

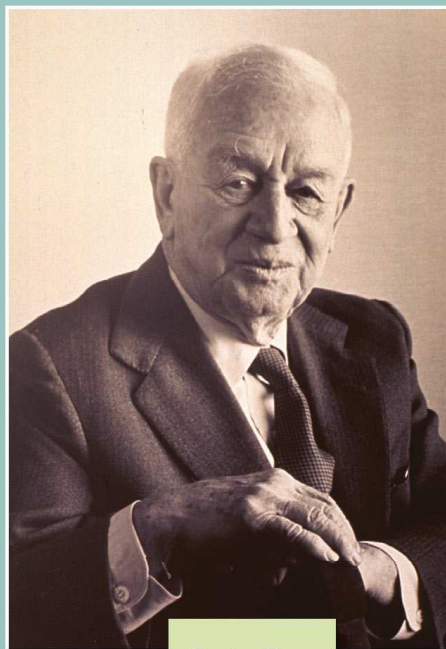
# MÉRFOLDKÖVEK A RÁKKUTATÁSBAN

**Az egészség mindennél fontosabb – tartja a mondás. Egészségünk megőrzése, betegségek megelőzése mindig is fontos lesz számunkra, amíg csak élünk. Ahhoz, hogy gyógyítani tudjunk, illetve megelőzzük a bajt, ismernünk kell az emberi betegségek kiváltó okait, tüneteit, lefolyását. Manapság egyre többet hallani daganatos betegségekről. Vajon korábban is ilyen sok volt a daganatos beteg vagy ez csak a mai kor velejárója? Ismerjük egyáltalán a daganatos betegségek kiváltó okait? Mi történik a sejtben, amikor elindul a rákos folyamat?**

## 1. rész

Ha nem is minden kérdésre fogunk választ adni a következőkben, megpróbáljuk röviden bemutatni kétrészes cikkünk első felében, melyek voltak azok a jelentős mérföldkövek a tudományban, melyek odáig vezettek, hogy manapság a rákos sejteket genomi szinten vizsgálni tudjuk.

Először tegyünk egy kis időutazást a múltban. Vajon mikortól ismeri az emberiség a daganatos betegségeket? Az első írásos emléket valahol Egyiptomban kell keresnünk. Kr. e. 3000-ben már említést tesznek daganatos betegségről. A carcinoma szót ekkor még nem használják, de nyolc olyan esetet írnak le, ami mellben előforduló tumoros, illetve fekélyes megbetegedésre utal, melyeket akkoriban cauterizálással (kiégetéssel) kezeltek. A carcinoma és a carcinos szó Hippokratésztől (Kr. e. 460–370) származik. Hippokratész a fekélyt okozó és fekélyt nem okozó tumorokat írta le carcinos, valamint carcinoma szóval. A görögök crabként említik ezt a fajta kórt. Celsus a Kr. e. I. században lefordította a crab szót cancerre, azaz rákra. Galen római filozófus a II. században, az oncos szót használta, ami görögül daganatot, duzzadást jelent. Galen terminológiája alapján használjuk ma a rákos betegségekkel foglalkozó orvosokat onkológusoknak. Nézzük meg, mit gondoltak később a tumorokról.



Peyton Rous

1650 környékén holland orvosok még azt hitték, hogy a tumor egy fertőző betegség, ezért javasolták a tumoros betegek izolálását. Legelőször talán John Hunter, a híres skót orvos ismerte fel a XVIII. században, hogy néhány tumor sebészeti úton gyógyítható. A tumorokról, valamint a tumorok eredetéről több elmélet is származott régebben. Johannes Müller szerint a daganat sejtek halmaza, amelyek nem a szervezetünk normál sejtjeiből származnak. Müller elméletének második része nem igaz, viszont ennél régebbi elmélet is létezett, amit Müller helyesen gondolt tovább. John Hunter

ugyanis azt állította, hogy a tumorok a vérből kiáramló nyirokfolyadékából származnak.

Müller tanítványa, Virchow már felismert egy nagyon fontos tény: a tumort alkotó sejtek a szervezet normál sejtjeiből származnak. Virchow felismerése után további elméletek



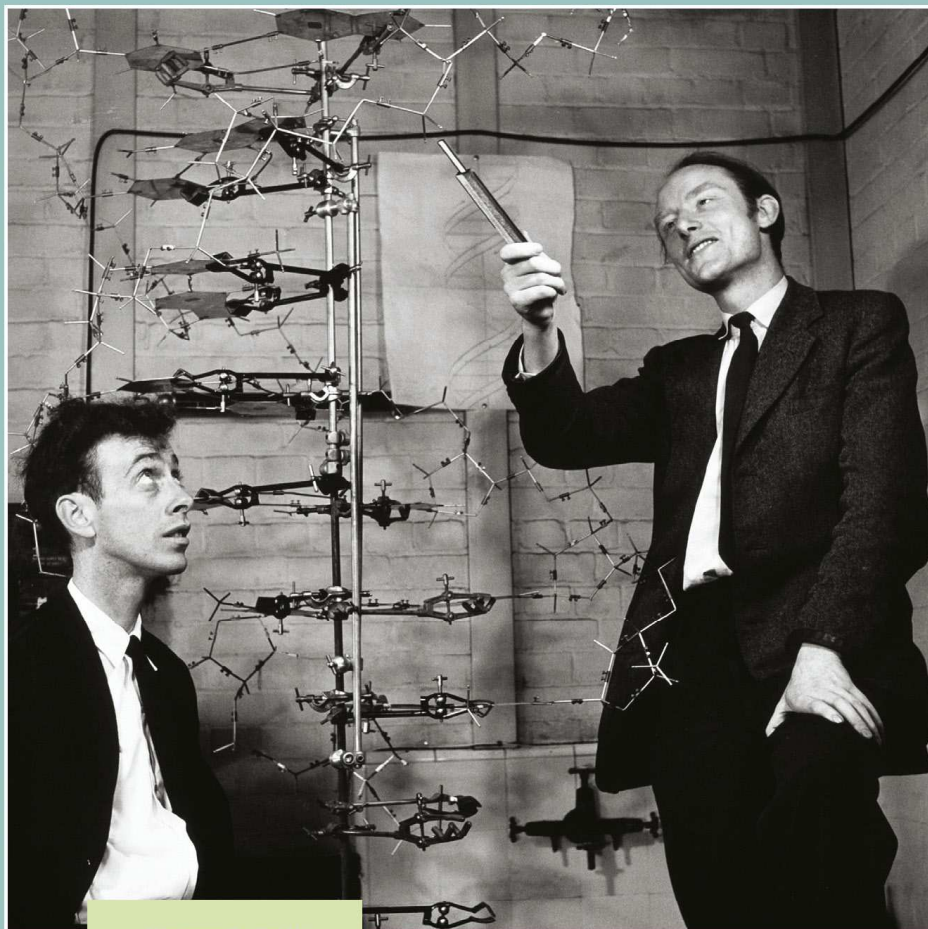
Rous fibroszarkómás csirkékkel végzett vizsgálatokat

következtek. Az 1800-as évek környékén az egyik elmélet szerint a tumorok valamilyen traumás hatás miatt alakulnak ki. Ezt kísérleti úton azonban nem sikerült bebizonyítani. A következő fontos év a rákkutatás történetében 1911. Peyton Rous csirkéből származó daganatos szövetet (fibroszarkómás szövetet használt) összedarált, majd centrifugálással eltávolította a sejtterméket. Ezután a megmaradt felülészoból eltávolította a baktériumokat. Ennél a lépésnél Rous olyan szűrőt használt, amin a baktériumok nem, csak a nála sokkal kisebb vírusok jutottak át. A szűrletet ezután csirkébe

oltotta, majd a csirkékben kialakult a daganat. Később kimutatták, hogy a fertőző ágens egy vírus, amit Rousról neveztek el. 1966-ban Rous Nobel-díjat kapott felfedezéséért.

De nem csak vírusok okozhatnak daganatot. Rous után 1915-ben Yamagiwa bizonyította, hogy kémiai szerekkel szintén lehet daganatos sejtburjánzást előidézni. Habár Peyton Rous igazolta, hogy daganatos elváltozást vírusok is okozhatnak, a pontos folyamatot nem ismerték. Ahhoz, hogy kiderítsék, mi van a vírusban, ami rákkeltő, további felfedezésekre, ismeretekre volt szükség. Az 1900-as évek elején bár már tudták, hogy a daganatos sejtek szerkezetünk saját sejtjei, nem volt világos, hogy mi romlik el a sejtben, minek kell történnie ahhoz, hogy a vírus rákot okozzon. Ezt csak az 1960-as években sikerült kimutatni. Peyton Rous felfedezése rengeteg kérdést tett fel a kutatók számára. Vajon a vírus hogyan képes daganatot okozni? Mi az, ami a vírusból átkerül a normál sejtekbe és ezzel elindít egy rákos folyamatot? A kérdések megválaszolásához azonosítani kellett azt a makromolekulát, ami a tulajdonságaink átörökítéséért felelős.

Ez egy hosszabb folyamat volt. Friedrich Miescher izolált először foszfátgazdag makromolekulát, nukleinsavat. Hosszabb idő elteltével, 1928-ban Frederick Griffith bizonyította, hogy a baktériumok képesek genetikai információ átadására „bakteriális transzformáció” révén. Kísérletében két baktériumtörzset (*Streptococcus pneumoniae*) használt. Az egyik az S törzs, melytől az egerek elpusztultak, a másik, az R törzs viszont nem okozott pusztulást. A különbség a két baktériumtörzs között az, hogy az S törzsnek van egy burka, így az immunrendszer számára sokkal ellenállóbb, mint a burok nélküli R törzs. Griffith hővel előlte az S törzset, majd hozzáadta az R törzshöz. Onmagában a hővel előlt R törzs és az S törzs nem okoz semmit. Amikor azonban az R törzshöz hozzáadta az előlt S törzset, Griffith azt tapasztalta, hogy az egerek elpusztulnak. Később az ege-



Watson és Crick

rek véréből izolálta az S törzset is. Ebből a kísérletből arra következtettek, hogy az R törzs „bakteriális transzformációval” képes átalakulni a pusztulást okozó S törzssé. A transzformáló ágens azonban Oswald Avery és munkatársai csak 1944-ben azonosították. Az előbb említett rendszert használva kiderítették, hogy a transzformáló ágens a DNS. Sokáig úgy gondolták, hogy a tulajdonságunk átörökítését nem a DNS, hanem a fehérje végzi. 1952-ben Alfred Day Hershey és Martha Chase bizonyították, hogy az örökítőanyag nem a fehérje, hanem a DNS. Egy évvel később Watson és Crick felfedezte a DNS kettős hélix szerkezetét. Ezután Crick kijelentette a centrális dogmát, miszerint a DNS-ről RNS, majd az RNS-ről fehérje íródik át.

Ez a folyamat csak DNS→RNS→fehérje irányban lehetséges, fordítva nem.

A centrális dogma azonban nem teljesen fedte a valóságot. 1970-ban ugyanis Howard Temin David

Baltimorról felfedezte az úgynevezett reverz transzkriptázt, ami RNS-ről képes DNS-t átírni. Miért fontos ez? Ha egy vírus tartalmaz reverz transzkriptázt, akkor a gazdasejtbe bejutott RNS-molekula képes DNS-molekulává átíródni, majd ez mintája lehet a vírus RNS-nek és az RNS-ről átíródhatnak a vírus fehérjéi, így a vírus képes összeszerelődni a sejtben. Ezeket a vírusokat retrovírusoknak nevezzük. (Ilyen az AIDS-et okozó HIV is.) Temin a reverz transzkriptázt retrovírusokból mutatta ki. Felismerte azt is, hogy a retrovírus úgy képes stabilan fennmaradni a sejtben, hogy az RNS-ről átíródó DNS beépül a sejt genomjába. Ezután elég, ha a sejt átírja a saját DNS-ét RNS-re, mert a vírus DNS-e is beépült.

A következő részben a tumorok legfontosabb molekuláris eltéréseiről, kiváltó tényezőikről és a terápia legfontosabb célpontjairól ejtünk szót.

PÁHI ZOLTÁN GÁBOR