

## Tümörenezisinde c-erbB2 Onkoproteininin Rolü

Sibel Altınok Bayer<sup>\*</sup>, Ahmet Bayer<sup>\*\*</sup>

**ÖZET.** Malign bir tümörü erken teşhis etmek kadar, tümörün klinik seyri, hastanın yaşam süresini, tümörün tedaviye göstereceği cevabı tesbit etmek son yıllarda yapılan çalışmaların hedefi olmuştur. İnsanlarda görülen çeşitli malign tümörlerde onkogenlerin ekspresyon ve overekspresyonlarının tümörün prognozu ile ilişkisi gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler .Onkogen .c-erbB2 .Tümörenezisi.**

### Role of the c-erbB2 Oncoprotein in Tumorigenesis

**SUMMARY.** Determination of the clinical course, prognosis and response to therapy of the malignant tumors are as important as early diagnosis. This concept was the goal of the recent studies. In this studies relation of the prognosis with oncogen expression and overexpression was emphasized, in various malignant tumors.

**Key Words. c-erbB2 Oncoprotein .Tumorigenesis .Oncogen.**

Neoplazi hücre çoğalmasının bir bozukluğu olarak tanımlanabilir<sup>1,2</sup>. Malign neoplazide hücre büyümesinin kontrolü azalır, engellenmez. Malign hücreler çevre dokulara invazyon yaparlar, vücudun diğer kısımlarına yayılırlar<sup>3</sup>. Fiziksel, kimyasal, biyolojik ajanlar kansere sebep olabilir. Ultraviyole ışınları, X ışınları, gamma ışınları mutajenik ve karsinogeniktir. Bu ışınlar DNA'da çeşitli yollarla hasar yaratırlar. Bazı kimyasal maddeler, DNA ve RNA virüsleri karsinojeniktir<sup>2,3</sup>. Polyoma virüs ve SV40 virüsleri viral onkogenin gelişmesinde önemli rol oynamışlardır. Bunlar küçük, yuvarlak beş altı protein kodlayan genomlardır<sup>3</sup>. Bu virüslerle hücrelerin enfekte olması, spesifik viral proteinlerin hücreye bulaşması konak hücrede malign taransformasyona neden olur<sup>3,4</sup>. Karsinojenik ajanların tümü direkt veya indirekt olarak DNA üzerine etki gösterirler<sup>2,3</sup>. Kanser hücrelerinin büyümeye devam etmesi normal anlamda bir diferansiyasyon göstermesi genetik materyalde değişiklikler olduğunu gösterir<sup>5</sup>. Son on yıl içinde onkogenlerin keşfedilmesi malign transformasyon ile birlikte olan biomoleküler anomalilerin anlaşılmasına ışık tutmuştur<sup>6</sup>. Kolorektal kanserler üzerinde yapılan moleküler çalışmalar insan karsinogenozininin moleküler modelinin ortaya konmasında yol göstermiştir. Kolorektal kanserlerin gelişmesinde tanımlanan genel başlıca iki kategoriye ayrılır, onkogenler ve tümör süpresör genler. Son

zamanlarda kolorektal tümörenezisinde rol oynayan üçüncü bir gen sınıfı tanımlanmıştır. Bu genler mutator genler olarak isimlendirilir<sup>7</sup>. RNA virüsleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda; onkogen veya kansere sebep olan geni taşıyan virüs ile hücrelerin enfekte olmasının kansere neden olduğu ortaya konulmuştur<sup>2,5</sup>. Onkogenik virüslerin transformasyon yeteneğinden sorumlu olan bu genler onkogen olarak isimlendirilmiştir<sup>7</sup>. Daha ileri çalışmalarla tümör virüsleri ile taşınan onkogenlerin normal hücreler genler olduğu ortaya çıkmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar ışığında onkogenlerin RNA tümör virüsleri olarak tanımlanması değiştirilmiştir. Virüsler olmadan da; bu ve diğer genlerin değişimleri kanser oluşumu ile sonuçlanabilir<sup>5</sup>. Bu yüzden onkogen tanımı hücrenin fenotipini değiştiren veya ortaya çıkaran herhangi bir gen olarak genişletilmiştir<sup>5,8</sup>. Daha sonraki çalışmalarla normal insan hücrelerinin viral onkogenlere sıralanma bakımından oldukça benzeyen bu genleri içerdiği bulunmuş, bu hücreler genler; proto-onkogenler olarak tanımlanmıştır<sup>2,3,7</sup>. Proto-onkogenlerin çoğu hücrenin vücuttaki sosyal davranışını düzenleyen mekanizmaların komponentlerini kodlarlar<sup>4</sup>. Proto-onkogenler aktive oldukları zaman tümör genezinde rol oynarlar<sup>7</sup>. Proto-onkogenlerin çeşitli mekanizmalarla aktive oldukları bilinmektedir<sup>3-5,7,9,10</sup>. Proto-onkogenler yapı ve expression değiştiren beş mekanizma ile onkogen

<sup>\*</sup> Uzman Dr.; Ali Osman Sönmez Onkoloji Hastanesi  
<sup>\*\*</sup> Uzman Dr.; Y. I. H. Patoloji Laboratuvarı



haline dönerler<sup>3,10</sup>. a)- Destekleyici ekleme b)- İlaivenin artışı c)- Kromozomal translokasyonlar d)- Hücrede gen kopya sayısının artması e)- Tek nokta mutasyonu.

Onkogenler büyüme kontrolünde rol oynayan intrasellüler mekanizmada anahtar rol oynarlar<sup>3</sup>. Proto-onkogenlerin proteinleri şifrelediği bilinmektedir. Fonksiyonlarına göre bu proteinler dört temel gruba ayrılır. Bu gruplar; büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörleri, stoplazmik sinyal taşıyıcı moleküller ve nükleer transkripsiyon faktörleridir<sup>7</sup>. Onkogenlerin ürünü olan proteinler polipeptid yapılı büyüme faktörlerinin etkisini taklit ederler, büyüme faktörlerinin reseptörlerine bağlanırlar<sup>3</sup>. Büyüme faktörleri polipeptid yapılıdır. Hücre membranındaki spesifik reseptörleri ile etkileşir, hedef hücrenin proliferasyonuna ve diferansiyasyonunun ilerlemesine neden olurlar<sup>2,10-12</sup>. Büyüme faktörleri hormonlardan farklıdır<sup>2,11</sup>. Endokrin, parakrin, otokrin olarak üç yolla etkili olurlar. Neoplastik hücrelerden üretilen büyüme faktörleri potensiyel olarak tüm üç etkiyi gösterebilirler. Büyüme faktörleri G0 (istirahat fazı) fazındaki hücrelerin proliferasyon siklusüne girmesine yol açar. Polipeptid büyüme faktörleri mitojenik etkilidir. Mitojenik cevap iki kısımdan oluşur. İstirahatteki hücreler ilk olarak güç faktörlerinin etkisi altında DNA sentezi işlemeye başlar<sup>12</sup>. EGF asparagin NH2-terminali ve arginin C00H-terminali olan 6-kD, 53 aminoasid içeren tek zincirli polipeptid yapısındadır<sup>11,16</sup>. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) olarak bilenen spesifik hücre yüzey reseptörleri ile etkileşir. DNA sentezi için intrasellüler sinyal doğurur, hücre bölünmesine neden olur<sup>14,15</sup>. EGFR molekülü üç alandan oluşur. a)- Eksternal kısım EGF'ün bağlandığı yerdir. b)- Transmembran kısım c)- Internal kısım tirozin kinaz aktivitesine sahiptir<sup>14</sup>.

EGFR 175000 daltonluk glikoprotein, tirozin kinazdır. EGF veya TGF alfanın reseptörün ekstrasellüler kısmına bağlanması ile enzimatik aktivite başlar<sup>13</sup>. EGFR v-erbB onkogenine sıralanma bakımından yüksek derecede homologluk gösterir. V-erbB tirozin kinaz aktivitesine sahip EGFR'ünün kısalmış formunu şifreler<sup>3,10,13,16,17</sup>. V-erbB2 ile şifrelenen EGFR'ünün anormal formu; bulunduğu hücrede oturan reseptör uyarılırken devamlı aktif olabilir<sup>3</sup>. C-erbB1 onkogeninin protein ürünü EGFR olarak bilinir. C-erbB2 olarak isimlendirilen onkogenin EGFR'nü kodlayan c-erbB1 onkogeni ile homolog olduğu bildirilmiştir<sup>18,19</sup>. C-erbB2 geni insan genomunda v-erbB ile "cross-hybridization" yapılarak gösterilmiştir. C-DNA klonlarının nükleotid sıralanma analizleri c-erbB2 geninin, EGFR'üne benzeyen 1255 aminoasidlik, 185 kilodaltonluk tirozin kinaz aktivitesinde transmembran protein kodlandığını ortaya koymuştur<sup>18,20-23,26-28</sup>. C-erbB2 onkogeninin ürünü olan bu protein P185 olarak bilinir, bu protein EGFR'üne homologdur fakat identik değildir<sup>14,29</sup>. P185 proteini peptid büyüme faktörlerinin reseptörleri gibi fonksiyon görür<sup>30</sup>. Büyüme faktörleri

içinde EGFR'ünün çalışma düzeni detaylı olarak bilinmektedir<sup>2</sup>. Aşağıdaki aşamalarla özetlenebilir.

1-EGF veya TGF-alfanın reseptöre bağlanması tirozin spesifik kinaz aktivitesine sebep olur. Karboksil ucu çevresinde 1173 tyr artışının otofosforilasyonu meydana gelir. Aktive EGFR bazılarının intrasellüler haberci maddeler olduğu düşünülen, try substratını fosforiller. Böylece diğer mitogenler (PDGF, FGF gibi) ve tirozin kinaz grubu onkogenler (src, ras, erbB, neu, trk) tetiklenir.

2-EGFR ile fosforillenen maddelerden biri de Ha-ras onkogenidir. Bu protein membran iletiminde anlamlı rol oynar. Ha-ras onkogeni G-proteinleri olarak bilinen GTPaz ailesine mensuptur. G proteini fosfolipaz C'ı stimüle eder. PDGF ve FGF'nin fosfolipaz C ile aktive olduğu bilinmektedir.

3-Fosfolipaz C iki hücrenel haberci maddelerin üretimini kontrol eder. Bunlar (DAG) diaçil gliserol ve inozitol trifosfattır. İnozitol trifosfat endoplazmik retikulumdan salgılanan stoplazmik Ca<sup>2+</sup> iyonlarının artışına neden olur.

4-DAG, Ca<sup>2+</sup> ile birlikte protein kinaz C'yi aktive eder. DAG invitro ve invivo olarak tümörleri ilerletici olarak bilinen "phorbol ester"lerine yapısal olarak benzerlik gösterir. Protein kinaz C için ana madde EGFR'dür. EGFR'ü 654 "threonin residue" de fosforillenir.

5-Thr 654'de EGFR'inin fosforilasyonu EGF ve TGF-alfa için afinitesini sırayla azaltır. Bu negatif düzenleyici olay kinaz C'nin aktivasyonu yoluyla PDGFR veya FGFR'ün aktive olması ile de meydana gelir.

6-Henüz bilinmeyen mekanizmalarla Thr 654'ün fosforilasyonu hücre membranında EGFR'ünün birikimine neden olur. Diğer reseptörlerde de görülen bu olay "down regulation" olarak bilinir<sup>2</sup>.

Dr. Sibel ALTINOK BAYER  
Ali Osman Sönmez Onkoloji  
Hastanesi Patoloji Laboratuvarı  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. Chandrosoma P, Taylor CR. Concise Pathology. Appleton & Lange, London Sydney Toronto Nex Delhi Tokyo Singapore Rio de Janeiro Nex Jersey. 1991, pp 280-94.
2. McGee JO'D, Isaacson PG, Wright NA. Oxford Textbook of Pathology. Oxford University Press, New York Tokyo. 1992. Vol I pp 671-79.
3. Murray RK, Granner DK, mayes PA, Rodwell VR. Harper's Biochemistry. 22nd Ed. Appleton & Lange, London Sydney Toronto Nex Delhi Tokyo Singapore Rio de Janeiro New Jersey. 1990, pp 650-63.
4. Alberts B, Bray D, Lexis J, raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the Cell. 3 rd. Edition. Gardland publishing Inc, new York London. 1994, pp 1273-91.
5. Calabresi P, Schein PS. Medical Oncology. 2nd Ed. McGraw-Hill, new York St Louis San Francisco Aucland Bogotaü Caracas Lisbon London New Delhi Paris San Juan Singapore Sydney Tokyo Toronto. 1993, pp 23-31



6. Berchuck A, rodriguez G, Kinney RB, Soper JT, Dodge RK, Bast RC. Overexpression of Her -2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 164: 15-21, 1991.
7. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the female Genital Tract. 4th Edition. Springer-Verlag, New York Berlin Heidelberg London Paris Tokyo Hong Kong Barcelona Budapest. 1994, pp 441-55, 705-25, 1183-95.
8. Stevens A, Lowe J. Pathology. 1st Edition. Mosby. London Baltimore Bogota Boston Buenos Aires Caracas Chicago Naples New York Philadelphia St Louis Sydney Tokyo Toronto Wiesbaden. 1995, pp 46-51.
9. Yokoto J, Tsunetsugu-Yokoto Y, Battifora H, Fevre CL, Cline MJ. Alteration of myc, myb, and ras Ha proto-oncogenes in cancers are frequent and show clinical correlation. *Science* 231: 261-65, 1986.
10. Lewin B. Genes V. 1st Edition. Oxford University Press, Oxford New York Tokyo. 1994, pp 1208-29.
11. Goustin AS, Leof EB, Shipley GD. Growth factors and cancer. *Cancer Research* 46: 1015-28, 1986.
12. Aaronson SA. Growth factors and cancer. *Science* 254: 1146-53, 1991.
13. Downward J, yarden Y, Mayes E, Scrace G, et all. Close similarity of EGFR and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 307: 521-37, 1984.
14. Ito K, Sasano H, Ozawa N, Sato S, Silverberg SG, Yajima A. Immunolocalization of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 oncogene product in human ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 4: 25357, 1992.
15. Miyazawa K. Role of EGF in obstetrics and gynecology. *Obstetrics & Gynecology* 79: 1032-39, 1992.
16. Bishop JM. The Molecular genetics of cancer. *Science* 235: 305-10, 1987.
17. Stoschek CM, King LE. Role of EGF in carcinogenesis. *Cancer Research* 46: 1030-37, 1986.
18. Hudziak RM, lewis GD, Shalaby MR, Eessalu TE. Amplified expression of the Her 2/erb B2 oncogene induces resistance to tumor necrosis factor alfa in NIH 3T3 cells. *Roc Natl Acad Sci*. 85: 5102-06, 1988.
19. Zajchowski D, Band V, pauzie N, tager A, Stampfer M, Sager R. Expression of growth factors and in oncogenes in normal and tumor derived human mammary epithelial cells. *Cancer Research*. 48: 7041-47, 1988.
20. Ishii S, Imamoto F, Yamanashi Y, toyoshima K, Yamamoto T. Characterization of the fromoter region of the human c-erbB2 protooncogene. *Proc natl acad Sci*. 84: 4374-78, 1987.
21. Yamamoto T, Ikawa s, Akiyama T, Toyoshima K. Similarity of protein encoded by the human c-erbB2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature*. 319: 230-4, 1986.
22. Suda Y, Aizawa S, Furuta t, et all. Induction of variety of tumors by c-erbB2 and clonal nature of lymphomas even with the mutated gene (Val659-->Glu 659). *EMBO J*. 9: 181-90, 1990.
23. Holmes WH; Sliwkowski MX, Akita RW. Identification of heregulin, a spesific activator of p 185 erbB2. *Science*. 249: 1552-55, 1990.
24. Lehtola L, Lehtola L, sistonen L, Alitalo K. A chimeirc EGF-R-neu proto-oncogene allows EGF to regulate neu tyrosine kinase and cell transformation. *The EMBO Journal*. 8: 159-66, 1989.
25. Maguire HC, Greene MI. The neu (c-erbB2) oncogene. *Seminars in Oncology*. 16: 148-55, 1989.
26. Coussens L, Yang-Feng TL, Liao Y, et all. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chorosomal location with neu oncogene. *Science*. 230: 1132-39, 1985.
27. Di Fiore PP, pierce JH, Kraus MH, Segatto O, King CR, Aaronson SA. ErbB2 is a potent oncogene when overexpressed in NIH/3T3 cells. *Science*. 237: 178-82, 1987.
28. Natali PG, nicotra MR, bigotti A, Venturo I, Slamon DJ, Fendly BM, Ullrich A. Eşpression of the p 185 encoded by HER2 oncogene in normal and transformet human tissues. *Int J Cancer*. 45: 457-61, 1990.
29. Lupu R, Colomer R, Zugmaier G, Sarup J, Shepard M, Slamon D, Lippman ME. Direct interaction of a ligand for the erbB2 oncogene product with the EGF receptor and P185erb B2. *Science*. 249: 1552-55, 1990.
30. Yarden Y. Agonistic antibodies stimulate the kinase encoded by the neu proto-oncogene in living cells but the oncogenic mutant is constitutively active. *Proc Natl Acad Sci*. 87: 2569-73, 1990.