

# MÉRFOLDKÖVEK A RÁKKUTATÁSBAN

**Mi történik a sejtben, amitől rákos folyamat indul el vírus hatására? Ahhoz, hogy ezt a kérdést meg tudjuk válaszolni, először is tisztáznunk kell, mi jellemző a rákra. A rákos sejt képes korlátlanul osztódni, sok mutációt halmoz fel, a szervezet szabályozó mechanizmusaira nem reagál és áttéteket képez. Ezek talán a legfontosabb jellemzők. Ahhoz, hogy a sejt korlátlanul tudjon osztódni, el kell kerülnie a sejtdifferenciálódást és a sejthalált is. A nagyobb mértékű sejtdifferenciáció ugyanis az osztódási képesség csökkenésével jár.**

## 2. rész

Az idegsejtjeink már nem nagyon osztódnak, viszont a kevésbé differenciált sejtek, mint például az őssejtek megtartják osztódási képességüket. A normál sejtekben az osztódást elősegítő gének (proto-onkogének) vannak jelen. A rákos sejtekben az osztódást elősegítő proto-onkogének nagymértékű aktivációja révén elindul egy túlzott osztódás, így a proto-onkogén onkogénné válhat. Az onkogén lesz a felelős azért, hogy egy normál sejt tumoros sejté váljon. A normál sejtünkben azonban jelen vannak olyan gének is, melyek kordában tartják a sejt osztódási képességét (tumorszupresszor gén). A tumorszupresszor gének gátló hatással vannak a sejt osztódására, tulajdonké-

pen megakadályozzák azt, hogy tumor alakuljon ki. Egy rákos sejtben ezek a gének inaktíválódnak, ezért a sejt korlátlanul képes osztódni. Ez pontosan olyan, mint egy fék nélküli autó, ahol folyamatosan be van nyomva a gázpedál, és képtelen megállni. Az onkogéneket elsőként rákot okozó vírusokban azonosították. 1977-ben *Michael Bishop* és *Harold Varmus* kimutatták, hogy a csirke és más fajokban megtalálható egy úgynevezett v-src-vel rokon gén. A v-src egy onkogén, amit az RSV-vírus tartalmaz, ezért ezt a gént c-src-nek (c mint celluláris, azaz sejtben található) nevezték el, ami egy proto-onkogén. Nagy felfedezés volt ez akkoriban, hiszen kiderült, hogy a normál sejtben is kiala-

kulhatnak onkogének a proto-onkogénekből! Ezzel meg lehet válaszolni az előbb feltett kérdésünket is.

A legtöbb retrovírus nem napok alatt, hanem hosszabb idő, akár évek múltán okozhatnak rákot. Megkülönböztetünk olyan retrovírusokat, melyekben nincs onkogén és olyanokat is, melyek tartalmazzak onkogént. Az onkogénnel nem rendelkező vírusok úgy okozhatnak rákot, hogy a proto-onkogén közelébe integrálódnak be, ezáltal megváltoztathatják a gén aktivitását. Ez a beépülés, ha véletlenszerűen történik, akkor nagy valószínűséggel nem éppen egy proto-onkogén mellé fog kerülni. A beépülés azonban legtöbbször célzottan történik, így pontosan egy proto-onkogén mellé fog beépülni a vírus-DNS.

A daganatot nemcsak vírusok okozhatják, hanem olyan kémiai mutagének is, melyek képesek károsodást előidézni a DNS-ben. Ionizáló sugárzások – mint az UV – hatására ugyancsak károsodik a DNS. A mutagén kémiai szerek mind hatással vannak az örökítőanyagra, kromoszómáinkra. A rákos sejtekben nemcsak a DNS szintjén, hanem kromoszómáisan is eltéréseket találunk. Egy konkrét példa erre a krónikus mieloid leukémia, melynél egy kromoszóma-átrendeződés történik a 9-es és a 22-es kromoszóma között, ez a mutáció egy proto-onkogént érint, így elindul a rákos folyamat. Tumorszupresszort is érinthet a mutáció. Ilyen például a retinoblasztóma (Rb). Normál esetben a retinoblasztó-





funkcionális információt. Ezt a szakaszt telomernek nevezzük. Létezik egy olyan enzim, ami képes a megrövidült telomer véget meghosszabbítani. Az enzimet telomeráznak nevezzük. Ez az enzim normál sejtekben inaktív. A telomeráz aktivitása rákos sejtekben sokkal nagyobb, mint az egészséges sejtekben. Így az adott sejt elméletileg korlátlan számú osztódást képes végrehajtani, DNS-rövidülés nélkül.

Elméletileg a telomeráz blokkolá-

nem ejtettem szót arról, hogy valójában naponta több mutáció keletkezik a DNS-ben, amit természetesen a sejt javítómechanizmusa kijavítanak, tehát a DNS-törés vagy az UV nem okoz automatikusan rákot. Ha a DNS-javítás nem megy végbe, akkor a sejtben elindul egy program, ami a sejt pusztulásához vezet. Viszszatérve a kérdésre, ha a daganatos sejt tele van mutációval, akkor, ha még több mutációt okozunk benne, a rákos sejt már nem képes kompen-



ma a sejt osztódási képességének a féken tartásáért felelős. Ha a génben mutáció történik, a sejt elkezd korlátlanul osztódni, majd kialakul a daganat. Mint említettem, a rákos sejtek nagyon sok mutációt halmoznak fel és képesek elkerülni a sejthalált, mondhatni a rákos sejtek halhatatlanok a szervezetben. Mitől lehetséges ez?

A normál sejtben az osztódást megelőzően, a DNS megkettőződése során, a DNS-lánc vége kis mértékben rövidül. Ezért a DNS-megkettőzést végző enzim a felelős, mely nem képes a szintézist rögtön a DNS-szál legvégétől kezdeni, ehhez szüksége van egy „kezdő”, több nukleotidból álló RNS-szakaszra (RNS-primer). Ezután ennek a szakasznak a végéhez kapcsolódva el tud kezdődni a DNS-szál szintézise. A DNS duplaszálú, és irányultsága antiparalel. Megkülönböztetünk 5'-3' és 3'-5' irányt. A rövidülés valódi oka, hogy a DNS 5' végén lévő RNS-primert nem fogja DNS-szekvencia felváltani, ezáltal minden osztódás után rövidül a DNS. Belátható, hogy ha a rövidülés olyan géneket érint, amelyek nélkülözhetetlenek a sejt működése szempontjából, akkor a sejt elpusztul. Az emberi sejtek osztódása ezért korlátozott mértékű, megközelítőleg 50 osztódásra képesek (kivéve az ivarsejteket). A rákos sejtek osztódása hogyan lehet korlátlan? A kromoszóma végein többszörösen ismétlődő szakasz található, melyek nem kódolnak

sával a tumorsejtek halálát okoznánk? Ez sajnos nem teljesen igaz, hiszen a rákos sejtek nemcsak a telomeráz enzim segítségével képesek meghosszabbítani a telomerszekvenciájukat, hanem képesek alternatív úton is ezt megtenni. A folyamat lényege, hogy a megrövidült kromoszómavéget úgy hosszabbítják meg, hogy mintaként egy hosszabb telomerrel rendelkező kromoszómat használnak. A molekuláris hátterét ennek a mechanizmusnak pontosan nem ismerjük, viszont tudjuk, hogy a telomeráz enzim nem szükséges ehhez a folyamathoz. A daganatos sejtek sok mutációt halmoznak fel, hogy elkerüljék a sejthalált és hogy az immunrendszer támadásait kivédjék. A daganatos terápiában gyakran alkalmazott szerek rákkel-tőek, hiszen ezek is mutációkat idéznek elő az egészséges sejtben. Miért is alkalmaznak ilyen szereket? Eddig

zálni a sok mutációt, ezáltal elpusztul. Természetesen a normál sejtre is hatással van a kemoterápiás szer. Ezt úgy próbálják meg kompenzálni, hogy célzott terápiát alkalmaznak, melynek lényege, hogy az adott mutagén nagyrészt a rákos sejtben fejtse ki hatását, a normális sejtben pedig ne okozzon defektust.

Egyre több ismeretünk van a rákos sejtekről, azonban még nagyon keveset tudunk róluk ahhoz, hogy megfelelő hatékonysággal kezeljük a rosszindulatú rákos daganatokat. Manapság a technika és a molekuláris biológia egyre jobban fejlődik. Az egyes daganatok típusait megpróbáljuk jellemezni a kromoszómák és a DNS szintjén is, hátha megtaláljuk azt a hatékony szert, amivel célzottan és nagy hatásokkal tudjuk majd gyógyítani ezeket a betegségeket.

PÁHI ZOLTÁN GÁBOR