

## HER2. HIPEREKSPRESIJA NA MALIGNIM ČELIJAMA

Pavlović S. Snežana, Baskić D. Dejan, Ristić R. Petar i Arsenijević N. Nebojša  
Medicinski fakultet univerziteta u Kragujevcu, Srbija i Crna Gora

## HER2. OVEREXPRESSION ON MALIGNANT CELLS

Pavlović S. Snežana, Baskić D. Dejan, Ristić R. Petar and Arsenijević N. Nebojša  
Institute of Microbiology and Immunology, Medical Faculty, University of Kragujevac, Kragujevac, Yugoslavia

Primljen/Received: 03. 11. 2003.

Prihvaćen/Accepted: 26. 03. 2004.

### ABSTRACT

The HER2 oncogene encodes a transmembrane tyrosine kinase receptor (p185<sup>HER2</sup>) with extensive structural homology to the epidermal growth factor receptor. These receptors activate signaling pathways responsible for originating and development some malignant tumours.

HER2 gene amplification and overexpression is evident in 20-30% of primary breast cancers and correlates with poor prognosis. This overexpression was noticed in lower percentage of the other tumours, suggesting that HER2 product, p185<sup>HER2</sup> receptor, may be an important prognostic factor and a basis for the monoclonal antibody therapy, specific for this receptor.

The principal subject in this review is current understanding of role this activated p185<sup>HER2</sup> receptors in regulation of cell cycle progression and apoptosis. In fact, signal, originated after activation of p185<sup>HER2</sup> receptors, may be conducted by many different pathways downstream of the receptors, from what will depend, either, prognosis and response to therapy.

**Key words:** HER2, overexpression, carcinoma, prognosis

**List of abbreviations:** Raf – v-raf oncogene of murine transforming retrovirus, MEK – mitogen-activated protein kinase, ERK – extracellular signal regulated kinase, PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase, PDK1 – phosphoinositide dependent kinase-1, Akt – Akt gene from AKT8 virus, functions like protein kinase B

### SAŽETAK

Onkogen HER2 kodira transmembranski tirozin kinazni receptor (p185<sup>HER2</sup>) koji poseduje visoku strukturu homologiju sa receptorom epidermalnog faktora rasta. Ovi receptori aktiviraju signalne puteve odgovorne za nastanak i razvoj nekih malignih tumora.

Amplifikacija i hiperekspresija HER2, zapažena je kod 20-30% karcinoma dojke i koreliše sa lošom prognozom. Ova hiperekspresija je registrovana u nešto nižem procentu i kod drugih tumora, što sugerise da bi produkt HER2 gena, receptor p185<sup>HER2</sup>, mogao biti važan prognostički faktor i osnova za terapiju monoklonskim antitelima specifičnim za ovaj receptor.

Osnovna tema ovog prikaza je sadašnje shvatanje uloge aktivacije p185<sup>HER2</sup> receptora u regulaciji ćelijskog ciklusa i apoptoze, naime signal koji nastaje aktivacijom p185<sup>HER2</sup> receptora nishodno može biti prenet različitim putevima, od čega će zavisiti ne samo prognoza već i odgovor na terapiju.

**Glavne reči:** HER2, hiperekspresija, karcinom, prognoza

**Skrtačice:** Raf – od v-raf onkogen mišjeg transformišućeg retrovirusa, MEK – od engl. mitogen-activated protein kinase, protein kinaza koju aktivira mitogen, ERK – od engl. extracellular signal regulated kinase, kinaza koju reguliše ekstracelularni signal, PI3K – od engl. phosphatidylinositol 3-kinase, kinaza 3 fosfatidil inozitola, PDK1 – od engl. phosphoinositide dependent kinase-1, kinaza 1 koja zavisi od fosfoinozitida, Akt – Akt gen od AKT8 virusa, ima funkciju protein kinaze B

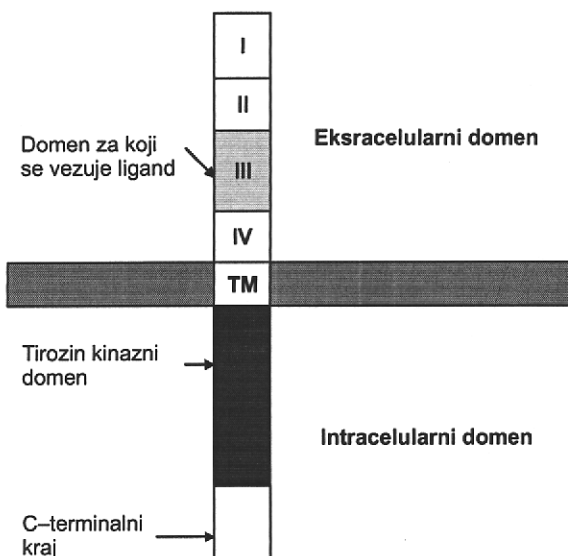
### UVOD

Receptor za humani epidermalni faktor rasta p185<sup>HER2</sup> (produkt gena HER2, molekulske mase 185 KDa) je transmembranski glikoprotein kog kodira gen HER2 (od engl. Human Epidermal Growth Factor Receptor) lociran na hromozomu 17. Gen koji kodira ovaj receptor je poznat i pod nazivom **c-erbB-2** (po genu virusa eritroblastoze izolovanom kod ptica) i neu (genu za neuroblastozu izolovanom kod pacova) (1, 2). HER2 spada u familiju EGFR (od engl. Epidermal Growth Factor Receptor), koju čine i HER1 (EGFR), HER3 i HER4. Amplifikacija HER2 gena ili poremećaji kompleksnih mehanizama koji kontrolišu njegovu ekspresiju uzrokuju da se na membrani ćelije nađe daleko veći broj molekula p185<sup>HER2</sup> nego normalno, što može ukazati da takva ćelija ima maligni potencijal. Mnogi radovi ukazuju da je loša prognoza u pozitivnoj korelaciji sa stepenom ekspresije ovog receptora, ali i putokaz za terapiju ovih bolesti (3, 4, 5, 6, 7).

### STRUKTURA P185<sup>HER2</sup>

Molekul p185<sup>HER2</sup> se sastoji iz tri domena: ekstracelularnog, transmembranskog i intracelularnog. Ekstracelularni, u čiji sastav ulazi 632 aminokiseline, se sastoji iz četiri domena: rezidualnog, od dva domena bogata cisteinom i domena za koji se vezuje ligand. U transmembranski domen ulazi 22 aminokiseline, a u intracelularni, koji pose-

duje i tirozin kinaznu aktivnost, ulazi 580 aminokiselina (slikal).



Slika 1. Šematski prikaz strukture p185<sup>HER2</sup>.







