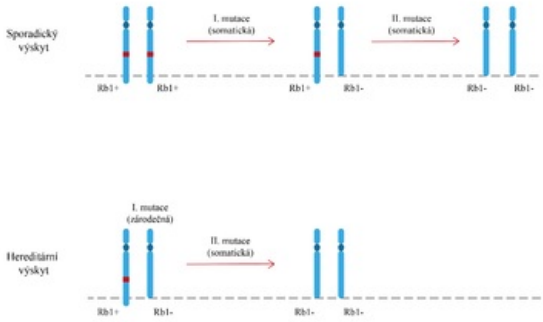
Tumor supresorové geny

Tumor supresorové geny (zvané taky antionkogeny nebo recesivní onkogeny) mají zásadní úlohu v maligním procesu. Jejich produkty regulují buněčné dělení. K poruše kontroly buněčného cyklu vede chybění obou alel určitého supresorového genu (např. delecí), změna jejich struktury (např. bodovou mutací) nebo inaktivace jimi kódovaného proteinu. To všechno může mít za následek maligní zvrat buňky.

Obecně

Mutace v tumor supresorových genech mají **recesivní charakter.** Na rozdíl od onkogenů proteiny kódované antionkogeny mají antiproliferační účinek, podporují diferenciaci a apoptózu.



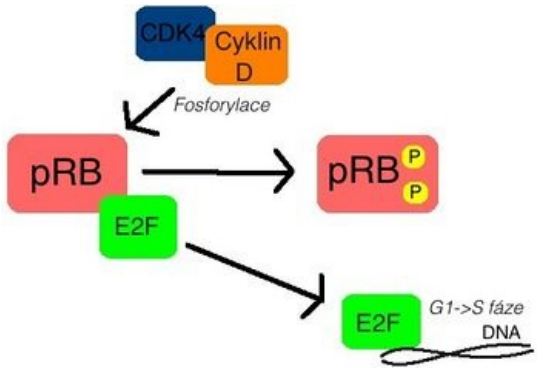
Princip dvouzásahové teorie u retinoblastomu

V každé somatické buňce je asi 40 tumor supresorových genů. Aby se staly tumorigenními, musí být mutovány obě jejich alely – proto název recesivní onkogeny. S tím souvisí tzv. **dvouzásahová teorie** (poprvé formuloval *Knudson*, když vysvětloval vznik vzácného hereditárního retinoblastomu). Na rozdíl od mnohem častějšího sporadického retinoblastomu, kde se jedná o náhodné mutace jedné a posléze druhé alely v buňce sítnice, je u hereditární formy jedna mutovaná alela zděděna. Příslušný jedinec je heterozygot, u něhož se zděděná nádorová predispozice zatím neprojevuje. Dojde-li však k mutaci/eliminaci druhé alely, iniciuje se rozvoj nádorového klonu buněk sítnice.

Tomuto procesu se říká **ztráta heterozygozity** (LOH – loss of heterozygozity).

pRB

Prvně objevený tumor supresorový gen byl **nazván retinoblastomový gen (*RB1* gen)** a jeho produkt **RB-protein (pRB)**. Vyskytuje se v každé buňce, kde reguluje buněčný cyklus dělení.



Komplex CDK4/Cyklin D fosforyluje komplex pRB/E2F a tím uvolňuje transkripční faktor E2F, který dále umožní přechod buňky z fáze G1 do S

Retinoblastomový gen (*RB1*) a další tumor supresorový gen **TP53**, resp. jejich produkty, fungují jako jakési brzdy buněčné proliferace. *RB1* negativně reguluje důležitý transkripční faktor **E2F**. Delece ***RB1* genu**, k níž dochází při vzniku hereditárního retinoblastomu, nebo sekvestrace jeho proteinového produktu v přítomnosti adenovirového proteinu E1A nebo proteinu E7 (při infekci virem lidského papilomu) navodí odblokování suprese E2F. Naproti tomu p53 působí tím, že podporuje expresi p21/CIP, který je mohutným inhibitorem kinas regulujících buněčný cyklus (cyklin dependentní kinasy).

Ztráta regulující funkce **Rb-genu** v buněčném cyklu nebo nadměrná exprese c-myc vedou ke zvýšené proliferaci, ale také ke zvýšené apoptóze postižených buněk. Virogenní produkty, jako je **E1A** (infekce adenovirem), **T121-antigen** (z SV-viru) nebo **E7** (z lidského papillomaviru), se vážou na Rb a mají pak podobný účinek. V tomto stádiu počet transformovaných buněk zatím nevzrůstá. Avšak další genetická změna, způsobující ztrátu **p19ARF**, mutaci **p53** anebo nadměrnou expresi **bcl-2**, vede ke zvýšené proliferaci a ke snížené apoptóze. Přispívají k tomu genové produkty jako E1b (z adenoviru), velký antigen z SV-viru a E-6 antigen z papillomaviru, které se váží na protein **p53**. Apoptóza, respektive tendence k jejímu snížení, má klíčový význam pro rozvoj tumorigeneze.

p53

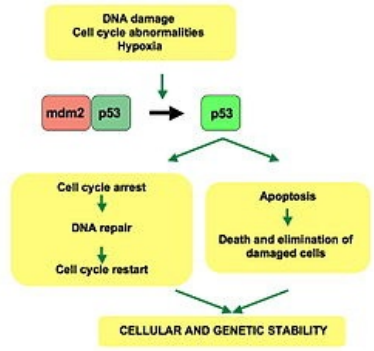
Tumor supresorový **gen *TP53***, který kóduje protein p53, je klíčovým regulačním faktorem, který monitoruje poškození DNA. Inaktivace p53 bývá jedním z prvních kroků, který vede k maligní transformaci při vývoji řady nádorových onemocnění. Pacienti s Li-Fraumeniho syndromem mají obvykle jednu mutantní alelu v zárodečných buňkách a tím i zvýšené riziko vzniku sarkomů, leukemie a karcinomu mléčné žlázy.

Lokalizován na krátkém ramenu chromosomu 17 (17p13.1, OMIM: 191170 (https://www.omim.org/entry/191170)), obsahuje 393 kodonů, reguluje průběh interfáze, zvaný také „strážce genomu“. Reaguje na poškození DNA dočasným pozastavením cyklu a umožní tak reparaci chyb (tzv. velký repair). ⚠ **Gen p53 není přímo odpovědný za pozastavení cyklu ani za reparaci chyb.** Zahájení a trvání klidového stadia kontroluje prostřednictvím genů, jejichž transkripční aktivitu řídí svým proteinem p53.

Gen p53 se uplatňuje i v 2. kontrolním bodě interfáze – pozastavením buněčného cyklu v tomto období umožňuje tzv. postreplikační repair. Dále vyvolává a koordinuje apoptózu, když reparace DNA není úspěšná.

Přehled některých recesivních onkogenů podmiňujících nádorová onemocnění

Symbol	Název	Nádorové onemocnění
APC	Gen adematózní polypózy tlustého střeva	Kolorektální karcinom
BRCA1	Gen 1 pro familiární karcinom prsu/vaječníku	Hereditární karcinom prsu/ovaria
BRCA2	Gen 2 pro familiární karcinom prsu/vaječníku	Hereditární karcinom prsu/ovaria
CDH1	Gen pro kadherin 1	Familiární karcinom žaludku, lobulární karcinom prsu
CDNK2A	Gen inhibitoru cyklin-dependentní kinázy 2A (p16)	Maligní melanom kůže
EP300	Gen vazebného proteinu 300 kD-E1A	Karcinomy kolorektální, pankreatu, prsu



P53 pathways

Odkazy

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11.02.2010]. <https://www.stefajir.cz/>.

- MASOPUST, Jaroslav. *Patobiochemie buňky* [online]. ©2003. [cit. 17.03.2011]. <http://dotdiag.cz/img/prednasky/bunka.pdf>.

Článek neobsahuje vše, co by měl.

Můžete se přidat k jeho autorům (https://www.wikiskripta.eu/index.php?title=Tumor_suppresorov%C3%A9_geny&action=history) a jej.

O vhodných změnách se lze poradit v diskusi.