

Disciplina de biologie-genetică, I.M.F. Tîrgu-Mureș

GENETICA CANCERULUI: ONCOGENE ȘI ANTIONCOGENE

Livia Chiorean

Se știe astăzi că celulele canceroase derivă din celule normale printr-o modificare care le permite să se dividă continuu, deoarece și-au pierdut capacitatea de a răspunde corect la diferite semnale care controlează diviziunea celulară normală.

Proprietățile celulelor canceroase se datoresc unor modificări persistente ale diferitelor gene din ADN-ul celular, asociate cu apariția și dezvoltarea cancerului.

În prima etapă a cercetărilor a fost posibilă izolarea unor gene dominante de tip „activator” denumite oncogene care prin producția de sinteză induc transformarea canceroasă a celulelor.

În ultimul timp eforturile se depun pentru izolarea de gene recesive ale căror produși specifici inhibă transformarea canceroasă, denumite „antioncogene”.

Virusuri tumorale ARN și oncogenele virale

Descoperirea și caracterizarea oncogenelor (onc) prezente în genomul virusurilor tumorale ARN (oncornavirusuri sau retrovirusuri) și recunoașterea prezenței lor lângă punctele de ruptură a cromozomilor (fragile sites) în diferitele translocății cromozomiale din unele tumori umane, a stat la baza explicării mecanismului genetic fundamental de cancerogeneză.

Studiul retrovirusurilor a relevat:

- recunoașterea existenței oncogenelor virale (v-onc) și a rolului lor în cancerogeneză;
- descoperirea în celulele neoplazice cît și normale ale vertebratelor, omului și a unor nevertebrate, a unor secvențe ADN identice sau foarte asemănătoare cu v-onc, denumite oncogene celulare sau proto-oncogene (c-onc);
- recunoașterea generală a cancerogenezei virale la om (leucemii, limfom, sarcom, cancer de sîn, vezical etc.), prin virusuri similare pentru aceleași îmbolnăviri cu ale diferitelor vertebrate și după izolarea lor din leucemiile și limfoamele umane cu celule T.

Oncogenele sînt prezente și în genomul unor virusuri ADN (adenovirusuri) ca de ex. SV₄₀ — virusul simian 40; virusul Epstein-Barr; adenovirusul ELA etc.

Virusurile tumorale ARN pot exista ca virusuri endogene (provirus) incluse în genomul gazdei și se replică o dată cu acesta. Virusurile endogene se transmit vertical de la o generație la alta (transovular și transspermatic), sau orizontal prin infecții sau lapte ca virusuri exogene.

Provirusurile pot fi activate prin agenți chimici, fizici și/sau medicamentoși (14, 15).

Genomul virusurilor tumorale ARN este constituit din ARN monocatenar-70 S, format din două subunități identice de 35 S ARN, conținând trei gene necesare replicării lor. Prin convenție, genele se denumesc cu o abreviere de 3 litere, aranjate 5'-LTR-gag-pol-env-LTR-3' (1, 8, 23).

Gena „gag”, codifică antigenele specifice de grup (proteinele miezului); gena „pol” codifică reverstranscriptaza, iar gena „env” codifică glicoproteinele învelișului (anvelopa virală).

Unele oncornavirusuri tumorale poartă și gena „v-onc”, care codifică sinteza unor oncoproteine (proteine transformante).

Toate genomurile retrovirale poartă secvențe terminale necodante denumite:

- regiuni comune terminale redundante sau „R”
- regiuni unice (U⁵ — la extremitatea 5'; U³ — la extremitatea 3').

Regiunea U³ este o secvență nucleotidică în relație cu cutia — TATAAA — de la eucariote din componenta regiunii promotor.

Aceste regiuni necodante se duplică în timpul replicării și formării provirusului ADN, formând regiuni terminale lungi repetate la ambele extremități denumite LTR (long terminal repeats) (fig. nr. 1).

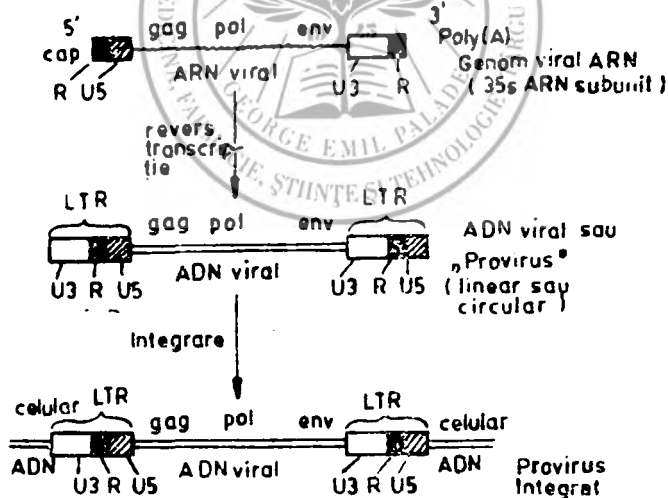


Fig. nr. 1: Genomul retrovirusurilor copiat prin reverstranscripție în ADN viral (provirus) pentru integrare în ADN-ul gazdei (după Hehlmann și colab. 1983 modificat)

Regiunile LTR asigură funcțiile de reglare și exprimare a genelor virale;

— au rol de promotori, asigură integrarea și excizia virusurilor în ADN prin echipament enzimatic propriu;

— asigură transpoziția genelor pe alt cromozom, prin flancarea genelor;

— se aseamănă structural cu fragmentele de inserție (IS) sau transpozonii (Tn) (Temin 1983).

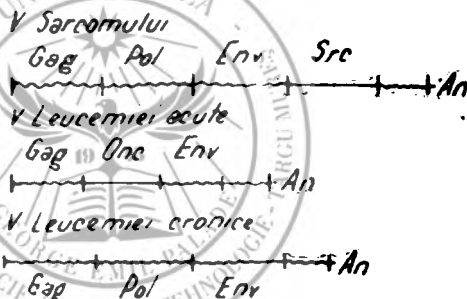
Oncogenicitate

Este capacitatea unor virusuri ARN de a provoca tumori (leucemii, sarcom, limfom, carcinom) la diferite specii animale (pui, șoareci, șobolani, cobai, pisici, porci, rumegătoare, maimuțe și om) și de a induce transformarea neoplazică în culturi celulare.

Virusurile cu oncogenă induc rapid transformarea neoplazică, cele fără oncogenă induc transformarea neoplazică în luni sau ani de zile.

Virusurile rapid oncogene pot fi complete (5'-gag-pol-env-onc-3') sau defective (5'-pol-env-onc-3') care se pot replica numai în prezența unui virus ajutător competent sau „helper” (5'-gag-pol-env-3') (fig. nr. 2).

Fig. nr. 2: Structura schematică comparativă a genelor prezente în genomul retrovirusurilor aviare. Virusurile leucemiilor acute prezintă genele „gag” și „env” deletate parțial (segment scurtat); virusurile leucemiilor cronice sînt lipsite de v-onc cu posibilitatea de captare a proto-onc din celulele gazdei (după Bishop 1980, cit. Crișan M., 1984)



Oncogene (gene canceroase dominante)

Oncogenele sînt gene de origine celulară care pot fi integrate în genomul viral și vehiculate de retrovirusuri între gazde diferite, determinînd transformări celulare maligne „in vivo” și „in vitro”.

Oncogenele retrovirale (v-onc) sau celulare (c-onc) induc în stare de heterozigot neoplazii in vivo sau in vitro în condiții determinate.

Nomenclatura

Oncogenele se definesc printr-o abreviere de trei litere dintre care primele 2 litere semnifică specia animală, iar ultima literă tipul de tumoare, precedate de litera v (origine virală) sau c (origine celulară). Ex. c-sis este proto-oncogenă pentru „si” (simian) „s” (sarcom); c-rasHa sarcomul de șobolan (rat sarcom) de tip Harvey (vezi tabelul nr. 1). Pînă în prezent a fost determinată secvența nucleotidică completă a peste 50

oncogene diferite, precum și relațiile de secvențialitate între diferite familii sau tipuri de onc.

Numărul total al c-onc este necunoscut. Se presupune că în genotipul celulei ar exista pînă la 100 c-onc diferite.

La eucariote c-onc sînt gene discontinue, formate din exoni și introni, care prin integrare în genomul viral pierd intronii (fig. nr. 3).

Tabelul nr. 1

Oncogenele (după C. Maximilian, 1986)

Oncogena	Localizare cromozomială	Tumori induse	Activitate	Localizare
v-src	20	sarcom	PK(tyr)	membrană
v-yes	?	sarcom	PK(tyr)	?
v-ros	?	sarcom	PK(tyr)	?
v-myc	8q24	sarcom carcinom leucemie	legarea ADN-ului	?
N-myc	2p24	limfom Burkitt neuroblastom stadiul III-IV	?	?
v-erb	7q22	sarcom	?	?
v-B-lym	1p32	leucemie limfoma găinilor	proteină nucleară	?
v-myb	6q22	leucemie	?	nucleu
	6q24	mieloidă	?	
v-ets	11q23 11q24	leucemie	?	?
v-ski	1q12-qter	?	?	?
v-raf	3q25	?	?	?
v-mos	3q22	sarcom	?	?
v-int	12	?	?	?
v-abl	9q34 ter	leucemie limfoidă	PK(tyr)	membrana plas- matică
v-rasha	11p15 p14	sarcom eritroleucemie	PK(thr) legarea GTP	membrana plas- matică
v-raski	12p	sarcom		membrana plasmatică
v-fos		eritroleucemie	PK(thr)	
v-fes	13q25	sarcom	?	nucleu
	q26	sarcom	PK(tyr)	membrana plasmatică
v-fms	5q34	sarcom	?	membrana intracelulară
v-sis	22q	sarcom	inrudit cu fac- torul de creș- tere eliberat din trombocite	citoplasmă
N-ras	1p31	transfecții cu gene umane		citoplasmă

Legenda simbolurilor:

PK(tyr) — proteinchinaza care fosforilează tirozina

PK(thr) — proteinchinaza care fosforilează treonina

GTP — guanozin trifosfat

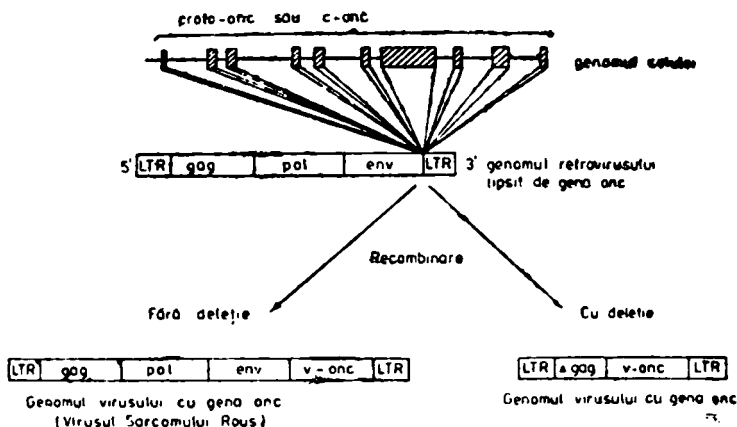


Fig. nr. 3: Captarea „proto-onc” formate din exoni (hașurat) și introni (linie) de către retrovirusuri lipsite de v-onc, prin eliminarea intronilor, asociată sau nu cu deleția apărțială sau totală a unor gene (delta-gag). (După Duesberg P. și Bishop M., 1983, cit. Crișan M., 1984)

Origine și rol biologic

Se consideră că „c-onc” sînt gene normale implicate în proliferarea și diferențierea celulară embrionară. Alterarea structurii lor prin factori fizici, chimici, anomalii structurale cromozomiale, ar duce la activare însoțită de o proliferare celulară anormală (cancer) (19). Oncogenele virale (v-onc) își au originea în c-onc din țesuturile normale ale diferitelor specii. Genele v-onc au fost posibil dobîndite (captate) de retrovirusuri la trecerea lor prin diferite animale, inclusiv primat și om (6, 19, 20).

Compararea secvenței nucleotidice codante între unele v-onc retrovirale și proto-oncogenele corespunzătoare (proto-onc), dovedește că toate v-onc sînt gene noi, recombinate între proto-onc și oncogenele virale (5).

Majoritatea v-onc, codifică proteine transformante noi (recombinate).

Oncogenele virale sînt gene hibride formate din proto-onc deletate (scurtate) recombinate cu elemente reglatoare virale și frecvent cu elemente codificatoare din genele virale deletate.

Aceste diferențe structurale de bază reprezintă motivul pentru care v-onc sînt gene inevitabil transformante iar proto-oncogenele gene ne-transformante, deși ele sînt prezente în toate celulele și active în cele mai multe celule normale.

Din punct de vedere al originii elementelor codificatoare, v-onc pot fi împărțite în 4 grupe;

1. v-onc cu domenii amino și carboxi terminale din genele virale (v-myb a virusului AMV sau mieloblastozei aviare).

2. v-onc cu domenii amino terminale din genele virale și domenii carboxiterminale din proto-oncogene. Ex. genele „delta-gag-myc“ (delta =deletate) ale virusului MC 29 sau virusul mielocitomatozei aviare sau virusurile sarcomului Fujinami și al leucemiei Abelson, cu aceeași structură „delta-gag-X“.

3. v-onc colineare cu cadrul de citire a proto-oncogenei ca genele „ras“ (rat sarcom Harvey), v-Bas (sarcomul murin Balb) și v-myc a virusului aviari MH2.

4. v-onc cu un domeniu amino terminal derivat din o proto-oncogenă și un domeniu carboxi terminal de la un virus. Exemplul tipic este gena v-src a virusului sarcomului Rous (RSV) (fig. nr. 4).

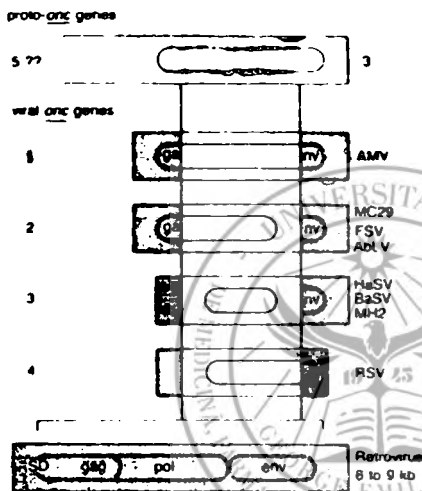


Fig. nr. 4: Structura recombinate a „v-onc“ (hașurat) cu „proto-onc“ (nehașurat). Toate v-onc cunoscute sînt hibrizi tripartiți ai unei secvențe centrale derivate din „proto-onc“, flancate de extremități 5' și 3' derivate din „v-onc“ sau mixte (v-onc și proto-onc). (După Duesberg P., 1987.)

Funcția transformantă a oncoproteinelor recombinate (grupa 1, 2 și 4) poate fi direct dedusă comparînd structura lor specifică cu aceea a produșilor sintetizați de proto-oncogene.

Funcția transformantă a v-onc din grupul al 3-lea, care codifică proteine colineare cu proto-oncogenele, nu poate fi explicată în acest mod. Toate v-onc ale acestui grup, sînt la capătul 5' lipsite de un exon al proto-oncogenei specifice. (Ex. „delta-gag-myc“ sau „ras“.)

Funcția transformată este generată posibil prin eliminarea supreso-riilor transcriși sau netranscriși, sau eliminarea unui cistron de la capătul 5' și recombinația cu promotori virali.

Proto-oncogenele s-au conservat foarte bine în timpul evoluției. La *Drosophila melanogaster* au fost identificate 5 sau 6 secvențe ADN omoloage cu unele proto-onc umane. Conservarea în timp relevă o funcție importantă a lor în metabolismul celular normal.

Unele date sugerează participarea c-fos; c-abl; c-has; c-mos; c-fms în procesul normal de dezvoltare. la șoarece (prenatal și puțin după naș-

tere) în plus cel puțin 3 c-onc au produși de sinteză înrudiți structural cu factorii de creștere sau receptorii factorilor de creștere celulară (1, 8, 12, 14, 17, 21, 25).

Mecanismul de activare al oncogenelor

Mecanismele de activare ale oncogenelor au fost deduse prin:

1. Studii de transfecție cu ADN tumoral uman și animal sau cu oncogenele legate de secvența LTR, administrate în culturi primare de fibroblaste embrionare, au produs transformarea celulară „in vitro”. Prin injectarea de celule transformate din cultură la animale îndemne s-au dezvoltat tumori canceroase. După clonarea și caracterizarea acestor onc, multe au fost identice sau înrudite cu c-onc cunoscute, majoritatea din familia „ras”.

Astfel legarea in vitro a c-mos (sarcomul Moloney) sau c-ras de secvențe LTR viral, apoi introduse în cultură de celule normale de șoarece NIH3T3, realizează transformarea celulară prin transfecție.

Date experimentale de transfecție in vitro dovedesc că oncogenele active nu pot perturba funcția normală a celulelor stem (2).

2. Studii cu retrovirusuri lent transformante lipsite de v-onc.

Aceste virusuri cauzează cancer prin abilitatea lor de a se insera prin LTR în ADN-ul celular adiacent unei c-onc și de a induce expresia c-onc (4).

Prin injectarea virusului leucemiei aviare lipsit de v-onc la păsări, el s-a integrat lângă c-erb (gena eritroblastozei aviare), declanșând după 6 luni boala.

3. Studii comparative asupra gradului de expresie al c-onc în culturi de celule, tumori și țesuturi normale învecinate, au relevat că acesta a fost cu mult mai mare în tumoare.

4. Studii de cartare genică a cromozomilor umani au relevat asocierea recunoscută între anomaliile cromozomiale specifice și unele forme de cancer. A fost stabilit locusul cromozomial a c-onc umane descoperite. Translocațiile cromozomiale specifice apar frecvent la sau lângă locusul proto-onc (8; 14 cu c-myc în limfomul Burkitt; 9; 22 cu c-abl și c-sis în leucemia mieloidă cronică umană etc.). Deleția apare la bolnavii cu tumoare renală Wilms pe cromozomul 11p13 (asociată sau nu cu aniridie); retinoblastomul familial (tumoare oculară frecventă la copii), asociat cu deleție parțială 13q14.1-q 14.3 sau totală a cromozomului notată -(13) (5, 18).

5. Mutația genică (punctiformă)

Sint modificări spontane sau induse a proto-onc prin mutație punctiformă, observate în numeroase tumori umane (10, 15, 22).

Tipul tumorii	c-onc	Poziția aminoacidului schimbat
Cancer vezică	c-Ha-ras—1	glicină în valină (12)
Cancer plămîn	c-Ha-ras—1	glutamină în leucină (61)
Cancer plămîn	c-Ki-Ras—2	glicină în cistină (12)
Cancer colon	c-Ki-Ras—2	glicină în valină (12)
Neuroblastom	N-ras	glutamină în lizină (31)
Leucemie miel. acută	N-ras	glicină în valină (13)
		glicină în asparagină (13)
		glicină în asparagină (12)

6. Studii de amplificare genică

În transcrierea c-onc s-a observat existența unor exprimări genice cantitativ crescute prin formarea de copii multiple transcrise concomitent, oferind o sinteză cantitativ crescută cu alterarea funcțiilor celulare normale (1).

Gena c-myc a fost prima proto-oncogenă găsită a fi amplificată (de peste 20 de ori) în leucemia promielocitară umană; c-myb este amplificată în carcinomul de colon; c-erb-B în cancerul epidermic; c-abl în celule leucemice; N-myc în neuroblastome; c-erb B₂ (HER-2/ neu) în 25—30% din cancerele mamare; c-myc în cancerul pulmonar cu celule mici (1).

Tip tumorare	proto-oncogena	Nr. copii amplificate
Leuc. mieloplastică ac.	c-myb	5— 10
Cancer colon	c-myb	10
Leucemie promielocit. ac.	c-myc	30
Cancer colon	c-myc	30
Cancer pulmon cu cel. mici	c-myc	5— 10
Leucemie mieloidă cr.	c-abl	4— 8
Cancer colon	c-Ki-ras—2	5
Retinoblastom	N-myc	10—200
Neuroblastom	N-myc	5—300
Glioblastom	c-erb-B	6— 60

Amplificarea proto-onc este corelată cu stadiul de evoluție al bolii; lipsește în formele localizate (stadiul I și II) fiind prezentă la 50% din tumorile avansate (stadiul III și IV). Când este prezentă în stadiul II, tumoarea progresează rapid, nu răspunde la terapie și are un prognostic nefavorabil.

Oncoproteine (proteine de transformare)

Prođuși specifici de traducere ai c-onc descoperite au fost izolați și caracterizați. Sînt notați cu litera „p” (proteine) „gp” (glicoproteine) sau „pp” (fosfoproteine) și un număr care specifică greutatea moleculară în mii (p³⁰, gp⁷⁰ etc.) (3, 9).

Pină în prezent au fost identificate 3 tipuri de proteine transformante: tirozininkinaze; fosfoproteinkinaze; și proteine de legare la ADN-ul celular.

Tirozininkinaze (pp⁶⁰ src; p¹²⁰-v-abl); p⁸⁵ (v-fes); p¹⁰⁰ (v-yes) etc. Sînt proteine cu activitate enzimatică de transformare prin autofosforilare și fosforilare a proteinelor normale la nivelul unui fosfat de la ATP (GTP).

Alte c-onc guvernează sinteza structural anormală a unor factori de creștere celulară sau ai receptorilor lor specifici, inducînd o sinteză aberantă și un răspuns celular anormal, cu activitate de triozinkinază ca: factorul de creștere a epidermului — EGF (Epidermal Growth Factor); factorul de creștere derivat din trombocite — PDGF (Platelet Derived Growth Factor) factorii de transformare a creșterii TGF (Transforming Growth Factor) în mare similari cu EGF; bombesina și peptidele cu activitate similară (bombesin-like) etc.

Factorii normali de creștere se leagă de receptorii lor specifici prezenți la nivelul membranei celulare, rezultînd un complex cu activitate de tirozinază, ce declanșează multiple reacții care culminează cu biosinteza ADN și proliferarea celulară.

De exemplu factorul de creștere derivat din trombocite (p²³) are unul din cele două lanțuri polipeptidice codificat de c-sis (cromozomul 22). Astfel proteina sintetizată este strins înrudită structural și funcțional cu un factor normal de creștere, avînd un efect de stimulare a proliferării celulare anormale; onco-proteina v-erb-B (eritroblastoza aviară) are o structură parțial similară cu factorul de creștere a epidermului uman (EGF) fiind lipsită de regiunea de legare a EGF la receptor, ca urmare va induce o proliferare celulară anarhică.

Fosfoproteinkinaze: sînt situate pe membrana celulară și produc autofosforilarea și fosforilarea proteinelor normale la nivelul treoninei sau serinei.

Proteine de legare la ADN celular: acționează în nucleu prin legarea de ADN genic declanșînd biosinteza acestuia, p¹¹⁰ (v-myc) și antigenul T și t (SV₄₀).

Antigenul T în celulele transformate se sintetizează continuu, se leagă preferențial de ADN-ul provirusului SV₄₀ declanșînd replicarea continuă a ADN, iar „t” întretine procesul de transformare celulară.

În rezumat: mecanismul oncogenezei prin oncornavirusuri implică:

1. Supraproducția (amplificarea) unei proteine celulare normale proto-onc care perturbă funcția celulară.
2. Blocarea sau inversarea diferențierii celulare;
3. Înhibarea funcțiilor normale prin cuplarea oncoproteinelor cu proteinele sau enzimele celulare.
4. Blocarea mecanismelor normale de reglare a activității celulare.
5. Inducerea sintezei unor substanțe modificate care imită structural și funcțional factorii de creștere sau receptorii acestora.
6. Genomul viral inserat în proximitatea proto-onc sau prin translocarea în alte regiuni din genom, subordonează genele reglatoare normale ale gazdei.
7. Activarea proto-onc în c-onc are loc și prin interacțiunea cu radiațiile, factori chimici și/sau medicamentoși sau virali.

S-a observat că factorii ambientali acționează similar cu virusurile cauzând mutații punctiforme, amplificări, interacțiuni cu LTR proviral sau alterarea genelor reglatoare ale proto-onc.

Antioncogene (gene canceroase recesive)

Cercetări recente au evidențiat un al 2-lea mecanism de cancerogeneză cauzat de „pierderea de gene” (deleții) sau mutații, mai puțin frecvent decât cel datorat oncogenelor.

În momentul fecundării, zigotul poate moșteni de la unul din genitori, fie o genă mutantă fie lipsa ei, alături de o genă normală.

Prezența alelei normale (heterozigot) inhibă expresia fenotipică a genei mutante.

Studiul cancerelor ereditare a evidențiat existența în patogeneza cancerului a unei noi clase de gene, net deosebite de „onc” denumite „antioncogene” (anti-onc). Când celula heterozigotă printr-o nouă mutație (sau deleție) devine homozigotă, dă naștere la o clonă care se multiplică progresiv cauzând moartea gazdei.

Se consideră că și celulele normale sînt capabile a suferi o mutație „de novo” devenind heterozigote cu posibilitatea ulterioară de homozigotare, prin a doua mutație.

Astfel în cazul „anti-onc” genotipul indivizilor poate fi: homozigot pentru genele normale (+/+), ar deveni canceros prin două mutații spontane somatice; heterozigot (+/—) ar dezvolta cancer printr-o singură mutație somatică și homozigot pentru genele mutante (—/—) cu evoluție spre letalitate.

Isolarea genelor supresoare ale cancerului a început cu aproximativ 3—4 ani în urmă, prin confirmarea existenței unor antioncogene în retinoblastom, tumoare oculară frecventă la copii mici; tumoarea renală Wilms (asociată sau nu cu aniridie), unele osteosarcoame și tumori hepatice, tumori embrionare, tumori vezicale, neurinom acustic.

Starea de heterozigot în cazul antioncogenelor se consideră ca pre-dispoziție ereditară la cancer (13, 25).

Evidențierea antioncogenelor a fost posibilă prin:

1. Studiul anomalilor cromozomiale în tumori a evidențiat rolul deleției și al altor rearanjamente cromozomiale. Deleția unui fragment al cromozomului 13 brațul lung (13 q 14.1-q14.3) cu pierderea genei, se asociază cu retinoblastomul și cu un deficit enzimatic de 50% al esterazei D. În retinoblastom putem însă întâlni și o mutație la nivelul antioncogenei fără deleție, cu nivel normal de esterază D. Originea maternă sau paternă a deleției poate fi indicată de polimorfismul esterazei D (EsD1/EsD1; EsD1/EsD2; EsD2/EsD2) (7, 11).

În cazul retinoblastomului gena normală (anti-onc) se notează cu 13 q+. Ea se poate pierde prin mutație (13qrb); deleție (13q—) sau prin lipsa cromozomului 13 prin nondisjunctie cromozomială, notată —(13).

Deleția cromozomului 22, precum și unele rearanjamente cromozomiale au fost de asemenea raportate în cazul tumorilor SNC (astrocitome, glioame, neurinom acustic) (10).

2. Tehnici de inginerie genetică

Prin tehnici de inginerie genetică s-a observat că în majoritatea cazurilor numai prin deleția antioncogenelor (anti-onc) nu se induce cancer. S-a demonstrat că gena retinoblastomului specifică o proteină reglatoare (G.M. 150000) prezentă în nucleu, fiind ținta predilectă a unui adenovirus cancerigen ce deține oncogenă E1A. Oncoproteina E1A (p-E1A) sintetizată de adenovirus este identică structural cu proteina genei 13q+ cu care se cuplează anulându-i capacitatea inhibitoare specifică.

Cu această ocazie s-a văzut că mecanismul de acțiune a p-E1A în celulele transformate de adenovirus constă în complexarea țintită cu unele proteine speciale ale gazdei pe care le inactivează (White H. P. și Horowitz J. 1988 cit. de 24).

Absența genei 13q+ sau existența unei activități anormale a proteinei 13qrb a fost descrisă și în dezvoltarea altor tumori după cum urmează: osteosarcom, fibrosarcom, histiocitomu fibros malign, leiomiomasarcom, liposarcom, rhabdomyosarcom, sarcom cu celule sinoviale și nediferențiat, melanom, tumori cerebrale, tumori epiteliale, carcinomul vezical, adenocarcinom renal, carcinomul mamar, neurosarcom, schwanom sau alte diferite tumori (7). Ca urmare a fost posibilă depistarea și stabilirea unei relații între activitatea genei 13qrb și riscul la anumite forme de cancer, în special în cancerul mamar, utile în diagnosticul precoce sau al unei posibile terapii genice. Mechler B. (1988) a putut preveni apariția tumorilor cerebrale la Drosophile prin administrarea genei normale.

În anii 1988—1989 s-au descoperit antioncogene din familia „ras” la Drosophila (Krev-1) și om (rap 1 A; rap 1 B; rap 2).

S-a demonstrat că antioncogenă Krev-1, prin produsul său de sinteză anihilează efectul genei v-ras-ki. Nu există nici o diferență între aceste gene la Drosophila și om.

Mecanismul de acțiune a acestei antioncogene este necunoscut. După unii autori ar intra în competiție cu oncogenă v-ras-Ki, pentru a se fixa pe o țintă, fie exercitând o reglare negativă asupra ciclului celular sau transducției de informații intercelulare prin membranele biologice, fiind asociate direct receptorilor transmembranari.

Antioncogenele umane au fost descoperite atât în fragmente de ADN normal, cât și în 20—40% din cazurile de cancer de colon, vezică urinară, renal, pulmonar și leucemii (24). În plus s-a demonstrat că administrarea antioncogenei Krev-1 în cultura de celule transformate malign, induce retransformarea lor în celule normale denumite și celule revertante (16).

Pe baza acestor descoperiri s-a emis ipoteza că: a) orice genă ar avea o antigenă a sa cu efect contrar, jocul reglării genice pozitive și negative constituind mecanismul de reglare genică; b) inducerea cancerului s-ar datora încetării acțiunii unor gene care inhibă activitatea oncogenelor.

Diferențele principale între „onc“ și „anti-onc“ sînt redatate succint mai jos:

Oncogene (c-onc)	Antioncogene (anti-onc)
rezultă prin activarea proto-onc	rezultă din inactivarea sau pierderea „anti-onc“
Mutația e neereditară (lipsă în F ₁)	Mutația este ereditară (F ₁ , F ₂ ...) și neereditară
Gene dominante active la heterozigoți	Gene recesive active la homozigoți
Heterozigotul este bolnav	Heterozigotul este sănătos (predispoziție la cancer)
Activează proliferarea proto-onc, reglează proliferarea cel. normale	Inhibă proliferarea, reglează proliferarea cel. normale
Amplificarea „proto-onc“ induce cancer	Reducția „anti-onc“ induce cancer
Prin transfecție induce cancer	Prin transfecție: celula canceroasă redevine normală (revertantă)
Translocații, mutații punctiforme, deleții	Deleții, mutații punctiforme

Bibliografie selectivă

1. Bishop N.: Cancer (1985), 53, 2329; 2. Boettiger D.: Bio Essays (1985), 106; 3. Brandt-Rauf P. W. și colab.: Occupational Medicine: State of the Art Reviews (1987), 2, 27,44; 4. Croce M. C., Klein G.: Sci. Am. (1985), 252,44; 5. Duesberg P. H.: Med. Oncol. Tumor Pharmacother. (1987), 4,163; 6. Fonatsch Crista: Blut (1988), 57,101; 7. Friend S. H. și colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1987), 84,9059; 8. Hehlmann R. și colab.: Klin. Wschr. (1983), 61,1217; 9. Hunter T.: Sci. Am. (1984), 251, 60; 10. Kaplan J. C. și colab.: Journal of Medical Genetics (1987), 24,65; 11. Knudson A. G. Jr.: Cancer Res. (1985), 45,1437; 12. Kurnit D. M. și colab.: Am. J. Hum. Genet. (1987), 41,979; 13. Lynch H. T. și colab.: Bull. Cancer (Paris) (1984), 71,1; 14. Macara I. G.: Am. J. Physiol. (1985), 248; 15. Masako Ochiai și colab.: Cancer Letters (1985), 29,119; 16. Noda M. și colab.: La recherche (1989), 20,404; 17. Pearson R. D.: Medical Hypothesis (1986), 12,7; 18. Pederson-Bjergaard și colab.: Scand. J. Hematol. (1986), 36,127; 19. Ptashne M.: Sci. Am. (1989), 41; 20. Slamon D. J.: New. Engl. J. Med. (1987), 317,955; 21. Slavkin H. C.: Journal of Craniofacial Genetics and Developmental Biology (1985), 5,1; 22. Thakker R. V. și colab.: New Engl. J. Med. (1989), 321,218; 23. Varmus H. E.: Cancer (1985), 55,2324; 24. Weinberg R. A.: Sci. Am. (1988), 44; 25. Williams R. C. și colab.: The Amer. Journal of Medicine (1986), 80,1011