

## Hauptmerkmale des HIV

**AIDS** (*acquired immune deficiency syndrome*) wurde erstmals 1980 beschrieben. Als Erreger wurde das **Retrovirus HIV** (*human immunodeficiency virus*) identifiziert. Charakteristisch für Retroviren ist ein aus **einzelsträngiger RNA** bestehendes Genom. Nach Infektion der Wirtszelle wird diese RNA durch das virale Enzym **Reverse Transkriptase** (RT) in ein doppelsträngiges DNA-Molekül umgeschrieben. Diese sog. **cDNA** (*complementary DNA*) wird anschließend durch das virale Enzym **Integrase** in die DNA des Wirtsgenoms eingebaut. HIV infiziert ausschließlich Zellen, die das CD4-Protein auf ihrer Oberfläche tragen. Dabei handelt es sich in erster Linie um **T-Helfer-Zellen**. Daneben können auch Monozyten, Makrophagen, Dendritische Zellen und Mikrogliazellen wenige CD4-Proteine tragen und mit HIV infiziert werden. Vor allem durch die Zerstörung der T-Helfer-Zellen kommt es zum Zusammenbruch des Immunsystems.

## Struktur des HIV-Partikels

Der Viruspartikel (das sog. **Virion**) ist von einer **Lipiddoppelmembran**, die von der Wirtszelle stammt, umgeben (**Abb. 1**). In die Membran ist das **Transmembran-Glycoprotein gp 41** eingelagert, das mit dem **externen Glycoprotein gp 120** nicht-kovalent verbunden ist. Die Innenseite der Hüllmembran ist mit dem **Matrix-Protein** ausgekleidet. Das Matrix-Protein ist am N-Terminus mit einer kovalent gebundenen Myristinsäure (eine C<sub>14</sub>-Fettsäure) modifiziert. Der Myristinsäurerest ermöglicht die Assoziation des Matrix-Proteins mit der Membran. Im Inneren des Partikels befindet sich eine konische Struktur, die aus dem **Capsid-Protein** gebildet wird. Das Capsid ist über das **Link-Protein** mit der Matrix verbunden. Das Capsid enthält das virale Genom in Form zweier identischer **einzelsträngiger RNA-Moleküle (vRNA)**. An jedes der beiden vRNA-Moleküle ist ein tRNA-Molekül gebunden (in Abb. 1 nicht dargestellt). Diese tRNA-Moleküle stammen aus der Wirtszelle und dienen im nächsten Vermehrungszyklus als Primer bei der reversen Transkription. Die vRNA ist außerdem mit dem **Nucleocapsid-Protein** assoziiert, das zwei Zinkfinger-Domänen besitzt. Weiterhin befinden sich im Capsid die Enzyme **Reverse Transkriptase**, **Integrase** und **Protease**. Die Protease ist ein Überbleibsel aus dem Reifungsprozess des Viruspartikels.

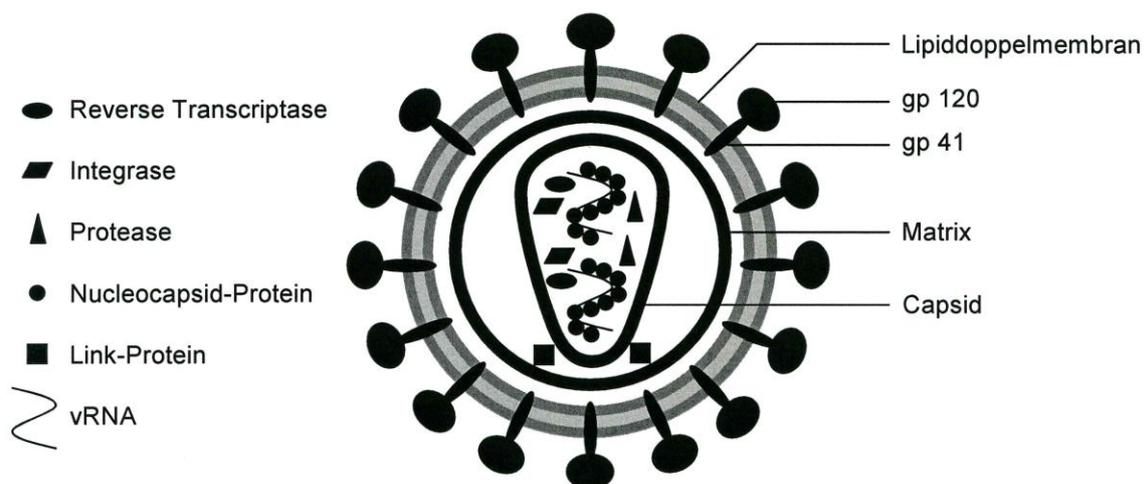


Abb. 1. Struktur des HIV-Partikels.

## Genomorganisation

Die Länge des HIV-Genoms beträgt ca. 9.000 Nucleotide. An beiden Enden wird das Genom durch identische Sequenzen, die sog **LTRs** (*long terminal repeats*) flankiert (**Abb. 2**). Die LTRs sind für die Integration der cDNA in das Wirtsgenom notwendig. Nach der Integration dient die LTR-Sequenz am 5'-Ende als Promotor für die Transkription der nachfolgenden viralen Gene, während die LTR-Sequenz am 3'-Ende ein Polyadenylierungssignal zur Verfügung stellt. Der codierende Genomabschnitt ist in die Genabschnitte **gag** (*group-specific antigen*), **pol** (*polymerase*) und **env** (*envelope*) unterteilt. Diese Genabschnitte codieren für größere **Proproteine**, die erst post-translational in die funktionalen Proteine gespalten werden.

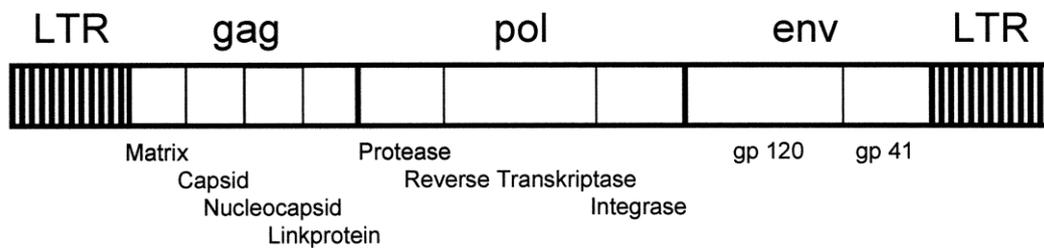


Abb. 2. Genomorganisation des HIV.

## Vermehrungszyklus

1. Der Viruspartikel dockt über gp 120 an DC4 auf der Membran der Wirtszelle an (**Abb. 3**). Für die Infektion ist außerdem noch die Interaktion mit dem Chemokinrezeptor CCR5 oder CXCR4 notwendig (nicht dargestellt).
2. Vermittelt durch gp 41 fusioniert die Membran des Viruspartikels mit der Membran der Wirtszelle.
3. Zerfall der Virusstruktur im Zytoplasma führt zur Freisetzung der vRNA.
4. Die Reverse Transkriptase synthetisiert mit der vRNA als Matrize den ersten cDNA-Strang.
5. Der vRNA-Strang wird durch **RNase H** abgebaut. Bei HIV besitzt eine spezielle Domäne der Reversen Transkriptase RNase H-Aktivität; bei anderen Retroviren sind die Reverse Transkriptase und die RNase H separate Enzyme.
6. Die Reverse Transkriptase synthetisiert den zweiten cDNA-Strang.
7. Die doppelsträngige cDNA wird durch die Integrase in das Genom der Wirtszelle eingebaut. Die in das Genom integrierte cDNA wird als **provirale DNA** bezeichnet.
8. Die in das Genom integrierte cDNA wird durch die RNA-Polymerase II der Wirtszelle in virale mRNA transkribiert.
9. Ein Teil der viralen mRNA wird nicht gespleißt. Diese nicht-gespleißte mRNA wird hauptsächlich in das pr 55 gag-Protein translatiert. Bei ca. 5 % der Translationsvorgänge tritt eine Leserasterverschiebung der Ribosomen auf, die dazu führt, dass das Stopp-Codon des gag-Gens überlesen und das pr 160 gag pol-Protein gebildet wird. Das Auftreten der Leserasterverschiebung wird durch einen Uridin-reichen Sequenzabschnitt begünstigt, der sich in dem für das Nucleocapsid-Protein codierenden Bereich befindet.
10. Ein anderer Teil der viralen mRNA wird gespleißt. Die Translation der einfach gespleißten mRNA führt zur Bildung des gp 160-Proteins. Außerdem werden durch Translation mehrfach gespleißter mRNA-Moleküle verschiedene kleine regulatorische Proteine gebildet (in Abb. 3 nicht dargestellt).
11. Das gp 160-Protein wird im ER glycosyliert (in Abb. 3 nicht dargestellt) und im Golgi-Apparat durch eine Protease der Wirtszelle (das sog. Furin-Protein) in gp 120 und gp 41 gespalten. Die beiden Proteine gehen eine nicht-kovalente Bindung ein und werden an die Zelloberfläche transportiert.

12. Die Proproteine pr 55 gag und pr 160 gag pol assoziieren mit der Zellmembran und dem zytoplasmatischen Teil des gp 41-Proteins.

13. Ein Teil der nicht-gespleißten viralen mRNA tritt in den Komplex ein und dient als genomische virale RNA (vRNA) des entstehenden Viruspartikels.

14. Der unreife Viruspartikel wird durch Knospung von der Zelloberfläche abgeschnürt. Der unreife Viruspartikel enthält noch die nicht-prozessierten Proproteine pr 55 gag und pr 160 gag pol.

15. Bedingt durch die Aminosäurezusammensetzung der Proteine herrscht im Inneren des unreifen Viruspartikels ein leicht saures Milieu. Dadurch wird die Protease-Domäne des pr 160 gag pol-Proproteins aktiviert. Die Protease schneidet sich selber aus dem Proprotein heraus und katalysiert die vollständige Prozessierung der Proproteine. Die Spaltprodukte lagern sich zur Struktur des reifen Viruspartikels zusammen. Dieser Vorgang wird als **Reifung** bezeichnet.

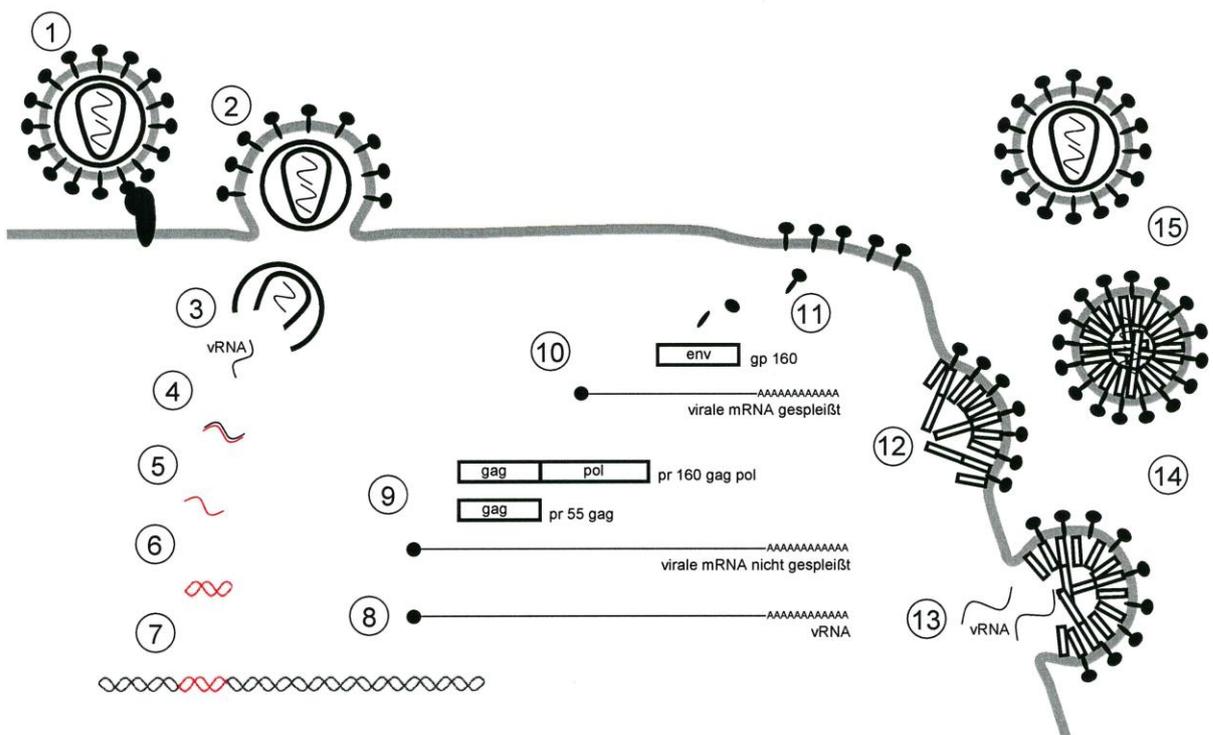


Abb. 3. Vermehrungszyklus des HIV. Einzelheiten sind im Text erläutert.

## Anti-HIV-Arzneistoffe

Der Kampf gegen AIDS ist gegenwärtig eines der größten medizinischen Probleme. Als Folge der Entwicklung neuer Arzneistoffe kann heute die Lebensdauer von HIV-Infizierten deutlich verlängert werden. Es ist aber noch immer unmöglich, die Viren vollständig zu eliminieren. Die Schwierigkeit der HIV-Therapie besteht in der hohen genetischen Variabilität, die es den Viren nicht nur ermöglicht, die Immunabwehr zu unterwandern, sondern auch gegen Arzneistoffe resistente Varianten hervorzubringen. Die Ursache für diese Variabilität besteht hauptsächlich darin, dass die Vervielfältigung des Virusgenoms durch die RNA-Polymerase II der Wirtszelle erfolgt. Dieses Enzym besitzt im Gegensatz zur zellulären DNA-Polymerase keine Korrekturleseaktivität. In geringerem Ausmaß trägt auch die Reverse Transkriptase, die ebenfalls keine Korrekturleseaktivität besitzt, zur Variabilität bei. Um das Auftreten resistenter Viren so weit wie möglich zu erschweren, werden bei der Therapie drei oder vier Arzneistoffe kombiniert.

Die wichtigsten Angriffspunkte der verfügbaren Arzneistoffe sind die Reverse Transkriptase und die virale Protease. Bei den **Reverse-Transkriptase-Hemmstoffen** werden Nucleosid-Analoga und Nicht-Nucleoside unterschieden. Als Beispiel für ein **Nucleosid-Analogon** leitet sich Zidovudin vom 2'-Desoxy-Thymidin durch Austausch der 3'-OH-Gruppe gegen eine Azido-Gruppe ab (**Abb. 4**). Zidovudin wird zunächst durch Kinasen der Wirtszelle in das 5'-Triphosphat überführt. Das gebildete Zidovudin-Triphosphat besitzt höhere Affinität zur Reversen Transkriptase als zu anderen DNA-Polymerasen und wird in die entstehende cDNA eingebaut. Durch das Fehlen der 3'-OH-Gruppe ist jedoch keine Kettenverlängerung möglich. **Nicht-nucleosidische Hemmstoffe** der Reversen Transkriptase wie z.B. Efavirenz (**Abb. 4**) binden in der Nachbarschaft des aktiven Zentrums und hemmen das Enzym allosterisch. **Protease-Hemmstoffe** wie z.B. Nelfinavir (**Abb. 4**) bilden die Raumstruktur der Abschnitte der viralen Proproteine nach, die durch die virale Protease während der Reifung gespalten werden. Die virale Protease spaltet überwiegend zwischen Phenylalanin- und Prolin-Resten. Nelfinavir und andere Protease-Hemmstoffe sind sog. **Peptidomimetika**, die Strukturmerkmale eines Phenylalanin-Prolin-Dipeptids besitzen, aber nicht durch die Protease gespalten werden können. Mit Enfuvirtid steht neuerdings auch ein sog. **Fusionsinhibitor** zur Verfügung, der die Fusion des Virus-Partikels mit der Wirtszelle blockiert. Enfuvirtid ist ein Polypeptid bestehend aus 36 Aminosäureresten, das an das Glycoprotein gp 41 bindet. Da Enfuvirtid durch Peptidasen im Magen-Darm-Trakt abgebaut wird und nicht intakt resorbiert werden kann, muss der Arzneistoff injiziert werden.

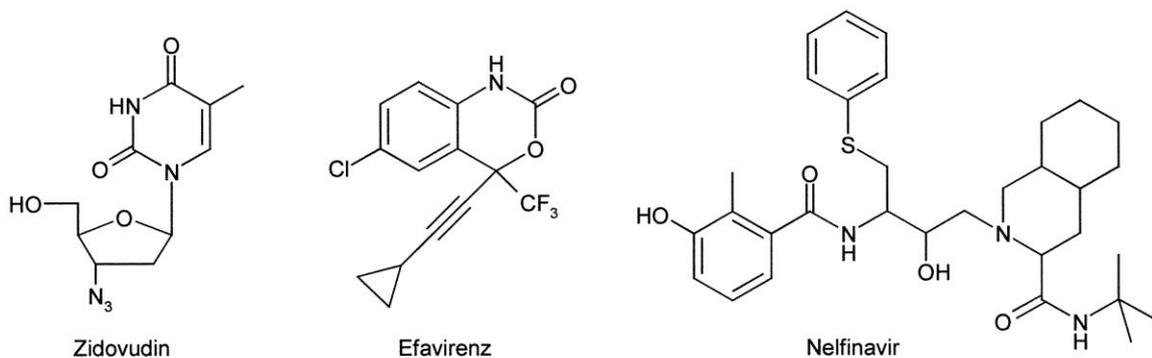


Abb. 4. Beispiele für antiretrovirale Arzneistoffe.

Tabelle 10.1. Molekularbiologische Charakteristika der verschiedenen Virusfamilien mit Angabe einiger typischer Vertreter

Virusfamilie	Genus/Unterfamilie	Beispiel	Membranhülle	Charakteristika Partikelgröße/ Form des Kapsids oder Nucleokapsids	Genom Art/Größe
Picornaviridae	Enterovirus	Poliovirus	nein	28-30 nm/Ikosaeder	ssRNA, linear, Positivstrang
	Rhinovirus	Schnupfenvirus			7200-8400 Basen
	Cardiovirus	Mengovirus			
	Aphthovirus	Maul- und Klauen-suche-Virus			
Flaviviridae	Hepatovirus	Hepatitis-A-Virus	ja	40-50 nm/Ikosaeder	ssRNA, linear, Positivstrang, 10000 Basen
	Flavivirus	Gelbfiebervirus			
	Pestivirus	Schweinepestivirus			
Togaviridae	Alphavirus	Sindbisvirus	ja	60-70 nm/Ikosaeder	ssRNA, linear, Positivstrang, 10000-12000 Basen
	Rubivirus	Semliki-Forest-Virus			
Arteriviridae	Arterivirus	Equine-Arteritis-Virus	ja	40-60 nm/Ikosaeder	ssRNA, linear, Positivstrang, 12000-16000 Basen
Coronaviridae	Novovirus	Humane Coronaviren	ja	80-160 nm/Helix	ssRNA, linear, Positivstrang, 16000-21000 Basen
Caliciviridae	Calicivirus	Norwalk-Virus	nein	27-34 nm/Ikosaeder	ssRNA, linear, Positivstrang, 7500-8000 Basen
Hepatitis-E-Virus ähnliche	Hepatitis-E-Virus	Hepatitis-E-Virus	nein	25 nm/Ikosaeder	ssRNA, linear, Positivstrang, 8000 Basen
Rhabdoviridae	Vesiculovirus-Lyssa-virus	Vesicular-Stomatitis-Virus	ja	65-180 nm/Helix	ssRNA, linear, Negativstrang, 12000 Basen
Paramyxoviridae	Rubulavirus	Mumpfvirus	ja	150-250 nm/Helix	ssRNA, linear, Negativstrang, 16000-20000 Basen
	Respirovirus	Parainfluenzavirus			
	Morbivirus	Masernvirus			
	Pneumovirus	Respiratorisches Syncytialvirus			
Filoviridae	Metapneumovirus	Humane Metapneumovirus			
	Filovirus	Marburg-Virus	ja	80-700 nm/Helix	ssRNA, linear, Negativstrang, 19000 Basen
Bornaviridae	Ebolavirus, Restonvirus	Bornavirus	ja	90 nm/Helix?	ssRNA, linear, Negativstrang, 9000 Basen
	Bornavirus	Bornavirus			
Orthomyxoviridae	Influenza-A-Virus	Influenza-A-Viren	ja	120 nm/Helix	ssRNA, linear, 7 bzw. 8 Segmente, Negativstrang, 13000-14600 Basen
	Influenza-B-Virus	Influenza-B-Viren			
	Influenza-C-Virus	Influenza-C-Viren			
Bunyaviridae	Bunyavirus	California-Encephalitis-Virus	ja	100-120 nm/Helix	ssRNA, linear, 3 Segmente, Negativstrang, 12000 Basen
	Phlebovirus	Rift-Valley-Fieber Virus			
	Nairovirus	Krim-Kongo-Fieber-Virus			
	Hantavirus	Hantaanvirus			
Arenaviridae	Putumalavirus	Arenavirus	ja	50-300 nm/Helix	ssRNA, linear, 2 Segmente, 10000-12000 Basen
	Arenavirus	Lymphozytären-Choriomeningitis Virus (LCMV)			
Reoviridae	Lassavirus	Juninfieber-Virus			
	Reoviren	Orthoreovirus	nein	70-80 nm/Ikosaeder	dsRNA, linear, 10/11/12 Segmente, 18000-19000 Basen
Retroviridae	Orbivirus	Rotavirus			
	Rotavirus	Rotaviren			
	α-Retrovirus	Rous-Sarcom-Virus	ja	100 nm/Ikosaeder oder Konus	ssRNA, linear, Positivstrang, Umschreibung in dsDNA, Integration 7000-12000 Basen
	β-Retrovirus	Maus-Mama-Tumor Virus			
	γ-Retrovirus	Felines Leukämievirus			
	δ-Retrovirus	Humane T-Zell-Leukämie-Viren			
Lentivirus	Humane Immundefizienzviren				
Spumavirus	Humane Spumaviren				

Tabelle 10.4. Virusinfektionen des Menschen, bei denen man regelmäßig persistierende beziehungsweise latente Verläufe beobachtet

Virus	Erstinfektion	Symptome bei Persistenz	Latenz
Hepatitis-C-Virus	Leberentzündung	Leberzirrhose Leberzellcarcinom	
Hepatitis-G-Virus	?	?	
Masernvirus	Masern	subakute, sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) Immundefizienz	
Humane Immundefizienzvirus (HIV)	Fieber, Lymphknoten-schwellung		adulte T-Zell-Leukämie, tropisch-spastische Parapese
Humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV-1)	?		Zervixcarcinom, Epidermoepitheloma verrucosum
Hepatitis-B-Virus	Leberentzündung	Leberzirrhose Leberzellcarcinom	
Papillomviren	Wärzen, Hautläsionen		Herpes labialis Herpes genitalis Gürtelrose bei Immundefekten: Pneumonie, Hepatitis, Choriomeningitis
Adenoviren	Keratokonjunktivitis Fieber, Halsschmerzen, Durchfall Genitaleschleimhaut		
Herpes-simplex-Virus	Entzündungen/Mund-, Genitaleschleimhaut		
Varizella-Zoster-Virus	Windpocken		
Zytomegalievirus	Fieber, Lymphknoten-schwellung (selten) zytomegale Einschlusskörperchenkrankheit (in Feten und Neugeborenen)		
Humane Herpesviren 6, 7	Dreitagesfieber		

Tabelle 23-2 Viren, die mit Krebserkrankungen des Menschen assoziiert sind

Virus	Tumoren	Regionen hoher Häufigkeit
DNA-Viren		
Familie der Papovaviren		
Papillomavirus (viele verschiedene Stämme)	Wärzen (gutartig) Carcinom der Cervix uteri	weltweit
Familie der Hepatoviren	Leberkrebs (hepatozelluläres Carcinom)	Südostasien, tropisches Afrika
Hepatitis-B-Virus	Burkit-Lymphom (Krebs der B-Lymphocyten)	Westafrika, Papua-Neuguinea
Familie der Herpesviren	Nasopharynx-Carcinom	südliches China, Grönland
Epstein-Barr-Virus		
RNA-Viren		
Familie der Retroviren	adulte T-Zell-Leukämie/Lymphom	Japan, Westindische Inseln
Menschliches T-Zell-Leukämievirus Typ I (HTLV-1)	Kaposi-Sarcom	Zentral- und südliches Afrika
Menschliches Immundefizienzvirus (HIV, AIDS-Virus)		

Bei allen genannten Viren ist die Anzahl der Infizierten wesentlich größer als die Anzahl derer, die Krebs bekommen: Die Viren müssen mit anderen Faktoren zusammenwirken. Außerdem tragen manche Viren nur indirekt zur Krebsentstehung bei. HIV z. B. stört die normale Zellvermehrung, Immunsabwehr und ermöglicht dadurch, dass Endothelzellen von einem anderen Virus (eine Art Herpesvirus) transformiert werden und sich als Tumor verhalten, anstatt vom Immunsystem zerstört zu werden.

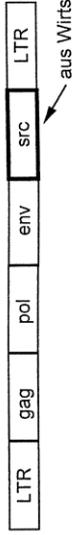
ss einzelsträngig; ds doppelsträngig.

aus Löffler 2007

aus Albers

## Krebs und Tumoviren

Historisch: Rous Sarcoma Virus (RSV), ein transformierendes Retrovirus) verursacht Sarkome (Bindegewebstumore) bei Hühnern; viele weitere transformierende Retroviren bei Tieren => Entdeckung der Onkogene



aus Wirtsgenom integrierte Tyrosinkinase

## Onkogene

Protoonkogene (fördern Wachstum gesunder Zellen) → Mutation → Onkogene

- (Punkt-)Mutation: andere Aminosäure-Sequenz
- Genamplifikation: mehr Kopien
- Chromosomenumlagerung: Kontrolle durch fremden Promotor/Enhancer (z.B. Ig-Promotor)
- Virus-Integration: Kontrolle durch Virus-Promotor/Enhancer

## Wachstumsfaktoren und Wachstumsfaktor-Rezeptoren

EGF-Rezeptor (erbB = Tyrosinkinase-Rezeptor)

- extrazelluläre Domäne deletiert → konstitutiv aktiv
- => bei vielen Hirntumoren (Glioblastome)

## Zytoplasmatische Signaltransduktionsproteine

Ras (kleines G-Protein, z.B. beteiligt an Insulinwirkung)

- Mutation → keine Selbst-Deaktivierung (GTPase-Aktivität)
- => bei 25% aller Tumoren

## Transkriptionsfaktoren (DNA-Bindeproteine)

überaktives Myc bei vielen Tumoren

## Andere Proteine

BCL-2 verhindert Einleitung der Apoptose

Cyclin D leitet S-Phase ein

## Tumor-Suppressor-Gene = Antionkogene

RB Regulation des Übergangs G1 → S-Phase

=> bei fast allen Tumoren defekt

p53 "Wächter des Genoms"

wenn DNA geschädigt, keine Teilung (unter Beteiligung von RB) oder Apoptose  
=> bei 50% aller Tumoren defekt

APC reguliert Aktivität von  $\beta$ -Catenin (Details nicht bekannt).

$\beta$ -Catenin hat Doppelfunktion:

Bei der Zelladhäsion vermittelt  $\beta$ -Catenin zusammen mit  $\alpha$ -Catenin die Bindung von E-Cadherin an das Aktin-Zytoskelett.

Beim Wnt-Signalweg (wichtig bei Embryonalentwicklung) wirkt  $\beta$ -Catenin als Co-Aktivatoren für verschiedene Transkriptionsfaktoren; dabei induziert  $\beta$ -Catenin die Produktion von Myc und CyclinD1.

=> defekt bei Dickdarmtumoren (familiäre adenomatöse Polyposis = FAP)

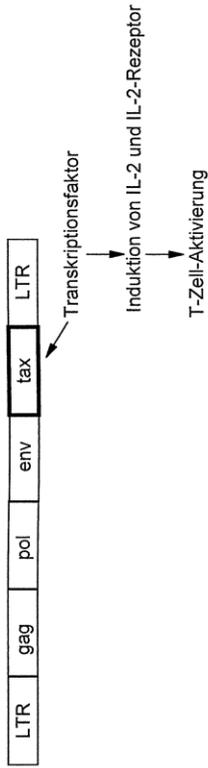
Nukleotidexzisions-Reparatur defekt bei Xeroderma pigmentosum

DNA-Mismatch-Reparatur defekt bei vielen Darmtumoren

## Tumorigenese des Menschen

Viren typischerweise nicht die primäre Ursache von Tumoren  
 Viren an ca. 15% aller Tumoren beteiligt

**Humanes T-Zell-lymphotropes Virus**  
 (HTLV; veraltet: Humanes T-Zell-Leukämievirus; *Retrovirus*)



**Humanes Papilloma-Virus (HPV; DNA-Virus)**  
 Warzen, Zervixkarzinom

=> Inaktivierung von RB und p53

**Hepatitis B-Virus (HBV; DNA-Virus)**  
 Hepatozelluläres Karzinom

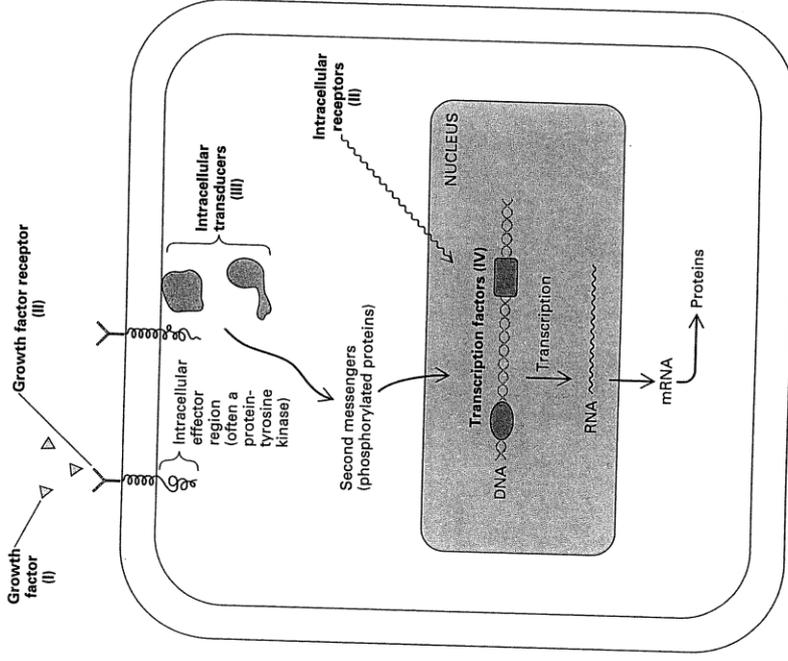
=> Inaktivierung von p53

**Epstein-Barr-Virus (EBV; DNA-Virus)**

Burkitt's Lymphoma, nasopharyngeales Karzinom

=> Verhinderung der Apoptose

=> Induktion von Cyclin D2



aus Darnell, Lodish, Baltimore 1990

Table 24-1 Selected oncogenes and their proteins

Type/name	Oncogene found in:		Subcellular location of protein	Nature of encoded protein
	Animal retrovirus	Nonviral tumor		
CLASS I: GROWTH FACTORS				
<i>sis</i>	Simian sarcoma		Secreted	A form of platelet-derived growth factor
CLASS II: RECEPTORS				
A. Cell-surface receptors with protein-tyrosine kinase activity				
<i>fms</i>	McDonough feline sarcoma		Plasma membrane	CSF-1 receptor
<i>erbB</i>	Avian erythroblastosis		Plasma membrane	Epidermal growth factor receptor
<i>neu</i> (or <i>erbB-2</i> )		Neuroblastoma	Plasma membrane	Related to epidermal growth factor receptor
<i>ros</i>	UR II avian sarcoma		Plasma membrane	Related to insulin receptor
B. Intracellular receptors				
<i>erbA</i>	Avian erythroblastosis		Nuclear	Thyroid hormone receptor
CLASS III: INTRACELLULAR TRANSDUCERS				
A. Protein-tyrosine kinase (PTK)				
<i>src</i>	Rous avian sarcoma		Cytoplasm	Protein kinases that phosphorylate tyrosine residues
<i>yes</i>	Yamaguchi avian sarcoma		Cytoplasm	
<i>fps</i> ( <i>fes</i> )	Fujinami avian sarcoma (and feline sarcoma)		Cytoplasm	
<i>abl</i>	Abelson murine leukemia	Chronic myelogenous leukemia	Cytoplasm and nucleus	
<i>met</i>		Murine osteosarcoma		
B. Protein-serine/threonine kinases				
<i>mos</i>	Moloney murine sarcoma		Cytoplasm	Protein kinases specific for serine or threonine
<i>raf</i> ( <i>mil</i> )	3611 murine sarcoma			
C. <i>Ras</i> proteins				
Ha- <i>ras</i>	Harvey murine sarcoma	Bladder, mammary, and skin carcinomas	Plasma membrane	Guanine nucleotide-binding proteins with GTPase activity
Ki- <i>ras</i>	Kirsten murine sarcoma	Lung and colon carcinomas	Plasma membrane	
N- <i>ras</i>		Neuroblastoma and leukemias	Plasma membrane	
D. Phospholipase C-related				
<i>crk</i>	Avian sarcoma virus		Cytoplasm	Contains <i>src</i> -related regions also homologous with a phospholipase C
CLASS IV: NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTORS				
<i>jun</i>	Avian sarcoma virus 17		Nucleus	Transcription factor AP1
<i>fos</i>	FBJ osteosarcoma		Nucleus	
<i>myc</i>	Avian MC29 myelocytomatosis		Nuclear matrix	Proteins possibly involved in regulating transcription
N- <i>myc</i>		Neuroblastoma	Nuclear matrix	
<i>myb</i>	Avian myeloblastosis	Leukemia	Nuclear matrix	
<i>ski</i>	Avian SKV770		Nucleus	
p53		(Demonstrated by cell transformation)	Nucleus	
<i>rel</i>	Avian reticuloendotheliosis		Nucleus and cytoplasm	
RB		Retinoblastoma	Nucleus	

Tabelle 38.1. Protoonkogene und verwandte Onkogene (Auswahl)

1. Wachstumsfaktoren PDGF (Platelet derived growth factor) FGF (Fibroblast growth factor)	sis-Onkogen int 2-Onkogen
2. Transmembranäre Wachstumsfaktorrezeptoren EGF-Rezeptor M-CSF-Rezeptor	erbB-Onkogen fms-Onkogen
3. Membranassoziierte Tyrosinkinasen Abl-Tyrosinkinase	abl-Onkogen
4. Membranassoziierte Guaninucleotid-bindende Proteine Ras-Protein	ras-Onkogen
5. Cytosolische Serin-Threoninkinasen raf-mil-Onkogen mos-Onkogen	
6. Cytosolische Hormonrezeptoren Schilddrüsenhormonrezeptor	erbA-Onkogen
7. Transkriptionsfaktoren	fos-, jun-, myc-, myb-, rel-Onkogene
8. Apoptosefaktoren	bcl2-Onkogen

Tabelle 38.2. Antionkogene (Auswahl)

Gen	Protein	Krankheit	Lokalisation	Funktion
rb	Rb	Retinoblastom, Osteosarkom	13q14	Reguliert Transkriptionsfaktoren
wt-1	WT-1	Wilms-Tumor	11p13	Transkriptionsfaktor
apc	APC	Familiäre Polyposis	5q21	$\beta$ -Cateninbindung
dcc	DCC	Colorektale Tumoren	18q21	Adhäsionsprotein
p53	p53	Osteosarkom, Mamma, Gehirn	17p12-13	Transkriptionsfaktor
nf1	Neurofibromin	Neurofibromatose	17q11.2	GTase-aktivierendes Protein
nf2	Merlin	Akustikusneurinom	22q	Cytoskelett-Integration
mts1	p16	Melanom	9q21	Blockiert cdk4
mts2	p15	?	9q21	Blockiert cdk
msh2	MSH2	Colorektale Tumoren	2p	DNA-Reparatur
mlh1	MLH1	Colorektale Tumoren	3p	DNA-Reparatur
brca1	BRCA1	Mamma-, Ovarialcarcinom	17q21	Transkriptionsfaktor

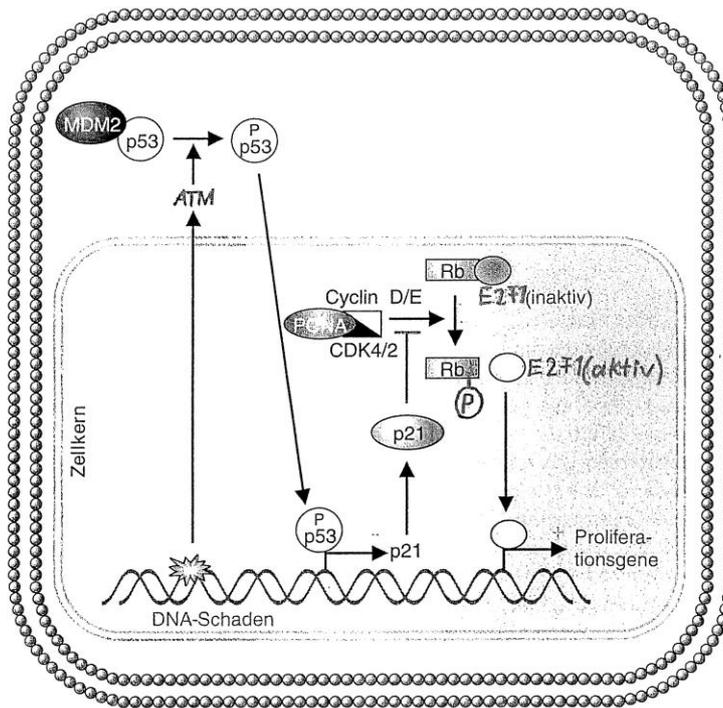


Abb. 38.15 Mechanismus der Zellzyklushemmung nach Einwirkung von DNA-schädigenden Agentien.

DNA-Schädigung bewirkt Aktivierung der Kinase ATM, die p53 phosphoryliert. Dies führt zur Dissoziation des p53-Proteins von MDM2, einem Inaktivatorprotein, das p53 gleichzeitig im Cytosol festhält. Nach Dissoziation gelangt p53 in den Zellkern, wo es als Tetramer die transkriptionelle Aktivierung verschiedener Gene, u. a. von p21, bewerkstelligt. Das p21-Protein bindet an einen Komplex aus den Cyclinen D/E und CDK4/2 sowie dem Kernprotein PCNA (= proliferating cell nuclear antigen). Dieser Komplex bewirkt normalerweise eine Dissoziation des Transkriptionsfaktors E2F1 vom Rb-Protein, wodurch E2F1-regulierte Gene, die für die DNA-Synthese wichtig sind, transkriptionell aktiviert werden. Dadurch wird die Zellproliferation aufrechterhalten. Sobald jedoch p21 in großer Menge vorhanden ist (nach DNA-Schädigung) und an den PCNA-Cyclin-Komplex bindet, kann dieser nicht mehr die Dissoziation des Rb-Proteins von E2F1 veranlassen. E2F1 verbleibt im inaktiven Rb-Komplex, kann somit als Transkriptionsfaktor nicht fungieren, und die Zellen werden in der G<sub>1</sub>-Phase unmittelfach vor ihrem Eintritt in die S-Phase blockiert.

plex bewirkt normalerweise eine Dissoziation des Transkriptionsfaktors E2F1 vom Rb-Protein, wodurch E2F1-regulierte Gene, die für die DNA-Synthese wichtig sind, transkriptionell aktiviert werden. Dadurch wird die Zellproliferation aufrechterhalten. Sobald jedoch p21 in großer Menge vorhanden ist (nach DNA-Schädigung) und an den PCNA-Cyclin-Komplex bindet, kann dieser nicht mehr die Dissoziation des Rb-Proteins von E2F1 veranlassen. E2F1 verbleibt im inaktiven Rb-Komplex, kann somit als Transkriptionsfaktor nicht fungieren, und die Zellen werden in der G<sub>1</sub>-Phase unmittelfach vor ihrem Eintritt in die S-Phase blockiert.

aus Aktories et al.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Elsevier 2005

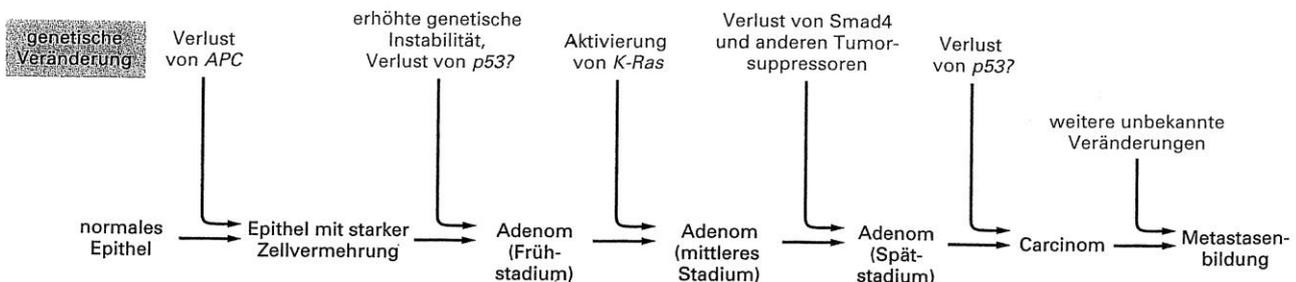


Abb. 23-41 Vorschlag einer typischen Abfolge genetischer Veränderungen bei der Entstehung eines Dickdarmcarcinoms. Dieses sehr vereinfachte Diagramm vermittelt eine allgemeine Vorstellung davon, wie Mutation und Tumorentwicklung zusammenpassen können. Allerdings gibt es sicherlich noch weitere mutierte Gene, die wir bis jetzt nicht kennen, und verschiedene Dickdarmkrebsarten können durch unterschiedliche Abfolgen von Mutationen fortschreiten. Die zeitliche Abstimmung der p53-Mutationen und des Beginns genetischer Instabilität in Relation zu anderen Mutationen wird immer noch diskutiert.

aus Alberts

# Repetitive DNA und Transposons

## Kettenbildende repetitive DNA

Satelliten	50-1000 bp	] ca. 10.000 Wiederholungen => Blöcke 1.2 Mbp, v.a. in Centromeren und Chromosomenenden  auf verschiedenen Loci und Chromosomen mit leichten Variationen; Sequenzmotive gut konserviert, aber Wiederholungszahl stark unterschiedlich bei verschiedenen Individuen => <u>genetischer Fingerabdruck</u>
Minisatelliten	20-100 bp	
Mikrosatelliten	2-10 bp	

## Verstreute repetitive DNA = Transponierbare Elemente = Transposons

DNA-Transposons    springen als DNA, codieren für Integrase

*ca. 45% des Keimgenoms*

Retrotransposable Elemente = Retroposons

> mit LTRs = integrierte Retroviren    1 - 100 im menschlichen Genom, meist nicht aktiv

> ohne LTRs

- LINEs (long interspersed elements)

- SINEs (short interspersed elements)

6 - 10 % des menschlichen Genoms,  
meistens mutiert und können nicht mehr springen,  
wenige können noch springen in  
undifferenzierten Zellen, Keimzellen, Tumorzellen

### **LINEs**

- ca. 6500 bp lang, 20.000 – 50.000 Kopien
- Enden häufig A-reich → stammen von Pol II-Transkripten ab (prozessierte Pseudogene)
- 2 ORFs:    1. Protein unbekannter Funktion  
              2. Protein mit 2 Domänen:  
                  Endonuklease = Integrase (?) + reverse Transkriptase

### Krankheiten durch Integration: *seltener!*

Gerinnungsfaktor VII	→	Hämophilie
DMD-Gen	→	Duchenne-Muskeldystrophie
APC-Tumorsuppressorgen	→	Dickdarmkrebs

### **SINEs = Alu-Elemente**

- ca. 300 bp lang, ca. 500.000 Kopien, häufig in Introns
- Ähnlichkeit zu 7SL-RNA (RNA-Komponente des SRP)

### Krankheiten durch Integration: *seltener!*

Gerinnungsfaktor IX	→	Hämophilie
NF-1	→	Neurofibromatose
APC-Tumorsuppressorgen	→	Dickdarmkrebs
BRCA2	→	Brustkrebs
<del>SXCID</del> X-SCID	→	X-chromosomal vererbte Immunschwäche (severe combined immune efficacy)