

Received: 2010.08.09
Accepted: 2010.11.04
Published: 2010.12.02

Rola protoonkogenu *c-mos* w regulacji procesu dojrzewania komórki jajowej

The crucial role of the proto-oncogene *c-mos* in regulation of oocyte maturation

Irena Jałocha, Marian Stanisław Gabryś, Jarosław Bal

I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Zahamowanie podziału mejotycznego oocyty przed zapłodnieniem to wspólna i wyjątkowa cecha procesu dojrzewania komórki jajowej u wielu gatunków zwierząt. Ze względu na niepoznane jeszcze znaczenie zatrzymania podziału mejotycznego na różnym etapie oraz przez zróżnicowany czas u różnych gatunków zwierząt, proces ten oraz mechanizmy go regulujące stanowią temat wielu prac badawczych. Pomocne w określaniu roli poszczególnych genów oraz cykli biochemicznych z nimi związanych w regulacji cyklu komórkowego u zwierząt okazały się prace dotyczące rozwoju potworniaków jajnika. Nowotwory te, mimo niezłośliwego charakteru, są cennym źródłem informacji z zakresu rozwoju pierwotnej komórki płciowej. Jednym z najważniejszych genów regulującym podziały mejotyczne u ssaków jest protoonkogen *c-mos*. Gen ten ulega ekspresji w męskich i żeńskich komórkach germinalnych. Jego produkt – kinaza białkowa Mos, działając poprzez aktywowane mitogenem kinazy białkowe MAPKs, reguluje podstawowe dla każdej komórki procesy, niezbędne do utrzymania homeostazy, decydujące o przeżyciu komórki lub jej wejściu na szlak apoptozy. Ze względu na rolę jaką spełnia w komórce system aktywowanych mitogenem kinaz (MKKK-MKK-MAPK) wydaje się on idealnym celem interwencji terapeutycznych w przypadku wielu chorób, w tym nowotworowych. Przeprowadzone w ostatnich latach badania z użyciem ludzkich oocytów pozwalają przypuszczać, że podstawowe mechanizmy regulujące różne etapy dojrzewania pierwotnych komórek płciowych są podobne do tych opisanych u zwierząt.

Słowa kluczowe:

protoonkogen *c-mos* • aktywowane mitogenem kinazy białkowe MAPKs • czynnik inicjujący dojrzewanie MPF • potworniak dojrzwały jajnika

Summary

Meiosis arrest before fertilization is a common and unique feature of oogenesis in many animal species. On account of the unclear biological significance of meiosis arrest at various stages and for different durations in different animal species, this process and its regulation are the subject of many scientific studies. Studies on the development of ovarian teratomas proved to be helpful in defining the role of particular genes and biochemical cycles in control of the cell cycle in animals. These benign tumors are a valuable source of information on oocyte maturation. The *c-mos* proto-oncogene, which is specifically expressed in female and male germ cells, plays a crucial role in control of meiotic cell division in mammals. Its product – Mos protein kinase – acting through mitogen-activated protein kinases (MAPKs) regulates critical cellular functions required for homeostasis and decides about cell survival or apoptosis. The MAPK kinase – MAPK kinase – MAPK (MKKK-MKK-MAPK) phosphorelay system, in view of its role in cells, seems to be the ideal target for therapeutic intervention in cancer and other diseases. The

recent research on human oocytes suggests that the basic mechanisms regulating various stages of oocyte maturation are similar to those described in animals.

Key words: *c-mos* proto-oncogene • mitogen-activated protein kinases (MAPKs) • maturation-promoting factor (MPF) • ovarian teratoma

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=924547>

Word count: 1535

Tables: –

Figures: 2

References: 45

Adres autorki: lek. med. Irena Jałocha, I Katedra i Klinika Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. T. Chałubińskiego 3, 50-369 Wrocław; e-mail: irejz@interia.pl

Wykaz skrótów: **ART** – techniki wspomaganego rozwoju (assisted reproductive techniques); **cAMP** – 3'-5'-cykliczny adenylozynomonofosforan; **GTP** – gwanozynotrifosforan (guanosine-5'-triphosphate); **LH** – hormon luteinizujący (luteinizing hormone); **MAPK** – aktywowana mitogenem kinaza białkowa (mitogen-activated protein kinase); **MEN II** – gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu II (multiple endocrine neoplasia type 2); **MKK** – kinaza MAPK (MAPK kinase); **MKKK** – kinaza kinazy MAPK (MAPK kinase kinase); **MPF** – czynnik inicjujący dojrzewanie (maturation promoting factor); **NRE** – negatywny element regulujący (negative regulatory element); **PKA** – zależna od cAMP kinaza (cAMP-dependent protein kinase).

WSTĘP

Idea onkogenu, jako pojedynczego genu odpowiedzialnego za transformację nowotworową komórki, pojawiła się we wczesnych latach siedemdziesiątych ub.w. Onkogeny powstają najczęściej w wyniku mutacji prowadzącej do zmiany ekspresji protoonkogenów. Obecne w prawidłowych komórkach protoonkogeny kodują białka spełniające główną rolę w regulacji złożonych procesów odpowiedzialnych za prawidłowy przebieg różnicowania i proliferacji komórkowej, m.in. czynniki wzrostu i ich receptory, czynniki transkrypcyjne czy białka regulatorowe cyklu komórkowego.

Jednym z protoonkogenów spełniającym główną rolę w dojrzewaniu komórki jajowej jest protoonkogen *c-mos*. Ze względu na rolę produktów jego ekspresji w regulacji podziałów komórkowych, badania szlaków molekularnych z nim związanych stwarzają nadzieję na lepsze poznanie mechanizmów i etapów cyklu komórkowego oraz procesów komórkowych, takich jak proliferacja, migracja, różnicowanie, czy apoptoza.

GUZY GERMINALNE JAJNIKA

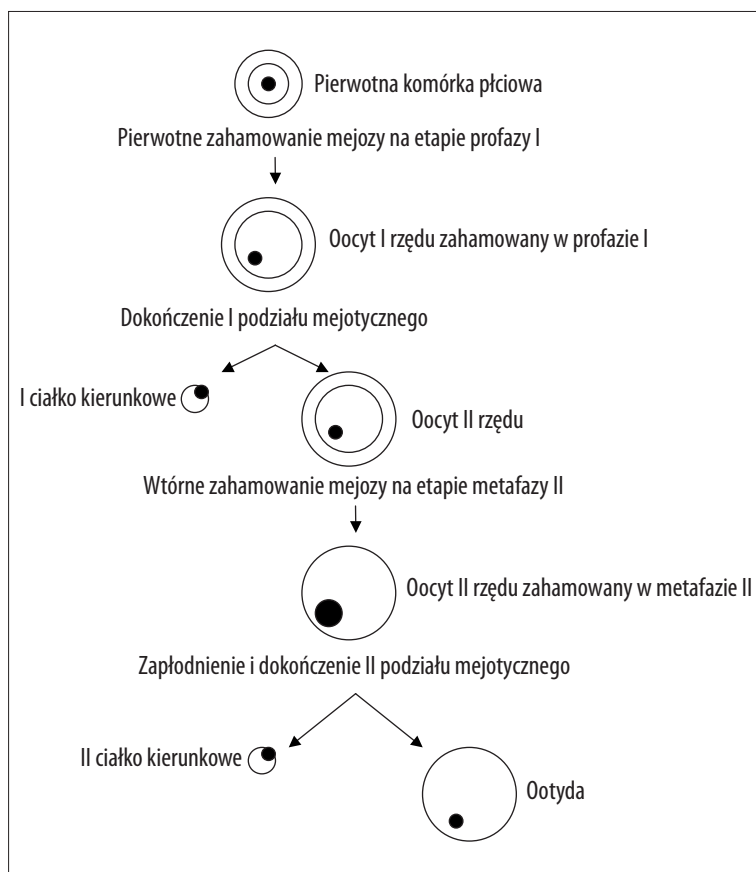
Guzy germinalne jajnika to histologicznie różnorodna grupa nowotworów wywodzących się z pierwotnej komórki płciowej, mającej potencjał różnicowania się w kierunku elementów wszystkich trzech listków zarodkowych (ekto-, mezo- oraz endodermy). Są to jedyne nowotwory mające tak wielokierunkowy potencjał różnicowania się i nowotworzenia.

Zdecydowana większość – 95% guzów germinalnych to postacie niezłośliwe – to potworniki dojrzałe. Mimo że

mogą być stwierdzane w każdym wieku, ponad 75% potworników dojrzałych dotyczy kobiet między 20 a 30 rokiem życia. Zarówno transformacja złośliwa w łagodnych potworniakach dojrzałych, jak i powikłania mogące być przyczyną ostrych stanów zagrożenia życia, takie jak pęknięcie lub skręcenie torbieli dermoidalnej, krwotok, czy chemiczne zapalenie otrzewnej, stwierdzane są rzadko, przez co potworniki dojrzałe jajnika nie stanowią w większości przypadków poważnego problemu diagnostycznego czy terapeutycznego. Jednak ze względu na opisane na modelach zwierzęcych zakłócenia w istotnych dla procesu dojrzewania komórek germinalnych szlakach molekularnych, badania nad tą grupą nowotworów są pomocne w określaniu roli poszczególnych genów oraz cykli biochemicznych z nimi związanych w regulacji cyklu komórkowego.

OOGENEZA

Proces tworzenia, rozwoju oraz dojrzewania komórki jajowej u człowieka – oogenezy – rozpoczyna się w okresie zarodkowym i trwa aż do owulacji. Z prawie 2 milionów pierwotnych komórek płciowych obecnych w ludzkiej gonadzie żeńskiej w chwili narodzin, tylko 400 dojrzeje i uwolni się w procesie owulacji. Stąd ponad 99,9% pierwotnych pęcherzyków jajnikowych ulega atrezji w wyniku apoptozy [38]. Podczas fizjologicznej oogenezy u większości kręgowców dochodzi do zahamowania podziału redukcyjnego oocytów na etapie profazy I – w życiu płodowym, co określane jest jako pierwotne zahamowanie mejozy (primary meiotic arrest). Owocyt może trwać w tym stanie od kilku lat u płazów do nawet 50 lat u człowieka. Mimo różnych mechanizmów odpowiedzialnych za zatrzymanie podziału mejozytycznego w życiu płodowym u różnych gatunków,



Ryc. 1. Podział mejozy u ssaków (za [31] zmodyfikowano)

jego cel jest uniwersalny – przygotować niedojrzałą komórkę jajową do procesu embriogenezy po jej zapłodnieniu. U większości kręgowców, w tym u człowieka, regulowana przez bodźce hormonalne kontynuacja podziału mejozy – do etapu metafazy II, jest możliwa tylko wtedy, gdy pęcherzyk jajnikowy osiągnie całkowitą dojrzałość. Zatrzymanie oocyta na tym etapie określane jest jako wtórne zahamowanie mejozy (secondary meiotic arrest). Dokończenie mejozy II jest możliwe jedynie w przypadku zapłodnienia dojrzałej komórki jajowej [5,6,31,32].

PROTOONKOGEN *C-MOS*

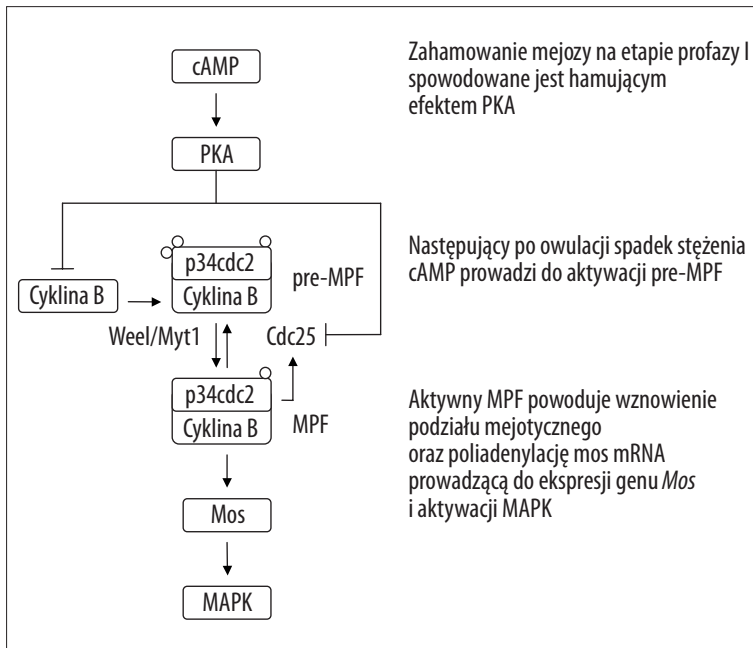
Jednym z głównych genów regulujących podziały mejozy oocytów u ssaków jest protoonkogen *c-mos*. U zwierząt gen ten ulega ekspresji w męskich oraz żeńskich komórkach germinalnych [41]. Ponieważ jego nieprawidłowa ekspresja w komórkach somatycznych prowadzi do śmierci komórki lub do jej transformacji nowotworowej [33,41], najważniejszym punktem w regulacji ekspresji tego genu w komórkach somatycznych jest zahamowanie jego transkrypcji przez negatywny element regulujący NRE (negative regulatory element) [41]. W badaniach nad oocytami płazów z rodzaju *Xenopus* produkty genu *c-mos* okazały się niezbędne w procesie inicjacji mejozy, w przejściu I podziału mejozy w II oraz w zatrzymaniu podziału komórkowego na etapie metafazy II podziału redukcyjnego [34,41]. W eksperymentach, w których zakłócono ekspresję genu *c-mos* w komórkach germinalnych u myszy, oocyty pozbawione produktów tego genu kończyły I podział mejozy, ale zamiast zatrzymania ich podziału do

czasu zapłodnienia w metafazie II podziału mejozy, uzyskano ich partenogenetyczny rozwój [2,15,17]. Jeżeli zahamujemy transkrypcję genu *c-mos* w komórkach embrionalnych myszy, to o ile nie wpłynie to na rozwój osobników płci męskiej, w przypadku osobników żeńskich zauważono zmniejszoną ich płodność oraz wysoki odsetek występowania potworniaków jajnika [15].

Zarówno w przypadku oocytów, jak i komórek somatycznych produkt genu *c-mos*, kinaza białkowa Mos, aktywuje aktywowaną mitogenem kinazę białkową MAPK (mitogen-activated protein kinase). Różne funkcje produktów tego genu w komórkach germinalnych i somatycznych są najprawdopodobniej wynikiem innych punktów końcowych szlaku Mos/MAPK w różnych typach komórek [33]. Podczas dojrzewania oocytów szlak Mos/MAPK działa poprzez aktywację i stabilizację czynnika inicjującego dojrzewanie MPF (maturation promoting factor). Natomiast w komórkach somatycznych ulegających transformacji nowotworowej aktywuje i stabilizuje onkoproteinę jądrową c-Fos [33].

AKTYWOWANE MITOGENEM KINAZY BIAŁKOWE (MAPKs)

MAPKs tworzą rodzinę białkowych kinaz odgrywających główną rolę w regulacji aktywności złożonych systemów biologicznych. Regulując krytyczne dla każdej komórki procesy, takie jak ekspresja cytokin i proteaz, przebieg cyklu komórkowego, przyleganie komórkowe i metabolizm komórki, są niezbędne w utrzymaniu hemostazy, a wywierając wpływ na procesy proliferacji i różnicowania, decydują



Ryc. 2. Regulacja podziału mejotycznego w oocytach ssaków (za [5] zmodyfikowano)

o przeżyciu komórki lub jej wejściu na szlak apoptozy [3]. U ssaków opisano cztery podrodziny MAPKs. Każda z kinaz ma własne, swoiste dla niej produkty, aktywatory oraz inaktywatory. Do utrzymania prawidłowej funkcji komórki przekazywanie sygnałów na szlaku MAPKs musi przebiegać z dużą wydajnością i dokładnością. Utrata kontroli regulacji transdukcji sygnałów na szlaku MAPKs, czy to w wyniku mutacji, czy też zmian w ekspresji białek regulujących przekazanie sygnałów, przyczynia się w znacznym stopniu do rozwoju różnych chorób, takich jak np. przewlekłe stany zapalne, choroby neurodegeneracyjne, czy nowotwory [19].

MAPKs są częścią trójpoziomego systemu kinaz, na który składają się MAPKs, kinazy MAPKs (MKKs) oraz kinazy kinaz MAPKs (MKKKs) [3]. MKKKs odpowiadają za fosforylację i aktywację MKKs, które z kolei fosforylują i aktywują MAPKs. Białka tworzące szkielet komórki (scaffolding proteins) wspólnie z MKK-MAPK tworzą kompleks gotowy do aktywacji przez MKKKs [19]. To właśnie MKKKs selektywnie integrując różne bodźce, takie jak GTP-azy, czy inne kinazy, odpowiadają za aktywację kompleksu MKK-MAPK. Z kolei białka tworzące szkielet komórki dzięki obecności miejsc wiążących różne białka regulują m.in. lokalizację kompleksu MKK-MAPK w komórce, czy długość trwania sygnału MAPK [19].

CZNNIK INICJUJĄCY DOJRZEWANIE (MPF)

Precyzyjna regulacja procesu dojrzewania oocytów u ssaków jest możliwa dzięki współdziałaniu szlaku *Mos*/MAPK oraz czynnika inicjującego dojrzewanie MPF.

MPF jest heterodimerem składającym się z kinazy p34 (nazywanej także CDK1 lub *cdc2*) oraz cykliny B [6]. W doświadczeniach na oocytach ssaków dokończenie podziału mejotycznego jest inicjowane przez hormon luteinizujący LH (luteinizing hormone), odpowiedzialny za spadek stężenia cAMP w komórkach germinalnych. Wysokie

stężenie cAMP za pośrednictwem zależnej od cAMP kinazy – PKA (cAMP-dependent protein kinase), zapobiega aktywacji nieczynnej postaci czynnika inicjującego dojrzewanie pre-MPF dzięki fosforylacji kinazy p34 (*cdc2*) oraz hamowaniu syntezy *de novo* cykliny B [5]. Spadek stężenia cAMP umożliwia aktywację czynnika inicjującego dojrzewanie MPF odpowiedzialnego nie tylko za reinicjację mejozy, ale także za poliadenylację *c-mos* mRNA, translację *Mos* oraz aktywację kinazy MAP [5]. Podczas gdy MPF jest niezbędny w procesie reaktywacji mejozy oraz w przejściu I podziału mejotycznego w II, kinaza MAP zatrzymuje oocyt do chwili zapłodnienia w metafazie II podziału mejotycznego [6]. Podobnie w przypadku płazów z rodzaju *Xenopus* w zależnym od progesteronu dojrzewaniu oocytów główną rolę odgrywa aktywowana mitogenem kinaza białkowa (MAPK) oraz czynnik inicjujący dojrzewanie (MPF). Podstawowym elementem szlaku *Mos*/MAPK wydaje się w tym przypadku poliadenylacja cytoplazmatycznego mRNA genu *Mos* warunkująca dojrzewanie oocytów [18].

BADANIA U LUDZI

Mimo że ludzki protoonkogen *c-mos* scharakteryzowano wiele lat temu, a *c-mos* RNA wykryto we wszystkich badanych ludzkich tkankach, bardzo niewiele wiemy o jego ekspresji w komórkach somatycznych [24]. Badania *in vitro* sugerują że ekspresja tego protoonkogenu może być ważną determinantą nieprawidłowej funkcji komórki somatycznej oraz że jest to ściśle uzależnione od genu *p53*. W warunkach prawidłowych to produkty genu *p53*, w odpowiedzi na aktywację kinaz MAP przez onkogeny, indukują zahamowanie wzrostu komórki w fazie G1 oraz jej apoptozę. Niestabilność chromosomalna spowodowana utratą funkcji genu *p53* jest wzmacniana aktywacją ścieżki *Mos*/MAPK. Potwierdza to hipotezę, według której gen *p53* stanowi główny punkt chroniący komórkę przed jej aktywacją za pośrednictwem onkogenów [8].

Mimo że nie opisano chorób związanych z nieprawidłową ekspresją genu *c-mos* w komórkach somatycznych u ludzi, w eksperymentach na transgenicznym myszach, u których wywołano ekspresję tego protoonkogenu, opisywano występowanie nowotworów rdzeniastych tarczycy oraz wielogniskowych guzów chromochłonnych – odpowiadających dziedzicznej autosomalnie dominująco gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu II u ludzi MEN II (multiple endocrine neoplasia type 2), co sugeruje udział szlaku Mos/MAPK w etiopatogenezie tej choroby [35].

Dzięki rozwojowi technik wspomaganego rozrodu ART (assisted reproductive techniques) możliwe stało się badanie roli protoonkogenu *c-mos* w ludzkich oocytach. Hamując syntezę białek w niewykorzystanych do celów rozrodczych oocytach wykazano, że protoonkogen *c-mos* spełnia u ludzi podobną rolę jak u płazów z rodzaju *Xenopus*, czy u myszy regulując mejozę poprzez wpływ na aktywność MPF [28]. Pozwala to przypuszczać, że podstawowe molekularne mechanizmy kontrolujące różne etapy dojrzewania pierwotnych komórek płciowych są podobne u różnych gatunków i rola szlaków rządzących tymi procesami u ludzi jest podobna do tej opisanej u zwierząt [16].

PIŚMIENICTWO

- [1] Caubet J.F., Mathieu-Mahul D., Bernheim A., Larsen C.J., Berger R.: Human proto-oncogene *c-mos* maps to 8q11. *EMBO J*, 1985; 4: 2245–2248
- [2] Colledge W.H., Carlton M.B., Udy G.B., Evans M.J.: Disruption of *c-mos* causes parthenogenetic development of unfertilized mouse eggs. *Nature*, 1994; 370: 65–68
- [3] Cuevas B.D., Abell A.N., Johnson G.L.: Role of mitogen-activated protein kinase kinase kinases in signal integration. *Oncogene*, 2007; 26: 3159–3171
- [4] Dahl N., Gustavson K.H., Rune C., Gustavsson I., Pettersson U.: Benign ovarian teratomas. An analysis of their cellular origin. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 1990; 46: 115–123
- [5] Dekel N., Abramovich S., Ben-Yehoshua Josefsberg L., Galiani D., Gershon E., Granot I., Kandii M., Kalma Y., Lazar S.: Mechanisms involved in control of the meiotic cell cycle. http://www.weizmann.ac.il/Biology/open_day_2002/book/nava_dekel.pdf (16.10.2009)
- [6] Dekel N., Bechor E., Ben-Yehoshua Josefsberg L., Galiani D., Girsh E., Granot I., Kaufman O., Kovo-Hasharoni M., Lazar S., Shimoni I.: Mechanisms involved in control of cell cycle: meiosis in oocytes and mitosis in early embryos. http://www.weizmann.ac.il/Biological_Regulation/NewFiles/dekeln.pdf (16.10.2009)
- [7] Elledge S.J.: Cell cycle checkpoints: Preventing an identity crisis. *Science*, 1996; 274: 1664–1672
- [8] Fukasawa K., Vande Woude G.F.: Synergy between Mosthe Mos/mitogen-activated protein kinase pathway and loss of *p53* function in transformation and chromosome instability. *Mol. Cell Biol*, 1997; 17: 506–518
- [9] Gebauer F., Richter J.D.: Synthesis and function of *Mos*: the control switch of vertebrate oocyte meiosis. *Bioessays*, 1997; 19: 23–28
- [10] Gebauer F., Xu W., Cooper G.M., Richter J.D.: Translational control by cytoplasmic polyadenylation of *c-mos* mRNA is necessary for oocyte maturation in the mouse. *EMBO J*, 1994; 13: 5712–5720
- [11] Goldman D.S., Kiessling A.A., Cooper G.M.: Post-transcriptional processing suggests that *c-mos* functions as a maternal message in mouse eggs. *Oncogene*, 1988; 3: 159–162
- [12] Gorgoulis V.G., Zacharatos P., Mariatos G., Liloglou T., Kokotas S., Kastirnakis N., Kotsinas A., Athanasiou A., Foukas P., Zoumpourlis V., Klatsas D., Ikononopoulos J., Asimacopoulos P.J., Kittas C., Field J.K.: Deregulated expression of *c-mos* in non-small cell lung carcinomas: Relationship with *p53* status, genomic instability, and tumor kinetics. *Cancer Res.*, 2001; 61: 538–549
- [13] Guan K.L.: The mitogen activated protein kinase signal transduction pathway: from the cell surface to the nucleus. *Cell Signal.*, 1994; 6: 581–589
- [14] Hashimoto N., Kishimoto T.: Regulation of meiotic metaphase by a cytoplasmic maturation-promoting factor during mouse oocyte maturation. *Dev. Biol.*, 1988; 126: 242–252
- [15] Hashimoto N., Watanabe N., Furuta Y., Tamemoto H., Sagata N., Yokoyama M., Okazaki K., Nagayoshi M., Takeda N., Ikawa Y., Aizawa S.: Parthenogenetic activation of oocytes in *c-mos*-deficient mice. *Nature*, 1994; 370: 68–71
- [16] Heikinheimo O., Gibbons W.E.: The molecular mechanisms of oocyte maturation and early embryonic development are unveiling new insights into reproductive medicine. *Mol. Hum. Reprod.*, 1998; 4: 745–756
- [17] Hirao Y., Eppig J.J.: Analysis of the mechanism(s) of metaphase I arrest in strain LT mouse oocytes: participation of MOS. *Development*, 1997; 124: 5107–5113
- [18] Howard E.L., Charlesworth A., Welk J., MacNicol A.M.: The mitogen-activated protein kinase signaling pathway stimulates *Mos* mRNA cytoplasmic polyadenylation during *Xenopus* oocyte maturation. *Mol. Cell Biol.*, 1999; 19: 1990–1999
- [19] Johnson G.L., Dohlman H.G., Graves L.M.: MAPK kinase kinases (MKKKs) as a target class for small-molecule inhibition to modulate signaling networks and gene expression. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2005; 9: 325–331
- [20] Kajiura-Kobayashi H., Yoshida N., Sagata N., Yamashita M., Nagahama Y.: The *Mos*/MAPK pathway is involved in metaphase II arrest as a cytostatic factor but is neither necessary nor sufficient for initiating oocyte maturation in goldfish. *Dev. Genes Evol.*, 2000; 210: 416–425
- [21] Keshet E., Rosenberg M.P., Mercer J.A., Propst F., Vande Woude G.F., Jenkins N.A., Copeland N.G.: Developmental regulation of ovarian-specific *Mos* expression. *Oncogene*, 1988; 2: 235–240
- [22] Koonings P.P., Campbell K., Mishell D.R.Jr, Grimes D.A.: Relative frequency of primary ovarian neoplasms: A 10-year review. *Obstet. Gynecol.*, 1989; 74: 921–926
- [23] Lazar S., Galiani D., Dekel N.: cAMP-dependent PKA negatively regulates polyadenylation of *c-mos* mRNA in rat oocytes. *Mol. Endocrinol.*, 2002; 16: 331–341
- [24] Li C.C., Chen E., O'Connell C.D., Longo D.L.: Detection of *c-mos* proto-oncogene expression in human cells. *Oncogene*, 1993; 8: 1685–1691
- [25] Ling Y.-H., Yang Y., Tornos C., Singh B., Perez-Soler R.: Paclitaxel-induced apoptosis is associated with expression and activation of *c-Mos* gene product in human ovarian carcinoma SKOV3 cells. *Cancer Res.*, 1998; 58: 3633–3640
- [26] Okazaki K., Sagata N.: MAP kinase activation is essential for oncogenic transformation of NIH3T3 cells by *Mos*. *Oncogene*, 1995; 10: 1149–1157

PODSUMOWANIE

Potworniak dojrzały to nowotwór niezłośliwy, niestanowiący w większości przypadków poważnego problemu diagnostycznego, czy terapeutycznego. Jednakże z naukowego punktu widzenia stanowi interesujący materiał badawczy dostarczając informacji na temat mechanizmów regulujących podziały komórkowe.

Jeśli uznajemy nowotwór złośliwy za klon zmutowanych komórek somatycznych z nieodwracalnymi zmianami kodu genetycznego, w którym najczęściej występującymi nieprawidłowościami są między innymi: brak mechanizmów kontroli wzrostu, inaktywacja ścieżki apoptozy, zanik różnicowania, wyraźne zwiększenie odsetka spontanicznych mutacji, niestabilność chromosomalna, to badanie szlaków molekularnych regulujących unikatowy proces dojrzewania oocytów u ludzi może pomóc nie tylko w zrozumieniu patogenetyki potworniaków dojrzałych jajnika, ale dostarczy także informacji, dzięki którym poznamy lepiej znaczenie ekspresji podstawowych dla procesów podziałów komórkowych genów, które mogą stanowić doskonały cel dla interwencji terapeutycznych w przypadku chorób nowotworowych.

- [27] O'Keefe S.J., Wolfes H., Kiessling A.A., Cooper G.M.: Microinjection of antisense *c-mos* oligonucleotides prevents meiosis II in the maturing mouse egg. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989; 86: 7038–7042
- [28] Pal S.K., Torry D., Serta R., Crowell R.C., Seibel M.M., Cooper G.M., Kiessling A.A.: Expression and potential function of the *c-mos* proto-oncogene in human eggs. *Fertil Steril*, 1994; 61: 496–503
- [29] Parrington J.M., West L.F., Povey S.: The origin of ovarian teratomas. *J. Med. Genet.*, 1984; 21: 4–12
- [30] Posada J., Yew N., Ahn N.G., Vande Woude G.F., Cooper J.: Mos stimulates MAP kinase in *Xenopus* oocytes and activates a MAP kinase in *in vitro*. *Mol. Cell Biol.*, 1993; 13: 2546–2553
- [31] Sagata N.: Introduction: Meiotic maturation and arrest in animal oocytes. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1998; 9: 535–537
- [32] Sagata N.: Meiotic metaphase arrest in animal oocytes: its mechanisms and biological significance. *Trends Cell Biol.*, 1996; 6: 22–28
- [33] Sagata N.: What does Mos do in oocytes and somatic cells? *Bioessays*, 1997; 19: 13–21
- [34] Sagata N., Oskarsson M., Copeland T., Brumbaugh J. and Vande Woude G.: Function of *c-mos* proto-oncogene product in meiotic maturation in *Xenopus* oocytes. *Nature*, 1988; 335: 519–525
- [35] Schulz N., Propst F., Rosenberg M.P., Linnoila R.I., Paules R.S., Kovatch R., Ogiso Y., Vande Woude G.: Pheochromocytomas and C-cell thyroid neoplasms in transgenic *c-mos* mice: A model for the human multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Cancer Res.*, 1992; 52: 450–455
- [36] Sheets M.D., Wu M., Wickens M.: Polyadenylation of *c-mos* mRNA as it control point in *Xenopus* meiotic maturation. *Nature*, 1995; 374: 511–516
- [37] Singh B., Arlinghaus R.B.: Mos and the cell cycle. *Prog. Cell Cycle Res.*, 1997; 3: 251–259
- [38] Tsafriri A., Solovyeva E., Margi K., Popliker M.: The regulation of ovarian follicle growth, demise and the ovulatory response. http://www.weizmann.ac.il/Biological_Regulation/NewFiles/tsafriri.pdf (16.10.2009)
- [39] Vande Woude G.F., Buccione R., Daar I., Eppig J.J., Oskarsson M., Paules R., Sagata N., Yew N.: Mos proto-oncogene function. *Ciba Found Symp.*, 1990; 150: 147–160
- [40] Verlhac M.H., Lefebvre C., Kubiak J.Z., Umbhauer M., Rassnier P., Colledge W., Maro B.: Mos activates MAP kinase in mouse oocytes through two opposite pathways. *EMBO J*, 2000; 19: 6065–6074
- [41] Xu W., Cooper G.M.: Identification of a candidate *c-mos* repressor that restricts transcription of germ cell-specific genes. *Mol. Cell Biol.*, 1995; 15: 5369–5375
- [42] Yamada S.D., Hickson J.A., Hrobowski Y., Vander Griend D.J., Benson D., Montag A., Karrison T., Huo D., Rutgers J., Adams S., Rinker-Schaeffer C.W.: Mitogen-activated protein kinase kinase 4 (MKK4) acts as a metastasis suppressor gene in human ovarian carcinoma. *Cancer Res.*, 2002; 62: 6717–6723
- [43] Yamashita M.: Molecular mechanisms of meiotic maturation and arrest in fish and amphibian oocytes. *Semin. Cell Dev. Biol.*, 1998; 9: 569–579
- [44] Zhao X., Batten B., Singh B., Arlinghaus R.B.: Requirement of the *c-mos* protein kinase for murine meiotic maturation. *Oncogene*, 1990; 5: 1727–1730
- [45] Zinkel S.S., Pal S.K., Szeberényi J., Cooper G.M.: Identification of a negative regulatory element that inhibits *c-mos* transcription in somatic cells. *Mol. Cell. Biol.*, 1992; 12: 2029–2036

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.