

ΑΛΛΗΛΟΕΠΙΔΡΑΣΗ ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΩΝ-ΙΩΝ

Δ. Α. Σπαντίδης^{1,2}, Α. Κοτσίνης¹, και Β. Ζουμπουρλής¹

1. Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Βασ. Κων/νου 48, Αθήνα.
2. Ιατρικό Τμήμα, Παν/μίο Κρήτης, Ηράκλειο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Γονίδια, που παίζουν ρόλο στη διαίρεση και διαφοροποίηση των σωματικών κυττάρων είναι δυναμικά ογκογονίδια ή πρωτο-ογκογονίδια. Τα πρωτο-ογκογονίδια μπορούν κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες να γίνουν ογκογονίδια, υπεύθυνα για το νεοπλασματικό μετασχηματισμό των κυττάρων και για τις κύριες ιδιότητες του φαινότυπου ενός καρκινικού κυττάρου(δηλ. μη ελεγχόμενη διαίρεση και διαφοροποίηση). Η γνώση της μοριακής βάσης του καρκίνου προχωρεί με γρήγορο ρυθμό και οι ογκογονοί ιοί είναι τα εργαλεία που έχουν κάνει αυτό δυνατό. Μια ποικιλία από διαφορετικούς DNA-ιούς προκαλούν όγκους στα ζώα, ενώ από τους RNA-ιούς μία μόνο τάξη οι ρετρο-ιοί προκαλούν όγκους. Η ανακάλυψη του μηχανισμού αντιγραφής των ρετρο-ίων επέφερε μία ενοποίηση στο χώρο των ογκογονίων ιών υποδηλώνοντας ότι η ογκογένεση είναι χαρακτηριστικό του DNA του ιού. Όλοι οι ογκογονοί ιοί προκαλούν καρκίνο και μετασχηματισμό μέσω ογκογονιδίων που μεταφέρουν ή ενεργοποιούν.

Η ΕΝΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΟΓΚΟΓΟΝΩΝ ΙΩΝ

Το 1908 οι Ellerman και Bang, ανακάλυψαν τον πρώτο ογκογόνο ιό, παρατηρώντας ότι, αυθόρμητες λευχαιμίες σε κόττοπούλα, μπορούσαν να μεταδοθούν σε υγιή κόττοπούλα μολύνοντας αυτά με ορό ελεύθερο, από κύτταρα. Το 1911 ο Rous έκανε την ίδια παρατήρηση και για σαρκώματα σε κόττοπούλα. Οι ιοί που είναι υπεύθυνοι για τα παραπάνω φαινόμενα αποδείχθηκε μετέπειτα ότι, ήταν ρετροιοί. Σημασία δόθηκε στις παραπάνω παρατηρήσεις αργότερα (1931, 1934) όταν DNA-ιοί αποδείχθηκε ότι προκαλούσαν σαρκώματα και σε άλλα είδη ζώων (λαγού, βάτραχοι).

Το 1936 ο Bittner απέδειξε σε ποντίκια ότι αυθόρμητα αδενοκαρκινώματα που έχουν σαν αιτία ιούς μεταδίδονται από τις μητρικές στις θυγατρικές γεννιές μέσω του γαλακτός. Ενώ το 1951 ο Gross ανακάλυψε τον πρώτο ρετροϊό που είναι υπεύθυνος για λευχαιμία στα ποντίκια. Αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι οι ιοί σαν αιτία του καρκίνου μπορεί εύκολα να περάσει απαρατήρητη για διάφορους λόγους: 1) Ο, καρκίνος μπορεί να προκληθεί σαν ένα σπάνιο αποτέλεσμα κοινών ιών, που μπορούν να θεωρηθούν γενικότερα αβλαβείς, 2) Για ορισμένους ογκογονοίους ιούς τα σωματίδια των ιών είναι ετερογενή και τις περισσότερες φορές μολύνουν κύτταρα χωρίς να προκαλούν καρκίνο, 3) Ο τρόπος μετάδοσης των ιών δεν είναι φανερός και έτσι ο καρκίνος φαίνεται ότι δεν είναι μεταδοτικός (κατά την εμβρυογένεση ή μέσω του γαλακτός).

Καινούργιες ομάδες DNA-ίων που προκαλούν καρκίνο στα ποντίκια και σε άλλα τρωκτικά βρέθηκαν ότι ήταν: ο polyoma και ο SV40. Επίσης και οι ανθρώπινοι αδενοϊοί, οι παπιλλόμα-ιοί και οι ερπητο-ιοί δείχτηκε ότι είχαν ογκογενετική δραστηριότητα στα τρωκτικά. Οι μελέτες που γινόταν την ίδια εποχή στο φαινόμενο της λυσιγονείας έδειξαν ότι, το γενετικό υλικό των ιών μπορεί να ενσωματωθεί μόνιμα

στο γενετικό υλικό του ξενιστή. Αυτές οι διαπιστώσεις οδήγησαν σε εκρηκτική ανάπτυξη τις μελέτες της καρκινογένεσης με ιούς.

Σύντομα η ογκογενετική ιδιότητα των ιών αποδείχθηκε και σε κυτταροκαλλιέργειες με τη βοήθεια του κυτταρικού μετασχηματισμού. Στη δεκαετία του 60 βρέθηκαν νέοι ογκογόνοι ιοί. Οι περισσότερες τάξεις των DNA-ιών προκαλούσαν όγκους σε ζώα, ενώ από τους RNA-ιούς μία μόνο τάξη, οι ρετρο-ιοί προκαλούσαν όγκους. Η ανακάλυψη από τους Baltimore και Temin του μηχανισμού αντιγραφής των ρετρο-ιών, με ενδιάμεσο το DNA, με τη βοήθεια του ενζύμου ανάστροφη μεταγραφή, επέφερε μία ενόπιση στο χώρο των ογκογόνων ιών υποδηλώνοντας ότι, η ογκογένεση είναι χαρακτηριστικό του DNA του ιού. Επιπλέον μας είναι γνωστό σήμερα ότι, όλοι οι ογκογόνοι ιοί προκαλούν μετασχηματισμό και καρκίνο μέσω ογκογονιδίων που μεταφέρουν ή ενεργοποιούν (1).

ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ - ΠΡΩΤΟ-ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ

Η μελέτη των ογκογόνων ιών επέτρεψε την ταυτοποίηση μιας σειράς γονιδίων, που εκφράζονται σε καρκίνους τόσο των ανθρώπων όσο και των ζώων, και τα οποία διεγείρουν τη διαδικασία της καρκινογένεσης (2). Η μη κανονική έκφραση αυτών των γονιδίων είναι υπεύθυνη για τη διαδικασία του μετασχηματισμού και της νεοπλασίας. Αυτή η βασική ανακάλυψη πραγματοποιήθηκε κατά την μελέτη της ικανότητας μετασχηματισμού ενός ογκογόνου ρετρο-ιού, του ιού του σαρκώματος του Rous (RSV). Γενετικές μελέτες των Martin και Vogt έδειξαν την ύπαρξη του γονιδίου src του ιού και στη συνέχεια όταν σαρώθηκε το γένομα κανονικών κυττάρων από κοτόπουλα ταυτοποιήθηκε ένα παρόμοιο γονίδιο, το κυτταρικό src γονίδιο (c-src). Το κανονικό γονίδιο είναι γνωστό σαν src πρωτο-ογκογονίδιο ή (v-src). Το v-src ενσωματώθηκε στο γένομα του RSV λόγω ανασυνδιασμού ανάμεσα σε ένα c-src και το γένομα ενός ρετρο-ιού που δεν προκαλεί μετασχηματισμό. Το γονίδιο c-src είναι πολύ συντηρητικό γονίδιο στα διάφορα ζωικά είδη, γεγονός που υποδηλώνει ότι, πρέπει να πραγματοποιεί κάποια πολύ σπουδαία λειτουργία.

v-src ογκογονίδια

Η πιθανή λειτουργία του v-src διαλευκάνθηκε όταν ο Erikson ανακάλυψε το πρωτεϊνικό προϊόν του, μεταφράζοντας το RNA του RSV in vitro: είναι μια φωσφοπρωτεΐνη 60 Kd, γνωστή σαν pp60^{v-src}. Μετά απέδειξε ότι επρόκειτο για μια πρωτεϊνική κινάση. Στη συνέχεια ο Hunter βρήκε ότι είχε την ασυνήθιστη ιδιότητα να φωσφορυλιώνει τυροσίνες στις πρωτεΐνες, σε αντίθεση με άλλες κινάσες που φωσφορυλιώνουν σερίνη ή θρεονίνη. Από αυτό υποδηλώνεται ότι η λειτουργία του c-src πρέπει να σχετίζεται με τη ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης, επειδή η φωσφορυλίωση τυροσίνης πραγματοποιείται από πολλούς υποδοχείς παραγόντων ανάπτυξης.

v-src έναντι c-src

Η πρωτεΐνη που εκφράζεται σε κανονικά κύτταρα από το src πρωτο-ογκογονίδιο αλλά όχι η ίδια με αυτή που παράγει το

v-src, και δεν προκαλεί μετασχηματισμό. Αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί σε δύο περιπτώσεις: 1) Το v-src γονίδιο διαφέρει από το c-src στο 3' άκρο και δεν έχει περιοχή φωσφορυλίωσης (tyr-527) πράγμα κρίσιμο για τον κανονικό έλεγχο. 2) Το γονίδιο του ιού μεταγράφεται πιο έντονα. Πειράματα μετασχηματισμού με κλωνοποιημένο c-src γονίδιο έδειξαν ότι η δομική διαφορά είναι πιο σημαντική από την υπέρεκφραση. Φαινομενικά το μεταλλαγμένο γονίδιο ξεφεύγει από τους κανονικούς περιοριστικούς ελέγχους και γίνεται μετασχηματιστικό γονίδιο.

Άλλα ογκογονίδια

Μετά το v-src πολλά άλλα ογκογονίδια βρέθηκαν σε ογκογόνους ιούς και DNA από ανθρώπινους καρκίνους δείχτηκε ότι είχαν ογκογονίδια ικανά να μετασχηματίζουν NIH3T3 κύτταρα. Μερικά από αυτά είναι παρόμοια με άλλα που βρέθηκαν, αρχικά σε ιούς. Πάνω από 40 ογκογονίδια, διαφορετικής καταγωγής, είναι γνωστά σήμερα.

Ογκογονίδια DNA-ιών

Ενώ τα ογκογονίδια των ογκογόνων ρετρο-ιών είναι μεταλλαγμένα, κυτταρικά πρωτο-ογκογονίδια που δεν προσφέρουν κανένα πλεονέκτημα στον ιό, τα ογκογονίδια των DNA-ιών δεν έχουν ακόλουθη ομολογία με γνωστά κυτταρικά πρωτο-ογκογονίδια και εκτελούν σημαντικές λειτουργίες για τον ιό. Αυτοί οι ιοί πολλαπλασιάζονται σε στάσιμα (δεν διαιρούνται) κύτταρα, τα οποία δεν έχουν τα ένζυμα που απαιτούνται για την αντιγραφή του DNA του ιού. Τα ογκογονίδια των ιών προκαλούν την παραγωγή αυτών των ενζύμων με την ενεργοποίηση του κυτταρικού μηχανισμού για τον διπλασιασμό του DNA. Το πιθανότερο είναι ότι, η αναπτυξιακή διεγερση είναι υπεύθυνη για τον μετασχηματισμό. Ασχετα αν τα ογκογονίδια των DNA-ιών προήλθαν από κυτταρικά πρωτο-ογκογονίδια, αυτά εξελίχθηκαν ανεξάρτητα για το καλό των ιών.

Συνοψίζοντας, είναι λογικό το συμπέρασμα ότι η μελέτη των ογκογόνων ιών βοήθησε όχι μόνο να κατανοηθούν μερικοί από τους μηχανισμούς της καρκινογένεσης αλλά και να απομονωθούν τα ογκογονίδια -γονίδια υπεύθυνα για την καρκινική εξαλλαγή των κυττάρων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Davis, B.D., Dulbecco, R., Eisen, H.N. and Ginsberg, H.S. Microbiology. J. B. Lippincott Co. pp 1-1215 (1990).
2. Spandidos, D.A. and Anderson, M.L.M. Oncogenes and onco-suppressor genes: Their involvement in cancer. Journal of Pathology 157, 1-10 (1989).