Transkripcijski faktor c-MYC – ključni regulator tumorigeneze

Mojzeš, Anamarija

Undergraduate thesis / Završni rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:804353

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

TRANSKRIPCIJSKI FAKTOR C-MYC – KLJUČNI REGULATOR TUMORIGENEZE

TRANSCRIPTION FACTOR C-MYC – KEY REGULATOR OF TUMORIGENESIS

SEMINARSKI RAD

Anamarija Mojzeš

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: doc. dr. sc. Petra Korać

Zagreb, 2015.

SADRŽAJ:

1. UVOD 2

2. TRANSKRIPCIJSKI FAKTOR C-MYC I NJEGOVI PROTEINSKI PARTNERI MAX I MAD 4

3. CILJANI GENI C-MYC-A 5

4. C-MYC I STANIČNI CIKLUS 6

5. C-MYC I METABOLIZAM 7

6. C-MYC, APOPTOZA I BESMRTNOST 9

7. MYC KAO INICIJATOR TUMORIGENEZE 10

8. PROMJENE C-MYC GENA KOJE POTIČU NASTANAK LJUDSKIH MALIGNIH TUMORA 11

9. ZAKLJUČAK 12

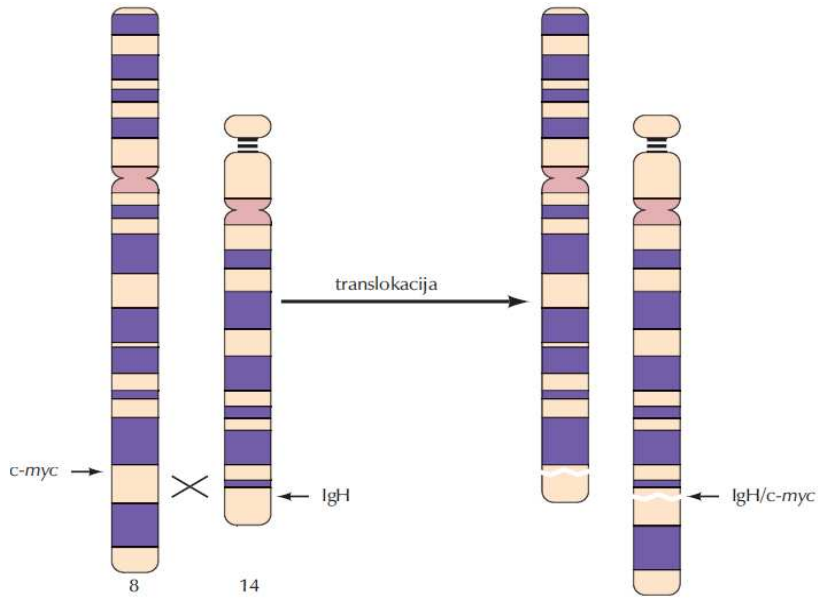
10. LITERATURA 14

11. SAŽETAK 14

12. SUMMARY 15

1. UVOD

Tumori nastaju zbog promjena u najvažnijim regulatornim genima koji kontroliraju staničnu proliferaciju, diferencijaciju i preživljenje. Do tih promjena može doći zbog zračenja, izlaganja kemijskim kancerogenima (tvarima koje uzrokuju tumore) ili tumorskim virusima (članovi nekoliko porodica životinjskih virusa koji mogu kod ljudi ili životinja izravno izazvati tumor), ali i zbog grešaka replikacijskog aparata. Protoonkogeni su geni koji često kodiraju proteine puteva prijenosa signala kojima se kontrolira proliferacija normalnih stanica (npr.: src, ras, raf i sl.). Onkogeni su protoonkogeni s promijenjenom ekspresijom. Do aktivacije onkogena dolazi zbog točkastih mutacija (nastaju promijenjeni proteini u normalnim količinama ili proteini promijenjene strukture), amplifikacije gena (nastaju normalni proteini u povećanoj količini) i zbog kromosomskih translokacija kojima protoonkogeni najčešće dolaze pod regulatornu regiju nekog drugog gena. Prvi dobro opisani primjer aktivacije onkogena do koje dolazi zbog kromosomske translokacije jest uloga *c-myc* onkogena u Burkittovom limfomu ljudi i mišjim plazmocitomima, zloćudnim bolestima B-limfocita koji stvaraju antitijela (Slika 1). Translokacije stavljaju c-MYC pod regulatornu regiju imunoglobulinskog gena i tako dovode do poremećaja njegove ekspresije. c-MYC kodira transkripcijski faktor, normalno induciran stimulacijom faktorima rasta, a ovakva njegova promijenjena ekrespresija dovoljna je da potakne izrazitu proliferaciju stanica i pridonese nastanku tumora (1).

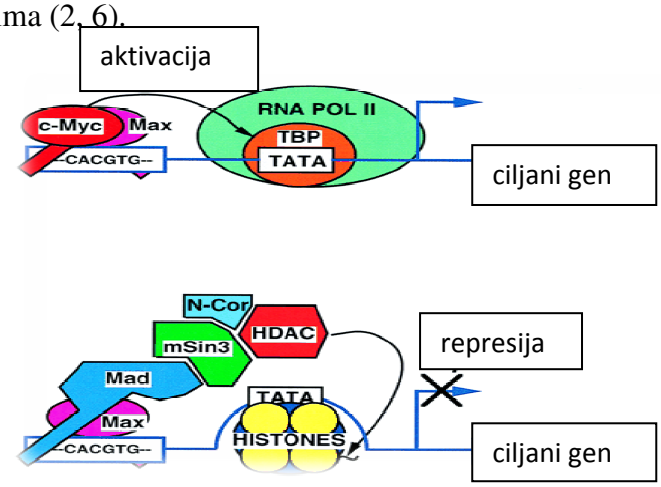


Slika 1. Translokacija gena *c-MYC*. Recipročnom translokacijom t(8;14) dolazi do razvoja Burkittova limfoma tako što protoonkogen *c-myc* translokacijom dolazi u blizinu regije pojačivača (enhancer) gena za teški lanac imunoglobulina što pojača njegovu ekspresiju uzrokujući promijenjenu proliferaciju B-limfocita.

c-MYC protoonkogen opisan je prije 20-ak godina kao stanični homolog retrovirusnog *v-Myc* onkogena. Otkriveno je da je aktivan u mnogim životinjskim i ljudskim tumorima. c-MYC ima važnu funkciju u kontroli rasta, diferencijacije i apoptoze stanica (2, 6). U mnogim ljudskim tumorima, uključujući tumore krvotvornih stanica i stanica imunosnog sustava (leukemije i limfomi), vezivnog tkiva (sarkomi), te epitelnog tkiva (karcinomi) otkriveno je da dolazi do prekomjerne ekspresije c-MYC-a (3, 7). *c-MYC* gen smješten je na kromosomu 8, a sastoji se od 3 eksona (2, 6). Do nastanka onkogenog oblika dolazi putem više mehanizama. *MYC* protoonkogen reguliran je brojnim genetičkim i epigenetičkim mehanizmima (primjerice acetilacija i metilacija genomskog područja ili histona), te kroz proliferativni zastoj, apoptozu i stanično starenje. Ukoliko dođe do promjene u funkcioniranju nekog od ovih kontrolnih mehanizama dolazi do promijenjene ekspresije *MYC-a* koji kao transkripcijski faktor mijenja globalnu gensku ekspresiju kroz transkripcijsku regulaciju drugih gena što u konačnici može dovesti do nastanka tumorigeneze (4, 8). MYC aktivira gene uključene u ribosomsku i mitohondrijsku biogenezu, metabolizam glukoze i glutamina, sintezu lipida i kretanje staničnog ciklusa (5, 9). *MYC* geni kod kojih je promijenjena ekspresija dovode do nastanka tipičnih tumorskih obilježja stanica (nekontrolirani rast, besmrtnost, gubitak kontaktne inhibicije...). MYC utječe na sudbinu tumorskih stanica, potičući ih da zadrže svojstva matičnih stanica, blokirajući njihovo starenje i diferencijaciju. Također, MYC je uključen i u promjene tumorskog mikrookoliša, tj. aktivira angiogenezu, a suprimira odgovor imunosnog sustava domaćina. Aktivacija MYC transkripcijskog faktora jedan je od nužnih događaja u inicijaciji tumorigeneze i često preživljavanje tumora ovisi o stupnju aktivnosti MYC-a (4, 8).

2. TRANSKRIPCIJSKI FAKTOR C-MYC I NJEGOVI PROTEINSKI PARTNERI MAX I MAD

c-MYC gen smješten je na kromosomu 8, a sastoji se od 3 eksona. Translacija polipeptida od 64 kDa koji je najvažniji za funkciju c-MYC transkripcijskog faktora počinje od AUG start kodona (ekson 2), a duži polipeptid od 67 kDa nastaje translacijom započetom od CUG kodona koji je 15 kodona uzvodno udaljen od AUG (ekson 1). Nedavno je otkriven c-MYC polipeptid od 45 kDa koji nastaje unutarnjom translacijom. Istraživanjem proteina koji se vežu sa MYC otkriven je ljudski MAX protein sa dvije domene koje vežu DNA, uzvojnica-omča-uzvojnica (HLH, eng. helix-loop-helix) domenom i leucinskim zatvaračem (eng. leucine zipper). MAX nema transaktivacijsku domenu za razliku od MYC-a. Zato je predložen model prema kojemu se MYC/MAX heterodimeri vežu na gene pomoću MYC transaktivacijske domene i pojačavaju njihovu ekspresiju (Slika 2.). Kasnije je otkrivena MAD porodica proteina koji mogu vezati MAX. Proteini MAD (Slika 2.) sadrže sin3 interakcijsku domenu – domenu represije transkripcije koja veže dio histonskog deacetilaznog kompleksa sin3, transkripcijski korepresor N-Cor (eng. nuclear receptor corepressor) koji regulira diferencijaciju i proteine koji imaju aktivnost deacetilacije histona. Histonska deacetilacija se trenutno smatra glavnim načinom utišavanja transkripcije gena sa MAD proteinima (2, 6).



Slika 2. Modeli regulacije transkripcije c-Myc/Max i Mad/Max

c-Myc / Max heterodimer je prikazan na gornjoj shemi, na početku lanca na regiji pojačivača 5'- CACGTG-3'. c-Myc djeluje na TBP molekularnim mehanizmom koji još uvijek nije u potpunosti poznat. Donji dio sheme prikazuje međudjelovanje Mad/Max heterodimera sa

mSin3, N-Cor i sa histonskom deacetilazom (HDAC). HDAC deacetilira histone što dovodi do utišavanja transkripcije.

U vrijeme stanične diferencijacije ili zastoja rasta povećana je ekspresija MAD proteina, što ukazuje na to da se neki članovi porodice proteina MAD ponašaju kao tumorski supresori. U stanicama glioblastoma ljudi često dolazi do gubitka heterozigotnosti regije 10q24 gdje je smješten jedan od MAD proteina, MXI-1. Iako je gubitak heterozigotnosti MXI-1 na 10q24 česta pojava, somatske mutacije toga gena MXI-1 nisu pronađene. Za razliku od njega kod tumor supresorskog gena *PTEN* pronađen je gubitak heterozigotnost i somatske mutacije. Do danas niti jedan član Mad porodice proteina nije u potpunosti definiran kao ljudski tumor supresorski gen iako delecija homozigota kod miševa MXI-1 inducira nastanak tumora kože i limfoma (2, 6).

3. CILJANI GENI C-MYC-A

MYC kodira transkripcijski faktor MYC, koji dimerizira s MAX i u tom obliku se veže za DNA i regulira gensku ekspresiju. Smatra se da postoji oko 10 000 veznih mjesta za MYC u humanom genomu (5, 9). Što je MYC bliže proksimalnom dijelu promotora to su veće promjene u ekspresiji tih gena koje MYC inducira. Mehanizmi kojima c-MYC potiče nastanak tumora i apoptozu počeli su se razumijevati studijama direktnih i indirektnih ciljanih gena c-MYC-a. Direktni ciljani geni su oni čija ekspresija je ostvarena direktnom interakcijom c-MYC proteina s genskim regulatornim elementima (npr. s promotorima i pojačivačima transkripcije) ili s trans-djelujućim elementima (difuznim faktorima, proteinima koji mijenjaju ekspresiju gena koji mogu biti dosta udaljeni od gena gdje je taj faktor nastao) koji vežu cis elemente (nekodirajuće regije DNA koje reguliraju ekspresiju susjednih gena tako što najčešće imaju funkciju veznih mjesta za transkripcijske faktore). Indukcija direktnih ciljanih gena odvija se kada i ekspresija *MYC-a*. MYC-estrogen receptor (Myc-ER), sustav fuzijskih proteina služi za utvrđivanje izravne regulacije ciljanih gena pomoću MYC-a. MYC-ER fuzijski protein ostaje u citoplazmi gdje ga zadržavaju šaperoni (uređivački proteini koji se vežu na djelomično strukturirane polipeptide i pomažu pravilnom strukturiranju, a sudjeluju i u združivanju kompleksa sastavljenih od više podjedinica). Nakon izlaganja stanica koje imaju eksprimirane MYC-ER proteine estrogenim ligandima (membranskim kanalima koji imaju receptor koji prepoznaje i veže estrogen), dolazi do translociranja MYC-ER proteina u jezgru. Tako translocirani MYC-ER proteini mogu sami bez dodatnih proteina

aktivirati MYC ciljane gene. Izlaganje stanica istovremeno estrogenim spojevima i cikloheksimidima aktivira ili utišava direktne ciljane gene. Indirektni ciljani geni c-MYC-a su oni čija je ekspresija potaknuta kao posljedica ekspresije direktnih gena i čija je ekspresija povezana s fenotipom ovisnim o c-MYC-u poput stanične proliferacije, transformacije ili apoptoze. Iz toga razloga indirektni ciljani geni MYC-a su otkriveni nakon identifikacije direktnih gena (2, 6).

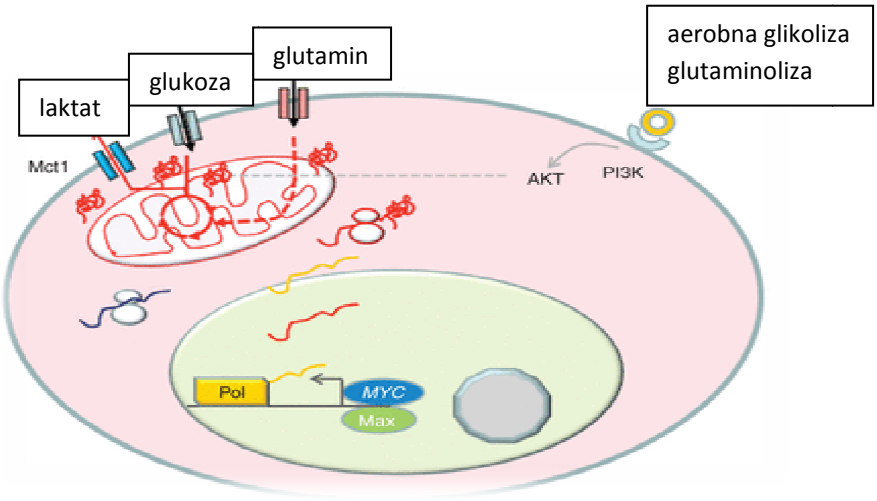
4. C-MYC I STANIČNI CIKLUS

Otkriće ciklina (proteina koji reguliraju kretanje stanice kroz stanični ciklus), kinaza ovisnih o ciklinu (eng. CDK) i inhibitora kinaza ovisnih o ciklinu kao staničnih regulatora pružili su uvid u funkciju c-MYC-a. Vezanjem faktora rasta za CSF1 receptor (porodica receptora za faktore rasta koja pokazuje unutarnju tirozin-specifičnu proteinsku kinaznu aktivnost) potiče se sinteza ciklina D (omogućuje prijelaz preko restrikcijske točke u G1). Ciklin D je potreban za prijelaz stanice iz G1 (interval između mitoze i početka replikacije DNA) u S (replikacija DNA) fazu staničnog ciklusa. Ipak do tog prijelaza ne dolazi ukoliko nije aktivan i c-MYC. Veza između c-MYC-a i ciklina D1 je složena i može ovisiti o mnogim specifičnim podražajima i staničnom sustavu. Promijenjena ekspresija *c-MYC-a* povezana je s povećanjem količine ciklina A (omogućava stanici prijelaz iz G1 u S fazu) i E (potiče progresiju kroz S fazu). Dosadašnja su istraživanja pokazala da c-MYC može direktno povećati ekspresiju ciklina E. c-MYC povećava funkciju CDK kroz nekoliko mehanizama. U jednom istraživanju otkriveno je da c-MYC zajedno s RAS potiče CDC2 (CDK1) promotor, koji ne sadrži potrebnu pojačivačku regiju (E box). Postoje i podaci koji potvrđuju da je gen za cdc25A fosfatazu (nužna za prijelaz iz G1 u S fazu) direktni ciljani gen c-MYC-a. Ovaj gen stvara proteinsku fosfatazu koja aktivira CDK2 i CDK4. Direktna veza između c-MYC-a i staničnog ciklusa postoji upravo kroz to što može direktno aktivirati gene za cdc25A i ciklin E. c-MYC također smanjuje razinu inhibitora kinaza ovisnih o ciklinu p27 i utječe na njegovu funkciju, mehanizam čega još uvijek nije u potpunosti poznat. Promijenjeni c-MYC može potaknuti promjenu sinteze DNA i uzrokovati gensku nestabilnost, tj. posredno uzrokovati amplifikaciju gena i aneuploidiju. Nadalje, utvrđeno je da se produljuje vrijeme stanične diobe kada se oba alela c-MYC-a izgube homolognom rekombinacijom (2, 6).

5. C-MYC I METABOLIZAM

Kada tumor naraste do veličine koja se može detektirati, okoliš tumora obično postane heterogen, tj. nemaju sve stanice u rastućem tumoru pristup istoj količini metabolita potrebnih za rast jer je ograničen sam razvoj krvnih žila. Mikroregije većih tumora kao i mali tumorski čvorovi (heterogena populacija stanica nastala od jedne stanice zbog neprestanog dijeljenja,nestabilnosti genoma tumorskih stanica i selekcije bolje prilagođenih stanica) (<1mm) imaju svoje mikroekološke niše s različitom količinom metabolita, poput kisika, glukoze i drugih nutrijenata te faktora rasta. Ti različiti uvjeti kojima su stanice tumora izložene dodatno doprinose heterogenosti stanica u tumoru. Do kronične hipoksije dolazi u tumorskom tkivu koje je udaljeno više od 150 μm od funkcionalne krvne opskrbe, te zato opstanak tumora uvelike ovisi o njegovoj sposobnosti da se prilagodi hipoksičnim uvjetima i da potakne stvaranje novih krvnih kapilara pomoću angiogenih faktora. Tumorske stanice imaju sposobnost prilagodbe na hipoksične uvjete što im omogućuje daljnju diobu. Sposobnost stanica tumora da koriste glukozu kao izvor energije bez prisutnosti kisika, te velika anaerobna proizvodnja mliječne kiseline nazvana je Warburg efekt. Osnova za Warburg efekt vjerojatno je aktivacija onkogena, isključivanje tumor supresorskih gena te ekspresija transkripcijskog faktora 1, HIF-1. Povećana aktivnost heksokinaze u stanicama tumora dovodi do povećanog protoka glukoze. Gen za LDH-A, koji je potreban za normalnu anaerobnu glikolizu i čija se aktivnost povećava u tumorima ljudi vrlo je osjetljiv ciljani gen c-MYC-a. LDH-A se koristio kao marker za otkrivanje tumorskih stanica i dokazano je da je potaknut hipoksijom preko aktivnosti HIF-1. Transgenične laboratorijske životinje stvorene tako da u većoj mjeri stvaraju c-Myc u jetri, imaju više glikolitičkih jetrenih enzima i proizvode mnogo mliječne kiseline. Stabilno transfektirani fibroblasti glodavaca koji imaju povećanu ekspresiju LDH-A ili oni transformirani s c-Myc-om stvaraju mnogo laktata, što dokazuje da je LDH-A nužan za stvaranje Warburg efekta. Povećana ekspresija LDH-A je potrebna da bi došlo do nastanka tumorskih stanica, smanjena ekspresija LDH-A dovodi do smanjenja nastanka kolonija tumorskih stanica fibroblasta (do njihove preobrazbe u tumorske stanice došlo pod utjecajem c-Myc-a) u mekom agaru, kao i c-MYC transformiranih humanih limfoblastoidnih stanica i stanica Burkittova limfoma. Povećanje glikolize pogoduje nastanku transformiranog fenotipa. Povećana ekspresija c-MYC-a može povećati glikolizu i 20X. Do povećanja glikolize dolazi zbog povećanja količine niza glikolitičkih enzima (uključujući

LDH-A) (2, 6). MYC stimulira i gene uključene u metabolizam glutamina. Može transkripcijski povećati količinu glutaminaze povećanjem količine mRNA za glutaminazu, a povećava i transkripciju gena za transportere glutamina (ASCT2 i SLC7A5) (Slika 3.) (5, 9).



Slika 3. MYC inducira gene uključene u glikolizu i glutaminolizu. Inducira i aktivaciju gena za transportere glukoze i glutamina omogućavajući unos tih nutrijenata u mitohondrij gdje trebaju biti metabolizirani. Glukoza može biti pretvorena i u laktat koji se potom pomoću monokarboksilat transportera Mct1 aktiviranog MYC-om odvodi. AKT također povećava transport glukoze.

Potencijalni ciljani geni za c-MYC su i oni koji kodiraju za CAD, ODC, DHFR i timidin kinazu (TK). Svi su oni uključeni u DNA metabolizam, tj. procese replikacije, popravka i rekombinacije odnosno utječu na G1/S prijelaz. CAD vrši prva tri koraka u biosintezi pirimidina, dok ODC sudjeluje u sintezi poliamina koji su potrebni za aktivaciju enzima uključenih u biosintezu nukleotida. Budući da je MYC zbog velikog utjecaja na metabolizam stanice nužan da bi stanica rasla, njegovu eliminaciju homolognom rekombinacijom može preživjeti samo manji dio stanica koje imaju naslijeđeno kompenzacijsko povećanje najvažnijih c-MYC ciljanih gena. DHFR katalizira redukciju folata, koraka koji je nužan za metilaciju uridilata da bi nastao timidilat. TK katalizira konverziju timidina u timidilat. c-MYC ima ulogu u metabolizmu i samim time što djeluje na gene koji kodiraju translacijske regulatorne faktore eIF-2α, eIF-4E i ECA39 koji su uključeni u prijenos aminokiselina (2, 6).

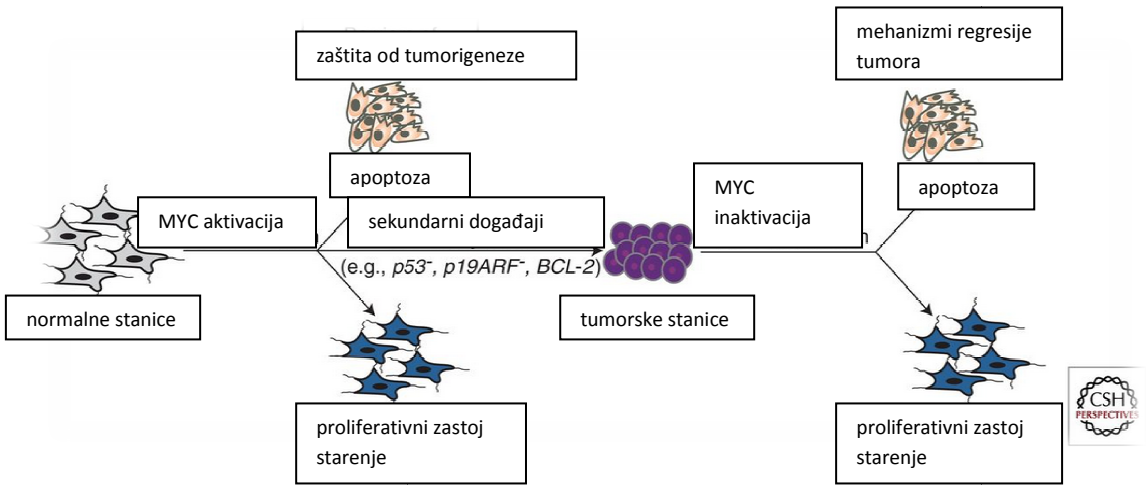
6. C-MYC, APOPTOZA I BESMRTNOST

Na koje će ciljane gene c-MYC djelovati ovisi o vrsti stanice i vrsti apoptotičkih signala. Ono što karakterizira apoptozu potaknutu c-MYC-om jest velik broj načina na koje c-MYC može utjecati na apoptozu, budući da može djelovati na mnoge regulatore apoptoze. c-Myc može potaknuti apoptozu neovisno o p53 ili u suradnji s njime. p53 je tumor supresor koji ima važnu funkciju u zaustavljanju staničnog ciklusa i pokretanju apoptoze u stanicama u slučaju pojave signala stresa (oštećenje DNA, promijenjena količina faktora rasta i aktivacija onkogena), te se naziva i čuvar genoma. p53 je uvijek prisutan u stanicama u maloj količini, a ovisno o povećanju stresa povećava se i količina p53. ARF (protein koji veže GDP, nužan za pupanje vezikula iz trans-Golgijeve mreže) - Mdm2 (eng. mouse double minute-2; kontrolira količinu p53 u stanici, te određuje životni vijek neoštećenih stanica) - p53 omča kontrolira količinu proteina p53 u stanici. Aktivnost MYC-a povećava ekspresiju gena za ARF, a više ARF-a povećava količinu p53. Dokazano je i da p53 može utjecati na ekspresiju c-MYC-a i to tako da se veže za c-MYC promotor što vodi do smanjenja acetiliranog histona H4 na c-MYC promotoru. Također, promijenjena ekspresija c-MYC-a onemogućava stanični zastoj reguliran s p53. Istovremeno dok p53 smanjuje transkripciju c-MYC-a povećava i ekspresiju inhibitora kinaza ovisnih o ciklinu p21, te gena gadd45a. p21 i gadd45a međusobno djeluju na poticanju staničnog zastoja. c-MYC regulira ekspresiju i p21 i gadd45a, kao i mnogih drugih gena (gas1, p15, p27...) koji potiču stanični zastoj. c-MYC se može vezati na promotor gena za p21 pomoću proteina Miz-1 i tako blokirati ekspresiju p21 koju p53 potiče. Umjesto da p53 preko p21 potakne stanični zastoj, on zbog c-MYC-a potiče staničnu smrt. Promijenjena ekspresija *c-MYC-a* ovisno o tome na koje gene djeluje i kako (povećavajući ili smanjujući ekspresiju), može dovesti do različitih bolesti. Primjerice, hematopoetske stanice imaju kratki život koji završava apoptozom. Ako ne dolazi do apoptoze stanica koje trebaju umrijeti može doći do razvoja leukemije, a ako je apoptoza prisutna u više stanica nego što treba može doći do anemije (3, 7). U prošlosti se *c-MYC* smatrao genom za besmrtnost jer je njegova ektopična ekspresija (pojava ekspresije pojedinih gena u tkivu u kojemu u normalnim uvijetima ne dolazi do njihove ekspresije) potaknula besmrtnost primarnih fibroblasta glodavaca. No, tada se još nije znalo za događaje koji prethode ektopičkoj ekspresiji c-MYC-a kao i za kritično razdoblje koje stanica mora preživjeti da bi postigla besmrtnost. Otkako je otkriveno da telomeraze omogućavaju besmrtnost tumorskih stanica rađena su brojna istraživanja ekspresije virusnih i staničnih onkogena i njihova utjecaja na indukciju telomeraze u normalnim humanim epitelnim stanicama dojke i humanim fetalnim

fibroblastima pluća (stanična linija IMR-90). Između 6 kandidata korištenih u istraživanju, c-MYC se pokazao važan u poticanju telomerazne aktivnosti (spriječava skraćivanje telomera), kao i u ekspresiji katalitičke podjedinice telomeraze, zvane TERT (eng. telomerase reverse transcriptase). TERT povećava broj dioba humanih epitelnih stanica dojke jer produljuje njihove telomere, ali povećana ekspresija TERT-a ne može povećati i broj dioba IMR-90 stanica. Za razliku od TERT-a c-MYC može učiniti besmrtnim stanice IMR-90 iako te stanice ne pokazuju telomeraznu stabilnost. Ovi podaci potvrđuju da c-MYC na više načina potiče besmrtnost, a ne samo s indukcijom telomeraze (2, 6).

7. MYC KAO INICIJATOR TUMORIGENEZE

MYC je jedan od najčešćih onkogena nađenih u mnogim tumorima. Prekomjerna ekspresija MYC-a ako nije popraćena drugim genetskim događajima (npr. kromosomske promjene, mikrosatelitne promjene) obično ne dovodi do tumora jer ne može sam dovesti do povećane proliferacije stanica i nastanka tumora. Prekomjerna ekspresija MYC-a u normalnim stanicama nema učinka ili dovodi do proliferativnog zastoja, starenja i apoptoze (Slika 4.). MYC potiče replikaciju DNA i ulazak stanice u S fazu staničnog ciklusa. Dio je replikacijskog kompleksa ali ne može sam uzrokovati mitozu, što može dovesti do pojave poliploidije. Prekomjerna ekspresija MYC-a može potaknuti takav oblik replikacije koji dovodi do lomova DNA. MYC može i blokirati popravak dvostruke zavojnice DNA ili povećati oksidativna oštećenja DNA. Djeluje s mnogim drugim onkogenima što u konačnici dovodi do poticanja razvoja tumora. Mnogi od tih onkogena otkriveni su istraživanjima tumora potaknutih prekomjernom ekspresijom MYC-a. Genetički događaji (npr. kromosomske promjene) koji dovode do gubitka kontrolnih točaka staničnog ciklusa važnih za regulaciju proliferativnog zastoja, apoptoze i starenja stanica često djeluju zajedno s MYC-om u poticanju povećane proliferacije i poticanju malignih transformacija stanica (slika 4).



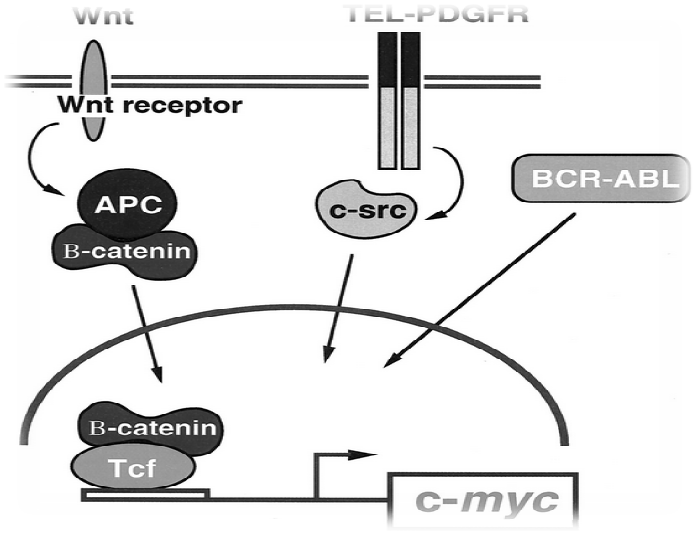
Slika 4. MYC inducira tumorigenezu izbjegavanjem brojnih tumor supresorskih kontrolnih točaka, uključujući proliferativan zastoj, apoptozu i starenje stanice. Supresijom MYC-a ti kontrolni mehanizmi se ponovno aktiviraju i omogućuju regresiju tumora.

Primjerice, prekomjerna ekspresija BCL-2 (proteini koji imaju ulogu u određivanju da li će stanica ići u apoptozu), gubitak p53(tumorski supresor) ili p19ARF (tumorski supresor) zajedno s prekomjernom ekspresijom MYC-a mogu dovesti do razvoja tumora. Istraživanje posljedica MYC aktivacije koristeći in vivo modele dovelo je do otkrića uloge cjelokupnog organizma, posebice imunosnog sustava u poticanju stvaranja tumora zbog prekomjerne ekspresije MYC-a. Toksini i kancerogeni mogu potaknuti proliferaciju stanica, te zajedno s MYC-om potaknuti tumorigenezu. Autokrini mehanizam u organizmu može potaknuti ekspresiju transformiranog faktora rasta α koji je kao i drugi citokinini važan u inicijaciji i održavanju tumora. Urođeni imunitet i izravni autokrini učinak mogu doprinijeti i supresiji tumorigeneze. Fiziološko stanje stanice može također doprinijeti aktivaciji MYC-a. U različitim fazama diferencijacije i različitim tipovima staničnih linija prekomjerna ekspresija MYC-a dovodi do različitih efekata. Primjerice u srcu embrija prekomjerna ekspresija MYC-a uzrokuje hiperplaziju dok kod stanica odrasle jedinke uzrokuje hipertrofiju. Te razlike javljaju se zbog toga što MYC dodatno pojačava ekspresiju već aktiviranih gena (4, 8).

8. PROMJENE C-MYC GENA KOJE POTIČU NASTANAK LJUDSKIH MALIGNIH TUMORA

U tumorima ljudi *c-MYC* se aktivira na nekoliko načina. Za razliku od normalnog *c-MYC* gena koji je pod strogom kontrolom, translokacijom gena *c-MYC* s kromosoma 8q24 dolazi na jedan od tri gena za imunoglobuline na kromosomima 2, 14 ili 22 što dovodi do njegove aktivacije u B-stanicama i poticanja nastanka Burkittova limfoma (zloćudni tumor B-limfocita). *c-MYC* geni mogu biti i amplificirani u mnogim tumorima ljudi poput tumora pluća, dojke i debelog crijeva. Dosadašnje studije upućuju na to da ekspresija *c-MYC* gena uvelike ovisi o aktivnosti APC (eng. adenomatous polyposis coli) tumor supresijskog proteina. Naime, kada je APC aktivan on regulira β-katenin negativnom povratnom spregom (Slika 5.). β-katenin je koaktivator za transkripcijski factor Tcf koji može direktno aktivirati ekspresiju *c-MYC-a*. Aktivnost humanih transformiranih protein BCR-ABL i TEL-PDGFR, te

protoonkogena c-src i Wnt ovise o *c-MYC-u* (Slika 5.). Osim aktivacije gena za *c-MYC* putem promijenjene ekspresije, nađene su i točkaste mutacije u kodirajućoj sekvenci translociranih gena *c-MYC* u Burkittovom limfomu. Smatra se da su te mutacije uklonile mogućnost regulacije c-MYC-a negativnom povratnom spregom pomoću fosforilacije, ali još nema dokaza za tu hipotezu. Druga je hipoteza da te mutacije produžuju poluraspad mutiranih proteina koji sudjeluju u degradaciji c-MYC-a reguliranoj proteosomima(2, 6).



Slika 5. APC tumor supresijski protein regulira degradaciju β-katenina. Wnt onkoprotein aktivira svoj receptor koji stabilizira slobodni β-katenin koji je u tumorima mutiran. β-katenin je kofaktor za transkripcijski factor Tcf. Tcf aktivira ekspresiju c-Myc-a kroz specifična vezna mjesta na DNA. Onkogeni fuzijski protein TEL-PDGFR aktivira c-src što rezultira aktivacijom c-MYC-a, a i BCR-ABL onkoprotein za svoju aktivnost treba c-MYC.

9. ZAKLJUČAK

Dosadašnja istraživanja c-MYC-a pokazala su da on utječe na ekspresiju više od 15 % svih gena u ljudskom organizmu. Mnogi od tih gena kodiraju za proteine koji su uključeni u ribosomsku biogenezu, metabolizam glukoze i glutamina koji potiču sintezu ATP-a i makromolekula potrebnih za replikaciju organela. Na taj način c-MYC omogućava dovoljno energije za stanicu i potiče je na diobu i rast. Zbog utjecaja na gene važne za rast i diobu stanica već manje promijene u ekspresiji c-MYC-a udružene s nekim drugim genetskim promjenama mogu dovesti do nagomilavanja stanične mase, tj. razvoja tumora. c- MYC ima važnu ulogu i u regulaciji apoptoze. Promijenjena eksprsija c-MYC-a i u ovom slučaju može dovesti do razvoja tumora, ukoliko stanice koje trebaju ići u apoptozu prežive i dalje se dijele

zahvaljujući c-MYC-u. Zbog velikog i važnog utjecaja c-MYC-a na sudbinu stanica, važno je detektirati na koje gene utječe i kojim mehanizmima. Ta bi saznanja mogla pomoći u pronalasku terapija za pacijente oboljele od malignih tumora.

10. LITERATURA

1. Cooper G.M., Hausman R.E. (2004): Stanica: molekularni pristup, Medicinska naklada, Zagreb, pp. 631-652.

2. Van Dang C. (1999): c-Myc target genes involved in cell growth, apoptosis and metabolism. Mol Cell Biol 1: 1-11

3. Hoffman B.,Liebermann D.A., (2008): Apoptotic signaling by c-MYC. Oncogene 27: 6462-6472

4. Gabay M., Li Y., Felsher D.W. (2014): MYC activation is a hallmark of cancer initiation and maintenance. Cold Spring Harb Perspect Med 4:a014241

5. Van Dang C. (2013): MYC,metabolism,cell growth and tumorigenesis. Cold Spring Harb Perspect Med 3:a014217

6. http://mcb.asm.org/content/19/1/1.full

7. http://www.nature.com/onc/journal/v27/n50/full/onc2008312a.html

8. http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/6/a014241.full#ref-109

9. http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/3/8/a014217.long

11. SAŽETAK

c-MYC gen smješten je na kromosomu 8, sastoji se od 3 eksona i kodira za transkripcijski faktor koji regulira ekspresiju mnogih gena. c-MYC ima važnu funkciju u kontroli rasta, diferencijacije i apoptoze stanica. Uključen je i u kontrolu staničnog metabolizma tako što kontrolira gene uključene u metabolizam glukoze i glutamina. Ukoliko dođe do promijenjene ekspresije *MYC-a* on mijenja globalnu gensku ekspresiju kroz regulaciju transkripcije što u konačnici dovodi do nastanka tipičnih tumorskih obilježja (nekontrolirani rast, besmrtnost, gubitak kontaktne inhibicije...) tj. do tumorigeneze. U mnogim ljudskim tumorima, uključujući tumore krvotvornih stanica i stanica imunosnog

sustava, vezivnog tkiva, te epitelnog tkiva otkriveno je da dolazi do prekomjerne ekspresije *c-MYC-a*.

12. SUMMARY

The c-*MYC* gene, located on human chromosome 8, has three exons. It codes for transcription factor that regulates expression of many genes. c-MYC has a pivotal function in growth control, differentiation and apoptosis in cells. It is involved in regulation of cell metabolism through control of expression of genes involved in glucose and glutamine metabolism. Deregulated *MYC* oncogene produces transcription factor that alters global gene expression through transcriptional regulation, resulting in formation of typical tumor characteristics (uncontrolled growth, immortality, loss of contact inhibition...) and induction of tumorigenesis. MYC is overexpressed in a majority of human tumors, including malignant neoplasms of lymphoid, mesenchymal and epithelial origin.