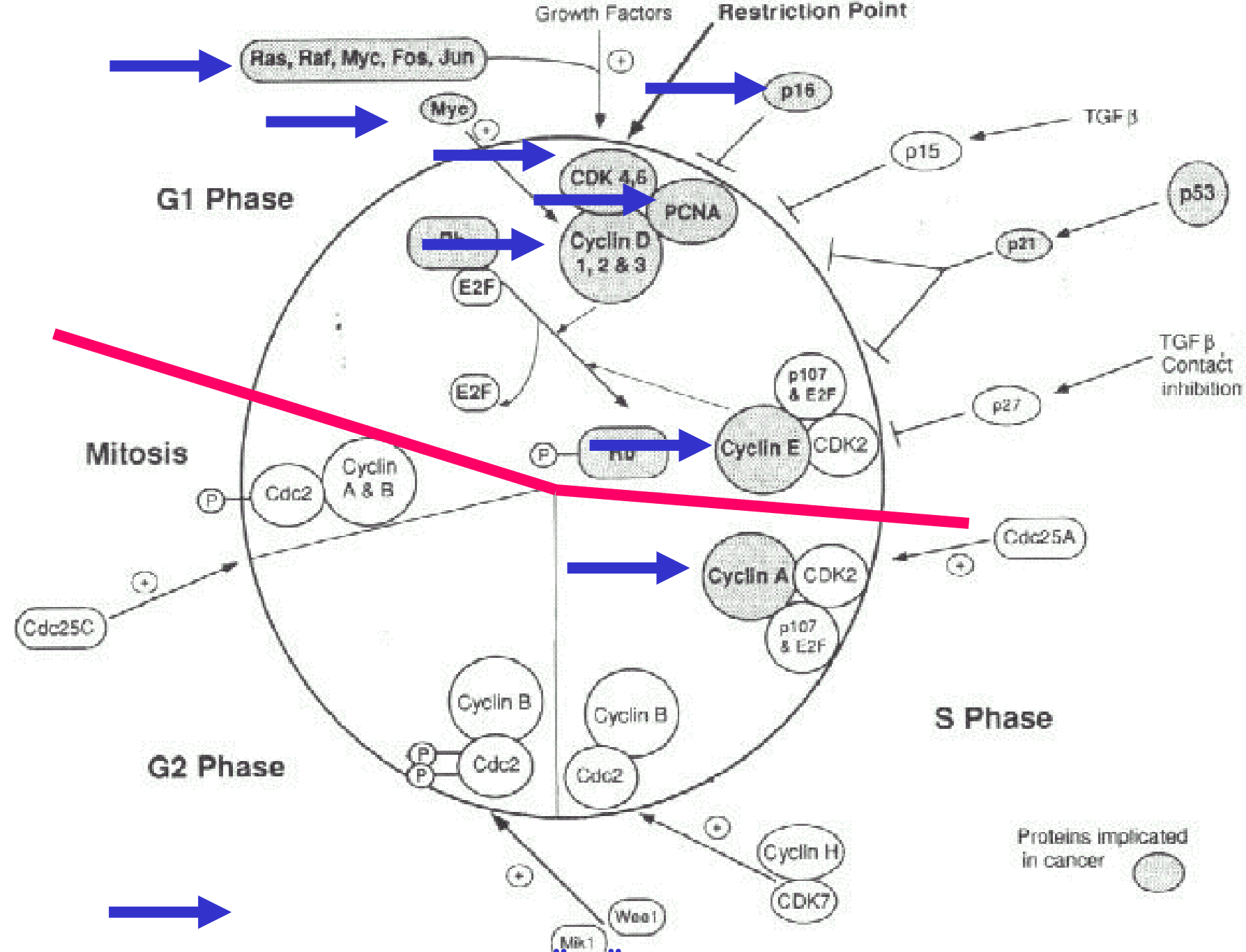


Syöpä, osa II

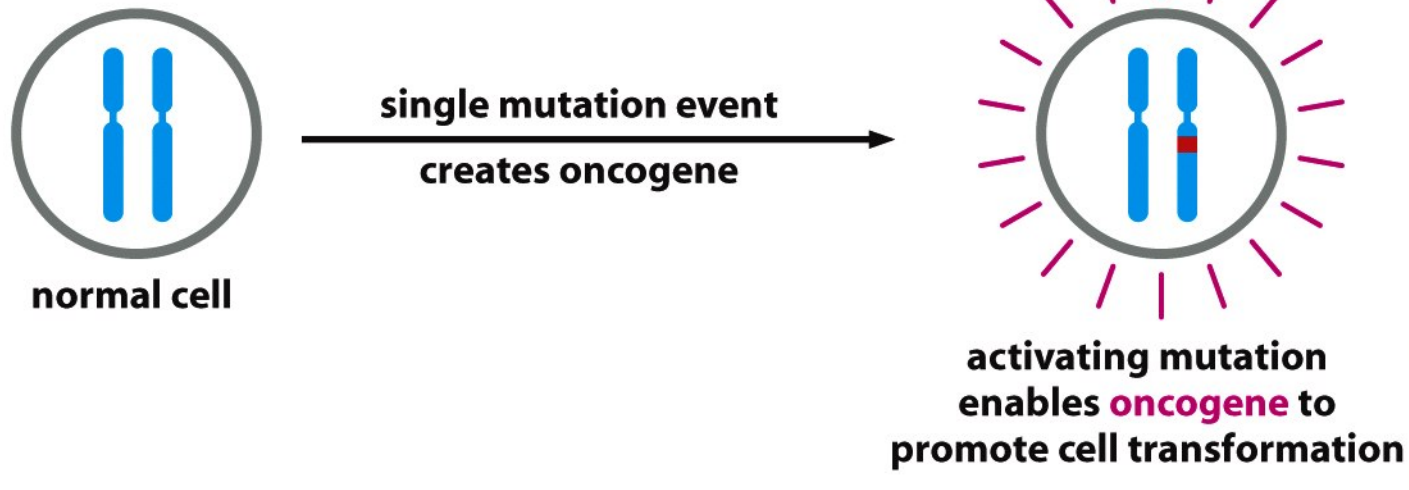
Syöpäkriittiset geenit

- Geenejä, joiden mutaatiot usein havaitaan syöpien kanssa korreloituneena
- Jakautuvat kahteen selvästi erottuvaan luokkaan,
- dominoiviin *onkogeeneihin*
- *resessiivisiin* tuumorin supressoreihin
- Nämä erot johtuvat geenin normaalitoiminnasta: oliko se solusykliissä jarruna (*supressori*) vai kiihdyttäjänä (*onkogeeni*)



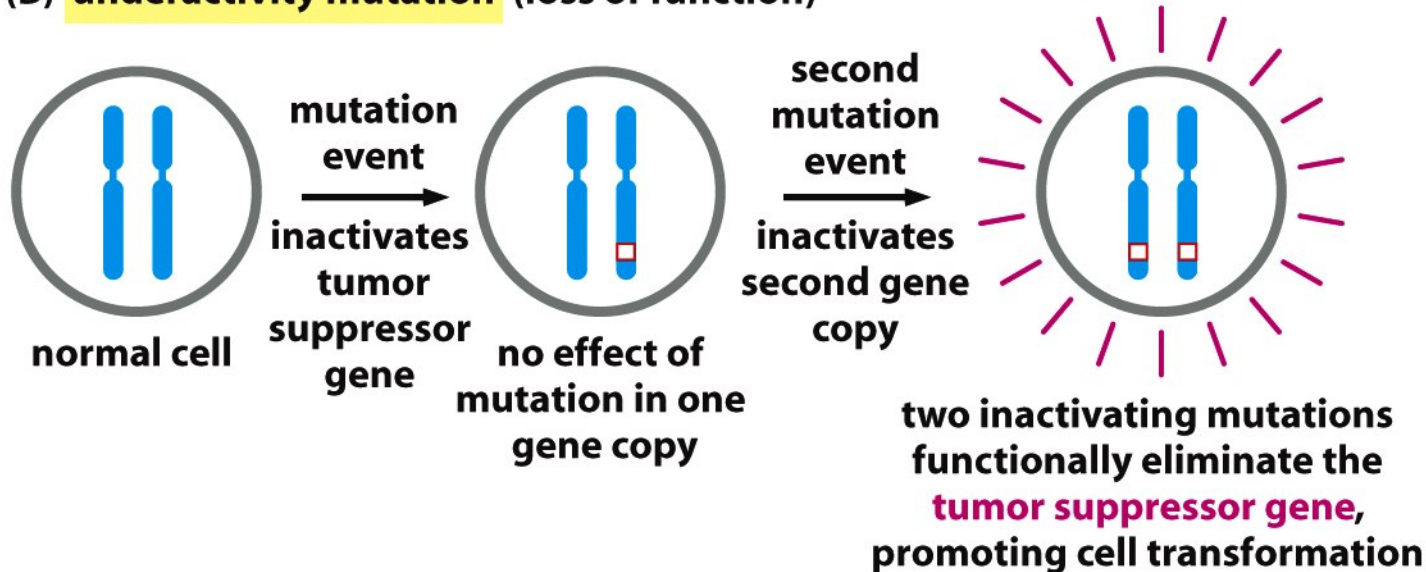
SOLUSYKLIN KIIHDYTTÄJÄT

(A) **overactivity mutation** (gain of function)

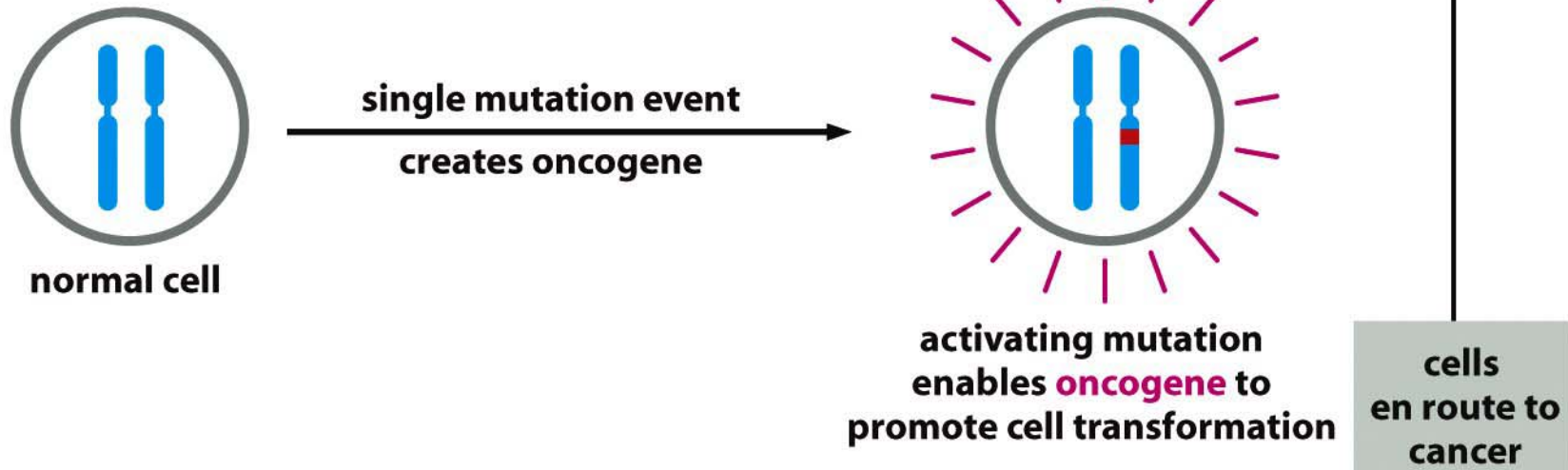


cells
en route to
cancer

(B) **underactivity mutation** (loss of function)



(A) **overactivity mutation** (gain of function)



Onkogeneenit

Table 24-4 Some Oncogenes Originally Identified Through Their Presence in Transforming Retroviruses

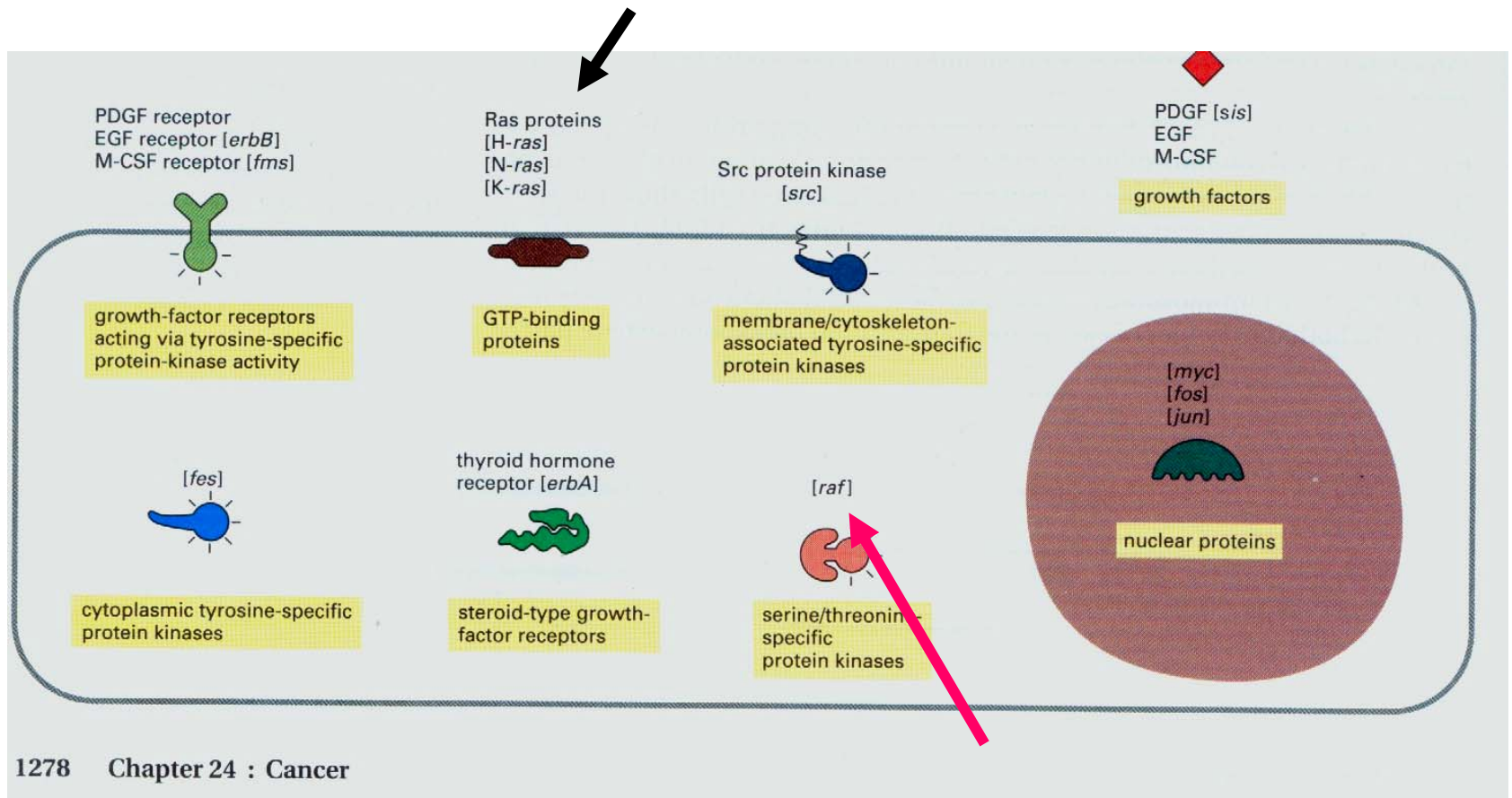
Oncogene	Proto-oncogene Function	Source of Virus	Virus-induced Tumor
<i>abl</i>	protein kinase (tyrosine)	mouse cat	pre-B-cell leukemia sarcoma
<i>erb-B</i>	protein kinase (tyrosine): epidermal growth factor (EGF) receptor	chicken	erythroleukemia, fibrosarcoma
<i>fes</i>	protein kinase (tyrosine)	cat/chicken	sarcoma
<i>fms</i>	protein kinase (tyrosine): macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) receptor	cat	sarcoma
<i>fos</i> <i>jun</i>	products associate to form AP-1 gene regulatory protein	mouse	osteosarcoma
		chicken	fibrosarcoma
<i>kit</i>	protein kinase (tyrosine): Steel factor receptor	cat	sarcoma
<i>raf</i>	protein kinase (serine/threonine) activated by Ras	chicken/ mouse	sarcoma
<i>myc</i>	gene regulatory protein of the HLH family	chicken	sarcoma; myelocytoma, carcinoma
H- <i>ras</i>	GTP-binding protein	rat	sarcoma; erythroleukemia
K- <i>ras</i>	GTP-binding protein	rat	sarcoma; erythroleukemia
<i>rel</i>	gene regulatory protein related to NFκB	turkey	reticuloendotheliosis
<i>sis</i>	platelet-derived growth factor, B chain	monkey	sarcoma
<i>src</i>	protein kinase (tyrosine)	chicken	sarcoma

Onkogeenit

Ensimmäiset onkogeenit löydettiin viruksista, jotka *transformoivat* eläinsoluja viljelmissä ikuisesti eläviksi eli syöviksi

Miksi nämä kaikki ovat eläinviruksia?
No siksi, ettei ole oikein tehdä ihmisillä kokeita, joissa syöpä yritetään istuttaa terveeseen vastaanottajaan.

Kaikki nuo geenit kuitenkin löytyvät (tietysti) myös ihmiseltä, ja niiden syöpäkritiisyys on todettu.



Proto-onkogeenien pääluokat ja toimialueet. Kaikki ovat geenejä, joiden tehtävänä normaalisti on edistää solunjakautumisia. Jos niiden säätely ryöstäytyy (*yliekspressio*), alkavat solu lisääntyä liikaa. Yliekspression (tai hyperaktiivisen proteiinin) voivat aiheuttaa monet erilaiset syyt

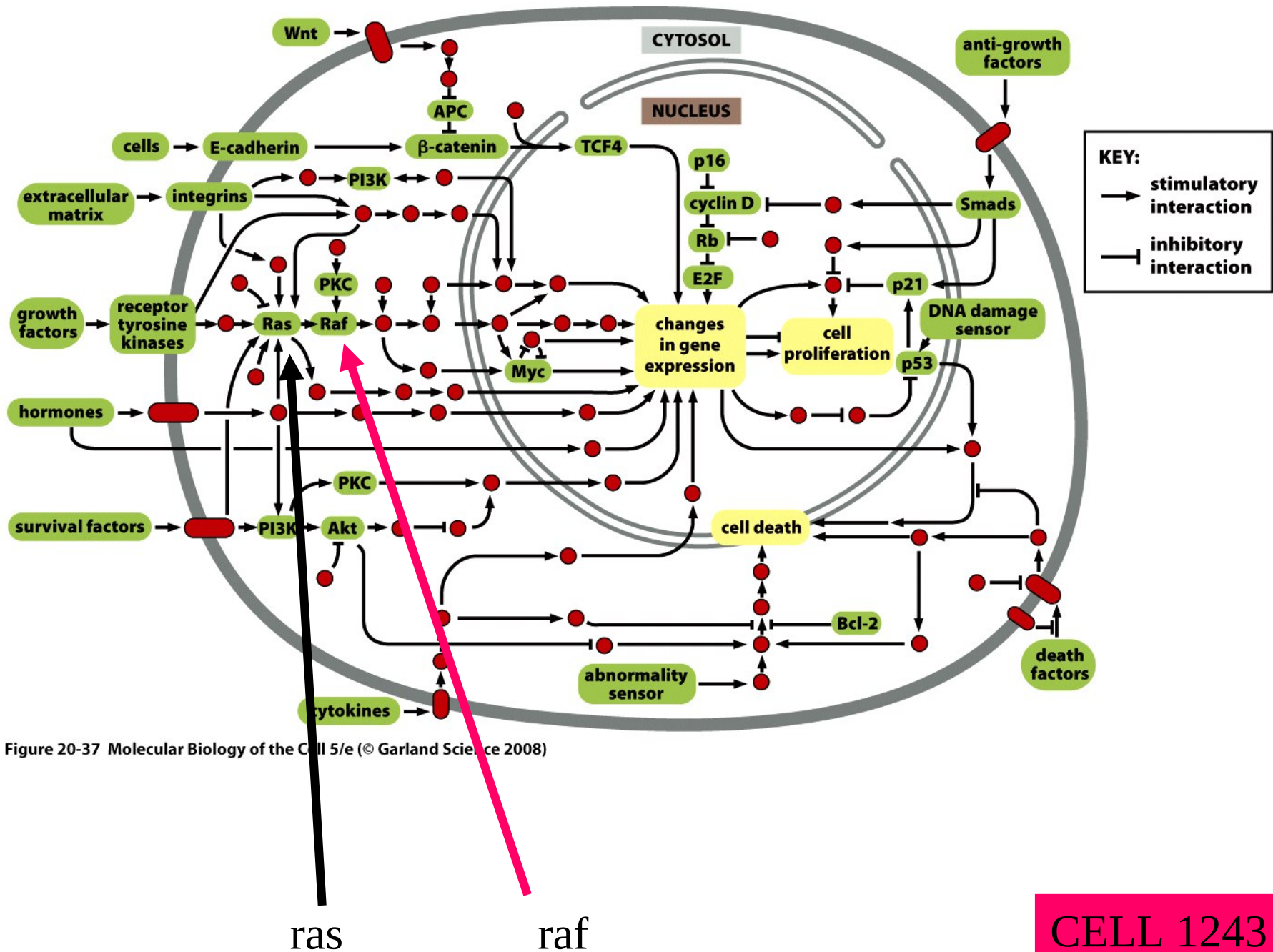
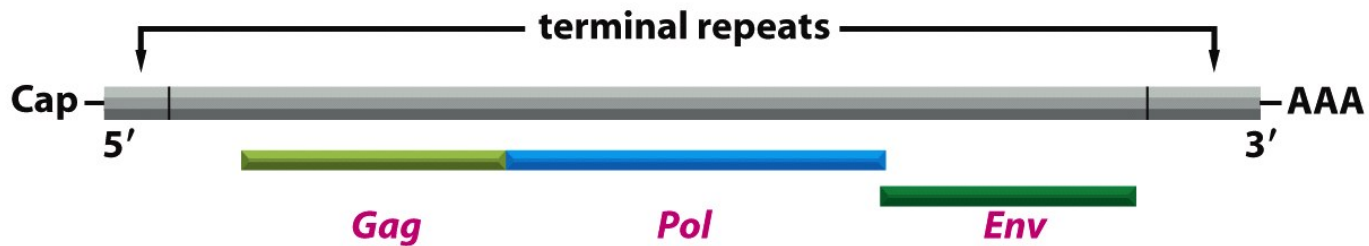


Figure 20-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

murine leukemia virus



Rous sarcoma virus

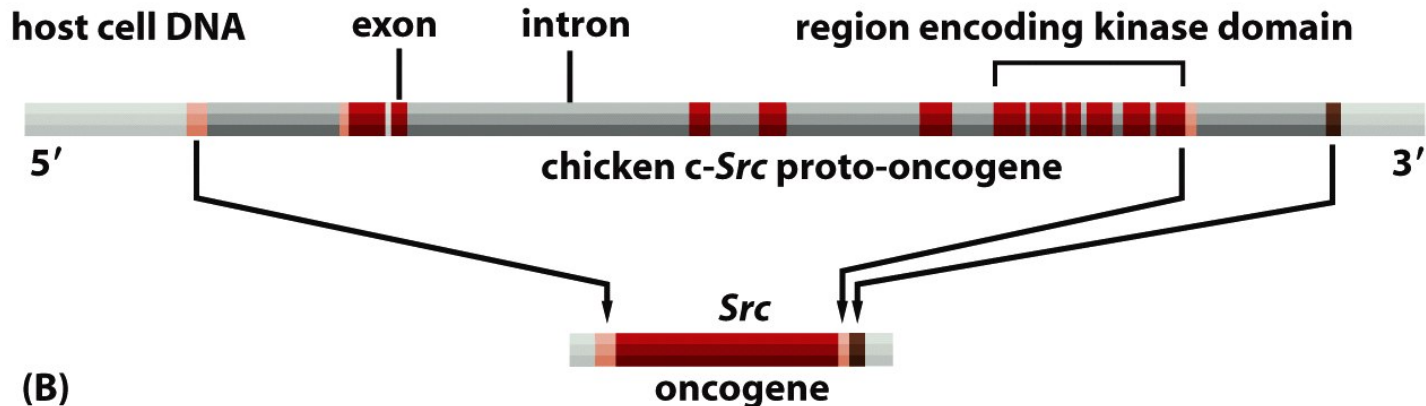


Figure 20-28 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Retrovirus voi ottaa mukaansa isännän proto-onkogeenin.
Huomattaapa, että se tulee silputtuna mRNA-versiona

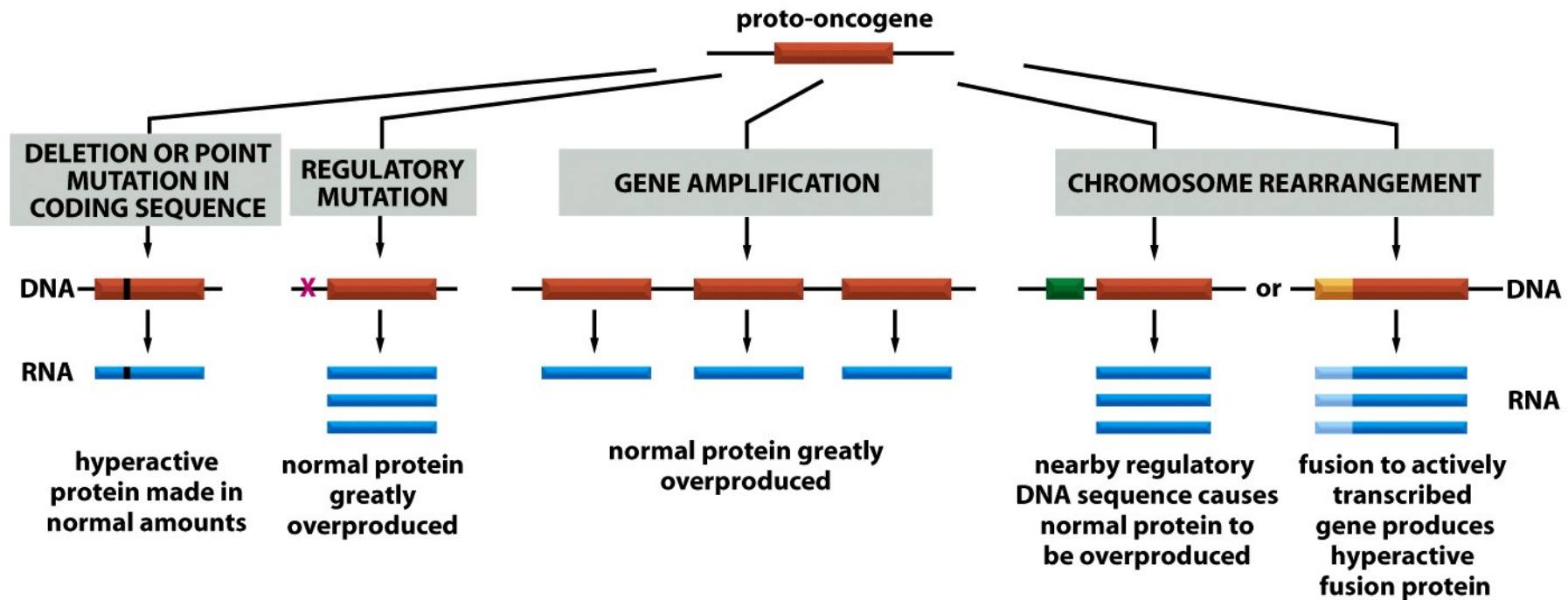
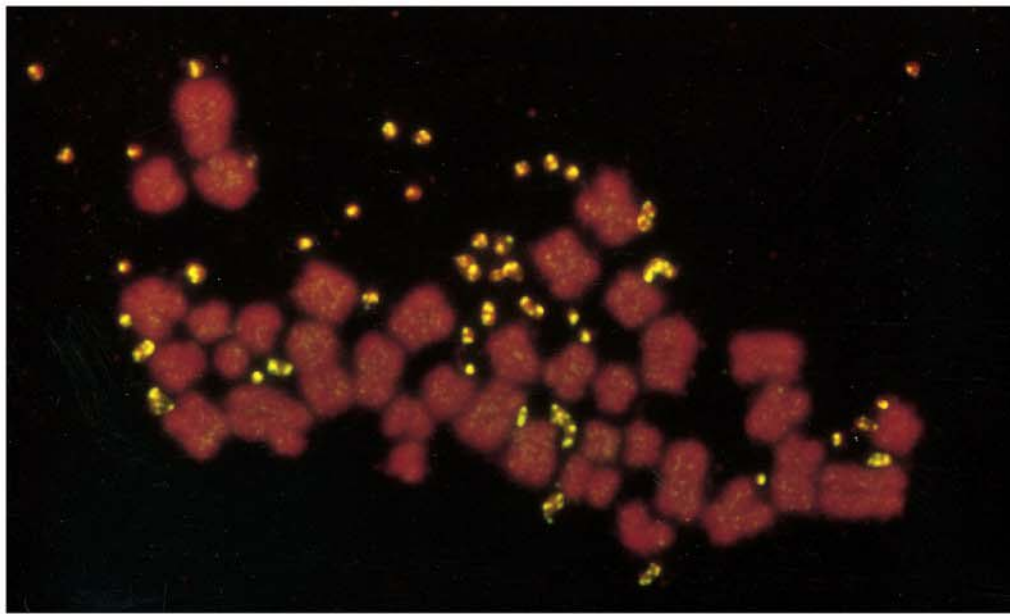


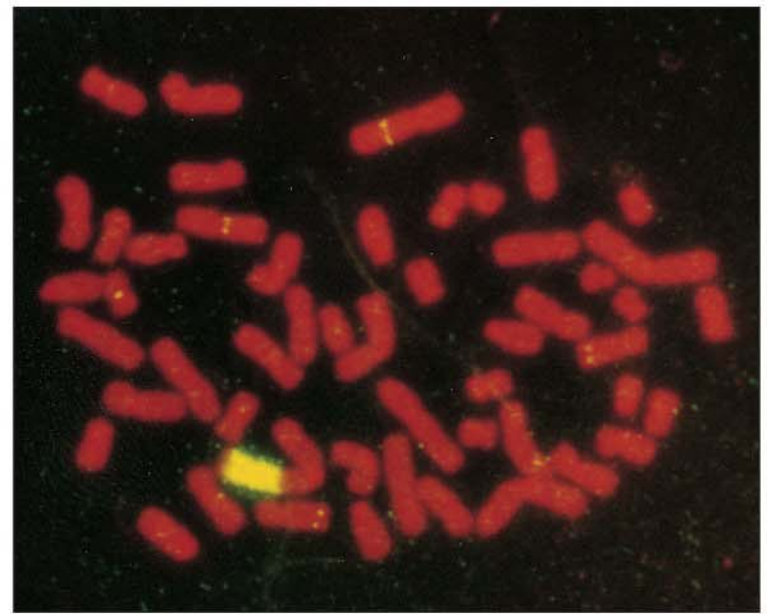
Figure 20-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Muutamia tapoja, jotka voivat johtaa geenin yliekspressioon

Proto-onkogeenin proteiinin ylituotanto johtaa solunjakautumisen ”harkinnan” katoamiseen ja solu syöksyy S-faasiin, vaikka edellytykset eivät olisi täyttyneet



(A)



(B)

Kromosomimuutoksia syöpäsoluissa

onkogeeni *myc* – on värjätty keltaiseksi.

A) pieniä *myc*-lisäkromosominpätkeä runsaasti tai

B) *myc*-lisät ovat peräkkäin tandemtoistoina

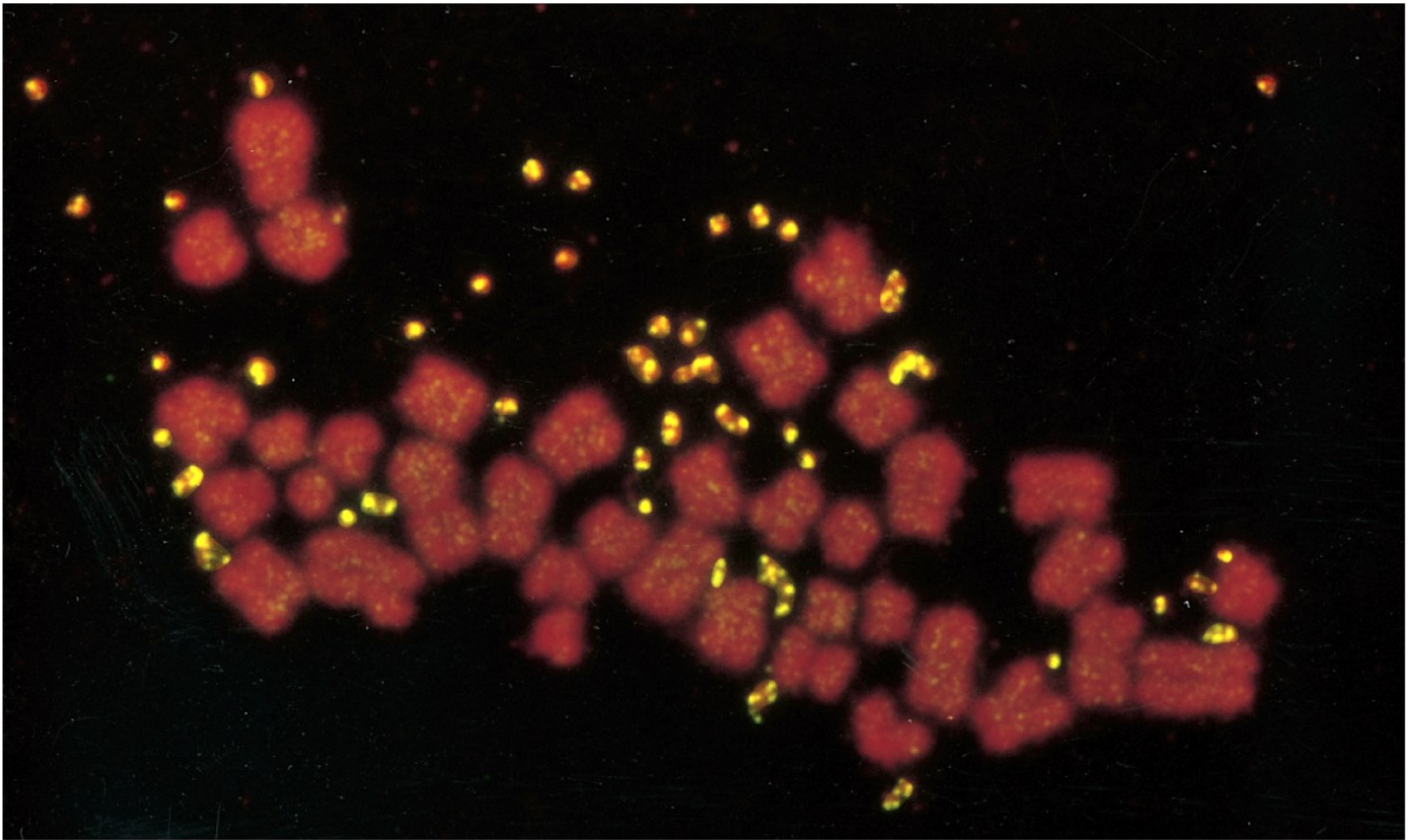


Figure 20-34a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

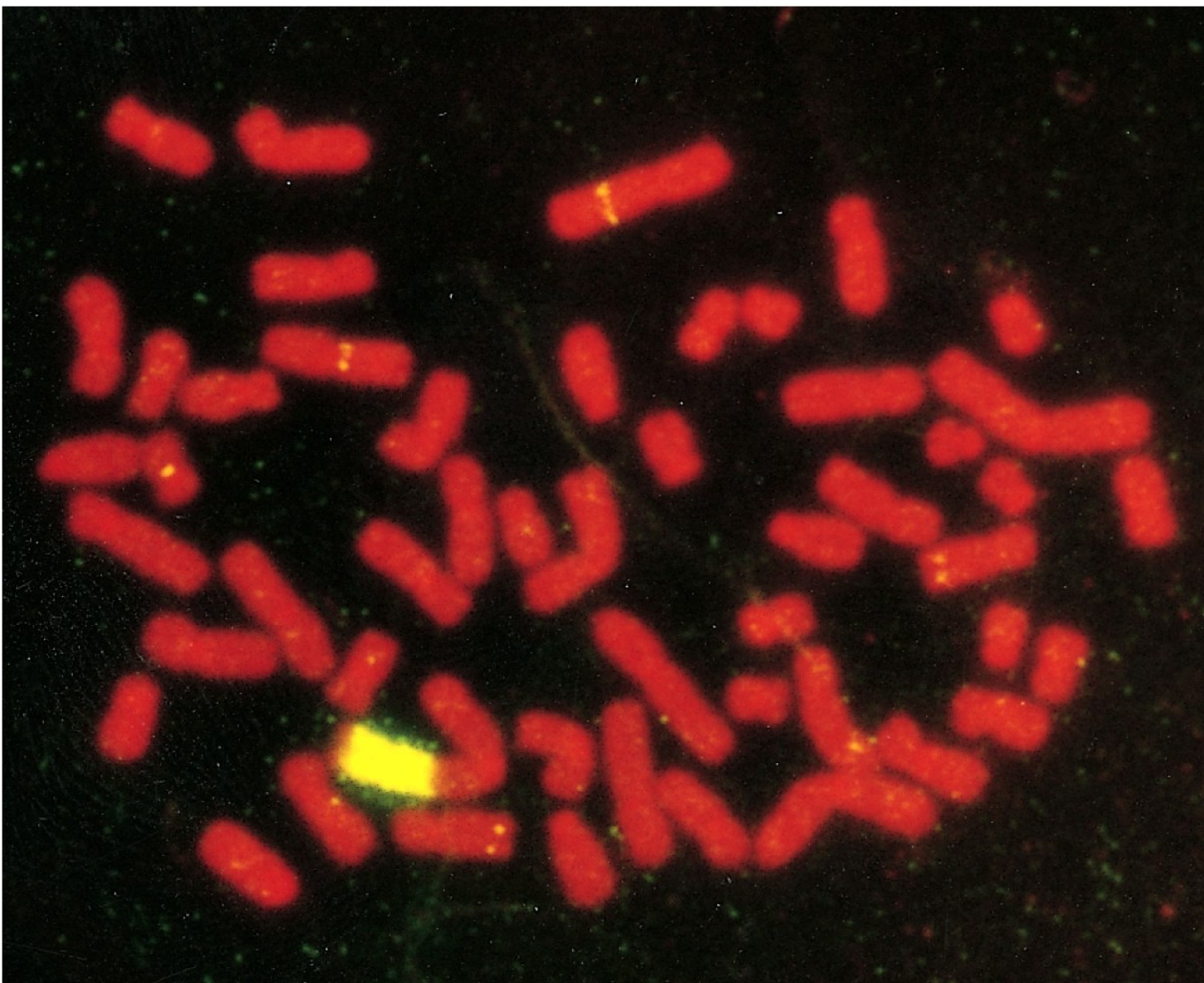


Figure 20-34b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

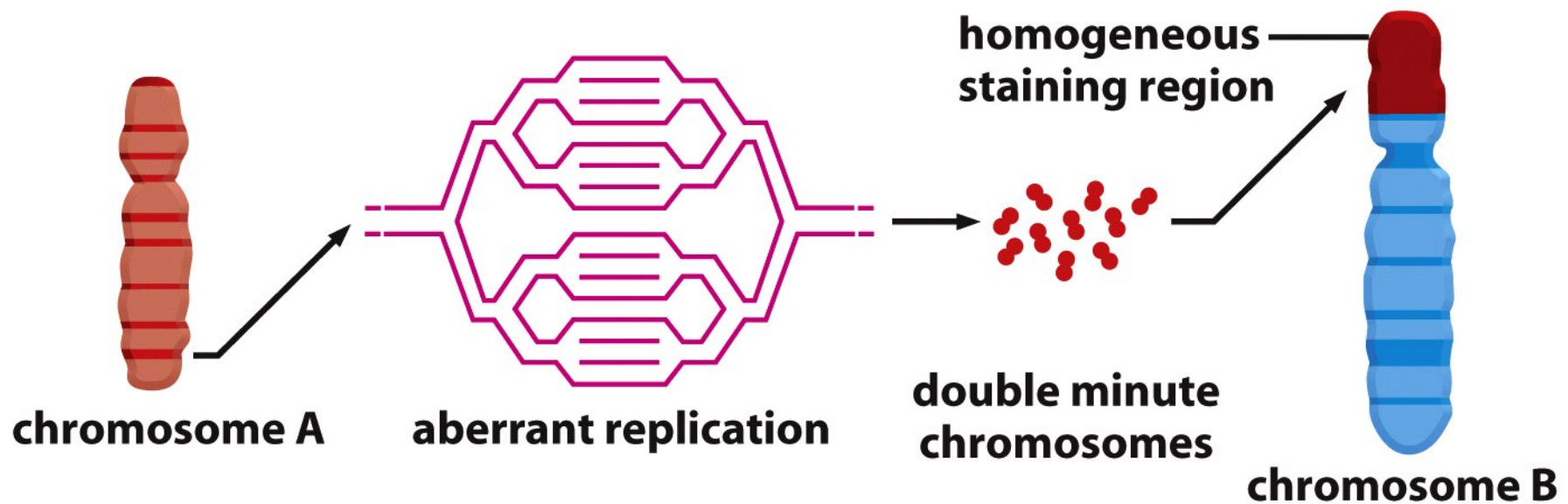


Figure 20-34c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Geenin amplifikaation kaavio, joka selittää edelliset kuvat. Jostakin syystä DNA on replikoitunut solusyklistä riippumatta (kuin *Drosophila* sylkirauhasen solussa) ja sitten jotenkin vielä järjestäytynyt

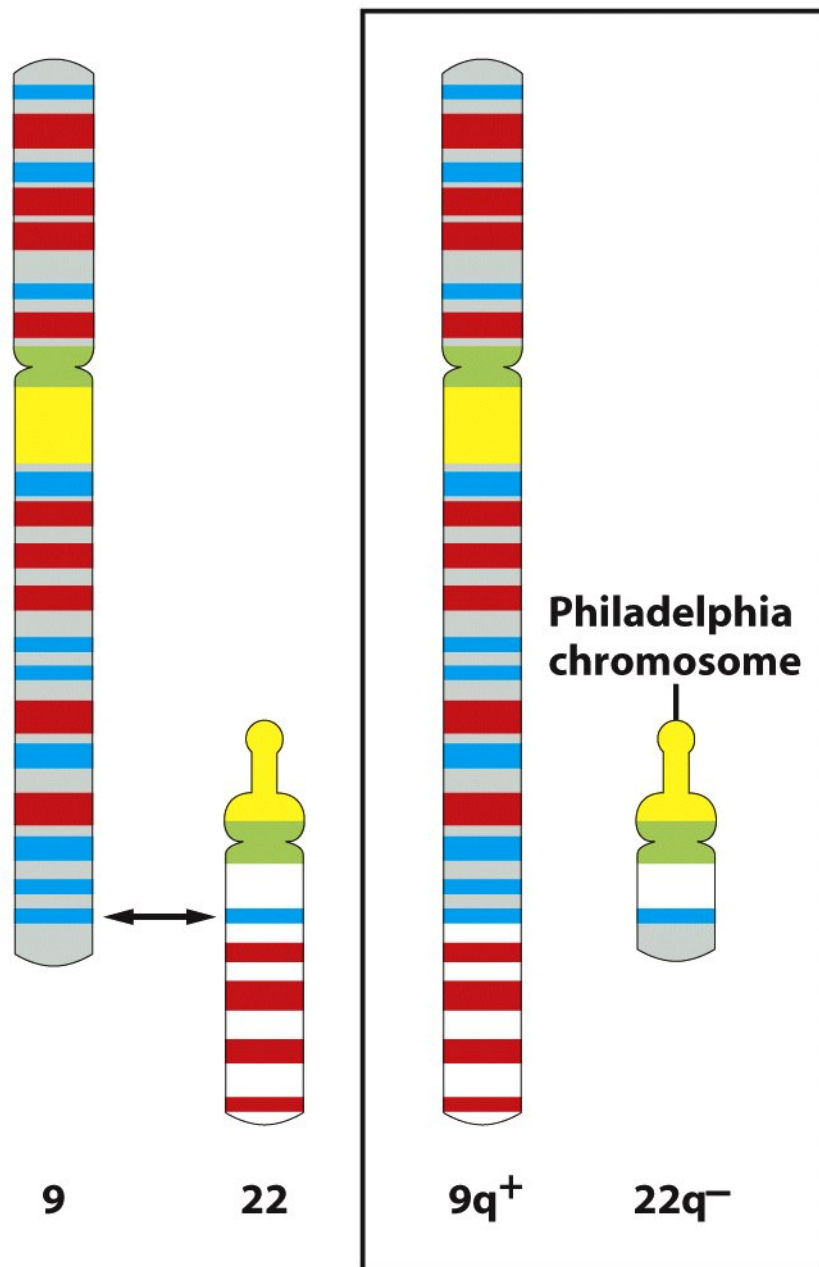
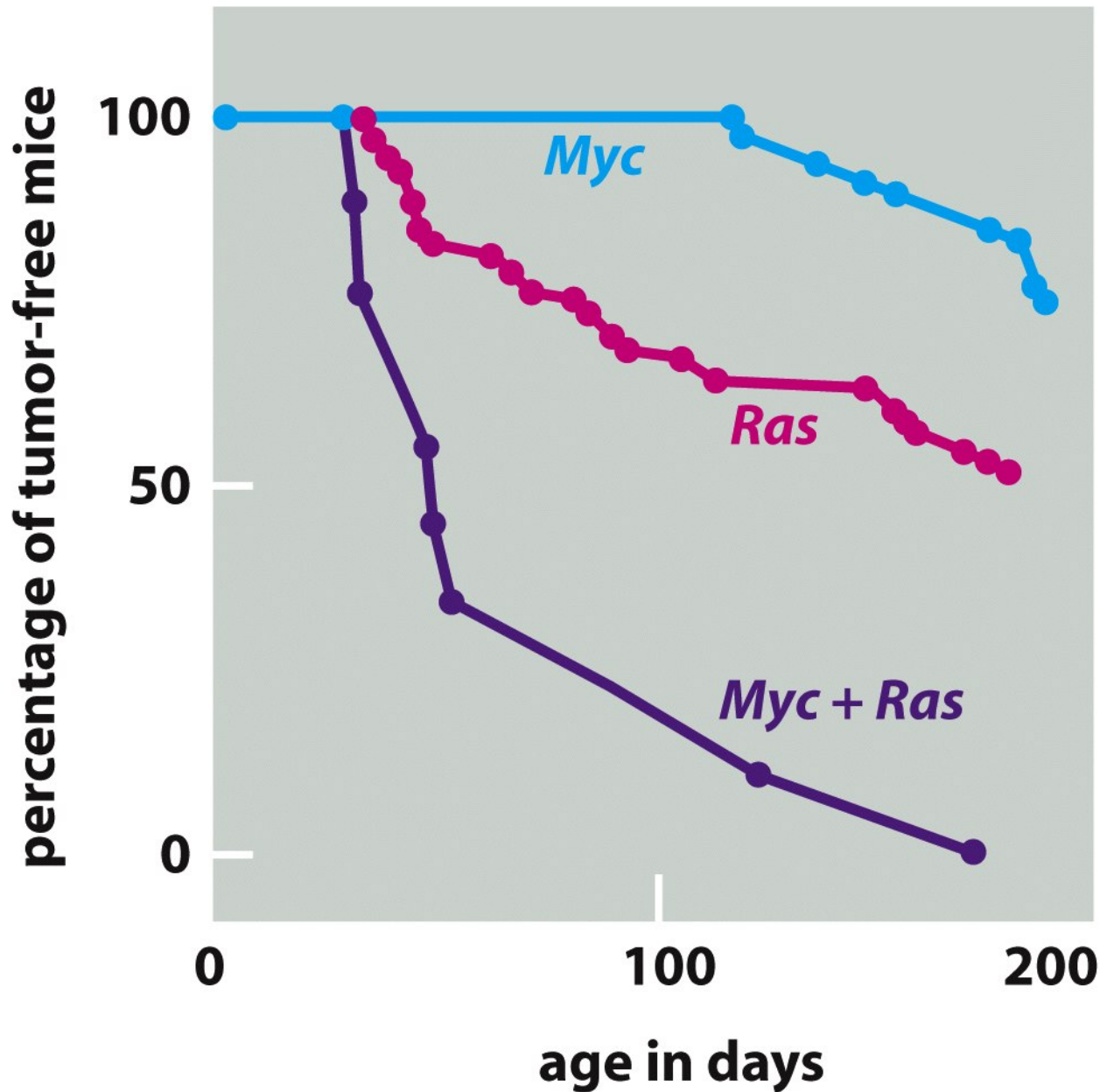


Figure 20-5 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Philadelphia-kromosomi
aiheuttaa syövän siten,
että syntyy uusi
promoottoriyhdistelmä

Jostakin syystä
translokaatio tapahtuu
aika helposti, kenties
joidenkin toistojaksojen
takia



Hiirelle voidaan
istuttaa vialliset
geenit

Syöpä syntyy

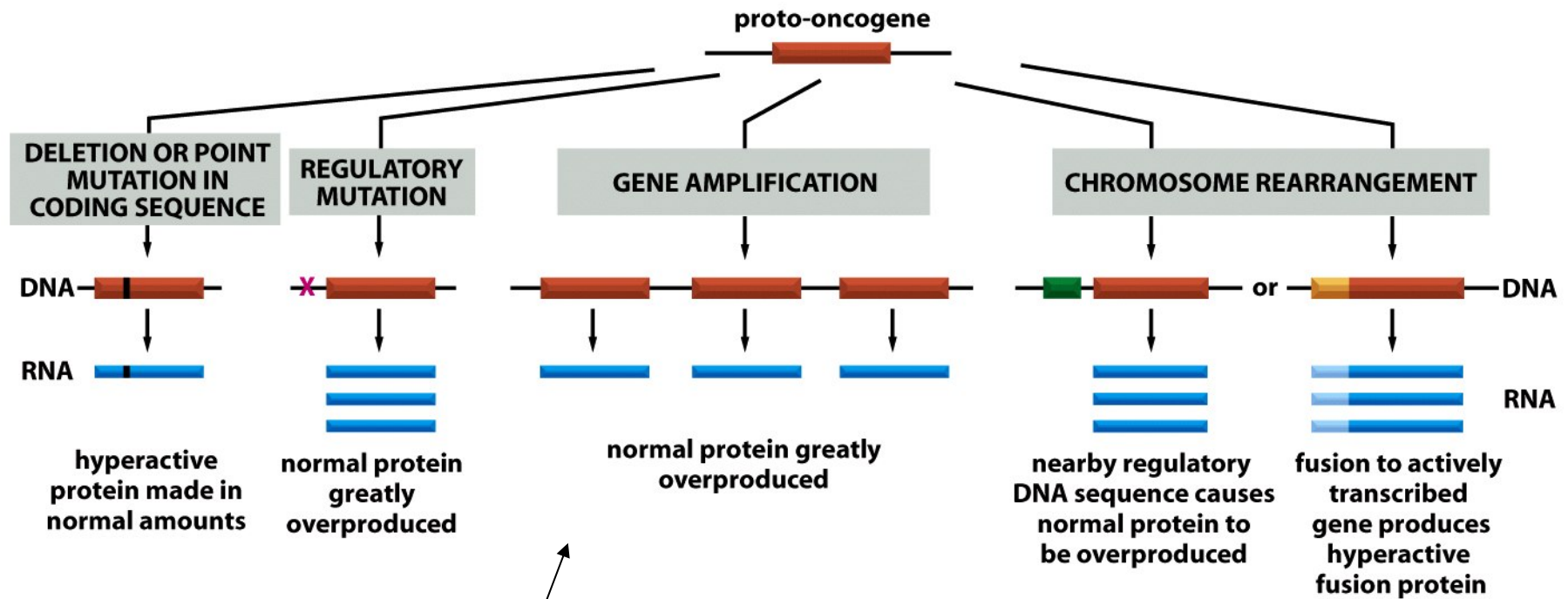


Figure 20-33 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

myc

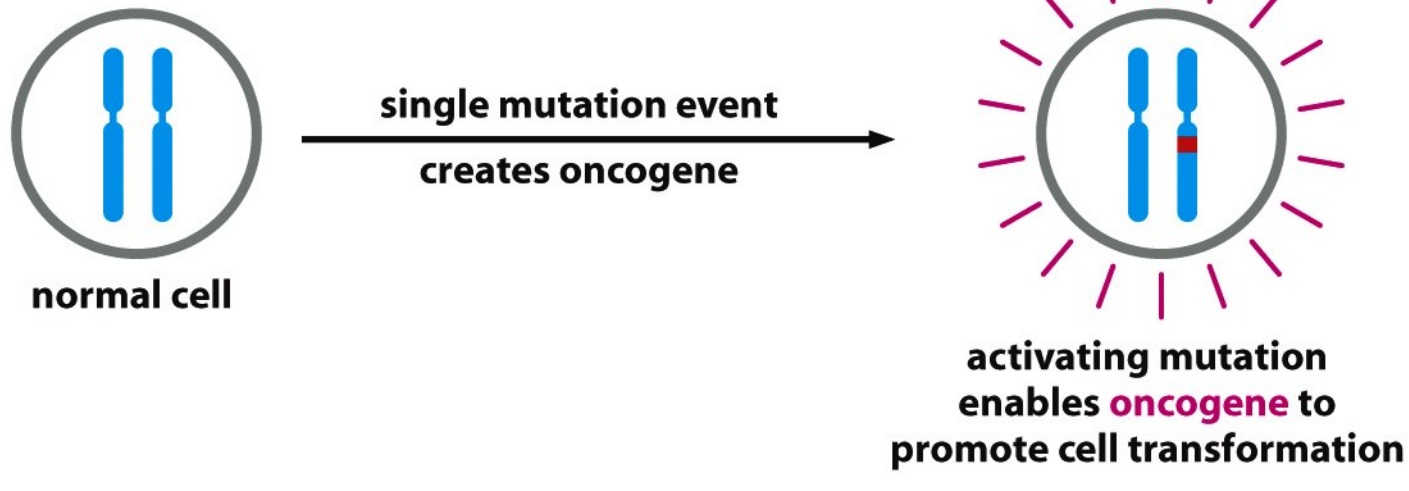
Philadelphia

CELL 1237

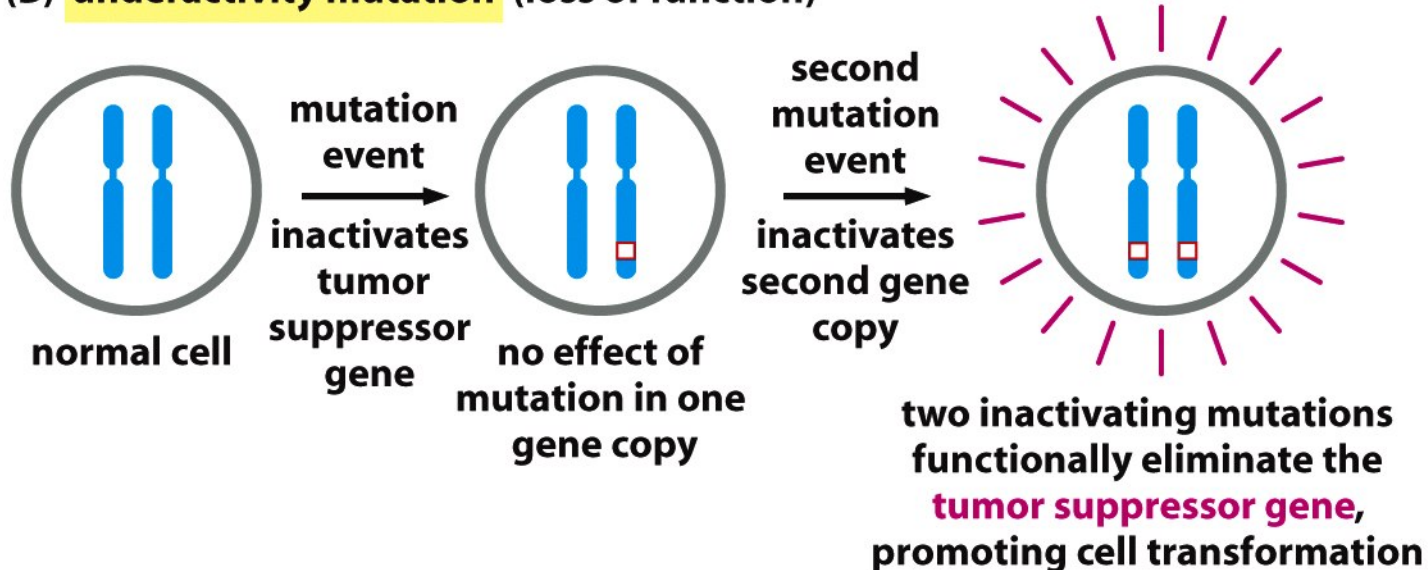
Onkogeenit (normaalimuoto: proto-onkogeenit)

- ovat solusyklin edistäjiä (siis S-faasiin siirtymisen eli proliferaation)
- yli- tai väärä-aikainen expressio aiheuttaa solujen jakautumista
- mutaatiot dominoivia (gain-of-function)
- mutaatiot usein geenin säätelyalueella tai -järjestelmässä
- virus voi aiheuttaa yliekspression
- tunnetaan vaikka kuinka paljon, yli sata

(A) **overactivity mutation** (gain of function)



(B) **underactivity mutation** (loss of function)



(B) **underactivity mutation** (loss of function)

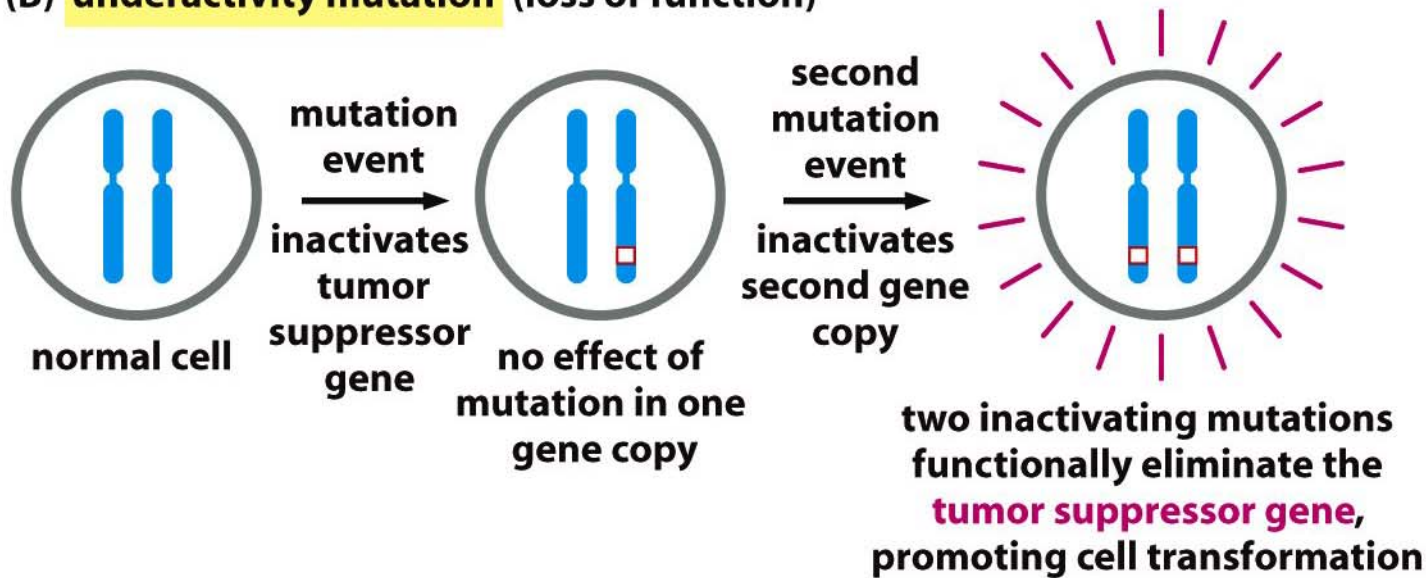


Figure 20-27 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Tuumorin suppressorit

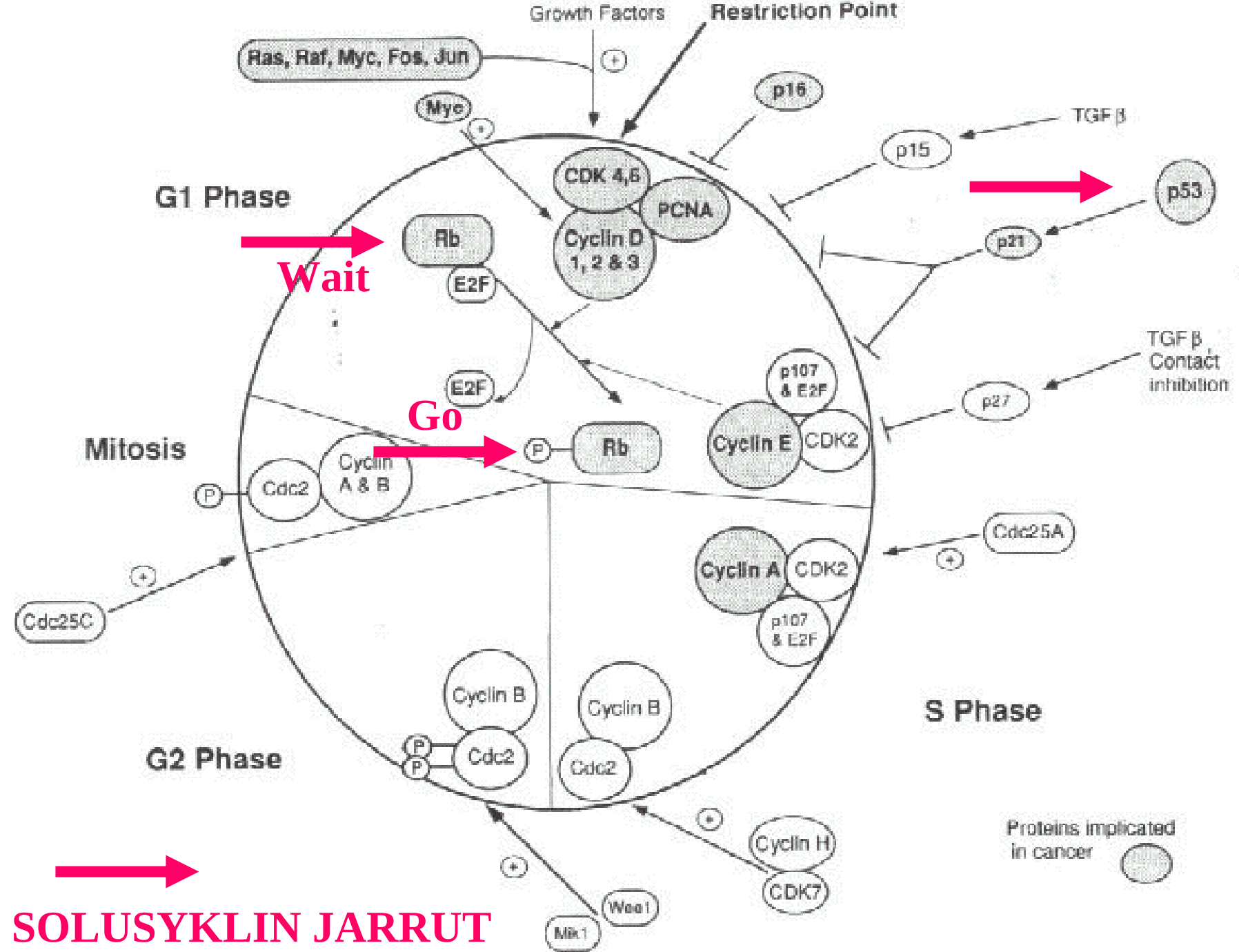
Syöpään liittyviä geeniluokkia

Onkogeenit (normaali: proto-onkogeenit)

- ovat solusyklin edistäjiä (siis proliferaation)
- yli- tai väärä-aikainen expressio aiheuttaa solujen jakautumista
- mutaatiot dominoivia (gain-of-function)
- mutaatiot usein geenin säätelyalueella tai -järjestelmässä
- virus voi aiheuttaa yliekspression
- tunnetaan vaikka kuinka paljon

Tuumorin suppressorit

- ovat solusyklin varmistusjarruja
- viat loss-of-function tyyppiä
- mutaatiot resessiivisiä
- heterotsygooteilla predispositio
- vain muutamia, kuten p53 ja Rb



SOLUSYKLIN JARRUT

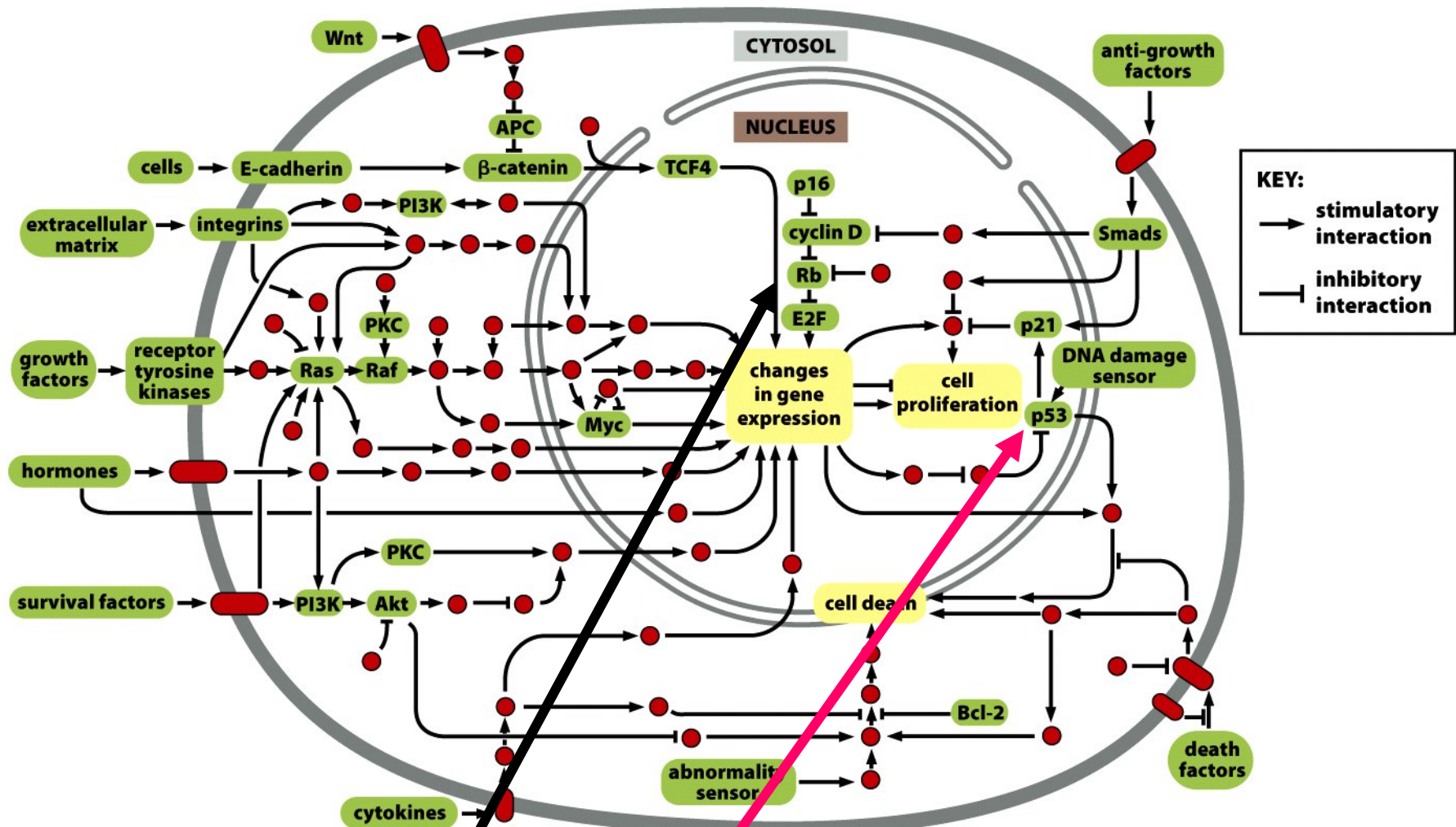


Figure 20-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Rb

p53

CELL 1243

Tuumorin sup(p)ressorit

p53

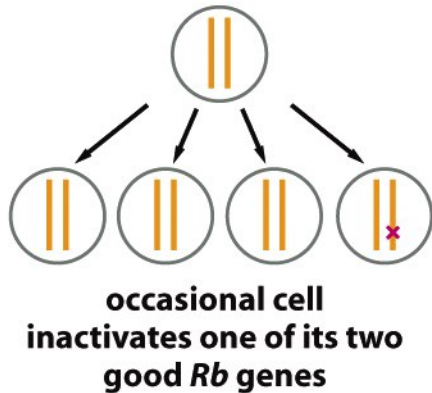
Rb retinoblastooma

p53 ja **Rb** ovat solusyklin jarruja.

Niissä tapahtuvat mutaatiot ovat syöpänäkökulmasta resessiivisiä.

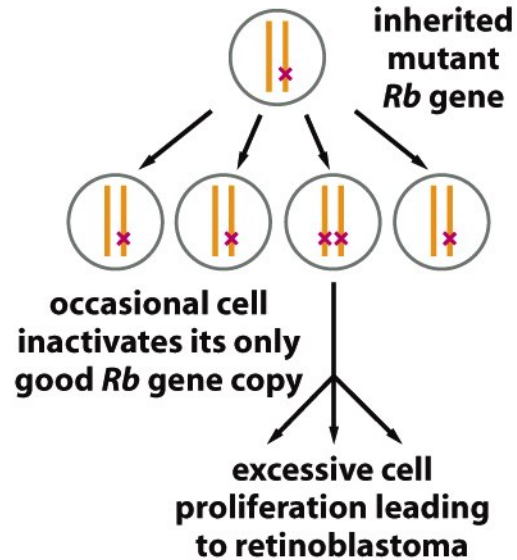
Jos toinen alleeli jo on viallinen, sairastumisriski on moninkertainen. Viallisen kopion mukana periytyy *alttius*: periytyvä syöpä

NORMAL, HEALTHY INDIVIDUAL



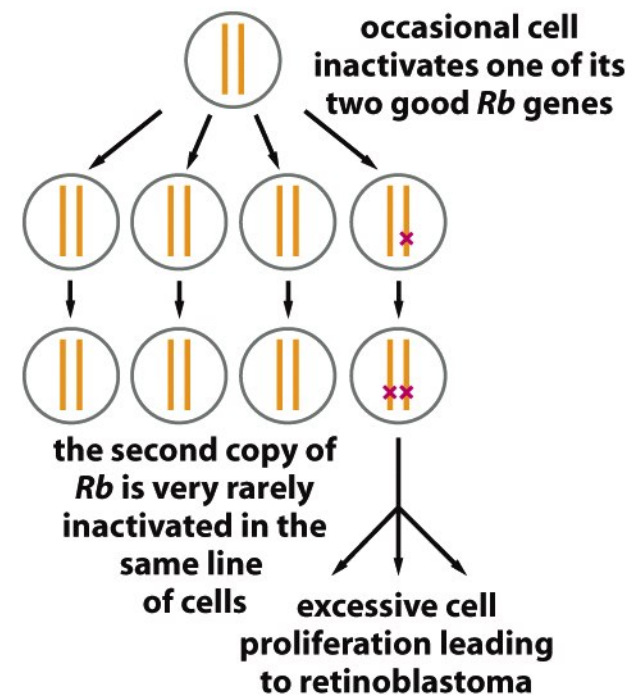
RESULT: NO TUMOR

HEREDITARY RETINOBLASTOMA



RESULT: MOST PEOPLE WITH INHERITED MUTATION DEVELOP MULTIPLE TUMORS IN BOTH EYES

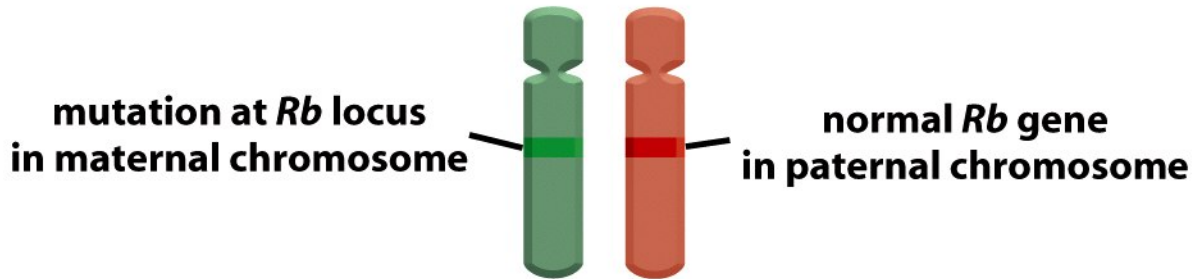
NONHEREDITARY RETINOBLASTOMA



RESULT: ONLY ABOUT 1 IN 30,000 NORMAL PEOPLE DEVELOP ONE TUMOR IN ONE EYE

Figure 20-30 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

HEALTHY CELL WITH ONLY ONE NORMAL *Rb* GENE COPY



POSSIBLE WAYS OF ELIMINATING NORMAL *Rb* GENE

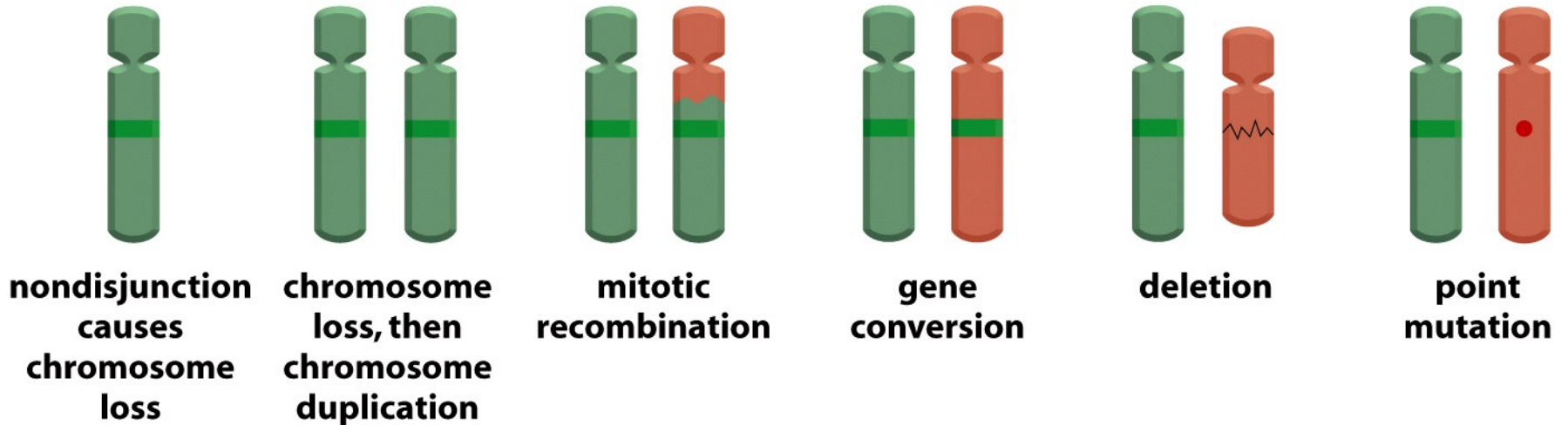
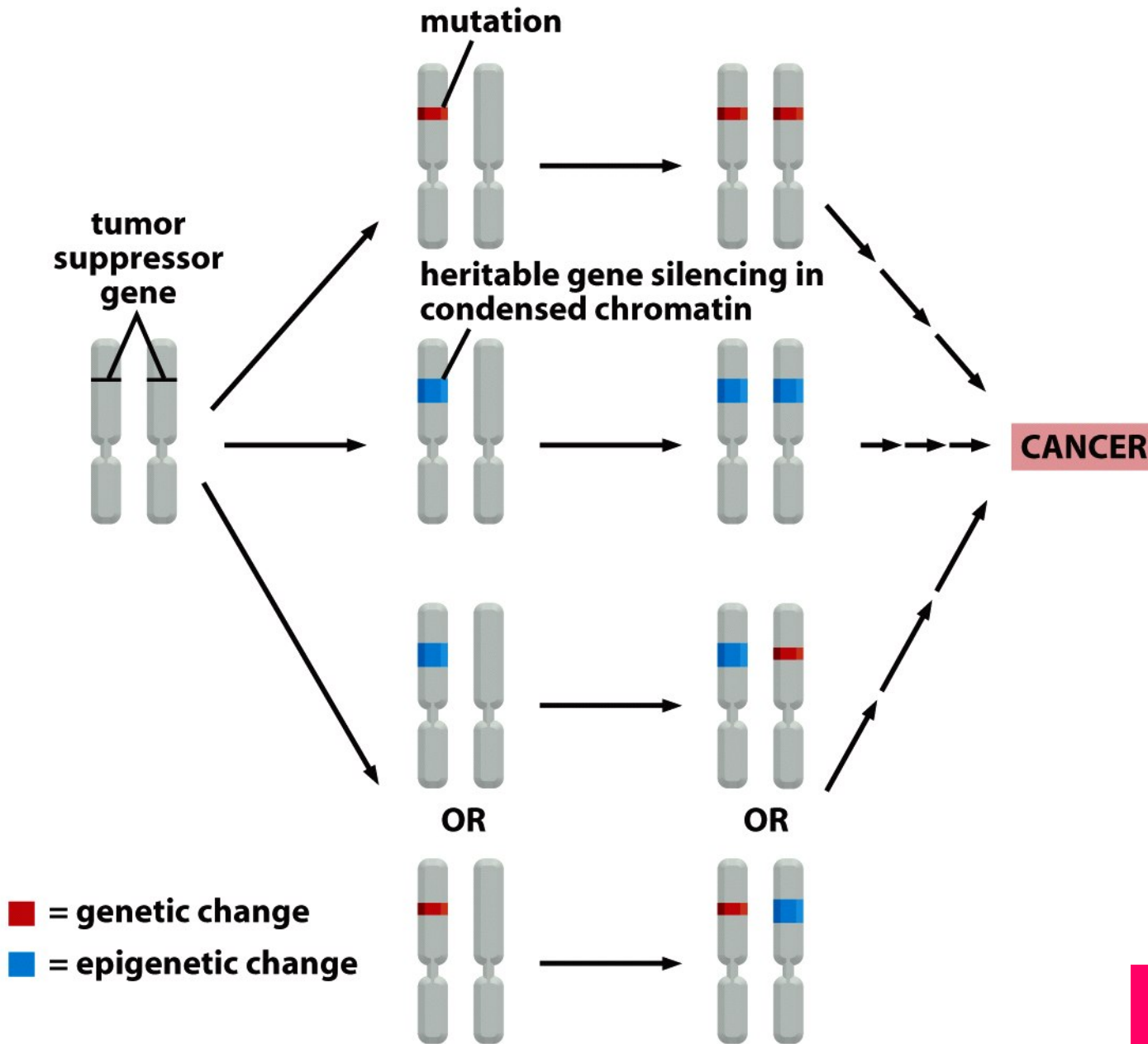


Figure 20-31 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



CELL 1237

Figure 20-32 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

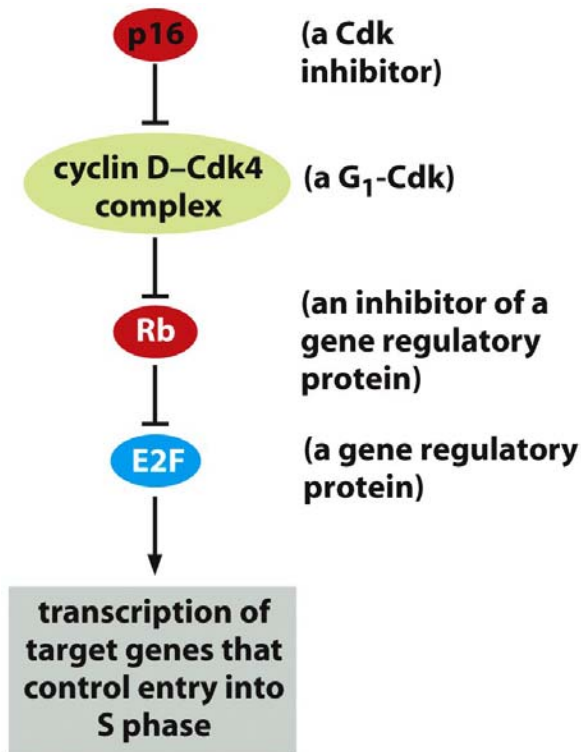


Figure 20-38a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

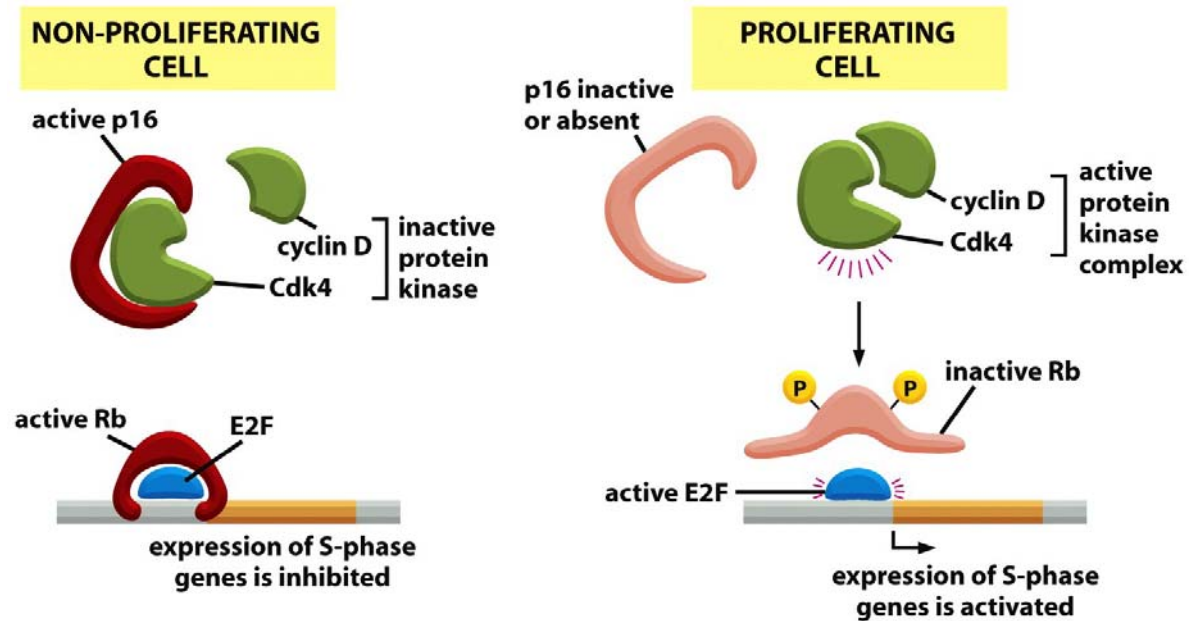


Figure 20-38b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Seisontajarrujen toimintakaavio. E2F aktivoi joukoittain geenejä, joita solunjakautumisprosessissa, siis aluksi S-vaiheessa tarvitaan: replikaatio, histonit, kaikki tuo. Jopa solun energiantuotto pitää tietenkin monikertaistaa

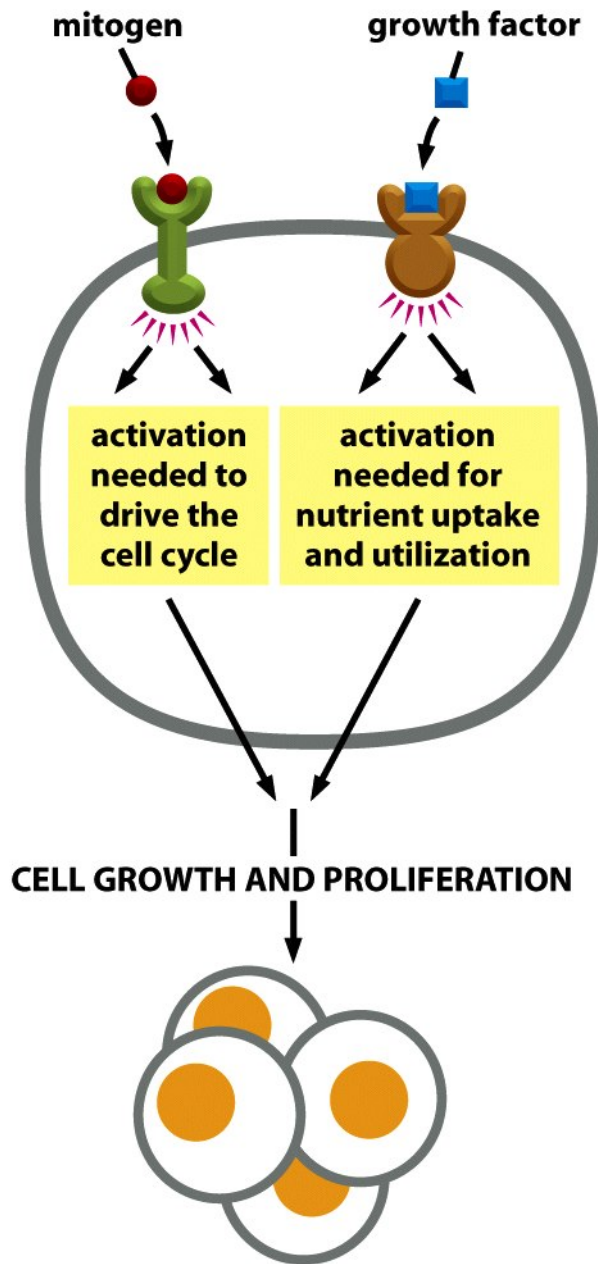


Figure 20-39a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

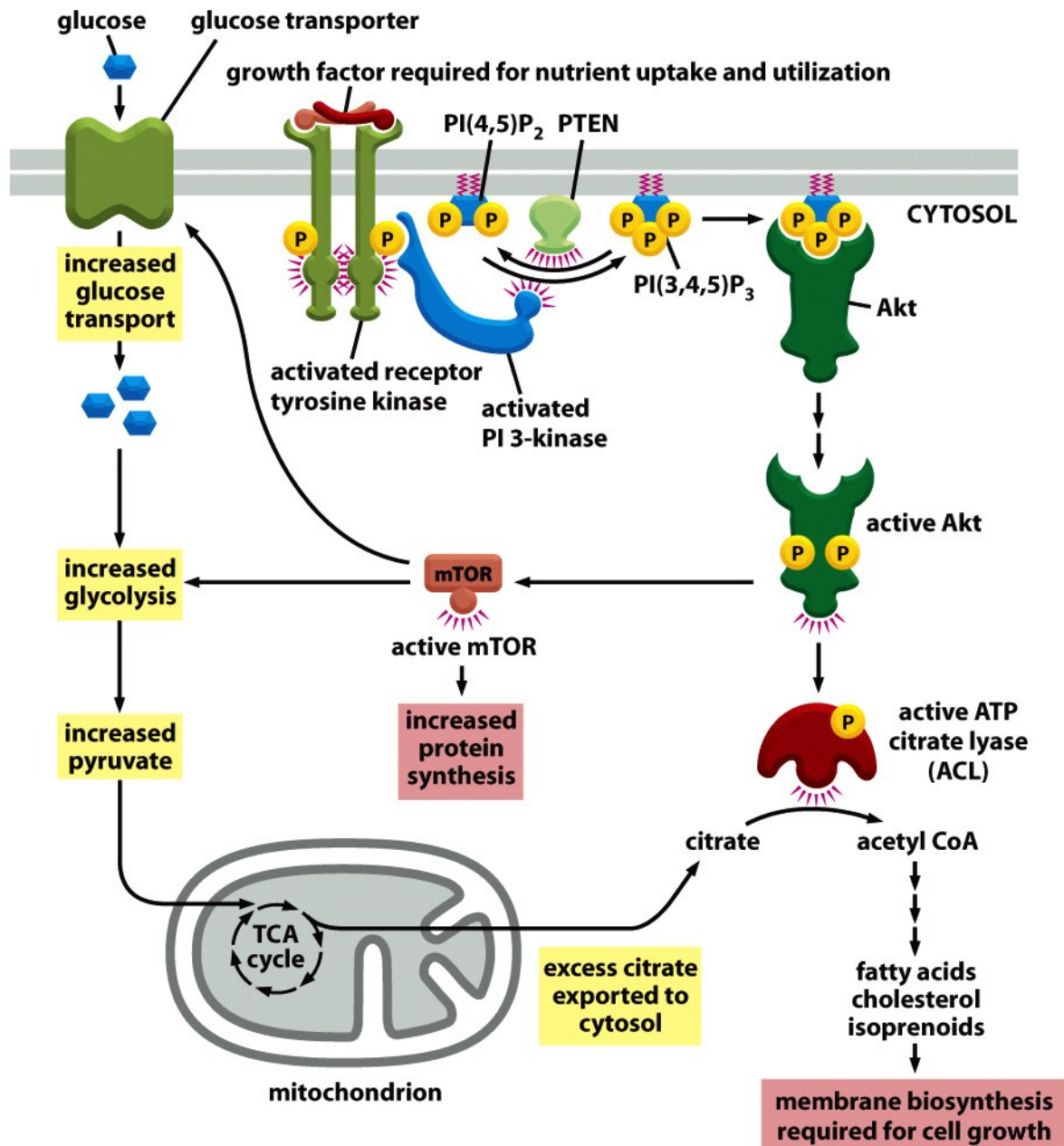


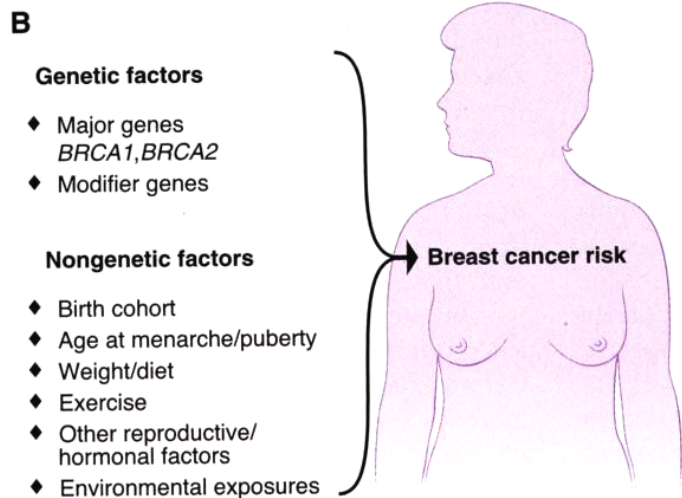
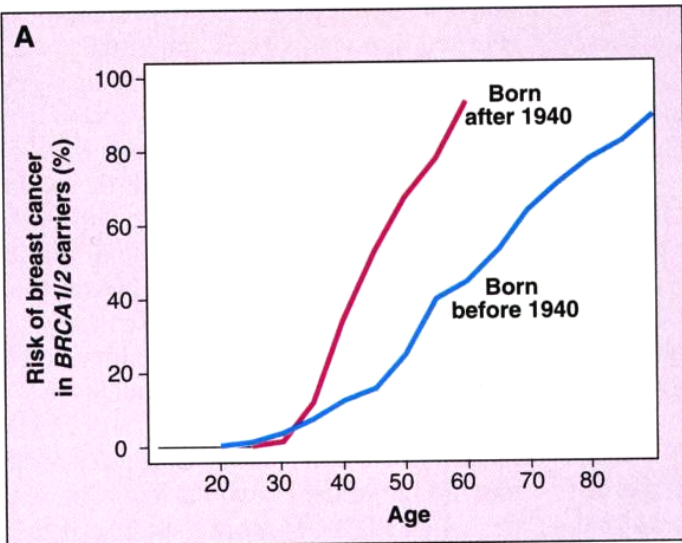
Figure 20-39b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

p53 geeniä vaurioittavat mutaatiot sallivat syöpäsolujen elää ja monistua huolimatta DNA-vahingoista

Seurauksena on yhä lisää vahinkoja

p53-mutaatioita on yli puolessa ihmisten syöpiä!

p53 liittyy solun DNA:n laatukontrolliin ja korjaukseen, ja siihen assosioituvia muita tekijöitä on myös paikannettu syöpäkriittisinä:

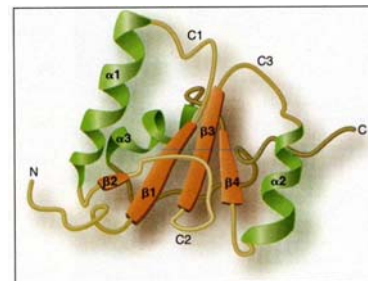


Breast cancer risk reflects the interplay of genetic and nongenetic factors. (A) One major finding of the NYBCS (1) is that nongenetic factors (for example, a birth year after 1940) greatly influence the risk of developing breast cancer in carriers of *BRCA1/2* mutations. (B) Nongenetic effects may include weight/diet, age at menarche/puberty, reproductive history, exercise, and environmental factors. Nongenetic effects must be understood if the goal of personalized genetic medicine is to be realized.

BRCA1 ja BRCA2 ovat tunnistettuja rinta- ja ovariosyövän periytyviä ”riskitekijöitä”, joilla on kuitenkin osuus vain noin 1/20 rintasyövistä.

Heterotsygootin riski sairastua 80 ikävuoteen mennessä rintasyöpään on 82% (BRCA1=2), ja ovariosyöpäriski on 54/23% (BRCA1>2)

Homotsygotia aiheuttaa *Fanconin anemiana* tunnetun taudin, jossa lapsella on monenlaisia syöpiä, ei kuitenkaan noita aikuisten syöpiä. *Fanconi* voi aiheutua myös noin 7 muun geenin mutaation takia



BRCA:n komponentti, jolla ne osallistuvat DNA:n vaurioiden korjaamiseen tai ainakin p53 viestiketjuun (CELL 280)

Nature 8 Feb 2007

A recurrent mutation in *PALB2* in Finnish cancer families

Hannele Erkkö^{1*}, Bing Xia^{5*}, Jenni Nikkilä¹, Johanna Schleutker⁶, Kirsi Syrjäkoski⁶, Arto Mannermaa⁷, Anne Kallioniemi⁶, Katri Pylkäs¹, Sanna-Maria Karppinen¹, Katrin Rapakko¹, Alexander Miron⁵, Qing Sheng⁵, Guilan Li⁵, Henna Mattila⁶, Daphne W. Bell^{8†}, Daniel A. Haber⁸, Mervi Grip², Mervi Reiman¹, Arja Jukkola-Vuorinen³, Aki Mustonen¹, Juha Kere^{9,10}, Lauri A. Aaltonen⁹, Veli-Matti Kosma⁷, Vesa Kataja¹¹, Ylermi Soini⁴, Ronny I. Drapkin⁵, David M. Livingston⁵ & Robert Winqvist¹

Oululaisten työtä! Pääosin

[Linkki](#)

DNA:n korjausvirhe

recurrent = toistuva

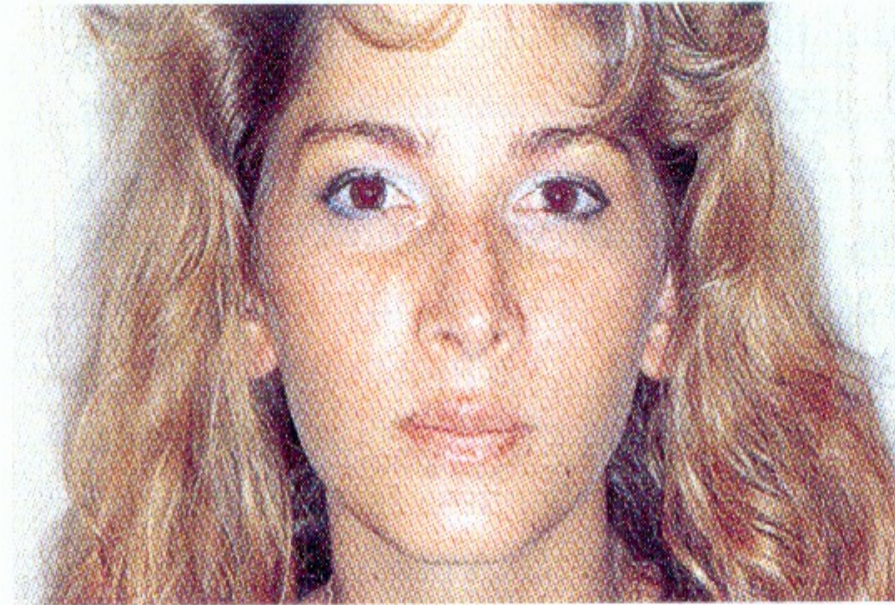


FIGURE 17.21 Two individuals with xeroderma pigmentosum. The 4-year-old boy on the left shows marked skin lesions induced by sunlight. Mottled redness (erythema) and irregular pigment changes that are a response to cellular injury are apparent. Two nodular cancers are present on his nose. The 18-year-old girl on the right has been carefully protected from sunlight since the diagnosis of xeroderma pigmentosum in infancy. Several cancers have been removed and she has worked as a successful model.

Nucleotide excision repair (NER) systeemin virhe ihmisellä:

Xeroderma pigmentosum

CELL 267



Abb. 29 a

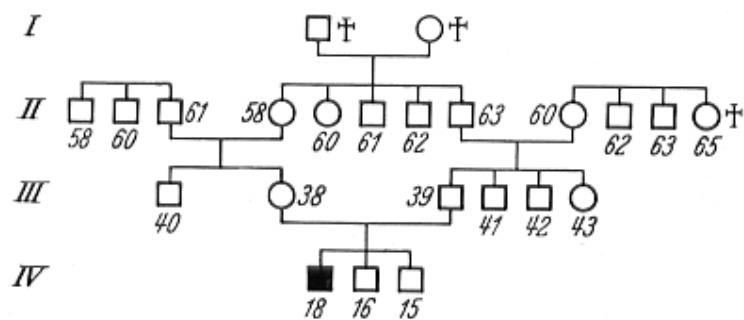
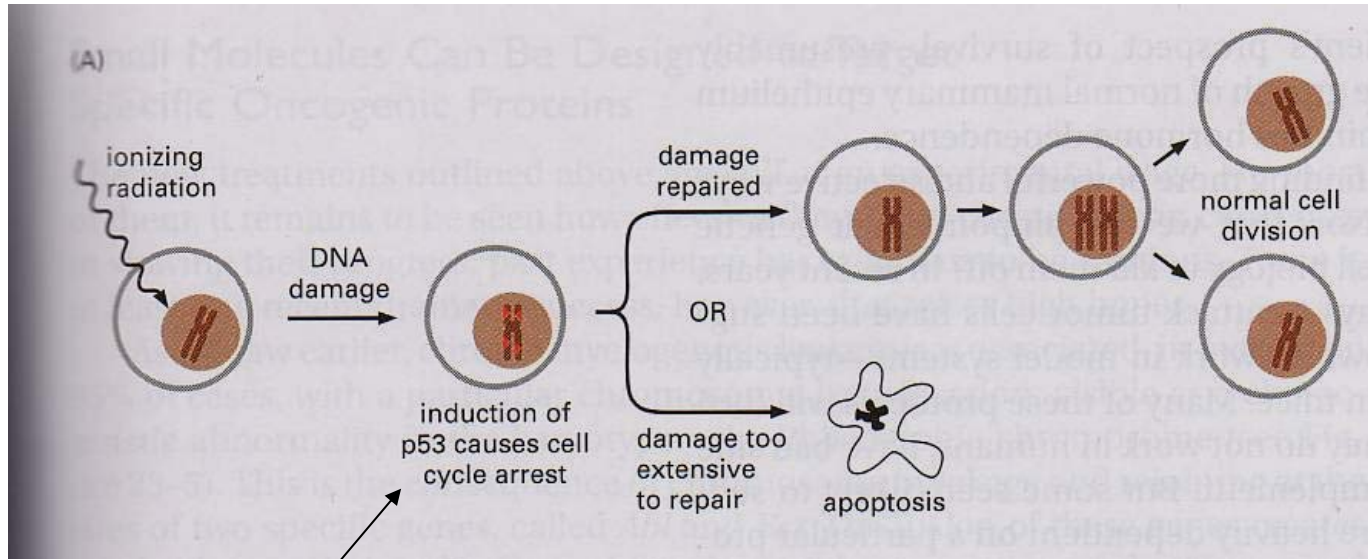
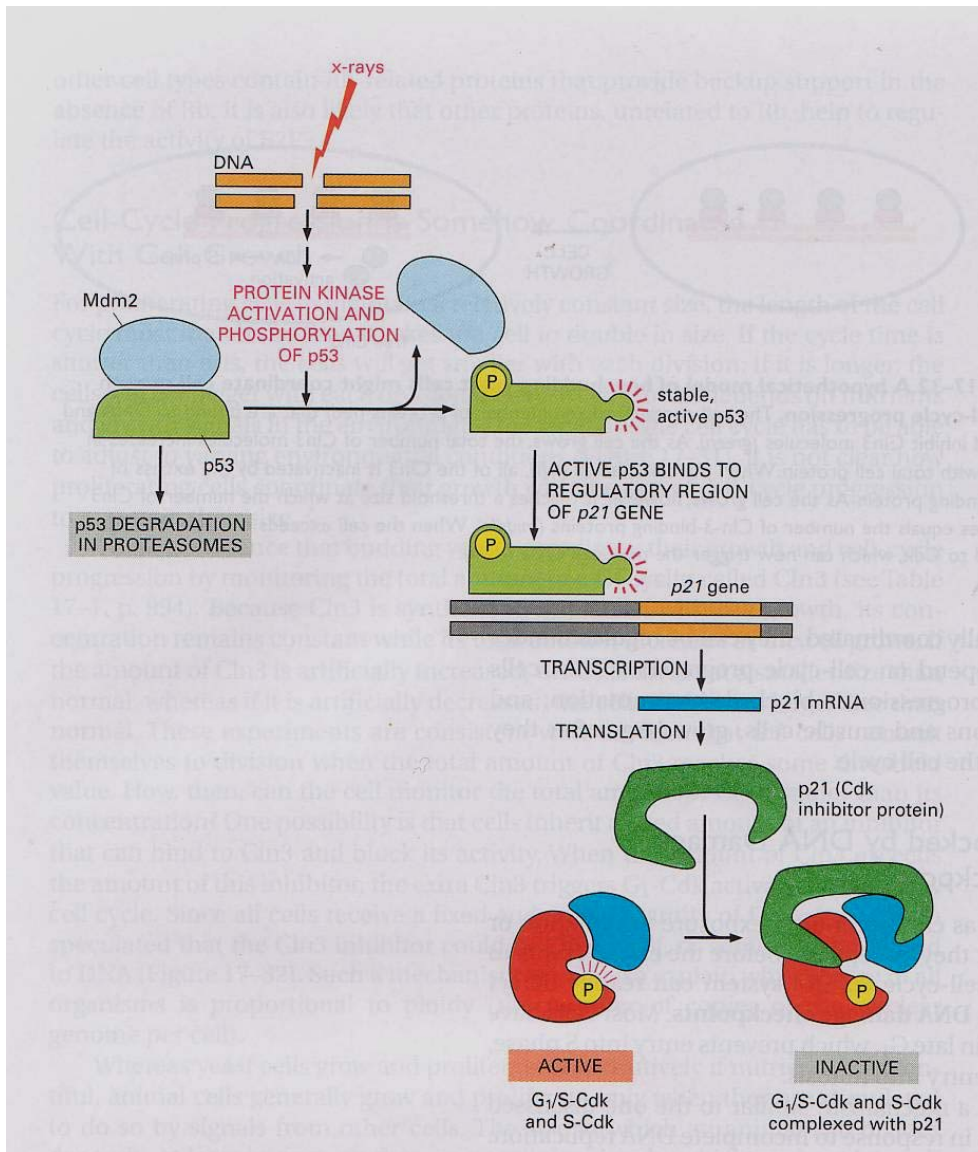


Abb. 29 b

Abb. 29 a u. b. a Patienten mit Xeroderma pigmentosum. b Stammbaum mit Xeroderma pigmentosum (n. DORN 1959)



p53 osallistuu DNA:n vahinkojen korjaamiseen *vaatimalla* sitä, ikään kuin laaduntarkkailijana, mutta ei se aina pysty.



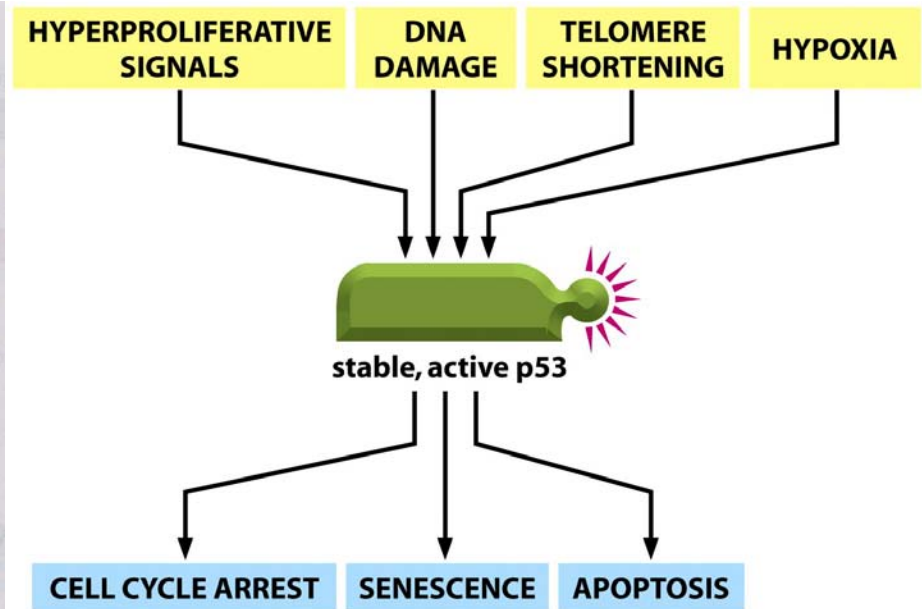
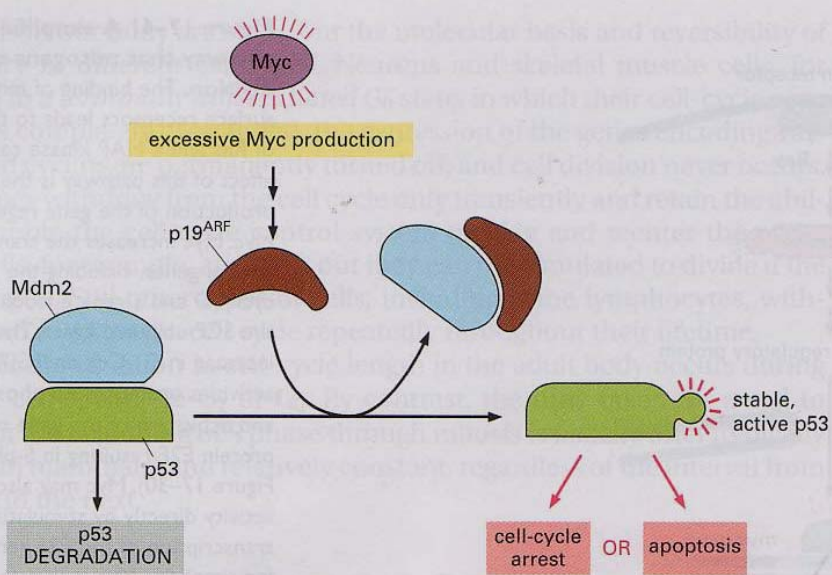


Figure 20-40 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

p53 on myös ohjaamassa solua apoptoosiin useissa eri tilanteissa, tässä ”aistiessaan” kohtuutonta mitogeenista painetta

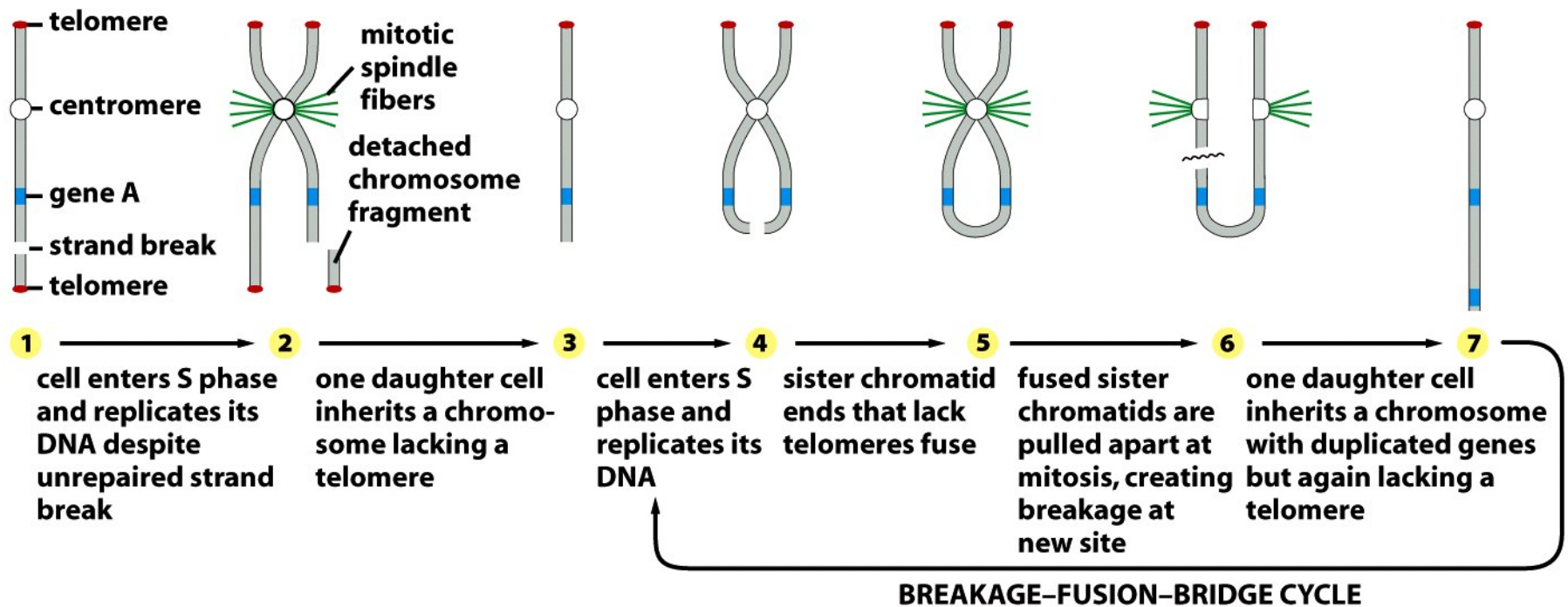
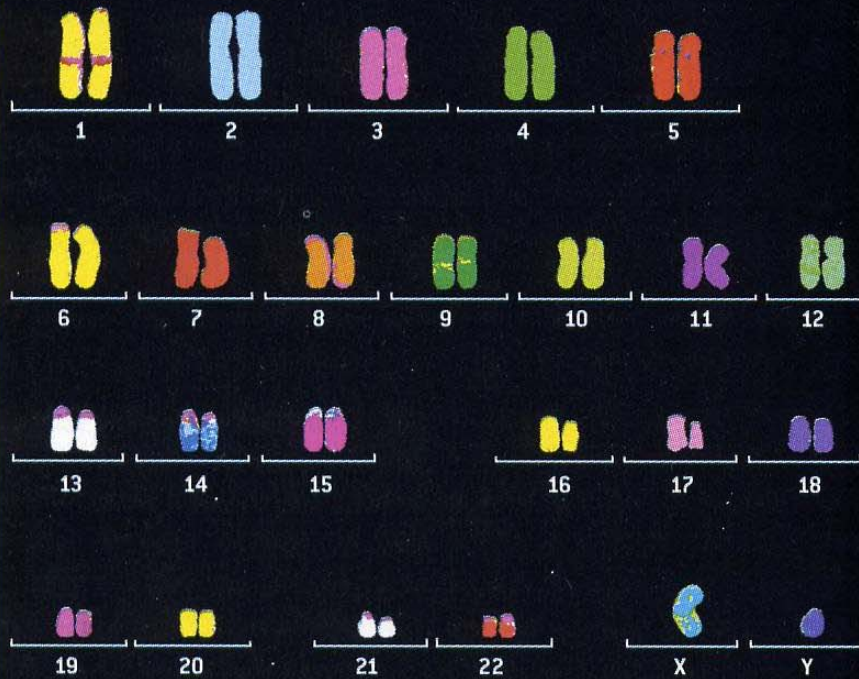


Figure 20-41 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

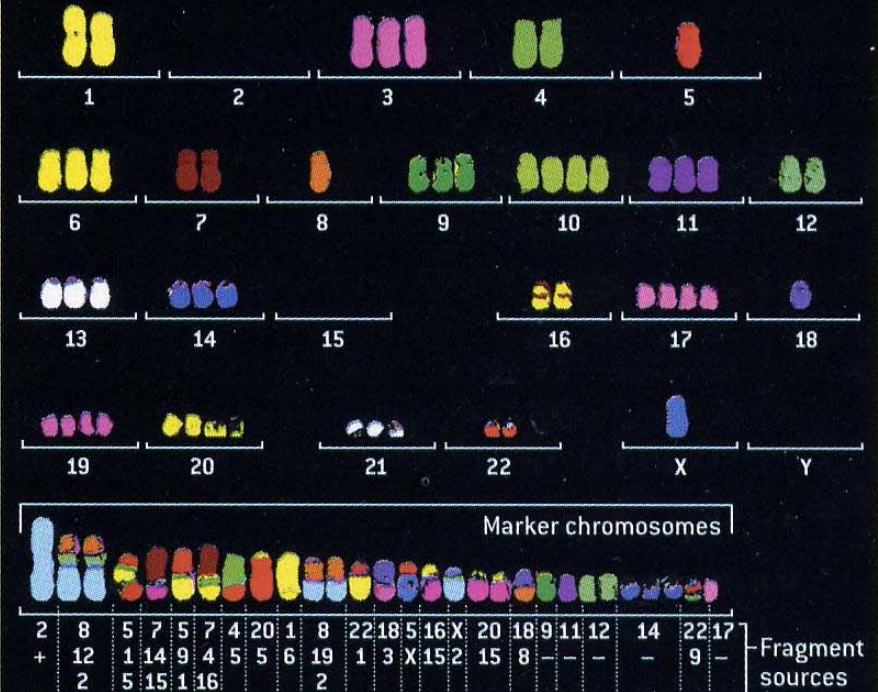
Vahingoittuneen DNA:n replikaatio voi johtaa kromosomien epäsäännöllisyyteen, geenien monistumiseen (amplification) ja hukkaamiseen.

NORMAL CELL



ORDER AND ANARCHY: A normal human cell's chromosome set, or karyotype (*left*), includes pairs of 23 standard chromosomes, whereas a tumor cell, like all cancers, exhibits the irregular karyotype (*right*) described as aneuploid: some whole chromosomes are missing, extra copies of others are present, and many have traded

TUMOR CELL



fragments. Among these are so-called marker chromosomes, whose distinctive structural rearrangements are seen in all the tumor's cells, indicating changes that originated in the cell that spawned the cancer. Numbers under each one specify the sources of its fragments; plus and minus signs identify those that are larger or smaller than usual.

Duesberg (2007) Chromosomal chaos and cancer. Scientific American, May 2007

Duesberg löysi ensimmäisen onkogeenin (Rous' sarcoma viruksessa olleen) noin 1970

HOW ANEUPLOIDY COULD CAUSE CANCER

Abnormal chromosome numbers in a cell create conditions that lead to further chromosome damage and disarray. With each new generation,

Mitotic spindle Carcinogen

1 Because of a random accident or damage by carcinogens to chromosomes or mitotic machinery, a dividing cell distributes its chromosomes unevenly between two daughter cells, leaving both aneuploid.

2 Most resulting cells are not viable and die, but a surviving cell may continue proliferating. Low aneuploidy in its offspring begins to compromise their internal functioning, but they are not yet multiplying excessively.

Dividing cell

Dying cell

Normal

Precancerous

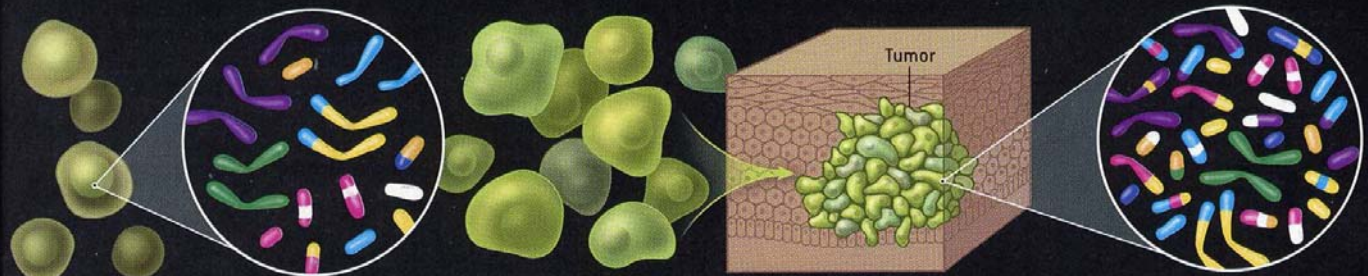
Low aneuploidy

resulting cells grow increasingly unstable and develop ever more malignant traits.

3 Skewed dosages of proteins generated by the cells' irregular chromosome complements cause instability that further disrupts regulatory and DNA-maintenance processes. Additional chromosome breakage, structural rearrangements and duplication errors arise.

4 Cells begin exhibiting progressively more deviant traits as aneuploidy increases and their protein production grows more aberrant. These changes include atypical appearance and hyperproliferation, leading to formation of a tumor.

5 Malignant features, such as the ability to invade neighboring tissue or metastasize to distant locations and intrinsic resistance to drugs, may also arise as random effects of the internal chaos caused by the cells' escalating aneuploidy.

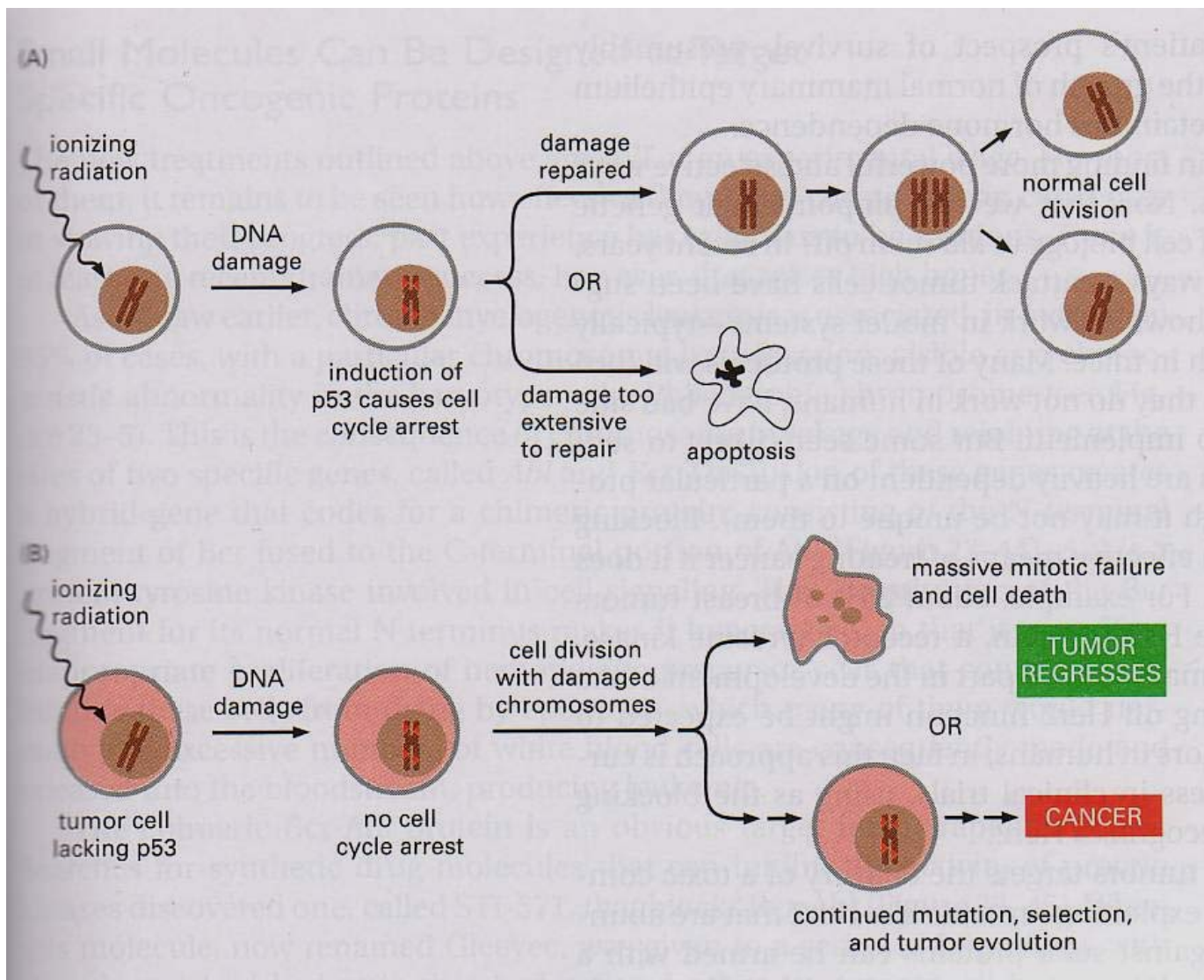


Cancerous

Malignant

High aneuploidy

CELL 1254



Paradoksaalisesti, vioittunut **p53** estää sädehoidon tehon

Virukset voivat aiheuttaa syöpiä muutenkin kuin *kuljettamalla* onkogeenejä, ehkä jopa 15 % kaikista

Virus voi aktivoida solun replikaatiokoneiston ja ohittaa säätelyn hoidellakseen omaa lisääntymistään (DNA-virukset)

Virus aiheuttaa solun proto-onkogeenin ylituotantoa istahtaessaa sopimattomaan kohtaan (Integroituvat retrot)

Mutkikkaampiakin konsteja on

Table 20–1 Viruses Associated with Human Cancers

VIRUS	ASSOCIATED CANCER	AREAS OF HIGH INCIDENCE
DNA viruses		
<u>Papovavirus family</u>		
Papillomavirus (many distinct strains)	warts (benign) carcinoma of the uterine cervix	worldwide worldwide
<u>Hepadnavirus family</u>		
Hepatitis-B virus	liver cancer (hepatocellular carcinoma)	Southeast Asia, tropical Africa
Hepatitis-C virus	liver cancer (hepatocellular carcinoma)	worldwide
<u>Herpesvirus family</u>		
Epstein–Barr virus	Burkitt’s lymphoma (cancer of B lymphocytes) nasopharyngeal carcinoma	West Africa, Papua New Guinea Southern China, Greenland
RNA viruses		
<u>Retrovirus family</u>		
Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)	adult T-cell leukemia/ lymphoma	Japan, West Indies
Human immuno- deficiency virus (HIV, the AIDS virus)	Kaposi’s sarcoma	Central and Southern Africa

For all these viruses, the number of people infected is much larger than the numbers who develop cancer: the viruses must act in conjunction with other factors. Moreover, some of the viruses contribute to cancer only indirectly; HIV, for example, destroys helper T lymphocytes, which allows a herpes virus to transform endothelial cells. Similarly, hepatitis-C virus causes chronic hepatitis, which promotes the development of liver cancer.

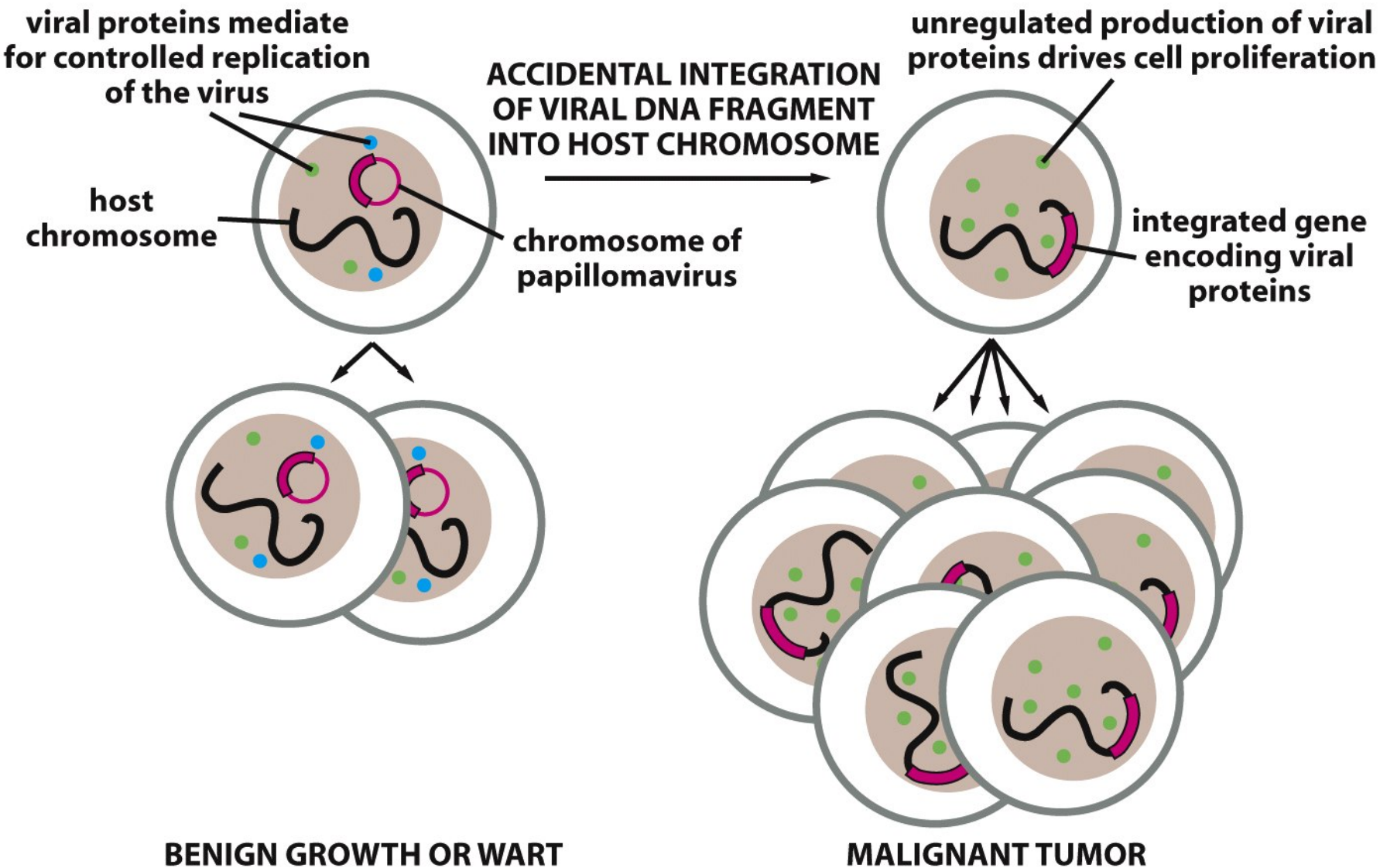
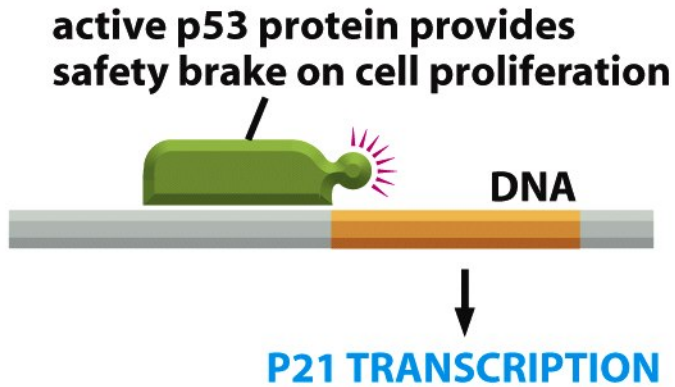
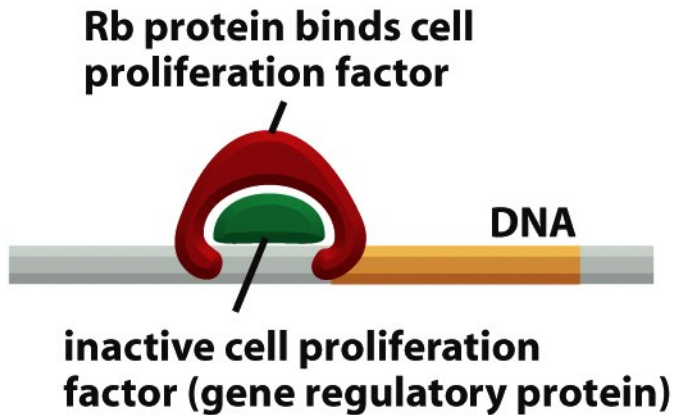


Figure 20-42 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Kuinka DNA-virus voi aiheuttaa syöpää

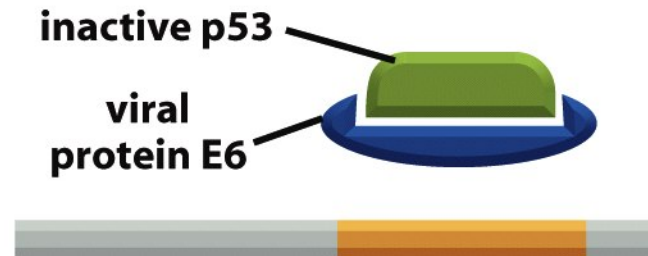
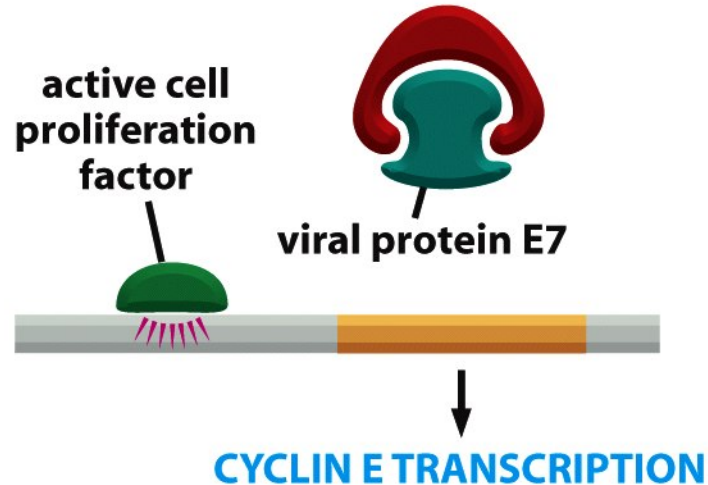
CELL 1248

QUIESCENT NORMAL CELL



CELL PROLIFERATION BLOCKED

VIRUS INFECTION PRODUCES E6 AND E7



**CELL PROLIFERATION
ACTIVATED BY DNA VIRUS**

Table 24-6 Viruses Associated with Human Cancers

Virus	Associated Tumors	Areas of High Incidence
<i>DNA viruses</i>		
Papovavirus family		
Papillomavirus (many distinct strains)	warts (benign) carcinoma of uterine cervix	worldwide worldwide
Hepadnavirus family		
Hepatitis-B virus	liver cancer (hepatocellular carcinoma)	Southeast Asia, tropical Africa
Herpesvirus family		
Epstein-Barr virus	Burkitt's lymphoma (cancer of B lymphocytes) nasopharyngeal carcinoma	West Africa, Papua New Guinea Southern China, Greenland (Inuit)
<i>RNA viruses</i>		
Retrovirus family		
Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)	adult T-cell leukemia/lymphoma	Japan (Kyushu), West Indies
Human immunodeficiency virus (HIV-1, the AIDS virus)	Kaposi's sarcoma [cancer of endothelial cells of blood vessels or lymphatics (?)]	Central Africa

For all the above viruses, the number of people infected is much larger than the number who develop cancer: the viruses must act in conjunction with other factors. Moreover, some of the viruses probably contribute to cancer only indirectly; for example, HIV-1, by obliterating cell-mediated immune defenses, may allow endothelial cells transformed by some other agent to thrive as a tumor instead of being destroyed by the immune system.

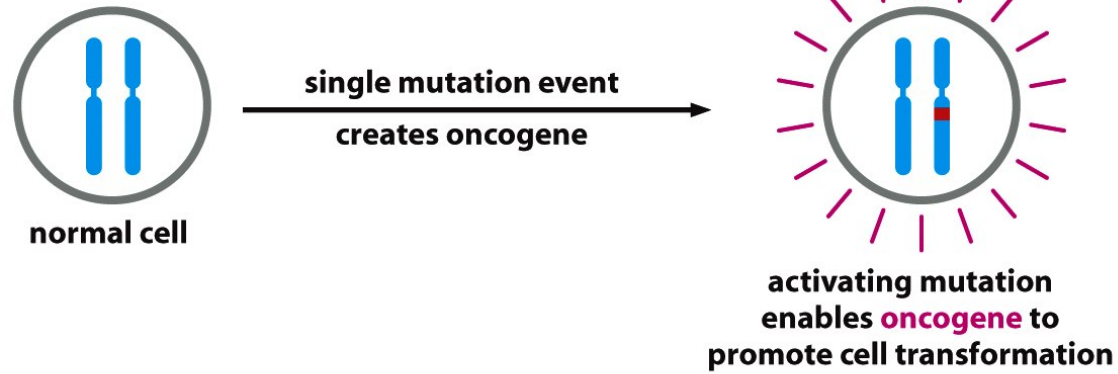
Erehdys,
syövän
aiheuttaakin
herpes

Kaposin
sarkooma oli
HIV-
epidemian
paljastumisen
ensimmäinen
johtolanka

Onkogeneeni

Tuumorin
supressorit

(A) **overactivity mutation** (gain of function)



cells
en route to
cancer

(B) **underactivity mutation** (loss of function)

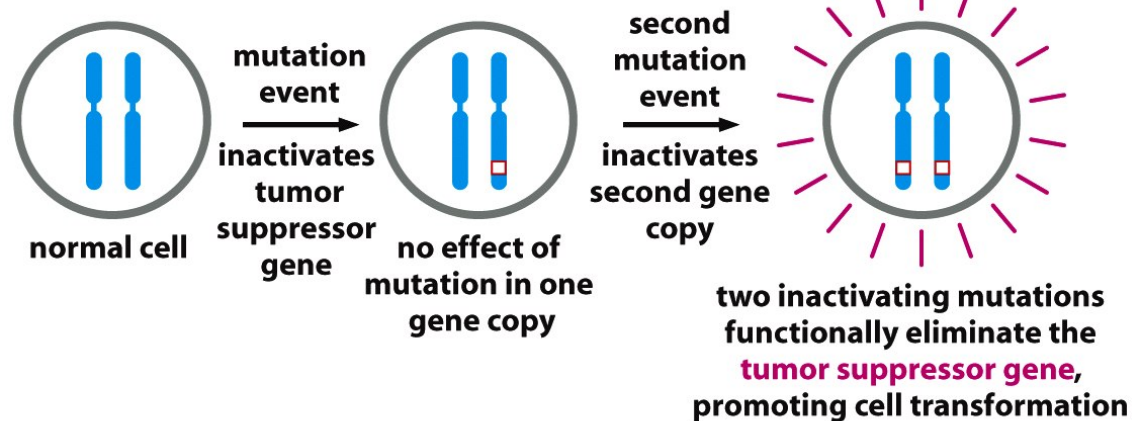


Figure 20-27 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Syöpien vaikeus johtuu diversiteetistä:

- lähtösolun tyyppi ratkaisee suurimman osan kasvaimen ominaisuuksista, solutyyppejä on yli 200
- jokainen tapaus voi olla hiukan erilainen, vaikka muutamia avaingeenejä onkin löydetty (onko 100 onkogeenia enää muutamia!)
- solut ovat joka tapauksessa elimistön omia; siirrettynä toiseen kudostyyppiin ne kuolisivat
- oma immuunisysteemi ei niitä tuhoa; yksi idea on sijoittaa niihin kavaltaja, joka ilmaisisi solut T-soluille

Evoluutio kehitti ihmisen kestäväksi tuollaiset 35 vuotta, naiset ehkä 50 (isoäitiefekti). Savanni on ankara paikka, aro vielä pahempi.

Lisääntymisiän jälkeiset vaivat eivät evoluutiota häiritse, ainostaan jotkut monimutkaiset mallit sukulaisvalinnasta voisivat selittää “pitkäikäisyysgeenien” menestystä

Sitä kauemmin se koneisto ei sitten oikein kunnolla kestäkään.

Kuvitelma, että ihmiset voisivat vakiona elää esimerkiksi 120 vuotta on ns. kaupallista houkutuspuhetta. Sellaista voidetta ei ole eikä tule.

ROGER J. B. KING
MIKE W. ROBINS

CANCER BIOLOGY

THIRD EDITION

2006

PEARSON
Prentice
Hall

Sopiva uusi kirja, jos
haluat lukea kaiken