

SAYISAL CİNSİYET KROMOZOM DÜZENSİZLİKLERİ VE KANSER

65.

BÖLÜM

Osman Demirhan¹

GİRİŞ

Sayısal kromozom düzensizliklerinin oluşmasında, DNA'da hasar oluşturan ve bu yolla sayısal kromozom düzensizliklerine yol açan moleküler mekanizmaları henüz yeni anlamaya başlıyoruz. Yıllar süren araştırmalar, hücre yolaklarında meydana gelen çok sayıda mekanizma ve kusurun, SKD'ne yol açtığını göstermiştir. Bu hücre düzenleyici yolaklardaki mutasyonların; 1) hücrenin S fazındaki DNA replikasyon hataları, 2) hücre döngüsünün ilerleme ve kontrol noktalarındaki kusurları, 3) mitozda kromozom yanlış ayrılmaları ve 4) seyrek oluşan DNA hasarının onarım hataları olduğu bildirilmiştir (1) Bu mutasyonların, hücrenin moleküler işlevlerinde yer alan bazı karmaşık proteinlerin aktivitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Bununla ilişkili olarak SKD sıklığı, normal hücre bölünmesi sırasındaki mitotik fonksiyonları bozan vücut içi ve dışı zararlı ajanlara maruz kalma sonucu oluşan gen mutasyonları ile önemli ölçüde artmaktadır.

İnsan hücrelerinde, bir kromozom anöploidisinin oluşma sıklığı 1/1.000 ile 1/10.000 arasında değişmektedir. Organizmada, kendiliğinden anöploidi oluşma sıklığını tahmin etmek zordur. Yanlış sıralanma hataları, üreme hücrelerinde de görülebilir. Burada yer alan mutasyonlar, hücre döngüsünü düzenleyen mitotik iğ ipliklerini kontrol eden ve/veya kardeş kromatidlerin ayrılmasında etkin genlerde oluşur. İğ ipliklerinde meydana gelen kusurlar, kromozom yanlış ayrılmasının en sık görülen tetikleyici faktörlerden biridir. Farelerde, mikrotübül bağlanma proteinlerini sentez eden genlerde meydana gelen heterozigot mutasyonlar,

kromozomların yanlış ayrışmasına ve SKD'li hücrelerin oluşmasına neden olduğu bildirilmiştir (2). Aynı zamanda, anöploidik hücrelerde artan genetik kararsızlık ve fazladan bir kromozomun bulunması durumunda, DNA replikasyonunun veya kromozomların birbirinden ayrılmasının etkilediği kabul edilmektedir. Bu durum, hücrede kaosa neden olabilmektedir. SKD'nin en yaygın nedeni, mayoz bölünme sırasında veya oluşan zigotun gelişiminin erken aşamalarında ortaya çıkabilecek yanlış kromozom ayrışmalarıdır.

İnsanda SKD'nin, bazı patolojik kusurlar ile doğrudan ilişkili olduğu ve embriyo gelişimini ciddi şekilde etkilediği için kendiliğinden düşüklere en sık görülen nedeni olabilmektedir. Bununla birlikte, insanda bilinç, davranış, sosyal ve duygusal gelişim üzerinde etkisinin fazla olduğu gibi çok çeşitli fonksiyonel bozukluklarla da ilişkili olabilmektedir. Hayatta kalma ile uyumlu bir kaç SKD, farklı kusurlara ve sınırlı bir ömre sahip yeni doğanlara neden olabilmektedir. Anöploidik değişimler sıklıkla, kanser dokularında ve tüm katı tümörlerin yaklaşık %70'inde gözlenir (3). Bu kromozom kusurları, otozomal ve gonozomal düzensizlikler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Aynı zamanda, SKD normal kromozom setinden bir veya daha fazla kromozomun fazla ya da eksik olması durumu yanında, bir kromozom parçasının yeniden düzenlenmesi ile oluşan kayıp ve artışlar gibi kısmi yapısal kromozom değişimlerini de kapsar. Çoğunlukla, tüm kromozom kararsızlıkları ve anöploidiler, mitotik iğ fonksiyonundaki bozukluklarla bağlantılı iken yapısal anöploidiler,

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı ORCID iD: 0000-0002-0876-406X

landığı ve bunu X ve Y kromozom sayısal düzensizliklerinin izlediği rapor edildi. Bulgularımız, p16 ve p53 genlerindeki kayıplar ve otozomal ve SCKD sıklığındaki artışın hastalığın ilerlemesine katkı bulunabileceğini göstermektedir.

İnsan kanserlerinin yaklaşık %50'sinde, p53 geninin doğrudan etkilenen bir gen olduğu bildirilmiştir (62). AK'li hastalar ile yapılan diğer bir çalışmada ise bulgularımıza benzer sonuçlar bildirilmiştir (63). Sonuç olarak; gen mutasyonları ve kromozom düzensizlikleri ile AK arasında anlamlı bir ilişkinin olduğunu ortaya çıkmaktadır. Böylece, AK'de kromozom sayısal değişimlerinin hastalığı tetikleyebileceğini düşünebiliriz. Kanser öncesi lezyonlarda DNA ploidi ölçümleri, kolorektal kanser gelişiminde bireysel riskin değerlendirilmesinde etkili olabilir. Ayrıca, kolorektal, meme ve katı doku kanserlerinde bireysel risk, sağkalım ve hastalığın ilerlemesinde, nükleer DNA içeriğinin değerlendirilmesi ve hastalığa özgü kromozom sayısal düzensizliklerinin görüntülenmesi yararlı olabilir. Bununla birlikte, anöploidi için ölçüm değerlerini daha iyi netleştirmek ve kesinleştirmek için katı doku kanserlerinde daha çok sitogenetik bulguları elde etmek yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aguilera A, Garcia-Muse T. Genom instabilitesinin nedenleri. *Annu Rev Genet.* 2013;47:1-32.
2. Fojter F, Draviam VM, Sorger PK. Studying chromosome instability in the mouse. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1786(1):73-82.
3. Mitelman F, Mitelman. Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer. 2015.
4. Nicholson JM, Cimini D. Cancer karyotypes: survival of the fittest. *Front Oncol.* 2013;3:148.
5. Walther A, Houlston R and Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut.* 2008;57:941-950.
6. McClelland SE, Burrell RA and Swanton C (2009) Chromosomal instability: A composite phenotype that influences sensitivity to chemotherapy. *Cell Cycle* 8, 3262-3266.
7. Gisselsson D. Classification of chromosome segregation errors in cancer. 2008, *Chromosoma*, 117(6):511-9.
8. Pavelka N, Rancati G, Zhu J, et al. (2010) Aneuploidy confers quantitative proteome changes and phenotypic variation in budding yeast. *Nature* 468 (7321):321-5.
9. Jason M Sheltzer, Heidi M Blank, Sarah J Pfau, et al. AmonAneuploidy Drives Genomic Instability in Yeast. *Science.* 2011 Aug 19;333(6045):1026-30.
10. Davoli T, WeiXu A, Mengwasser KE, et al. Cumulative Haploinsufficiency and Triplosensitivity Drive Aneuploidy Patterns and Shape the Cancer Genome. *Cell.* 2013, 155(4); 948-962.
11. Lenroot RK, Lee NR and Giedd JN (2009) Effects of sex chromosome aneuploidies on brain development: evidence from neuroimaging studies. *Dev Disabil Res Rev* 15, 318-327.
12. Prestel M, Feller C and Becker P (2010) Dosage compensation and the global re-balancing of aneuploid genomes. *Genome Biology* 11, 216.
13. Jacobs PA, Maloney V, Cooke R, et al. Male breast cancer, age and sex chromosome aneuploidy. *British Journal of Cancer.* 2013;108(4):959-963.
14. Sahin E, Depinho RA. Linking Functional Decline of Telomeres, Mitochondria and Stem Cells During Ageing. *Nature*, 2010 Mar 25;464(7288):520-8.
15. Pierre RV, HC Hoagland. Age-associated aneuploidy: loss of Y chromosome from human bone marrow cells with aging. *Cancer.* 1972;30: 889-894.
16. Sakurai M, Sandberg AA. The chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XVIII. The missing Y in acute myeloblastic leukemia (AML) and Ph1-positive chronic myelocytic leukemia. *Cancer.* 1976;38(2):762-769.
17. United Kingdom Cancer Cytogenetics Group (UKCCG). Loss of the Y-chromosome from normal and neoplastic bone marrows. *Genes Chromosomes Cancer.* 1992;5(1):83-88.
18. LC Silva Veiga, NA Bérnago, PP Reis, et al. Loss of Y-chromosome does not correlate with age at onset of head and neck carcinoma: a case-control study. *Braz J Med Biol Res*, February 2012, 45(2) 172-178.
19. Bergamo NA, da Silva Veiga LC, dos Reis PP, et al. Classic and molecular cytogenetic analyses reveal chromosomal gains and losses correlated with survival in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 621-631.
20. Wiktor A, Rybicki BA, Piao ZS, et al. Clinical significance of Y-chromosome loss in hematologic disease. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27:11-16.
21. Zhang LJ, Shin ES, Yu ZX, et al. Molecular genetic evidence of Y-chromosome loss in male patients with hematological disorders. *Chin Med J.* 2007;120(22):2002-2005.
22. Riske CB, Morgan R, Ondreyco S, et al. X and Y chromosome loss as sole abnormality in acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;72(1):44-47.
23. Logan JA, Seizinger BR, Atkins L, Martuza RL. Loss of the Y-chromosome in meningiomas. A molecular genetic approach. *Cancer Genet Cytogenet* 1990; 45: 41-47.39.
24. Yuan Z, Sun X, Liu H, Xie J. MicroRNA genes derived from repetitive elements and expanded by segmental duplication events in mammalian genomes. *PLoS One* 2011; 6:e17666.
25. Lau YF. Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 921-927.
26. Pinkel D, Albertson DG. Array comparative genomic hybridization and its applications in cancer. *Nature Genetics Supplement*, 2005; Volume 37
27. Thompson SL, Compton DA. Proliferation of aneuploid human cells is limited by a p53-dependent mechanism. *J Cell Biol.* 2010;188(3):369-81.

28. Li M, Fang X, Baker DJ, et al. The ATM-p53 pathway suppresses aneuploidy-induced tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(32):14188–93.
29. Blount PL, Galipeau PC, Sanchez CA, et al. 17p allelic losses in diploid cells of patients with Barrett's esophagus who develop aneuploidy. *Cancer Res*. 1994;54(9):2292–5.
30. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759–67.
31. Storchova Z and Pellman D (2004) From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5, 45-54.
32. Storchova Z, Kuffer C (2008) The consequences of tetraploidy and aneuploidy. *J Cell Sci* 121, 3859-3866.
33. Ng VY, Scharschmidt TJ, Mayerson JL, et al. Incidence and survival in sarcoma in the United States: a focus on musculoskeletal lesions. *Anticancer Res*. 2013;33(6):2597–2604.
34. Matushansky I, Charytonowicz E, Mills J, et al. MFH classification: differentiating undifferentiated pleomorphic sarcoma in the 21st century. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(8):1135–1144.
35. Taştemir-Korkmaz D, Demirhan O, Çetinel N, et al. Sex chromosome alterations in undifferentiated pleomorphic sarcoma, *Int J Mol Biol Open Access*. 2017;2(2):47–51.
36. Willard HF, Brown CJ, Carrel L, Hendrich B, Miller AP. Epigenetic and chromosomal control of gene expression: molecular and genetic analysis of X chromosome inactivation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1993;58: 315-22.
37. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, et al. Clinical Cytogenetics Group Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1204–1210.
38. Keung Y-K, Buss D, Chauvenet A, Pettenati M. Hematologic malignancies and Klinefelter syndrome: a chance association? *Cancer Genet Cytogenet* 2002 ; 139 : 9 –13.
39. Humphreys M, Lavery P, Morris C, Nevin N. Klinefelter syndrome and non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997 ; 97 : 111 –3.
40. Demirhana O, Tanrıverdi N, Süleymanova D (2019) Frequency and types of chromosomal abnormalities in acute lymphoblastic leukemia patients in Turkey. *Arch Community Med Public Health* 5(2):055-061.
41. Demirhan O, Tanrıverdi N, Pazarbasi A, Süleymanova D. Chromosomal alterations in patients with breast cancer, *European Journal Of Human Genetics*, vol.26, pp.536-536, 2018.
42. Demirhan O, Tanrıverdi N, Süleymanova D. Chromosomal Aberrations in Patients with Breast Cancer. *Journal of Medicine and Health Research*, 1(1);23-29, 2017.
43. Taştemir Korkmaz D, Demirhan O, Abat D, et al. Microchimeric Cells, Sex Chromosome Aneuploidies and Cancer Pathol. *Oncol. Res.* (2015) 21:1157–1165,
44. Abat D, Demirhan O, Inandiklioğlu N, et al. Genetic alterations of chromosomes, p53 and p16 genes in low- and high-grade bladder cancer. *Oncol Lett*. 2014 Jul;8(1):25-32. Epub 2014
45. Demirhan O, Taştemir D, Hastürk S, et al. Alterations in p16 and p53 genes and chromosomal findings in patients with lung cancer: fluorescence in situ hybridization and cytogenetic studies. *Cancer Epidemiol*. 2010 Aug;34(4):472-7.
46. Bayram Y, Karaca E, Coban Z, Zeynep A, Akdemir Ç. Molecular etiology of arthrogyposis in multiple families of mostly Turkish origin. *jci. org* 2016;126(2):762-778).
47. Scheike O, Visfeldt J, Petersen B. Male breast cancer. 3. Breast cancer in association with Klinefelter syndrome. *Acta Path. Microbiol. Scand A*. 1973;81(3):352–358.
48. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2001;2(3):133–40.
49. Taştemir-Korkmaz D, Demirhan O, Çetinel N, et al. Microchimerism and X Chromosome Aneuploidies In Breast Cancer, 2020.
50. Kersemaekers AM, van de Vijver MJ, Kenter GG, Fleuren GJ. Genetic alterations during the progression of squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gene Chromosome Cancer* 1999; 26: 346–354.
51. Piao Z, Malkhosyan SR. Frequent loss Xq25 on the inactive X chromosome in primary breast carcinomas is associated with tumor grade and axillary lymph node metastasis. *Gene Chromosome Cancer* 2002; 33: 262–269.
52. Nakopoulou L, Panayotopoulou EG, Giannopoulou I, et al. Extra copies of chromosomes 16 and X in invasive breast carcinomas are related to aggressive phenotype and poor prognosis. *J Clin Pathol* 2007; 60: 808–815.
53. Kronenwett U, S Huwendiek, C. Ostring, N. Et al. 2004. Improved grading of breast adenocarcinomas based on genomic instability. *Cancer Res* 64 (3):904-9.
54. Vrooman OP and Witjes JA. Molecular markers for detection, surveillance and prognostication of bladder cancer. *Int J Urol* 16: 234-243, 2009.
55. Cianciulli AM, Leonardo C, Guadagni F, et al: Genetic instability in superficial bladder cancer and adjacent mucosa: an interphase cytogenetic study. *Hum Pathol* 34: 214-221, 2003.
56. Ribal MJ, Alcaraz A, Mengual L, et al. Chromosomal high-polysomies predict tumor progression in T1t-transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*. 2004;45(5):593–599.
57. Yu DS, Chen HI, Chang SY. Chromosomal aberrations in transitional cell carcinomas: its correlation with tumor behavior. *Urol Int*. 2002;69(2):129–135.
58. Sandberg AA. The X chromosome in human neoplasia, including sex chromatin and congenital conditions with Xchromosome anomalies. In: Sandberg AA. editor. *Cytogenetics of the mammalian X chromosome, part B: X chromosome anomalies and their clinical manifestations*. New York; Alan R. Liss: 1983. p. 459–498.
59. Visakorpi T, Hyytinen E, Kallioniemi A, et al. Sensitive detection of chromosome copy number aberrations in prostate cancer by fluorescence in situ hybridization. *AmJ Pathol*. 1994;145(3):624–630.
60. Brown CJ, Hendrich BD, Rupert JL, et al. The human X1ST gene: analysis of a 17 kb inactive X-specific RNA that contains conserved repeats and is highly localized within the nucleus. *Cell* 1992;71:527–42.
61. Hainaut P, Soussi T, Shomer B, et al. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines: updated compilation and future prospects. *Nucleic Acids Res* 1997;25: 151–7.
62. Feder M, Siegfried JM, Balsheim A, et al. Clinical relevance of chromosome abnormalities in non- small cell lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998;102:25–31.