

RANLJIVOST TUMORSKE CELICE

Janez Škrk

UVOD

Izraz rak pomeni več kot sto oblik malignih bolezni. Skoraj v vsakem tkivu telesa lahko nastane maligni tumor, v nekaterih tkivih celo več vrst. Vsak rak je edinstven pojav vendar so si osnovni procesi, ki omogočajo tako različno pojavnost, zelo podobni. Trideset trilionov celic normalnega zdravega organizma živi v zapletenem medsebojnem sožitju, ko si medsebojno nadzorujejo proliferacijo. V resnici se normalne celice delijo samo z dovoljenjem drugih celic v njihovi bližini. Ta medsebojni nadzor zagotavlja, da vsako tkivo obdrži svoje področje, velikost in strukturo v taki meri, kot to potrebuje celotni organizem. Tkivno homeostazo lahko torej opišemo kot ravnovesje med celično proliferacijo na eni strani in celično smrtjo in diferenciacijo na drugi strani.

Rakave celice pa nasprotno temu prekršijo ta pravila, postanejo »gluhe« na običajne kontrole procesa proliferacije in sledijo svojim lastnim »internim« programom reprodukcije. Njihova nadaljnja lastnost je, da potujejo iz primarnega mesta, napadajo sosednja tkiva in tvorijo zasevke na oddaljenih mestih v organizmu. Tumor, ki je sestavljen iz takih malignih celic, postane bolj in bolj napadalen in končno, ko poškoduje tkiva in organe, potrebne za preživljanje celotnega organizma, tudi smrtlen (slika 1).

V zadnjih dvajsetih letih so raziskovalci odkrili serijo osnovnih principov, ki vodijo v razvoj raka. Danes vemo, da celica v tumorju izvira iz skupne primarne celice, ki je v neki časovni točki, običajno pred kakimi desetimi leti, ko tumor še ni bil opazljiv in opazen, začela svoj program nepravilne reprodukcije.

Samo 40 let je minilo, ko sta Watson in Crick razjasnila strukturo dvojne vijačnice DNK, kar je sprožilo nesluten razvoj molekularne biologije, rekombinantne DNK tehnologije in molekularne onkologije. Identifikacija retrovirusnih genov, kot povzročiteljev nastanka raka (n.pr. v-src pri kokoši), se je začela pred dvajsetimi leti. Nadalje, prvi aktiviran gen ali onkogen (ras) raka pri človeku so klonirali v številnih laboratorijih v letih 1980-1982. Od takrat dalje je naše poznavanje molekularnih sprememb, ki povzročajo, da se celice maligno transformirajo, kar pomeni, da postanejo manj diferencirane, posedujejo kromosomsko nestabilnost, se širijo po organizmu in tvorijo zasevke, napredovalo z nesluteno hitrostjo.

Z skrbnim opazovanjem kariotipa pri človeku je bil retinoblastomski gen RB prvi opazen kot supresorski gen, ki so ga klonirali v letih 1986-1987. Nadalje, p53 gen je bil v začetku identificiran kot jedrni protein, pozneje pa se je izkazalo, da deluje kot tumorski supresorski gen. Danes ni več dvoma, da je rak genetska bolezen. Prvenstveno gre za nepravilnosti genetske sestave somatskih celic, čeprav tudi podedovane spremembe genoma prispevajo k pojavnosti različnih sindromov (Li-Fraumeni, nevrofibromatoza, retinoblastom, Wilmsov tumor). Vlogo podedovanih mutacij so opazili tudi pri nekaterih drugih ra-

kih. Danes je že kloniranih več kot 50 onkogenov in manjše število supresorskih genov (okrog 10), poznana je njihova sekvenca, preko 30 pa jih je že kartiranih v človeškem genomu. Večje kromosomske aberacije so znak rakave celice. Strukturne spremembe vključujejo translokacije, inverzije, delecije, insercije in amplifikacije, vendar termin numeričnih abnormalnosti pomeni izgubo ali podvojitve celotnega kromosoma (tabela 1).

Do maligne transformacije celice pride zaradi akumulacije mutacij njenih specifičnih genskih skupin. Ti geni predstavljajo ključ za razumevanje procesov ob začetkih nastanka raka pri človeku. Geni se nahajajo na DNK molekulah kromosomov v celičnem jedru. Gen določa sosledje aminokislin, ki skupaj predstavljajo protein, ta pa opravlja funkcije gena. Ko je gen vključen oziroma delujoč, se celica odziva s sintezo beljakovine, ki jo ta gen nosi zapisano. Spremembe gena lahko zmotijo celico, da spremeni količino ali aktivnost beljakovinskega produkta. Pri sprožitvi nastanka raka, igra ta pomembno vlogo dve skupini genov, ki predstavljajo le majhen del celotne sestave genoma. V normalnih pogojih ti geni skrbijo za izvedbo programa življenjskega ciklusa celice; to je podrobno zaporedje dogodkov, pri katerih celica raste in se deli. Protoonkogeni spodbujajo tako rast, medtem ko tumor inhibitorni geni zavirajo rast. Ko je gen mutiran, spremenjen, lahko postane protoonkogen karcinogeni onkogen. Mutacija lahko povzroči, da protoonkogen zagotavlja preveč v njegovem zapisu shranjenega za rast stimulirajočega proteina ali določeno (normalno) količino kakšnega proteina, vendar s povečano aktivnostjo. Tumor inhibitorni gen pa, nasprotno, prispeva k nastanku raka v trenutku, ko je inaktiviran zaradi mutacije. Izguba funkcije supresorske beljakovine pomeni, da je celica izgubila pomembne zavorne mehanizme, ki preprečujejo nepravilno rast. Za razvoj tumorja je potrebno, da se mutacije pojavljajo vsaj v šestih genih, ki kontrolirajo celično rast. Nadaljnje spremembe v skupinah genov lahko sodelujejo pri oblikovanju stopnje malignosti, posebno pri proliferajočih celicah, da postanejo invazivne in sposobne razširjanja v druge predele organizma.

Med splošnim neredom genoma tumorskih celic, tako je najti specifične DNK spremembe, ki predstavljajo genetsko osnovo za vznik tumorja, kakor tudi za začetke progressa bolezni ter za razvoj in pojavnost rezistence na posamezne droge. Tumor supresorski geni so izključeni zaradi mutacije, delecije ali izgube celotnega kromosoma. Onkogeni pa so lahko aktivirani zaradi kromosomske translokacije, amplifikacije ali točkovne mutacije. Lep primer translokacije je aktivacija c-myc onkogene, kot rezultat recipročnih premestitev dela kromosoma 8 na kromosome 14, 2, in 22 pri Burkittovem limfomu. Te premestitve podvržejo gen pod kontrolo močnih prepisovalnih signalov, ki vodijo v abnormarno ekspresijo. Drug primer, ki nastopi pri kronični mieloični levkemiji, je translokacija, ki prizadene kromosome 9 in 22. Rezultat je nova fuzija abl protoonkogene s sekvenco, ki vsebuje in bcr gen. Posledica tega je nov himerni protein z določeno novo (nenormalno) encimsko in transformacijsko lastnostjo. Spremembe genov raka ali njihovih kontrolnih področij so lahko podedovane ali pa posledica spontanij mutacij oziroma mutacij, induciranih s kemičnimi karcinogeni, sevanjem ali virusi (slika 2).

Genska nestabilnost je stalnica oznake tumorske celice in onkogeneze pri človeku, ki je dejansko vzrok in posledica nakopičenih genetskih abnormalnosti. Ta proces je posebno dobro opisan pri kolorektalnem raku človeka. Pri tej

bolezni so v večkratne zgodnje genetske abnormalnosti vključene mutacije ali izgube ABC (adenomatozni polip črevesa) tumor supresorskega gena, ki se nahaja na dolgem kraku kromosoma 5 (5q21). Aktivacija K-ras onkogene na kromosomu 12 q se pojavlja v času razvoja adenoma. Ras geni sprostitjo zapis za G proteine, ki so soudeleženi pri prenosu zunanjih signalov za rast in za delovanje celice. Mutacija in izguba p53 tumor supresorskega gena na kromosomu 17p pa je, kot se zdi, v povezavi prehoda poznega adenoma v karcinom. Zadnji rezultati tudi kažejo, da je genetska nestabilnost pri kolorektalnem raku povezana z mutiranimi geni, odgovornimi za napačno reparacijo. Nadaljnja nepravilnost v povezavi s kolorektalnim rakom in tudi drugimi raki je povečana izraženost t.i. antiapoptoznega ali gena preživetja bcl-2, ki se nahaja na 18q21 kromosomu. (slika 3)

Prevladuje prepričanje, da bo naslednje obdobje čas izboljšanja učinkovitosti citostatikov, kot posledica novega znanja o identificiranih genih in njihovih dekodiranih proteinskih produktih, ki kontrolirajo celično proliferacijo, napredovanje celic po fazah celičnega ciklusa, diferenciacije in programirane celične smrti ali apoptoze, združenega z razumevanjem nenormalnih funkcionalnih ponašanj maligne celice. Osnovna odkritja zadnjih nekaj let omogočajo torej opisovanje in razumevanje raka zelo podrobno na molekularnem nivoju in ga definirajo kot skupino večstopenjske multigene bolezni. Občudovanje vrednot napredka v molekularni onkologiji lahko uporabimo za definicijo nove centralne dogme oziroma zaporedja principov pri odkrivanju novih drog oziroma najprej novih prijemališč preko formule: NOVA BIOLOGIJA - NOVE TARČE - NOVA TERAPIJA.

Pred letom 1980 je bilo razumevanje raziskovalcev, kako tumorska celica pridobi svoje letalne sposobnosti nekontrolirane rasti in razširjanja, dokaj pomankljivo. Učinke nove droge so identificirali na ta način, da so izpostavili tumorske celice različnim substancam in ugotavljali, kolikšna je njihova stopnja zaviranja celične delitve. Na drugi strani so te substance vbrizgavali živalim, ki so nosile spontane ali presajene tumorje, in opazovali njihovo zmanjšanje ali izginotje. Na žalost je večina teh agensov, ki je poškodovala maligne celice, poškodovala tudi zdravo tkivo in s tem povzročila neprijetne in včasih tudi nevarne stranske učinke. Poznavanje mutiranih genov je omogočilo farmacevtskim raziskovalcem, da so se lotili oblikovanja novih drog, ki bi specifično delovale na poškodovane gene ali njihove proteine. Upati je, da bodo te droge normalizirale maligne celice ali jih usmrtille, brez posebnih škodljivih učinkov na zdravih celicah. Večina teh drog je šele na začetku testiranja, prvi rezultati pa so spodbudni in obetajo prihodnji razvoj zdravljenja raka na molekularnem nivoju.

IZBOR MOLEKULARNE TARČE IN TERAPEVTSKA OBRAVNAVA

Defekte genov, na katere je usmerjena molekularna terapija, lahko najdemo v treh skupinah genov (tabela 2).

Prva skupina (1) so onkogeni, ki stimulirajo celično napredovanje skozi celični ciklus, to je zaporedje dogodkov, pri katerih celica postaja večja, podvoji svojo DNK in se deli, pri čemer prenese na hčerinsko celico kompletno zalogo ge-

nov. Člani druge skupine (2) genov zavirajo to rast. To so tumor inhibitorni geni. Tretja skupina (3) genov vodi podvojevanje in reparacijo DNK. Večina tumorjev poseduje mutacije na eni ali več genskih skupin. Čeprav vsaka poznana genska in molekularna okvara predstavlja občutljivo mesto za zdravljenje, se bomo osredotočili na možnosti zdravljenja tistih okvar, ki imajo stvarne možnosti postati dostopne kliničnemu zdravljenju v okviru naslednjih 10 let.

1. Onkogeni so mutirana verzija normalnih genov, včasih imenovanih proto-onkogeni, ki vodijo celično rast. Razlika med onkogeni in normalnimi geni je lahko zelo malenkostna. Mutiran protein, ki ga končno oblikuje onkogen, se lahko razlikuje od normalne, »zdrave« verzije samo po eni aminokislini. Prav ta sprememba lahko radikalno spremeni proteinsko funkcijo. Najbolj splošna mutacija te vrste, ki povzroča raka, je pojavnost ras gena. Povprečno 20-30% vseh rakov pri človeku vsebuje abnormalnosti tega ras gena. Protein, za katerega je odgovoren ras gen se navadno obnaša kot stikalo za prenos signala v zvezi z delitvijo celice. V odsotnosti zunanjšega signala ostane ras protein v »izključnem« stanju. Mutiran ras protein pa se obnaša kot »vključeno« stikalo in še dalje daje napačno informacijo celici, t. j., naj se deli, čeprav to ni potrebno. Ta opazovanja odpirajo možnost, da bi spojine, ki bi bile sposobne blokirati delovanje mutiranega ras proteina, bile lahko zelo učinkovite protitumorske droge, imenovane tudi antagonisti. Kako bi lahko mutiran ras protein inaktivirali? Potencialni odgovor bi lahko dobili z razumevanjem zgradbe ras proteina. Novonastala ras molekula je funkcionalno nezrela. Ta predstopenjska oblika mora doživeti še nekaj biokemičnih modifikacij, da bo postala zrela aktivna molekula. Potem se ras protein dotakne notranje površine zunanje celične membrane, kjer lahko reagira z drugimi proteini in uravnava celično rast. Pri prehodu iz nezrele v zrelo obliko je najbolj pomemben specifičen encim, imenovan farnesil transferaza, ki katalizira reakcijo, pri kateri prekursor pridobi 15 ogljikovih atomov. Prav ta encim pa predstavlja občutljivo točko zorenja ras proteina, ki jo lahko prekinemo z inhibicijo tega encima in s tem zaustavimo zorenje.

Druga skupina onkogenov, uporabnih kot protitumorske tarče, so tisti geni, ki kodirajo encime, imenovane proteinske kinaze. V normalnih celicah proteinske kinaze pomagajo uravnovati številne pomembne procese: prenos signalov med celično membrano in jedrom, začetek napredovanja celice skozi celični ciklus in kontrolo različnih metaboličnih funkcij celice. Proteinske kinaze kontrolirajo te procese z aktivacijo drugih proteinov glede na določene signale. Pri nastanku raka kinaze lahko sodelujejo na več načinov. Prekomerna produkcija, kot posledica mutacije v kontrolnem segmentu njihovega gena, je ena od poti. Primerjalno z normalno celico tumorska celica običajno proizvaja izredno velike količine te ali one kinaze. Te velike količine kinaz vzdržujejo celično delitev, čeprav bi se ta morala že ustaviti. Poznamo kinaze pri receptorju za epidermalni rastni faktor (EGF). Veliko tumorjev poseduje proteinske kinaze, ki so zaradi strukturnih okvar stalno v vključenem stanju in tako spodbujajo celice k delitvi. Pri meri kinaz pri človeških tumorjih, ki se nepravilno obnašajo: Abl, Src, ciklin odvisna kinaza. Iz tega logično izhaja, da bi inhibitor katerekoli kinaze lahko predstavljal učinkovit protitumorski agens.

2. Druga glavna skupina genov, odgovorna za rak, so tisti geni, ki ob pravilnem delovanju zavirajo razvoj raka. Pojav mnogih rakov je posledica izgube ali

napačne funkcije ključnih proteinov, ki jih kodirajo ti geni. Dva pomembna tumor supresorska proteina sta pRB in p53 protein. Protein pRb (njegovo ime izvira od retinoblastoma, vrste tumorja, pri katerem so prvič odkrili gen, imenovan RB) sodeluje pri regulaciji celičnega ciklusa. Njegova aktivna oblika služi kot zavora DNK replikacije. Okoli 40% rakov pri človeku ima Rb gen mutiran, pri čemer je njegov protein neaktiven, kar ima za posledico nenehno delitev celice.

Naslednja poznana in pomembna regulacijska molekula je p53 protein, često imenovana tudi kot čuvar genoma, saj preprečuje replikacijo poškodovane DNK v normalnih celicah in stimulira celični samomor ali apoptozo zaradi ne-normalne DNK. (slika 4). Napačne ali poškodovane molekule p53 dovoljujejo celicam s poškodovano DNK preživetje in nadaljnjo delitev. Na ta način poškodovane celice prenesejo vse obstoječe mutacije na hčerinske, ki imajo tako možnost akumulirati še dodatne mutacije, ki jih potrebujejo za oblikovanje letalnega tumorja. Pri večini človeških rakov je p53 gen defekten in tako predstavlja pomembno tarčo za oblikovanje novih terapevtskih prijemov (zamenjava defektnega gena z normalnim). Rezultati poskusov na celicah so spodbudni in protokoli za klinične študije so že v pripravi.

3. Tretja skupina genov, ki bi lahko predstavljala molekularno tarčo, vključuje tiste gene, ki pomagajo kontrolirati in vzdrževati DNK integriteto, ker je ta v času replikacije često poškodovana. Brez teh mehanizmov bi se možnost, da se bo poškodovani gen popravil, drastično zmanjšala, s čemer bi bila dana možnost, da se poškodba dokončno prenese na hčerinske celice kot permanentna mutacija. Dejstvo je, da so pri tumorskih celicah okvare zelo pogosto v njihovem DNK reparacijskem procesu. Na primer: 10-20% rakov debelega črevesa ima mutacijo genov, ki običajno sodelujejo pri reparaciji DNK (NLH1, NSH2, PMS1 in PMS2). Tudi drugi geni posredno sodelujejo pri DNK reparaciji. Med njimi so geni, katerih proteini so odgovorni za monitoring kontrolnih točk, ko se celica pomika skozi celični ciklus; tako preprečujejo prehod v naslednjo fazo, če predhodna faza ni bila uspešna. Najbolj poznana proteina kontrolnih točk sta ATM in ponovno p53. Tumorske celice, ki nimajo normalnega ATM ali p53 gena, nimajo kontrolnih mehanizmov in vsaka poškodovana DNK lahko opravi replikacijski proces in s tem poveča frekvenco naključnih mutacij v hčerinskih celicah. Tumorske celice, ki povečajo svojo mutacijsko stopnjo, plačajo visoko ceno, kajti veliko mutacij je letalnih in vodijo v smrt hčerinskih celic. Tumor si to izgubo lahko privoščiti, če mu na drugi strani pridobljene mutacije povečajo preživetje celic, sicer nobena celica ne bi ostala vitalna. Torej bi bila terapevtska pot taka: hkrati inhibirati mehanizme kontrolnih točk in na ta način preprečiti preživetje tumorskih celic.

Poleg tarč na nivoju celične rasti ostajajo še druge pomembne molekule. Znano je, da različni proteini zadržujejo celice na istem mestu v telesu. Proteazni inhibitorji lahko preprečujejo tumorskim celicam razširjanje po telesu in s tem metastaziranje. Druga substanca bi, na primer, onemogočila delovanje telomeraze, encima, ki omogoča ponovno dograjevanje koncev repliciranih kromosomov in tako omogoči tumorskim celicam, da ostanejo nesmrtni, sicer bi pod normalnimi pogoji morale odmreti.

ZAKLJUČEK

Če poskušamo opredeliti potencialne tarče ali pomembne občutljive točke maligne celice, potem sta to v širokem pomenu besede CELIČNI CIKLUS in APOPTOZA (programirana celična smrt). Tu so vključeni različni onkogeni, tumor supresorski geni, geni, udeleženi pri angiogenezi, invaziji, metastaziranju, genetski nestabilnosti in rezistenci na droge. Pri izboru molekularnih tarč, kar naj bi bila osnova za oblikovanje novih zdravil, moramo upoštevati te kriterije oziroma odgovoriti na ta vprašanja:

- Ali je abnormalnost frekventen pojav pri večini solidnih tumorjev?
- Ali je mesto tarče v povezavi s kliničnim potekom bolezni?
- Ali smo sposobni oblikovati maligni fenotip z mutacijo ali abnormalno funkcijo na modelu bolezni?
- Ali lahko nepravilnost popravimo s korekcijo genske spremembe?
- Ali je oblikovanje modela tarče tehnično možno?

Tarče na področju kontrole celične proliferacije, ki so jih izbrale različne raziskovalne skupine, da bi odgovorile na zgoraj omenjena vprašanja, so predvsem erb skupine receptorjev tirozinske kinaze, ras gen, in p53 tumor supresorski gen.

Poleg izbora tarče moramo upoštevati tudi informacije osnovnih raziskav eksperimentalne onkologije in informacije osnovnih študij celične biologije različnih živalskih vrst: od poljev in vinske mušice do sesalskih sistemov. Vrednost integracije pomembnih informacij o genomih različnih živalskih vrst se združujejo v novonastalih disciplinah: GENOMIKI in BIOINFORMATIKI.

Za doseg ciljev molekularne terapije bi bil ob dosegljivih in razvitih metodoloških in tehničnih postopkih časovni scenarij bližnje prihodnosti takle:

- da se potrdi resničnost tarče, kot kritične točke za razvoj raka, so potrebna 2 do 3 leta študija molekularne genetike in celične biologije,
- nadaljnji postopek so biokemični presejalni testi za izbor najbolj ustreznih spojin, za kar sta potrebni nadaljnji dve leti študija,
- medicinski biokemiki bodo oblikovali drogo z optimalno potenco, specifičnostjo in ustreznimi farmakološkimi lastnostmi. Za to potrebujejo 3-5 let,
- tako izbrano drogo bodo posredovali kliniki, ki bo potrebovala nadaljnjih pet let za tradicionalno trifazno evaluacijo za določitev varnosti, učinkovitosti in pravilnega doziranja droge.

Tabela 1 Geni udeleženi pri človeških rakih

ONKOGENI

Geni rastnih faktorjev in njihovih receptorjev

- sis - zapis za trombocitni rastni faktor PDGF (gliomi)
- erb - B - zapis za receptor epidermalnega rastnega faktorja (glioblastomi, rak dojk)
- erb - B₂ - (HER-2 ali neu) zapis za receptor rastnega faktorja (rak dojk, žlez slinavk in jajčnikov)
- RET - zapis za rastni faktor (rak ščitnice)

Geni proteinov G za citoplazmatski prenos stimulatornih signalnih poti

- Ki - ras - udeležen pri raku pljuč, jajčnikov, debelega črevesa in trebušne slinavke
- N - ras - udeležen pri levkemijah

Geni za prepisovalne faktorje, ki aktivirajo gene, odgovorne za rast

- C - myc - udeleženi pri levkemijah, raku dojk, želodca in pljuč
- N - myc - udeležen pri nevroblastomu in glioblastomu
- L - myc - udeležen pri raku pljuč

Geni za druge vrste molekul

- Bcl - 2 - zapis za protein, ki normalno blokira celično smrt (folikularni B limfom)
- Bcl - 1 - (PRAD₁) zapis za ciklin, ki je stimulatorna komponenta ure celičnega ciklusa (rak dojk, glave in vratu)
- MDM - 2 - zapis za antagonist p 53 tumor supresorskega proteina (sarkomi vezivnega tkiva)

TUMOR SUPRESORSKI GENI

Geni za proteine v citoplazmi

- APC - udeležen pri raku debelega črevesa in želodca
- DPC 4 - zapis za prenosne molekule signalnih poti, ki inhibirajo celično delitev (rak trebušne slinavke)
- NF - 1 - zapis za protein, ki inhibira stimulatorni (Ras) protein (nevrofibrom, feohromocitom, mieloične levkemije)
- Nf - 2 - udeležen pri meningeomu, ependimomu in švanomu

Geni za proteine v jedru

- MTS 1 - zapis za p 16 protein, komponenta za ure celičnega ciklusa (številni raki)
- B - zapis za p RB protein, glavni zaviralec celičnega ciklusa (retinoblastom, rak mehurja, pljuč, dojk in kosti)
- p 53 - zapis za p 53 protein, ki lahko ustavi celično delitev in sproži nastanek abnormalnih celic, ki preidejo v proces programirane smrti (številni raki)
- WT 1 - udeležen pri Wilmsovem tumorju

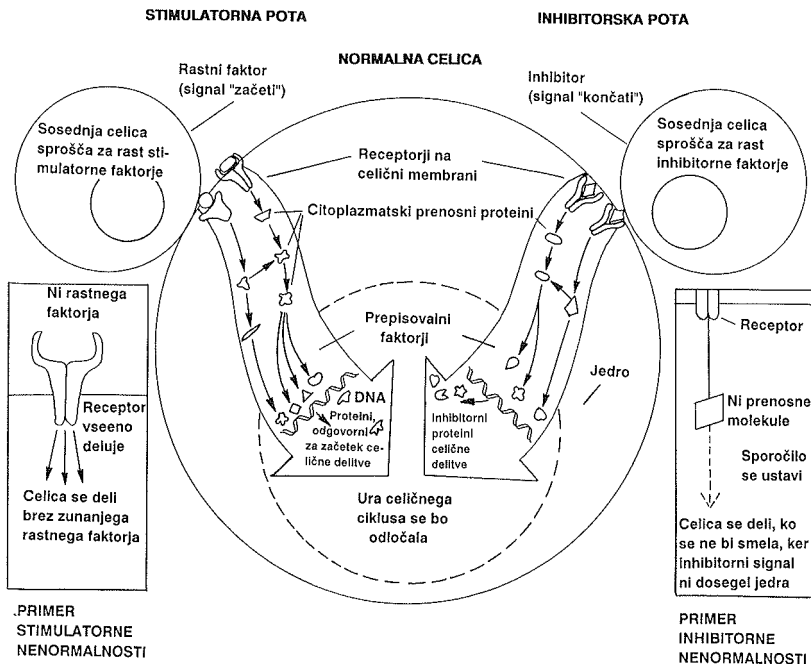
Geni za proteine, katerih mesto v celici še ni določeno

- BRCA 1 - udeležen pri raku dojk in jajčnikov
- BRCA 2 - udeležen pri raku dojk
- VHL - udeležen pri raku ledvičnih celic

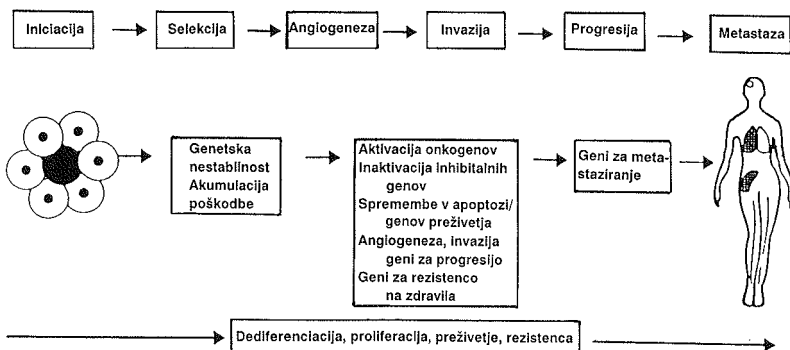
Tabela 2 Molekularna pot k zdravljenju raka

ZNAČILNOST RAKA	MOLEKULARNA TARČA	ZDRAVILA
Aktivacija onkogene, ki vodi v prebitok Ras proteina	- Ras proteini - Abl, EGF receptor, Erb-B ₂ in Src kinaze - Pkc- α , Raf in ciklin - odvisne kinaze	- Inhibitorji farnezil transferase - Inhibitorji tirozin kinaze - Protitočni inhibitorj - Serin/treonin kinazni inhibitorji
Izguba tumor supresorskih genov	APC, AT, RB in p 53 geni	- Genska terapija, ki normalizira funkcijo supresorskega gena - Protitočni agensi, ki blokirajo sintezo E ₂ F
Abnormalni mehanizem DNK reparacije	DNK »NAPAČNI« reparacijski encimi MSH ₂ , MLH, PMS ₁ , PMS ₂	- Genska terapija, ki normalizira encimsko aktivnost - Inhibitorji kontrolnih točk, ki spodbudijo občutljivost na agense, ki poškodujejo DNK
Izguba procesa Staranje malignih celic	Telomeraza	Telomerazni inhibitorji
Angiogeneza	- FGF, VEGF rastni faktorji - Integrinski receptorji	- TNP-470, suramin - Antagonisti
Metastaze	Metaloproteaze Kolagenaze	- Proteazni inhibitorji - Kolagenazni inhibitorji

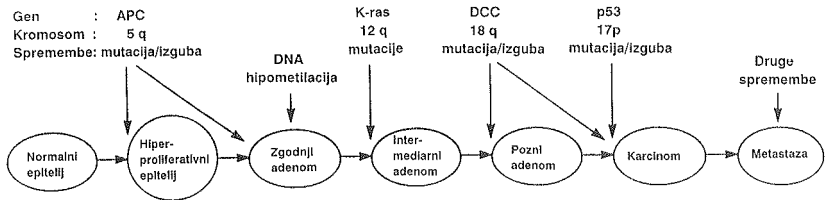
Slika 1 SIGNALNA POTA (stimulacijska in inhibitivna) NORMALNE CELICE



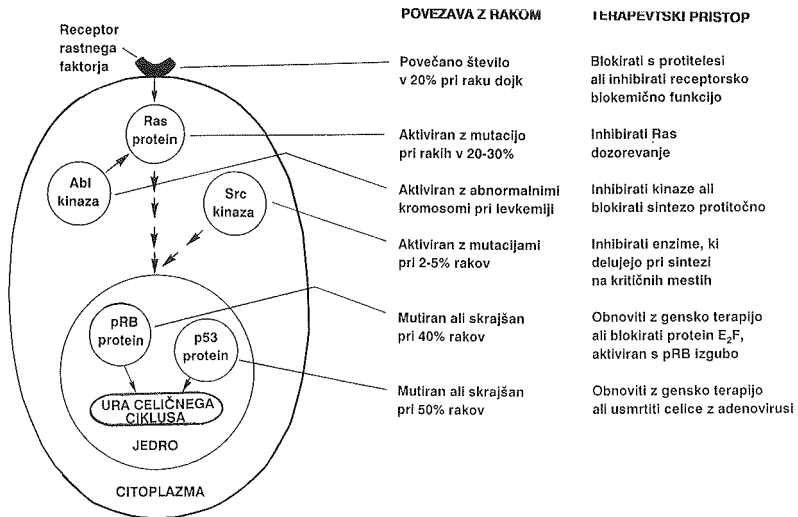
Slika 2 POTENCIALNE TARČE VEČSTOPENJSKE ONKOGENEZE PRI ČLOVEKU



Slika 3 VEČSTOPENJSKA ONKOGENEZA RAKA DEBELEGA ČREVEVA IN DANKE PRI ČLOVEKU



Slika 4 Signalna pota sesalske celice vključujejo številne komponente, ki v slučaju spremembe v količini ali strukturi vodijo v neoplastično rast. Med temi komponentami so receptorji za rastne faktorje, Ras protein in kinazni encimi (Abl, Src). Motnje RB proteina in p 53 proteina lahko prav tako pospešijo nastanek neoplazme. Te spremembe pozročajo tudi nekontroliran potek celičnega ciklusa.



Slika 5 PRIKAZ GENOV IN RASTNIH FAKTORJEV, KI KONTROLIRAJO CELIČNI CIKLUS

