

23. A DAGANATKÉPZŐDÉS MOLEKULÁRIS BIOLÓGIÁJA

A daganatok klonális eredete. Kapcsolat a DNS változása és a daganatképződés között. Proto-onkogének és onkogének. Tumor-szuppresszor gének.

A fejezetet Szabad János egyetemi tanár állította össze, módosította Lippai Mónika.

BEVEZETÉS

A fejlett országokban az emberek mintegy 20-23 százalékának az élete ér véget rákos megbetegedés következtében. A rák olyan rosszindulatú daganat, amely a szervezetben szétszóródott, zabolátlanul osztódó sejtek összessége. Hogyan képződnek a daganatok? Hogyan alakulnak rákossá? Milyen molekuláris természetű események nyomán kezdenek a sejtek kontrollálatlan osztódások sorozatába? Melyek és mi a funkciója azoknak a géneknek, amelyek mutációja rákos daganatok képződéséhez vezethet? Milyen természetűek azok a genetikai változásaik, amelyek nyomán a sejtek daganatos jelegűekké válnak? A következő fejezet célja a fenti kérdések megválaszolása.

A daganatok nevezéktana

A tumor (daganat, neoplazma) fékezhetetlenül osztódó sejtek összessége. A tumort *benignusnak* ("jóindulatúnak") nevezik, amíg az osztódó sejtek együtt maradnak. A tumor *malignussá* ("rosszindulatúvá") válik, ha a zabolátlanul osztódó sejtek szétszóródnak a szervezetben, és áttéteket, úgynevezett metasztázisokat, másodlagos tumorokat képeznek. (Egy daganat „jóindulatúságával” vigyázni kell, mert sokszor csak idő kérdése, hogy „rosszindulatúvá” váljon.) A rosszindulatú tumorokat nevezik *rákos daganatnak*. Egyes rákos daganatok felemésztik a szervezet erőforrásait, mások elfedik a légzőhámot, ismét mások véredényeket zárnak el és így okozzák az élőlény pusztulását.

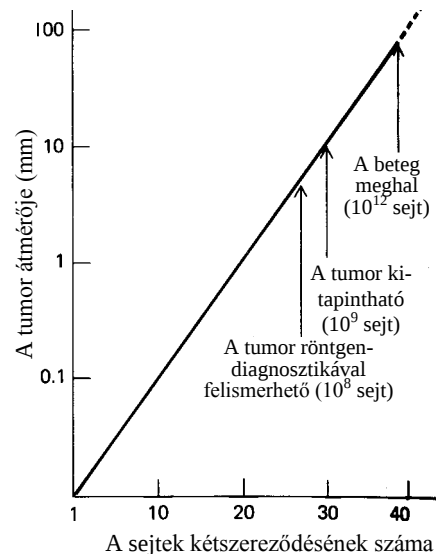
A hámeredetű (epiteliális) rákos daganatokat *karcinómának* nevezik. A daganatok kb. 90%-a karcinóma. A *szarkóma* a kötőszöveti eredetű rákos daganatok neve. A leukémia típusú daganatok a szarkómák egyik típusát jelentik, azt az állapotot, amely során a vér fehérvérsejtjeinek száma a szokásos sokszorosa (23.1. táblázat).

23.1. táblázat. Példák a daganatok nevezéktanára

A daganat forrása	Benignus daganat	Malignus daganat	Eredet
Hám-szövet	Adenóma	Adenokarcinóma	Mirigyek
Kötő-szövet	Kondróma	Kondroszarkóma	Porcszövet
		Melanoszarkóma (= melanóma)	Pigmentsejtek a bőrben
		Leukémia	Fehérvérsejtek

A daganatok kialakulása, detektálhatósága

A tumor már kb. 10^8 sejtől áll, amikor a röntgensugárzáson alapuló diagnosztikával kimutatható. Amikor már kitapintható, centiméternyi, és kb. 10^9 sejtet tartalmaz. A rákos beteg halálakor kb. 10^{12} daganatsejt van a testében (23.1. ábra). A kialakulástól a beteg haláláig a daganatos sejtek populációja kb. negyvenszer kétszereződik meg. A daganatsejtek sok ráktípus esetében hisztológiai módszerekkel biztonságosan elkülöníthetők az ép sejtektől. A daganatos megbetegedések gyógyítására akkor jó az esély, ha a daganatot idejében felismerik, és lehetőség szerint eltávolítják.



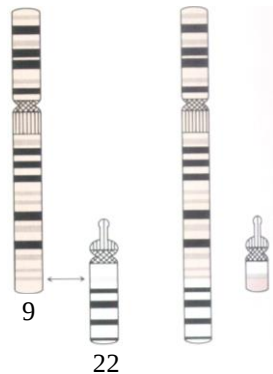
23.1. ábra. Egy tipikus tumor növekedésének jellemzői.

A daganatok klonális eredete

Hogyan képződnek a daganatok? Egy vagy több sejtől erednek? A daganatok eredetének ismerete segíthet az ellenük való védekezésben. Az alábbi megfigyelések bizonyítják a daganatok klonális eredetét, vagyis azt, hogy egy daganat összes sejtje szinte mindig egyetlenegy sejt leszármazottja. Az egyetlen sejtben (pontosabban leszármazottaiban) sorozatban bekövetkező öröklődő változások eredményezik azt, hogy a daganatsejtek végül túlnövik a nem daganatos jellegű társaikat.

- (1) Egy daganat valamennyi sejtjében ugyanaz az X kromoszóma inaktíválódik. Azokban a nőkben, akik heterozigóták az X kromoszómához kapcsolatan öröklődő $G6PD^-$ recesszív mutációra, vagy egyik daganatsejt sem festődött a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz ($G6PD$) enzim aktivitásán alapuló festés során (mert bennük az ép $G6PD^+$ gént hordozó X kromoszóma inaktíválódott), vagy mindegyik festődött (mert bennük a $G6PD^-$ mutációt hordozó X kromoszóma inaktíválódott). Ha a daganatsejtek több sejt leszármazottai lennének, közöttük festődők és nem festődők egyaránt lennének, ahogyan ez az egészséges szövetekben jellemző.

- (2) Ismertek olyan krónikus mielógén leukémia (CML) esetek, amelyekben minden rákos fehérvérsejt hordozta a 9↔22 kromoszómák közötti reciprok transzlokációt (23.2. ábra). Ugyanakkor a 9↔22 reciprok transzlokáció az ép fehérvérsejtek egyikében sem volt jelen. A CML-ből származó tumorsejtek DNS-ének szekvenciaanalízise megmutatta, hogy bár a transzlokáció egy rövid DNS-szakaszon belül különböző helyeken történt a különböző emberek daganatos sejtjeiben, de egy-egy ember minden daganatos sejtjében ugyanabban a pontban. Ez a megfigyelés egyben azt is jelezte, hogy a CML kialakulásának DNS-szintű változás az oka. Ma már tudjuk, hogy a transzlokáció következtében létrejött kisméretű, úgynevezett Philadelphia kromoszómában egymás mellé került két gén kódoló része. A fehérvérsejtek egy részében kifejeződő rekombináns fehérje egy „hiperaktív” tirozin kináz receptor, amely a sejtosztódást serkenti, onkogénként viselkedik (lásd később).



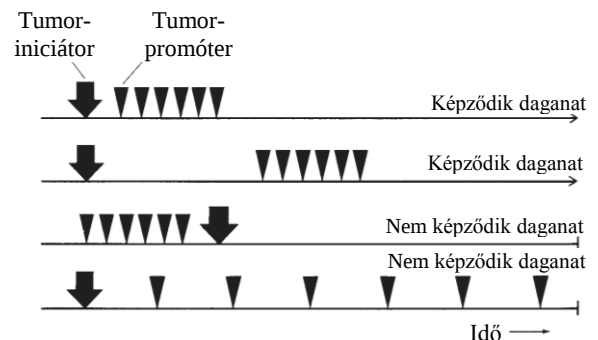
23.2. ábra. A 9↔22 kromoszómák közötti reciprok transzlokáció itt bemutatott típusa gyakran a krónikus mielógén leukémia forrása. A jobboldali aberráns 22. kromoszómáról átíródó hibás fehérje játszik szerepet a daganat kialakulásában.

- (3) Az akut leukémia bizonyos típusaiban minden daganatos sejtben három 21. kromoszóma van. Ugyanakkor az ép fehérvérsejtek mindegyikében csak kettő, jelezve, hogy a 21. kromoszóma triszómiája és a daganat képződése között kapcsolat van. Az itt említett megfigyelésben két dolog is elgondolkodtató. (i) Bár mindhárom 21. kromoszóma minden génje ép, a sejtek mégis daganatosokká válnak. A magyarázat a géndózis-viszonyok megbomlása: a 21. triszómiás sejtekben valamelyik 21. kromoszómához kapcsolt gén termékéből 50%-kal több van, mint a diploid sejtekben. A géntermék szokottnál nagyobb koncentrációja a sejtciklust a szabályozatlan sejtosztódás irányába hangolja. (ii) Bár a Down-szindrómás emberek halálai között viszonylag gyakori (kb. 1%) az akut leukémia, nem mindenki betegszik meg. A magyarázat az, hogy - amint azt hamarosan áttekintjük - a rákos daganatok létrejöttéhez több esemény szükséges. A 21. kromoszóma triszómiája csak egy közülük.

- (4) A meningeomás daganatok között vannak olyanok, amelyek esetében a daganatos sejtek mindegyikében csak egyetlen 22. kromoszóma van, míg az ép sejtekre nem jellemző ez az aneuploidia. Az ok már ismert: a géndózis-viszony megváltozása.

Minden daganat alapja genetikai változás

A fent említett tények nemcsak a daganatok klonális eredetét bizonyítják, hanem azt is jelzik, hogy a mutációk - az örökítő anyagban bekövetkezett öröklődő változások - lehetnek a daganatok leggyakoribb forrásai. Valóban, minden mutagén (mutációt indukálni képes tényező) egyben rákkeltő (karcinogén) is. A mutagéneket a daganat fejlődése szempontjából *tumor-iniciátoroknak* nevezik. Ugyanakkor vannak olyan tényezők, amelyek bár karcinogének, de nem mutagének - ezek a sejtet osztódásra készítik anélkül, hogy a genomban változást okoznának (pl. ilyen az azbeszt, vagy a forbolészterek). Ez utóbbiak a *tumor-promóterek*. Az iniciátorok és a promóterek hatása nem egyformán érvényesül a daganat kialakulásában, mert csak a tumor-iniciátorok járnak örökölhető károsodással (23.3. ábra).



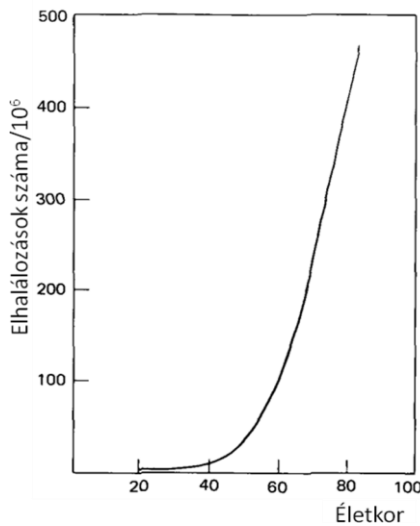
23.3. ábra. A tumor-iniciátor (mutagén) és a tumor-promóter hatásának idő- és sorrendbeli kapcsolata a daganatképződés szempontjából.

Egy daganat kialakulásához több esemény szükséges

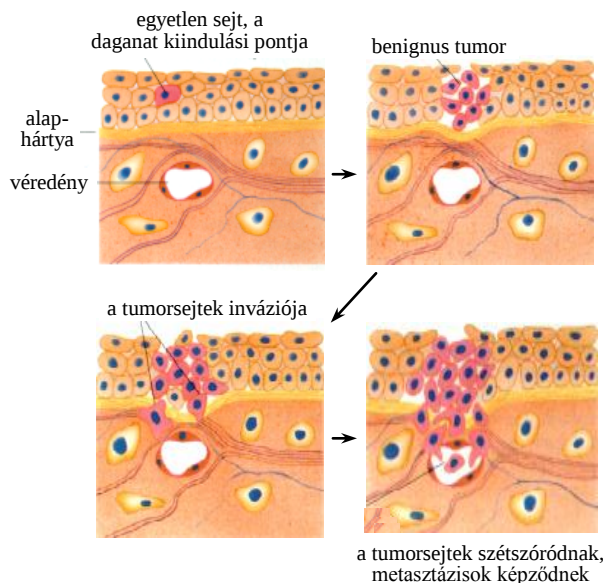
Egy ember testében élete során mintegy 10^{16} sejtosztódás történik (egy felnőtt ember testét nagyjából 10^{14} sejt alkotja). A spontán mutációk gyakorisága mintegy 10^{-6} /gén/sejtciklus. Lényegében tehát minden génünkben 10^{10} mutáció következik be életünk során - azokban is, amelyeknek a sejtosztódásokat szabályozzák. Az itt említett adatok ismeretében tulajdonképpen csoda, hogy nem hal meg minden ember rákos daganat következtében. Ennek magyarázata az, hogy egy daganat kialakulásához több esemény szükséges. Erre abból a jelenségből is lehet következtetni, hogy a daganatban (például vastagbélrákban) elhunyt emberek életkor szerinti eloszlása exponenciális összefüggést mutat - a daganatos megbetegedések általában az időskorra jellemzőek (23.4. ábra).

Az események száma a különféle daganatok esetében 3-7 között változik. A daganat képződéséhez

vezető események nem egyszerre következnek be, hanem egymás után, ugyanabban a sejtvonalban. Hámeredetű rákok (karcinómák) esetében ez a következő séma szerint történik általában: az első esemény eredményeként egy sejtpopuláció valamelyik sejtje korlátlan osztódásba kezd, és benignus tumort képez. A második esemény következményeként a sok daganatsejt közül egy képessé válik arra, hogy a alaphártyát emésztő enzimeket termeljen és átlépjen a hám alatti kötőszövetbe. A harmadik esemény után a sejtvonal egy tagja és utódsejtjei arra lesznek képesek, hogy a vérkeringésbe kerüljenek. A további események nyomán válnak valamely hámsejt leszármazottai képessé arra, hogy az immunrendszer hatását kikerülve megtelepedjenek, az idegen környezetben is osztódjanak, metasztázisokat (áttéteket) képezzenek, és végeredményben rákos daganatok alakuljanak ki (23.5. ábra).

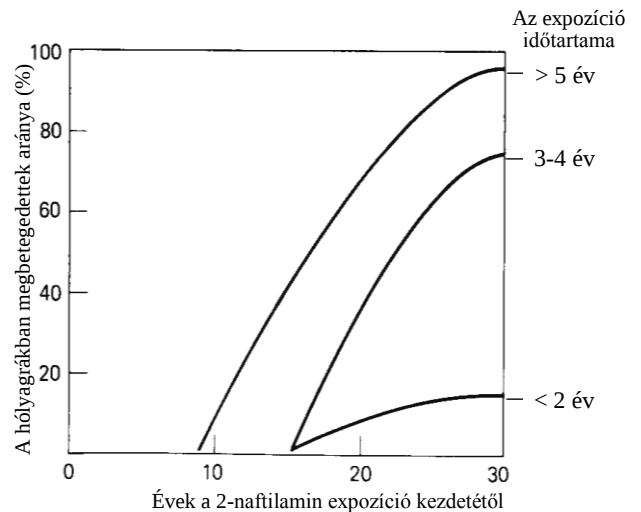


23.4. ábra. Az USA-ban egy évben vastagbélrákban elhunyt emberek kor szerinti eloszlása.



23.5. ábra. A rákos daganat kialakulásához ugyanabban a sejtvonalban egymás után bekövetkező független események vezetnek.

Nyilvánvaló, hogy a független események bekövetkezéséhez időre van szükség. A karcinogének hatása csak hosszú évek után nyilvánul meg (23.6. ábra). Például azoknak az emberek körében, akik 3-4 éven át 2-naftilammal dolgoztak, a 2-naftilammal történt első találkozásukat követő tizenötödik (!) évben alakult ki az első hólyagrák (23.6. ábra). Harminc év múltán viszont ezeknek az embereknek 75%-ában fejlődött ki rákos daganat. A hosszú "inkubációs" periódus a daganat-képződés fontos jellemzője. Hirosimában az atombomba robbanását követő 5-8 év elteltével lettek gyakoriak a leukémiás megbetegedések. A dohányzással kapcsolatos tüdőrák "inkubációs" ideje 18-20 év. Minél korábban kezd valaki dohányozni, és minél erősebb dohányos, annál rövidebb ez az inkubációs idő. Az is nyilvánvaló, hogy a csökkent reparációs kapacitású emberekben (Xeroderma pigmentosum, Bloom-szindróma) gyakoribbak a daganatos megbetegedések, mint azokban, akik reparációs kapacitása normális szintű.



23.6. ábra. A karcinogén-expozíció és a daganatképződés közötti kapcsolat: a 2-naftilamin hatása a hólyagrák kialakulására.

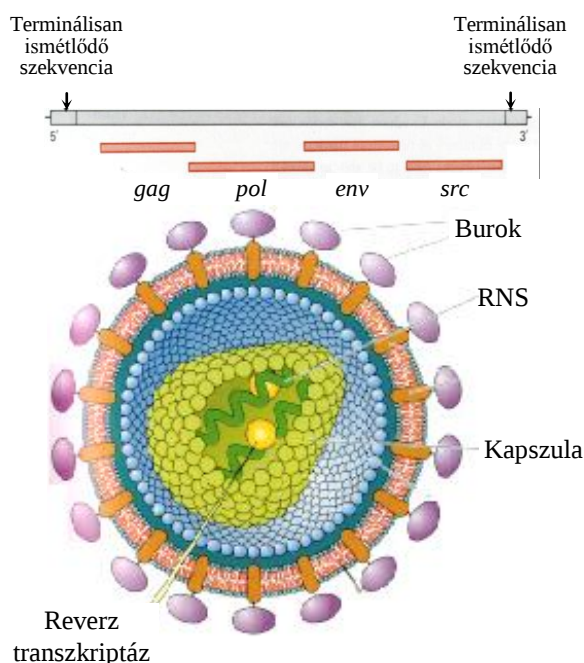
A DAGANATKÉPZŐDÉS MOLEKULÁRIS GENETIKÁJA

Onkogének és proto-onkogének

A daganatképződés molekuláris alapjainak megértéséhez olyan kérdésekre keresték a választ, mint például: melyek azok a gének, amelyek mutációja daganatok képződéséhez vezet? Milyen típusú mutációk eredményezik daganatok kialakulását? Mi az ép allélok szerepe a sejtek életében? A kérdések megválaszolása a daganatkeltő Rous-szarkóma vírussal kezdődött.

A Rous-szarkóma vírus a retrovírusok egyike (23.7. ábra). A vírus daganatképző változata (i) csirkékben kötőszöveti daganatot okoz, (ii) csirke fibroblaszt sejtek tenyésztésében pedig azok tumoros transzformációját. Mutagenesis-kísérletek során meg lehetett „szelídíteni” a daganatképző Rous szarkóma

vírusról: mutációkkal el lehetett rontani a vírusnak azt a génjét, amely a szarkóma képződését indukálja (onkogén) (23.7. ábra). A szakirodalomban a Rous-szarkóma vírus onkogénjének *v-src* a jele (a *v* betű a víruseredetre, az *src* a szarkómára utal). Azok a vírusok, amelyek a *v-src* onkogén elrontott, funkcióvesztéses típusú (*v-src⁰*) mutációját hordozták, elvesztették daganatképző képességüket. Miután klónozták a *v-src* gént, nagy meglepetésre kiderült, hogy a *v-src* onkogén valójában a csirke genomjából származó, ép *src⁺* gén mutáns változata. Sőt, az is kiderült, hogy az ép *src⁺* gén minden eukarióta genomban megtalálható (lásd a 23.9. ábrát). Az *src⁺* gén egy olyan 60 kDa tömegű citoplazmatikus fehérjét kódol, amelynek tirozin kináz aktivitása van (a kisszámú citoszolikus tirozin kinázok családjába tartozik), aktiválódásakor a sejtthártya belső felszínéhez kötődik és a sejtszétződést serkentő jelátviteli kaszkádok része.



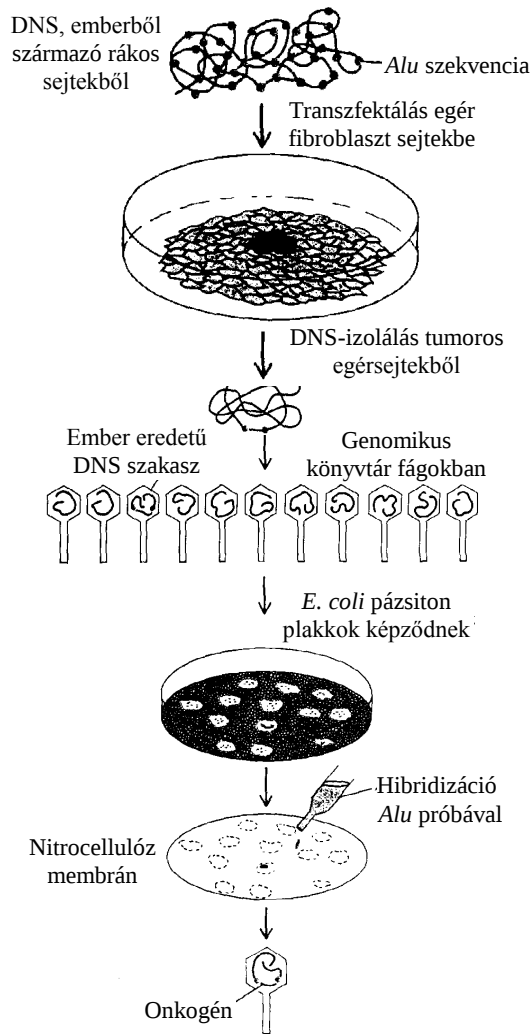
23.7. ábra. A daganatkeltő Rous-szarkóma vírus genomjának szerveződése (felül) és egy retrovírus szerkezete (alul). (A terminálisan ismétlődő szekvenciák a vírus RNS-éről a reverz transzkriptáz által átírt DNS genomba történő inszerciójához illetve transzpozíciójához szükségesek). A *gag*, a *pol* és az *env* gének (ebben a sorrendben) a kapszula fehérjéit, a reverz transzkriptáz enzimet és a burokképződését kódolják. Az állandóan aktív *v-src* gén okozta a tumoros transzformációt, ez volt az onkogén.

Az ép *src⁺* gén a *proto-onkogének* jellegzetes példája. Olyan gén, amelynek ép funkciójára szükség van a sejtekben, és egyes mutációinak eredményeként

daganatképző mutáns allél, onkogén képződhet. Ha az *src⁺* proto-onkogénben ugyanaz a mutáció következik be, mint ami a *v-src* allél képződéséhez vezetett, az *src⁺* proto-onkogén olyan úgynevezett *c-src* celluláris onkogénné alakul, amely a sejt saját genomjának része, és amely éppen úgy daganatképződést okoz, mint a *v-src* mutáció.

Az onkogének képződését eredményező mutációk természetét a következő megfigyelések alapján érthetjük meg. (i) Miután csirke fibroblaszt sejteket a daganatképző Rous szarkóma vírusokkal fertőztek, bár a sejtekben a *v-src* allél mellett két ép (saját) *src⁺* proto-onkogén is jelen van, mégis megtörténik a tumoros transzformáció, a sejtek daganatos jellegűekké válnak. Nyilvánvaló, hogy a *v-src* mutáció domináns. (ii) A *c-src* onkogén mutációt hordozó daganatsejtek is hordozzák egy kópiában a *src⁺* allélt. (iii) Azokban a kísérletekben, amelyekben onkogéntől tumorosan transzformálódott sejteket ép sejtekkel fuzionáltattak, a hibrid sejtek úgy viselkedtek, mint a daganatos sejtek. Tehát az onkogének nem mások, mint a proto-onkogének mutáció révén kialakuló domináns, funkciónyeréses alléljai. A funkciónyeréses jelleg itt azt jelenti, hogy az onkogének által kódolt mutáns fehérjék funkcióképesek, és olyan abnormális funkciót látnak el, amely daganatok képződéséhez vezet. (A *v-src* tehát az *src⁺* domináns, funkciónyeréses allélja.)

A *v-src* onkogén, valamint az *src⁺* proto-onkogén molekuláris funkciójának megismerése után merült fel az igény további onkogének és proto-onkogének izolálására. Erre kiváló lehetőséget kínált a következő módszer. DNS-t izoláltak emberi eredetű, például hólyagrák sejtekből, és a DNS-t fragmentekre hasították. A DNS-fragmenteket transzfekcióval NIH-3T3 elnevezésű, tenyészetben fenntartott egér fibroblaszt sejtekbe juttatták. Csak az olyan fibroblaszt sejt volt képes tumorosként viselkedni (transzformálódni) és korlátlanul osztódni, amelybe az onkogént tartalmazó DNS került. Ezek után izolálták a teljes egér genomikus DNS-t a tumorosan transzformált NIH-3T3 sejtekből, és restrikciós emésztés után beklónozták fágokba: (azaz egy genomikus könyvtárat készítettek) (23.8. ábra). A következő feladat annak a fágklónnak az azonosítása volt, amely az ember eredetű DNS-t – és benne az onkogént – tartalmazza. Az ember eredetű DNS azonosítására – hibridizáció segítségével – a mérsékelten repetitív *Alu* szekvencia alkalmas. Az *Alu* szekvencia egy, az emberre specifikus nem retrovírus-szerű retrotranszpozon származék, amely szétszórtan alkotja a humán genom kb. 10 %-át (kb. egymillió kópiában). Az *Alu* szekvencia jelenléte alapján ki lehetett keresni a fágkönyvtárból az emberi eredetű klónt, izolálni lehetett az onkogént, és meg lehetett ismerni a proto-onkogén molekuláris funkcióját is.



23.8. ábra. Módszer emberi onkogének izolálására. (Magyarázat a szövegben.)

Az itt bemutatott és egyéb más módszerek alapján ismertek meg az emberben kb. háromszáz proto-onkogént és funkcióikat (23.2. táblázat; 23.9. ábra). A proto-onkogének molekuláris szintű megismerése után derült ki, hogy a proto-onkogének termékei leggyakrabban a sejt-kommunikáció, a jelátvitel, a sejtciklus-szabályozás, valamint a génexpresszió-szabályozás különféle elemeit kódolják (23.9. ábra). Arra is fény derült, hogy a proto-onkogének általában olyan génfunkciókat kódolnak, amelyek serkentik a sejtosztódásokat.

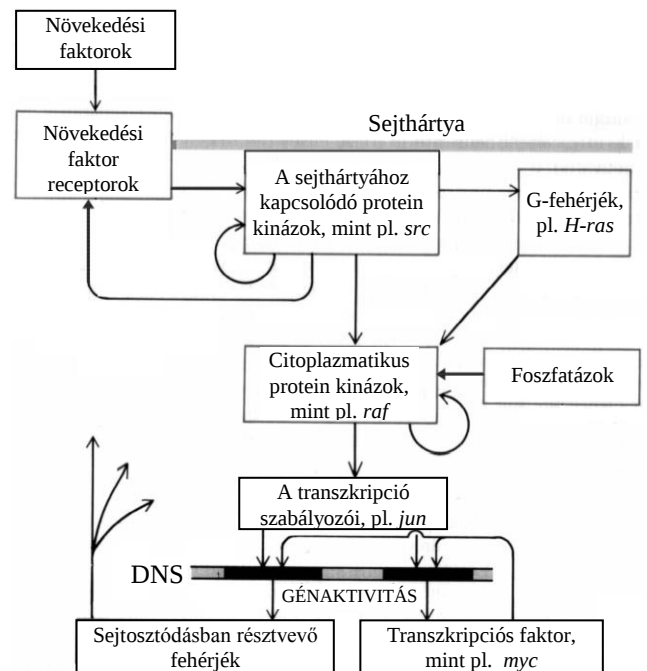
Mivel a domináns, funkciónyeréses mutációk nyomán bekövetkező proto-onkogén → onkogén átalakulás és a tumoros transzformáció a testi sejtekben következik be, nem öröklődik az utódgenerációra (ugyanis ivarsejtekben kialakulva megakadályozná az utód kifejlődését).

A tumor-szuppresszor gének

Általános tapasztalat, hogy sejtjeink nem osztódnak korlátlanul. Ahogy erről a 22. fejezetben már szó volt, ha egy tápedény alját egy rétegben benőtt sejtekből

23.2. táblázat. Néhány onkogén, a megfelelő proto-onkogén funkciója, az a faj, amelyből először izolálták (= forrás), és az okozott tumor fajtája.

Onkogén	A proto-onkogén funkciója	A forrás	A tumor típusa
<i>abl</i>	Protein tirozin kináz	Egér	Pre-B-sejt leukémia, szarkóma
<i>erb-B</i>	Receptor tirozin kináz, az epidermális növekedési faktor (EGF) receptora	Csirke	Eritroleukémia, fibrosarkóma
<i>fos</i>	Transzkripciósfaktor	Egér	Oszteosarkóma
<i>jun</i>	Transzkripciósfaktor	Csirke	Fibrosarkóma
<i>myc</i>	Transzkripciósfaktor	Csirke	Szarkóma, mielóma, karcinóma
<i>H-ras</i>	kis G fehérje	Patkány	Szarkóma, eritroleukémia
<i>K-ras</i>	kis G fehérje	Patkány	Szarkóma, eritroleukémia
<i>raf</i>	Citoplazmatikus protein kináz (egy MAPKKK)	Sokféle	Karcinóma
<i>ras</i>	kis G fehérje	Csirke	Szarkóma



23.9. ábra. A proto-onkogének sejt-funkciói.

egy sávnyit eltávolítunk, a szabaddá vált felszín szomszédságában élő sejtek rövidesen osztódni kezdenek, és utódsejtjeik hamarosan elfoglalják a szabad felszínt. Miután nincs további szabad hely, megszűnnek a sejtosztódások, annak ellenére, hogy bőven van hely a tápoldatban. A *kontakt gátlás* során a szomszédos sejtek kommunikálnak, megakadályozzák a sejtek további osztódását. Ez is mutatja: kell, hogy legyenek olyan gének is, amelyek termékei fékezik, szuppresszálják a sejtosztódásokat. A sejtosztódásokat

az úgynevezett *tumor-suppresszor gének* termékei tartják kordában. Valamelyik tumor-suppresszor gén funkciójának hiányában – azaz egy ilyen génben bekövetkezett funkcióvesztéses mutációra homo- vagy hemizigóta sejtekben – a sejtek nem tartalmaznak egy olyan tényezőt, amely a proto-onkogének osztódást serkentő hatását fékezhetné. Következésképpen tumoros jellegű átalakulás történik: elkezdődhet, majd folytatódhat a zabolátlan sejtosztódás.

Az ember elsőként megismert tumor-suppresszor génje a 22. fejezetben már említett Rb fehérjét kódoló *retinoblasztóma* (rb^+) gén. Az rb/rb (vagy az $rb/-$ hemizigóta) sejtekből hiányzik az rb^+ ép gén aktivitása, ami a retina daganatos elváltozásához, retinoblasztómához vezet. Az rb^+ gén a 13. kromoszómához kapcsolatosan öröklődik. Terméke proto-onkogének által kódolt, a sejtciklust szabályozó fehérjékhez kötődik és megakadályozza működésüket (lásd 22. fejezet).

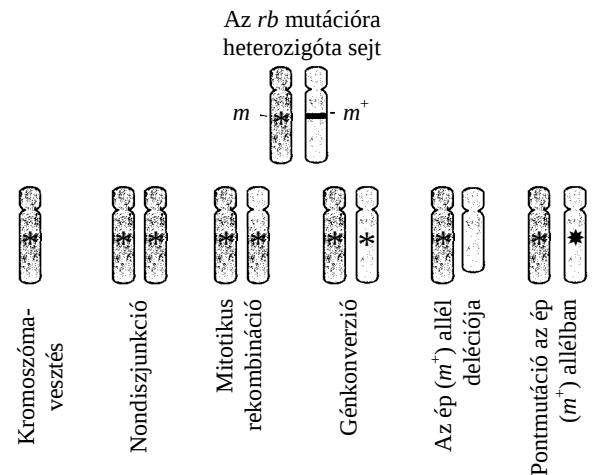
A proto-onkogének azonosítása, izolálása egyszerűbb (23.8. ábra), míg a tumor-suppresszor gének megismerése nehéz, munkaigényes feladat. Heterozigóta állapotban általában nem érvényesül a hatása, tehát plazmidban bejuttatva vagy sejtfüzió után a mutáns allél jelenléte nem mutatható ki. Ma leginkább modern molekuláris módszerekkel (RNS-interferencia, összehasonlító genom- vagy mRNS-hibridizáció chipen) azonosítják a tumor-suppresszorokat.

A tumor-suppresszor gének mutációi öröklődhetnek, ezek a mutációk a daganatos megbetegedések hátterében gyakran jelen vannak. Egy tumor-suppresszor mutációra heterozigóta (m/m^+) ember esetében sokszor csak idő kérdése, hogy valamelyik sejtjében olyan genetikai esemény játszódjon le, amely az ép m^+ allél elvesztése miatt m/m vagy $m/-$ sejt képződéséhez vezet. Az m/m vagy $m/-$ sejtől aztán már könnyebben képződhet daganat. Természetesen m/m vagy $m/-$ állapot kialakulhat az m^+/m^+ emberek valamelyik sejtjében is. Annak azonban lényegesen kisebb az esélye, hogy ugyanabból a sejtől mindkét m^+ allél elveszen.

Az m^+ allél elvesztését a heterozigóta m/m^+ sejtekből többféle genetikai esemény okozhatja (23.10. ábra).

- (1) Kromoszómavesztés. Ritkán megtörténhet, hogy a sejtosztódás ana- majd telofázisában a kromoszóma nem válik szét és egyik pólusra sem vándorol, hanem a sejt egyenlítői síkjában marad, ahol fragmentálódik, emésztődik. Szerencsére a kromoszómahiány többnyire a sejt pusztulásával jár.
- (2) Mitotikus nondisjunkció. Ritkán megtörténhet, hogy a mitózis során úgynevezett kettős nondisjunkció következik be: a metafázisban levő homológ kromoszómák nem válnak ketté, hanem egyikük (mindkét leánykromatidával) az egyik, másikuk a másik leánysejtbe jut (ugyanúgy, ahogy a homológ kromoszómák az első meiotikus osztódás során szegregálódnak). A nondisjunkció miatt az egyik leánysejt m/m lesz.

- (3) Mitotikus rekombináció (szintén ritka esemény) következik be, így képződik m/m sejt.
- (4) A rekombinációs reparáció vagy génkonverzió (a genetikai hibák egyik javítási lehetősége, lásd 11. fejezet) során az egyik kromoszóma DNS-e a homológ kromoszóma azonos szakasza alapján javítódik ki. Génkonverzió miatt az m/m^+ sejt m/m -é alakulhat, ha a sérült m^+ allél az m -ről másolódik a reparációkor.
- (5) Deficiencia miatt is elveszhet az m^+ allél.
- (6) Az m^+ allélban mutáció következhet be, és új m' funkcióképtelen allél, m/m' sejt képződhet.



23.10. ábra. Az m/m^+ sejtekből az ép m^+ tumor-suppresszor gén elvesztéséhez vezető események.

A diploid állapot egyik jelentősége az, hogy ha valamelyik sejtben egy tumor-suppresszor allél elveszti funkcióját, az ép allél (m^+) legtöbbször még el tudja látni a feladatát, és a sejt nem oszthat korlátlanul. Az esély arra, hogy ugyanabban a sejtben mindkét ép (m^+/m^+) allélban mutáció következik be, kicsi, de nem nulla. Gyakorlati példaként a retinoblasztómát említhetjük: az rb/rb^+ emberek szemében gyermekkorban képződnek daganatok, és többnyire mindkét szemben. Az rb^+/rb^+ emberekben nagyon ritkák a retinoblasztóma daganatok, és csak az egyik szemben szoktak kialakulni az életkor késői szakaszában.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az egészséges szervezetben, mint annyi más folyamat, a sejtosztódások is egyensúlyban vannak. Az egyensúly két ellentétes hatású géncsalád funkciójának az eredménye: egyrészt a proto-onkogének termékei serkentik, másrészt a tumor-szuppresszor gének termékei gátolják a sejtosztódásokat. A sejtosztódás mértékének felgyorsulására két alapvető lehetőség van: (i) a proto-onkogénekben bekövetkező domináns, funkciónyeréses mutációk nyomán olyan onkogén mutáns allélok képződnek, amelyek funkciója daganat kialakulásához vezethet. (ii) A tumor-szuppresszor gének funkciójának elvesztésével járó (általában recesszív) mutációk létrejötte, és a génfunkció teljes elvesztése valamely sejtből.

A proto-onkogén → onkogén mutációk a testi sejtek DNS-ében maradhatnak fenn, mert egyetlen allélban is érvényesül a hatásuk, ezért az ilyen mutációt „begyűjtő” ivarsejtekből nem fejlődhet ép utód. Az onkogének tehát nem öröklődnek az utódgenerációkra. A tumor-szuppresszor gének mutációi ellenben általában recesszívek, ezért egyetlen allélban nem fejtik ki hatásukat. Tehát ivarsejtekből is fennmaradhatnak, így öröklődhetnek. Emiatt bizonyos típusú tumorok családi halmozódást mutathatnak.

Az ép proto-onkogének és az ép tumor-szuppresszor gének termékei legtöbbször a sejt-kommunikáció illetve a sejtciklus-szabályozás szereplői, biztosítják a sejtosztódások szabályozott menetét. A mutagének, amelyek hatása véletlenszerű, ezekben a génekben is indukálhatnak mutációkat, megváltoztatják ezen gének funkciót, és megnövelik a daganatok kialakulásának esélyét.

Ha már kialakultak, a daganatos betegségek gyógyításának legfontosabb módja a korai felismerés és kezelés - nem hangsúlyozhatjuk kellően a rákszűrések fontosságát! Ugyanakkor az immunrendszer szerepe is alapvető fontosságú a szervezetben újonnan képződött daganatok eliminálásában. A csökkent működésű immunrendszer –a folyamatos stressz, vagy az immunszuppresszálo hatások miatt – nem képes teljes hatékonysággal megakadályozni a daganatok képződését, a rákbetegség kialakulását.