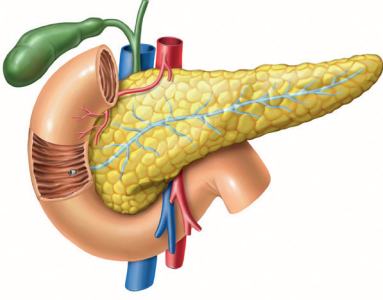


BÖLÜM 4



PANKREASIN AİLESEL, HEREDİTER VE GENETİK HASTALIKLARI

Özlem ANLAŞ¹

GİRİŞ

Pankreasın en sık görülen malign ekzokrin tümörü %85 oranında pankreatik duktal adenokarsinomadır (PDAK). PDAK %5-10 oranında 5 yıllık sağ kalımla en ölümcül tümörlerdendir. Bunun en büyük nedeni, erken tanı konamamasıdır. Klinik ve histolojik çalışmalar sonucunda üç tip prekürsör lezyon tanımlanmıştır: pankreatik intraepitelial neoplazi (PanIN), musinöz kistik neoplazi (MCN) ve intraduktal papiller musinöz neoplazm (IPMN). Bunların arasında üzerinde en çok çalışılan PanIN lezyonlardır. PanIN kendi içinde üç evreye ayrılmıştır. PanIN-1 düşük derece displazi, PanIN-2 orta derece displazi, PanIN-3 ise ileri derece displazi tarif etmektedir (1). Tanı konduğunda tümör genellikle cerrahi rezeksiyona uygun değildir ve hatta metastatik evrededir. PDAK'ta doğrulanmış prognostik/prediktif belirteçlerin olmamasından dolayı tedavide hala agresif ve sitotoksik kemoterapi kullanılmaktadır. Bu durumun en önemli sebeplerinden birisi, pankreas kanserinin genetiği ve tümör mikroçevresi ile çift yönlü etkileşiminden doğan karmaşıklığıdır (2). Pankreas kanserinin erken tanısı ve hedefe yönelik tedavilerin kullanılabilmesi için kanserin başlangıcında ve progresyonunda hangi moleküler değişik-

liklerin ne şekilde rol aldığı bilmesi oldukça önem arz etmektedir (3).

PANKREAS KANSERİ GENETİĞİ

Genetik alanında yeni nesil dizileme gibi ileri teknolojik yöntemler sayesinde günümüzde gerek somatik dokudan gerekse kandan çok sayıda genin panel şeklinde aynı anda çalışılıp analiz edilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu sayede hem somatik hem de germline mutasyonların tespiti oldukça hız kazanmıştır. Bu yöntemler sayesinde tedaviye yön verebilecek genetik analizler daha hızlı sonuçlanmaktadır. Pankreas kanser hücreleri özellikle şu 4 gende meydana gelen mutasyonlar sonucu hipermutasyona uğramış bir manzaraya sahiptir: Kirsten rat sarkom (KRAS) onkogeni, tümör supresör protein 53 (TP53), siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A (CDKN2A) ve SMAD aile üyesi 4 (SMAD4) tümör supresör geni (Tablo 1).

Onkogenler ve Tümör Supresör Genler

Onkogenler, hücre döngüsü gibi süreçleri düzenleyen proto-onkogen adı verilen genlerdeki mutasyonlar sonucunda meydana gelmektedirler. Bu mutasyonlar normalde proto-onkogenler tarafından kodlanan protein ürünlerinin, hücre

¹ Uzm. Dr. SBÜ. Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, dr.ozlemanlas@gmail.com

%2.5 oranıyla topluma göre yaklaşık 4 kat artarken, *BRCA2* mutasyonlarında bu risk %6 oranıyla 4-6 kat artmaktadır (20). Bunun yanı sıra meme kanseri riskini arttırdığı bilinen *PALB2* ve *ATM* genlerindeki mutasyonlar da artmış pankreas kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir. *PALB2* *BRCA2*'nin partneri ve ortak yerleşici proteini olan *PALB2* proteinini kodlamaktadır. Bu protein *BRCA1* ve *BRCA2* ile etkileşime girerek *BRCA2*'nin nükleer çift zincir DNA kırık onarım noktalarına lokalizasyonunda görev almaktadır. Monoallelik mutasyonlarında meme, over ve pankreas kanseri görülme riski artmaktadır (30, 31). *ATM* geni fosfatidilinositol 3 kinaz ailesine ait bir serin/treonin kinazı kodlamaktadır. Bu sayede çift zincir DNA kırıklarının onarılmasında görev yapmaktadır. *PALB2* mutasyonlarında olduğu gibi *ATM* mutasyonlarında da pankreas kanseri görülme riski artmaktadır (32).

SONUÇ

Pankreas kanseri genetiği birden fazla moleküler yolağı ve moleküler mekanizmayı ilgilendiren kompleks bir konudur. Son dönemde genetik alanında yeni nesil dizileme gibi ileri teknolojik moleküler yöntemlerin kullanılmasıyla hastalık patogenezinde rol oynayan sürücü mutasyonların tespiti önem ve hız kazanmıştır. Söz konusu mutasyonların tespiti ile onkolojide devrim niteliğinde olan hedefe yönelik moleküler tedaviler için yeni hedefleri belirlemek ve hastaların sağkalm sürelerini iyileştirmek mümkün olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Polireddy K., Chen Q. Cancer of the Pancreas: Molecular Pathways and Current Advancement in Treatment. *J Cancer*. 2016;7(11):1497-514.
- Bazzichetto C., Luchini C., Conciatori F., et al. Morphologic and Molecular Landscape of Pancreatic Cancer Variants as the Basis of New Therapeutic Strategies for Precision Oncology. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22).
- Şahin F., Taşpınar M., Sunguroğlu A. Pankreatik Kanserinin Moleküler Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27:560-6.
- Zavoral M., Minarikova P., Zavada F., et al. Molecular biology of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(24):2897-908.
- Uprety D., Adjei AA. KRAS: From undruggable to a druggable Cancer Target. *Cancer Treat Rev*. 2020;89:102070.
- Mihaljevic AL., Michalski CW., Friess H., et al. Molecular mechanism of pancreatic cancer--understanding proliferation, invasion, and metastasis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(4):295-308.
- Makohon-Moore A., Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(9):553-65.
- Maitra A., Kern SE., Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(2):211-26.
- Li HS., Wang Y. Remarkable response of BRAFV600E-mutated metastatic pancreatic cancer to BRAF/MEK inhibition: a case report. 2021.
- Winter JM., Maitra A., Yeo CJ. Genetics and pathology of pancreatic cancer. *HPB (Oxford)*. 2006;8(5):324-36.
- Jahedi H., Ling C. Role of p53 family isoforms in enhancing aggressiveness and chemoresistance in pancreatic cancer (Review). *World Academy of Sciences Journal*. 2019;1(5):236-46.
- Idachaba S., Dada O., Abimbola O., et al. A Review of Pancreatic Cancer: Epidemiology, Genetics, Screening, and Management. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(4):663-71.
- Singh P., Wig JD., Srinivasan R. The Smad family and its role in pancreatic cancer. *Indian J Cancer*. 2011;48(3):351-60.
- Shugang X., Hongfa Y., Jianpeng L., et al. Prognostic Value of SMAD4 in Pancreatic Cancer: A Meta-Analysis. *Transl Oncol*. 2016;9(1):1-7.
- Tascilar M., Skinner HG., Rosty C., et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001;7(12):4115-21.
- Xelwa N., Candy GP., Devar J., et al. Targeting Growth Factor Signaling Pathways in Pancreatic Cancer: Towards Inhibiting Chemoresistance. *Front Oncol*. 2021;11:683788.
- Van Heek NT., Meeker AK., Kern SE., et al. Telomere shortening is nearly universal in pan-

- creatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol.* 2002;161(5):1541-7.
18. Sato N., Mizumoto K., Nakamura M., et al. Correlation between centrosome abnormalities and chromosomal instability in human pancreatic cancer cells. *Cancer Genet Cytogenet.* 2001;126(1):13-9.
 19. Earl J., Galindo-Pumarino C., Encinas J., et al. A comprehensive analysis of candidate genes in familial pancreatic cancer families reveals a high frequency of potentially pathogenic germline variants. *EBioMedicine.* 2020;53:102675.
 20. Grover S., Syngal S. Hereditary pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1076-80, 80 e1-2.
 21. Amundadottir LT. Pancreatic Cancer Genetics. *Int J Biol Sci.* 2016;12(3):314-25.
 22. Yadav D., Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1252-61.
 23. Teich N., Rosendahl J., Toth M., et al. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat.* 2006;27(8):721-30.
 24. Howes N., Lerch MM., Greenhalf W., et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(3):252-61.
 25. Ruiz A., Puig S., Lynch M., et al. Retention of the CDKN2A locus and low frequency of point mutations in primary and metastatic cutaneous malignant melanoma. *Int J Cancer.* 1998;76(3):312-6.
 26. Rustgi AK. Familial pancreatic cancer: genetic advances. *Genes Dev.* 2014;28(1):1-7.
 27. Kastrinos F., Stoffel EM. History, genetics, and strategies for cancer prevention in Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(5):715-27; quiz e41-3.
 28. Groen EJ., Roos A., Muntinghe FL., et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2439-50.
 29. Rosen MN., Goodwin RA., Vickers MM. BRCA mutated pancreatic cancer: A change is coming. *World J Gastroenterol.* 2021;27(17):1943-58.
 30. Kuru Türkcan G., Aşar M., Tunçer ŞB., et al. The Association of Pancreatic Cancer and PALB2 Gene Mutations in the Turkish Population. *Turk J Oncol.* 2019;34(3):283-90.
 31. Zhen DB., Rabe KG., Gallinger S., et al. BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med.* 2015;17(7):569-77.
 32. Kitagawa R., Kastan MB. The ATM-dependent DNA damage signaling pathway. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2005;70:99-109.
 33. Xiang JF., Wang WQ., Liu L., et al. Mutant p53 determines pancreatic cancer poor prognosis to pancreatectomy through upregulation of cavin-1 in patients with preoperative serum CA19-9 \geq 1,000 U/mL. *Sci Rep.* 2016;6:19222.