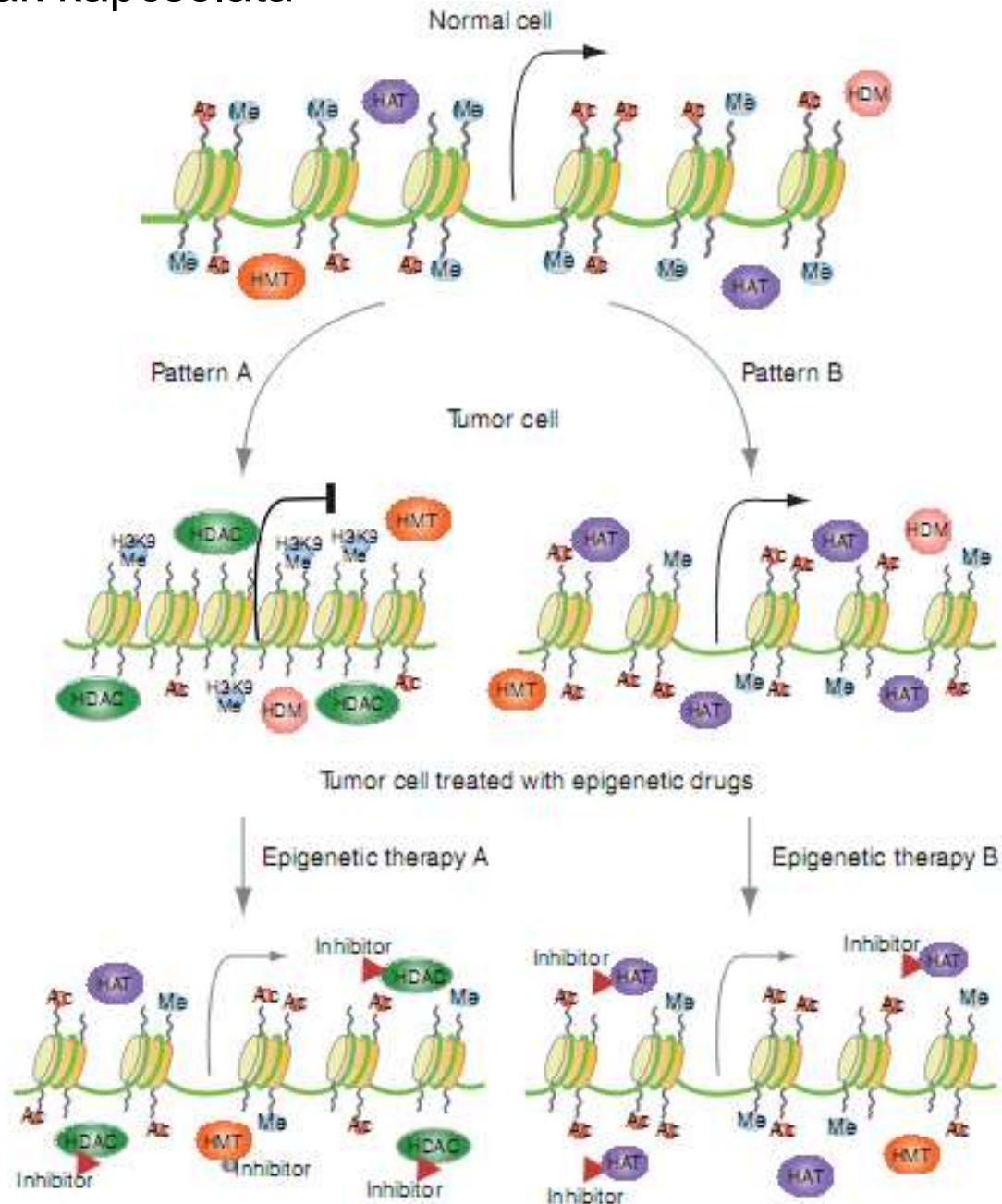
A mutációk eloszlása a daganatból izolált DNS-ben jelezheti, hogy milyen mechanizmussal vesz részt a gén a daganat kialakításában.

Funkciónyeréses mutáció egy fehérje csak néhány kitüntetett helyén valószínű.

A gént inaktíváló, leolvasási fázis eltolódást okozó mutáció bárhol lehet.

Epigenetika hatások és rák kapcsolata

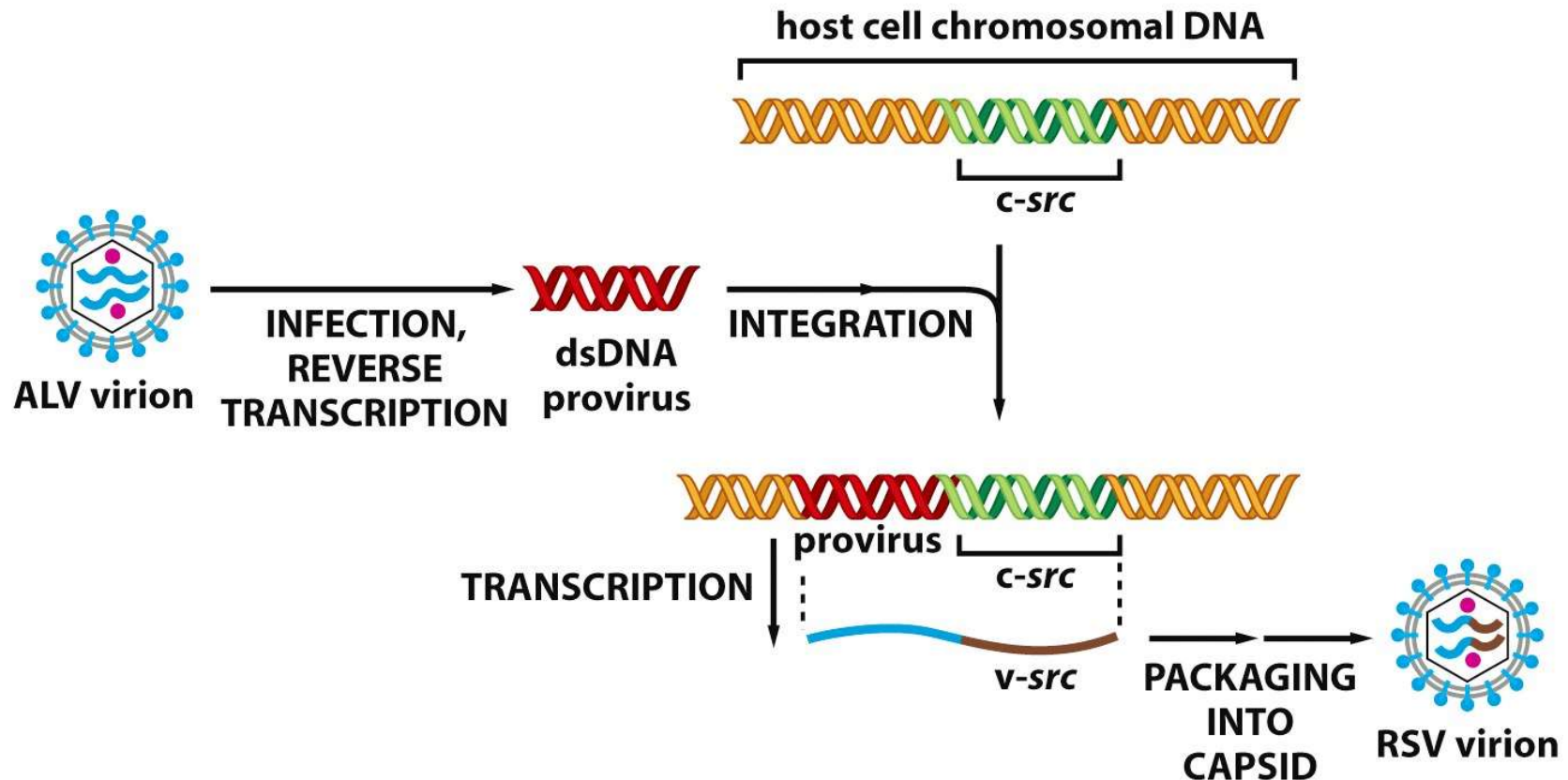
DNS metiláció vagy hiszton módosítások megváltozása tumorszupresszor inaktivációt és/vagy onkogén aktivációt okozhat.



A beavatkozás a specifikus módosító enzimek aktivitásának gátlása lehet.

Mit tudunk meg a Raus által izolált (RSV) vírusról?

A transzformáló RSV az ALV egy olyan változatának tekinthető, ami felszedett egy sejt eredetű gént
(A gazda gén beépülése egyszeri, véletlen eset volt. Véletlen szerencse, hogy ez a vírus variáns véletlenül eljutott Roushoz és azóta a laborban fenntartják.
Az az út azonban, ahogy a vírus létrejött általában a retrovírusok daganat okozó képességének egyik magyarázata lehet)



A retrovírus szaporodási ciklusa

Kötődés sejtfelszíni receptoron

A vírus burka fuzionál a sejtmembránnal

Reverz transzkripció:

ssRNS alapján dsDNS képződés,

LTR (long terminális repeat) képződés

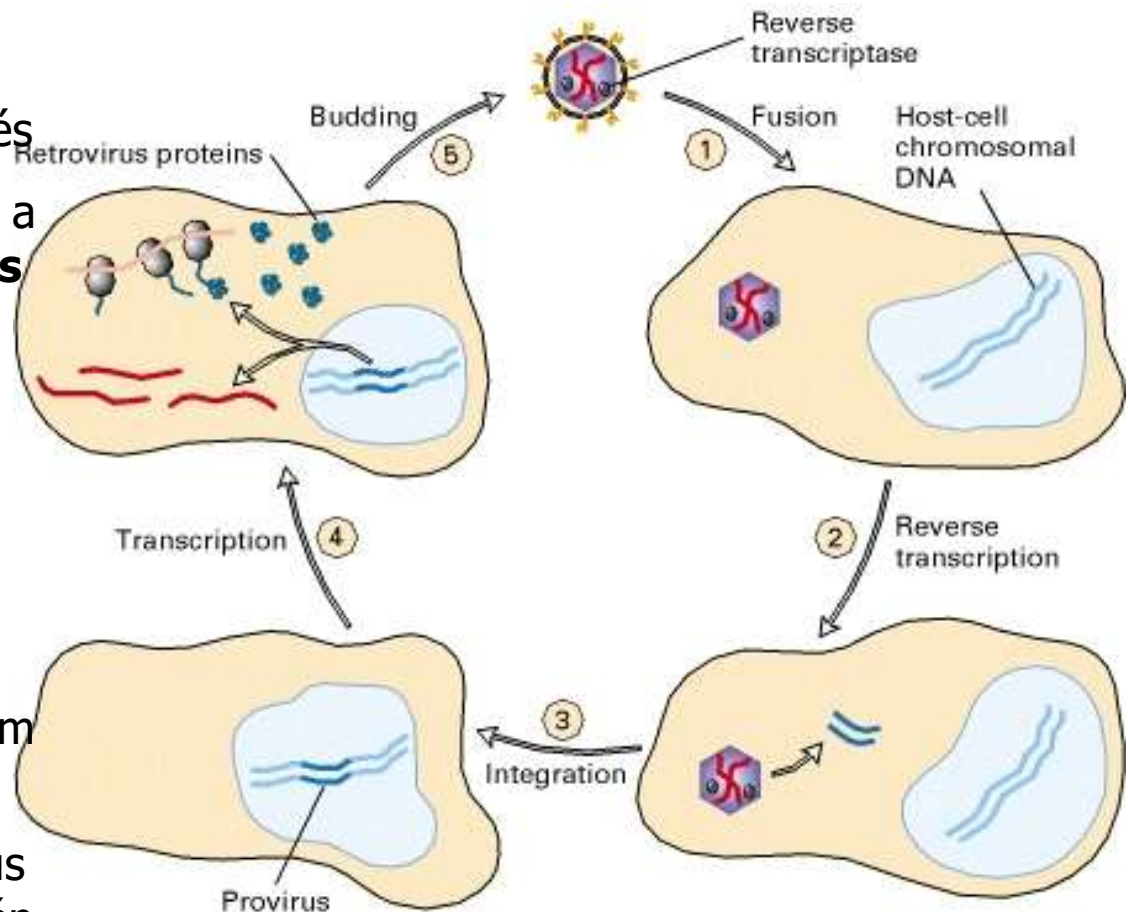
Transzport a sejtmagba és integráció a gazdasejt kromoszómájába: **provírus**

Aktiváció: RNS transzkripció
(mRNS és virális genom)

RNS transzport a citoplazmába,
transzláció: vírus fehérjék képződése
poliproteinek formájában

Transzport a sejtmembránhoz:
RNS becsomagolás és vírus partikulum
összeszerelődés

Budding: kiszabadulás a sejtől vírus
fehérjéket tartalmazó plazmamembrán
burokkal



A retrovírusok 3 tumorkeltő mechanizmusa

onkogén transzdukció

onkogén aktiváció

Transzkripció transz-aktiváció

Összefoglalva:

a gének, amelyek a rák kialakulásában szerepet játszanak normális állapotban bennünk működő gének megváltozottan működő változatai

megváltozott működésük oka genetikai, vagy epigenetikai

Nagyszámú „rák genom” szekvenciája alapján arra következtethetünk, hogy:

Kb. 140 olyan gén van, ami elősegíti a tumor képződést, mert növekedési előnyt jelent az őt hordozó sejtnak (driver gének)

Egy tipikus daganatban 2-8 driver gént érintő mutáció van.

A többi mutáció passenger – olyan, ami nem okoz növekedési előnyt, csak épp ott van.

A driver gének 12 jelátviteli útba csoportosíthatók, amelyek 3 alapvető sejt folyamatot szabályoznak:

- sejt sorsot

- sejt túlélését

- genom rendben tartást

KÖSZÖNÖM A FIGYELMET!

SZÉCHENYI 



MAGYARORSZÁG
KORMÁNYA

Európai Unió
Európai Szociális
Alap



BEFEKTETÉS A JÖVŐBE