

Onkogeny a protoonkogeny

Protoonkogeny jsou geny, které se běžně vyskytují v organismu a jsou odpovědné za proliferaci.

Podílí se na regulaci **buněčné proliferace**, regulaci průběhu buněčného cyklu, diferenciaci, vývoje, stárnutí, programované buněčné smrti (apoptóze), imunitní odpovědi a karcinogenezi na všech úrovních **signálních drah**.

Produkty protoonkogenů

Růstové faktory

- **protoonkogen sis** kóduje část **biologicky aktivního** b-řetězce růstového faktoru **PDGF** (růstový faktor odvozený od krevních destiček)
- **protoonkogen hst** kóduje růstový faktor fibroblastů **FGF**
- v nádoru prsu, jícnu a u maligních melanomů je hst amplifikován a jeho zvýšená exprese má podíl na **maligní transformaci**

Receptory růstových faktorů

- nejčastěji mají **tyrosinkinasovou aktivitu** – jedná se tedy o enzymy, které fosforylují tyrosiny cílových proteinů nebo o proteiny s **tyrosinkinasovými doménami**
- patří sem **protoonkogen HER-2/neu** (human epidermal growth receptor)
- patří do rodiny 4 protoonkogenů kódujících receptory pro **epidermální růstové faktory** (EGFR) s tyrosinkinasovou aktivitou
- v mutované **hyperaktivní formě** se vyskytuje v gliomech, amplifikace tohoto genu bývá také v buňkách **karcinomu prsu**

Proteiny vázající GTP – G-proteiny

- jde o **intracelulární proteiny** (GTPasy), které působí spolu s tyrosinkinasami
- podílejí se na regulaci **buněčné proliferace**
- mezi G-proteiny patří např. produkty **protoonkogenů rodiny ras**
- **mutované protoonkogeny** (onkogeny c-ras) kódují protein, jehož aktivita není regulována **střídáním vazby** s GTP nebo s GDP (aktivace nebo inaktivace ras proteinu) – v důsledku toho není **ras onkoprotein** schopen ukončit signál stimulující **množení buněk**
- nalézají se v buňkách **různých nádorů**

Tyrosinkinasy lokalizované v plasmatické membráně

- produkty **protoonkogenů abl a src** patří mezi proteiny s aktivitou tyrosinkinasy
- umožňují přenos signálů z plasmatické membrány do **cytoplasmy**

Cytoplasmatické proteiny

- přenos **signálů cytoplasmou** do jádra, které jsou vyvolané růstovými faktory, diferenciacními hormony, cytokiny, mobilizací iontů kalcia, kyslíkovými radikály nebo látkami poškozujícími DNA, je regulován produkty mnoha **protoonkogenů**
- spolu s **protoonkogeny** rodiny ras zajišťuje přenos těchto signálů cytoplasmou také např. **protoonkogen raf-1**
- jeho produkt – proteinkinasa Raf-1, neboli první MAP-kinasa, má **regulační úlohu** v kaskádě přenosu signálů zprostředkovaných **proteinikinasami**

Transkripční faktory

- protoonkogeny fos, jun, erb-A, myc kódují proteiny se specifickou funkcí – **transkripční faktory**
- jsou aktivovány **MAP-kinasami** a jejich produkty podněcují nebo tlumí transkripci **cílových genů** pro regulaci jednotlivých úseků **buněčného cyklu**

Proteiny kontrolující průběh buněčného cyklu

- protoonkogeny myc a myb stimulují **přechod z G1 do S fáze**, zvýšená exprese vede ke zkrácení klidového stádia fáze G1 před vstupem do S fáze buněčného cyklu
- tím je omezen čas pro **opravu DNA** (omezení tzv. velkého repairu)

U různých protoonkogenů byly nalezeny velké **podobnosti** mezi různými živočišnými druhy, např. i u člověka, myši, kvasinek nebo drosophily. **mutace** v jednom z párových protoonkogenů na homologních chromosomech je

dostatečná pro změnu regulace buněčné aktivity, na které se tento protoonkogen podílí. Mutace protoonkogenů byly dosud převážně detekovány jen v **somatických buňkách** a mají charakter **dominantní mutace**.

Onkogeneze

Jestliže dojde k abnormální aktivaci protoonkogenu, dochází k zvýšení exprese nebo hyperaktivitě proteinu. Důsledkem je nadměrné buněčné dělení. Tato mutovaná forma se nazývá **onkogen**. Protoonkogen může být takto aktivován v důsledku:

- **bodové mutace**,
- **amplifikace** (zvýšení počtu kopií protoonkogenu),
- **translokace do transkripčně aktivního místa** (např. Burkittův lymfom),
- **vzniku chimerického (fúzního) genu v důsledku chromozomální přestavby** (např. Filadelfský chromozóm).

Jiným mechanismem vzniku nádorového bujení je mutace antiproliferačních **tumor-supresorových genů**. Ty se v genomu vyskytují vždy ve dvou kopiích a pro jejich poškození je nutný **zásah obou kopií**. Protoonkogeny se však v této oblasti **liší**. Mutace **jedné kopie** protoonkogenu na onkogen bohatě stačí k vzniku projevů – **dominantní charakter**.

Protoonkogeny mohou kódovat velmi širokou paletu proteinů s mnoha různými funkcemi (geny buněčné diferenciaci, signální molekuly, povrchové receptory, regulační geny...). Jestliže dojde k poškození např. proteinu signálních drah, může se změnit reaktivita buněk na působení růstových faktorů. Následuje výrazné buněčné dělení. To může být způsobeno několika mechanismy:

1. *protein začne být tvořen i v buňkách, ve kterých se normálně netvoří;*
2. *protein je tvořen odpovídajícími buňkami, ale v nadměrném množství;*
3. *protein se tvoří ve formě, která nemůže být regulována normálními mechanismy.*

Nové výzkumy objevily napojení aktivace protoonkogenů na onkogeny přes **microRNA**. Jedná se o úseky RNA o velikosti 21–25 nukleotidů. Ty mohou kontrolovat expresi těchto genů pomocí jejich *down-regulování*. V budoucnu by možná mohly být užívány k zablokování působení onkogenů.

V současné době je známo na 40 druhů protoonkogenů. Z toho u 16 z nich byla prokázána přímá souvislost s nádorovým bujením, např.:

Protoonkogen	tkáň
Her-2/ neu	nádory prsu
K-ras	nádory jícnu, tlustého střeva, pankreatu
beta-Catenin	nádory pankreatu, tlustého střeva
Cyclin E	nádory jater
mutantní B-Raf	melanomy

Příklady (proto)onkogenů

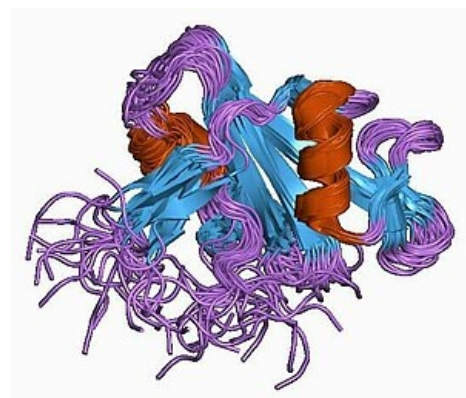
Mezi onkogeny patří například odvozené formy růstového faktoru PDGF, receptory pro růstové hormony nebo proteiny intracelulárních signálních drah. Všechny tyto buňky se vyznačují podobným chováním – reagují tak, jako by neustále dostávaly signalizační pokyny k dělení. Buňky se tak zcela vymykají regulačnímu řízení.

Mezi onkogeny patří také virový gen *src*. Viry způsobující rakovinu se nazývají **transformační viry** (často se jedná o retroviry). Za normálních okolností reguluje gen *src* proteinkinázu kontrolující buněčné dělení. Jednotlivé struktury onkogenu a protoonkogenu se od sebe liší v několika aminokyselinách.

Virové onkogeny	normální funkce protoonkogenu	nádory způsobené mutací
onkogen abl	Tyr-specifická proteinkináza	pre-B-lymfocytární leukémie
erb-B	receptor epidermálního růstového faktoru (EGF)	erytroleukémie
fos, jun	regulace genové exprese	osteosarkomy, fibrosarkomy
myc	regulace genové exprese	sarkomy a karcinomy
src	Tyr-specifická proteinkináza	sarkomy

Rousův sarkom (model studia onkogenů)

- detailní **výzkum virového onkogenu** v-src (retrovirus z Rousova sarkomu kuřat) metodou molekulární genetiky objasnil jeho **původ**
- **provirová DNA** byla klonována v bakteriofágu, po získání dostatečného množství provirové DNA byla rozštěpena **restrikčními endonukleasami**
- gen v-src byl izolován, vložen do **plasmidu** a pomnožen



Protoonkogen

- čistá DNA nesoucí v-src byla použita k **transformaci kuřecích fibroblastů**
- **transformace fibroblastů** izolovaným genem v-src byla úspěšná
- metodou **DNA hybridizace**, která porovnála strukturu onkogenu v-src s DNA izolovanou z normálních buněk kuřat bylo **prokázáno**, že onkogen v-src **není virového původu**, ale jde o kopii genu, který se nachází ve **všech kuřecích buňkách**
- onkogen v-src je tedy **kopíí exonů** jednoho z buněčných **protoonkogenů**
- **virový onkogen** byl pravděpodobně původně součástí **genomu eukaryotní buňky** a z genetického materiálu **hostitelské buňky** jej transdukcí náhodně získal předchůdce **Rousova viru**
- na základě této studie byly identifikovány z **nádorů různých živočichů** další virové **onkogeny**
- tento objev poukázal na **existenci buněčných genů** se skrytým **onkogenním potenciálem**
- později byla objevena celá skupina **buněčných protoonkogenů** příbuzných s geny v-onc retrovirů
- dále byly izolovány a identifikovány i **onkogeny** nádorových buněk – **celulární onkogeny** (c-onc), které vznikly mutacemi **buněčných protoonkogenů**
- v současnosti identifikováno více než **100 různých lidských onkogenů** v nádorech

Odkazy

Související články

- Buněčný cyklus
- Hereditární nádorové syndromy
- Mutace
- Proliferace
- Tumor-supresorové geny
- Chromozomové aberace v etiologii neoplázií

Zdroj

- What are Proto-Oncogenes (<https://www.news-medical.net/life-sciences/What-are-Proto-Oncogenes.aspx>)
- Proto-Oncogenes to Oncogenes to Cancer (<http://www.nature.com/scitable/topicpage/proto-oncogenes-to-oncogenes-to-cancer-883>)

Použitá literatura

- ALBERTS, B, D BRAY a A JOHNSON. *Základy buněčné biologie*. 2. vydání. Espero Publishing, 2005. 740 s. ISBN 80-902906-2-0.
- KUMAR, Vinay, Abul K ABBAS a Nelson FAUSTO, et al. *Robbins basic pathology*. 8. vydání. Philadelphia : Saunders/Elsevier, 0000. 0 s. ISBN 978-1-4160-2973-1.