

-posedaj pronomoj ne similaj al la personaj pronomoj- n
 -nominativon por la subjekto, akuzativon por la objekto- j
 -ne estas markilo de komplemento (estas aliaj rimedoj)- n
 -sintakso ne libera- n
 -ne estas demanda morfemo, la intonacio tre gravas- n
 -prefiksoj kaj sufiksoj- j.

Adreso de la aŭtoro:

Alberto Garcia Fumero

Teknika Lernejo pri Mangaĵoj "Ejercito Rebelde"

Persona adreso:

Calle 26 # 3313 entre 33 y 35 Playa

C 11300 Ciudad de la Habana

CUBA.

LA MOLEKULA BAZO DE KANCERIGO

prelego de Dro Krys Ungar dum IKU, Vieno 1992

Kio estas kancero?

La fakto, ke oni malkovris ĉe restaĵoj de prahistoriaj homoj postsignojn de tumoroj atestas, ke tiu grupo de malsanoj, al kiuj ni donas la kolektivajn nomojn "kancero" plagiis homojn ekde la unua apero de nia specio.

Ĉiam estis evidente, ke tumoroj estas parto de la korpo, kiu fariĝis malamika, kaj kiu kreskas en senbrida invademo. Kial? kaj kiel? estas demandoj, kiuj fascinis sciencistojn en ĉiuj epokoj. Nuntempe, kiam, almenaŭ en la okcidento, oni venkis multajn infektajn malsanojn, kaj plilongigis la averaĝan homan vivodaŭron, kancero estas unu el niaj ĉefaj mortigantoj. La demandoj "kial?" kaj "kiel?" fariĝis urĝaj, kaj al ili estas grandskale dediĉataj mono, laboro, kaj la imagopovo de plej eminentaj sciencistoj. Ĉi tiu prelego pritraktos kelkajn provojn solvi la enigmojn.

Se ni rigardas ĉelojn kulturatajn en botele, ni vidas kelkajn ecojn, kiuj apartigas tumorajn ĉelojn disde normalaj. Tumoraj ĉeloj multobliĝas senbride, amasiĝante unu super aliaj, dum normalaj ĉeloj formas tavolon dikan nur je unu ĉelo. Foje, tumoraj ĉeloj perdas la ecojn de la originala histo por fariĝi similaj al ĉeloj de frua embrio. Dum normalaj ĉeloj plej ofte kapablas trapasi nur difinitan nombron da dividoj envitre, tiel ke la kulturo havas limigitan "vivon", kanceraj ĉeloj foje dividiĝas kaj redividiĝas senlime, alivorte ili eterniĝas.

Tiaj observoj gvidis al la konkludo, ke kancero baziĝas sur la liberigo de ĉeloj el la kutimaj meĥanismoj, kiuj bridas ilian multobliĝon. Ĉar tumoraj ĉeloj restas nebridataj tra generacioj de ĉeloj, devas ekzisti genetika bazo por tiu ŝanĝo heredebila de ĉelo al ĉelo. Jam en 1914, kun mirinda anticipado de postaj eltrovoj, Boveri sugestis, ke en ĉiu normala ĉelo ekzistas tiaj bridaj meĥanismoj sur la kromosomoj, kune kun aliaj stimulaĵoj faktoroj, kiuj igas la ĉelon al multobliĝo. Tial, la elimino de la bridaj meĥanismoj, aŭ ilia superregado per la stimulaĵoj

meĥanismoj estigus kanceran ĉelon. Necesis sesdeko da jaroj por eksperimente montri la ĝustecon de tiu propono.

La kaŭzoj de kancero (Fig. 1.)

Kio povas kaŭzi kanceron? La influo de eksteraj faktoroj estis unue agnoskata en la deksepa jarcento, kiam la kuracisto Percival Potts rimarkis, ke purigistoj de kamentuboj pli ol atendite suferas pro kancero de la skroto. Ni scias nun, ke komponentoj de la gudro, kiu troviĝas en kamentuboj, estas forte kancerigaj. Multaj aliaj ĥemiaĵoj povas kaŭzi kanceron, kaj ankaŭ radiadoj nuklea kaj sunluma. Cetere, antaŭ okdek jaroj, Rous identigis viruson kiel kaŭzon de sarkomo (t.e. kancero de la konektiva histo) en kokoj. De tiam, oni trovis plurajn kancerigajn virusojn, kvankam nur en la 1970aj jaroj evidentiĝis eventuala rilato inter kelkaj virusoj kaj kancero en homoj.

Pruvoj pri genetika bazo venis el la observo, ke la samaj difektoj ĉe la kromosomoj ofte montriĝas ĉe kelkaj tumoroj, kaj el la observo, ke kelkaj tumoroj estas heredebaj. Ekzemple, ĉe la heredebla haŭtmalsano, kseroderma pigmentoza, estas pligrandigita ebleco, ke okazos haŭtkarcinomo, pro la fakto, ke la malsano fontas el manko en la meĥanismoj, kiuj kutime riparas difektojn kaŭzitaĵojn de la sunlumo al la genetika materialo, desoksiribonukleata acido (DNA).

Se tia DNA-difekto okazas ĉe kriza loko, tiam povas ekesti kancero. Kutime la ĉelo per siaj riparaj meĥanismoj povas nuligi tiun efikon. Tamen, mutacio ĉe geno, kiu kodas proteinan partoprenanton de la riparaj meĥanismoj povas malebligigi la riparadon kapablon. Ni vidas, do, ke kanceriĝo en tiu kazo okazas du-etape: unue difekto, kaj tiam aldone sekvas manko de riparo. Estas nun ĝenerale akceptite, ke kanceriĝo estas ne nur du-etapa, sed mult-etapa procezo.

Pli ol 90% de la ĝis nun rekonataj kancerigaj ĥemiaĵoj okazigas mutaciojn - konstato facile farita per simpla kontrolo en bakterioj. Kio pli la restanta 10%? Eksperimentoj montris, ke la aplikado de certaj mutaciigaj ĥemiaĵoj al la haŭto pretigas la histon por kanceriĝo, sed necesas aldoni aplikadon de alia,

ofte forte irita substanco, por ke kancero eku. Tio estas alia pruvo de la mult-etapeco de la kancera procezo. Simile, kvankam ni scias, ke fumado ligiĝas al kanceriĝo, ni ofte konas iun onklon Joĉjon, kiu fumegis dum jaroj, kaj tamen vivis senĝene dum pli ol naŭdek jaroj. Kvankam liaj polmoj ricevis konstantan kancerigan stimolon, iel mankis la malbonefiko de aliaj faktoroj. Ĝenerale, tamen, kanceroj estas pli oftaj en maljunuloj, kiam ĉiuj necesaj faktoroj jam havis ŝancon efiki.

Onkogenoj

Ni revenu al la kancerigaj virusoj, ĉar ili ebligis la malkovron de onkogenoj, kiuj pliklarigas la enigmon de kanceriĝo. Tre resume, (Fig. 2) virusoj konsistas el peceto de ribonukleata acido (RNA) aŭ de DNA ĉirkaŭata de ŝelo el proteino, foje kun karbohidratoj kaj foje kun aldona ekstera membrano, kiu devenas de la ĉelo laste infektita de la viruso. DNA, per la sinsekvo de siaj nukleotidoj, provizas la genetikan informon de la viruso, kaj la infektita ĉelo estas devigata fari virusajn komponentojn surbaze de tiu informo. Kutime, DNA estas "trans-skribata" aŭ malkodata, al RNA, kiu fariĝas la kliŝo por protein-farado. Tamen, (Fig. 3) la RNA-virusoj, aŭ retrovirusoj, devas unue, per aparta t.n. retroskribanta enzimo devigi la ĉelon fari pecon de DNA, kiu spegulas la virusan RNA, kaj tiam fari spegulan DNA-ĉenon, por ke tiu du-ĉena DNA estu uzata de la normalaj meĥanismoj por fari virusajn proteinojn kaj RNAn.

Kvankam la unuaj identigitaj tumorigaj virusoj estis retrovirusoj, estis ĉe DNA-virusoj, ke en la 1960aj jaroj oni trovis indikon, ke unu sola geno, kodata de la viruso, povas tumorigi ĉelon infektitan envitre - la faka termino por tio estas "transformi". Oni studis la papovavirusojn, kies genaro estas malgranda, kaj tial taŭga al detala analizo. Oni trovis mutacion, pro kiu viruso perdas la transformadon kapablon pro misfunkciado de specifa geno. Komparo de diferencoj inter la normala kaj la difekta viruso ebligis difini la lokon kaj la strukturon de la geno en la virusa DNA. Tiam oni montris, ke ĝuste tiu geno, en sia plenfunkcia formo troviĝas en la DNA

de ĉiu ĉelo transformita de la viruso. La enigo de la virusa geno en la ĉelan genaron gvidis al transformiĝo de la ĉelo, kaj la geno estis tiam heredata de postaj generacioj de tiu ĉelo.

La deveno de onkogenoj

Post la malkovro de kelkaj tiaj virusaj onkogenoj, la esploristoj denove turnis sin al la retrovirusoj, kaj faris, en la 1980aj jaroj tre konsternan eltrovon. Ili identigis zonon en la RNA, kiu prirespondas la transforman kapablon de viruso, kaj nomis ĝin *src*. (Fig 4.) Ili sintezis DNA-fragmentojn, kiuj spegulis la virusan RNA. Tiam, ili reagigis tiujn DNA-pecojn kun fragmentita RNA de viruso, kun malaktiviga mutacio ĉe *src*, kaj ili forĵetis la kunligitajn molekulojn. Restis do, sole DNA spegula al *src* kaj - jen surprizo - ĝi reagis kun DNA el ĉiuj provataj vertebraj specioj! Tio signifas, ke la *src* devenas de ĉeloj. La fakto, ke tra la longa evoluado de la specioj la geno konservis preskaŭ la saman formon signifas, ke plej probable la proteino kodata de tiu geno havas ŝlosilan rolon en la normala ĉelo. *src* estis heroldo de pliaj pli ol 20 onkogeno-paroj trovitaj kaj en virusoj kaj en ĉeloj. Ne plu oni rajtis taksii onkogenon kiel malbonfaran trudanton en la normalan genaron de normala organismo. En sia originala formo, la *src* proto-onkogeno estas parto de la normala genaro, kaj nur pro etaj ŝanĝoj, ĝi fariĝas onkogeno.

Virusoj tumorigaj sen onkogenoj

Ekzistas virusoj, kiuj estigas leŭkemiojn kaj limfomojn en birdoj sen mem posedi distingeblajn onkogenojn. En tiaj kazoj, la proviruso (t.e. la DNA farita spegule al la virusa RNA), kiu entrudas sin en la ĉelan DNA-on stimulas grandskalan esprimiĝon de la virusaj genoj por ke la ĉelo grandskale faru virusajn komponentojn. Flankefike, ĝi povas ankaŭ stimuli la esprimiĝon de najbaraj ĉelaj genoj. Se post la tute hazarda alkroĉiĝo, la proviruso troviĝas apud iu geno, kiu regas la produktadon de kreskiga substanco, kaj ĝi stimulas troan produktadon de tiu substanco, la sekvo povas esti, ke la kutimaj "bremsiloj" de la ĉelo estas superregataj. En tiu kazo, eĉ ne

necesas, ke la viruso "kaptu" la genon en propran genaron, kie ĝi ŝanĝiĝus, kiel okazis en la supra ekzemplo

Ne sole virusoj kapablas ŝanĝi la strukturon aŭ esprimiĝon de normale funkciantan proto-onkogenon por fari el ĝi malbonfaran onkogenon. Difektoj al la geno kaŭzataj de ĥemiaĵoj aŭ radiado povas rezultigi kreskigan faktoron kun ŝanĝita strukturo, kiu ne plu kapablas ligiĝi al aliaj regulaj substancoj, kiuj normale subpremigus ĝian stimulan influon. Alispeca difekto, kaŭzas parton de kromosomo translokiĝi al alia kromosomo. Pro tio, geno por kreskiga faktoro povas subite trovi sin en regiono de grandskala gen-esprimiĝo, ekz. apud genoj, kiuj kudas antikorpajn. La rezulto, same kiel ĉe apudesto de la proviruso al la geno, estas la troa produktado de la kreskiga faktoro.

Ne nur onkogenoj, sed ankaŭ malonkogenoj

Studoj, kiuj esploris la heredebilon de kelkaj tumoroj ene de familioj konkludis, ke la viktimo heredas recesivan genon, kiu kudas difektan proteion. (Recesiva geno estas geno, kiu ne esprimiĝos, se la para geno heredata de la alia gepatro estas dominantanta. Ekzemple, la geno por rufa hararo estas recesiva, kaj tial ne influos la koloron de la hararo, se oni heredas genon por alia koloro, sed nur kiam oni heredas el ambaŭ gepatroj genojn por rufa hararo) En nia kazo, la viktimo restas sana dum restas la influo de la alia el la geno-paro. Tamen, se ekstera faktoro difektas la dominantan genon, tiam en tiu ĉelo povas ekesti kancero. Tial, la kutima funkcio de la proteino kodata de la afliktita geno devas esti subpremi la tumorigon de la ĉelo - ni povas, do, nomi ĝin malonkogeno.

Kvankam oni proponis tion antaŭ ĉ. 15 jaroj, la unua pruvo eblis nur en 1986, kiam per tekniko de klonigado, per kiu oni multobligas etajn fragmentojn de unu DNA ĉeno, oni montris, ke en kelkaj heredataj tumoroj kiel retinoblastomo, certaj tiaj fragmentoj el normala ĉelo ne trovas sian spegulan partneron sur la DNA de la tumora ĉelo, nome la ĉelo portas difektan genon kun ŝanĝita strukturo. En 1988 oni sukcesis enigi tiajn normalajn fragmentojn en envitre kulturitajn ĉelojn de retinoblastoma

tumoro, kaj la ĉeloj, pro la influo de la normalaj genoj en la fragmentoj, perdis sian tumorecon.

Alia pruvo venis el eksperimentoj por esplori la efikon kombini du onkogenojn el du apartaj ĉeloj per la hibridigo de tiuj ĉeloj. (Fig. 5) Hibrida ĉelo komencas sian ekziston kun duobligita kromosomaro, kaj tre ofte du-onkogenaj hibridoj estas pli malignaj ol la originalaj ĉeloj. Tamen, foje ili fariĝas malpli malignaj pro la influo de malonkogeno kontraŭ unu el la onkogenoj. Kun la tempo, la hibridoj ofte perdas kromosomojn, kaj en tiuj kazoj, se ili perdas kromosomon, kiu portas la malonkogenon ili fariĝas pli malignaj.

Resuma paŭzo

Resume, ni povas konstati, ke ene de dudek jaroj okazis tuta revolucio. El la unua hipotezo, ke necesas la enigo de fremda genetika materialo por tumorigi ĉelon, oni devis pasi al la ideo, ke ĉiu ĉelo portas, en la formo de proto-onkogenoj, la semojn de kancerigo. Finfine, oni devis akcepti, ke foje ĉeloj eĉ emas al spontana kancerigo, kontraŭ kio necesas la konstanta influo de malonkogenoj. La tuta bazo de ĉiuj kanceroj estas almenaŭ teorie klarigebla surbaze de la agado de onkogenoj, proto-onkogenoj kaj malonkogenoj. Necesas konsideri pli la funkciadon de tiuj genoj.

Kiel esplori onkogenojn

Ĉar onkogenoj kaj malonkogenoj proponas ŝlosilon por kompreni la meĥanismojn de kancero, oni grandskale provas identigi ilin kaj iliajn rolojn. Estas tri fundamentaj strategioj:

Molekula genetiko - temas pri envitra manipulado por klonigi DNA-fragmentojn, kiuj portas la esploratan genon, kiel jam klarigite supre. Eblas al la sciencistoj mem "krei" onkogenojn, per laboratoria sintezo de DNA-fragmentoj kun iom ŝanĝita sekvo de nukleotidoj ol ekzistas en ĉela DNA por iu geno. Tiam, oni enigis la artefaritan aŭ izoligitan genon en la nukleon de normala ĉelo per mikroinjektado, per ĥemiaj rimedoj, per virusa portanto, kiu infektos la ĉelon kaj enmetiĝos en la ĉelan

DNA-n, tiam oni atendas por vidi ĝis, kiu grado la ĉelo transformiĝas. Aldone, oni povas krei "transgenajn musojn" per la mikroinjektado de genoj en fekunditajn ovolojn, kaj tiam atendi por vidi ĉu kaj kie la rezultanta muso spertos tumorajn.

Estas, tamen, malfacile fari tiajn studojn en mamula sistemo envitre aŭ en vivanta besto. Oni emas tial uzi pli simplajn organismojn, kiuj pli taŭgas al genetika manipulado. Malgraŭ la neverŝajneco, oni ja trovis en gistoj, kaj ankaŭ en la muŝo *Drosophila*, genojn, kiuj tre similas al la proto-onkogenoj trovitaj en mamulaj ĉeloj. Ekzemple, *Drosophila* havas du tiajn genojn, kiuj montriĝis nepraj por normala disvolviĝo. Nur eteta ŝanĝo en tiuj genoj gvidas al difektoj de la korpo. Tiu eltrovo konfirmas la suspekton, ke proto-onkogenoj tre gravas en la normala disvolviĝo kaj kreskado de la organismo. Cetere, ĝi montras, ke malgraŭ la multmiljara evoluo de specioj, kelkaj bazaj ecoj de vivanta organismo ne tre ŝanĝiĝas. La studo de proto-onkogenoj tial apartenas ne nur al la fako de kancero sed ankaŭ al pli fundamentaj fakoj de biologiaj sciencoj.

Imunologio - proponas la rimedon fari antikorpajn kontraŭ proteinoj kodataj de onkogenoj. Tiam oni povas uzi la antikorpajn por lokigi la proteinojn, kaj ankaŭ por nuligi ĝian efikon, kaj tiel identigi ĝian rolon en kancera histo kaj en normala histo. Komence, oni simple uzis seron el bestoj spontane infektitaj de tumora viruso kaj portantaj tumorajn. Poste, oni intence infektis diversajn speciojn per la viruso. Lastatempe, oni ekuzas bioteknologiajn rimedojn: ekzemple, oni enigis onkogenon en viruson, per kiu oni infektas bakteriojn, gistojn aŭ kulturitajn ĉelojn; tiuj lastaj povas esti homaj, bestaj, insektaj, ajnaj, kondiĉe ke okazu intensiva esprimiĝo de la onkogeno, kaj sekve grandskala produktado de la onkogene kodata proteino, kiu tiam servas por stimuli la produktadon de antikorpoj en bestoj aŭ envitre. Tria maniero estas konstati la sekvon de la nukleotidoj sur DNA-fragmento, kiu portas la onkogenon, kaj el tio konstati la sinsekvon de aminoacidoj de la proteina produkto. (Triopo da nukleotidoj kodas unu aminoacidon) Tiam eblas sintezi pecetojn de la proteino kaj uzi ilin por imuna stimulado.

Fakte, tiu lasta ruĝo enkondukas la biokemian strategion por studi onkogenojn. La sintezitaj onkogenaj proteinoj utilas ne nur por stimuli antikorpajn. Oni povas esplori iliajn tri-dimensiajn strukturojn, iliajn kapablojn ligi al aliaj ĉelaj komponantoj, enziman agadon, kaj simile, por tiel konstati iliajn eventualajn rolojn en la ĉelo.

La roloj de onkogenaj produktoj

El tiuspecaj esploroj, oni identigis kvar ĉefajn familiojn de onkogenoj: (1) kreskigaj faktoroj, (2) fosforigiloj, (3) signaloperiloj, (4) trans-skribaj faktoroj. Krom tiuj kvar, ni devos ankaŭ pritrakti la apartan influon de malonkogenoj. La kvar familioj inter ili influas reagojn en la tuta ĉelo ekde la ekstera membrano ĝis la interno de la nukleo. (Fig. 6)

Kreskigaj faktoroj estas, efektive, tipoj de hormonoj. Post liberigo el produktantaj ĉeloj, ili ligiĝas al ricevilaj strukturoj sur la surfaco de aliaj ĉeloj. La ago ligiĝi agas kiel signalo, kiu trapasas la membranon kaj efikas sur proteinojn ĉe la interna flanko. Per sinsekvo de tiaj reagoj, la produktado de la t.n. duaj mesaĝistoj estas stimolata. Tiuj etaj molekuloj transportas la signalon tra la citoplasmo al la nukleo, por tie instigi la ĉelon dividiĝi. Kreskigaj faktoroj estas la unuaj perantoj de stimuloj el la ekstero al la ĉelo.

La unua kreskiga faktoro estis eltrovita jam en 1951, kiam oni konstatis, ke la nutra likvaĵo, en kiu oni kultivis ĉelojn de musa sarkomo, povas stimuli al dividiĝo nervajn ĉelojn el koka embrio. Nun ni scias, ke ekzistas tuta aro da tiaj faktoroj, kiuj stimulas la kreskadon de specifaj histoj, instigas la resaniĝon de vundoj, kaj la disvolviĝon de embria histo, sed samtempe malhelpas aliajn ĉelojn dividiĝi. Multaj el la kreskigaj faktoroj liberiĝas el diversaj kulturitaj tumoraj ĉeloj, kaj kelkaj kapablas transformi aliajn ĉelojn envitre. Plej ofte, necesas la interago de du aŭ pli kreskigaj faktoroj por definitive stimuli dividiĝon. Onkogenoj povas diversmaniere influi la agadon de kreskigaj faktoroj.

Kutime, kreskiga faktoro farata de unu ĉelo ligiĝas al la ekstero de alia ĉelo. Tamen, ĉiu ĉelo portas en sia nukleo la tutan genaron de la organismo. Se, pro viruso aŭ alia influo, ĉelo komencas esprimi normale silentan genon, kiu kodas kreskigan faktoron stimulan por tiu ĉelo, kaj sekve la ĉelo mem ellasas la faktoron, tio efektive liberiĝas la ĉelon el la influo de aliaj ĉeloj - kaj tia sendependiĝo estas unu eco de kancera ĉelo.

Genetika ŝanĝo, kiu koncernas la eksterajn ricevilojn, povas havi la sekvon, ke la riceviloj peras neekzistantan signalon al la ĉelo sen ligiĝi al ekstera faktoro. Aliflanke, signalo ja povas veni el ekstere, sed la ligo inter la ricevilo kaj la faktoro, kaj sekve ankaŭ la signalo, povas esti tro forta kaj tro longdaŭra pro difekto en la ricevilo aŭ en la faktoro. Onkogeno ofte trovata en mamumoroj kapablas okazigi la multobligon de geno por unu tia surfaca ricevilo. La ĉelo tiam portas centoble la kutiman kvanton de riceviloj, kaj rezulte amplifikas la efikon de kutime neefikaj kvantoj de la kreskiga faktoro. Oni opinias, ke multobligo de genoj, kiuj kodas hormonsimilajn substancojn aŭ ricevilojn estas la plej ofta meĥanismo, kiu instigas la disvolviĝon de tumoroj en homoj. Kaj laste, nefunkcia ricevilo por subprema, bremsiga faktoro, kompreneble liberiĝus la ĉelon el la influo de tiu faktoro, kiu kutime subpremus kanceriĝon.

Fosforigiloj estas enzimoj, kiuj katalizas la aldonon de fosfata grupo al proteino. Tiu aldono influas la aktivecon de multaj proteinoj, kiuj partoprenas en diversaj reagoĉenoj en la ĉelo. Tial, ŝanĝo en la strukturo de fosforiga enzimo havos sekvojn je diversaj niveloj de la ĉelo, rezultigante, interalie, ŝanĝitan oftecon aŭ intensecon de signaloj al la nukleo rilate la esprimiĝon de diversaj genoj. La koncernaj enzimoj grandskale konservis sian strukturon tra la evoluado de la specioj, pro kio eblas studi kaj karakterizi ilin en simplaj organismoj. Tial, se oni sukcesas identigi onkogenon kaj dedukti la strukturon de la kodata fosforigila proteino, estas tiam facile konstati pri kia speco de fosforigilo temas. Onkogenaj fosforigiloj tre ofte portas mutacion, kiu difektas regionon de la enzimo, al kiu

kutime ligiĝas aliaj molekuloj por ĉesigi ĝian agon ĝustatempe. Sekve, la enzimo senĉese kaj senbride aktivigas aliajn proteinojn. La fosforigiloj grandparte troviĝas sur la interna flanko de membranoj kaj kutime reagis al signaloj sendataj de la eksteraj riceviloj tra la membrano, sed ankoraŭ oni malmulte scias pri kiuj proteinoj estas celataj de diversaj fosforigiloj.

Signaloperiloj estas substancoj, kiuj peras la signalojn ekestantajn ĉe la membrano tra la citoplasmo al la nukleo. Kvankam ankoraŭ ni malmulte scias pri tiu parto de la komunika reto de la ĉelo, ni scias, ke unu tia perilo estas la proteino p21 kodata de geno el la t.n. ras familio. ras onkogenoj tre gravas pro la fakto, ke ili ofte esprimiĝas en kelkaj homaj kancerroj (Fig. 7).

Oni unue trovis ras-genojn post trapasigo en ratoj de musaj leŭkemio-virusoj, kio rezultigis la eltrovon de tre kancerigaj virusoj, kies transforma kapablo ligiĝis al la akiro de ras genoj el la gastigantaj ĉeloj. ras genoj troviĝas interalie ĉe mamuloj, gistoj, Drosophila muŝoj kaj moluskoj. La ras-kodataj proteinoj interagis kun guanozino-nukleozidoj en la citoplasmo, kiuj peras aktivigajn signalojn al la nukleo. Mutacio rilate la identon de nur unu aminoacidon ĉe certaj ŝlosilaj lokoj en la ras-kodata proteino havas la rezulton, ke la proteino restas en daŭra ligo kun la aktiva formo de la nukleozido, anstataŭ hidrolizi, efektive malkonstrui, ĝin al la neaktiva formo (Fig. 8). La sekvo estas superflua stimulado, kiu efikas transforme.

Kvankam oni scias kie agas p21, ankoraŭ ne haveblas klarigoj pri la postaj meĥanismoj, kiuj igas la ĉelon kanceriĝi. Tial la enigmo "X" en la ilustrita skemo, kiu komparas la agon de normala kaj difekta p21 (Fig. 8).

Se oni enigmas ras onkogenojn en normalajn kulturitajn ĉelojn, la ĉeloj transformiĝas nur se ili estas malmultnombraj. En pli densa ĉelaro tio ne okazas, kio sugestas la ekziston de faktoroj, kiuj ĝis iu grado kapablas protekti la ĉelon kontraŭ misa agado de ras. Oni opinias, ke por malhelpi tiun protekton necesas la aldona influo de nuklea onkogeno.

Trans-skribaj faktoroj kodataj de nukleaj onkogenoj formas la lastan ĉeneron en la signala vojo el la ekstero al la nukleo. La produktado de ĉiu proteino dependas de la transskribo de DNA al t.n. mesaĝista RNA, kiu elmigras el la nukleo al la ribosomoj en la citoplasmo (Fig. 9). Tie, proteinoj estas konstruataj laŭ la informoj en la mesaĝista RNA. La termino "esprimiĝo" de geno, fakte aludas ĝian transskribon al mesaĝista RNA.

La geno *c-myc* rolas en ĉiu etapo de tiu procezo. Ĝi esprimiĝas provizore en ĉiu dividiĝanta mamula ĉelo, dum imuna stimulado de limfocitoj, kaj dum la riparo de vundoj. Uzante spegulan ĉenon de nukleotidoj, sciencistoj sukcesis neŭtraligi la mesaĝistan RNA de tiu geno, kaj tiel malhelpis la kutiman dividiĝon de imune stimulataj limfocitoj.

Retrovirusoj foje "kaptas" la *c-myc* genon, farante el ĝi la *v-myc* onkogenon, kiu kune kun aliaj virusaj genoj intensive esprimiĝas en iuj tumoroj. Se oni enigmas la *c-myc* genon en kulturitan ĉelon, la ĉelo fariĝas malpli dependa de la influo de kreskigaj faktoroj. Se oni enigmas ĝin kune kun la ras geno, la kombino igas la ĉelon fariĝi eĉ pli tumoreca. Same, se transgena muso portanta la *c-myc* genon pariĝas kun transgena muso portanta la ras genon, la idoj eĉ pli probable ol la gepatroj suferos pro tumoroj. Tial evidentiĝas la interago de diversaj tipoj de onkogenoj, kaj pruviĝas denove la mult-etapa teorio de kanceriĝo.

La roloj de malonkogenoj estas eĉ malpli komprenataj ol tiuj de la pli longe konataj onkogenoj. Por ekzempligi malonkogenon, valoras pritrakti la proteionon p53, pri kiu la scienca revuo "Nature" en junio anoncis novajn sciojn sub la titolo "p53 - gardanto de la genaro". Unue, pro izoligo de mutacioj de p53 el diversaj tumoroj, oni kredis ĝin onkogeno. Tamen, poste evidentiĝis, ke la mutacioj estas difekta kaj nefunkciaj, kaj ke p53 estas malonkogeno, kies malaktivigo estas preskaŭ universala paŝo en la disvolviĝo de homaj kancerroj.

p53 fariĝas neaktiva ne nur pro mutacio en la geno, kiu kodas ĝin, sed ankaŭ se ĝi ligiĝas kun proteinoj kodataj de kelkaj tumorigaj DNA-virusoj. En ambaŭ kazoj, la rezulto povas esti la transformiĝo de la ĉelo. Simila interago povas okazi kun

proteino kodata de normala homa geno, kiu kutime ne troviĝas sufiĉe grandkvante por tute malaktivigi p53. Tamen, se la geno de tiu proteino multobliĝas, kiel okazas ekzemple en 17/47 tipoj de homa sarkomo, tiam la rezultanta troa kvanto de la proteino povas malaktivigi la tutan kvanton de p53 en la ĉelo.

Jen, do, tri meĥanismoj, kiuj gvidas al la sama rezulto: efiko de virusa onkogeno, multobliĝo de ĉela geno, mutacio de la p53 geno.

Kial tiom gravas p53? Efektive, ĝi kontrolas la staton de la DNA. Se okazas difekto tie, la kvanto de p53 en la ĉelo plialtiĝas kaj malhelpas la dividiĝon de la ĉelo. Fakte, la ĉelo devas halti en la t.n. fazo G1 de la divida ciklo dum iom da tempo, kaj tio lasas eblecon por riparado. Se la provo ripari la DNA malsukcesas, oni kredas, sen ankoraŭ povi klarigi kiel, ke p53 kapablas instigi la ĉelon al apoptozo (faka termino por la sinmortigo de ĉelo). Se p53 ne aktivigas, tiam la ĉelo pli rapide kolektas aron da mutacioj, relokiĝoj de kromosomeroj, kaj aliaj diverskialaj genetikaj difektoj. Tio rezultigas rapidan selektadon de malignaj klonoj, kiuj subpremas la normalajn ĉelojn en la histo.

La fakto, ke p53 agas malhelpante la ĉelon pasi tra la divida ciklo, estas la kialo, pro kiu DNA-virusoj celas malaktivigi ĝin. Al ili necesas reprodukti propran DNA en la nukleo, kaj por fari tion, la ĉelo devas eniri la fazon S, kiu sekvas la fazon G1. Tamen, la enigo de virusa DNA en la ĉelan genaron devus stimuli p53. Tial, la virusoj devas certigi, per la ago de aparta kunliga proteino, ke p53 ne agos kontraŭ la ĉeesto de la virusa DNA.

La scioj pri p53 eventuale havos terapian signifon. Oni uzas radiadon kaj ĥemioterapion kontraŭ kancerroj, surbaze de la fakto, ke tiuj rimedoj detruas dividiĝantajn ĉelojn, kaj ke tumoraj ĉeloj dividiĝas pli rapide ol normalaj ĉeloj en la sama histo. Jam oni proponas trovi netoksan substancon, kiu stimulus la grandkvantan produktadon de p53 en normalaj ĉeloj, kaj tiel malhelpus ilian dividiĝon dum ioma tempo. Dume, eblus uzi konvenciajn rimedojn por ataki la tumorajn ĉelojn, en kiuj p53 ne funkcias. Rezulte, oni povus mortigi la tumorajn ĉelojn sen

malbonefiki kontraŭ normalaj ĉeloj, kaj tiel eviti la drastajn sekvojn, kiuj nun akompanas tiajn terapiojn.

Novaj vojoj

Tiu ekzemplo pri nova terapia ebleco montras, ke esploroj pri onkogenoj kaj malonkogenoj povas havi pli larĝajn sekvojn ol simple kontentigi la scivolemon de sciencistoj. Tamen, eĉ se ni konsideras sole la sciencon, tiuj scioj helpas al kompreno pri la regulado de normala kreskado kaj disvolviĝo de la organismo, kaj tial ili revoluciigas niajn bazajn sciojn pri la biologio.

En la kampo de medicino, la ebleco kontroli la aperon de diversaj onkogenaj produktoj en tumoroj kaj la ebleco identigi regionojn de multobligitaj genoj sur la kromosomoj eventuale helpos ĉe diagnozo kaj ĉe determinado de la grado de maligneco. Se vi memoras, ke plej ofte por ke ekestu kancero, necesas la esprimiĝo de pli ol unu onkogeno, kaj ankaŭ la difektiĝo de iu malonkogeno, vi komprenos, ke esprimiĝo de nur unu onkogeno en manko de aliaj signoj povas indiki pli grandan probablecon de estontaj tumoroj en tiu ankoraŭ sana individuo. Oni povas averti tiujn homojn, ke pli ol aliaj ili devas zorgi, ke ili ne fumu, ke ili nutru sin per taŭga dieto, kaj diversrilate, ke ili evitu kiom eble plej ĉiun eventuale kancerigan stimulon.

Tamen, havi tiun scion povas esti problemojn - ĉu oni rajtas maltrankviligi homojn pri ebleco, kiu povas neniam realiĝi? Cetere, la eltrovo de ĉiam pli simplaj kaj malpli kostaj manieroj por kontroli onkogenojn povus ebligi al asekuraj kompanioj rifuzi asekuron al pli ol kutime minacataj homoj, kaj labordonantoj eventuale decidus ne dungii homojn, kiuj pli probable serioze malsaniĝos en la estonto.

Samtempe, la novaj esploroj montras eblecojn pri novaj terapioj. Ekzemple, oni povus uzi antikorpajn por neŭtraligi la misan agon de onkogenaj proteinoj, aŭ oni povus per artefaritaj proteinoj anstataŭigi difektajn aŭ mankantajn faktorojn. La unua tia provo estis anoncita en majo kaj nun okazas en Usono. Oni provas kuraci virinojn per la uzo de antikorpaj kontraŭ proteino kodata de la *Her-2/neu* onkogeno, kies esprimiĝo faras kancerrojn

de la mamoj kaj ovarioj pli malignaj. Cetere, oni jam faras la unuajn paŝojn al genetika ĥirurgio, kun la celo sukcese enmeti funkciantajn ŝirmajn genojn aŭ forigi difektajn genojn el tumoraj ĉeloj. La kampo estas tre nova, tre vasta, kaj tre ekscita, kaj multe sendube okazos tiurilate en venontaj jaroj.

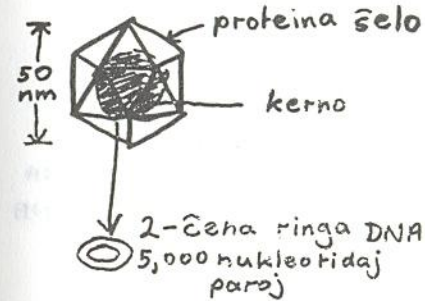
1. Kelkaj ekzemploj de kaŭzoj de kancerroj

ĥemiaĵoj	-	poluado fumo industriaĵoj industriaĵ - ekz. ŝtof-farboj substancoj por fari plastojn agrikulturaĵoj
manĝaĵoj	-	aldonaĵoj pesticidoj naturaĵoj - ekz. toksinoj sur ŝimaĵoj nuksoj/grenoj/legomoj bruligita (rostita) viando
radiado	-	nuklea sunluma
virusoj	-	leŭkemiaj virusoj herpesvirusoj sarkomvirusoj
heredo	-	difektaj riparmeĥanismoj

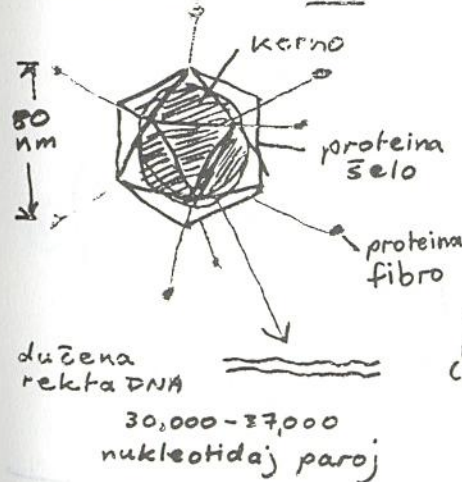
KANCERIGŬ ESTAS MULT-ETAPA PROCEZO

2. TUMORIGAJ VIRUSOJ

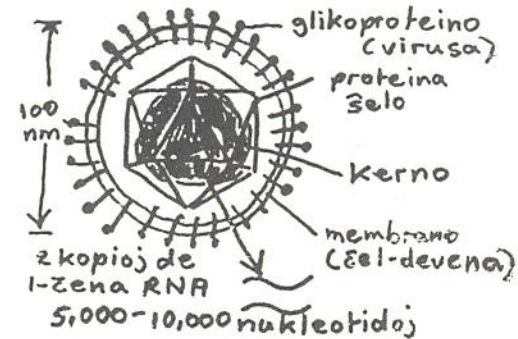
PAPOVAVIRUSO - DNA



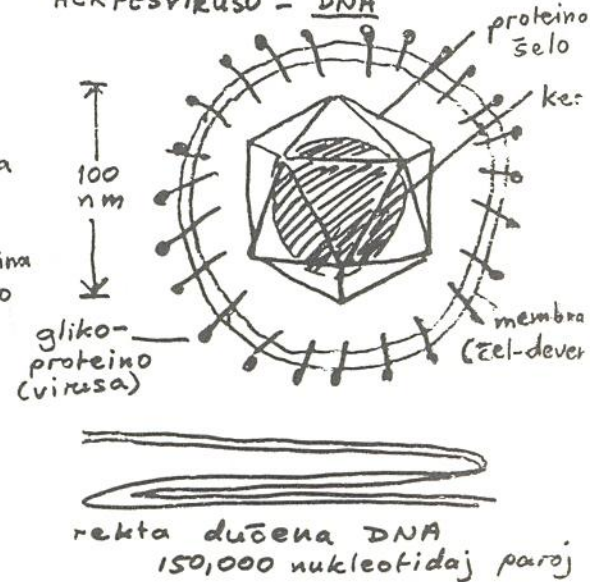
ADENOVIRUSO - DNA



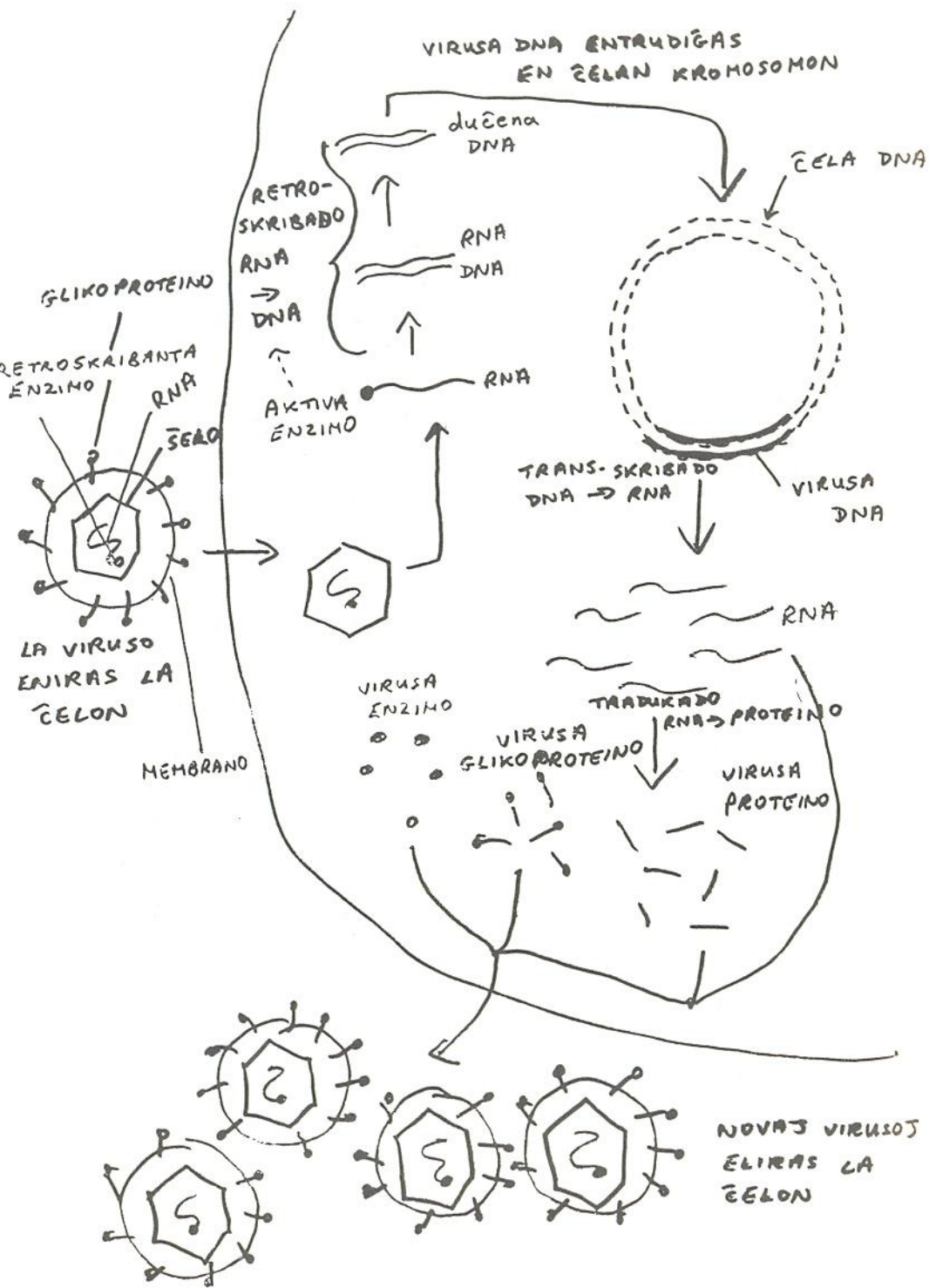
RETROVIRUSO - RNA



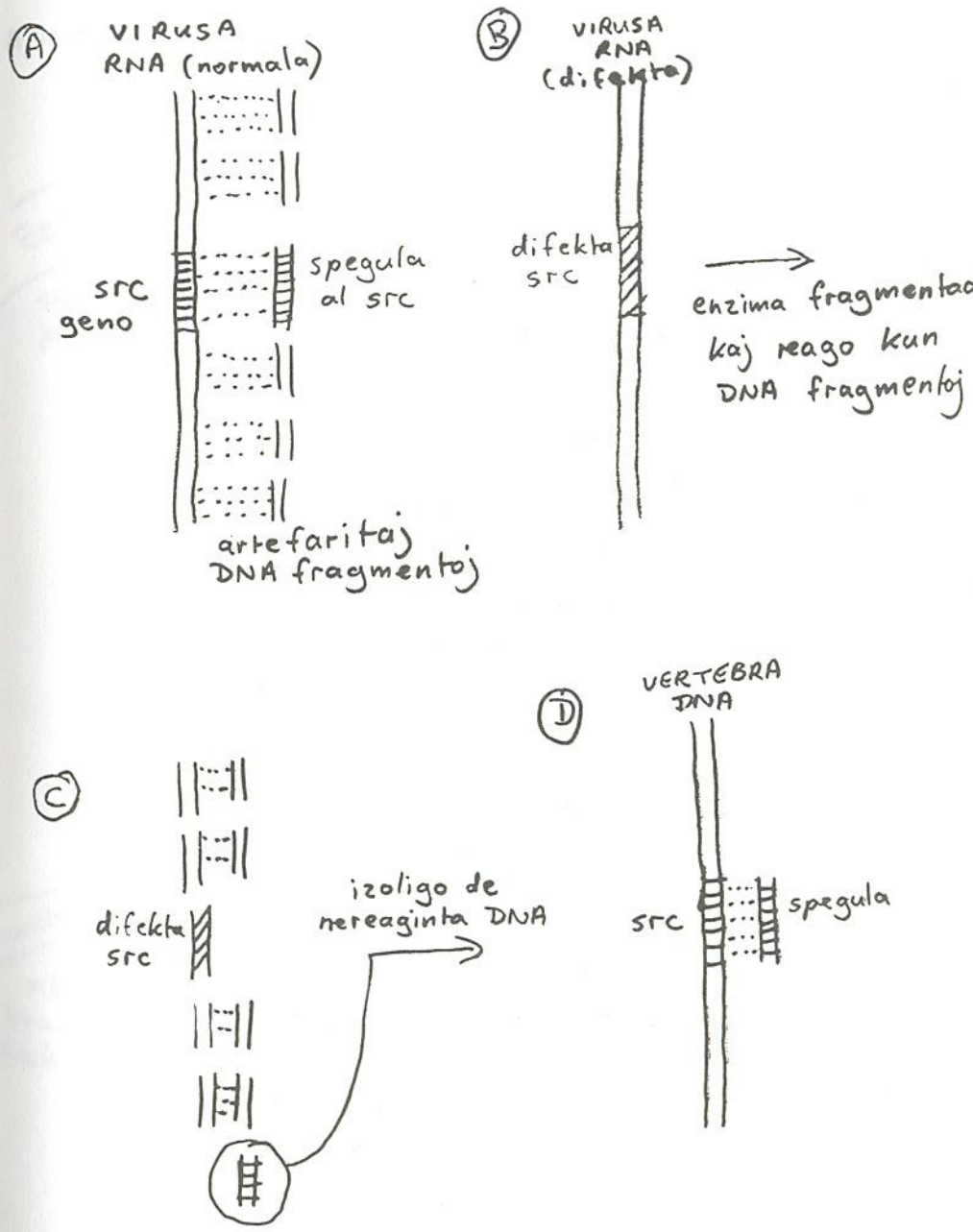
HERPESVIRUSO - DNA



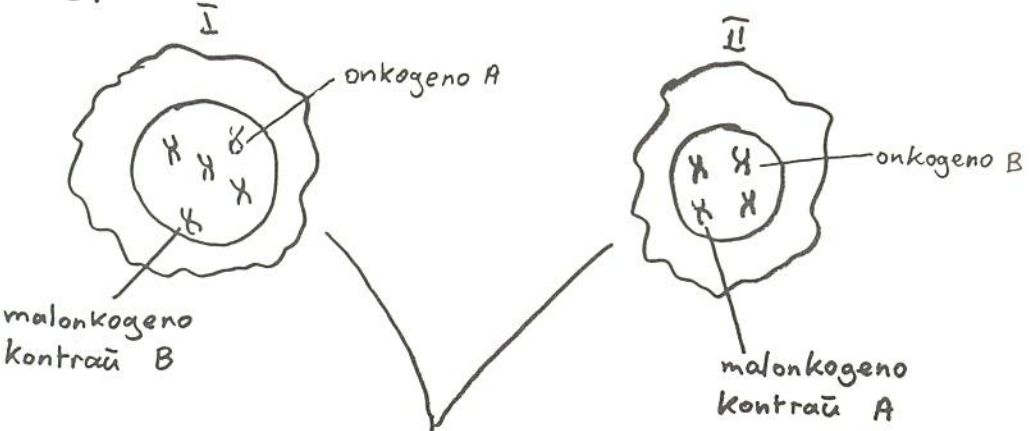
3 LA REPRODUKTADO DE RETROVIRUSOJ



4. ONKOGENOJ POVAS ESTI ĈEL-DEVENAJ

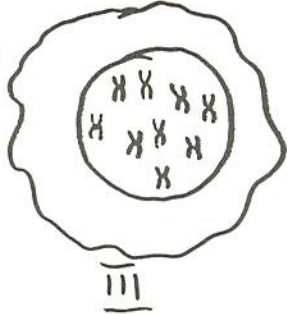


5.



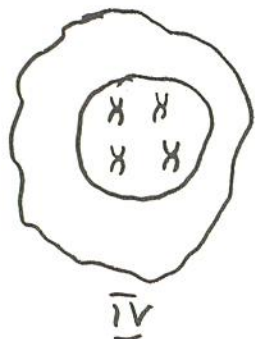
hibridigo per la ago de polietilenglicolo

hibrida kun duobligita kromosomaro



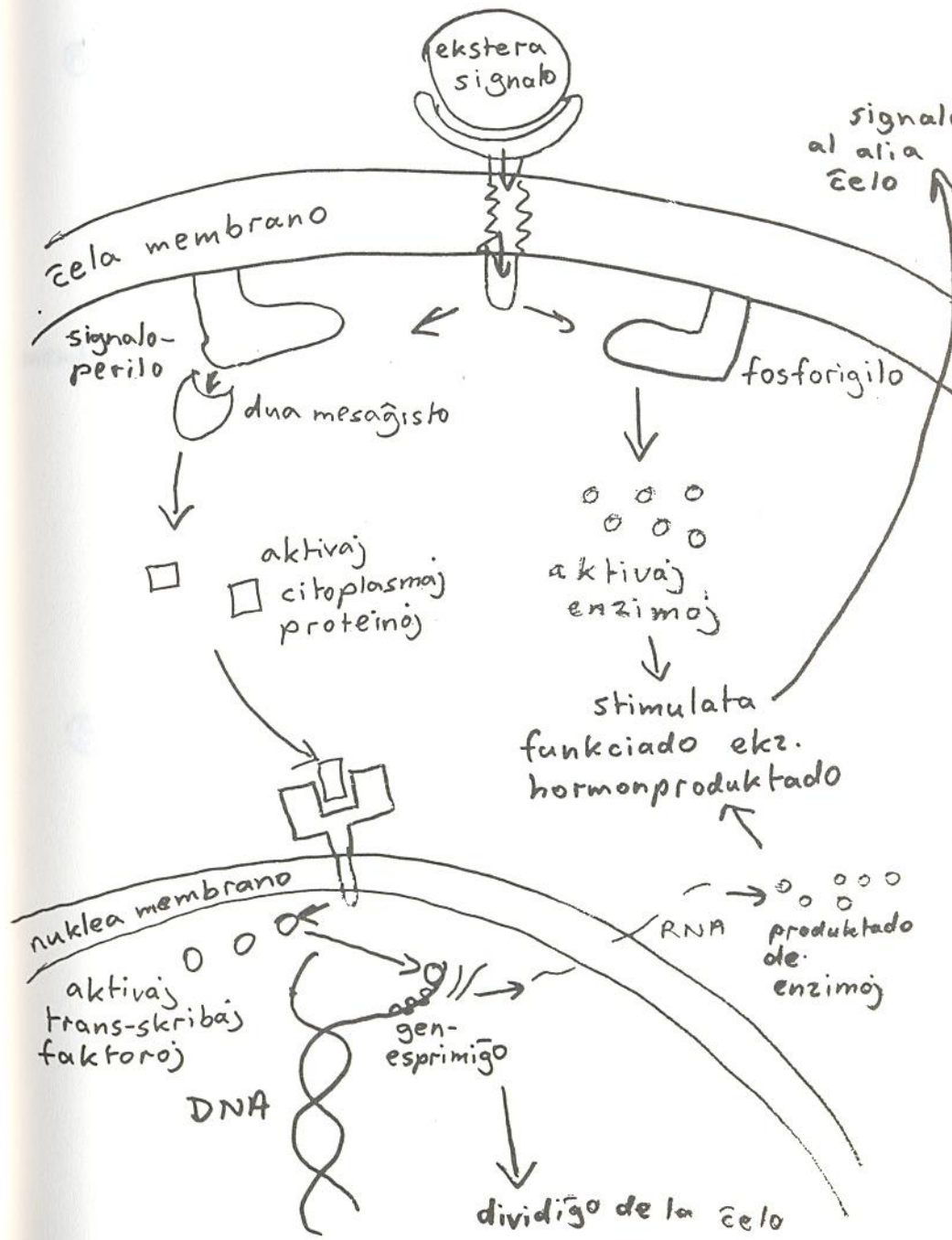
malpli maligna ol I kaj II, ĉar A kaj B estas subpremataj de la malonkogenoj

perdo de kromosomoj



pli maligna ol I kaj II, ĉar A kaj B estas denove aktivaj kaj efikas kune en unu ĉelo

6. ĜENERALA SKEMO PRI KELKAS EVENTUATAJ RILATOJ EN LA ĈELA KOMUNIKACIO

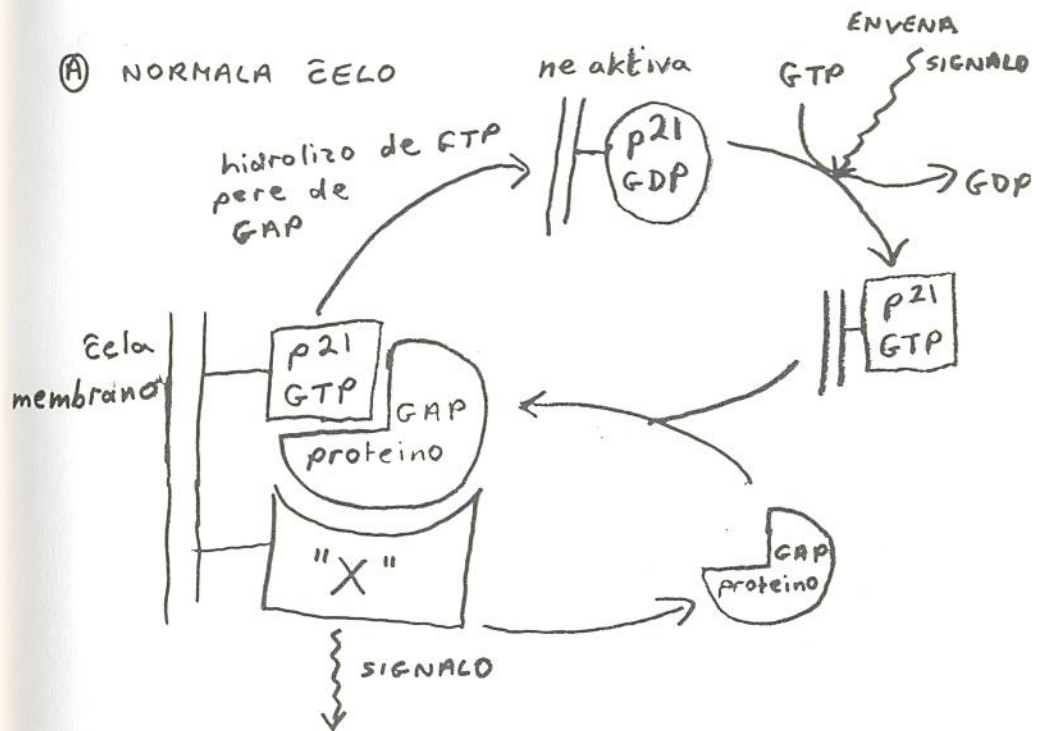


7. Ofteco de mutacioj de ras-genoj en homaj kancerroj

Tumoro	Ofteco (%)	Geno
Polma (adenocaecino)	30	Ki-ras
Intesta (adenocarcino)	50	Ki-ras
Pankreata carcinoma	90	Ki-ras
Spermdukta kancero	40	Ki-ras, N-ras
Melanomo	20	N-ras
Vezika carcinoma	6	Ha-ras
Tiroida carcinoma	50	ĉiuj
Leŭkemioj	5-30	N-ras

8. LA ROLO DE p21

(A) NORMALA ĈELO

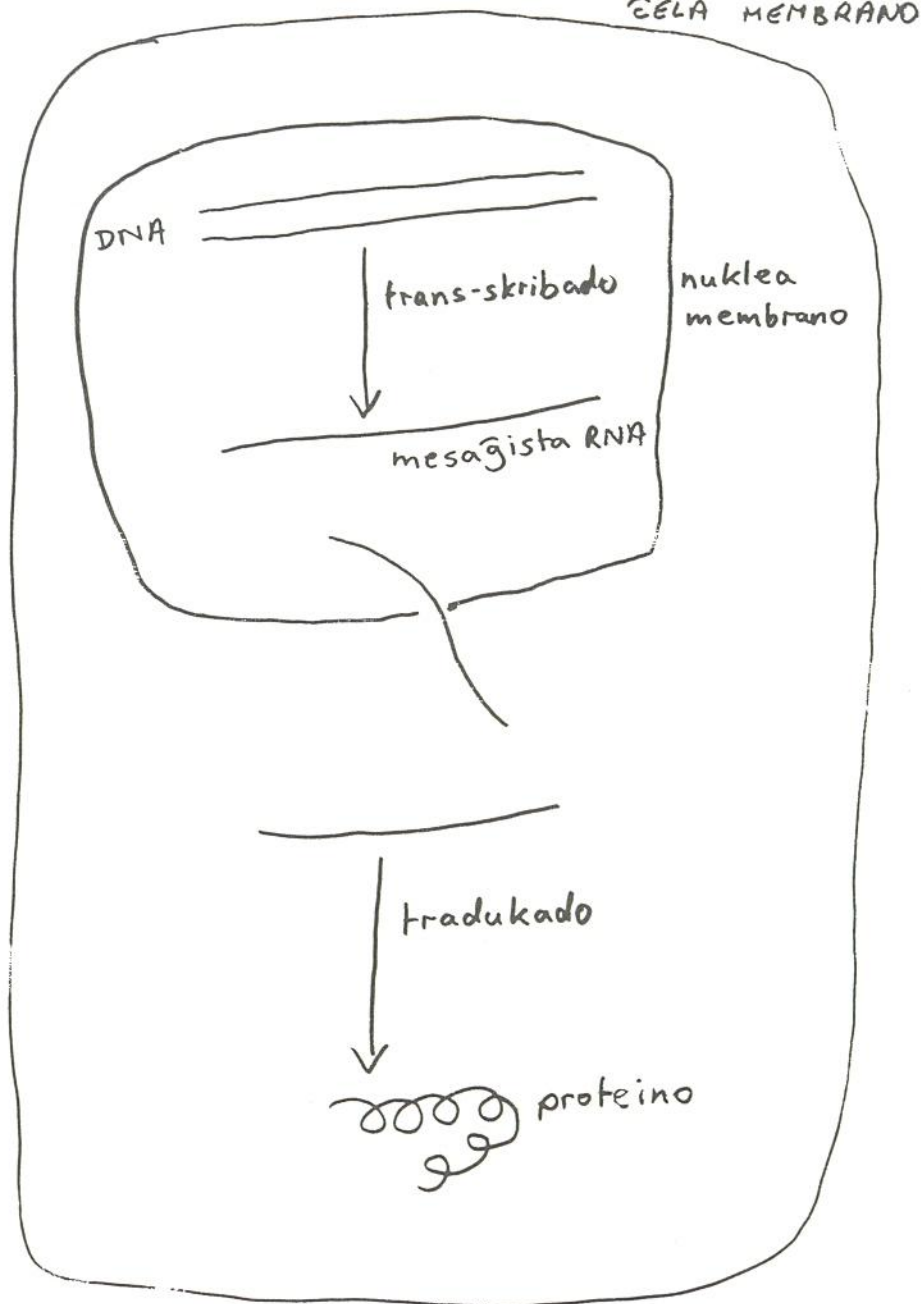


(B) TRANSFORMITA ĈELO KUN RAS-MUTACIO



9. PROTEINFARADO

ĈELA MEMBRANO



Scienca Revuo vol.49 (1992)(2)-161

RECENZO:

Hans-Jürgen Seemann:

"Copy - Auf dem Weg in die Reprö-Kultur"

Beltz Verlag, Weinheim (D) und Basel (CH), 1992

ISBN 3-407-85103-0 (36.-DEM)

"KOPIECO - SURVOJE en la REPRÖ-KULTURON"

En nia aktuala teknika mondo gravas tiel la fakto de la kopiado (en plej vasta senco), ke estas interese prezenti pri tiu fenomeno libron, kiu ĵus aperis.

La temo superfica estas la evoluo de la teknikaj reproduktiloj, kiuj komencis per la skribo k hodiaŭ kulminas en la komputado. Sed la imanenta demando estas tiu pri originalo k kopio, finfine do la konsekvencoj de kopiadaj procesoj rilate al la sociaj strukturoj. Tiun problemon *Jean Baudrillard* (Ĵan Bodrijar), unu de la francaj "postmodernaj" filozofoj koncizis jene: "La reproduktado estas esence diabla" (en *L'Echange symbolique et la mort*", 1976).

La hodiaŭ stato de la asocio - en la libro nomita "Reprö-asocio" - estas reprezentata per ĉela globa sistemo, kiu agas senĉese interaktiva. Tiu sistemo baziĝas sur ekonomia, socikultura k teknologia kondiĉoj. Ekonomia fundamento estas prospera kapitalismo, kiu kiel asocia formo (varo-asocio) estas principe malkapebla al ĉesiĝo k pluekzistas per la daŭra avido de la kapitalo al plimultigo.

Socia k kultura fundamento de tn. reprö-asocio estas la "postmoderna" laŭvoleco, teknologia fundamento la integrita megamaŝino, konsistante el permedia informado, senpersoneca produktado k digitala komputado.

En tiu medio la scienco estas organizita reproduktado. En scienco k tekniko nombriĝas reala nur, kio estas reproduktebla; (en ideologio kontraŭe pli validas, kio estas malreproduktebla). Al la deklaro de la sciencoj servas simbola publikeco, por ĝi verkas la medioj; ili konvenas prepari la opinion pri la fareblon k subtenas la teknologian imperativon: fari senkondiĉe tion, kiu estas farebla.