

## Bölüm 38

# ÜROLOJİK MALİGNİTELERİN GENETİK TEMELİ

Onur TOKGÜN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Son yıllarda hızla artan dünya nüfusu ve artan nüfus paralelinde gelişen teknoloji sonucunda ortaya çıkan çevre kirliliği çağımızın önemli sağlık sorunlarından biri olan kanser hastalığı sıklığını arttırmıştır. Gelişen teknoloji doğrultusunda son yıllarda ortaya çıkan artmış egzoz gazı, gıda katkı maddeleri, GDO'lu besinlerin artması, radyasyon kaynaklarının artması, ekolojik dengenin bozulması sebebiyle oluşan mutajenik bakteri ve virüslerin yayılımı, mesleki maruziyetler, sigara ve alkol tüketiminin artması sebebiyle farklı kanser türlerinin sıklıklarında önemli değişimler saptanmıştır. Bu nedenle kanser insidansı gitgide artan önemli bir sağlık ve yaşam sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser, ölüm nedenleri arasında kalp ve damar hastalıklarının hemen ardından gelmektedir.

2014 yılında kanser Amerika Birleşik Devletleri'nde ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almıştır ve hastaların morbidite ve mortalitelerinde önemli rol oynadığı gözlenmiştir. 60 ila 79 yaş arası kadın ve erkeklerde kanser en önde gelen ölüm nedenidir ve 2015 yılında tüm hastalık nedenli ölümlerin % 22'si kanserle ilişkilendirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2018 yılında yaklaşık olarak 150,350 yeni mesane ve böbrek kanseri vakası gözlenmiştir. Ürolojik malignitelerin çoğunluğu erkeklerde görülmekle birlikte mesane kanseri erkeklerde en sık görülen ürolojik malignitedir ve genel olarak dördüncü en sık görülen malignite tanısı olarak yer almaktadır. 2018 yılında, tüm yeni kanser teşhislerinin % 7'sini ve erkeklerde kanser nedeniyle ölümlerinin % 4'ünü mesane kanseri oluşturmaktadır. Mesane kanseri her ne kadar erkeklerde daha yaygın olarak gözlenirse de kadınlarda da görülebilmektedir. Ürologlar hem mesane hem de böbrek kanserinin kesin tedavisi için erken tanı ve tedavi aşamasında önemli rol oynamaktadırlar. Böbrek ve mesane kanserlerinin lokalize tümör teşhisi konulduğunda sağkalım oranlarının 5 yıl arttığı göz önüne alındığında, ürologların bu kanserlerin semptomlarını ve bulgularını daha ayrıntılı değerlendirmeleri gerektiği ile ilişkili farkındalıkları hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle, malignitelerin tanısı ve tedavisi aşamasında klasik tedavi sürecinin yanısıra genetik alt yapılarının da değerlendirilerek gerçekleştirilecek olan tedaviye yanıtın daha iyi olduğu literatürde de sıkça belirtilmektedir. Bu doğrultuda gerçekleştirilecek olan genetik analizler ve bu genetik analizlerin yorumlanması hastaya doğru tedavinin sunulmasında ve tedavi sürecinin sonucu olarak sağ kalımın artırılmasında önemlidir.

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik AD, otokgun@pau.edu.tr

rol oynayabilecek epigenetik biyobelirteçlerin saptanabilmesi için daha kapsamlı ve büyük popülasyonlarda araştırma yapmak gerekmektedir. Araştırmalar sonucunda saptanan biyobelirteçler klinik verilerle değerlendirilmelidir.

## SONUÇ

Kanser insidansı dünya çapında artmaktadır. Nüfus yaşlanmasının önemli bir faktör olmasına rağmen aile risk öyküsü ve genomik alanındaki gelişmeler kanser sendromlarına bağlı tümörlerin artan oranını ortaya çıkarmıştır. Üriner tümörler arasında SDH ve HLRCC böbrek hücreli karsinomları gibi yeni hastalıkların tanımlanması bu sendromların daha iyi karakterize edilmesinden sonra mümkün olmuştur. Ürolojik kanserlerin erken saptanması, başarılı hasta tedavisi ve yönetimi için önemlidir. Hastalığı doğru bir şekilde teşhis edebilen veya mevcut değerlendirme yöntemlerini artırabilen moleküler testlerin geliştirilmesi önemli bir gelişme olmuştur. Moleküler düzeyde genetik tarama testlerinin sadece risk altındaki hastaların tanısını değil, aynı zamanda asemptomatik tarama, hastalık nüksünü izleme ve tedaviye yanıt sağlayan invaziv olmayan bir şekilde elde edilen vücut sıvıları için uygulanabilir olması oldukça fayda sağlamaktadır. Gerçekleştirilecek olan ileri proteomik ve genomik teknolojilerin ortaya çıkışı ve ilişkili biyoinformatik gelişimi ürolojik malignitelerin kökeninde yatan genetik değişimleri ortaya koymada oldukça değerlidir.

Global transkripsiyonel araştırma çalışmaları, özgün genetik ve patofizyolojik özelliklere sahip tedavilerin geliştirilmesi yoluyla hastalara fayda sağlayan son derece etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesine odaklanarak devam etmektedir. Hücresel çeşitlilik (mikroçevre bağlamında), hasta genetiği ve aile öyküsü, çeşitli diyetlere maruz kalma, yaşam tarzları ve hücresel heterojenite gibi kanser insidansına katkıda bulunan genetik faktörlerin çeşitliliği göz önüne alındığında, çok aşamalı ve multi-faktöriyel hastalık olan tümörlerin bireylerin moleküler dinamiklerine göre uyarlanmış yeni tedaviler geliştirilmesi sonucu kişiselleştirilmiş bir tıp yaklaşımı ortaya çıkmaktadır. Tümörlerin hücresel ve moleküler çerçevesinin belirlenmesi (EMT, inflamasyon, büyüme kinetiği, gen metilasyon durumu) ve tümör büyümesini tetikleyen ilk moleküler mekanizmaların hedeflenmesi başarılı klinik sonuçlar sağlamaktadır. miRNA panelleri de dahil olmak üzere gen profillerinin belirlenmesi, araştırmacıların doğru bir tanı ile devam etmelerini ve hastalara tümörlerini seçici olarak ortadan kaldıracak optimize edilmiş tedavi stratejileri sunmalarını sağlamak için büyük bir umut vaat etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** NGS, WGS, Biyobelirteç, Epigenetik

## KAYNAKÇA

1. Urquidí V, Rosser CJ, Goodison S. Molecular Diagnostic Trends in Urological Cancer: Biomarkers for Non-Invasive Diagnosis. *Curr Med Chem.* 2012;19(22): 3653–3663.
2. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017;3:524–548.
3. Larkin S, Kyprianou N. Molecular Signatures in Urologic Tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:18421-18436. doi:10.3390/ijms140918421
4. Theodorescu D, Wittke S, Ross MM, et al. Discovery and validation of new protein biomarkers for urothelial cancer: a prospective analysis. *Lancet Oncol.* 2006;7(3):230–240.
5. Henrique R, Costa VL, Jeronimo C. Methylation-based biomarkers for early detection of urological cancer. *Crit Rev Oncog.* 2007;13(4):265–282.
6. Chan MWY, Chan LW, Tang NLS, et al. Hypermethylation of multiple genes in tumor tissues and voided urine in urinary bladder cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2002;8:464–470.
7. Rosser CJ, Liu L, Sun Y, et al. Bladder cancer-associated gene expression signatures identified by profiling of exfoliated urothelia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(2):444–453.
8. Netto GJ. Clinical Applications of Recent Molecular Advances in Urologic Malignancies: No Longer Chasing a “Mirage”?. *Adv Anat Pathol.* 2013;20(3):175-203. doi: 10.1097/PAP.0b013e3182863f80.

9. Costa WH, Netto GJ, Cunha IW. Urological cancer related to familial syndromes 2017;43 (2): 192-201. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0125
10. Jefferson KP, Gillatt DA. Hereditary urological cancer syndromes. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4(4):218-226.
11. Linehan W, Pinto PA, Srinivasan R, et al. Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res.* 2007;13(2 Pt 2):671s-679s.
12. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003;361:2059-2067.
13. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. *J Urol.* 1999;161:1475-1479.
14. Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell.* 2002;1:459-468.
15. Roupřet M, Yates DR, Comperat E, et al. Upper urinary tract urothelial cell carcinomas and other urological malignancies involved in the hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) tumor spectrum. *Eur Urol.* 2008;54:1226-1236.
16. Bonis PA, Trikalinos TA, Chung M, et al. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: diagnostic strategies and their implications. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2007;150:1-180.
17. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78-85.
18. Stanford JL, Ostrander EA. Familial prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23:19-23.
19. Eeles R, Goh C, Castro E, et al. The genetic epidemiology of prostate cancer and its clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2014;11:18-31.
20. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16:2115-2121.
21. Huang H, Cai B. G84E mutation in HOXB13 is firmly associated with prostate cancer risk: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:1177-1182.
22. Chen J, Zhu S, Jiang N, et al. HoxB3 promotes prostate cancer cell progression by transactivating CDCA3. *Cancer Lett.* 2013;330:217-224.
23. Al Olama AA, Kote-Jarai Z, Giles GG, et al. Multiple loci on 8q24 associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2009;41:1058-1060.
24. Houldsworth J, Korkola JE, Bosl GJ, et al. Biology and genetics of adult male germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2006;24:5512-5518.
25. Hemminki K, Li X. Familial risk in testicular cancer as a clue to a heritable and environmental aetiology. *Br J Cancer.* 2004;90:1765-1770.
26. Rapley EA, Turnbull C, Al Olama AA, et al. A genome-wide association study of testicular germ cell tumor. *Nat Genet.* 2009;41:807-810.
27. Turnbull C, Rapley EA, Seal S, et al. Variants near DMRT1, TERT and ATF7IP are associated with testicular germ cell cancer. *Nat Genet.* 2010;42:604-607.
28. Holly EP, Palefsky JM. Factors related to risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:2-3.
29. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24.
30. Hudson TJ, Anderson W, Artez A, et al. International network of cancer genome projects. *Nature* 2010;464:993-998.
31. Real FX, Boutros PC, Malats N. Next-generation Sequencing of Urologic Cancers: Next Is Now. *Eur Urol.* 2014;66(1):4-7. doi: 10.1016/j.eururo.2014.03.028.
32. Vaissiere T, Sawan C, Herczeg Z. "Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing," *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2008;659(1-2):40-48.
33. Lopez-Serra L, Esteller M. "Proteins that bind methylated DNA and human cancer: reading the wrong words," *British Journal of Cancer.* 2008;98(12):1881-1885.
34. Perry AS, Foley R, Woodson K et al. "The emerging roles of DNA methylation in the clinical management of prostate cancer," *Endocrine-Related Cancer.* 2006;13(2):357-377.
35. Tsui NBY, Ng EKO, Lo YMD. "Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma," *Clinical Chemistry.* 2002;48(10):1647-1653.
36. Fabbri M, Calin GA. "Epigenetics and miRNAs in human cancer," *Advances in Genetics.* 2010;70:87-99, 2010.
37. Goldberg AD, Allis CD, Bernstein E. "Epigenetics: a landscape takes shape," *Cell.* 2007;128(4):635-638.
38. Wu P, Cao Z, Wu S. New Progress of Epigenetic Biomarkers in Urological Cancer Disease Markers Dis Markers. 2016;2016:9864047. doi: 10.1155/2016/9864047.