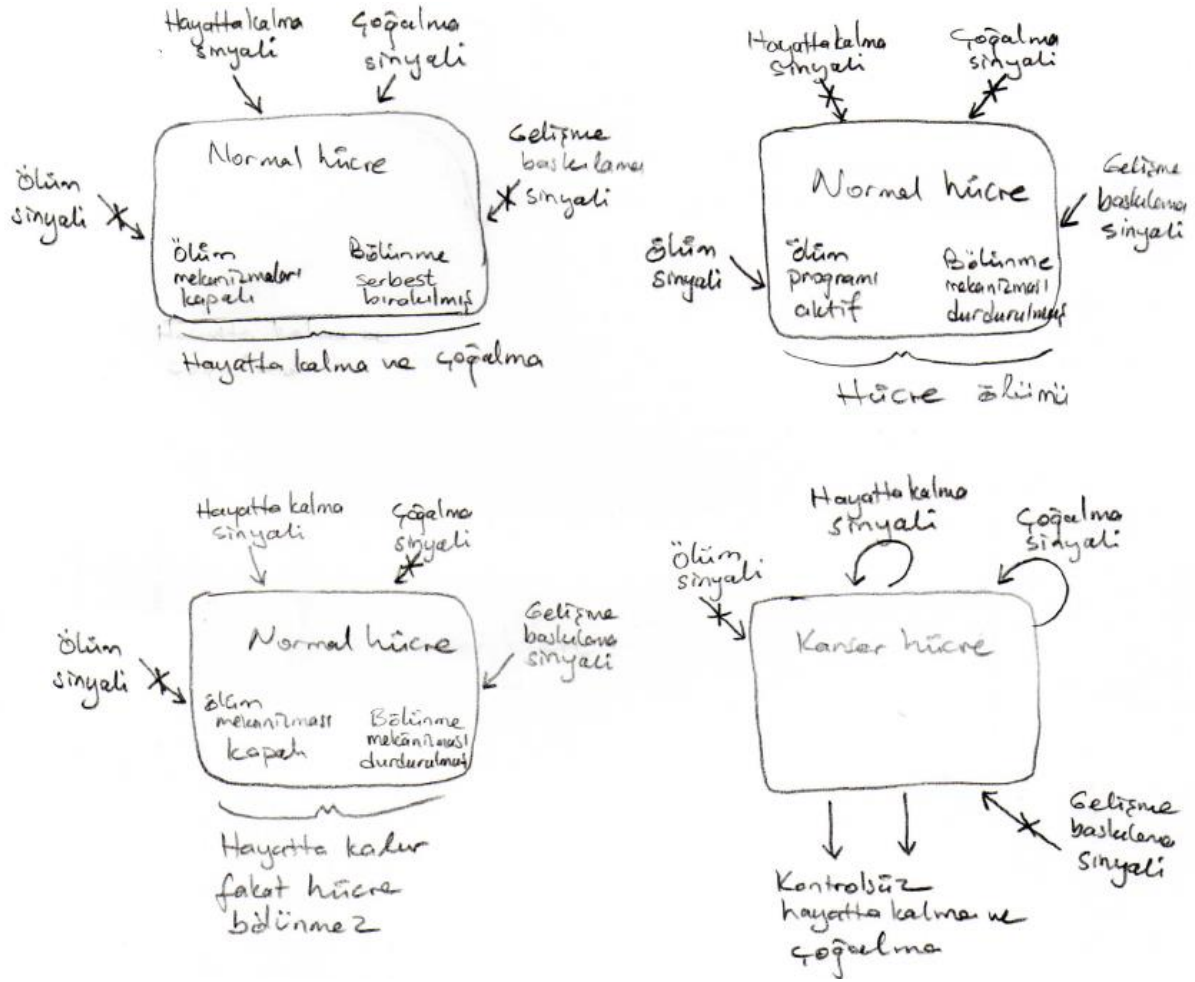


11 HÜCRE SAYISININ GENETİK DÜZENLENMESİ: NORMAL VE KANSER HÜCRELER

Somatik hücre sayısının düzenlenmesi, olağanüstü bir homeostasis örneğidir. Çok karmaşık mekanizmalar, bir organizmanın fizyolojisini normal sınırlar içinde tutmaktadır. Belli tipteki bir hücre sayısı gerekli olan sınırı aşarsa bu tip hücrelerin çoğalması durdurulur, fazla hücreler ölür. Belli tip hücrelerin sayısı olması gereken sınırın altında ise hücre çoğalması uyarılır, hücre ölümü durdurulur. Dolayısıyla hücre çoğalması ve hücre ölümü normal şartlarda dikkatli bir şekilde dengelenir. Bu süreçleri idare eden mekanizmalardaki mutasyonlar sonucu bu homeostatik mekanizmalar kontrol dışına çıkarsa ne olur? İnsanların da dahil olduğu bir çok organizmada sonuç yıkıcıdır: Aynı somatik hücre içinde mutasyonların birikmesiyle hücre çoğalmasının hızlanması ve hücre ölümünün engellenmesi kanserin altında yatan nedendir. Bu bölümde tümör oluşumu ve kansere neden olan yanlış gen düzenlenmelerinin altında yatan genetik nedenler incelenecektir.

Hücre sayısının kontrolü hücre çoğalmasını ve hücre ölümünü kontrol eden mekanizmalar arasındaki gidiş-gelişlerle sağlanır. Hücre çoğalması **mitotik döngü** ile kontrol edilirken hücre ölümü **programlanmış hücre ölümü** veya **apoptosis** denilen mekanizmalarla kontrol edilir (Şekil 11.1). Her iki mekanizmada da sıralı (peşpeşe gerçekleşen) biyokimyasal olaylar meydana gelir. Bu sıradaki bir olayın meydana gelebilmesi, bir önceki olayın tamamlanmış olmasına bağlıdır. Hücre döngüsünde bir **güvenlik mekanizması** bir olayı kendisinden önceki olayın tamamlanmasına kadar bekletir ve dolayısıyla bu süre içinde döngünün ilerlemesini durdurur. Benzer şekilde **yaşam kalım faktörleri** (survival faktörleri) ölüm metabolizmasının ilerlemesini engeller. Çok hücreli hayvanlarda karar verici süreçlere topyekün bir katılım vardır. Bu katılım farklı **sinyal iletim yollarıyla** hücreye ve ilgili mekanizmaya iletilir. Bu sinyaller mevcut hücrenin kendi iç çevresinden gelebilir veya hücrenin dışından gelebilir. Çok hücreli bir organizmanın belli bir hücresi kararları tek başına değil çevreden gelen bu sinyalleri de değerlendirerek verir. Çevreden gelen sinyaller aynı doku veya organdaki diğer hücrelerden ve uzak vücut bölgelerinden gelmektedir. Bu sinyallerden bir kısmı organizmanın dış çevresini algılayan özel hücre gruplarından gönderilir. Sonuçta belli bir hücre bir mekanizmayı uyarırken veya durdururken topyekün vücut hücrelerinden gelen sinyalleri de değerlendirerek dengeli bir fizyolojik durumun oluşması için uygun bir davranış şeklini gerçekleştirir. Hücrede bulunan sensör moleküller (reseptör proteinler) hücrenin yakın çevresindeki sinyal proteinleriyle etkileşir. Bu protein sinyaller ve bunların sensörleri, hücre döngüsü veya apoptosis düzeneği ile bağlantılandırılmıştır. Bu sinyaller bir metabolik yol üzerinde ivmelendirici veya durdurucu olarak iş görmektedir.

Kanserin genetik temeli hücre sayısını düzenleyen homeostatik mekanizmaların mutasyonlarla aksamasına dayanır. **Kanser** kötü huylu (malignant) tümörlerdir, kontrolsüz bir şekilde büyürler. İlerledikçe vücuda yayılma yani metastas yeteneği kazanırlar.



Şekil 11.1: Normal ve kanser hücrelerde hücre sayısının düzenlenme mekanizmalarının özeti. a) Normal hücrelerin hayatta kalması ve çoğalması için gerekli doğru dış (hücre dışı!) sinyaller. b) Normal hücrelerin ölümü veya çoğalmanın baskılanması için gerekli doğru dış sinyaller. c) Normal hücrelerin çoğalmaksızın hayatta kalmaları için gerekli doğru dış sinyaller. d) Kanser hücrelerinde kendikendine hayatta kalma ve çoğalma sinyalleri.

Kanserin genetik temeli olduğunu söylediğimizde standart genetik analizlerden kastettiğimizden farklı bir şey ifade ederiz. Standart genetik analizlerde belli allellerin atalardan yavrulara aktarımını kast ederiz. Bazı kanserler kalıtnabilir forma sahipse de çoğu durumda kanser oluşumu yayılmacıdır (yani bireyde oluşur ebeveynlerden alınmaz, yavrulara geçmez). Belli tip bir kanser bir ailenin bir bireyinde oluşur fakat bu kişinin akrabalarında oluşmaz. Mutasyonlar bu kişinin (erken gelişme safhalarında vücut ve eşey hatları ayrıldıktan sonra) somatik bir hücre hattında sonradan ortaya çıkar. Zaman içinde çok sayıda somatik mutasyon vücut hücrelerinde birikir, çok sayıda genin fonksiyonunu değiştirir veya durdurur, sonunda kanserli bir hücre üretilir. Bu hücrenin yavru hücreleri (mitoz!) kanserli bir hücre klonuna dönüşür. Bu klonlar **birincil tümör** olarak bilinir. Eğer bu hücreler denetlenmezse bu tümör gelişmeye devam edecek ve vücuttaki diğer doku ve organları işgal edecektir.

Kanserlerin çoğunun somatik mutasyonal olaylar olduğu düşünülürken kanseri standart genetik analizlerle çalışamayacağımız ortaya çıkar. Bunun yerine mutasyonal değişiklikleri keşfetmek ve bu değişikliklerin hücresel metabolik yolları nasıl etkilediğini anlamak üzere diğer yaklaşımlar uygulamamız gerekmektedir. Kanser oluşumu için çok sayıda metabolik yolun mevcut olduğunu, ancak bu yolların tamamının normal hücre döngüsü düzenlenişine ve apoptosise duyarlı hücrelerin yaratılmasına neden olduğunu göreceğiz.

Hücreler sinyal iletim yollarındaki anahtar hedef proteinlerin aktivitesini modüle ederler. Bu modülasyon nispeten küçük modifikasyonlarla gerçekleştirilir (allosterik efektörlerle protein kompleksleri oluşturmak, fosfat bağlamak ve fosfat koparmak gibi). Genetiğin çoğu, aynı zamanda hücre biyolojisinin çoğu bu modülasyonlara bağımlıdır. Anahtar düzenleyici proteinler aktif ve inaktif halleri arasında gider-gelirler. Hangi halde bulunacakları topyekün vücuttaki iletişim açısından gelen sinyallerin toplamından belirlenir.

11.1 Kanser: Hatalı Hücre Sayısının Düzenlenişinin Genetik Temelleri

Biyoloji hakkında, normal işleyişi bozan mutasyonların özelliklerini inceleyerek çok büyük bilgilere ulaştık. Bu durum kanser için de doğrudur. Somatik hücrelerin bütün kanserleri hücrede biriken bir seri mutasyon ile ortaya çıkmaktadır. Bu mutasyonların bazıları bir genin aktivitesini değiştirirken diğer tip mutasyonlar aktiviteyi tamamen yok eder. Kanser uyarıcı bu mutasyonlar birkaç temel gruba ayrılır:

1. Hücrenin çoğalma yeteneğini artıranlar,
2. Bir hücrenin apoptosise duyarlılığını azaltanlar ve
3. Hücrelerin genel mutasyon oranlarını ve ömür uzunluğunu artıranlar. Bu durumda hücre çoğalması ve ölümünü uyarımlar da dahil bütün mutasyon tiplerinin uzun ömürlü bir hücrede meydana gelmesi olasıdır.

Kanser tanısı ve tedavisi ile ilgili olarak çok önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Bazı başarılar kazanıldıysa bile kanserle savaşta zafer ilan etmek için daha çok uzun bir yol vardır. Kanser genetik ve genomik analizi, keşfedilecek yeni ve önemli boyutlar sunmaktadır.

11.2 Kanser Hücresinin Normal Hücreden Farkı

Kötü huylu tümörler yani **kanser** tek bir hücreden köken almış hücre kümeleridir. Diğer bir ifadeyle malignant hücreler tek bir klonun üyeleridirler. Kanser hücreleri normal komşu hücrelerden bazı fenotipler bakımından farklılık gösterir: Hızlı bölünme oranı, yeni hücre alanları işgal etme, yüksek metabolik oran ve anormal şekil. Sözelimi epitel hücreleri tek tabaka oluşturan, kültür kabı yüzeyine dokunarak çoğalan hücrelerdir; kanser epitel hücreleri ise hızla üst üste tabakalar oluşturacak şekilde çoğalırlar.

Normal hücresel fizyolojiyi düzenleyen etkenlerin değişime uğradığı açıktır. O halde kanserin altında yatan neden nedir? Çok sayıda farklı tip hücre malignant forma dönüşebilmektedir. Bu hücre tiplerinin hepsinde ortak bir dönüşüm şekli var mıdır? Yoksa her biri farklı bir şekilde mi oluşmaktadır? Kanser daha genel anlamda algılayabiliriz: *Hücrenin kontrolsüz bir şekilde çoğalmasına neden olan çok sayıda*

mutasyonun birikmesinin bir sonucu. Bu çok sayıdaki mutasyonlardan bazıları, ataların eşey hatlarından alınmış olabilir (kalıtlanmış mutasyon!). Fakat büyük çoğunluğu belli bir hücreden köken alan somatik hücre hatlarında yeniden oluşur (kalıtlanmaz!). Yüksek hayvanlarda gelişmiş olan çok hücreli hayatın sürdürülebilirliği, doku ve organ sistemlerinin organize hücreleri tarafından gerçekleştirilen iş birliği ve iletişime bağlıdır. Bir anlamda kanser hücreleri, asosyal ve izole bir hale geçmiştir, kendi dışındaki etkilerden etkilenmeksizin hareket eder. Kanserli hücreler bir bakıma “sağır” hücrelerdir, komşu hücrelerden gelen bölünmeyi durdurma sinyallerini veya kendi kendini yok etme sistemlerini uyarma sinyallerini duymaz.

11.3 Kanser Hücrelerinde Mutasyon

Tümörler bir dizi mutasyonun sonucu ortaya çıkar ve bunun sonucu olarak kontrolsüz çoğalma ve hücre ölümü oluşur. Bir tümör tek bir mutasyonun sonucu değil fakat bir hücredeki çok sayıda mutasyonun sonucu ortaya çıkar. Çok özel durumlarda tek bir mutasyon kanser oluşumunu sağlamak için yeterli olabilmektedir. Sözelimi bir gende meydana gelen bir mutasyonun Mendel faktörleri gibi yeni nesillere aktarılabilirken retinoblastomaya neden olduğunu biliyoruz. Bundan daha az aktarım özelliği gösteren ama daha yaygın olan kanserler de vardır. Kolon kanseri ve astrositomunun (sinir hücreleri kanseri) ilerlemesi için malign hücrelerde çok sayıda farklı tip mutasyonun birikmesinin gerektiği bilinmektedir.

Kanser oluşumunda genlerin nasıl işlev gördüğünü düşündüğümüzde iki genel gen mutasyon tipinden söz etmek mümkündür:

- i. **Onkogen** mutasyonları kanser hücrelerinde baskın bir mutasyondur ve hücreye kanser özelliğini kazandırır (işlev-kazanma = gain-of-function). Tek bir mutant allel kanser özelliğinin kazanılması için yeterlidir. Eğer mutasyon, protein kodlayan DNA bölgesinde ise kodlanan proteinin yapısının değişmesine neden olur. Eğer mutasyon bir düzenleyici elementteyse normal bir proteinin yanlış düzenlenmesine neden olur. Bu genlerin normal, mutasyona uğramamış formlarına **proto-onkogen** denir.
- ii. **Tümör baskılayıcı genler**deki mutasyonlar çekinik mutasyonlardır (işlev kaybetme = loss-of-function). Yani ilgili allelerin her ikisi de düşük aktiviteli veya aktiviteye sahip olmayan ürünler üretmelidir.

Kanser oluşturan mutasyonlarla değişime uğrayan bir çok protein hücrelerarası iletişim ve hücre döngüsü ve apoptosisin düzenlenmesinde görev alan proteinlerdir (Tablo 11.1). Onkogenler haline gelen genlerin kodladığı proteinler hücre döngüsünü pozitif kontrol eden (açan) veya apoptosisi negatif olarak kontrol eden (kapatan) proteinlerdir. Bu proteinler artık uygun (olması gereken) sinyal olmamasına rağmen aktif durumdadır. Sonuç olarak onkogenler ya hücre çoğalması oranını artırarak ya da apoptosisi engelleyerek etkisini gösterir. Öbür yandan tümör baskılayıcı genler hücre döngüsünü durduran veya apoptosisi uyaran proteinleri kodlarlar. Bu genlerdeki mutasyonlarla hücre çoğalmayı durdurucu fren sistemini kaybeder.

Tablo 11.1: Bir genin kodladığı normal proteinin fonksiyonu ve tümör uyarıcı mutasyonların özellikleri.

Yabani tip protein fonksiyonu	Tümör uyarıcı mutasyonların özellikleri
Hücre döngüsünün ilerlemesini uyarır	Onkogen (işlev kazanma)
Hücre döngüsünün ilerlemesini durdurur	Tümör baskılayıcı mutasyonu (işlev kaybetme)
Apoptosisi uyarır	Tümör baskılayıcı mutasyonu (işlev kaybetme)
Apoptosisi baskılar	Onkogen (işlev kazanma)
DNA tamirini uyarır	Tümör baskılayıcı mutasyonu (işlev kaybetme)

Tümör uyarıcı mutasyonlar farklı şekillerde tanımlanabilir. Bir defa genomdaki pozisyonu belirlendiğinde bu bölgeler klonlanabilir. Klonlanmış bu genlerin, malignant duruma geçişe nasıl katkıda bulduklarını öğrenmek üzere araştırmalar yürütülebilir.

11.3.1 Onkogen sınıfları

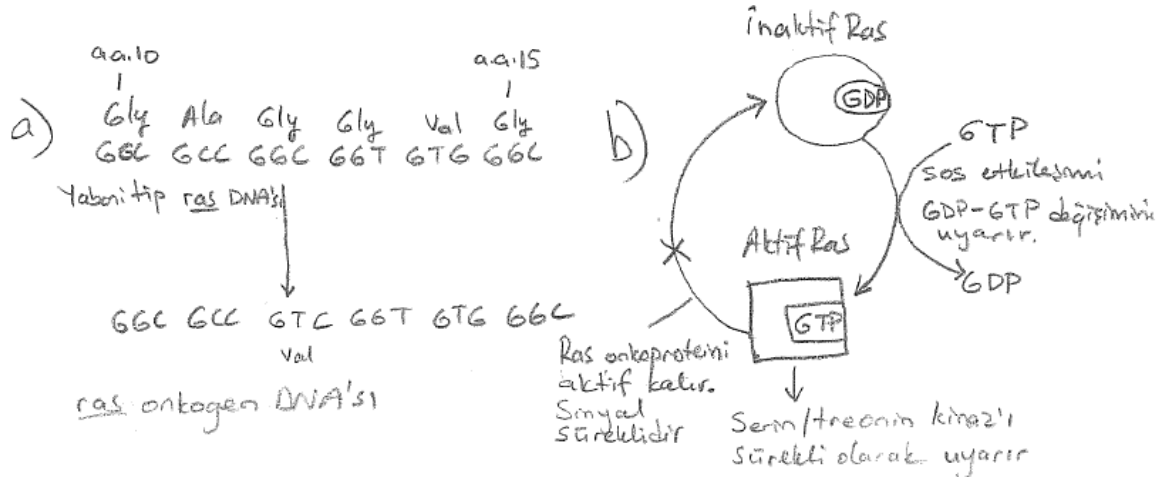
Kabaca yüz civarında onkogen tanımlanmıştır (Tablo 11.2). Onkogenlerin normal formları (proto-onkogenler) nasıl işlev görür? Protoonkogenler uygun düzenleyici sinyallerin varlığında aktiftirler. Bu genlerin son ürünleri hücre döngüsünü uyaran metabolik yolların üyelerindendirler. Bu ürünler, büyüme faktörü reseptörleri, sinyal iletilici proteinler ve transkripsiyon düzenleyicileridir. Diğer protoonkogen ürünleri apoptosis metabolik yolunu baskırlarlar. Her iki tip proto-onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar düzenleyici metabolik yolların kontrolden çıkarak sürekli (düzenlenmeksizin) ekspresyonuna neden olur. Bir onkogenin, sürekli olarak ekspresyonu gerçekleştirilen protein ürünü **onkoprotein** olarak adlandırılır. Onkogenlerden sadece bazıları örnek olarak incelenecektir.

Tablo 11.2: İyi karakterize edilmiş bazı genler ve oluşturdukları proteinlerin normal fonksiyonları

Onkogen	Lokasyon	Fonksiyon
Çekirdek transkripsiyon düzenleyicisi		
<i>jun</i>	Çekirdek	Transkripsiyon faktörü
<i>fos</i>	Çekirdek	Transkripsiyon faktörü
<i>erbA</i>	Çekirdek	Steroid reseptörü
Hücreiçi sinyal iletilicisi		
<i>abl</i>	Sitoplazma	Protein tirozin kinaz
<i>raf</i>	Sitoplazma	Protein serin kinaz
<i>ras</i>	Sitoplazma	GTP/GDP bağlanma proteini
Mitojen		
<i>sis</i>	Hücre dışı	Salgı gelişme hormonu
Mitojen reseptörleri		
<i>erbB</i>	Transmembran	Reseptör tirozin kinaz
<i>fms</i>	Transmembran	Reseptör tirozin kinaz
Apoptosis baskılayıcısı		
<i>bcl2</i>	Sitoplazma	Kaspaz akış inhibitörü

11.3.1.1 Hücre içi bir sinyal taşıyıcıda nokta mutasyon

Onkogen *ras*, bir sinyal iletim yolundaki tümör uyarıcı bir mutasyonu temsil eder. Proteinin normal formdan onkoproteine dönüşümü protein yapısındaki bir değişiklikten kaynaklanır, *ras* genindeki tek bir nokta mutasyon bu değişiklikten sorumludur. Ras proteininin 12. pozisyonundaki glisin amino asiti tek bir baz çifti değişimi ile valine değişir. Bu onkoprotein sözcüğü insanda prostat kanserinde gözlemlenmektedir (Şekil 11.2). Normal Ras proteini bir sinyal iletim yolunun G- altbirimidir. Sinyal, bu protein fosforlandığında (G-GTP) (aktif durum) sitoplazmik bir serin/treonin kinaza aktarılır. Sonra fosforlanmış normal Ras proteini defosforile olarak (G-GDP) (inaktif durum) sinyal durdurulur. Sonuçta *ras* onkogenindeki yanlış anlamlı bir mutasyon onkoprotein oluşumuna neden olur, bu onkoprotein GTP'ye sürekli bağlı kalır ve sinyal almamasına rağmen sinyal iletim yolunu sürekli uyarılmış durumda tutar. Bu sürekli sinyal iletimi hücre çoğalmasını uyarır.

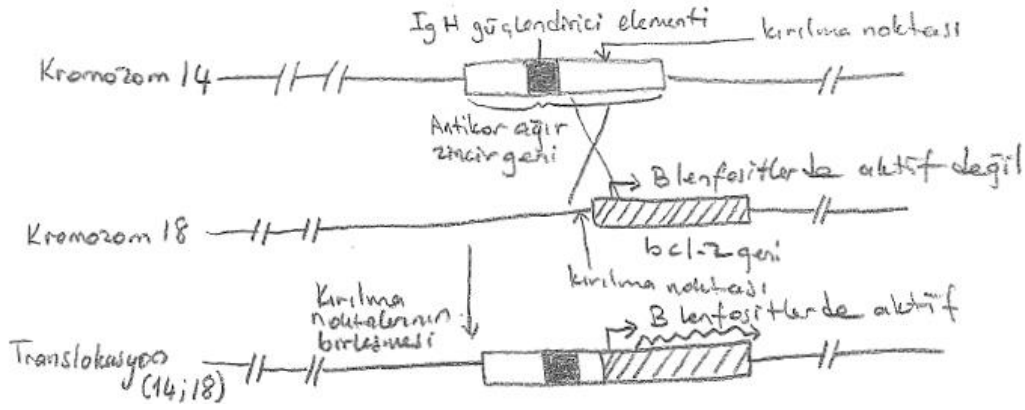


Şekil 11.2: Ras onkoproteini. a) Ras onkoproteini, 12. pozisyonundaki glisin amino asitinin valin amino asitine değişmesine neden olan bir nokta mutasyonun sonucu oluşur. b) Ras onkoproteini GTP'yi GDP'ye hidroliz edemez ve kinazları sürekli olarak uyarır.

11.3.1.2 Bir apoptos baskılayıcının yanlış ekspresyonuna neden olan gen füzyonu

Bazı onkogenler normal proteinlerle özdeş yapıda onkoproteinler üretirler. Bu durumda mutasyon normal bir proteinin sentezlenmesine neden olur, fakat bu protein sentezlenmemesi gereken bir hücrede sentezlenmektedir, yani bu gen doğru bir şekilde düzenlenmemektedir.

Yanlış ekspresyona neden olan çok sayıda onkogen farklı tip B lenfosit tümörlerinde tanımlanabilmektedir ve kromozomal translokasyonla ilişkilidirler. B lenfositler ve onların soyundan gelen plazma hücreleri antikör sentezlenen hücrelerdir. B hücresi onkogenlerindeki translokasyonlarda protein füzyonuna rastlanmamaktadır. Kromozom yeniden düzenlenmeleri yanlış bir dokuda bir genin açılmasına (turn on) neden olur. Foliküler lenfomada hastaların %85'i kromozom 14 ile 18 arasında bir translokasyona sahiptir (Şekil 11.3).



Şekil 11.3: Foliküler lenfomada kromozomal yeniden düzenlenme. *IgH* güçlendirici element kromozom yeniden düzenlenmesi sonucu *bcl-2* geninin yukarısına yerleşir ve ekspresyonu artırır.

Kromozom 14'ün kırılma noktası yakınında bir antikor genine ait transkripsiyonal güçlendirici element vardır. Bu transloke olan güçlendirici element apoptosisi negatif olarak düzenleyen (hücre ölümünün durması!) *bcl-2* geniyle birleşir. Bu "güçlendirici-*bcl-2*" füzyonu, B lenfositlerde büyük miktarlarda Bcl-2 proteininin ekspresyonuna neden olur. Çok miktardaki Bcl-2 bu lenfositlerdeki apoptosisi etkili bir şekilde engeller. Bu B lenfositler alışılmadık bir şekilde uzun ömürlüdürler. Bu uzun ömür hücre çoğalmasını teşvik ederek mutasyonların birikmesine şans verir.

11.3.2 Tümör baskılayıcı gen sınıfı

Tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonları proto-onkogenlerin fonksiyonunu tamamlayıcı yöndedir. Bazı tümör baskılayıcı genler TGF- β sinyal iletim yolunun veya Rb proteini gibi hücre döngüsünün negatif düzenleyicileridir. Bazıları apoptosisin pozitif düzenleyicisidir. Diğer bazıları hasar görmüş DNA'nın tamirinin kontrolünden sorumlu veya hücre hayat uzunluğunu kontrol eden dolaylı oyuncularındır.

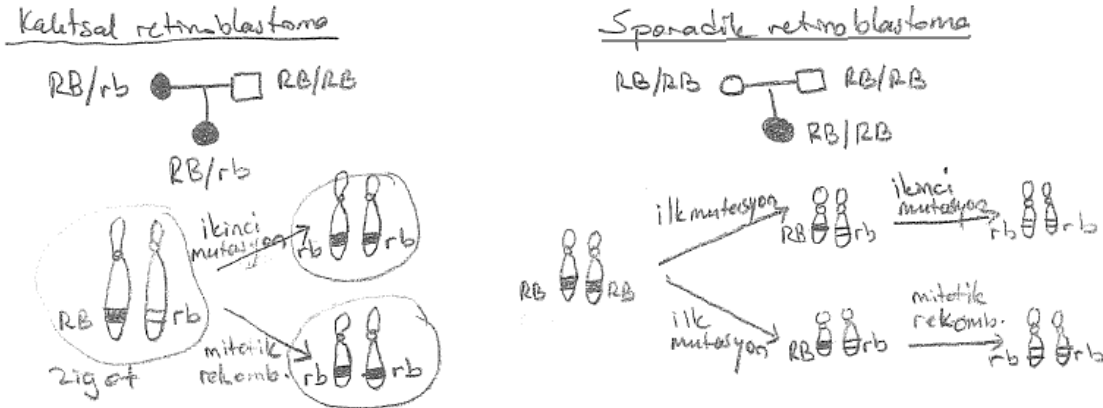
11.3.2.1 Hücre çoğalmasını durduran bir proteinin nakavtı

Retinoblastoma tipik olarak genç çocukları etkileyen bir retina kanseridir. Retinoblastomada Rb proteinini kodlayan gen mutasyona uğramıştır ve fonksiyonel *RB* geni taşımayan retina hücreleri kontrolsüz bir şekilde çoğalır. Kanser hücresel seviyede çekiniktir: *RB* allellerinin her ikisi de hücrede herhangi bir yolla mutasyona uğramalıdır (*rb* mutant allel). Bu çift mutasyon bir hücrede meydana geldiğinde o hücreden köken alan hücreler retinayı istila eder (kontrolsüz bölünür!). Gözlerden sadece birinin bir bölgesinde tümör oluşur. Bu tip retinoblastoma **sporadik retinoblastoma** (yayılımacı retinoblastoma) olarak bilinir (Şekil 11.4).

Bazı hastalar kalıtsal olarak retinoblastoma gösterirler (binoküler retinoblastoma). Bu durumda *RB* allelerinde biri atadan mutant olarak alınır. Bu heterozigot bireylerde ikinci bir mutasyonla veya mitotik krosing over/ayrılmama ile bazı hücrelerdeki her iki allel de mutasyona uğrar ve kontrolsüz olarak çoğalmaya başlar. Bu

durumda her iki gözde de tümör görülür ve **kalıtsal retinoblastoma** olarak bilinir (Şekil 11.4).

Rb proteininin yokluğu niçin tümör gelişimini uyarır? Normal hücrelerde Rb proteini bir transkripsiyon faktörüne (E2F) bağlanır. Rb bağlı E2F bazı genlerin ekspresyonunu durdurur. Transkripsiyonu durdurulan bu genlerin ürünleri DNA replikasyonu ve S fazının bazı fonksiyonlarının kontrolü için gereklidir. İnaktif Rb E2F'ye bağlanamaz, dolayısıyla serbest E2F, S-fazını sürekli uyarılabilir durumda tutar. Bu nedenle retinoblastoma hücrelerinde hücre döngüsünün, G1 fazında durdurulması mümkün olmaz.



Şekil 11.4: Kalıtsal ve sporadik retinoblastomaların mutasyonel kökeni.

Bu tip kanser genleri LOH (loss-of heterozygosity), SNP (single nucleotide polymorphism), SSLP (single sequence length polymorphism) veya RFLP (restriction fragment length polymorphism) gibi moleküler tekniklerle belirlenebilmektedir.

11.3.2.2 Çoğalmayı durduran ve apoptosisi uyarıcı bir proteinin nakavtı

p53 diğer bir tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır. *p53* içindeki mutasyonlar çok farklı tip tümörlerle ilişkilidir. İnsan tümörlerinin % 50'sinde fonksiyonel bir *p53* geni mevcut değildir (mutant kopyalar vardır!). Yabani tip *p53* proteini DNA hasarına tepki olarak aktive edilen bir transkripsiyonel düzenleyicidir. Aktive olmuş yabani tip *p53* proteini iki görev yapar: DNA hasarı tamir edilene kadar hücre döngüsünü durdurur ve bazı durumlarda apoptosisi uyarır. Eğer fonksiyonel bir *p53* geni yoksa DNA hasarı tamir edilmeksizin bile hücre döngüsü sürer. Hücre döngüsünün mitozla girmesiyle mutasyon sıklığı (hasarlı DNA'nın yavru hücrelere paylaşılması!), kromozomal yeniden düzenlenme ve anöploid oranları artar, böylece hücre çoğalmasını uyarıcı veya apoptosisi baskılayan mutasyonların birikme şansı artar.

Sıfır (Null) mutasyonların insanlarda tümör ilerlemesine önemli katkısının olduğu açıktır. [Null (sıfır) mutasyonlar, bir genin fonksiyonunun tamamen yok olmasına neden olan mutasyonlardır.] Bu sıfır mutasyonlar normalde tümör baskılayıcı genlerde meydana gelir. Bu genler normalde DNA tamir yolunda görevlidirler. Bu genlerdeki mutasyonlar DNA tamirini engeller. Bu mutasyonlar tümör oluşumunu, mutasyon oranlarının artmasına neden olarak, dolaylı bir şekilde etkilerler. Sonuçta hücre döngüsünün programlanmış hücre ölümünün düzenlenmesini bozarak onkogen ve tümör baskılayıcı mutasyonlarının artma şansını artırır. Çok sayıda bu tip tümör baskılayıcı gen

mutasyonları tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları kalıtlanabilir kanser formlarıyla ilgilidirler. Sözelimi *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları ve meme kanseri.

11.4 Kanser tanısı ve tedavisinde genomik yaklaşımlar

Buraya kadar incelediğimiz kanserin genetik temelleriyle ilgili bilgiler bireysel genlerin analizlerinden elde edilmiştir. Bu gün için kanserin anlaşılması tanısı ve tedavisiyle ilgili araştırmalarda bir bütün olarak genomik düzeyde analizler sürdürülmektedir. Kanserle ilişkili gen bölgelerinin belirlenmesi için, SNP (tek nükleotit polimorfizmi) oligonükleotitleri ile oluşturulmuş SNP yongaları kullanılarak bütün genom taranabilmektedir. Belli bir bireyin kanser hücreleriyle normal hücrelerinden elde edilen SNP yonga sonuçları karşılaştırılarak sözelimi tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar belirlenebilmektedir.

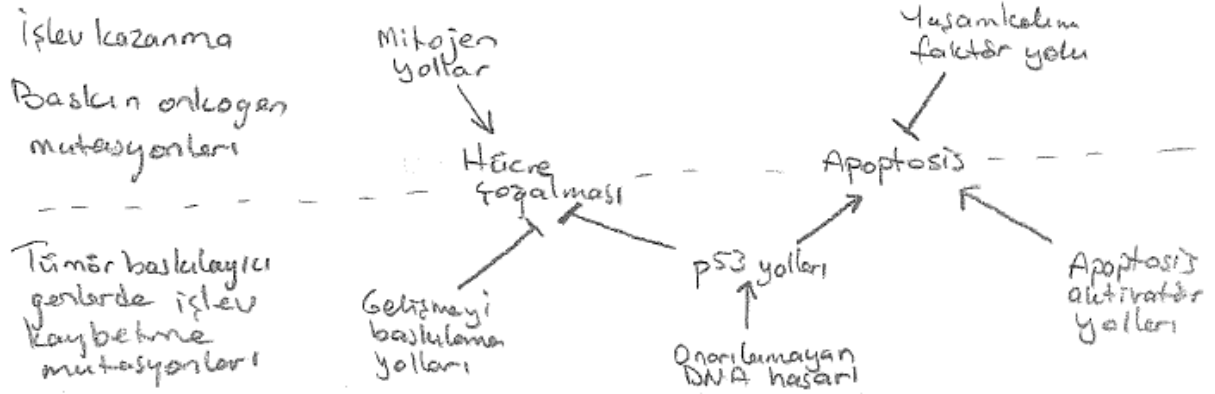
Kanser tanısının temel hedeflerinden biri hastanın hangi tip kanser taşıdığına belirlenmesidir. Bu işlem geleneksel olarak mikroskopik inceleme ile gerçekleştirilir. Fakat mikroskopik görünümü aynı olmasına rağmen moleküler esas çok farklı olan tümörler de vardır. Bu problem genomik yaklaşımlarla aşılabilmektedir. Lenfomalarda lenfositler çok büyük miktarlarda çoğalırlar, kan hücreleri arasındaki denge bozulur ve immün tepki doğru ve etkili bir şekilde gerçekleşemez. Bu lenfomalardan biri DLBCL tipi lenfomadır (DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma). Klinik belirtileri ve histolojik özellikleri aynı olmasına rağmen hastaların yalnız % 40'ı kemoterpiye cevap vererek düzelebilmektedir. Bu hastalarda bütün genom bazında genlerin ekspresyonları incelenmiştir. Bu analizlerde DNA yongaları kullanılarak hastalarda çok sayıda transkript belirlenebilmektedir. Bu tip analizler mikrosıra (microarray) analizi olarak bilinir. Mikrosıra analizleriyle elde edilen sonuçlarda hastalardan %40'luk kemoterpiye cevap verelerin gen ekspresyonu ile diğerlerinin gen ekspresyon modellerinin farklı olduğu görülmüştür. Dolayısıyla klasik yaklaşımlarla aynı gibi tanımlanan bir kanser tipinin gerçekte iki farklı kanser tipi olduğu fonksiyonel genomik analizlerle ortaya çıkmıştır. Kanser tipinden kanser tipine veya malignanlık seviyelerine bağlı olarak oluşturulan farklı tip RNA moleküllerinin son ürünleri olan proteinler, farklı tip kanserlerin önlenmesinde kullanılacak ilaçların hedefi olabilir.

Burada verdiğimiz örnekler çok yüzeyseldir. Gerçekte kanser araştırmalarında, tanı ve tedavisinde fonksiyonel genom araştırmaları çok daha derinlemesine kullanılmaktadır. Gelecekte çok daha ileri gelişmeler sağlanacağı şüphesizdir.

11.5 Kanserın Kompleksliđi

Tümör gelişimini uyaran çok sayıda mutasyonun meydana geldiğini biliyoruz. Bu mutasyonlar hücre çoğalması ve apoptosisi yöneten süreçleri değiştirmektedir (Şekil 11.5). Yine de hikaye burada bitmez. Epigenetik izleme gibi diğer tip gen inaktivasyon şekillerinin de tümör uyarıcı lezyonlar oluşturabildiğine dair deliller de vardır. Ayrıca hücre ölümsüzlüğü (kanseri hücrelerinin bir özelliği) için gerekli olan telomeraz enziminin fazla miktarda ekspresyonunun yapıldığına dair deliller de mevcuttur. Malignant tümörler bile çoğalma hızları, diğer dokuları işgal etme ve metastas oluşturma yetenekleri bakımından farklılıklar gösterirler. Şüphesiz olarak malignan safhadan sonra

bile, tümör hücrelerinde çok daha fazla mutasyon birikir. Bu, çoğalma ve yayılma gücünü daha fazla teşvik eder. Sonuç olarak tümörün nasıl oluştuğu ve ilerlediğini gerçek ve kapsamlı bir şekilde anlayana kadar almamız gereken önemli bir mesafe vardır.



Şekil 11.5: Tümör oluşumuna katkı sağlayan temel olaylar: hücre çoğalmasının ve hücre ömrünün artırılması (apoptosisin azaltılması).

KAYNAKLAR

1. **Genetics.** P.J. Russel. Harper Collins College Publishers, Fourth Edition, 1996, New York.
2. **Genetics. Problem Solving Guide.** W.R. Wellnitz. WCB Publishers 1995, Dubuque.
3. **Genetik Kavramlar.** W.S. Klug, M.R. Cummings. 8. Baskıdan Çeviri. Çeviri Ed. C. Öner. Palme Yayıncılık, 2009, Ankara.
4. **Human Genetics. The Molecular Revolution.** E.H. McConkey. Jones and Bartlett Publishers, 1993, Boston.
5. **Introduction to Genetic Analysis.** A.J.F. Griffiths, S.R. Wessler, R.C. Lewontin, W.M. Gelbart, D.T. Suzuki, J.H. Miller. W.H. Freeman and Company, Eighth Edition, 2004, New York.
6. **Genetik Analize Giriş.** A.J.F. Griffiths, S.R. Wessler, S.B. Carroll, J. Doebley. 10. Baskıdan Çeviri. Çeviri Ed. E.D. Özsoy. Palme Yayıncılık, 2014, Ankara.
7. **Molecular Biology of the Gene.** J.D. Watson, T.A. Baker, S.P. Bell, A. Gann, M. Levine, R. Losick. Pearson Education, Seventh Edition, 2014, Boston.
8. **Temel Moleküler Biyoloji.** L.A. Allison. 2. Baskıdan Çeviri. Çeviri Ed. A.O. Beldüz. Palme Yayıncılık, 2014, Ankara.
9. **Genomlar 3.** T.A. Brown. 3. Basımdan Çeviri. Çeviri Eds: F. Bardakçı, C. Ülger. Nobel, 2015, Ankara