

# TÜMÖR GELİŞİMİNİN GENETİK TEMELLERİ

## 22.

## BÖLÜM

Adem ŞENGÜL<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kanser basitçe anormal, kontrolsüz ve durmaksızın devam eden hücre çoğalması olarak ifade edilebilir. Bu sürece karsinogenez denir. Karsinogenezin temelinde ölümcül olmayan genetik hasarın yer aldığı düşünülmektedir. Bunun sonucunda ise normal büyüme kontrolü kaybolur. Normal bir dokuda yeni gelişen ve ölen hücre sayıları bir dengededir. Oysa kanser dokusunda bu denge bozulmuştur. Bu denge kaybı kontrolsüz hücre büyümesinden ya da hücrenin apoptoza gitme yetisinin ortadan kalkmasına bağlanmaktadır. Kanserli hücrede ana sorun hücrenin normalden daha hızlı büyümesi değil, büyümenin kontrolsüz çoğalmasıdır.

Kontrolsüz çoğalma bu hücrelerin dışında anormal damarlanma, invazyon yapma, metastaz ile göç etme, konak immün sisteminden kaçma ve tümör tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı tolerans geliştirme yetenekleri de vardır. Başlangıçta monoklonal olan tümör hücreleri büyüyüp farklılaştıkça yukarıda bahsedilen özellikler ortaya çıkar ve artık bazı hücreler diğerlerinden daha üstün hale gelebilirler. Bu durumda birçok klon tümörde bulunabileceğinden artık heterojen hale gelmiştir<sup>(1)</sup>.

Kanser 'GEN'etik bir hastalıktır. Gen mutasyonları bazı proteinlerin oluşumuna yol açar. Çoğu kanser türü somatik hücre mutasyonu ile ortaya çıkarken, bazı kanserler ise germ hattı hücrelerindeki mutasyonlar sonucu gelişebilmektedir. Germ hattı mutasyonlar gonadlardaki hücrelerde

(sperm veya ovum) gelişen mutasyonlardır. Bu mutasyonlar ve dolayısıyla kanser bir sonraki nesle aktarılabilir. Somatik mutasyon ise germ hücreleri dışındaki hücreleri etkiler ve direkt olarak sonraki nesillere aktarılamaz.

### ONKOGENLER

Fonksiyonlarını yerine getirdiklerinde tümör oluşumunu engelleyen genlerdir. Neoplastik dönüşüm için tek bir allel hasarı yeterli değildir, her iki allelin fonksiyon kaybı gerekmektedir. Her genin maternal ve paternal kaynaklı kopyasına allel denir. Karsinogenez sürecine dahil olan mutasyonlara *driver mutasyon* denir. Yanı sıra, tümör büyümesine etki etmeyen fakat hücre bölünmesine taşıyan mutasyonlara ise *passenger mutasyon* ismi verilir<sup>(2,3)</sup>. Neoplastik transformasyon için sık gelişen mutasyon tipleri tablo 1'de verilmiştir<sup>(4)</sup>.

Genetik mutasyonlar dışında, genlerin epigenetik disregülasyonu da birçok kanser türünde gözlemlenmektedir<sup>(4)</sup>. Epigenetik, DNA sekan-sında değişiklik olmadan genom fonksiyonunda meydana gelen değişikliklerdir. Hücre döngüsünün ilerlemesi ve hücre çoğalmasında görev alan fonksiyone wild tip genlere proto-onkogen denir-ken, bunların aktive olmuş ve sıklıkla mutasyona uğramış allellerine onkogen ismi verilir. Aktive olan veya mutasyona uğrayan proto-onkogenler düzensiz hücre siklusu progresyonu ve hücre çoğalmasını uyararak kanser hücre gelişimine sebep olur. Hücresel proto-onkogenler tarafından kod-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi A.D. ademsehgul@hotmail.com ORCID iD: 0000-0003-1952-0287

hiptir ve hastalarda 8. Sinire etkiyen schwannomlar (akustik nörinomlar) görülebilir. NF2 geni 22. kromozom üzerinde bulunur ve mutasyonu, NF2 sendromu dışında meme kanseri ve melanoma da yol açabilmektedir<sup>(4)</sup>. NF2 geninin çeşitli mutasyonlarla inaktivasyonu sonucu hücre yapısından değişikliklere ve kontakt inhibisyonunun kaybına yol açtığı düşünülmektedir<sup>(19)</sup>.

## SONUÇ

Tümör gelişimi hücrelerin sınırsız ve kontrol dışı büyümesi sebebiyle gelişir. Bunun sebebi olan proto-onkogen ve onkogen dönüşümü ile çeşitli tümör baskılayıcı gen mekanizmaları yukarıda tartışılmıştır. Diğer bölümlerde daha ayrıntılı tartışmalar bulunabilir.

## KAYNAKÇA

1. Khaliq LR, Ayhan A, Weale ME, Jacobs IJ, Ramus SJ, Gayther SA. Genetic intra-tumour heterogeneity in epithelial ovarian cancer and its implications for molecular diagnosis of tumours. *J Pathology* 211(3):286-295, 2007
2. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary RJ, et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007;318:1108-13.
3. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007;446:153-8.
4. The Molecular Basis of Human Cancer, 2nd Edition, Springer. Coleman W, Tsongalis GJ. 2017
5. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243:290-3.
6. DeKlein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature*. 1982;300:765-7.
7. Hayward WS, Neel BG, Astin SM. Activation of a cellular *onc* gene by promoter insertion in ALV-induced lymphoid leukemias. *Nature*. 1981;290:475-80.
8. Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Human *N-myc* gene contributes to neoplastic transformation of mammalian cells in culture. *Nature*. 1985;316:160-2.
9. Cooper GM, Okenquist S, Silverman L. Transforming activity of DNA of chemically transformed and normal cells. *Nature*. 1980;284:418-21.
10. Der CJ, Krontiris TG, Cooper GM. Transforming genes of human bladder and lung carcinoma cell lines are homologous to the *ras* genes of Harvey and Kirsten sarcoma viruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79:3637-40.
11. Reddy EP, Reynolds RK, Santo E, Barbacid M. A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature*. 1982;300:149-52.
12. Jinekolojik Onkoloji. Editör: Ali Ayhan. Güneş Kitapevi, 2013.
13. Neoplasia. Robbins and Cotran. Pathologic Basis of Diseases, 8th edition. Edited by Kumar, Abbas, Fausto Aster. Saunders, 2010
14. The Genetic Basis of Human Cancer, 2nd ed. Vogelstein B, Kinzler KW (eds) (2002). New York: McGraw-Hill.
15. Kameda T, Yasui W, Tsujino H, Ayhan A, Tahara E. Tyrosine kinase activity of epidermal growth factor receptor in human gastric carcinomas. *Path Res Pract* 188:37-43, 1992
16. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer-Principles and practice of oncology. Editors : De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg, Walters Kluwer-Lippincott Williams & Wilkins, 2008
17. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*. 1991;253:49-53.
18. Burt R, Samowitz W. The adenomatous polyp and the hereditary polyposis syndromes. *Gastroenterol Clin North Am*. 1988;17:657-78.
19. Seizinger BR. NF1: a prevalent cause of tumorigenesis in human cancers? *Nat Genet*. 1993;3:97-9.