

Genetics and cancer

Cancer er ikke bare en enkelt sygdom, men navnet bliver brugt til at beskrive virulent form for neoplasia, karakteriseret af ukontrolleret cellulær delingen der fører til tumor, neoplasma. De tumor, der invaderer i andet væv, kaldes for at være **maligne**, metastaser, mens dem der ikke metastaserer, er **beligne**.

Sarkomar: mesenchymal væv såsom knogle, muskel.

Carcinomar: epithelvæv såsom intestine, bronkier eller brystvæv.

Hæmatopoitisk: leukæmi, lymfomer, knoglemarv.

Den største faktor for at udvikle cancer er alder. Jo længere man lever, jo større er risikoen for at en celle – og dens – efterkommere – akkumulerer så mange mutationer at det fører til cancer.

Begrebet cancerdisponerende gener bruges om en funktionelt afgrænset gruppe af ret forskelligartede gener, der i muteret form bidrager til carcinogenesen. I ikke-muteret form koder disse gener for proteiner med afgørende betydning for f.eks. cellevækst, differentiering og celledød. En patogen mutation i et cancerdisponerende gen kan opstå somatisk eller være arvelig, enten nedarvet eller i form af en ny mutation i det tidlige embryon eller en forudgående gametogenesen. Man kan inddеле cancerdisponerende gener i dominante (protoonkogener til onkogener, koder også for telomerase og apoptose = gain-of-function), hvor en muteret allel medvirker til karcinogenese og recessive hvor der først ses en karcinogen effekt når begge alleler er muterede (tumorsuppressorgen = loss of function).

Cancergener kan virke carcinogent på forskellige måder:

Vækstfremmende gener:

- øger syntese af vækstfaktorer
- øger aktivitet af receptorer (RET koder for en receptor)
- øger aktivitet af intracellulære signaltransduktionsveje (KRAS koder for et G-protein)
- øger aktivitet af transskriptionsfaktorer (NMYC)

Væksthæmmende gener:

- gatekeeper-gener (RB1 og TP53 (inducerer også apoptose) koder for proteiner som via checkpoints i cellecyklus og kontrollerer proliferation. De to proteiner har dog også andre funktioner)
- caretaker-gener (gener, der koder for proteiner involveret i reparation af DNA-skader, DNA-repair-gener)

Det vil sige, at cancer både aktiverer vækstfremmende gener og inaktiverer væksthæmmende gener.

Ved familiært retinoblastom er to mutationer (en nedarvet mutation i den ene allel af RB1, efterfulgt af en somatisk mutation i den anden allel) tilsyneladende nok til at transformere en benign retinoblast til en malign.

De cancerceller udvikles fra celler som pga. en somatisk begivenhed er blevet homo- og hemizygote for det nedarvede sygdoms-gen. Det at man arver et sådant cancer-gen er ikke nok til at udløse cancerudvikling (nedsat penetrans); der skal ske det at den normale allel inaktiveres eller elimineres i en eller flere celler.

Alkohol nedbrydes ved hjælp af enzymet alkohol dehydrogenase (ADH) til acetaldehyd og dernæst ved hjælp af enzymet aldehyd dehydrogenase (ALDH) til acetat. Sidstnævnte enzym hæmmes af disulfiram (Antabus). Der findes forskellige, kendte, genetisk betingede undertyper af såvel ADH som ALDH der bevirker ændret enzymaktivitet. Ophobning af acetaldehyd efter alkoholindtagelse pga. øget ADH-aktivitet eller nedsat ALDH-aktivitet, er ledsaget af øget tendens til at udvikle flushing og subjektivt ubehag og formentlig derfor en relativt nedsat risiko for alkoholisme i nogle af de specielt asiatiske befolkninger med hyppig forekomst af visse varianter. Tilstedeværelse af en eller to alleler af ALDH-undertypen, der bevirker at dette isoenzym ikke dannes, er relativt hyppig i forskellige asiatiske befolkninger og nedsætter i nogen grad den relative risiko for udvikling af AAS. Ved genetiske kortlægningsundersøgelser har man fundet at disponerede gener for udvikling af alkoholafhængighedssyndrom formentligt findes på kromosomerne 1, 4, 7 og 11.