

KIT

KIT je gen pro tyrozinkinázový receptor (CD117, SCFR, c-Kit) pro růstový faktor SCF. Zároveň jde o protoonkogen, který má i svůj virový protějšek v-Kit (virus sarkomu koček FeSV-4). Receptor c-Kit hraje důležitou úlohu v krvetvorbě, tvorbě melaninu, fertilitě a pohyblivosti střev. Poruchy signalizace zprostředkované receptorem c-Kit byly popsány v řadě patologických stavů, zejm. u některých nádorů a alergií, ale také např. u piebaldismu (parciální albinismus). Receptor c-Kit je možno farmakologicky blokovat.

Molekulární biologie

Gen KIT

Gen KIT se nachází na chromosomu 4 v segmentu 4q11. Gen je dlouhý více než 34 kb DNA, skládá se z 21 exonů. První exon kóduje inicializační sekvence, druhý až devátý exon kódují extracelulární část receptoru, desátý exon kóduje transmembránovou část receptoru a zbývající exony kódují intracelulární část receptoru. Promotorové sekvence genu KIT obahují místa vázající regulační proteiny AP-2, bHLH, Sp1, Ets, Ets-2 a Myb.

Dalšími regulačními faktory podílejícími se na regulaci exprese genu KIT jsou miRNA (miR-221 a miR-222).

Struktura receptoru

Receptor c-Kit je tyrozinkináza typu III, struktura je velmi podobná ostatním receptorům této skupiny. Receptor prochází jednou přes membránu, extracelulárně je jeho N-terminální konec. Na receptoru lze rozlišit následující domény (postupně od N-terminálního konce):

- pět imunoglobulinových domén,
- GNNK sekvence (Gly-Asn-Asn-Lys sekvence),
- transmembránová doména,
- juxtamembránová doména,
- tyrozinkinázová doména 1,
- do kinázy vložená sekvence,
- tyrozinkinázová doména 2,
- C-terminální konec.

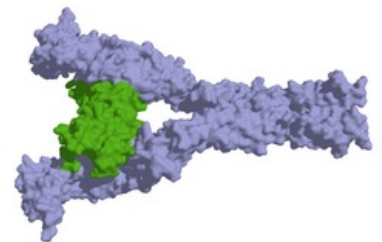
Alternativní sestřih mRNA vede k existenci několika variant receptoru. K alternativnímu sestřihu dochází ve dvou místech:

- GNNK sekvence může být přítomna nebo nepřítomna,
- v sekvenci vložené do kinázy může být vložen serinový zbytek.

Tedy existují nejméně čtyři isoformy receptoru. V postmeiotických zárodečných buňkách je dále přítomen výrazně zkrácený transkript tr-Kit, který je tvořen pouze druhou tyrozinkinázovou doménou a C-terminálním koncem.

Aktivace receptoru

Receptor se aktivuje dimerizací. Ligand se musí navázat na imunoglobulinové domény 1–3. Tím se imunoglobulinové domény 4–5 přiblíží natolik, že mohou interagovat a navzájem se navázat. Následné přiblížení transmembránových domén a zřejmě i indukce změn v konformaci vedou k vzájemné fosforylaci tyrozinových zbytků juxtamembránových domén, sekvence vložené do kinázy a C-terminálního konce proteinu.



Model aktivovaného receptoru SCFR. Zeleně je vyznačen ligand, šedě dvojice proteinů c-Kit.

Deaktivace receptoru

K deaktivaci receptoru slouží následující tři mechanismy:

- odstranění receptoru z buněčného povrchu a následná degradace,
- inaktivace tyrozinkinázové domény fosforylací na serinových zbytcích,
- defosforylace tyrozinových zbytků.

Fyziologická funkce

Receptor c-Kit má četné funkce během embryonálního vývoje i v dospělosti.

- **Krvetvorba.** Receptor je exprimován v buňkách časných stádií krvetvorby, během vyzrávání exprese mizí. Signalizace z receptoru c-Kit je důležitým signálem podporujícím proliferaci a přežívání. V případě žírných

buněk a dendritických buněk je receptor přítomen i u zralých buněk.

- **Pigmentace.** Signalizace zprostředkovaná c-Kit receptorem podmiňuje přežívání, proliferaci a migraci melanocytů během embryogeneze.
- **Reprodukce.** Signalizace zprostředkovaná receptorem c-Kit chrání zárodečné buňky před apoptózou, zprostředkovává jejich migraci a proliferaci. Signalizace c-Kit významným způsobem interaguje se signalizací ve dráze PI3K/Akt.
- **Gastrointestinální trakt.** Signalizace c-Kit je klíčová pro Cajalovy intestinální buňky, bez dostatečné signalizace tyto buňky mizí a dochází k poruchám střevní motility.
- **Nervový systém.** V pokusech na myších s porušenou funkcí receptoru c-Kit, resp. s mutací růstového faktoru SCF, byla prokázána porucha učení. Fyziologicky je KIT exprimován v oblastech neuroproliferace.
- **Kardiovaskulární systém.** Signalizace SCF hraje roli v řadě fyziologických i patologických procesů zahrnujících diferenciaci srdečních kmenových buněk i konečnou diferenciaci kardiomyocytů a vaskulární proliferaci.
- **Plíce.** U pokusných myší s defektním genem KIT se spontánně vyvíjí emfyzém a mění se mechanické vlastnosti plic. Příčina prozatím není známá, ale předpokládá se, že jde o vliv regulace zprostředkované c-Kit na úrovni plicního epitelu.

Molekulární patologie

Nádorová onemocnění

Mutace genu KIT byla prokázána u četných nádorů:

- malobuněčný karcinom plic,
- maligní melanom,
- kolorektální karcinom,
- gastrointestinální stromální tumor,
- testikulární karcinom,
- mastocytóza,
- akutní myeloidní leukémie.

Imunitní poruchy

Protože exprese genu KIT zůstává zachována u žírných buněk a u dendritických buněk, představuje signalizace zprostředkovaná c-Kit jeden z faktorů, který se může podílet na rozvoji astma a alergie, případně který může být zajímavým terapeutickým cílem.

Využití v histopatologii

Protože je KIT mutován a/nebo změněným způsobem exprimován v celé řadě nádorů, jeho imunohistochemický průkaz je v některých případech cenným diagnostickým vodítkem. Histochemicky lze rozlišit několik vzorů barvení:

- barvení membrán: řada nádorů, např. seminom;
- cytoplazmatické barvení: gastrointestinální stromální tumor;
- perinukleární tečkování (barvení Golgiho aparátu): gastrointestinální stromální tumor, seminom;
- povrch lumin: adenoidně cystický karcinom.

Odkazy

Literatura

- LENNARTSSON, J. a L. RÖNNSTRAND. Stem cell factor receptor/c-Kit: from basic science to clinical implications. *Physiol Rev.* [online]. 2012, vol. 92, no. 4, s. 1619-49, dostupné také z <<https://www.physiology.org/doi/abs/10.1152/physrev.00046.2011>>. ISSN 1522-1210.

Externí odkazy

- Pathology Resident Wiki. *CD117 (c-kit)* [online]. [cit. 3/2014]. <http://pathinfo.wikia.com/wiki/CD117_%28c-kit%29>.