

TEMA 4. ONCOGENE ȘI CANCER

1. Factori ai cancerogenezei
2. Caracteristicile celulei canceroase
3. Mecanisme de activare a protooncogenelor

1. FACTORI AI CANCERIGENEZEI

Factorii care provoacă cancer sunt: agenții fizici și chimici carcinogeni; radiațiile și virusurile tumorale. Transformarea celulelor normale se poate realiza cu ajutorul unor virusuri de tip ADN și ARN.

Virusurile tumorale de tip ADN. Din această categorie fac parte: *virusul maimuțelor (SV 40)*, *virusul Epstein-Barr (EBV)* similar herpesului implicat în cancerul uman, cum este *limfomul Burkitt*. Toate aceste dezoxiribovirusuri transformă malign celulele prin inserția materialului genetic viral în genomul celular. Genele virale devin parte integrantă a genomului celular, se replică odată cu acesta, astfel că ele se regăsesc în toate celulele ce derivă din cea infectată.

Virusurile ARN tumorale. Până în prezent sunt cunoscute peste 100 de retrovirusuri tumorale. Primul virus tumoral identificat a fost virusul sarcomului *Rous (RSV)* de la găini, care are un genom alcătuit dintr-o secvență de cca 9000 nucleotide. Genomul ARN al acestor virusuri este transcris în ADN, care este apoi integrat în genomul celulei gazdă sub formă de provirus.

Virusurile ARN tumorale au următoarele caracteristici: 1) se găsesc în mare număr la vertebrate și induc diverse tipuri de tumori; 2) oncogenele nu sunt componente normale ale genomului viral, ci provin prin copierea unor gene din genomul celular al vertebratelor care le servesc de gazdă;

2. CARACTERISTICILE CELULEI CANCEROASE

Tumora malignă este un agregat de celule maligne, care descind dintr-o singură celulă canceroasă "*fondatoare*". Procesul prin care o celulă normală devine canceroasă se cheamă *transformare*. Celulele maligne atât "*in vivo*" cât și "*in vitro*" se divid la infinit, în timp ce celulele normale au o creștere limitată. De exemplu linia celulară *HeLa*, numită astfel după femeia Henrietta Lacks de la care s-a preluat o tumoră cervicală, este cultivată în laborator de zeci de ani. Tumora primară este alcătuită dintr-o populație de celule heterogene. Acestea se deosebesc după următorii parametrii: viteza de creștere, caracterele metabolice, prezența sau absența unui receptor hormonal, capacitatea de a determina reacții imunitare, sensibilitatea la medicamente antimitotice. Diversitatea aceasta se datorează pe de o parte mutațiilor care afectează cromozomii și genele respective, iar pe de altă parte procesului de diferențiere celulară.

De asemenea între tumora primară și metastazele derivate există deosebiri morfologice, deosebiri cu privire la reacția la medicamente antimitotice și răspunsul umanitar al organismului.

Celulele maligne se caracterizează printr-o serie de particularități distinctive:

- nu manifestă inhibiție de contact și ca urmare pot crește "*in vitro*" în mai multe straturi, în timp ce celulele normale cresc într-un singur strat;
- au o mare capacitate de diviziune și de a realiza o densitate celulară puternică;
- au nevoi reduse de factori de creștere în mediul de cultură;
- nu au nevoie de a se fixa pe suprafețe solide;
- provoacă tumori prin injectarea în animale susceptibile;
- capacitatea de a migra din tumora primară pentru a forma *tumori secundare* sau *metastaze*;
- nu au capacitatea de a se diferenția specific.

Din cele menționate rezultă că celulele maligne prezintă diferențe majore față de cele normale, privind caracteristicile lor morfologice, funcționale, biochimice și imunologice. De pildă unele tipuri de cancer uman al plămânului prezintă celule maligne care secretă hormon placentar. Cu alte cuvinte, gene inactive, au devenit active, în urma transformării maligne.

3. MECANISME DE ACTIVARE A PROTOONCOGENELOR

3.1. **Integrarea virusurilor tumorale în formă de provirus în genomul celular.** Încă în anul 1910 s-a descoperit că un virus, denumit ulterior virusul sarcomului Rous (RSV), este capabil să inducă formarea de tumori maligne la găini. Pentru această realizare, P. Rous a primit în 1966 premiul Nobel, la vârsta de 85 ani. La sfârșitul anilor 70 ai secolului XX a fost izolată oncogenă virală *src*. Ulterior au fost descoperite și alte oncogene virale *myc*, *ras*, *abl* și altele.

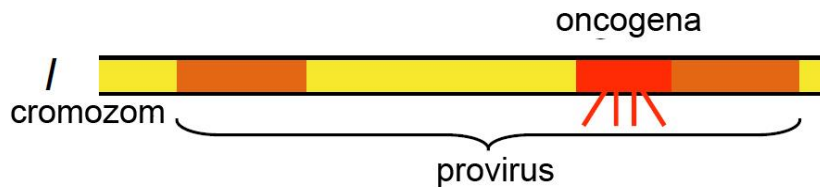


Fig. 2. Integrarea virusurilor tumorale în genomul celular

3.2. **Activarea protooncogenei de către un promotor al unui provirus** integrat în ADN-ul celulei gazdă (protooncogena *Int-1* în cazul cancerului glandelor mamare la șoareci).

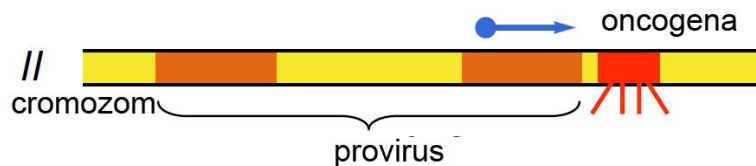


Fig. 3. Activarea protooncogenei de către un promotor viral

3.3. **Translocațiile cromozomale.** Ruperea și reunirea unor fragmente cromozomale și formarea unui cromozom nou poate activa o protooncogenă sau duce la formarea unei oncogene celulare noi. În primul caz o genă reglatoare inactivă este activată fiind supusă acțiunii unei gene celulare funcționale (gena *myc* care provoacă limfomul *Burkitt*), în al doilea caz în locul ruperii – reunirii cromozomului se formează o genă himeră, care codifică o proteină himeră (proteina *bcr-abl* în cazul mieloleicozei).

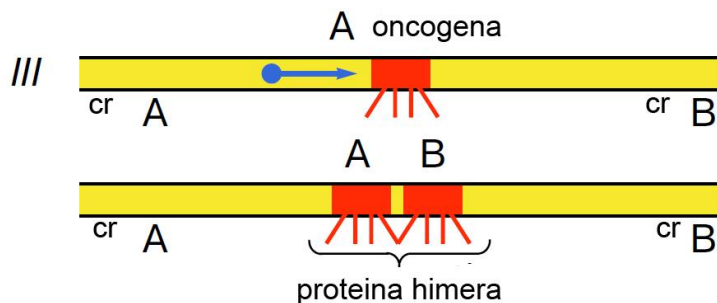


Fig. 4. Formarea unei oncogene celulare noi prin translocație cromozomală

3.4. **Amplificarea genei** de asemenea duce la transformarea celulară (de exemplu, amplificarea genei *myc* la tumorile sistemului nervos). Deci, activarea oncogenelor celulare poate fi rezultatul creșterii numărului de copii ale acestora în genom.



Fig. 5. Creșterea numărului de copii ale oncogenelor celulare

3.5. **Mutația punctiformă a protooncogenei** urmată de sinteza unei oncoproteine mutante (de exemplu *c-ras*, în cazul tumorilor spontane și carcinogene). Gena *c-ras* determină sinteza unei proteine cu o greutate moleculară de 21 000. Mutația punctiformă prin care guanina din protooncogenă este înlocuită de timină în oncogena activă sau cu alte cuvinte codonul GGC ce codifică glicina, este înlocuit de codonul GTC ce codifică valina, alterează structura proteinei respective.

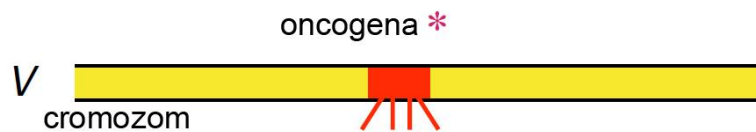


Fig. 6. Activarea oncogenei celulare prin mutație genică

3.6. **Inactivarea sau deleția genei supresoare de tumori** urmată de activarea protooncogenei (de exemplu, pierderea genei Rb este cauza retinoblastomei umane, inactivarea genei p53 provoacă diferite tumori).

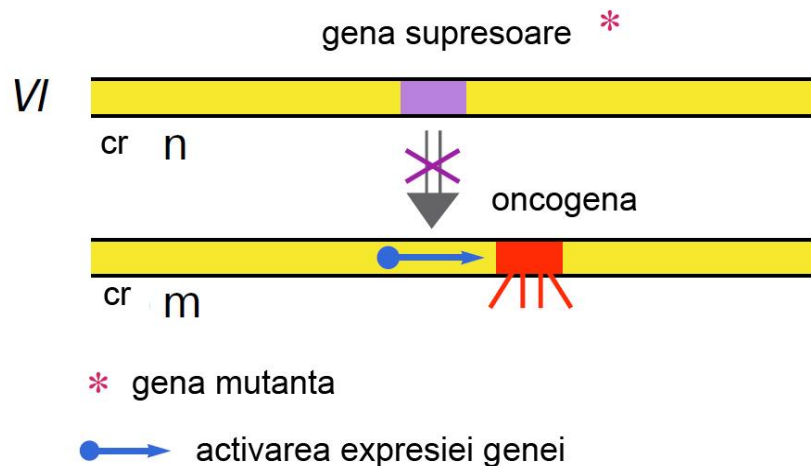


Fig. 7. Activarea oncogenei celulare prin inactivarea genei supresoare de tumori

Bibliografie

1. Rogoz I., Perciuleac L. *Genetica umană*. Chișinău, 2002.
2. Абелев Г.И. *Что такое опухоль* // Соросовский Образовательный Журнал, N.10, с. 85-90, 1997.
3. Васильев Ю.М. *Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток. Часть 1. Сигнальные молекулы, вызывающие размножение и гибель клеток* // Соросовский Образовательный Журнал, N.4, с. 20-24, 1997.
4. Георгиев Г.П. *Молекулярно-генетические механизмы прогрессии опухолей*. // Соросовский Образовательный Журнал, Том 6, N.11, с. 2-7, 2000.