

# NEOPLAZİNİN BAŞLANGICINDA VE İLERLEMESİNDE ONKOGENLER

# 23.

## BÖLÜM

Hale ÖNDER YILMAZ<sup>1</sup>

## GİRİŞ

Kanser kısaca kontrolsüz ve anormal hücre büyümesi ve çoğalması olarak adlandırılabilir. Hücrenin anormalleşme süreci genellikle dış bir etken tarafından tetiklenme ile başlar ve uzun zaman alır. Hücrenin anormalleşmesine neden olan değişimler çoğunlukla DNA'da meydana gelen ve geri döndürülemez olan değişimlerden kaynaklanmaktadır. Her kanser tipinde tamamen aynı basamaklar görülmesi de bir çok kanser tipinde bazı oluşumlar ortaktır. Fizyolojik bir süreç olan hücre bölünmesi normal koşullar altında proliferasyon ve programlı hücre ölümünün bir dengesini sağlayacak şekilde sıkı kontrol altında tutulmuş bir süreçtir. DNA'da meydana gelen bir mutasyon (özellikle hücre bölünme döngüsünü etkileyen genlerde) bu sürecin bozulmasına neden olabilmektedir. Bu bozulma kontrolsüz hücre bölünmesine ve nihayetinde karsinogenezise neden olmaktadır (1, 2).

Bu bölümde karsinogeneziste görevli olan onkogenlerin yapı ve fonksiyonlarından ana hatları ile bahsedilecektir.

## 1. ONKOGENLER, PROTOONKOGENLER VE FONKSİYONLARI

Protoonkogenler hücre büyümesi ve normal hücre homeostazisinin sürdürülmesini sağlayan proteinleri sentezleyen genlerdir. Bu genlerin yapısında veya ifade düzeyinde meydana gelen değişimler protoonkogenleri neoplastik hücreler olmaya yatkın hale getirmektedir ve bu değişmiş

halleri onkogenler olarak anılmaktadır. Protoonkogenler hem insan hücresi içinde meydana gelen çeşitli mutasyonlar ile hem de retrovirüs enfeksiyonu sonrası onkogenlere dönüşüp karsinogenezisi başlatabilmektedirler. Viral onkogenler isimlerinin başına "v" harfini alırken hücre kaynaklı onkogenler "c" harfini almaktadır.

### 1.1. Onkogen aktivasyon mekanizmaları

İnsanlarda görülen neoplazmlarda onkogenler iki ana kaynaktan gelen değişimler ile aktive olabilmektedirler. Bunlar viral kaynaklı ve hücre kaynaklı aktivasyonlardır.

#### 1.1.1. Virüs kaynaklı onkogen aktivasyonu

Virüs ile aktivasyon iki yolla olabilmektedir; ilki, halihazırda insan hücre DNA'sında bulunan protoonkogenler, virüsün hücreyi enfekte etmesi sonrası, virüs genetik materyaline entegre olabilmekte ve yeni rekombinant bir genetik materyal ortaya çıkmaktadır. Bu esnada entegre olan protoonkogen virüs genetik materyali düzenleyicileri ile viral onkogene dönüşmektedir. Bu yeni rekombinant genetik materyale sahip virüs daha sonra başka sağlıklı insan hücrelerini enfekte ederek insan DNA'sına entegre olmaktadır ve bu hücrelerde onkogen aktivasyonunu başlatmaktadır. Diğer bir mekanizma ise halihazırda genetik materyalinde promotör gen taşıyan bir retrovirüs insan hücre-sini enfekte ettiğinde revers transkriptaz aktivitesi ile insan DNA'sında protoonkogenlere yakın bir bölgeye entegre olabilmekte ve bu protoon-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik Bölümü, drhaleonder@hotmail.com  
ORCID iD:0000-0003-1542-6998

Tek bir onkogen tümör formasyonu oluşumu için yeterli olabilirken, kanser oluşumu için tek bir tanesi yeterli gelmemekte ve genellikle birden fazla onkogen bu sürece dahil olabilmektedir (17). Dahil olan bu onkogenler hem nükleer hemde sitoplazmik proteinleri kodlayan onkogenler olabilmektedir (18).

## SONUÇ

Sonuç olarak birçok farklı kanserin oluşum mekanizması farklılık gösterse de karsinogenezis çok basamaklı bir süreçtir. Onkogenler, normal hücrel olayların yönetiminden sorumlu olan protoonkogenlerin değiştirilmiş bir formudur. Onkogenlerin keşfi, tümör ve kanser oluşum mekanizmalarını aydınlatmaya yardımcı olmanın yanı sıra yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine de yardımcı olmaktadır ve olmaya da devam edecektir.

## KAYNAKÇA

1. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *cell*. 1990;61(5):759-67.
2. Mol P, Balan A. Oncogenes as Therapeutic Targets in Cancer: A Review. *IOSR J Dent Med Sci*. 2013;5:46-56.
3. Cooper GM. *The cell: a molecular approach* 2nd Edition. National Center for Biotechnology Information's Bookshelf; 2000.
4. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Retroviral Virions and Genomes--Retroviruses*: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997.
5. Pierotti MA, Frattini M, Molinari F, Sozzi G, Croce CM. Oncogenes. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 2016:1-22.
6. Heldin C-H. Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Upsala journal of medical sciences*. 2012;117(2):83-91.
7. Casaletto JB, McClatchey AI. Spatial regulation of receptor tyrosine kinases in development and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(6):387-400.
8. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304(5676):1497-500.
9. Shia J, Klimstra DS, Li AR, Qin J, Saltz L, Teruya-Feldstein J, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Modern Pathology*. 2005;18(10):1350-6.
10. Jonker DJ, Karapetis C, Harbison C, O'Callaghan CJ, Tu D, Simes RJ, et al. Epiregulin gene expression as a biomarker of benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(3):648-55.
11. Cantley LC, Auger KR, Carpenter C, Duckworth B, Graziani A, Kapeller R, et al. Oncogenes and signal transduction. *Cell*. 1991;64(2):281-302.
12. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(6):459-65.
13. Darnell JE. Transcription factors as targets for cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(10):740-9.
14. Kelly PN, Strasser A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesis and cancer therapy. *Cell Death & Differentiation*. 2011;18(9):1414-24.
15. Dlamini Z, Mbita Z, Zungu M. Genealogy, expression, and molecular mechanisms in apoptosis. *Pharmacology & therapeutics*. 2004;101(1):1-15.
16. Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. *Science*. 1998;282(5392):1318-21.
17. Lobmayr L, Sauer T, Killisch I, Schranzhofer M, Wilson RB, Ponka P, et al. Transferrin receptor hyperexpression in primary erythroblasts is lost on transformation by avian erythroblastosis virus. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2002;100(1):289-98.
18. Land H, Parada LF, Weinberg RA. Tumorigenic conversion of primary embryo fibroblasts requires at least two cooperating oncogenes. *Nature*. 1983;304(5927):596-602.