

DRIVER VE PASSENGER MUTASYONLAR

31.

BÖLÜM

Nesrin AKTÜRK¹

GİRİŞ

Kanser, genetik ve epigenetik değişimler nedeniyle normal hücrelerin anormal davranışlar sergilediği bir süreçtir. Bu sürecin ne yönde ilerleyeceğini hücrede meydana gelen mutasyonlar belirlemektedir. Günümüzde yeni nesil dizileme (*next-generation sequencing*, NGS) yöntemi ile pek çok mutasyon saptanabilir hale gelmiştir ⁽¹⁻⁴⁾. Son üç dekatta *the Cancer Genome Atlas* (TCGA), *The Cancer Genome Project* (CGP) ve *the International Cancer Genome Consortium* tarafından pek çok kanser türünde genomik araştırma ve veri üretilmesi konularında bilgiler elde edilen önemli çalışmalar düzenlenmiştir ⁽¹⁻³⁾. Bu mutasyonların tespit edilmesi hem kanseri daha iyi saptayabilmek, hem gidişatı hakkında fikir edinmek, hem de hedefe yönelik tedaviler uygulayabilmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Kanser gelişimine seçici olarak büyüme avantajı sağlamak suretiyle katkısı olan mutasyonlara “**driver (sürücü) mutasyonlar**” (DM), katkısı olmayanlara da “**passenger (yolcu) mutasyonlar**” (PM) denmektedir. Büyüme avantajı sağlama-sı nedeniyle DM’ler tümörögenizde önemli rol oynar, ancak PM’lerin etkisi azdır. Bir tümörde binlerce PM varken kansere neden olan DM’lerin 2-8 kadar olması da bunu göstermektedir ⁽⁵⁾. Bir mutasyonun *driver* mı *passenger* mutasyon mu olduğunu saptamak için özel istatistiksel yöntemler gerekmektedir ⁽⁶⁾.

DRIVER MUTASYONLAR

Driver gen (DG) mutasyonları, meydana geldiği hücreye doğrudan ya da dolaylı olarak seçici büyüme avantajı sağlamakta ve bu nedenle “kanseri gen” olarak da adlandırılmaktadırlar ⁽⁷⁾. Genler değerlendirilirken yüksek mutasyon gösteren genler “dağlar”, birden fazla ancak görece daha az sayıda mutasyon içeren genler ise “tepeler” olarak adlandırılacak olursa “dağlar”, bu genin yüksek olasılıkla bir *driver* gen olduğunu öngördürmektedir ^(5,8). *Driver* genler, APC geni gibi, aynı zamanda hem *driver* hem de *passenger* mutasyonlar içerebilmektedir. Aslında her bir DM hücreye % 0,4 gibi az bir büyüme avantajı sağlamaktadır, ancak haftada bir iki kez oluşan bu küçük değişimler yıllar içinde milyonlarca hücre içeren dev kitleler meydana getirebilmektedir ^(5,9).

20.000 insan geninin 200’den azı DG’dir ve bunlar 200 farklı kanser türünde karşımıza çıkmaktadır ⁽⁹⁾. Şekil 1’de en sık görülen DM türleri ve sıklıkları görülebilmektedir ⁽¹⁰⁾. *Driver* genler, hücre akıbeti, sağkalımı ve genom stabilitesini sağlamak şeklinde üç ana hücresel süreci kontrol etmektedirler ^(5,9).

Driver genleri iki kategoride değerlendirmek mümkündür. *Mut-driver* gen (MDG), *driver* mutasyon içeren gen, *epi-driver* gen (EDG) ise DM olmadan aşırı miktarda eksprese edilerek hücreye seçici büyüme avantajı sağlayan genlere denmektedir. *Epi-driver* genler, DNA metilasyonu veya kromatin düzenlemesindeki değişimler sayesinde

¹ Uzm. Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Birimi
ORCID ID: 0000-0001-7645-5309

biriken mutasyonlar bunlardır ve neoplastik sürece katkıları yoktur ^(5,7,31). Bu nedenle DM görülen bir hücrede çok önceden oluşmuş olan PM'leri saptamak mümkündür.

Passenger mutasyonlar sıklıkla translokasyonlar şeklinde görülmekte ve dağınık yerleşme eğilimindedirler ^(5,7). Ayrıca kanser genomundaki çoğu nokta mutasyonunun da PM olduğu gösterilmiştir ⁽⁷⁾. Genetik materyalin %1,5'u protein kodlayan genlerden oluşmaktadır, geriye kalan *non-coding* genler ise PM'lerin sık görüldüğü genlerdir.

Passenger mutasyonları DM'lerden ayırmak her zaman kolay değildir ve özel istatistiksel yöntemler gerektirir. Boisson ve arkadaşları 2019'da yayınladıkları çalışmalarında kullandıkları biyoinformatik ve biyokimyasal yöntemlerle önceden DM olduğu düşünülen bazı mutasyonların PM olduğunu göstermişlerdir ⁽⁶⁾.

Klinikte önemi düşük olduğu düşünülmeyle birlikte MacFarland ve arkadaşları çalışmalarında PM birikiminin kanser büyümesini yavaşlatabileceğini ve metastatik progresyonu azaltabileceğini saptamışlar ve PM'lerin öneminin yeterince araştırılmadığını vurgulamışlardır ⁽³²⁾. Kemoterapötiklerin antitümör etkilerinin genomik insitabilitiyi indükleyerek ve PM yükünü artırarak olduğu da düşünülmektedir. Bu durumda gelecekte kanser tedavilerinde PM'lerin hedeflenmesi de gündeme gelecek gibi görünmektedir ⁽³¹⁾.

Literatürde PM'ler hakkında yapılan bütün bu araştırmaların aksi iddialara da rastlamak mümkündür. Örneğin Castro-Giner ve arkadaşları her ne kadar sessiz mutasyonlar olduğu düşünülse de PM'lerin "mini *driver*"lar olabileceğini, yüksek mutajen maruziyeti ve genomik insitabilite durumunda "majör DM"lere dönüşebileceğini öne sürmektedirler ⁽³³⁾.

Passenger mutasyonlarla ilgili çalışmalar DM'ler kadar yoğun olmayıp kanser gelişiminde önemi olmadığı, "mini *driver*"lar olduğu, "latent *driver*"lar olduğu ya da hasta lehine olacak şekilde kansere olumsuz etki ettiği öne sürülmektedir ⁽³¹⁾. Bütün bu farklı uçları işaret eden tanımlamalar DM'ler kadar PM'lerin de araştırmaların odağı olması gerektiğine işaret etmektedir.

SONUÇ

Kanser, hücrelerin genetik materyalinde ya da epigenetik düzeyde meydana gelen mutasyonların neden olduğu çok basamaklı bir süreçtir. Bu süreçte *driver* mutasyonlar hücreye seçici büyüme avantajı sağlayarak sürecin başlamasında ve progresyonunda önemli etkiye sahipken preneoplastik dönemde oluşmaya başlayan *passenger* mutasyonların tümörögenizde etkin rolü olmadığı görüşü hakimdir. Bu mutasyonların tespiti hem kanser sürecini daha iyi anlamak hem de olası tedavi hedeflerini belirlemek açısından büyük önem arz etmektedir.

Günümüze dek binlerce mutasyon tanımlanmış olsa da hala daha keşfedilecek pek çok yeni "dağ" ve "tepe" bulunmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Cancer Genome Atlas Res. Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 2008;455(7216):1061–68.
2. Futreal PA, Coin L, Marshall M, et al. A census of human cancer genes. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4(3):177–83.
3. Int. Cancer Genome Consort. International network of cancer genome projects. *Nature*. 2010;464(7291):993–98.
4. Meyerson M, Gabriel S, Getz G. Advances in understanding cancer genomes through second-generation sequencing. *Nat. Rev. Genet*. 2010;11(10): 685–296.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Jr., Kinzler KW: Cancer genome landscapes. *Science* 2013, 339(6127):1546–1558. PMID: 23539594.
6. Buisson R, Langenbucher A, Bowen D, et al. Passenger hotspot mutations in cancer driven by APOBEC3A and mesoscale genomic features. *Science*. 2019;364(6447):eaaw2872.
7. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. 2009. The cancer genome. *Nature* 458(7239):719–24
8. Pon JR, Marra MA. Driver and passenger mutations in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:25–50.
9. Raskov H., Søby JH, Troelsen J, et al. Driver Gene Mutations and Epigenetics in Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2020;271(1):75–85.
10. Martínez-Jiménez F, Muiños F, Sentís I, et al. A compendium of mutational cancer driver genes. *Nature Reviews Cancer* 2020;20: 555–572.
11. Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2009;41(1):136–46.
12. Nussinov R, Tsai CJ, Jang H. Why Are Some Driver Mutations Rare?. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(12):919–929.
13. Kern SE, Winter JM. 2006. Elegance, silence and nonsense in the mutations literature for solid tumors. *Cancer Biol. Ther*. 5(4):349–59

14. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, et al. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat. Genet.* 2013;45(10):1127–33.
15. Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat. Rev. Cancer.* 2007;7(4):233–45.
16. Hofmann W, Schlag PM. BRCA1 and BRCA2—breast cancer susceptibility genes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2000;126(9):487–96 .
17. Hamilton SR. 1992. The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme. *J. Cell. Biochem.* 50(Suppl.)16G:41–46.
18. Youn A, Simon R. Identifying cancer driver genes in tumor genome sequencing studies. *Bioinformatics.* 2011;27(2):175–81.
19. Bailey MH, Tokheim C, Porta-Pard E, et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell.* 2018;173(2): 371–385.
20. Böttcher R, Amberg R, Ruzius FP, et al. Using a priori knowledge to align sequencing reads to their exact genomic position. *Nucleic Acids Res.* 2012;40(16):e125.
21. Forster M, Forster P, Elsharawy A, et al. From next-generation sequencing alignments to accurate comparison and validation of single-nucleotide variants: the pibase software. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(1):e16.
22. Khurana E, Fu Y, Colonna V, et al. Integrative annotation of variants from 1092 humans: application to cancer genomics. *Science* 2013;342(6154):1235587.
23. Suvà ML, Riggi N, Bernstein BE, et al. Epigenetic reprogramming in cancer. *Science.* 2013;339(6127):1567–70.
24. Alessandro Russo, Ana Rita Lopes, McCusker MG, et al. New Targets in Lung Cancer (Excluding EGFR, ALK, ROS1) *Curr Oncol Rep.* 2020;22(5):48.
25. Genova C, Rossi G, Tagliamento M, et al. Targeted therapy of oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancer: recent advances and new perspectives. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(4):367-383.
26. Parsons DW, Li M, Xiaosong Zhang X, et al. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science.* 2011;331 (6016), 435-439.
27. Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat Genet.* 2011;43(9):830-7.
28. Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma. *Nature.* 2011; 27:476(7360):298-303.
29. Catherine S Grasso, Yi-Mi Wu, Dan R Robinson, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature.* 2012;487(7406):239-43.
30. Matthew J Ellis, Li Ding, Dong Shen, et al. Whole-genome analysis informs breast cancer response to aromatase inhibition. *Nature.* 2012;486(7403):353-60.
31. Aparisi F, Amado-Labrador H, Calabuig-Fariñas S, et al. Passenger mutations in cancer evolution. *Cancer Rep Rev.* 2019;3:1-8
32. McFarland CD, Korolev KS, Kryukov GV, et al. Impact of deleterious passenger mutations on cancer progression. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;10: 2910-2915.
33. Castro-Giner F, Ratcli e P, Tomlinson I. The mini-driver model of polygenic cancer evolution. *Nat Rev Cancer* 2015;15:680-685.