

Kanser Genetiđi

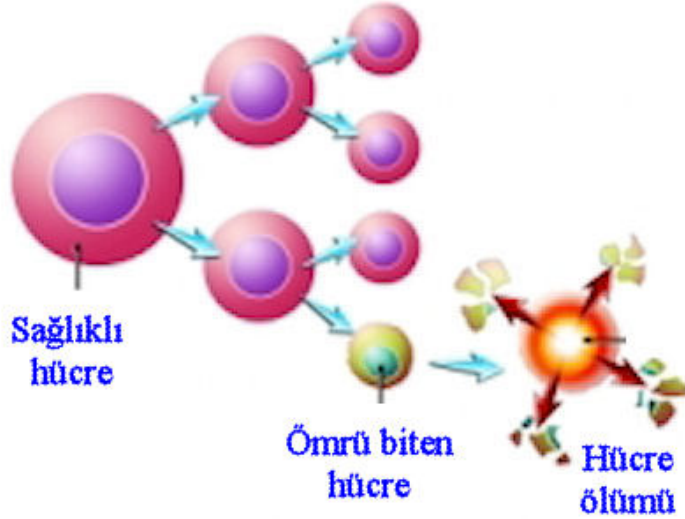
Doç.Dr. Pınar AKSOY SAĐIRLI

Kanser

Tanımı,

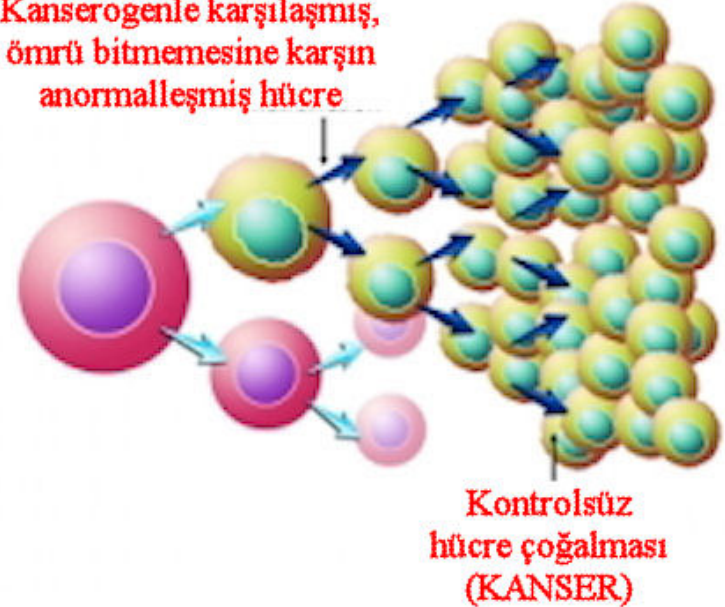
Kanser, hücre büyümesi ve bölünmesi yani hücre döngüsünü düzenleyen mekanizmalardaki bozukluk sonucu ortaya çıkan hücrelerin kontrolsüz veya anormal bir şekilde büyümesi ve çoğalması şeklinde devam eden patolojik bir durumdur.

Normal hücre çoğalması



Kanser hücresi ve çoğalması

Kanserogenle karşılaşmış,
ömrü bitmemesine karşın
anormalleşmiş hücre



Kanser hücresinin genel özellikleri

Kanser hücrelerinin 3 önemli özelliği vardır:

1. Kontrolsüz çoğalma
2. Lokal dokulara invazyon
3. Metastaz

Normal hücre büyümesinde iki ana olay yer alır:

1. Diferansiyasyon (Başkalaşım)
2. Proliferasyon (Çoğalma)

Normal hücrelerde her ikisi de iyi ayarlanmıştır ve sıkı kontrol altındadır. Bu iki olaydan herhangi birisi ya da ikisi kontrol dışına çıkarsa normal hücrelerin tümör hücrelerine dönüşme riski artar.

Eğer dokularda yeni bir büyüme görülüyorsa bunun altında yatan iki muhtemel nedeni ayırt etmek gerekir:

1- Hiperplazi

2- Neoplazi

Bu iki benzer olaydaki asıl farklılık büyüme kontrolüdür.

Hiperplazi yararlı bir amaç içindir ve stimuluslarla kontrol edilir.

Neoplazi ise kontrolsüzdür ve hiçbir amaca hizmet etmez. Bu nedenle kontrolsüz çoğalma bütün neoplastik hücrelerin temel bir özelliğidir. Kontrolsüz çoğalma, sonuçta anormal bir doku kitlesi oluşturur ki, buna da **tümör** denir.

Tümörler biyolojik davranışlarına göre başlıca;

Benign (Selim, İyi huylu)

Malign (Habis, kötü huylu)

İntermediyer

İntermediyer olanların nasıl bir klinik gidiş göstereceğini belirlemek güçtür. Bazen iyi huylu tümörler de, yerleşim bölgelerine bağlı olarak kötü bir klinik gidiş gösterebilirler.

Tümör adlandırmasında en çok kullanılan yöntem histolojik ya da sitolojik sınıflamadır. Doku ya da hücre adının sonuna kimi eklerin bağlanması ile yapılır.

Benign tümörleri, **Om** ya da **-oma** eki simgeler.

Malign tümörler için bu ek, tümör epitel kökenli ise "**karsinom**", bağ ve destek dokusu kökenli ise "**sarkom**"dur.

Örneğin,

Fibröz dokunun benign tümörü **fibrom**, malign tümörü **fibrosarkom**,

Değişici epitelin (transizyonel) benign tümörü **transizyonel hücreli papillom**, malign tümörü **transizyonel hücreli karsinom**dur.

Tümör adlandırmasında kullanılan "blastom" ya da "blastoma" eki ise tümörün embriyonel hücreleri taklit ettiğini belirtir. Bu eki alan tümörler genellikle çocukluk çağında gözlenen malign tümörlerdir. Örneğin, retinadan orijin alan retinoblastom, böbrekten orijin alan nefroblastom gibi.

Benign ve malign tümörlerin ayırımı için belirlenen kriterler;

	Benign	Malign
Büyüme hızı	Yavaş	Hızlı
Lokal invazyon	Kaynaklandığı dokuda lokalize	Progresif infiltrasyon, invazyon, çevre doku hasarı
Diferansiyasyon ve Anaplazi	İyi diferansiye	iyi diferansiye formdan hiç diferansiyasyon göstermemeye (anaplazi) kadar değişen geniş bir spektrum içerisinde bulunurlar.
Metastaz	yok	var

Diferansiyasyon, tümörün kökenini aldığı normal hücrelere yapısal ve fonksiyonel olarak benzerliğini anlatır.

Anaplazi, (dediferansiyasyon) hücrelerin farklılaşma ve oryantasyon kaybı

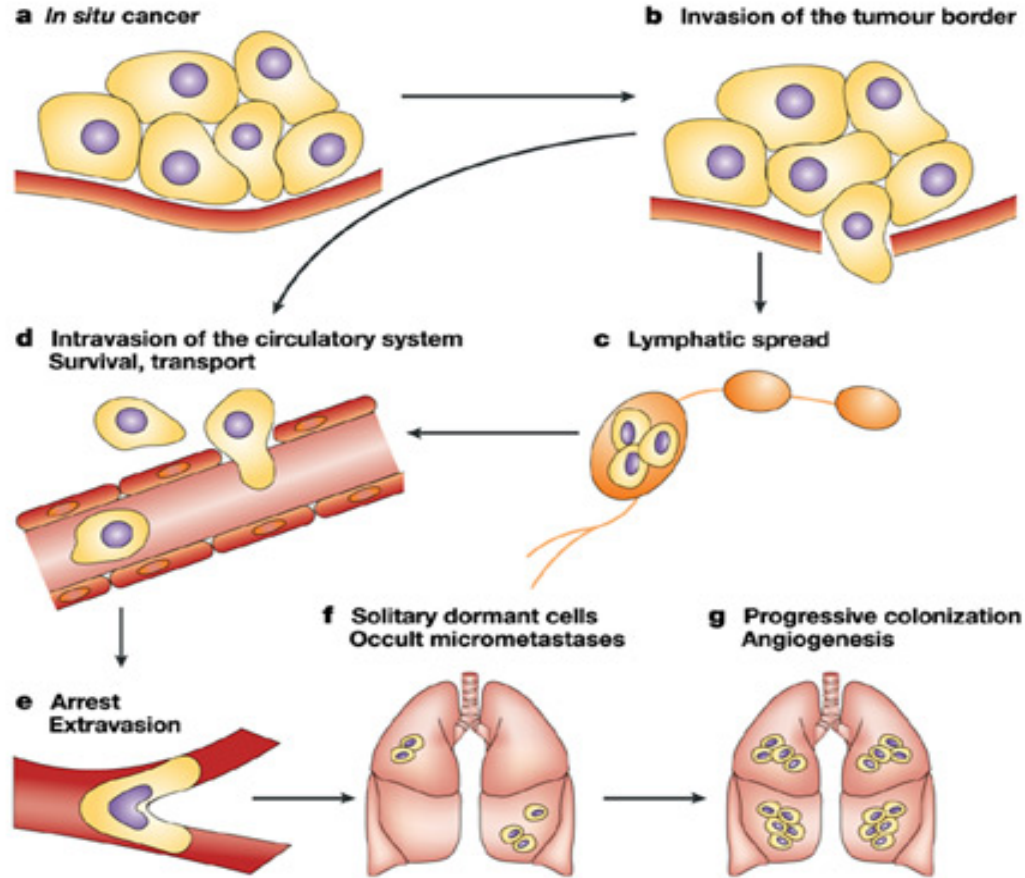
Metastaz

Metastaz, Kanserin, birincil (primer) odakla aralarında bir devamlılık olmaksızın vücudun başka doku ve organlarına yayılması olayıdır.

İnvazyon kabiliyeti olan kanser hücreleri kan ve lenf damarlarına veya vücut boşluklarına girerek vücudun başka organ ve dokularına yayılır ve oralarda yeni tümör odakları oluşturur.

Genel olarak büyük, kötü diferansiye ve hızlı büyüyen malign tümörlerin metastaz yapma kabiliyetleri yüksektir.

Metastazda yer alan olaylar ve tümörün yayılışı



Nature Reviews | Cancer

Kanser in situ tek bir yerde bulunan kanser demektir.

http://www.nature.com/nrc/journal/v3/n1/fig_tab/nrc967_F1.html

Metastazda yer alan olaylar ve tümörün yayılışı

1. Transforme hücre
2. Klonal yayılma, büyüme ve anjiogenez
3. Bazal membrana yapışma ve işgal
4. Ekstrasellüler matrikse geçiş ve damar girişi (intravazasyon)
5. Konakçı lenfoid hücrelerde etkileşim
6. Emboli
7. Bazal membrana yapışma ve damardan dokuya geçiş (ekstravazasyon)
8. Metastatik hücre topluluğu
9. Anjigenez

Damar içinde

Uzak alan metastazına uğrayan hücre, mikrometastaz odaklar oluşturarak yıllarca sessiz kalabilir ve bu sürecin sonunda artan bir şekilde büyüyerek anjiogenik metastazları oluştururlar

Aşırı kanser hücresi üretiminin nedenleri

- Hücre proliferasyonunu anormal şekilde uyararak genetik bozukluklar; Onkogenlerdeki artma ve tümör süpresör genlerdeki azalma
- Normal hücrelerin apoptoza girememesi
- Tümör anjiogenezi
- Telomeraz aktivitesi

Normal hücre proliferasyonu

Hücre döngüsü,

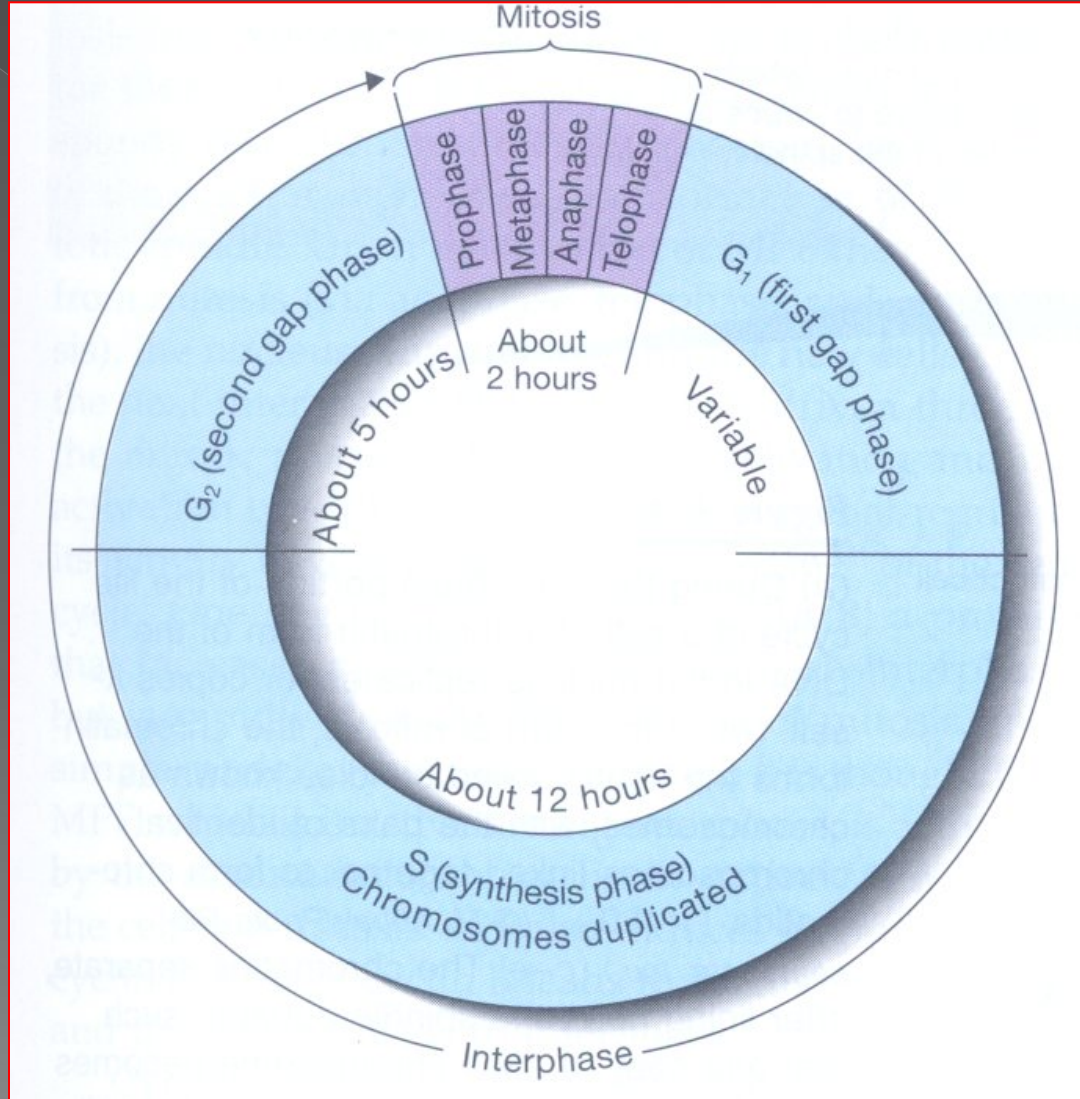
İnterfaz

Mitoz olmak üzere iki ana evreden oluşur.

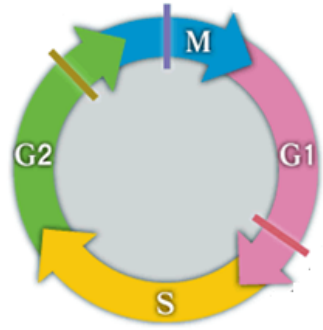
Ökaryot hücre döngüsü,

G1, S, G2 ve M fazı olmak üzere dört ardışık faza bölünmüştür.

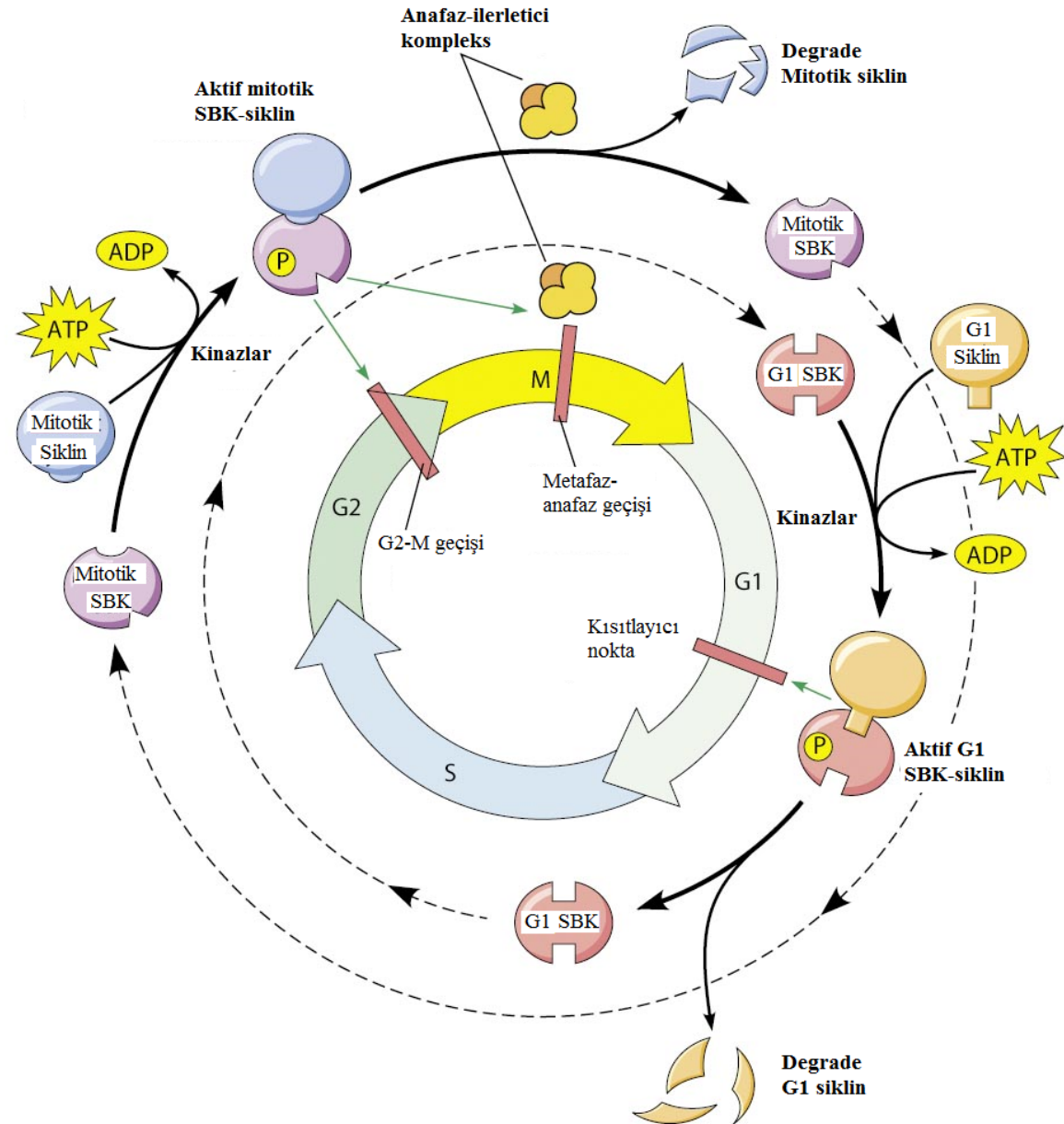
Ökaryotik Hücre döngüsü



Hücre döngüsü kontrol noktaları



- G1 kontrol noktası
- G2 kontrol noktası
- G3 kontrol noktası



Hücre döngüsü, döngüye özgü bir takım proteinler olan siklinler, serin/treonin proteinkinaz ailesinden olan siklin-bağımlı kinazlar (SBK) ve siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri (SBKI) tarafından özgün olarak kontrol edilir. Siklinler döngünün çeşitli fazlarında periyodik olarak bir taraftan sentez edilirlerken diğer taraftan da yıkılırlar.

- SBK' ler serbest halde inaktiftirler. Ancak, sikline bağlandıklarında aktifleşirler ve böylece aktif siklin-SBK kompleksleri meydana gelir. Siklinler bu komplekslerin düzenleyici alt üniteleri, SBK' ler ise katalitik alt üniteleridir

Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri

SBKI ailesi	Fonksiyonu	Aile üyeleri
INK4 ailesi		p15 (INK4b)
	G1 SBK İnaktivasyonu (SBK4, SBK6)	p16 (INK4a)
		p18 (INK4c)
		p19 (INK4d)
Cip/Kip ailesi		p21 (Waf1, Cip)
	G1 siklin-SBK kompleksleri ve siklin B-	p27 (Cip2)
	SBK1 inaktivaasyonu	p57 (Kip2)

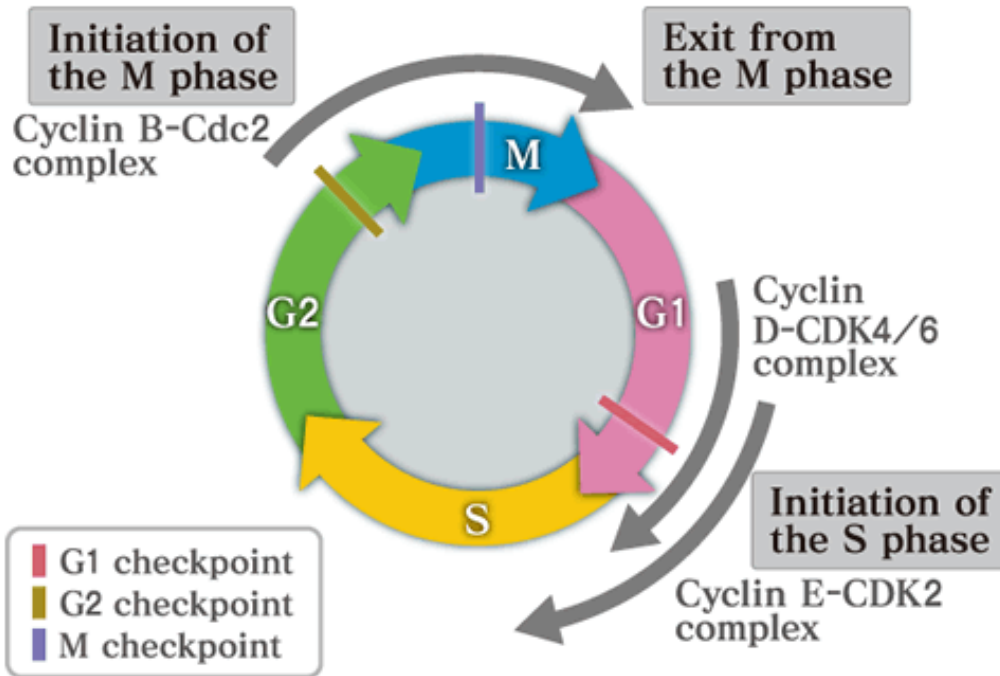
SBK' lar siklinlerle interaksiyon sonucu aktive olur, SBKI' ları ile interaksiyon yapmaları halinde ise inhibe olurlar

Kanser ve Büyüme faktörleri

Büyüme faktörü	Başlıca kaynakları	Başlıca İşlevleri	Diğer özellikleri
Trambositten türeyen büyüme faktörü (PDGF)	Trombositler, endotel hücreler, plsentta	Bağ dokusu, glial ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu	İki farklı protein zinciri üç değişik dimer (AA, AB, BB) oluşturmaktadır
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Submaksiller bez, brunners bezi	Mezenşimal, glial ve epitel hücrelerin proliferasyonu	
Transforme-edici büyüme faktörü-α (TGF-α)	Transforme hücrelerde yaygındır	Yara iyileşmesinde önemlidir	EGF ile ilişkilidir
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	Birçok hücrede bulunmaktadır. Ekstrasellüler matriks ile ilişkili protein	Birçok hücrenin proliferasyonunu güçlendirmekte, bazı kök hücreleri inhibe etmekte, erken embriyojenik devredemezodermin oluşumunu uyarmaktadır	En az 19 üyeli FGF ailesinde yer almaktadır. Dört farklı reseptörü vardır
Nöron büyüme faktörü (NGF)		Sinir hücre yaşamında ve nörit oluşumunda güçlendiricidir	Protoonkogen olarak saptanan ilk proteinler (trkA, trackA; trkB; trkC)
Eritropoietin	Böbrek	Eritrositlerin proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlamaktadır	
Transforme-edici büyüme faktörü-β (TGF-β)	Aktiflenmiş TH1 ve NK hücreleri	Antienflamatuvar etki (sitokin ve sınıf II MHC üretiminin baskılanması), yara iyileşmesini artırıcı, makrofaj ve lenfosit proliferasyonunun inhibisyonu	En az 100 farklı üyeden oluşan TGF- β ailesi
İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I)	Karaciğer	Birçok hücre tipinin proliferasyonunu güçlendirir	IGF-II ve proinsülin ile ilişkilidir. Aynı zamanda somatomedin C olarak da adlandırılmaktadır
İnsülin benzeri büyüme faktörü-II (IGF-II)	Çeşitli hücreler	Primer olarak fetal kaynaklı olmak üzere birçok hücrenin proliferasyonunu sağlamaktadır	IGF-I ve proinsülin ile ilişkilidir

Siklinler ve kanser

Siklin bağımlı kinazlar ve siklinler hücre döngüsünde geçişleri tetikler. Hücre homeostazisi, hücre çoğalması, büyümenin durdurulması ve apoptoz ile sürdürülmektedir. Hücre siklusunun düzenlenmesindeki hatalar hücre bölünmesinin kontrolünün bozulmasına neden olur. H. Siklusu kontrol noktalarında değişimler kanser gelişimine neden olur.



©CSLS / The University of Tokyo

G2 siklinler and G2 CDKs (cyclin B-Cdc2 kompleksi) M fazının başlangıcında rol oynarlar; aktive olur olmaz, nükleer zarfın yıkılmasını kromozom oluşumunu indüklerler. G1 siklinler and G1 CDK (cyclin D-CDK4/6 complex and the cyclin E-CDK2 complex) S fazının başlamasında etkilidirler.

Hücre proliferasyonunu anormal şekilde uyarayan genetik bozukluklar

Bu bozukluklar normal proliferasyon mekanizmasından bağımsız olarak oluşur. Reseptörlerin veya sinyal aktarıcı proteinlerin mutasyonları veya aşırı üretimleri hücrelerin büyüme faktörlerinden veya diğer mitotik faktörlerden bağımsız hale gelmesine ve böylece kendi başına giden hücre bölünmesine yol açar. Bu gen anormallikleri genellikle dominanttır. Bunlar proto-onkogenler adını alır.

Genetik bozukluklar

Genetik hasarın esas hedefi olan 3 tür normal regülatör gen vardır:

1. Büyüme uyarıcı protoonkojenler, (protoonkojenlerin mutant allelleri dominanttır, zira normal karşıtları olmasına rağmen hücreleri değiştirebilirler).
2. Büyümeyi inhibe eden “kanser baskılayıcı genler (KBG)” (antionkojenler veya tümör süpressör genler), (Transformasyon olabilmesi için KBG’in normal allellerinin hasara uğraması gerekir. Bu gen ailesi resesif özelliktedir).
3. “Apoptozu düzenleyen genler”. (1 ve 2 gibi davranabilirler).
4. Ayrıca 4.gen türü de vardır ki, bunlar “hasara uğrayan DNA onarımını düzenleyen genler”dir

Fizyolojik şartlarda normal hücre proliferasyonu 5 basamakta ele alınır

*Hücre proliferasyon için karar vermesinden sonra, gerekli molekülleri sentezlemeye başlar ve “büyüme faktörleri” (BF) sentezlenir.

- (1) Hücre membranındaki spesifik reseptöre (BFR), büyüme faktörü (BF) bağlanması.
- (2) BFR, geçici ve sınırlı aktivitesi (Plazma membranı iç yaprağındaki değişik sinyal ileten proteinleri aktive eder)
- (3) İletilen proliferasyon sinyalinin “ikincil ulaklar”(sinyal iletilen moleküller-SİM) aracılığıyla, sitozol ile hücre nükleusuna taşınması.
- (4) DNA kopyalamasını başlatan “nükleer düzenleyici faktörleri”nin göreve başlaması ve aktivasyonu
- (5) Hücre bölünmesi ile sonuçlanacak şekilde “hücre siklusuna giriş ve mitoz ilerleme” (mitoz bölünme)

Onkogenlerin sınıflandırılması

1. Büyüme faktörleri grubundaki onkogenler
2. Büyüme faktörü reseptör grubundakiler
3. Sinyal üreten proteinler grubundakiler
4. Nükleusta kopyalama faktörleri grubundaki
5. Siklin ve siklin bağımlı kinaz grubundakiler

1. Büyüme faktörleri grubundaki onkogenler

1. Epiteliyal Büyüme Faktörü (EGF)---Aşırı ekspresyon (ifade/sunum/üretim)---Mide Ca, kolorektal Ca
2. Transforme edici B. Faktörleri (TGF-)---Aşırı Ekspresyon---Over Ca, mide Ca
3. İnsülin benzeri B. Faktörleri (IGF-1-2)---Aşırı Ekspresyon---Over Ca, mesane Ca, kolorektal Ca
4. Makrofaj koloni stimüle edici faktör (M-CSF)- ---Aşırı Ekspresyon----- Endometrial Ca, Over Ca
5. Hepatosit B. Faktörleri (HGF)-----Aşırı Ekspresyon-----Mide Ca, Cervix Ca, Over Ca
6. Fibroblast B. Faktörleri (FGF)----Aşırı Ekspresyon----Mide Ca, meme Ca, mesane Ca, malign melanom
7. Glioblastomlar-----PDGF (platelet derivatif/türeyen büyüme faktörü)salgırlarlar.
8. Sarkomlar-----TGF-alfa (tümör growth faktör- alfa)üretirler.

2. Büyüme faktörü reseptör grubundakiler

- Değişik tümörlerde BFR'nin mutasyonları ve patolojik over ekspresyonları gösterilmiştir. Bu proteinler çevrede BF olmadığı zaman bile hücreye sürekli mitojenik sinyal sağlarlar.

Örneğin,

1. **EGFR, Epidermal growth faktör reseptörü** olan c-erb B1 reseptörü yassı hücreli akciğer kanserlerinin %80'inden fazlasında aşırı salınır.

c-erb B2 (her-2 geni, ERBB-2) reseptörü ise meme, akciğer, over, tükürük bezi kanserlerinin %15-30'unda artar.

2. **RET geni:** RET protoonkogenik bir reseptör kinaz-dır. Nokta mutasyonu ve gen rearanjmanları ile onkogenik hale gelmektedir. Normalde RET proteini nöroendokrin hücrelerde bulunan bir nörotrofik faktördür. Ailevi meduller trioid kanserleri, papiller tiroid kanserleri ve multiple endokrin neoplazi MEN-2A ve MEN-2B tiplerinde ortaya çıkar

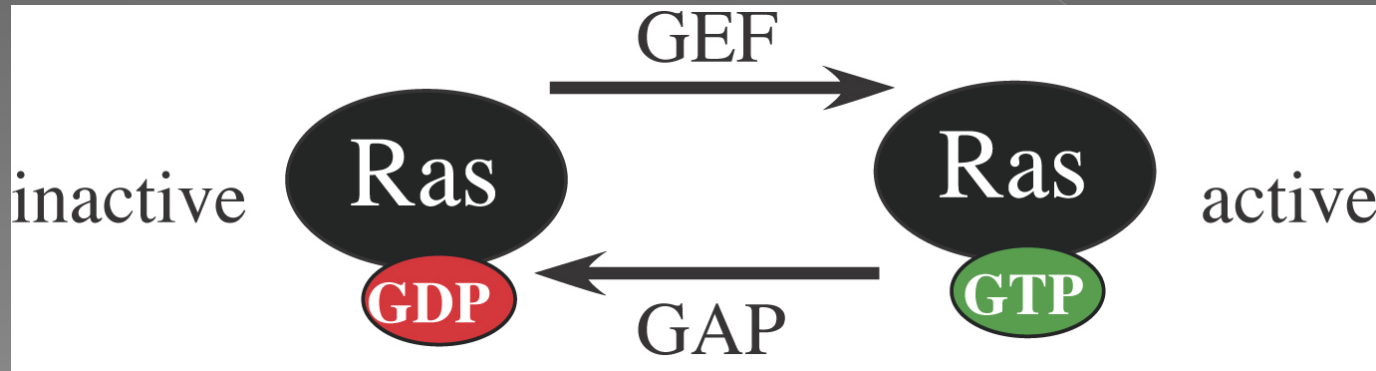
3. Sinyal üreten proteinler grubundaki onkogenler

Bu sinyal molekülleri nükleer hedeflerinin Büyüme Faktörü Reseptörü (BFR) ile birleşir. Böyle sinyal proteinlerinin çoğu, aktif BFR'nden sinyali alan ve nükleusa ileten plazma membranının iç katındadırlar.

Bu grubun 2 önemli üyeleri RAS ve ABL dir :

(a) **RAS geni**, Tüm insan tümörlerinin %30'unda mutant RAS proteinine rastlanmaktadır.“Kolorektal karsinomlar”da mutant RAS proteini en sıktır.

RAS protein ailesi G proteini olan guanozin nükleotidi (GTP ve GDP bağlar) bağlar. Hücreler BF' leri ile uyarıldıklarında, inaktif RAS bir fosfat grubu bağlayarak GDP→GTP olur ve Aktif RAS'a dönüşür. Aktif RAS, RAF-MAP kinaz mitojenik zinciri dahil, proliferasyon regülatörlerini aşağıya çeker ve nükleus hücre proliferasyonu için aşırı uyarı alır. Normal durumda GTP, GTPaz aktivitesi ile kısa sürede GDP' ye hidrolize olur ve inaktif RAS tekrar oluşur. Hatta GTPaz aktive eden protein ailesi olan 9 GAPs ile bu işlem hızla bitirilir. Yani GAPs, RAS' ı inaktif tutan “adeta bir fren görevi“ yapar. İşte Mutant RAS proteini GAPs'ları bağlayabilir, fakat GTPaz aktivitesi şiddetlenemez, ve hücre proliferasyona devam edebilir



(b) Abl geni, RAS yanında değişik reseptöre bağlı olmayan “tirozin kinazlar” da “sinyal ileten yol”da görev yapar. ABL protoonkogeni, sinyal ileten yolda görev yapan tirozin kinazlardandır. Normal ABL geni nükleusta yerleşir.

Kronik miyeloid lösemi ve bazı akut lösemilerde, ABL geni kromozom 9 ‘da BCR gen parçası ile birleşir ve 22. ye transloke olarak bu aktiviteye yol açar.

4. Nükleusta kopyalama faktörleri grubundaki onkogenler

Bütün sinyal iletim yolları hücrenin nükleusuna girer

***MYC, MYB, JUN, FOS, REL** onkojen ürünleri dahil tüm konakçı onkoproteinleri, nükleusta yer alır.

***MYC** protoonkojeni gerçekte bütün hücrelerde salınır, sessiz bir hücre sinyal aldığı zaman MYC proteini hızla hücreyi bölünmeye götürür.

*MYC proteini DNA'ya bağlanır, büyüme ile ilgili "sikline bağımlı kinaz" (CDKs) aktive ederek hücre siklusunu aktifler.

*Normal hücrede MYC düzeyi hücre siklusu başlamadan hemen önce, neredeyse bazal düzeye iner. Aksine, MYC geni onkojenik türü devamlı salım veya aşırı salım halindedir, ve böylece devamlı proliferasyon sağlanır.

*Burkitt lenfoma' da translokasyonlu MYC geni regülasyon bozukluğu vardır.

*Meme, kolon, akciğer kanserlerinde MYC geni şiddetlenmesi vardır.

*Nöroblastomda N-MYC geni şiddetlenmesi vardır.

*Small cell akciğer kanserinde L-MYC geni şiddetlenmesi vardı

5. Siklin ve siklin bağımlı kinaz grubundaki onkogenler

*Büyümeyi uyaran bütün iletilerin sonuçta varacağı yer, hücre siklusuna giriş kapısıdır.

Hücre siklüs regülatörleri

iki grupta ele alınır;

1. Siklinler

2. Siklin bağımlı kinazlar (SBK'lar): Bir hücre büyümeği uyaran bir sinyalle karşılaştığında, siklin D ailesi düzeyi artar, CDK4 ve CDK6 aktive olur:

*Siklin D geni meme Ca, özofaguc Ca, karaciğer Ca, ve lenfoma alt gruplarında aşırı miktarda yapılır.

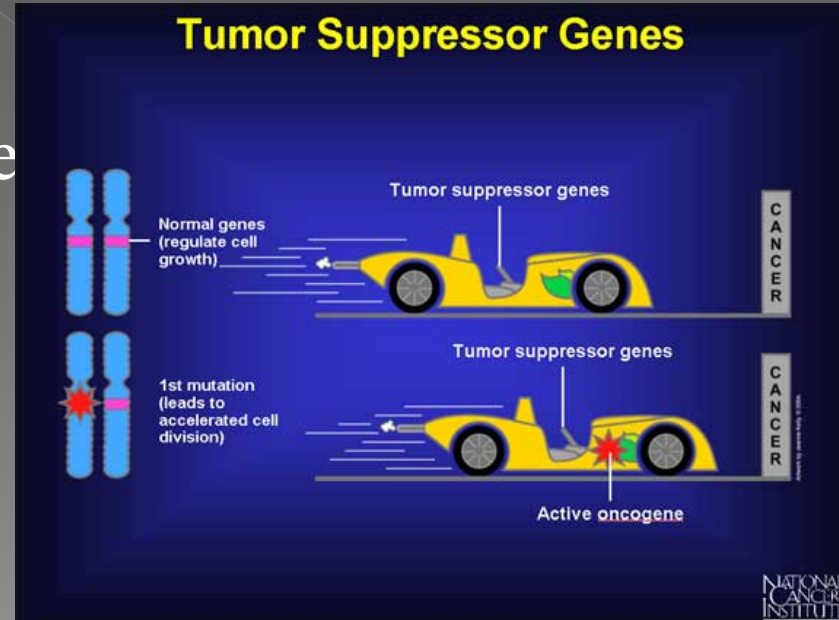
* CDK4 geninde şiddetlenme melanom, yumuşak doku sarkomları ve glioblastomlarda izlenir.

Tümör supressör genler

Onkojenler aktive olduklarında, hücre proliferasyonunu indüklerken, tümör baskılayıcı genler aktive olduklarında hücre proliferasyonunu engellerler, yani fren oluştururlar.

Normalde tümör baskılayıcı genlerin ana fizyolojik oluşumları tümör oluşumunu engellemek değildir.

Aynen onkojenlerde gördüğümüz gibi, hücre içinde sitoplazmada ve nükleusta bulunurlar. Normalde tümör baskılayıcı genlerin görevleri normal hücre proliferasyonunu durdurmaktır.



Tümör süpressör genlerin sınıflandırılması

1. Hücre yüzey reseptörüyle ilişkili TBG'ler
2. Sinyal iletimi ile ilgili tümör baskılayıcı genler
3. Hücre transkripsiyonu ve hücre siklusunu regüle eden nükleusta yer alan tümör baskılayıcı genler

1. Hücre yüzey reseptörüyle ilişkili TBG'ler

- a. TGF-Beta:Hücre yüzeyinde yer alıp büyümeyi kontrol eden genler, büyümeyi inhibe eden faktörlerin reseptörleri arasında bulunmaktadır. TGF-B'nin ilgili reseptörlerine bağlanmasıyla "siklin bağımlı kinaz (CDK) inhibitörleri" uyarılır ve büyümeyi engelleyici gen ürünleri sentezlenir fakat TGF-B reseptörleri inaktive yada mutant (mutasyona uğramış) olduklarında büyümeyi engellemeyecek ve fren rolü ortadan kalkacaktır. Bu duruma kolon kanserlerinde ve pankreas kanserlerinde rastlanmaktadır.
- b. E-Kaderinler:Kaderinler epitalyal hücrelerin adezyonunda (birbirleriyle tutturulmasıyla) görev alan moleküllerdir."E-Kaderin ekspresyon kaybı" na özafagus Ca, kolon Ca, meme Ca ve Over Ca'larında sıkça rastlanır.

2. Sinyal iletimi ile ilgili tümör baskılayıcı genler

- a. NF-1 (Nörofibromatozis-1):** “Gen ürünü yokluğunda” nörofibromlar ve swannomlar oluşur. Gen ürünü nörofibromin RAS proteininin sinyal iletimini regüle eder.
- b. NF-2 (Nörofibromatozis-2):** “Gen ürünü yokluğunda” swannomlar, nörofibromlar ve menengiom ortaya çıkar.
- c. APC gen ürünü (Adenomatöz polipozis coli):** Yokluğunda kolonda yüzlerce hatta binlerce adenomatöz polip gelişir. Kolorektal karsinogenezin erken dönemlerinde APC geni rol oynar. Görevi “sinyal iletim inhibitörü” olup, kolon kanserine ilave olarak mide, özafagus ve pankreas kanserinde de rol alır

3. Hücre transkripsiyonu ve hücre siklusunu regüle eden nükleusta yer alan tümör baskılayıcı genler

1. Rb geni (Retinoblastom geni):

İlk keşfedilen ve üzerinde en çok çalışılan TBG'dir. Her hücre tipinde mutlaka eksprese edilir.

Karsinogeneizde patolojileri 2 şekilde karşımıza çıkar.

a. Ailevi retinoblastom gen delesyonları:

Gametlerde meydana gelir. Erken yaşlarda bilateral ve multipl retinoblastomlar, daha az olarak da osteosarkomlar oluşmaktadır.

b. Somatik Rb gen mutasyonları: Meme, mesane, akciğer küçük hücreli kanserleri ve glioblastom'larda bildirilmiştir.

2. p53 geni:

İnsan kanserlerinde en sık değişikliğe uğrayan TBG olan p53 geni, 17p13.1 bölgesinde yer alır.

Özellikleri şunlardır;

a.p53 geni nokta mutasyonlarla değişikliğe uğrar. p53 mutasyonları kolon CA, meme CA, akciğer CA' lar da %50 üzerinde görülür..

b.p53'ün en önemli görevleri;

(1)Endojen nedenler, ultraviyole, radyasyon,mutajenik ajanlar, kimyasal ajanlarla oluşan “DNA hasarlarında hücrelerin çoğalmalarını engellemektir”.

(2)Ayrıca hipoksiye bağlı hücre zedelenmesinde de onarım prosesini başlatmak veya,

(3)apoptozu yönlendirmek(bunun için, eğer DNA hasarı onarılamıyorsa, p53 geni o zaman, Apoptoz genlerinden BAX geninin uyarılmasına ve DNA'sı hasarlı hücrenin apoptoz ile ölümüne neden olur).

c.p53 geni, “DNA bütünlüğü ve sağlamlığının sigortası konumunda” bulunmaktadır.

d. Bir hücrede DNA zedelenmesi halinde sıra ile neler olur ?

(1) p53 gen ürünü moleküller, hücre siklusunu G-1 fazında (istirahat fazı) durdurur, ve

(2) GADD 45 isimli (büyüme durdurucu DNA hasar geni, yani growth arrest DNA damage 45 gen) Tamir genini harekete geçirir.

(3) Tamir edilirse hücre bölünür.

(4) Eğer tamir edilemeyecek kadar hasar büyükse p53 gen ürünü, Bax geni üzerinden apoptozu tetikler.

e.p53 gen allellerinden birisi kalıtsal veya kazanılmış olarak kaybolmuşsa, diğer allelde mutasyona uğramış bir mutant gen haline gelmişse, p53 gen ürünü hücrede birikir. DNA hasarlı bir şekilde hücre proliferasyonuna devam eder.

İlave mutasyonlarla da malign tümöre doğru gider.

f. Çeşitli virüslerle de p53 molekülü inaktivasyonu olabilmektedir. Örneğin, Adenovirüslerin “E1-B proteini” p53 molekülüne bağlanarak transkripsiyonu engeller. Diğer bir virüs olan HPV’nin “E6 proteini” de, “p53 protein molekülü” nü yıkar, ve bu şekilde, “p53’ün hasar karşısında proliferasyon engelleyici fonksiyonunu ortadan kaldırır”.

3. BRCA-1 geni (Breast Kanser Geni): Meme ve over kanserleri başta olmak üzere, pek çok kanserin oluşumunda önem taşımaktadır. BRCA-1 geninde mutasyon taşıyan ferdin hayatı boyunca meme kanserine yakalanma riski %60'dır. Ayrıca over kanseri, prostat kanseri ve kolon kanserine Yakalanma riski de yükselmiştir.

4. BRCA-2 geni: Aynı BRCA-1'de olduğu gibi özelliklere sahiptir. Bu gen mutasyonu taşıyan kişilerde erkek meme kanseri, over kanseri, pankreas kanseri, larenks kanserine yakalanma riski yüksektir. *Ayrıca bu iki gen, ailevi meme kanserlerinin (total meme Ca' ların %5'i kadarı ailevidir) %80'inden sorumludur. *Fanconi anemisi -nde, BRCA-2 gen ürünü sorumlu tutulmaktadır.

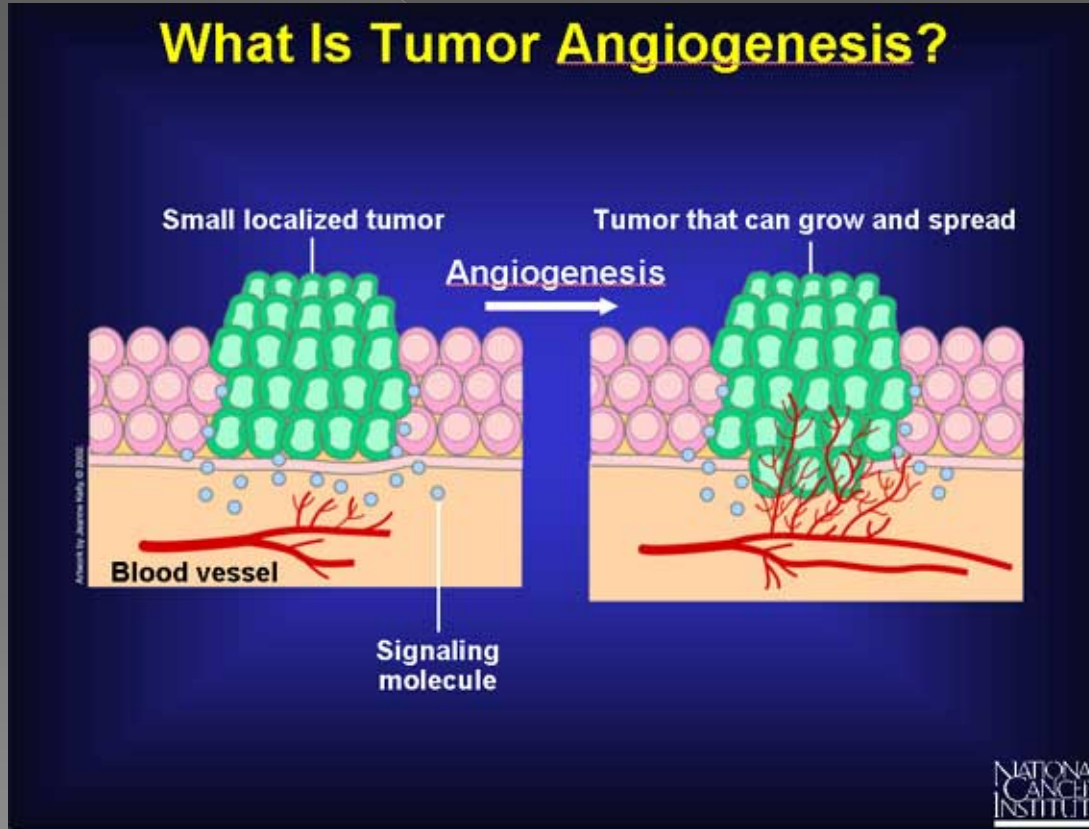
Tümör anjiogenezi

Mevcut olan kan damarlarından yeni damar oluşmasına Anjiyogenez denilir.

Anjiyogenez, insan vücudunda doğal fizyolojik bir olay olabildiği gibi patolojik de olabilen bir olaydır.

Yara iyileşmesi ve kadın menses sürecinde fizyolojik iken; tümörler, inflamatuvar hastalıklar ve dejeneratif maküler göz hastalıklarında patolojiktir.

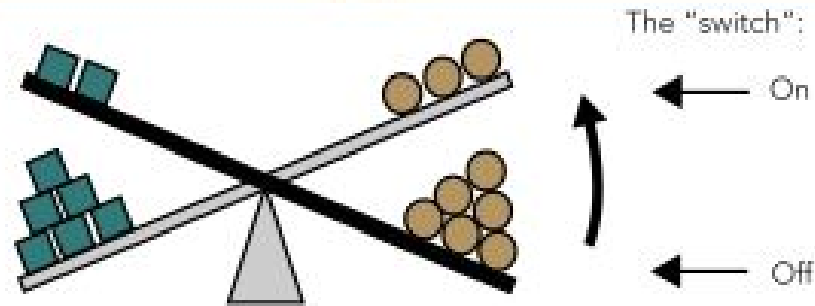
Kan desteği olmayan kanser kolonileri ap olarak 1mm'den daha fazla buymezler. Yeterli kan desteği olmayan koloniler istirahat halinde yani huce siklusunun G0 fazındaki gibi değillerdir: bu durumdaki koloniler tipik olarak daha hızlı proliferer olurlar fakat artmış proliferasyon hızına kompensatuar olarak huce lmde artar. Kan akımı sağlandıktan sonra ise huce lm hızı azalar ve tmr hızla buyr.



Anjiyogenez büyüme faktörleri, sitokinler ve bunların reseptörlerinin rol oynadığı karmaşık bir olaydır. Endotel hücreleri bu olayda temel rol oynamaktadır. Anjiyogenez, hipoksi ve enflamasyon uyarısı sonucu aktivatör faktörlerin artması ve inhibitör faktörlerin azalması ile başlamaktadır. Bu faktörler aşağıda gösterilmiştir

Aktivatör faktörler	İnhibitör faktörler
Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)	Trombospondin
Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)	Angiostatin
Epidermal büyüme faktörü (EGF)	Endostatin
Fibroblast büyüme faktörü (FGF)	VEGF inhibitörü
Tümör büyüme faktörü (TGF- $\alpha\beta$)	TNF- $\alpha\beta$
IL-8	
Tümör nekroz faktörü (TNF- α)	

Figure 1: The Balance Hypothesis for the "Angiogenic Switch"



■ Activators

aFGF
bFGF
VEGF
...

● Inhibitors

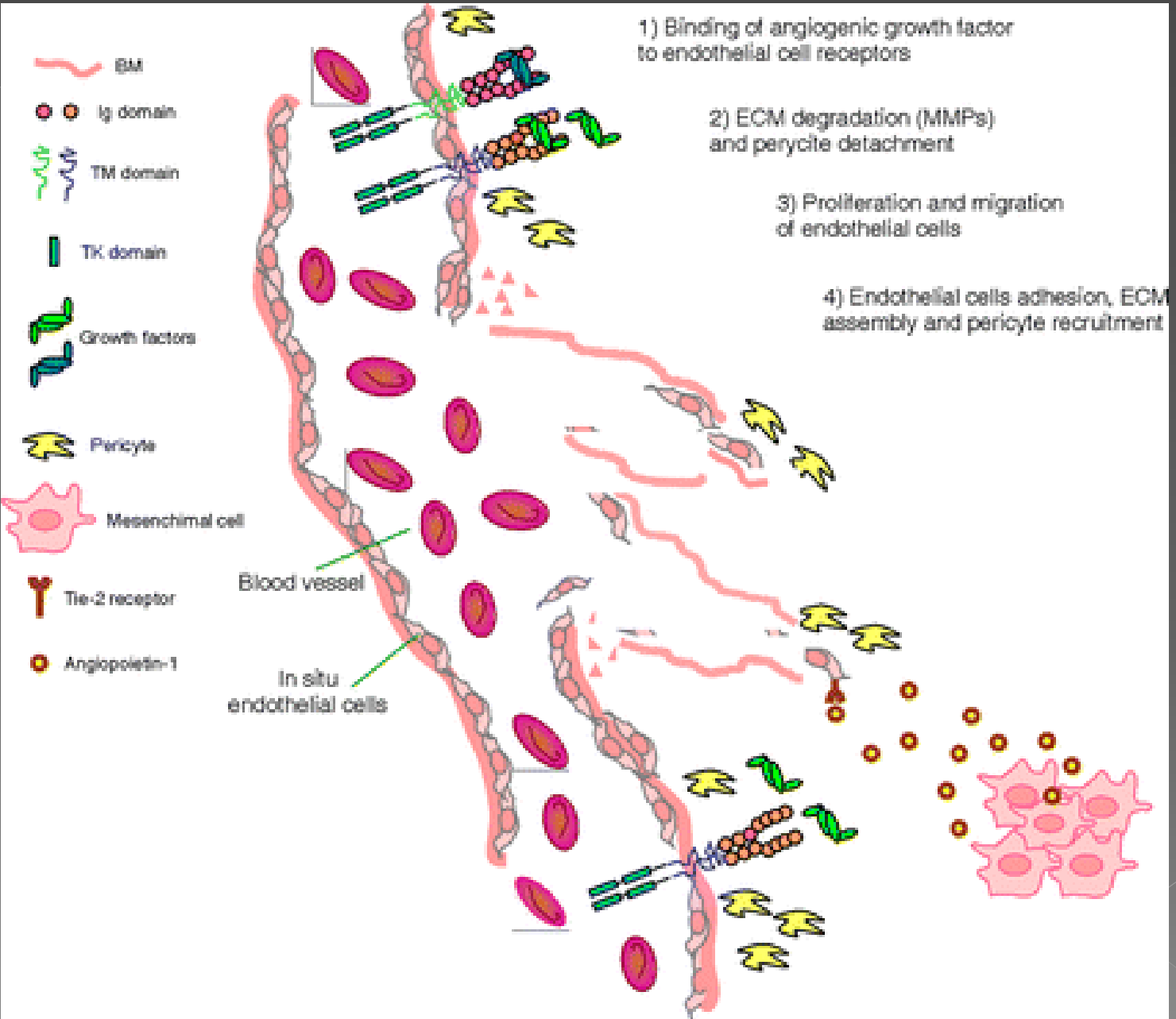
Thrombospondin-1
16 kD Prolactin
Interferon α/β
Platelet factor-4
Angiostatin
...

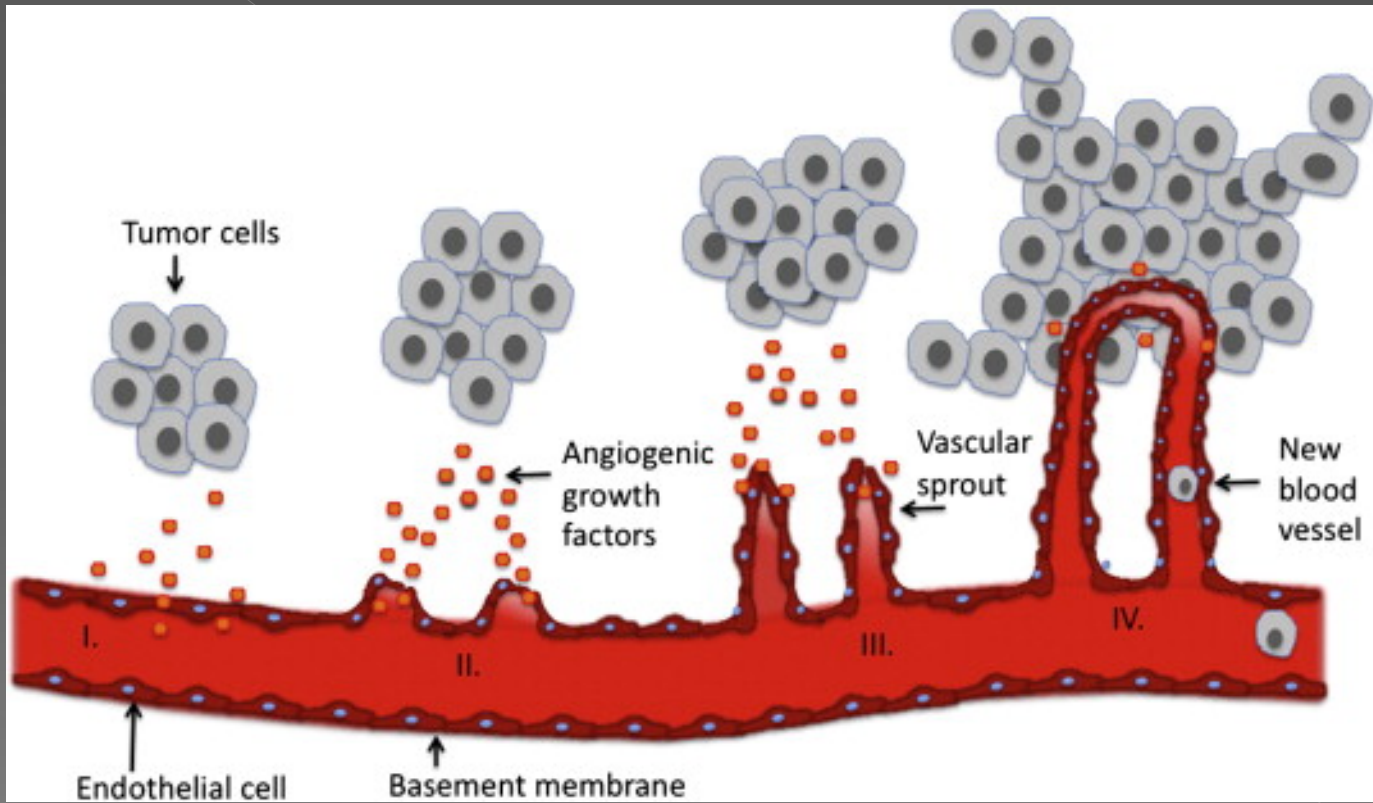
A balance of proangiogenic and antiangiogenic factors closely interacts to regulate the "angiogenic switch."

Reprinted with permission. From Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996; 86:353-64.

Anjiogenez aşağıdaki olayları kapsayan karmaşık bir olaydır.

- 1.** Bazal membran ve ekstraselüler matriks (ECM)'in proteolitik enzimlerle yıkılması: Anjiyogenik faktörler matriks metalloproteinazlar (MMP) ve plazminojen aktivatör (PA) enzimlerini aktive eder. Bu enzimler bazal membranı ve ECM'yi yıkar.
- 2.** Anjiyogenik faktörler endotel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder ve endotel hücrelerinin ECM içinde göçünü sağlarlar.
- 3.** Endotel proliferasyonu: ECM içinde göç eden endotel hücreleri büyüme faktörlerinin etkisiyle çođalır.
- 4.** Lümen oluşumu, matürasyon, anjiyogenezin inhibisyonu: İntegrinler ve diğer membran proteinleri endotel hücrelerinin birleşmesini ve ECM'ye tutunmalarını sağlayarak lümen oluşumunu sağlarlar. Yeni oluşan kapillerler olgunlaşırlar ve en son olarak da anjiyogenez inhibe edilir.





Tümöral anjiogenez vs fizyolojik anjiogenez

-Fizyolojik anjiyogenez stabildir kendisini sınırlandırır, tümöral anjiyogenez stabil değildir kendisini sınırlanamaz. Hipoksi sonucu tümöral anjiyogenez olur. Tümöral anjiyogenez sonucu tümör büyür. Tümör büyüdükçe yine hipoksi olur ve yine anjiyogenez uyarılır. Dolayısıyla tümöral anjiyogenez fizyolojik anjiyogenez gibi sınırlı bir olay değildir.

-Fizyolojik anjiyogenezle oluşmuş bir kapillerde her bir lümen başına 1-2 adet, beyin tümörleri kapillerlerinde lümen başına 5-10 endotel hücresi bulunmaktadır. Tümör mikro damarlanması normal dokulardaki mikro damarlanmaya benzemez.

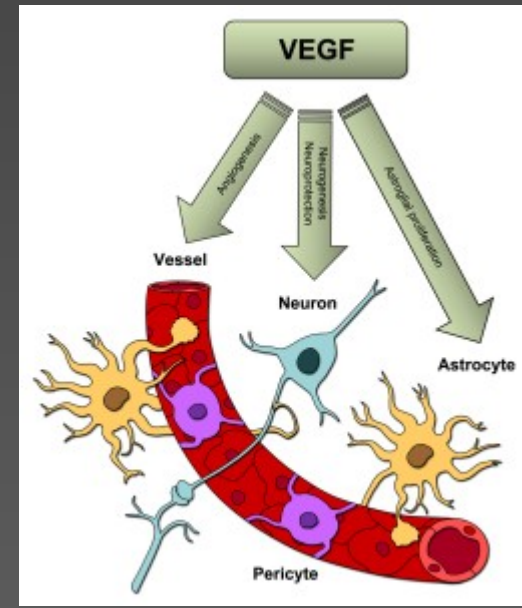
-Normal dokularda arter, arteriyol, kapiller, postkapiller venül ve ven yapısı bulunurken tümörlerde arteriyo-venöz şant veya değişik şekillerde olmaktadır. Dolayısıyla tümörlerdeki mikro damarlanma dokulardaki gibi değildir. **Normal bir dokuda anjiyogenik aktivite homojen iken vaskülarize bir tümörde anjiyogenik aktivite heterojendir.**

VEGF

-VEGF hemen hemen tüm tümör türlerinde saptanabilen önemli bir aktivatördür. Kan damarlarının oluşumunu indükler.

-Olgunlaşmamış ve proliferasyon olmamış kan damarı endotel hücrelerinde kendi reseptörlerini indükler. Bu normal istirahat halindeki endotel hücrelerinin VEGF reseptörleri yoktur ama VEGF'ye maruz kaldıklarında reseptörlerini üretirler.

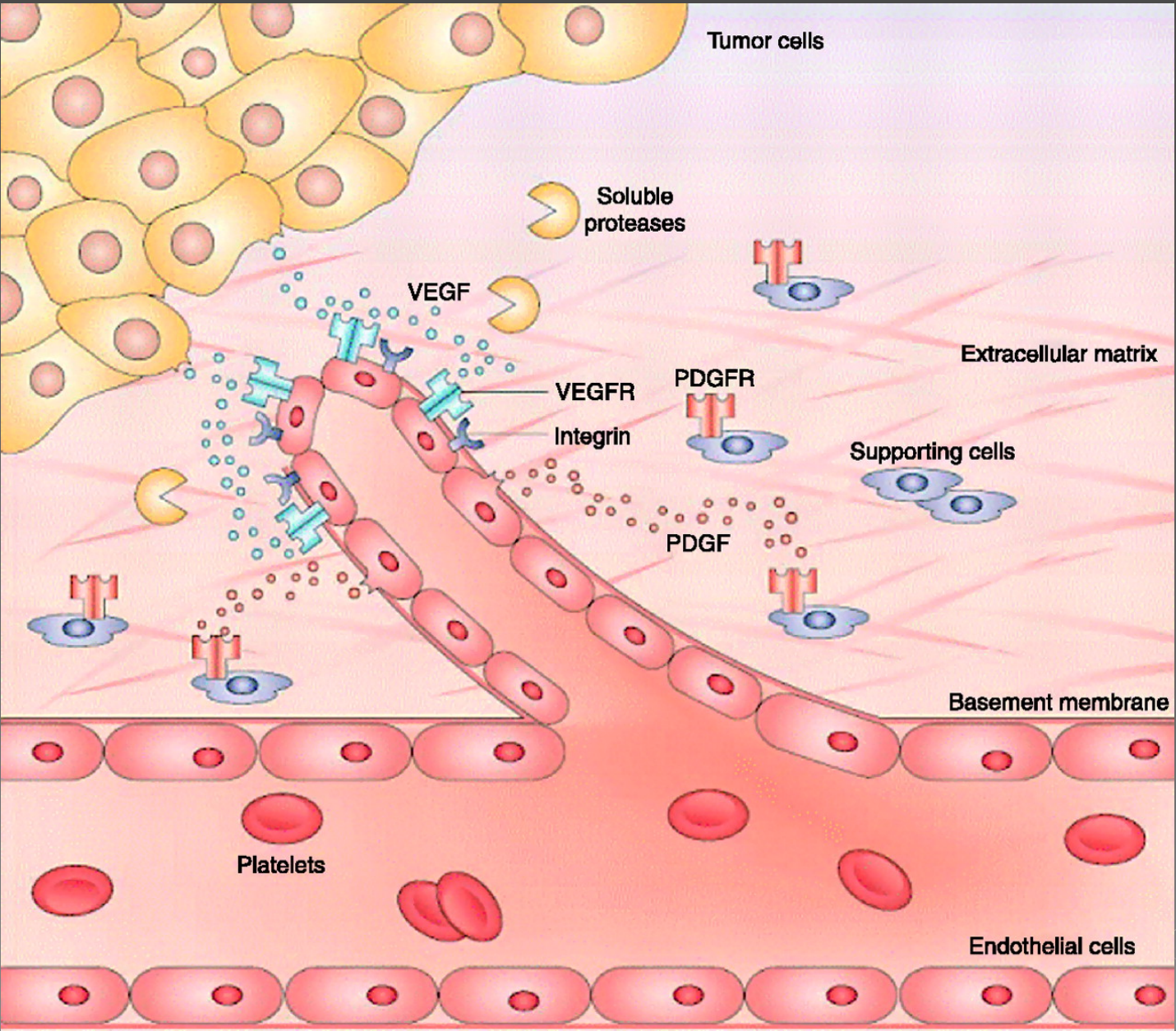
-Kandamarlarının oluşumuna yol açan diğer birçok büyüme faktörünün ve onkogenlerin üretimini ve aktivitesini indükler



-Normal kan damarları gelişim için diğer faktörlere de gereksinim duyarlar.

-VEGF tarafından indüklenen kan damarları sızdırma özelliğine sahiptir. Örneğin fibrinofjen gibi VEGF ile indüklenen plazma proteinleri yeni oluşan damarlardan dışarı sızarlar. Böylece, tümörün etrafında süngerimsi bir jel oluşur. Bu jel VEGF içerir. Bu durum anjiogenezi daha da ilerletir.

-VEGF ile indüklenmiş epitel hücrelerinde apoptozunda baskılandığı gözlenmiş.



Telomeraz

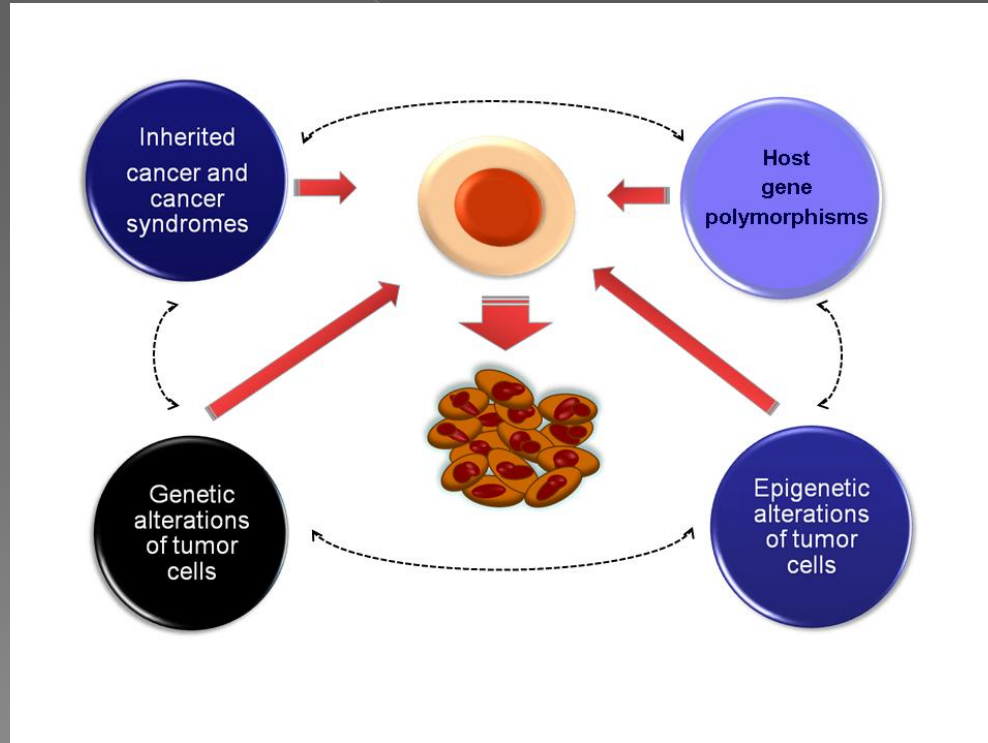
- Telomeraz telomerlerin ksalmasını engeller böylece hücreyi yaşlanmaktan korurlar
- Telomeraz aktivitesi over, endometrium ve serviks kanserlerinde gösterilmiştir

Malign transformasyon

Malign transformasyon hücrelerin kanser özelliği kazanma sürecidir.

Bu olay normal bir dokuda primer olarak veya benign tümörün malignant dejenerasyonu sonucu sekonder olarak oluşabilir.

Primer malign transformasyonların nedeni, kalıtsal genetik mutasyonlar ya da DNA'daki zamanla kazanılan genetik mutasyonlardır.



Malign transformasyonun oluřum nedenleri:

1. Hücree içindeki deęişiklikler sonucu
2. Kadmium, arsenit gibi inorganik, spesifik nitrozaminler gibi organik toksik maddeler tarafından indüklenebilir.
3. Ebstein-Barr gibi virüs→Burkitt lenfoma
Human papilloma virüs→servikal kanserdir .