

# MOLEKÜLER KARSİNOGENEZİS

# 29.

## BÖLÜM

Alaettin ARSLAN<sup>1</sup>  
İpek Pinar ARAL<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Karsinogenezis, canlıda hasar oluşturabilen faktörlerin etkisine bağlı bir dizi hücrel hasarın gelişmesi sonucu ortaya çıkan 'malign dönüşümü' ifade etmektedir. Karsinogenezisin hücrel homeostasisi bozan ve DNA üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak etki eden eksojen (viral, kimyasal, toksik, radyasyon vb. ) ve endojen faktörlerin (genomik hasar, sinyal yolu defektleri vb.) etkisi ile multi-faktöriyel olarak geliştiği günümüzde iyi bilinen bir gerçektir.<sup>(1-3)</sup> Karsinogenezisin moleküler boyutu ise moleküler biyolojinin gelişim gösterdiği 1970'lerden itibaren daha anlaşılır hale gelmiştir.<sup>(4)</sup> Moleküler biyolojinin gelişim ivmesi son dekatlarda hızla artmış, özellikle Zinc Finger Nucleases (ZFNs), transcription-activator-like effector nucleases (TALENs) ve CRISPR-Cas 9 gibi tekniklerin gelişmesiyle tümöral yapı daha kolay ve detaylı incelenebilir hale gelmiştir.<sup>(5)</sup> Başlangıçtaki çalışmalar daha çok tek bir genin onkolojik süreç oluşumu ve gelişimine etkisini incelerken; gelişen teknoloji ve tekniklerin desteği ile daha kısa sürede, daha yüksek güvenilirlik ve hassasiyetle, yüksek verimli çoklu analizler yapılabilmektedir. Buna paralel olarak karsinogenezisin evrimi hakkında daha detaylı bilgi elde edilebilmektedir. Açıklığa kavuşturulan her mekanizma, hastalığın meydana gelişini anlatmakla beraber, klinisyenlere yeni tedavilerin kapılarını da aralamaktadır.<sup>(6)</sup>

Onkolojik tedavinin temelinde üç ana yaklaşım vardır: cerrahi, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT). Ancak günümüzde uygulanan tedaviler

bütün kanser türlerine küratif yanıt sağlayacak yeterliliğe sahip değildir.<sup>(7)</sup> Karsinogenezisin detaylı anlaşılması özellikle hedefe yönelik ajanların tespiti ve onkolojik tedavinin şekillenmesi açısından vazgeçilmezdir.<sup>(6)</sup> Bu bölümde moleküler karsinogenez ana hatları ile özetlenecektir.

### KARSİNOGENEZİS'E GENEL YAKLAŞIM

Karsinogenezisin moleküler temelinde nükleik asitlerde meydana gelen, uygun şekilde tamir edilemeyen ancak apoptoz ile de sonuçlanmayan hasarlı hücrelerin kontrolsüz çoğalması vardır.<sup>(3)</sup> Süreç, oluşan her hasarın bir sonraki hasarı daha da kolaylaştırması ile ilerlemektedir.<sup>(3)</sup> Normal hücrenin çoğalabilen malign hücreye dönüşümünün ardından, edinmesi gereken iki önemli temel daha vardır: hücrel yaşlanmanın önüne geçip sınırsız çoğalma yetisi kazanmalı ve yüksek proliferasyonu karşılamak için yeterli oksijen ve yapıtaşlarını temin etmelidir.<sup>(3)</sup> Hanahan ve Weinber, bütün karsinogenezis sürecini ele alarak, hücre fizyolojisinde edinilmiş 6 değişiklik olması gerektiğini savunur: sürekliliği olan büyüme sinyalleri, proliferasyonu engelleyen sinyallere duyarsızlık, apoptosisten kaçınabilme, sınırsız ve kontrolsüz çoğalabilme, yeterli ve sürekli angiogenez, lokal invazyon ve metastasis.<sup>(8)</sup>

İtirazlar artsa da günümüzde hala en çok kabul gören teori kanserin monoklonal geliştiğidir. Eski tarihli (1970'lerde) yapılan yapısal olarak değiştirilmiş-işaretlenmiş nükleik asitlerin kullanıldığı çeşitli genetik ve sitogenetik belirteçlere

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Kayseri Şehir Hastanesi, alaettin.arslan@gmail.com ORCID iD: 0000-0002-1321-3465

<sup>2</sup> Uzm. Dr., Nevşehir Devlet Hastanesi, ipkpt@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-4741-3609

layan bir bariyer oluşabilir.<sup>(67)</sup> Dahası kümede bulunan nötrofiller lökosit aktivasyonunu baskırlar, bu da CTC hayatta kalma şansını artırabilir.<sup>(68)</sup> CTC ile WBC arasındaki ilişki ve etkileşim görüldüğünden daha karmaşıktır ve moleküler süreçler yeterince bilinmemektedir. CTC-WBC kümesine sahip olan meme kanserli hastalarda, olmayanlara göre daha hızlı progresyon olduğu görülmüştür.<sup>(69)</sup> Dolaşımdaki yapıların desteklemesiyle oluşan bu heteroagregat yapı extravasasyon için gerekli olan endotel adezyonuna katkı sağlar. Düşük hemodinamik akışa sahip bölgeler, çoğu CTC'nin stabilize olduğu ve endotel hücreleri ile birleştiği bölgelerdir. Kılcal dolaşımda, dolaşım hızının yavaşlaması sonucunda kümeler endotelial yapıya kolonize olur ve burada büyümeye devamında ise extravasasyon gerçekleşir.<sup>(70)</sup> Dolaşımdaki yolculuğunda hareketi metabolik faktörlere yönlendiren bir kemokin spektrumuna ve tamamlayıcı bileşenlere dayanmaktadır.<sup>(5)</sup>

Ekstravazasyon, ligand-reseptör etkileşimlerini, kemokinleri ve dolaşımdaki tümör olmayan hücreleri içeren karmaşık bir süreçtir.<sup>(71,72)</sup> İntegrinler yine, CTC'lerin hayatta kalmasını kolaylaştırarak ekstravazasyon ve kolonizasyonun meydana geldiği bölgelerin belirlenmesinde hayati bir rol oynar.<sup>(5)</sup> Birçok çalışmada, kanser hücresi ekstravazasyonunun, lökosit transendotelial göç ile benzer şekilde meydana geldiğini bildirmiştir.<sup>(73,74)</sup> CTC dolaşım hızının yavaşladığı küçük kılcal damarlarda sık extravaze olmaktadır. Özellikle karaciğer ve kemik gibi oldukça geçirgen sinüzoidal kılcallara sahip olduğundan, bu bölgelerde yüksek metastaz oranı vardır. Diğer organlarda, ekstravazasyon yapan hücreler, transmigre edebilmek için genetik ve moleküler aracılık gerektiren sıkı bariyerler ve bazal membranlarla karşı karşıyadır. Son yıllarda, kanser hücrelerinin, endotel hücrelerinin programlanmış nekrozunu indüklediği ve metastatik hücreleri ekstravazasyona sürüklediği gösterilmiştir.<sup>(75)</sup>

Metastazın son aşaması kolonizasyondur. Kanser hücresi-konakçı hücre etkileşimleri, eksozomlar ve PMN yapılarının salgıladığı faktörler kolonizasyonda önemli rol oynar. Tümör hücreleri ulaştığı her sekonder dokuda metastaza neden olmamaktadır. Metastazın geliştiği sekonder organlar primer kanserli hücrenin geldiği pasif alı-

cılar değildir aksine primer tarafından modifiye edilmiş uygun mikroçevrelerin oluşturmuş olduğu 'seçilmiş alanlar' olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç 'pre metastatic niches (PMN)' olarak tanımlanmıştır. PMN immunsupresyon, vasküler hasar ve ECM remodellingi gibi çok aşamalı bir süreci kapsamaktadır.<sup>(59,75)</sup>

## SONUÇ

Karsinogenezisin moleküler boyutunun anlaşılması onkolojik yaklaşımın evrimi için vazgeçilmezdir. Karsinogenezis hakkında güncel teknikler yardımıyla daha fazla bilgi sahibi olsak da hala yeterince aydınlatılmamış kısımlar mevcuttur. Erken tespit ve tedavi imkanı için tanımlanan preneoplastik süreçleri değerlendiren uygun maliyetli, kolay ve güvenilir tetkiklere ihtiyaç vardır. Periferik kanda bulunan CTC ve tümör parçacıkları gelişen moleküler teknikler ile daha kolay ve güvenilir incelenebilmektedir. Bunun onkolojik tanı tedavi ve takibindeki rolü hakkındaki çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKÇA

1. David E. Malarkey, Mark Hoenerhoff, Robert R. Maronpot. Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology, Third Edition. 2013;107-146
2. Barnes, J. L., Zubair, M., John, K., et al. Carcinogens and DNA damage. Biochemical Society transactions. 2018;46(5): 1213-1224.
3. The molecular biology of cancer John S. Bertram Molecular Aspects of Medicine 21 2001; 167-223.
4. Molecular Regulation of Carcinogenesis: Friend and Foe. *Toxicological Sciences*, Volume 165, Issue 2, October 2018; 277-283.
5. Fares, J., Fares, M.Y., Khachfe, H.H. et al. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Sig Transduct Target Ther* 5, 28 (2020).
6. Goding, Colin. (2017). Cell and molecular biology: a new section joins the fight against cancer. *British Journal of Cancer*. 118. 10.1038/bjc.2017.443.
7. Xing Ke, Lisong Shen. Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Frontiers in Laboratory Medicine*. 2017;1(2): 69-75.
8. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144: 646-674 (2011).
9. Ruddon RW. *Cancer Biology*, 2nd ed. (1987) New York: Oxford University Press.
10. Cairns J. *Cancer: Science and Society*. (1978) San Francisco: W. H. Freeman and Company.
11. Fialkow PJ. Clonal origin of human tumors. *Annu Rev Med* 1979; 30:135-43.

12. Heim S, Mandahl N, Mitelman F. Genetic convergence and divergence in tumor progression. *Cancer Res* 1988; 48:5911-6.
13. Ai H, Barrera JE, Pan Z, et al. Identification of individuals at high risk for head and neck carcinogenesis using chromosome aneuploidy detected by fluorescence in situ hybridization. *Mutat Res* 1999; 439:223-32.
14. Parsons, Barbara. (2018). Multiclonal tumor origin: Evidence and implications. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 777. 10.1016/j.mrrev.2018.05.001.
15. El-Sharkawy, Ahmed. (2015). Theory of Cancer and Cancer Progression. 10.4172/978-1-63278--3-040.
16. Rous P, Kidd JG. Conditional Neoplasms And Subthreshold Neoplastic States : A Study Of The Tar Tumors Of Rabbits. *J Exp Med*. 1941;73(3):365-390. doi:10.1084/jem.73.3.365
17. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology, Third Edition. Carcinogenesis: Mechanisms and Manifestations David E. Malarkey, Mark Hoenerhoff, Robert R. Maronpot 2013.107-146.
18. Duesberg, Peter & Li, Ruhong. (2003). Multistep Carcinogenesis: A Chain Reaction of Aneuploidizations. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*. 2. 202-10. 10.4161/cc.2.3.382. *Cell Cycle* 2:3, 202-210, May/June 2003
19. Doi M, Yukutake M, Tamura K, et al. A retrospective cohort study on respiratory tract cancers in the workers of the Japanese army poison-gas-factory operated from 1929 to 1945. Paper presented at: 38 th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 18-21, 2002; Orlando, FL.
20. Nordling, C.O. A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br. J. Cancer*. 1953;7: 68-72.
21. Armitage, P., Doll, R. The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br. J. Cancer*. 1954;8: 1\_12.
22. Zhariadis M., Evangelou K, Kostrinakis NG., et al. Molecular carcinogenesis chapter 74. In *Key Topics in Surgical Research and Methodology*. Eds: Athanasiou T, Debas H., Darzi A. pp 975-100.
23. Schedin P, Elias A. Multistep tumorigenesis and the microenvironment. *Breast Cancer Res* 2004;6: 93-101
24. Kim S. New and emerging factors in tumorigenesis: an overview. *Cancer Manag Res*. 2015;7:225-239.
25. Vogelstein et al. Cancer Genome Landscapes. *Science* 2013, 339.
26. Kandoth C et al . Mutational landscape and significance across 12 major cancer types *Nature* 2013;502: 333-339.
27. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, et al. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 19;18(1):197. doi: 10.3390/ijms18010197. PMID: 28106826; PMCID: PMC5297828
28. Imran A, Qamar HY, Ali Q, et al. Role of Molecular Biology in Cancer Treatment: A Review Article. *Iran J Public Health*. 2017 Nov;46(11):1475-1485. PMID: 29167765; PMCID: PMC5696686.
29. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35(3):553-571. doi:10.1016/j.gtc.2006.07.002
30. Grady, W.M.; Carethers, J.M. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135: 1079-1099.
31. Liu, M.; Chen, H. The role of microRNAs in colorectal cancer. *J. Genet. Genom*. 2010;37: 347-358
32. Boland, C.R.; Goel, A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138: 2073-2087.
33. Umar, A.; Boland, C.R.; Terdiman, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst*. 2004; 96: 261-268
34. Lao, V.V.; Grady,W.M. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2011;8: 686-700.
35. Hong SN. Genetic and epigenetic alterations of colorectal cancer. *Intest Res*. 2018;16(3): 327-337
36. Amin, A., Karpowicz, P., Carey, T., et al. (2015). Evasion of anti-growth signaling: A key step in tumorigenesis and potential target for treatment and prophylaxis by natural compounds. *Seminars in cancer biology*, 35 Suppl, S55-S77
37. Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets Mark A. Feitelson 2015 seminars.
38. Escriva M, Peiró S, Herranz N, et al. Repression of PTEN phosphatase by Snail1 transcriptional factor during gamma radiation-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2008;28: 1528-40.
39. Kajita M, McClintock KN, Wade PA. Aberrant expression of the transcription factors Snail and Slug alters the response to genotoxic stress. *Mol Cell Biol* 2004;24: 7559-66.
40. Robert J. Gillies, Robert A. Gatenby. Hypoxia and adaptive landscapes in the evolution of carcinogenesis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2007;26: 311-317.
41. Jennifer S. Fang, Robert D. Gillies, and Robert A. Gatenby. Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression. *Semin Cancer Biol*. 2008 Oct; 18(5): 330-337.
42. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancers-tats/incidence/commoncancers/source1>
43. Maria Marino,\* Filippo Acconcia, and Anna Trentalance. Biphasic Estradiol-induced AKT Phosphorylation Is Modulated by PTEN via MAP Kinase in HepG2 Cells. *Mol Biol Cell*. 2003 Jun; 14(6): 2583-2591.
44. Geoffrey C. Farrell and Claire Z. Larter. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Steatosis to Cirrhosis. *HEPATOLOGY*, (2006) Vol. 43, No. 2, Suppl. 1, 99-112.
45. Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence *Veronique Giroux and Anil K. Rustg 2017*.
46. Hvid-Jensen, F., Pedersen, L., Drewes, A. M., et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N. Engl. J. Med*. 2011;365: 1375-1383.
47. G Paolo Dotto, Anil K Rustgi. Squamous Cell Cancers: A Unified Perspective on Biology and Genetics. *Cancer Cell* 2016 May 9;29(5): 622-637.
48. Rustgi, A. K. & ElSerag, H. B. Esophageal carcinoma. A review article on oesophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med*. 2014;371: 2499-2509.
49. Florian Lordick, William Allum, Fátima Carneiro. *Unmet needs and challenges in gastric cancer: The way forward*. *Cancer Treat. Rev*. 2014;40: 692-700.
50. Victor Pasechnikov, Sergej Chukov, Evgeny Fedorov. Gastric cancer: Prevention, screening and early diagnosis. *World J. Gastroenterol*. 2014;20: 13842-13862.

51. Byeong-MooKim, GeorgBuchner, IsabelleMiletich. The Stomach Mesenchymal Transcription Factor Barx1 Specifies Gastric Epithelial Identity through Inhibition of Transient Wnt Signaling. *Dev. Cell.* 2005;8: 611-622.
52. Nan Gao, Peter White, and Klaus H. Kaestner. Establishment of Intestinal Identity and Epithelial-Mesenchymal Signaling by *Cdx2*. *Dev Cell.* 2009 Apr; 16(4): 588-599
53. Robins 10. Edisyon.2018 Elsevier.editor V Kumar, AK Abbas, JC Aster. Chapter 6 sayfa 204-237
54. Tumour Invasion and Metastasis: A review Dr. Moni Thakur, Dr. Guttikonda Venkateswara Rao Moni Thakur et al.; Saudi J. Pathol. Microbiol.; Vol-1, Iss-2(Jul-Sep, 2016): 65-72.
55. Leber MF, Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review). *Int J Oncol.* 2009;34(4): 881-895.
56. Herzig M, Savarese F, Novatchkova M, Semb H and Christofori G: Tumor progression induced by the loss of E-cadherin independent of beta-catenin/Tcf-mediated Wnt signaling. *Oncogene* 2007;26: 2290-2298.
57. Fischer, K. R. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature* 2015;527: 472-476.
58. Diepenbruck, M. & Christofori, G. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) and metastasis: yes, no, maybe? *Curr. Opin. Cell Biol.* 2016;43: 7-13.
59. Peinado H, Zhang H, Matei IR, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer.* 2017;17(5): 302-317.
60. Zervantonakis, I. K. et al. Three-dimensional microfluidic model for tumor cell intravasation and endothelial barrier function. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012;109: 13515-13520.
61. Wong, A. D. & Searson, P. C. Mitosis-mediated intravasation in a tissueengineered tumor-microvessel platform. *Cancer Res.* 2017;77: 6453-6461.
62. Denais, C. M. et al. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science* 2016;352: 353-358.
63. Hamidi, H. & Ivaska, J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 2018;18: 532-547.
64. Padmanaban, V. et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer. *Nature* 2019;573: 439-444.
65. Pantel, K. & Speicher, M. R. The biology of circulating tumor cells. *Oncogene* 2016;35: 1216-1224.
66. Aceto, N. et al. Circulating tumor cell clusters are oligoclonal precursors of breast cancer metastasis. *Cell* 2014;158: 1110-1122.
67. Gay, L. J. & Felding-Habermann, B. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 2011;11: 123-134.
68. Leach, J., Morton, J. P. & Sansom, O. J. Neutrophils: Homing in on the myeloid mechanisms of metastasis. *Mol. Immunol.* 2019;110: 69-76.
69. Szczerba BM, Castro-Giner F, Vetter M, et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression. *Nature.* 2019;566(7745): 553-557.
70. Raskov, H., Orhan, A., Salanti, A. et al. Premetastatic niches, exosomes and circulating tumor cells: Early mechanisms of tumor dissemination and the relation to surgery. *Int. J. Cancer* (2019).
71. Alix-Panabieres, C. & Pantel, K. Clinical applications of circulating tumor cells and circulating tumor DNA as liquid biopsy. *Cancer Discov.* 2016;6: 479-491.
72. Stegner, D., Dutting, S. & Nieswandt, B. Mechanistic explanation for platelet contribution to cancer metastasis. *Thromb. Res.* 2014;133: 149-157.
73. Labelle, M. & Hynes, R. O. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov.* 2012;2: 1091-1099.
74. Joyce, J. A. & Pollard, J. W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat. Rev. Cancer* 2009;9: 239-252.
75. Strilic, B. et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis. *Nature* 2016;536: 215-218.