

ONKOGENLER
VE
TÜMÖR SUPRESSÖR GENLER

Gen kanser ilişkisi

- 1911 RSV izole edildi
- 1964 DNA virüsü ile transformasyon
- 1970 RSV de transformasyondan sorumlu dizilerin varlığı, ters transkriptaz
- 1975 Normal hücrelerde onkogenik diziler
- 1981 İnsan tümör hücrelerinden elde edilen DNA ile transformasyon
- 1982 İnsan kanser geni



Rous sarcoma virus (RSV)= complete transforming virus



Avian leukosis virus (ALV)= slow transforming virus



Synder-Thelien feline sarcoma virus



Moloney murine sarcoma



Defective
(acute)
transforming
viruses

ONKOGENLER VE PROTOONKOGENLER

- Onkogen

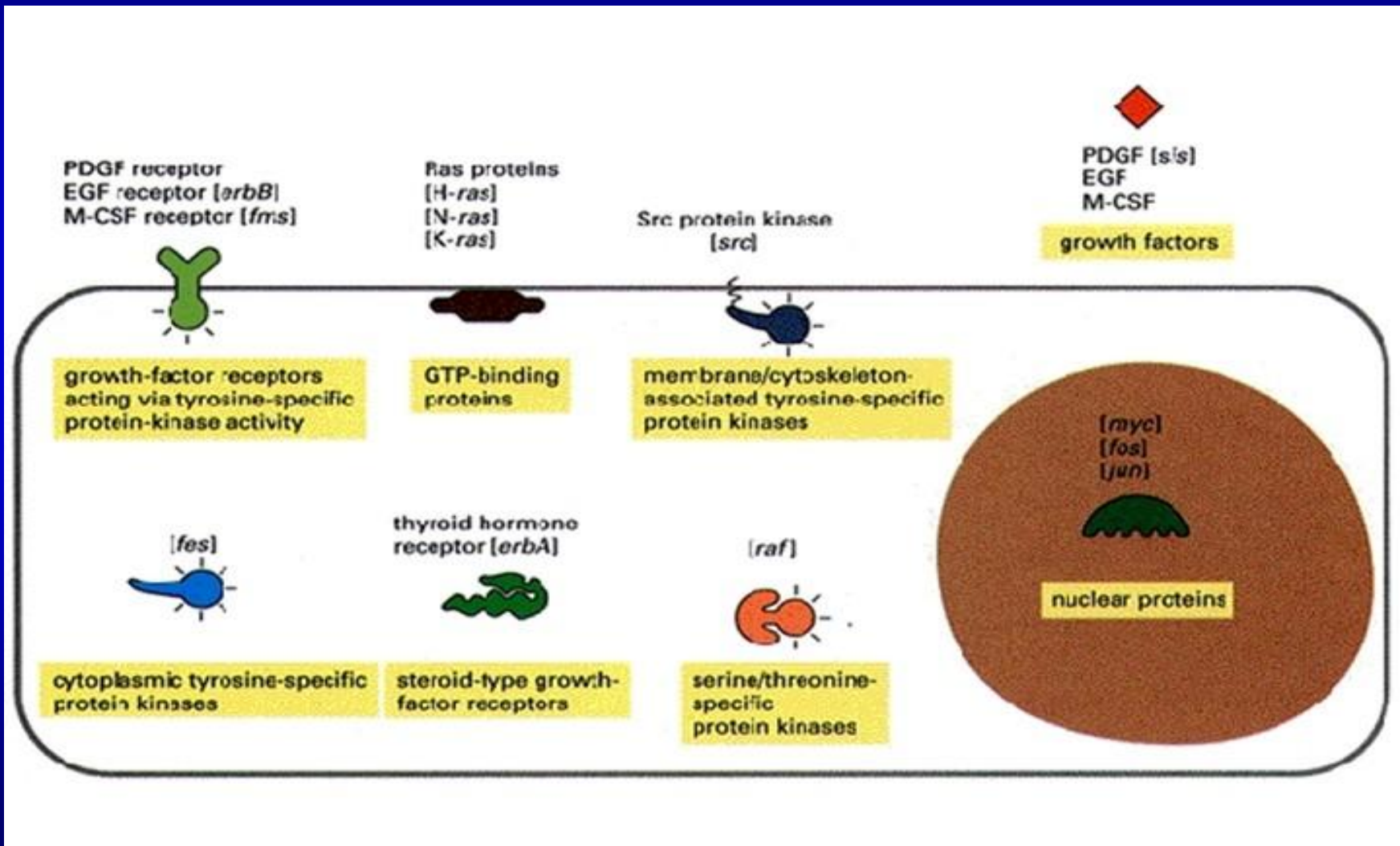
Normal bir genin seçici çoğalma avantajı sağlayacak biçimde mutasyonla değişikliğe uğramış, kontrolsüz çoğalmayı uyaran veya transformasyon yeteneği kazanmış şekli

- Protoonkogen

DNA hasarı, virüslerin etkisi gibi nedenlerle değişikliğe uğradığında onkogen olarak işlev gösteren, genellikle hücre çoğalmasını ve temel hücresel işlevleri düzenleyen normal genler

Onkogen	Kanser	Aktivasyon mekanizması
<i>Büyüme faktörleri</i>		
v-sis	Gliom/Fibrosarkom	Sürekli aktivite
int2	Meme karsinomu	Sürekli aktivite
<i>Büyüme faktör reseptörleri</i>		
EGFR	Skvamoz hücreli karsinom	Gen amplif. / Ekspresyon artışı
v-fms	Sarkom	Sürekli aktivite
v-kit	Sarkom	Sürekli aktivite
RET	Tiroid karsinomları	Gen yeniden düzenlenmesi
<i>Sitoplazmik tirozin kinazlar</i>		
SRC	Kolon karsinomu	Sürekli aktivite
ABL	CML	Gen yeniden düzenlenmesi
<i>G proteinleri</i>		
H-RAS	Kolon,akciğer,pankreas karsinomları	Mutasyon
gsp	Tiroid adenomları	Mutasyon
GEF		
Vav	Hematopoietikhücreler	Gen yeniden düzenlenmesi
<i>Serin/Treonin kinazlar</i>		
v-mos	Sarkom	Sürekli aktivite
v-raf	Sarkom	Sürekli aktivite
pim-1	T-hücreli lenfoma	Sürekli aktivite
<i>Transkripsiyon faktörleri</i>		
v-myc	Myelositomatosis karsinomu	Deregülasyon
v-myb	Myeloblastosis	Deregülasyon
v-fos	Osteosarkom	Deregülasyon
v-jun	Sarkom	Deregülasyon
v-erbA1	Eritroblastosis	Deregülasyon

Onkogenler ve hücredeki işlevleri



Büyüme Faktörleri

PDGF Ailesi

EGF Ailesi

EGF
TGF- α

IGF Ailesi

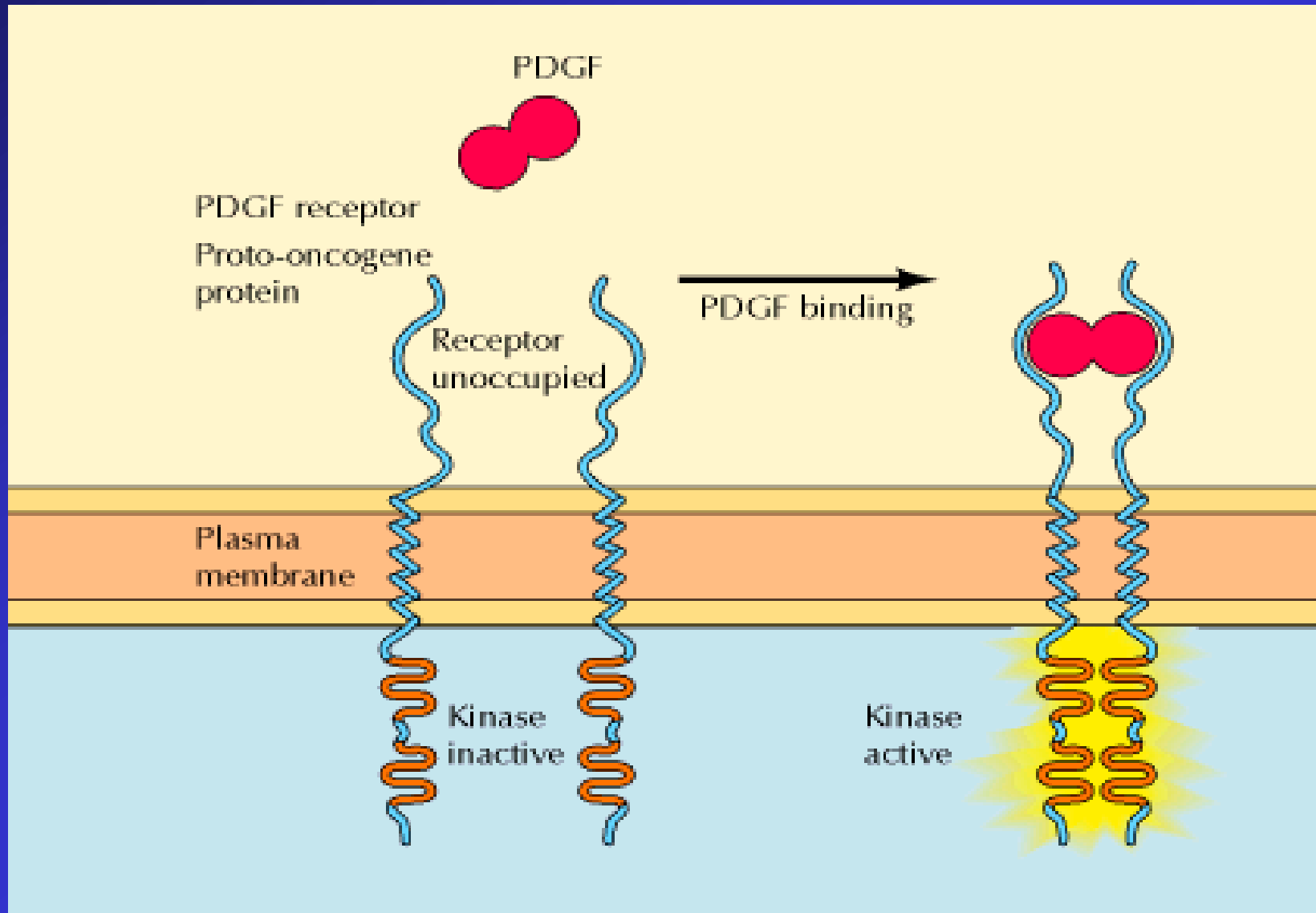
FGF Ailesi

Asidik FGF
Bazik FGF
FGF-5
Int-2

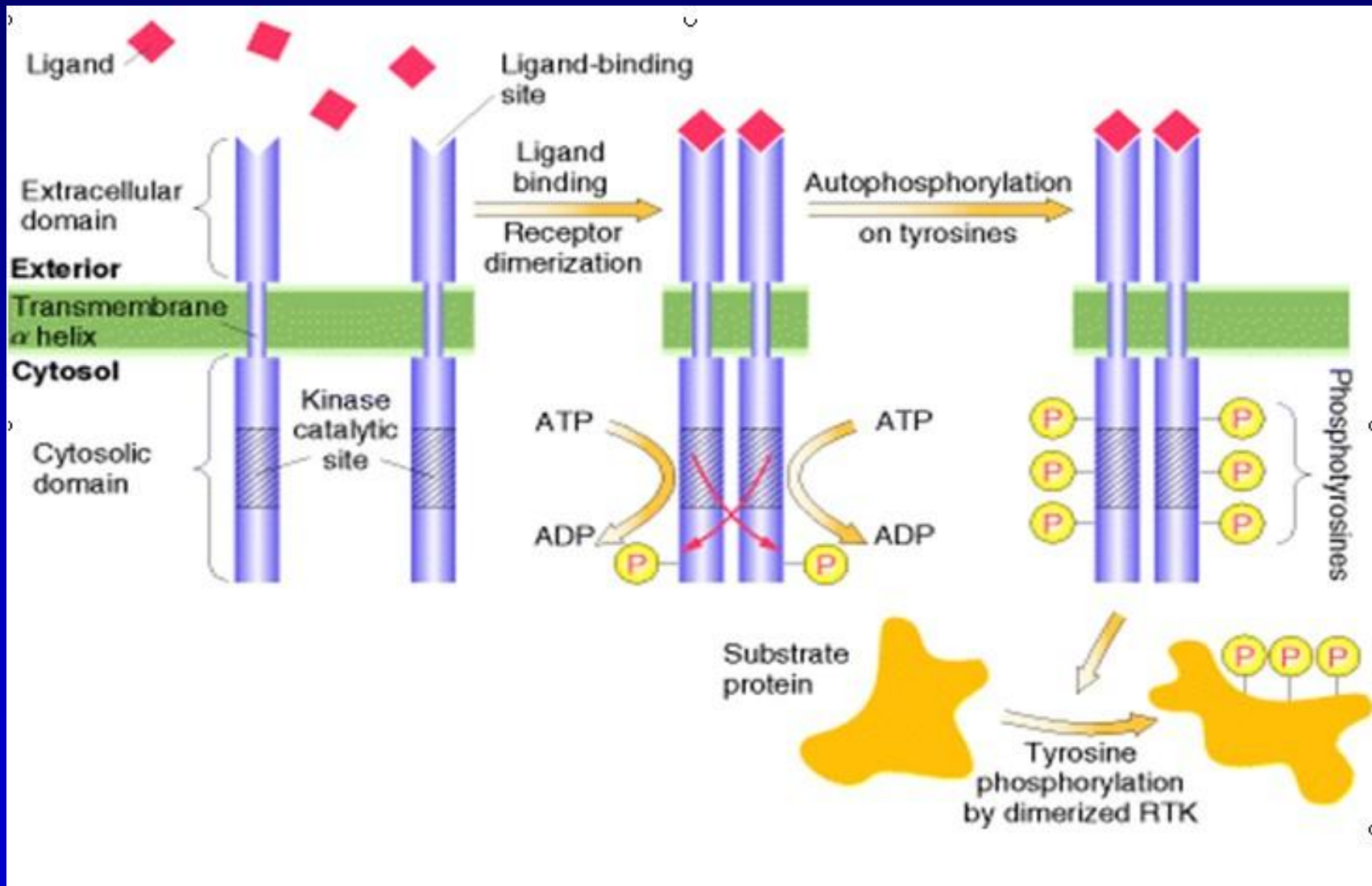


Otokrin stimülasyon

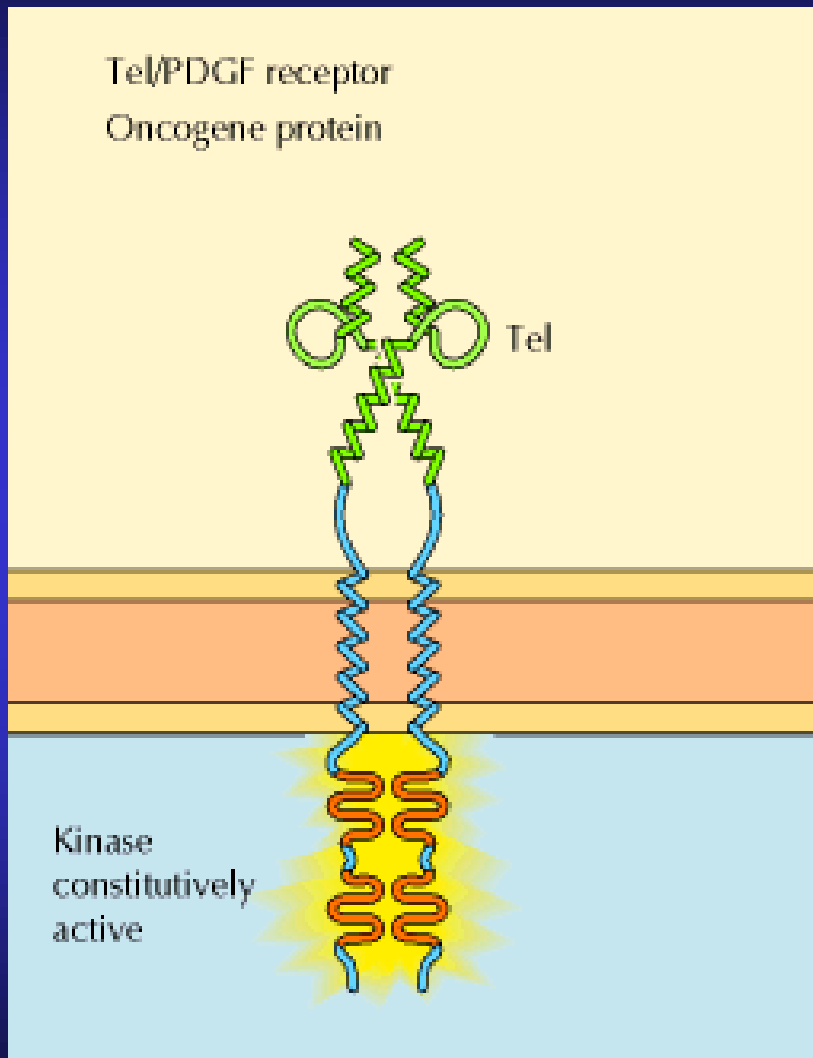
Otokrin stimölasyon



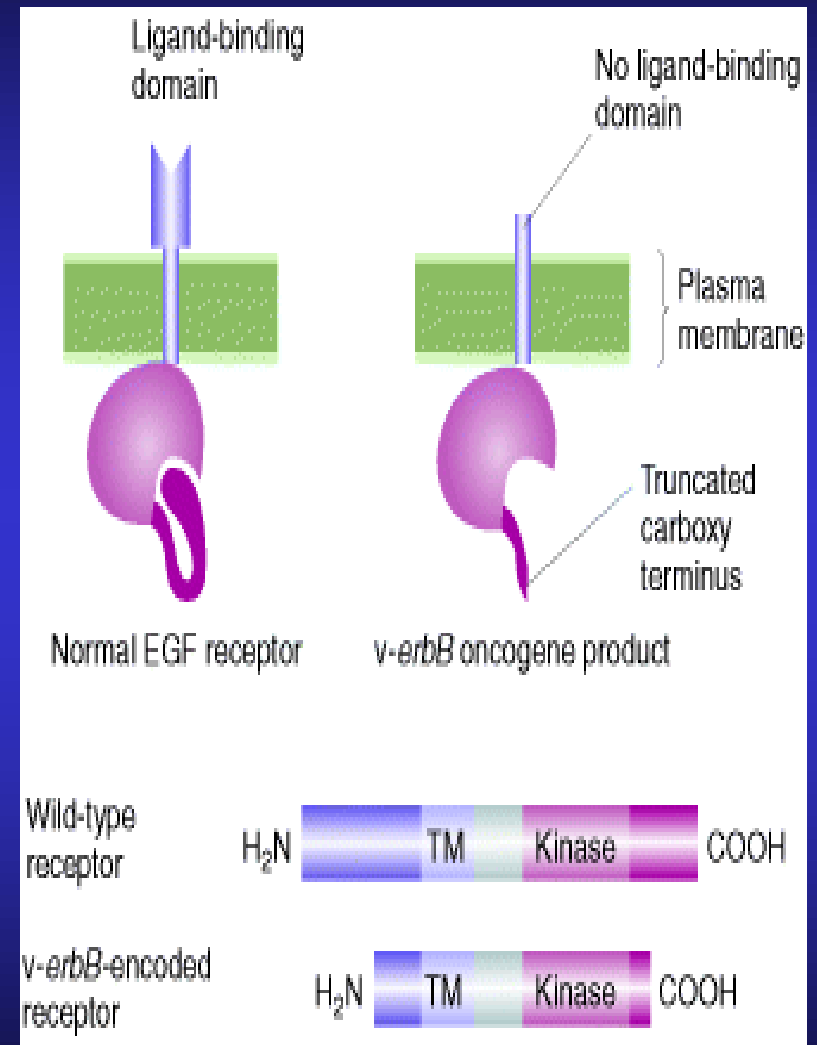
Tirozin kinaz aktivitesi gösteren reseptörler



t(5;12) (q33;p13)



EGFR / v-erbB



Reseptörler

Tirozin kinaz

EGFR

erb B2

fms

ret

met

Sitokin reseptörleri

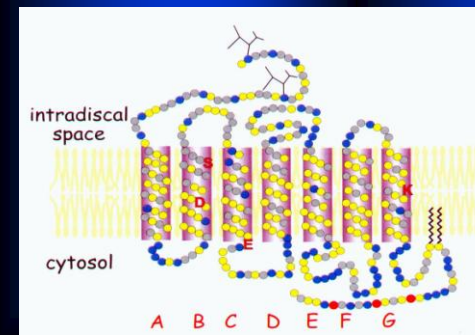
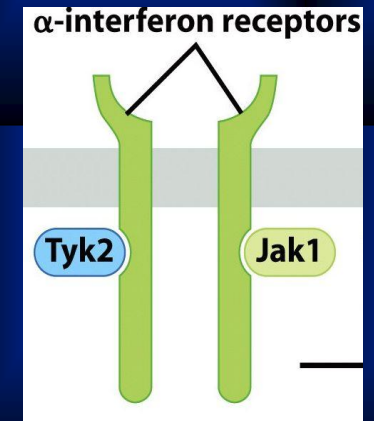
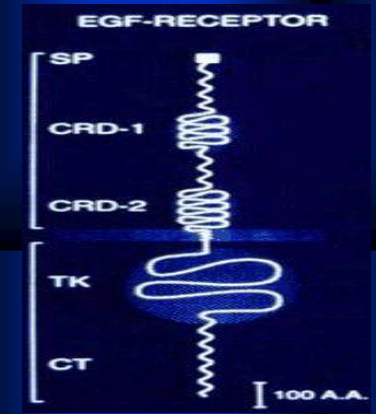
Eritropoietin

Trombopoietin

β -Altyapısı (IL-3, IL5, GM-CSF)

Prolaktin

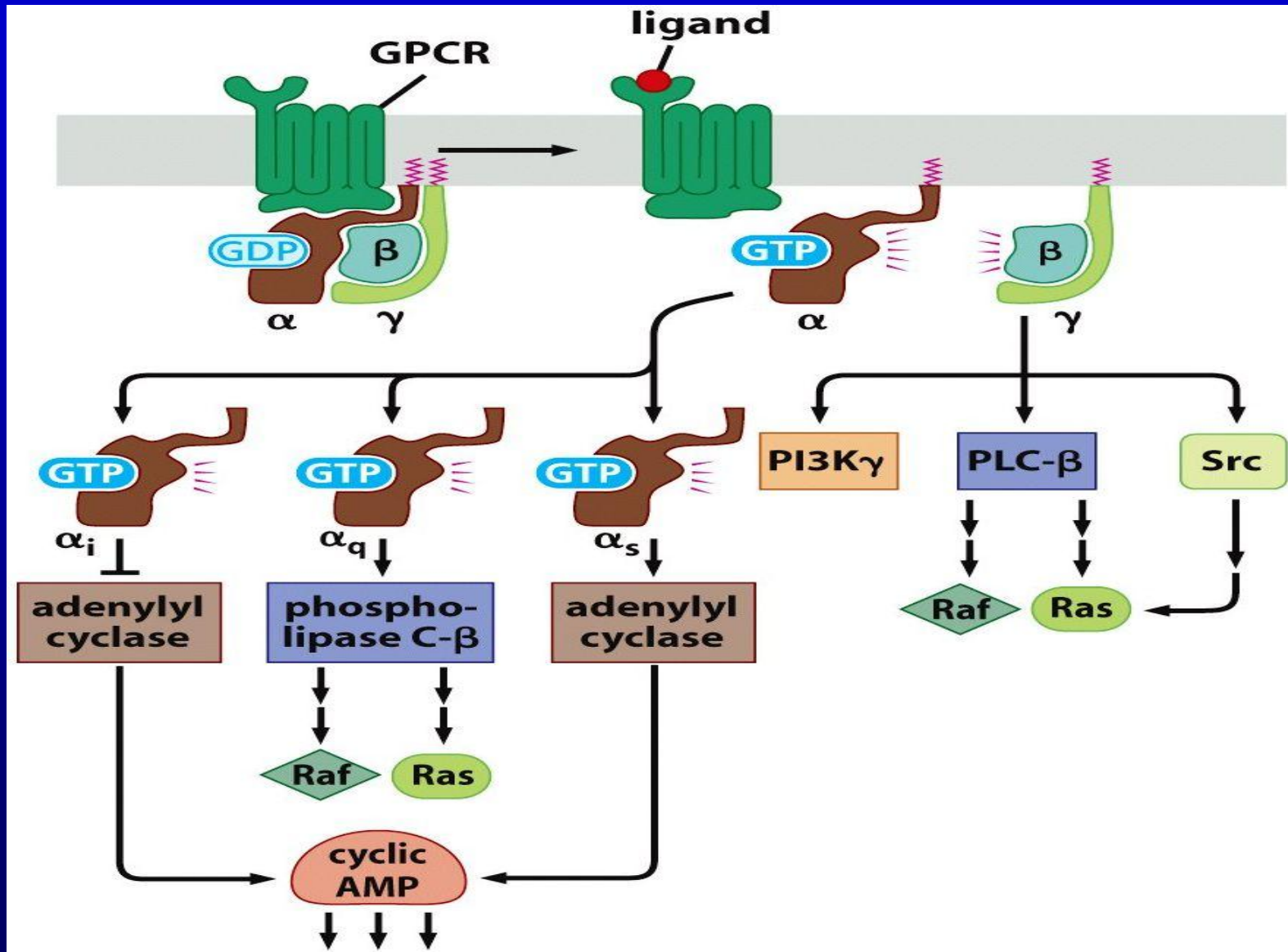
G proteinleri ile etkileşen reseptörler

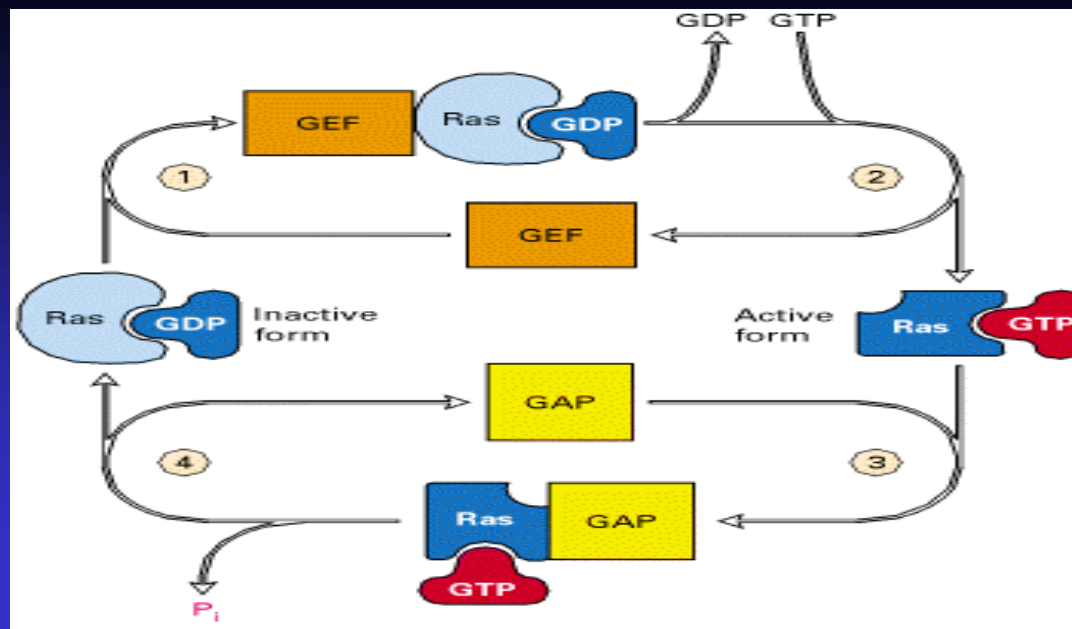


Reseptörler ve aracı moleküller

Reseptör / Hormon	Aracı molekül
β 1, β 2, β 3 Adrenerjik	G Protein / siklaz
α 1, α 2 Adrenerjik	G Protein / PLC- β / siklaz
M1 Muskarinik	G Protein / PLC- β
D2 Dopaminerjik	G Protein / PLC- β / siklaz
Histamin	G Protein / PLC- β
Angiotensin	G Protein / PLC- β
Vasopressin	G Protein / PLC- β
Calcitonin	G Protein / siklaz
Paratiroid Hormone	G Protein / siklaz
Prostaglandin E2	G Protein / siklaz
FSH	G Protein / siklaz
TSH	G Protein / siklaz
LH	G Protein / siklaz

G Proteinleri ile sinyal iletimi

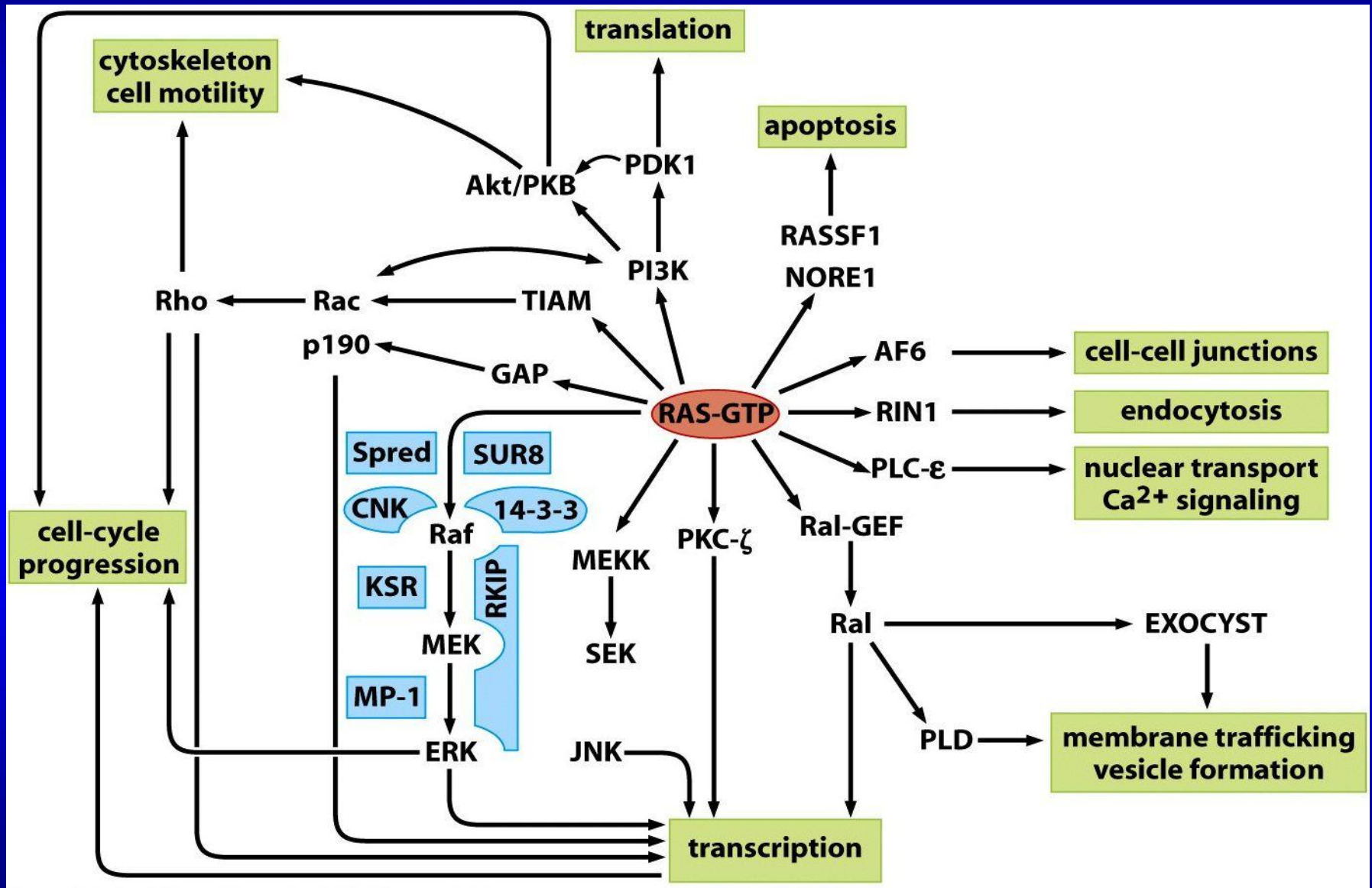




Some Mutations in *ras* Genes from Viruses and Human Tumor Cell Lines and Resulting Amino Acid Changes

	Codons					
	12		59		61	
Ha-ras						
normal	GGC	Gly	GCC	Ala	CAG	Gln
Harvey sarcoma virus	AGA	Arg	ACA	Thr	CAA	Gln
bladder tumor (T24)	GTC	Val	GCC	Ala	CAG	Gln
lung tumor (HS242)	GGC	Gly	GCC	Ala	CTG	Leu
Ki-ras						
normal	GGT	Gly	GCA	Ala	CAA	Gln
Kirsten sarcoma virus	AGT	Ser	ACA	Thr	CAA	Gln
colon tumor (SW480)	GTT	Val	GCA	Ala	CAA	Gln
lung tumor (Calu)	TGT	Cys	GCA	Ala	CAA	Gln
N-ras						
normal	GGT	Gly	GCT	Ala	CAA	Gln
neuroblastoma (SK-N-SH)	GGT	Gly	GCT	Ala	AAA	Lys
malignant melanoma (Mel)	GGT	Gly	GCT	Ala	AAA	Lys
lung carcinoma (SW1271)	GGT	Gly	GCT	Ala	CGA	Arg

Ras sinyal yolları ile uyarılan olaylar



Sinyal molekülleri

G Proteinleri

ras

gsp

gip

Sitoplasmik tirozin kinazlar

src

abl

lck

Ser/Thr kinazlar

raf-1

mos

pin-1

Transkripsiyon faktörleri

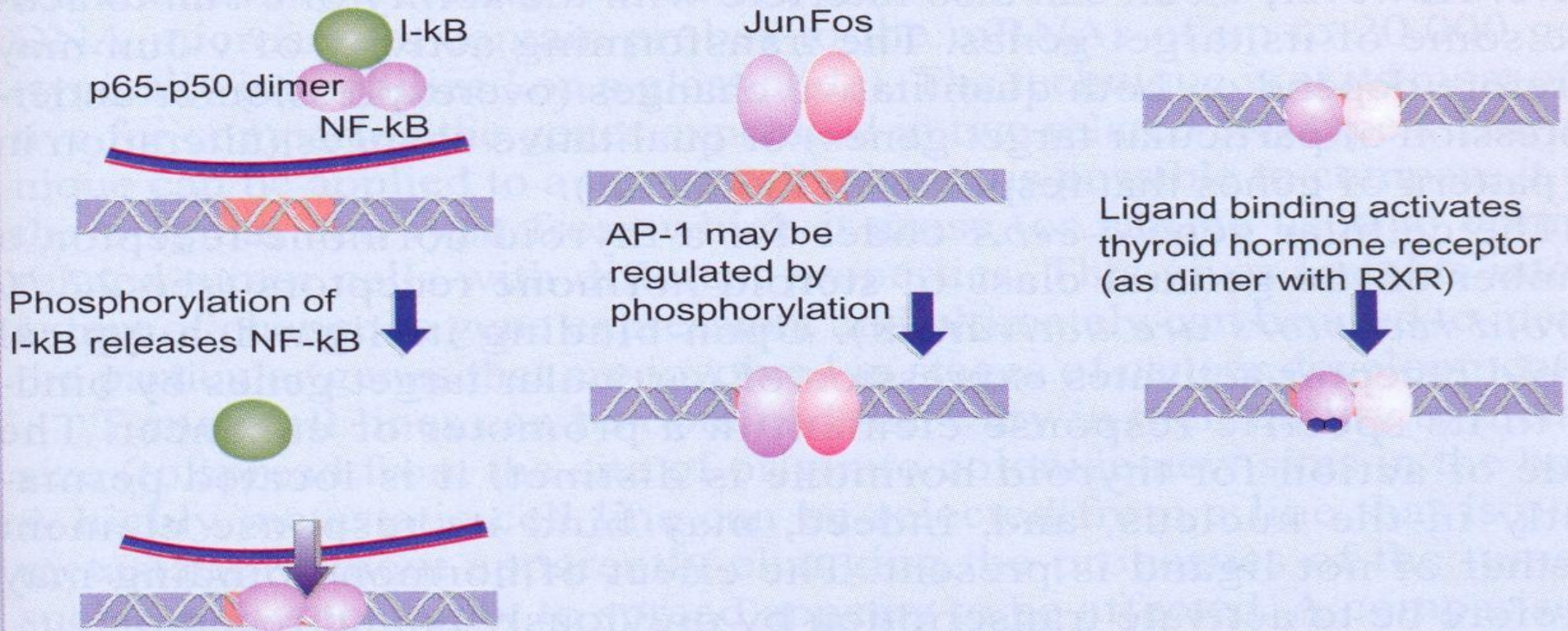
fos

jun

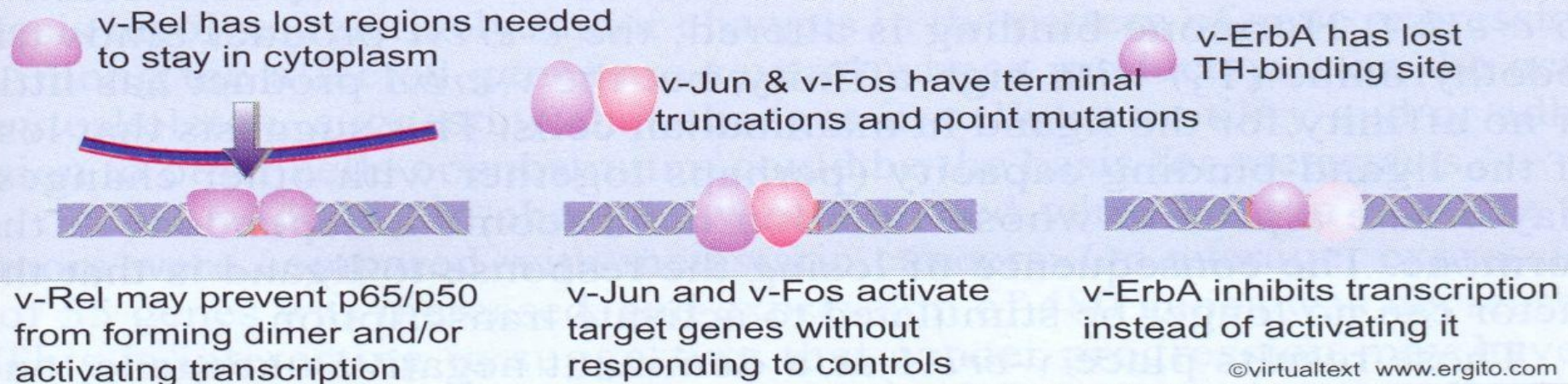
ets

Oncogenic variants may activate or inactivate transcription

Mechanism of factor



Function of oncogenic factor



c-erb A(T3R)

v-erb A

Hedef genler

Aktivasyon

İnhibisyon

Hormon bağlama

+

-

Protein etkileşim

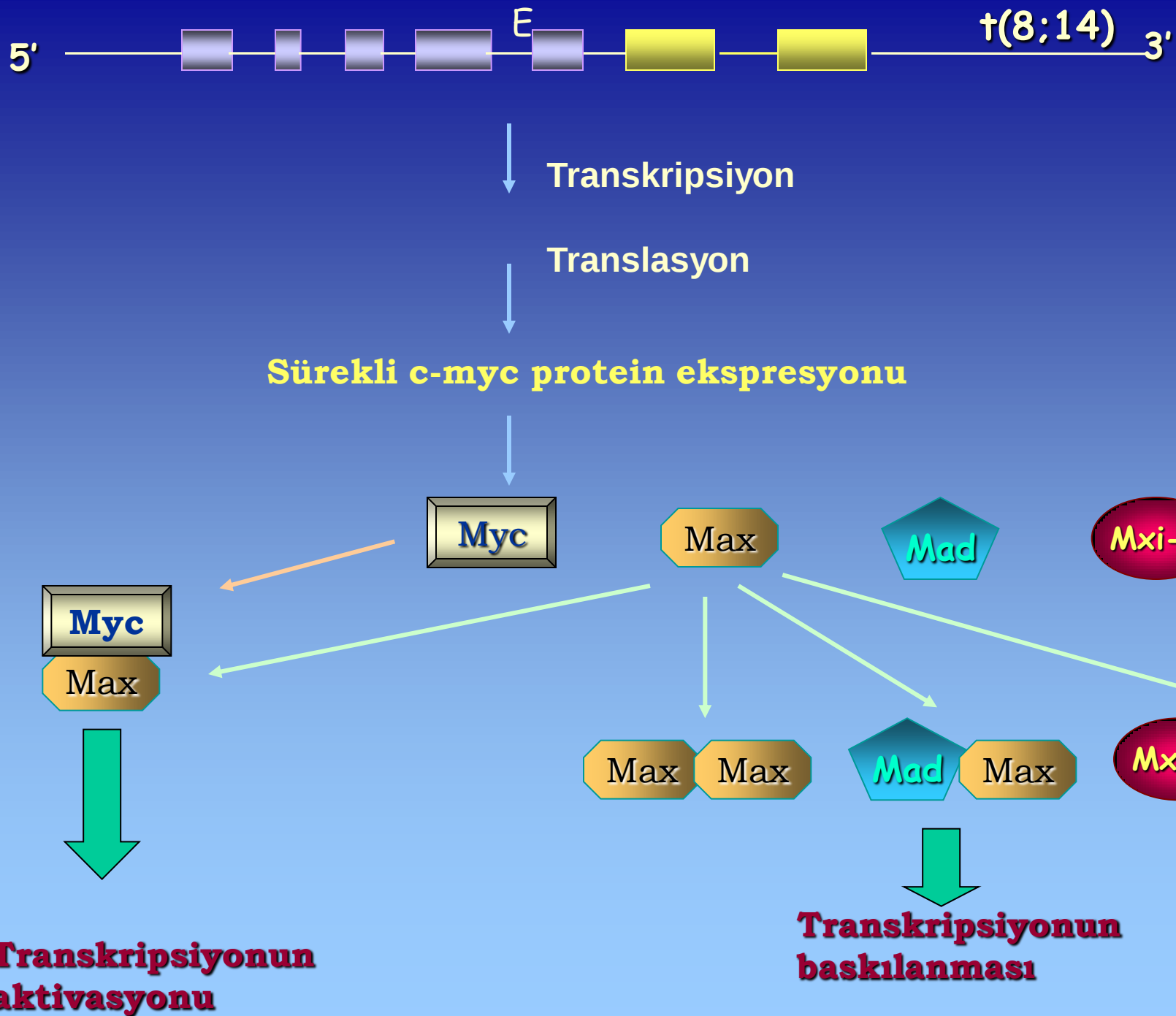
Dimer
Aktivasyon

Dimer
İnhibisyon

AP-1

İnhibisyon

Etkileşmez



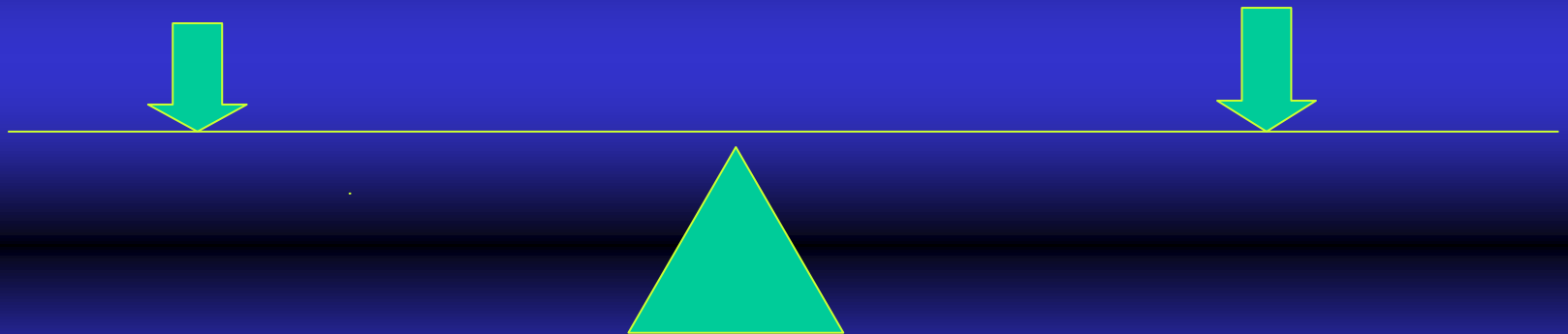
Bcl ailesi

- Proapoptotik

- bax
- bad
- bcl-Xs
- bid
- bim

- Antiapoptotik

- Bcl-2
- Bcl-X_L
- Mcl-1
- A1



ONKOGENLERİN AKTİFLEŞME YOLLARI

a) Protein ekspresyonunda artış

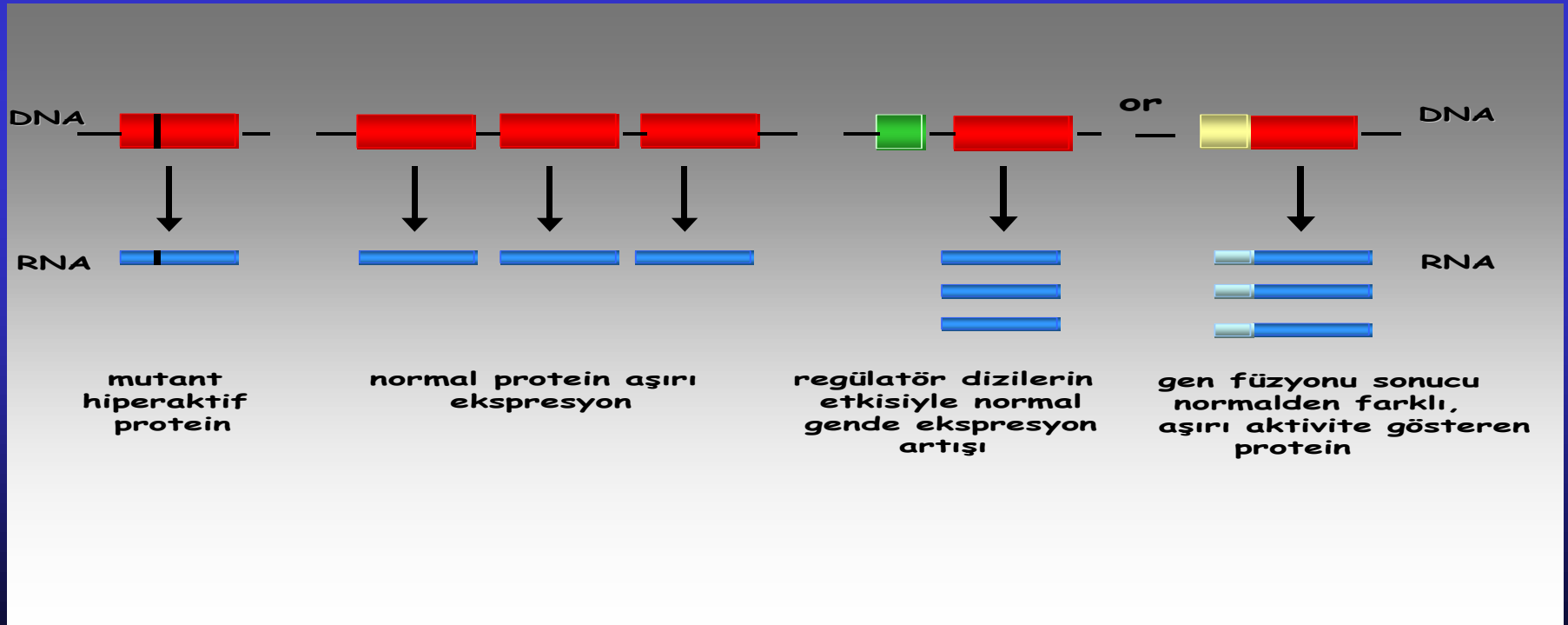
Gen amplifikasyonu

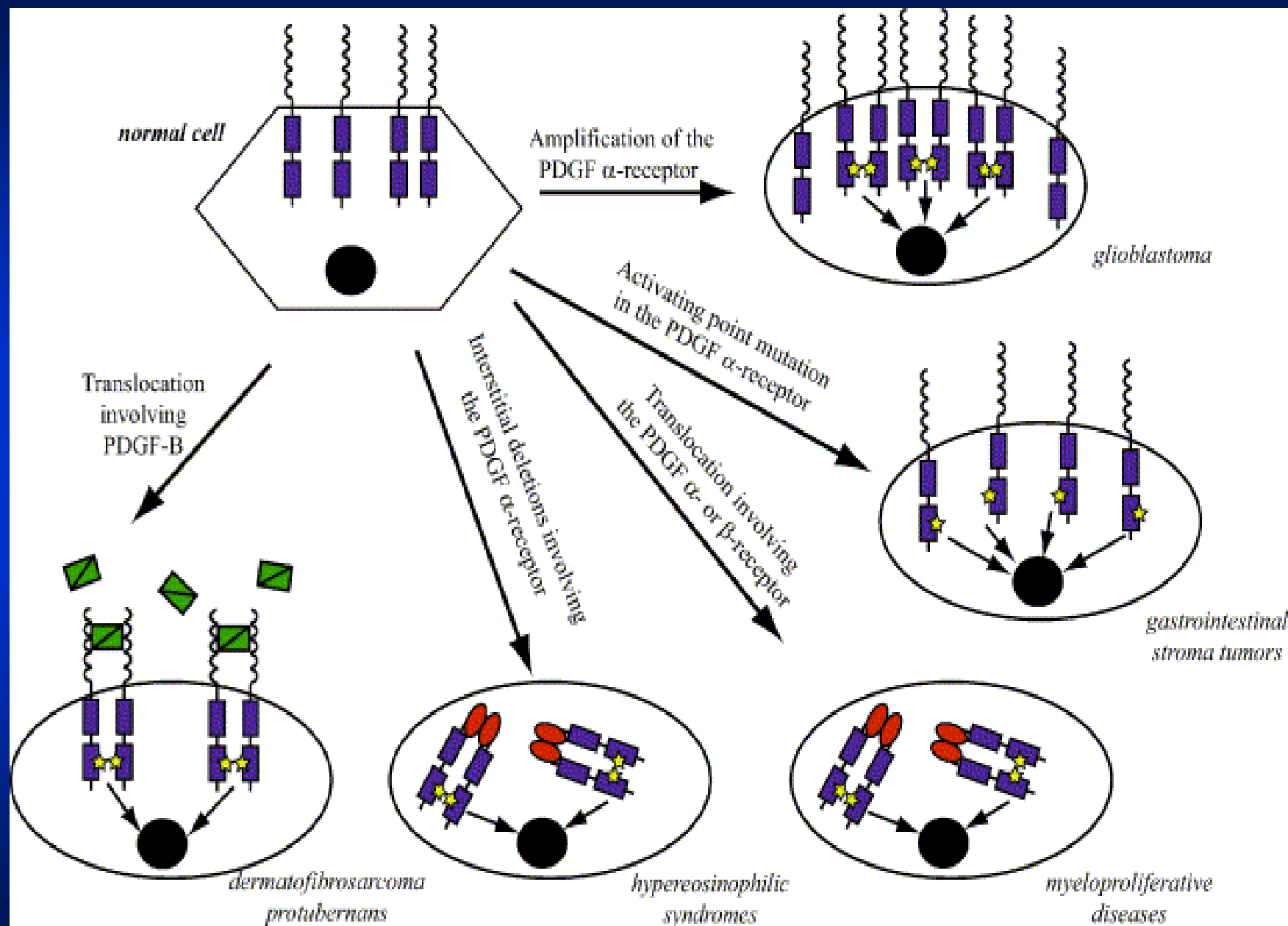
Kromozom düzenlenmeleri

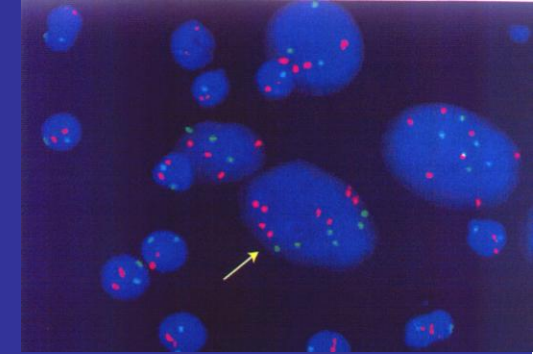
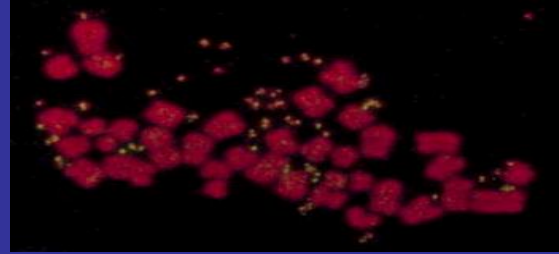
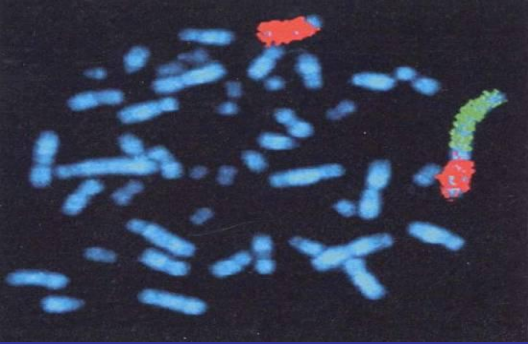
b) Protein yapısında değişiklik

Mutasyon

Gen füzyonu



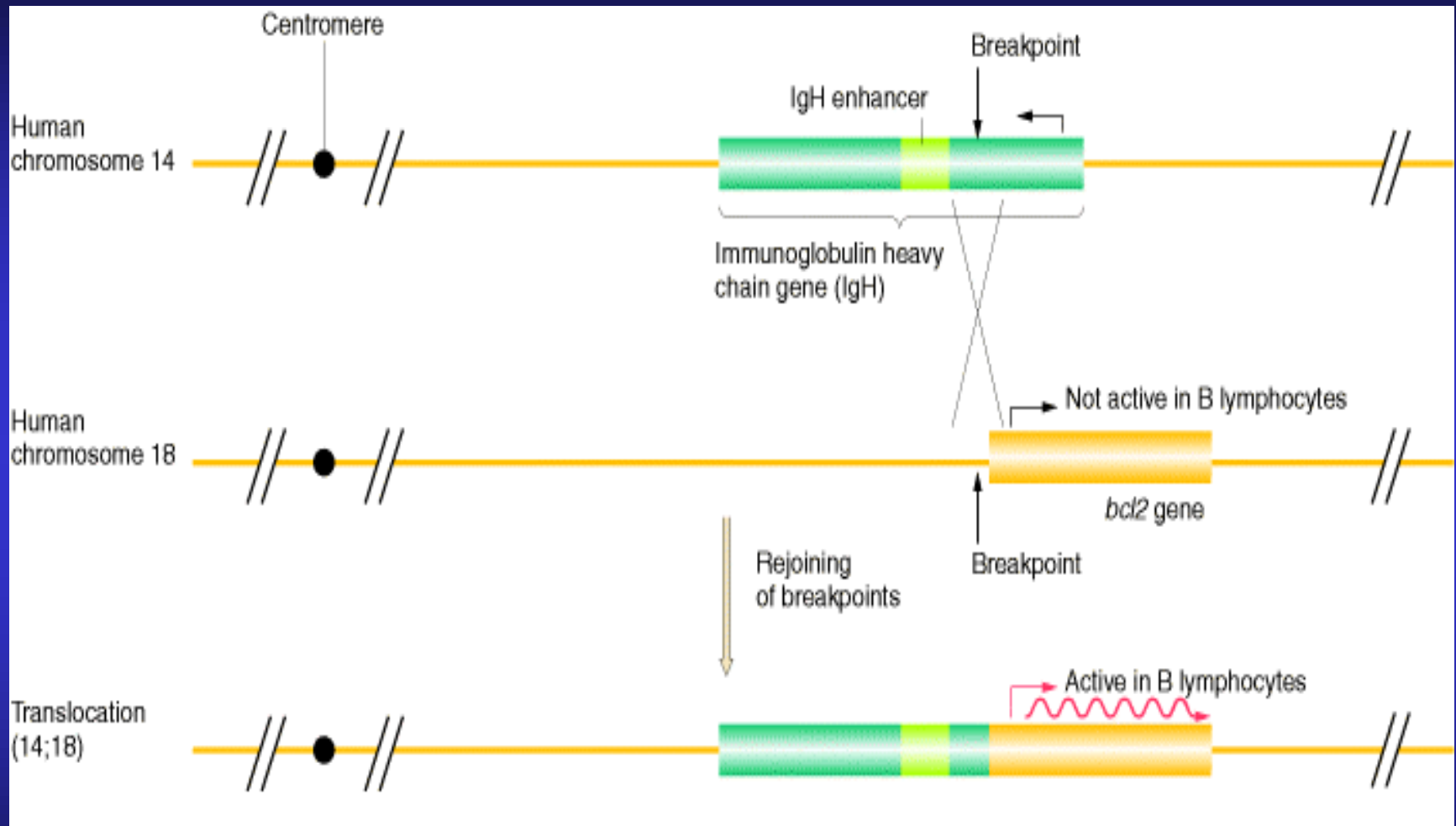




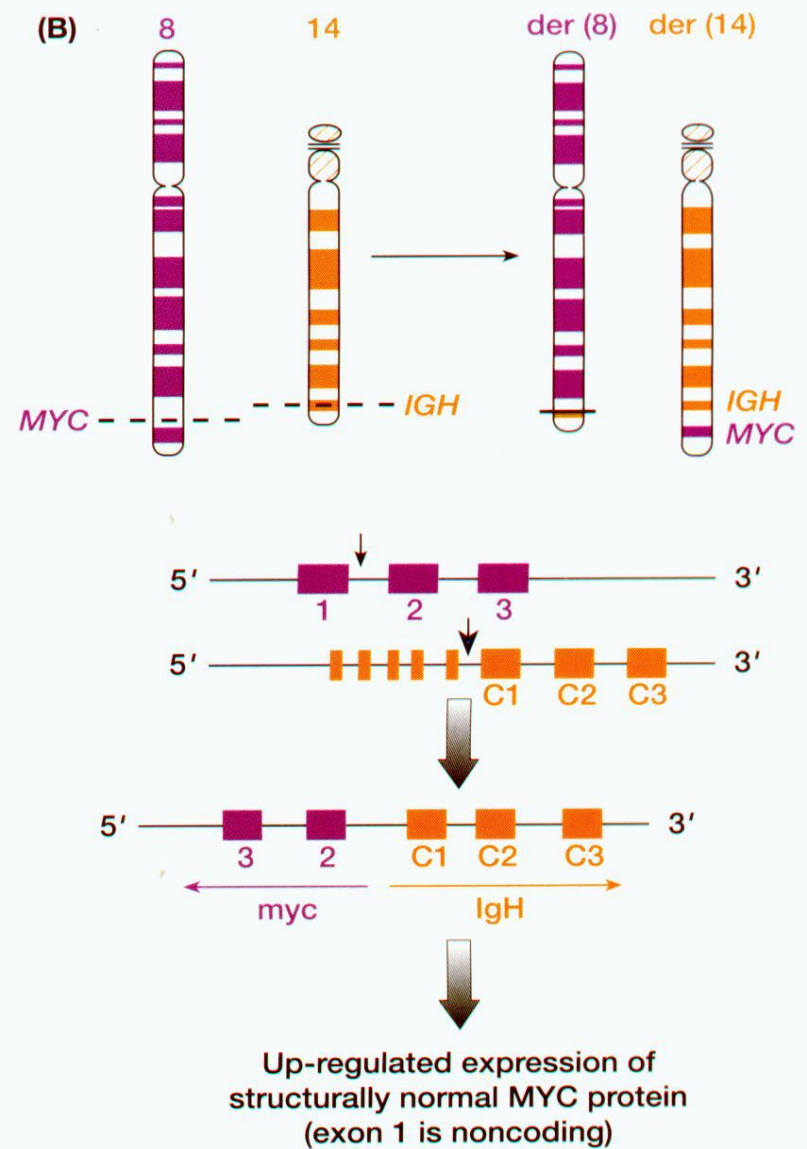
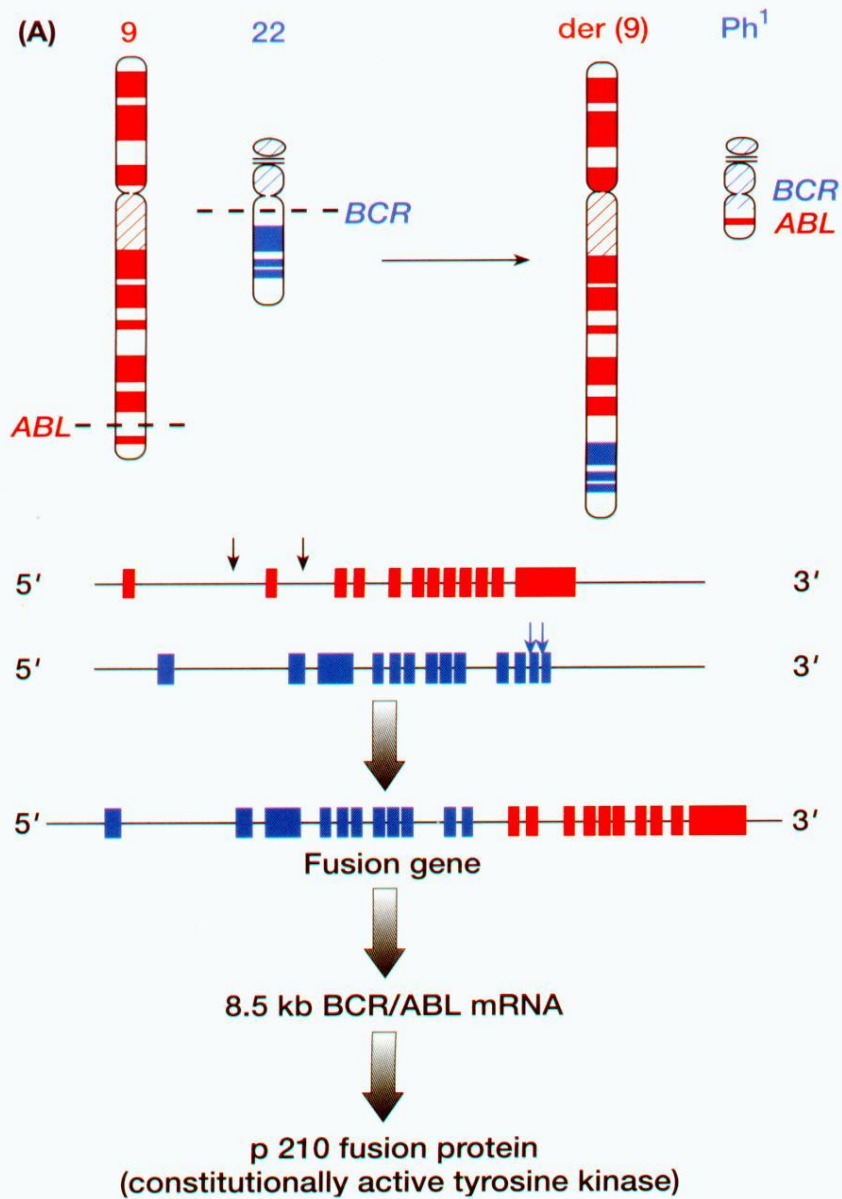
Gen amplifikasyonu

<u>Tümör</u>	<u>Gen</u>	<u>%</u>
Nöroblastoma	N-myc	25
SCLC	L-myc	20
Glioblastoma	erb B1	30-50
Sarcoma	mdm2	10-30
Meme Ca.	erb B2	30
Serviks Ca.	myc	25-50
Baş boyun	CCND1	50

t (14;18)



Gen ekspresyonunda artış

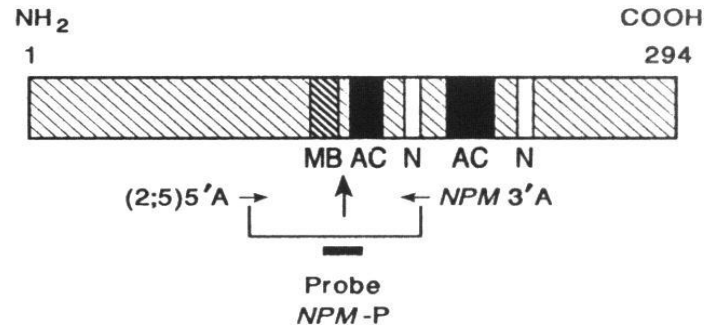


Proteinde değişiklik

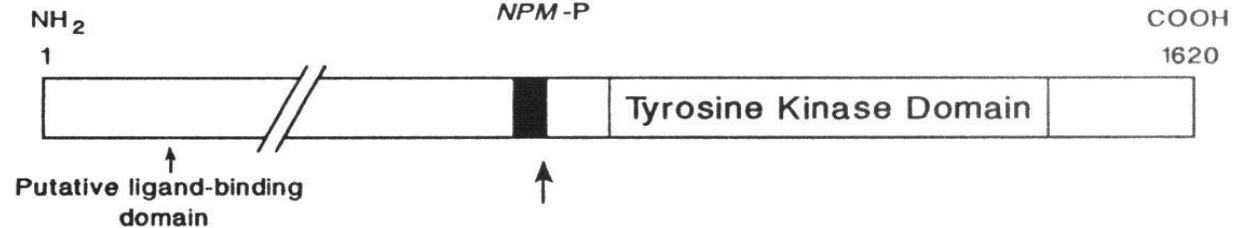
Gen ekspresyonunda artış

t (2;5) (p23;q35)

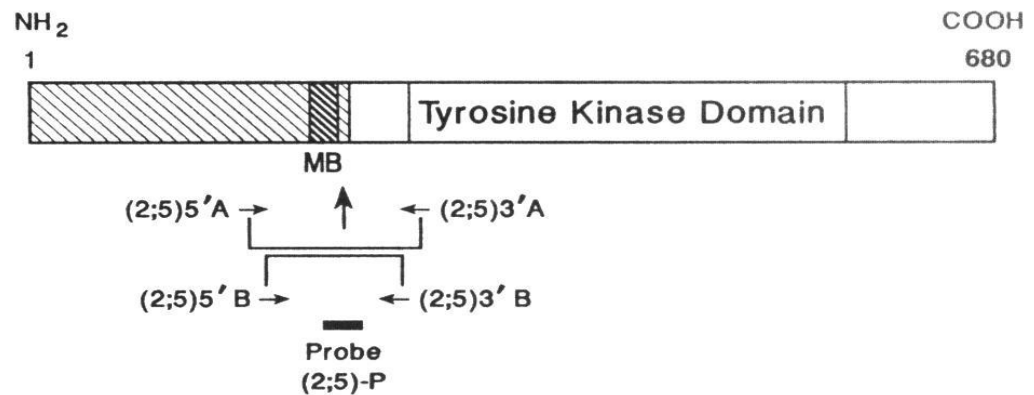
NPM
[Chromosome 5]



ALK
[Chromosome 2]



NPM-ALK
[t(2;5)]
Chromosome 5

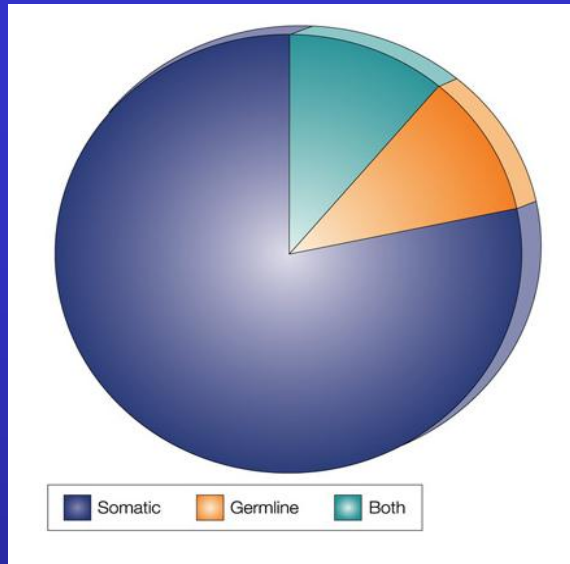


Proteinde değişiklik

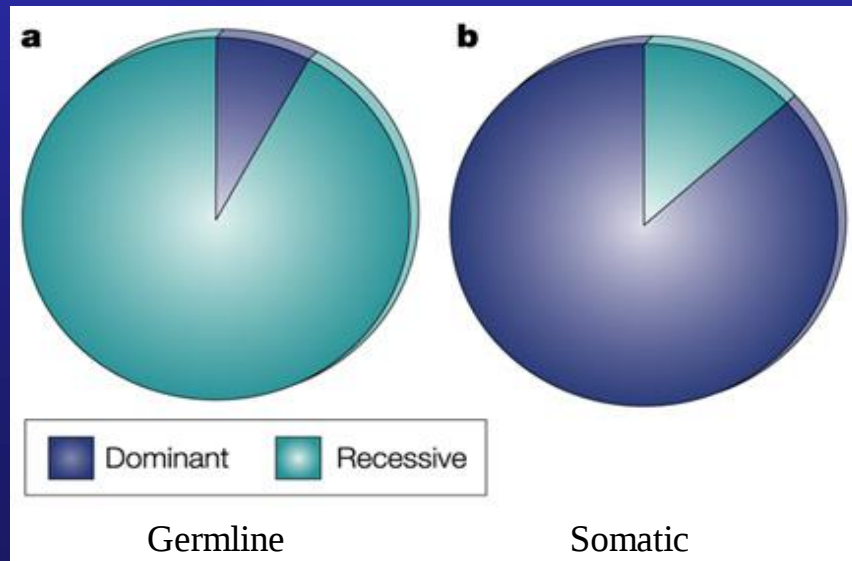
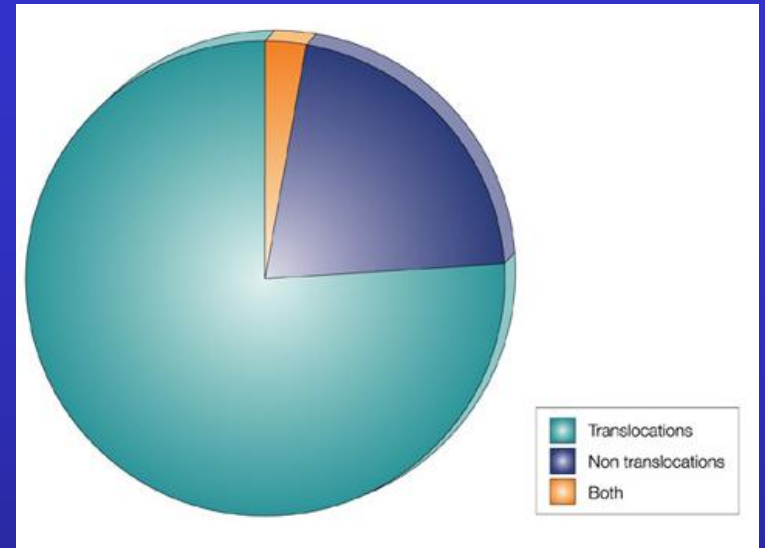
Kromozomal düzenlenmelerle ortaya çıkan kimerik moleküller

Tümör	Düzenlenme	Kimerik gen	Ürün
KML	t(9;22)(q34;q11)	BCR-ABL	Tirozin kinaz
Ewing sarcoma	t(11;22)(q24;q12)	EWS-FLI1	Transkripsiyon faktörü
Ewing sarcoma	t(21;22)(q22;q12)	EWS-ERG	Transkripsiyon faktörü
Malin melanom	t(12;22)(q13;q12)	EWS-ATF1	Transkripsiyon faktörü
Liposarkom	t(12;16)(q13;p11)	FUS-CHOP	Transkripsiyon faktörü
AML	t(16;21)(p11;q22)	FUS-ERG	Transkripsiyon faktörü
Papiller tiroid ca	inv(1)(q21;q31)	NTRK1-TPM3	Tirozin kinaz
Pre-B hücr. ALL	t(1;19)(q23;p13.3)	E2A-PBX1	Transkripsiyon faktörü
ALL	t(X;11)(q13;q23)	MLL-AFX1	Transkripsiyon faktörü
ALL	t(4;11)(q21;q23)	MLL-AF4	Transkripsiyon faktörü
ALL	t(9;11)(q21;q23)	MLL-AF9	Transkripsiyon faktörü
ALL	t(11;19)(q23;p13)	MLL-ENL	Transkripsiyon faktörü
Akut promiyel. lösemi	t(15;17)(q22;q12)	PML-RARA	Transkripsiyon faktörü + RAR
Alveoler RMS	t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FKHR	Transkripsiyon faktörü

Kanserde mutasyon türleri



Somatik mutasyonlar



Dominant ve resessif mutasyonlar

ONKOGEN

- işlev kazancı
- ekspresyon artışı
- aktif protein
- dominant
- hücre farkı yok

TUMOR SUPRESSÖR

- işlev kaybı
- ekspresyonda azalma
- inaktif protein
- iki allel kaybı
- hücreye göre etki

TÜMÖR SUPRESSÖR GEN PROTEİNLERİ

Hücre siklusu

pRB, p53, p16

Sinyal iletimi

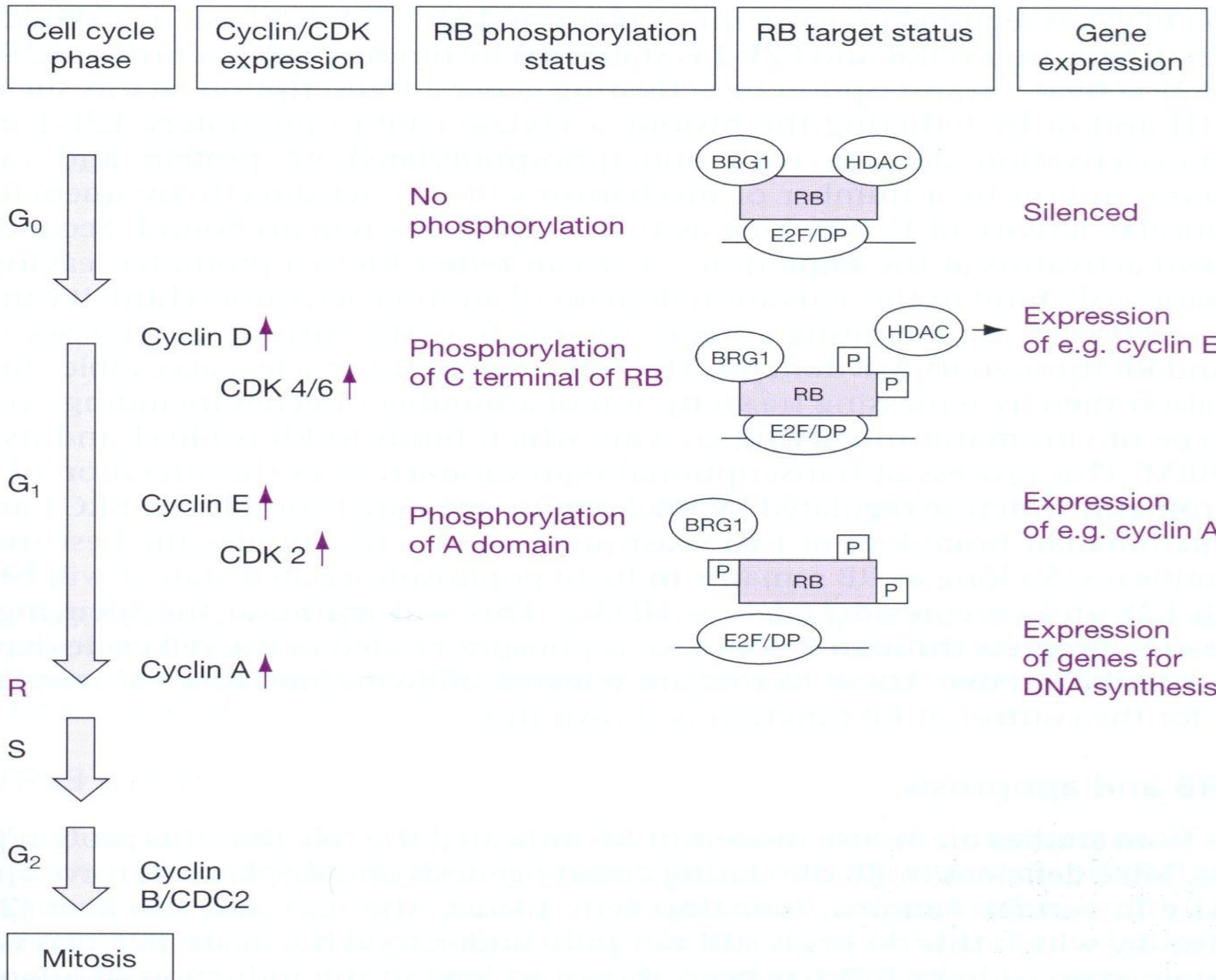
APC, NF1

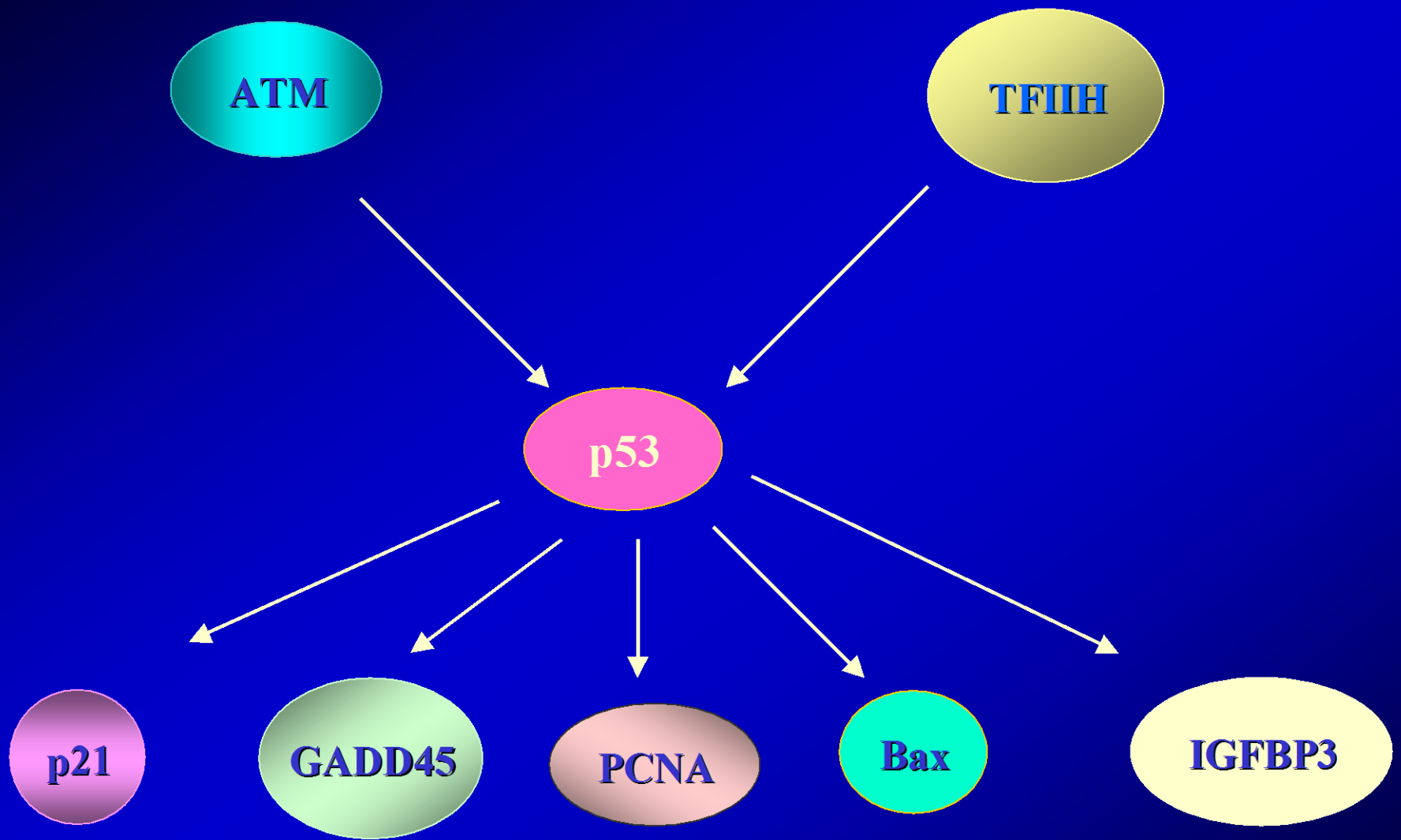
Gen ekspresyonu

WT1, VHL

DNA Onarımı

hMSH2, hMLH1, BRCA1





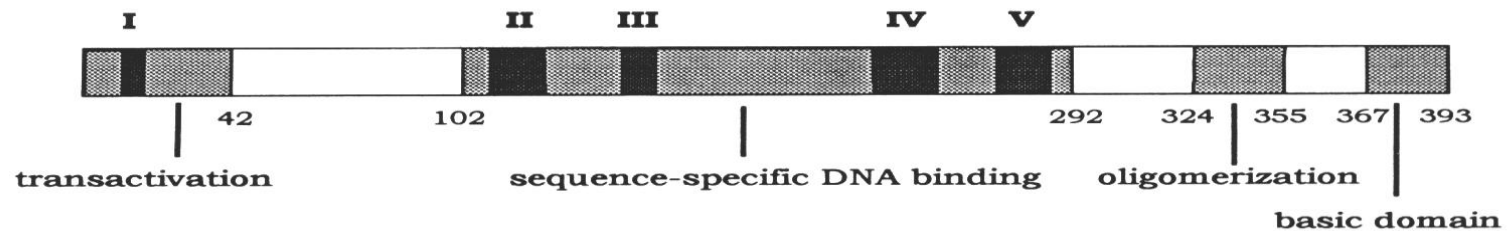
Proliferasyon

Onarım

Apoptozis

Proliferasyon

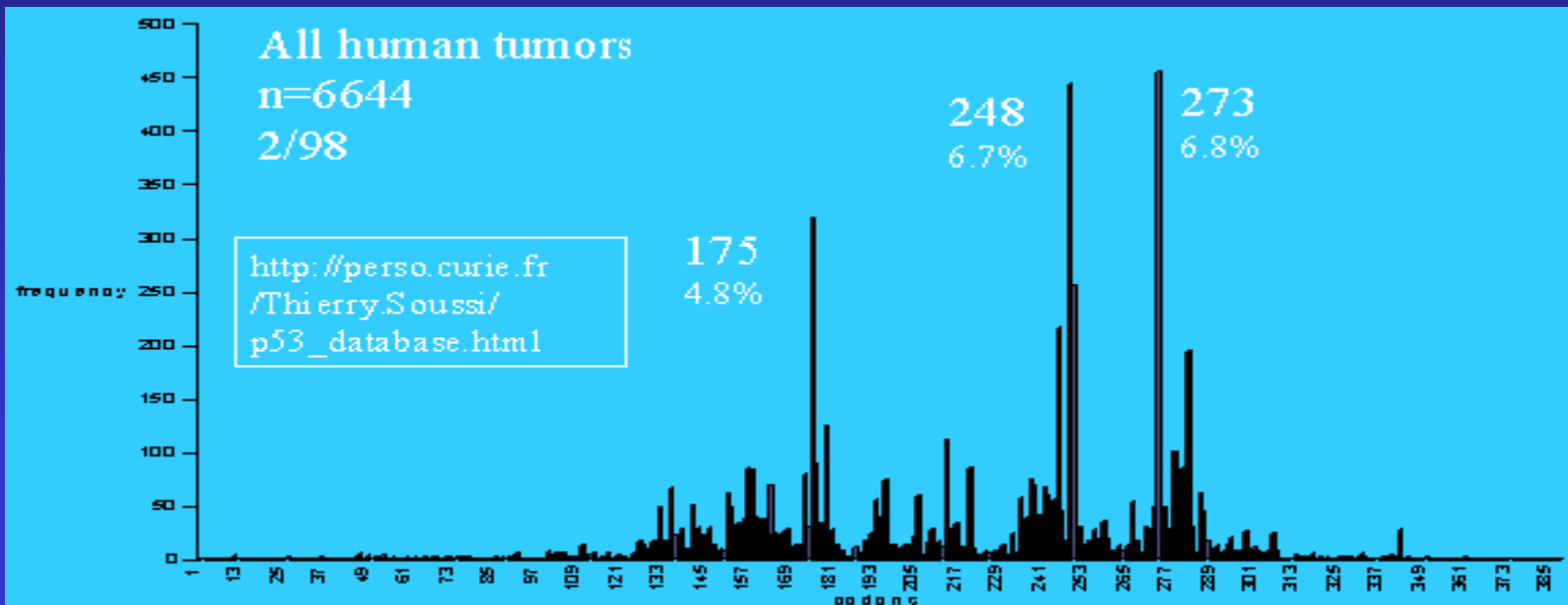
P53 PROTEIN



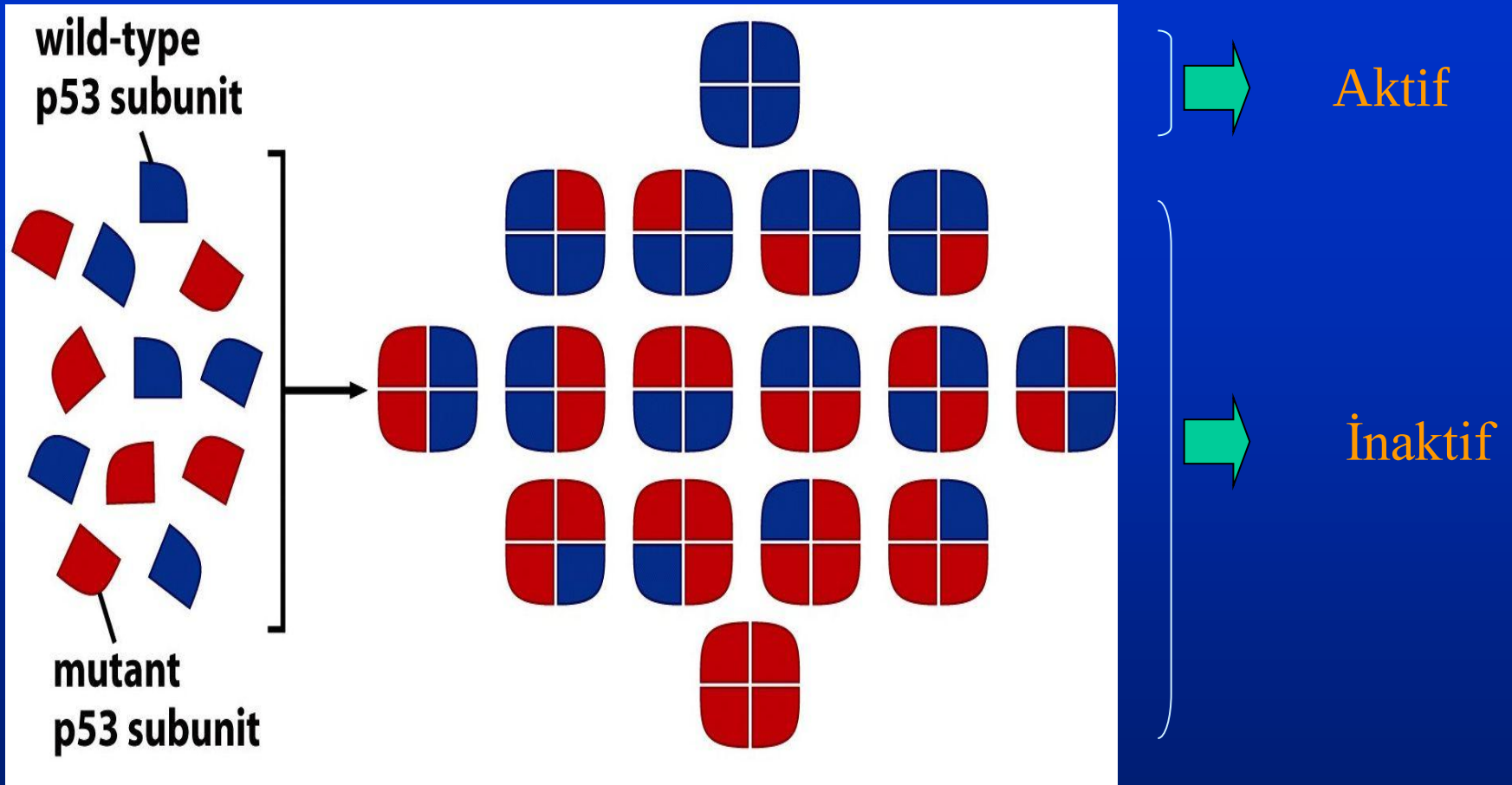
TFIID - TBP
dTAFlI40/hTAFlI31
dTAFlI60
TAFlIH - p62
mdm-2
RPA
AdE1B 55kD
Gas1

SV40 T antigen

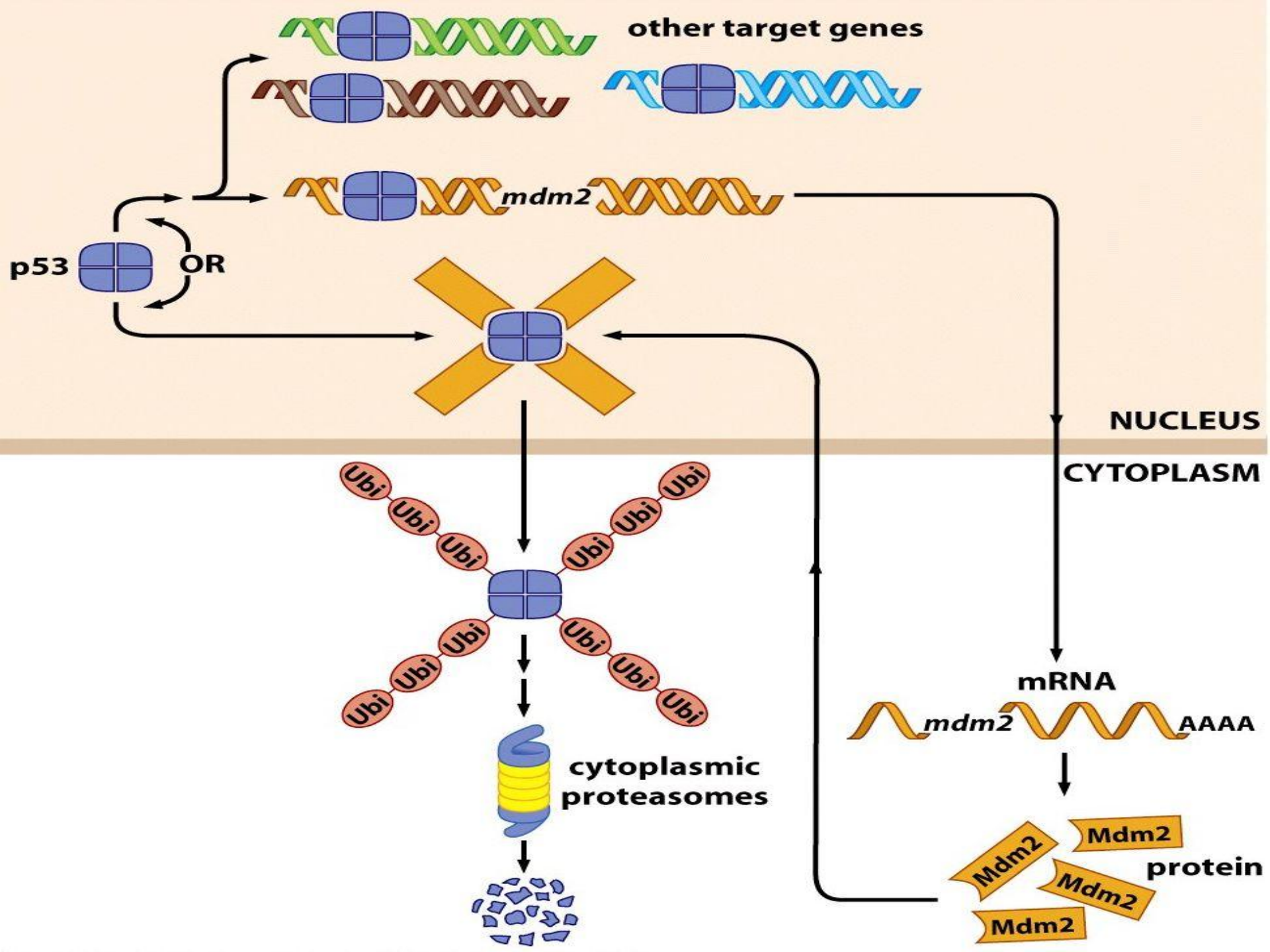
TFIIH - ERCC2/XPB
ERCC3/XPD
ERCC6/CSB
TFIID - TBP

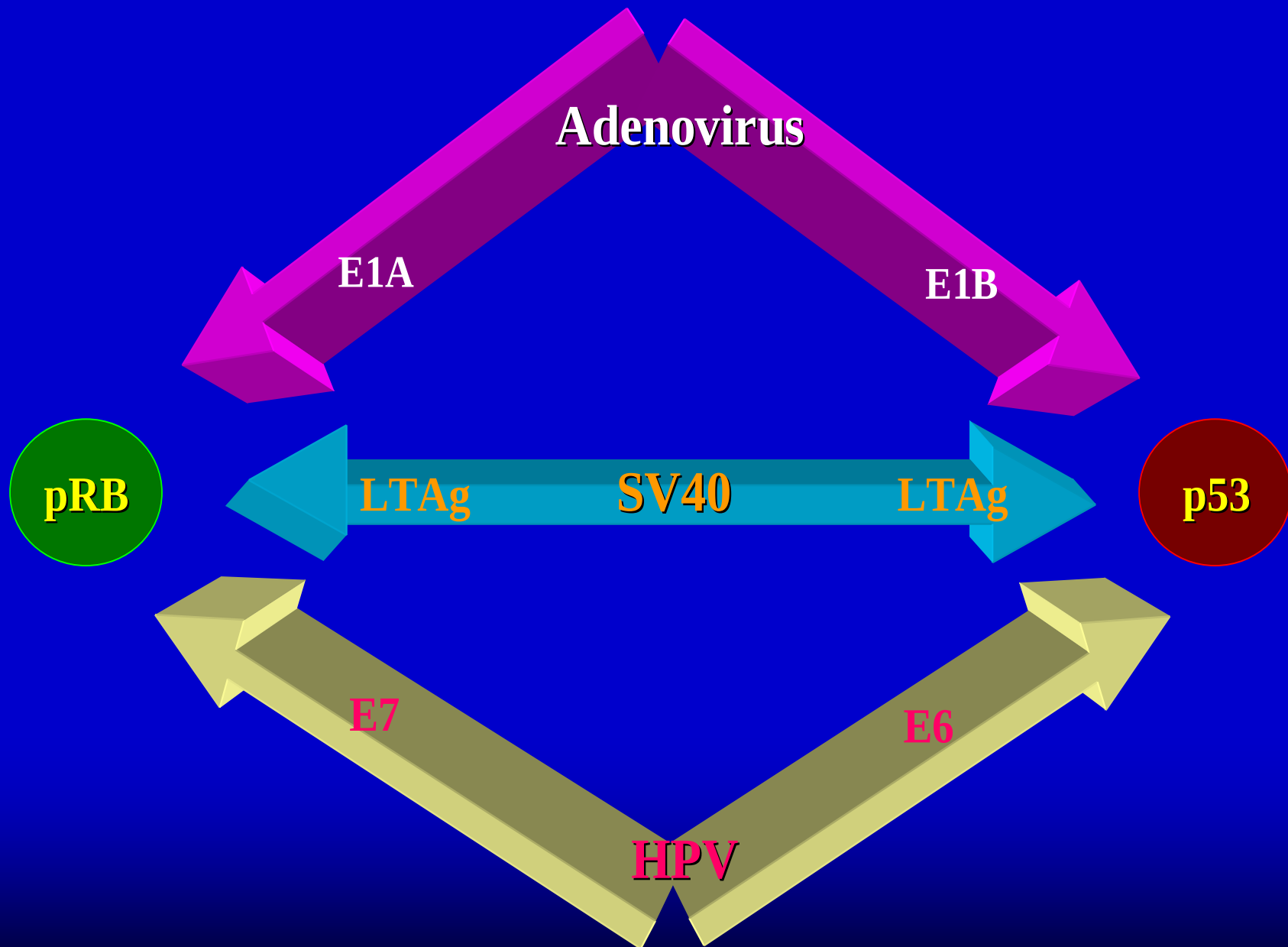


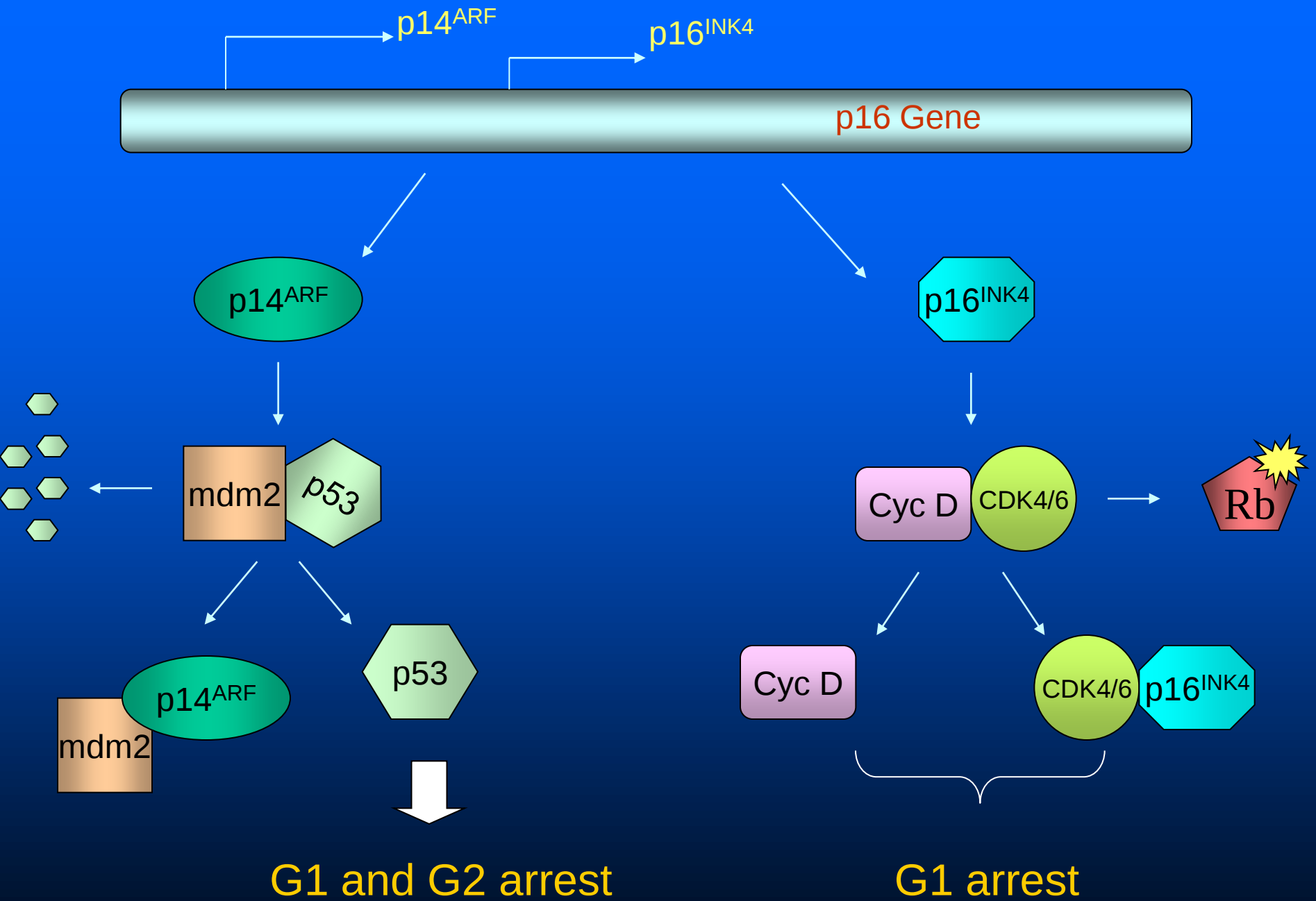
Mutant p53 normal proteinin işlevini engeller



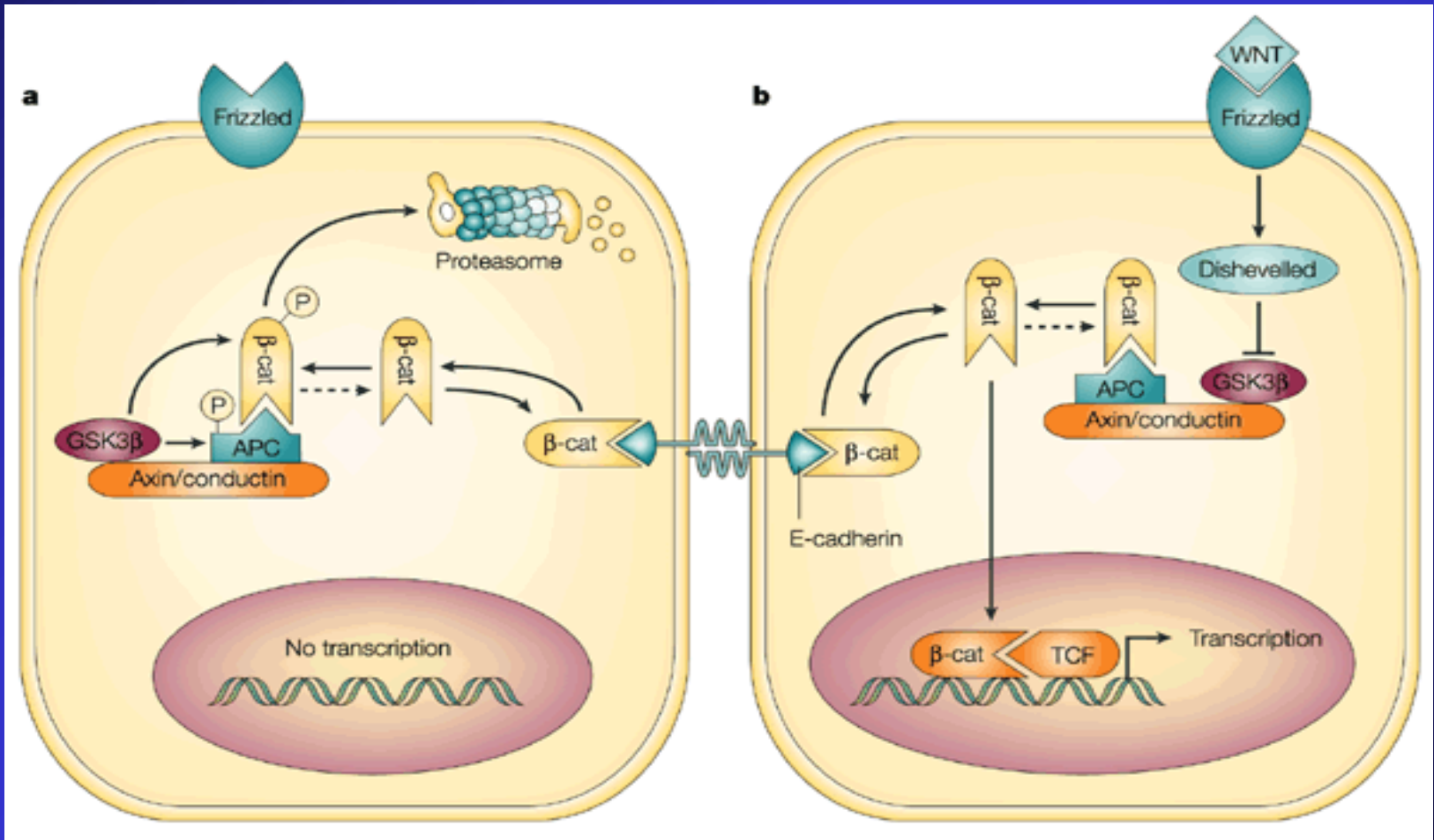
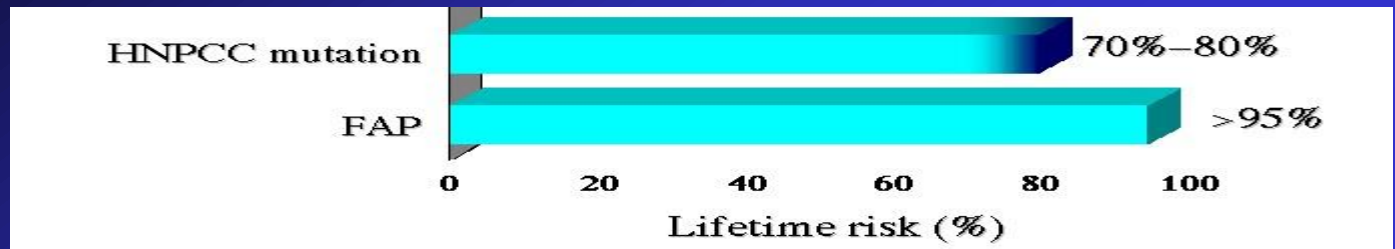
- Apoptozis yolağı çalışmaz
- Hücre döngüsü onarımsız devam eder
- Mutasyonların ve kromozomal değişikliklerin oranı artar







FAP

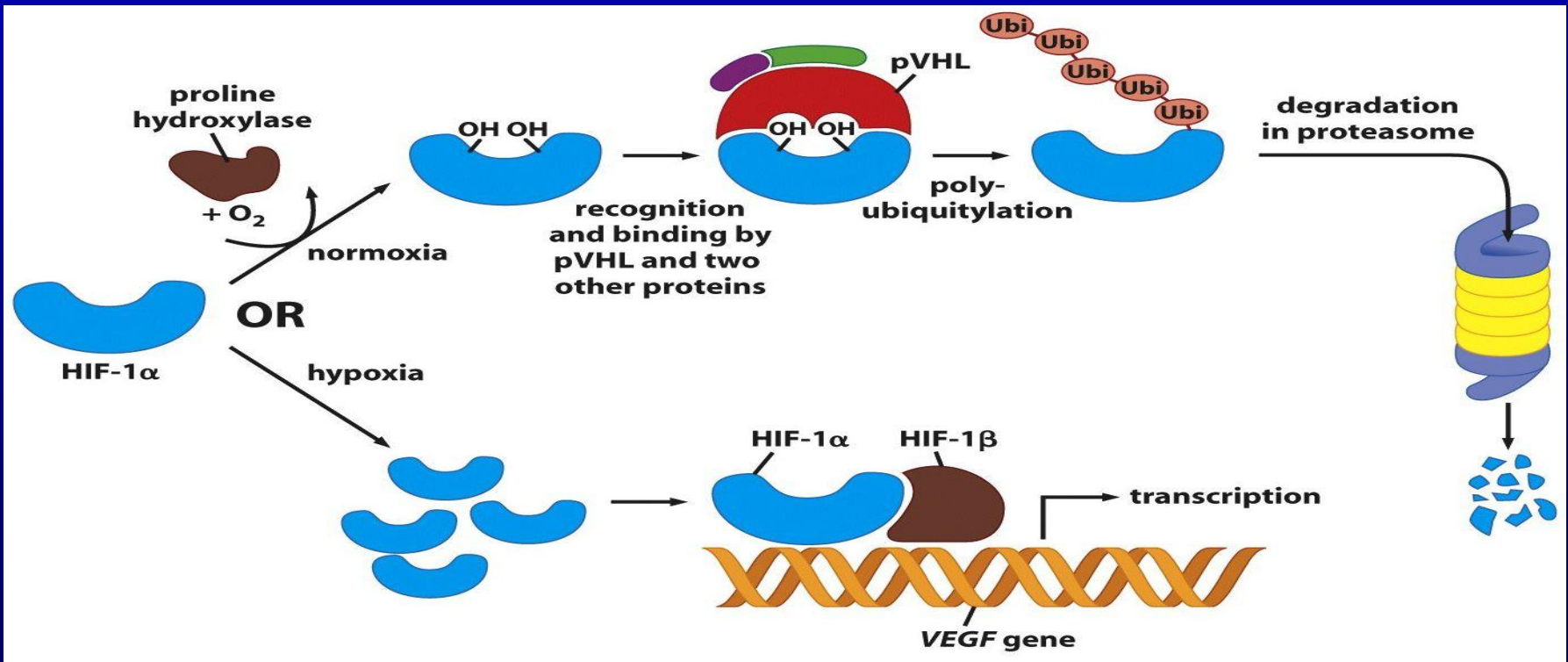


REPLİKASYON ONARIM GENLERİ VE HNPCC

<u>Gen</u>	<u>Kromozom</u>	<u>% HNPCC</u>
hMLH1	3p21.3	% 50-60
hMSH2	2p16	% 30-35
hMSH6	2p16	% 5-20

pVHL

- HIF-1 α ile etkileşim
VEGF, PDGF, TGF- α uyarısını engeller
- Elonginler ile etkileşim
Transkripsiyonu durdurur



DİĞER TÜMÖR SUPRESSÖR GENLER

NF1	(Nörofibromin) GAP, ras aktivitesinin düzenlenmesi
NF2	(Merlin), Aktin-membran bağlantısı, hücre-membran etkileşimi
WT1	Erken çoğalma sinyalinin baskılanması, apoptozis inhibisyonu, p21 sentezinin uyarımı
BRCA	rad1/DNA kırıklarının onarımı, transkripsiyonun regülasyonu, hücre siklusu, protein yıkımı, p21 aktivasyonu

DNA HİPERMETİLASYONU

Gen

Tümör tipi

p16^{INK4}

Çeşitli tümörler

APC/ β -Catenin

Solunum/Sindirim

hMLH1

Kolon, mide, endometrium

DAPK/VHL

Böbrek, hemanjioblastoma

BRCA1

Meme, Over

p14ARF

Kolon, mide

p73

Lösemi, lenfoma