

اونکوژن

Oncogene

دکتر محمدحسن هدایتی آمامی

متخصص داخلی - غدد

آبان ۱۴۰۰

تئودور بووری در ۱۹۱۴ در کتاب خود " درباره تومورهای بدخیم" نوشت باید "ژن"های سرطانزائی وجود داشته باشد، که در بعضی مواقع فعال می شوند و کسانی را دچار سرطان می کنند.



متولد ۱۲ اکتبر ۱۸۶۲

بمبرگ، باواریا

وفات ۱۵ اکتبر ۱۹۱۵

در ۵۳ سالگی

وورزبرگ، باواریا

Theodor Boveri

تئودور بووری

زیست شناس نابغه آلمانی

از آن پس دانشمندان، هم به دنبال این ژن‌ها بودند، هم در جستجوی یافتن شرایط و عواملی بودند که باعث فعال شدن آن ژن‌های فرضی می‌شود. عوامل درونی و بیرونی فراوانی یافتند و دریافتند که انواع و اقسام فاکتورهای فیزیکی و شیمیایی، زمینه بروز سرطان‌ها را فراهم می‌کنند. این عوامل را سرطان‌زا (Carcinogen) نامیدند.

در ۱۹۰۹ دانشمند جوان ۳۰ ساله‌ای، تازه نفس، آزمایشگاه خود را در انستیتوی رالف‌ر بنا نهاد. یادمان باشد که در همین سال، **هالستد** نتایج کارش در مورد ماستکتومی‌های انجام داده را منتشر کرد و **نیلی** از موفقیت‌هایش در مورد درمان سرطان سخن سر داده بود. همان زمان‌ها پس از موفقیت در درمان لوسمی لنفوبلاستی حاد و لنفوم هوچکین، پزشکان و دانشمندان همکار آن‌ها سرمستانه می‌گفتند: یک عامل، یک مکانیسم، یک درمان.

می‌گفتند آن یک عامل را می‌شناسیم: ویروس‌ها

پدر بزرگ این فرضیه **Peyton Rous** بود.

سرطان در مرغ‌ها شیوع چندانی ندارد. یکی از آن‌ها گریبان مرغ‌های خانگی زیبائی را می‌گیرد (شکل) این سرطان معروف است به "سارکوم مرغ‌های پلی‌موت".



مرغ زیبای سیاه و سفید خط خطی

یکی از این مرغ را تحویل **Rous** دادند با یک کمک
۲۰۰ دلاری، تا چند و چون آن توده را معلوم کند.



همان مرغ زیبای سیاه و سفید خط خطی که در سال ۱۹۱۰ به دست روس فیتون
رسید



F. Peyton Rous (1879–1970)

The Nobel Prize in 1966

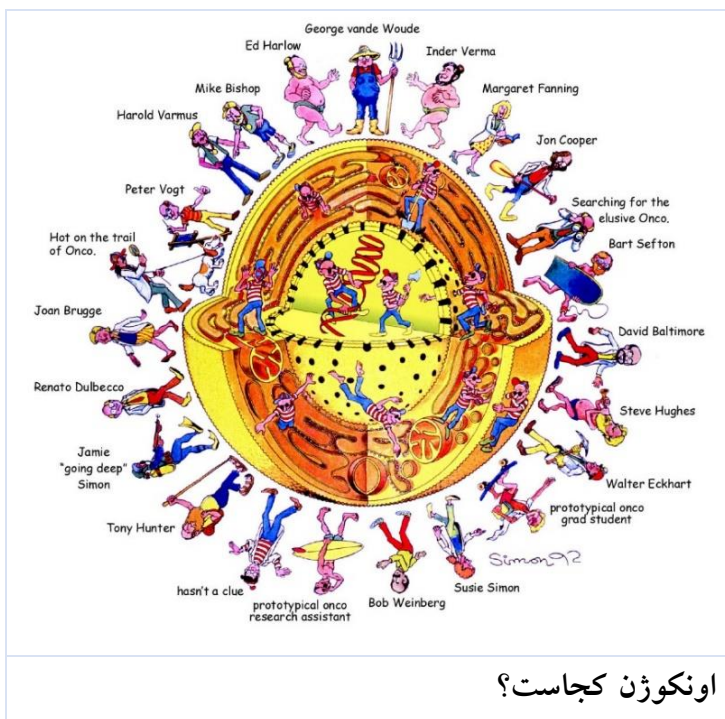
تومور روی سینه مرغ بود. آن را کاملاً برداشتند و هنگام جراحی، کمی از تومور را در سینه مقابل فرو کردند و مقدار را هم وارد صفاق همان مرغ کردند. مقداری دیگر از آن را به سینه دو مرغ دیگر از همان تخم وارد کردند. اول فهمید که این سرطانی است از جنس سارکوم. مرغ اول با گسترش تومور در صفاق، چند هفته بعد در گذشت. دو مرغ دیگر، دچار توده‌ای مشابه در محل ورود تومور شدند. عجیب نبود اگر یاخته سرطانی در همان حیوان یا حیوانی دیگر باعث سرطان شود. لذا به این یافته قانع نشد، و کار را روی همین تومور ادامه داد. شیرابه تومور له شده را از چندین فیلتر ریز و ریز تر گذراند. فیلترها آن قدر ریز بودند که امکان عبور یاخته‌ها وجود نداشت. روس نشان داد که همین شیرابه باعث

توموری مشابه در مرغ‌های مورد آزمایش می‌شود. آن زمان تنها "چیز" شناخته شده‌ای که می‌توانست از آن فیلتر بگذرد، ویروس بود. ویروس سرطان زائی یافته بود. آن را بعدها، ویروس سارکوم روس (ROUS Sarcoma Virus=RSV) نامیدند. در پی او، ویروس‌های سرطان‌زای دیگری در خرگوش، موش، گربه، و میمون‌ها یافتند. دستاورد دیگر او آن بود که ویروسی را یافته بود که بعدها رترو ویروس نامیده شد؛ این ویروس‌ها، RNA ویروس بودند. این یافته‌ها سرآغاز پژوهش‌های پردامنه‌ای شد که دانش زیست‌شناسی را دگرگون کرد. چند دهه این یافته‌ها پرارزش را نادیده گرفتند.

فرض این بود که در طبیعت ویروس‌های (های) سرطان‌زا وجود دارد. این ویروس‌های سرطان‌زا را اونکوژن (Oncogene) نامیدند. این ویروس وارد بدن موجودات می‌شود. کارخانه یاخته‌سازی آن‌ها را در اختیار می‌گیرد و باعث تکثیر افسارگسیخته آن می‌شود و سرطان ایجاد می‌کند. وقتی فهمیدند این ویروس‌ها RNA ویروس هستند، گفتند در یاخته‌توالی DNA تکمیلی خود را می‌سازد، و سپس شروع می‌کند به ساختن آن توالی RNA خودش و کارخانه یاخته را به راه می‌اندازد. ترانس-کریپتاز را شناخته بودند و می‌دانستند با کمک و دخالت همین آنزیم است که از روی DNA، RNA رونویسی می‌شود و در پی آن، کار ترجمه RNA و تولید پروتئین‌ها اتفاق می‌افتد.

با تلاش فراوان بالاخره ترانس کریپتاز معکوس را یافتند. از نظر تئوری همه اجزاء لازم برای اثبات دخالت این ویروس در

ایجاد سرطان فراهم بود. به جستجوی انکوژن‌ها پرداختند و در دهه ۶۰ و ۷۰ میلادی قرن بیستم "تب جستجوی انکوژن" بیشتر مراکز تحقیقاتی را فرا گرفت.



در این جستجوها متوجه شدند که همه موجودات پُریاخته‌ای و حتی تک یاخته‌ای، در ژنوم خود همان اونکوژن‌ها را دارند و بخش طبیعی ژنوم است و رمزگذار پروتئین‌های پراهمیتی در یاخته‌ها هستند.

اونکوژن‌هایی که در یاخته‌های سرطانی می یافتند، تفاوت اندکی با اونکوژن طبیعی داشت. دارای یک نوکلئوتید متفاوت بودند. به عبارت دیگر جهشی اتفاق افتاده بود.

پس از آگاهی بر این یافته، داستان کاملاً عوش شد:
موجودات زنده در ژنوم خود ژن‌هایی دارند که رمزگذار
RNA ، سپس پروتئین ویژه‌ای هستند. گاه به دلایلی این ژن
دگرگون می‌شود؛ یک نوکلئوتیدش عوض می‌شود، بخشی از
کروموزوم حاوی آن ژن، جابجا می‌شود، یا آن ژن تکرار می‌شود.
نتیجه RNA معیوبی است که به پروتئینی معیوب ختم می‌شود.
هرگاه فعالیت ذاتی آن پروتئین زیاد باشد، تمام روندهای پس از
آن، زنجیره وار شتاب می‌گیرد و نتیجه، تقسیم‌های افسار کسیخته
یاخته است. یعنی سرطانی شکل می‌گیرد.

پس از آگاهی از این موضوع تعریف‌ها عوض شد.
اونکوژن دیگر ویروسی نیست که در طبیعت وجود دارد، بلکه
ژنی جهش یافته است. ژن اصلی طبیعی را هم پروتواونکوژن
(پیش اونکوژن) می‌نامند.

در این مسیر چندین دانشمند جایزه نوبل گرفتند و پس از
۵۵ سال، بالاخره در ۱۹۶۶ به روس پیتون هم جایزه نوبل دادند.