

BÖLÜM 43

Radyasyon Maruziyetinin Onkogenler Üzerine Etkileri



Şenol ÇİTLİ¹

GİRİŞ

Son yıllarda DNA dizi analizi teknolojisindeki gelişmeler, herediter kanser genetik analizleri için çok daha fazla genin analiz edilebilmesine olanak sağlamıştır. Kanser türleri arasında farklılıklar olmasına rağmen, tüm kanserlerin yaklaşık %10'unun kalıtsal bileşenlere sahip olduğu kabul edilir (1-3). Kalıtsal kanserlerin en iyi bilinenleri ve en yaygın olanları yüksek penetrasyonlu genler olan BRCA1, BRCA2 ve TP53 genlerindeki mutasyonların neden olduğu kanserlerdir (4). Bu genlerin dışında PALB2, ATM, CHEK2, BRIP1, RAD51C, RAD51D ve FANCM genleri orta derecede penetrasyon gösterdiği bilinen kansere yatkınlık genleri olarak tanımlanmıştır (4-6). Bu genlerden BRCA1, BRCA2, PALB2, BRIP1, RAD51C ve RAD51D sıklıkla germline mutasyonlar şeklinde görülürken, TP53, ATM, CHEK2 ve FANCM genlerindeki germline mutasyonları daha az sıklıkta görülür. Bu genler, DNA hasarına yanıtla ilişkili olduğundan, herediter kanserlerin önemli nedenleri olarak DNA hasar yanıtı ve onarımındaki kusurları içerirler (7).

Klinik ortamlarda geniş kapsamlı herediter kanser yatkınlık genlerinin analizi rutin olarak yaygınlaşmaktadır. Bunun sonucu olarak kanser hastalarında germline onkogenik patojenik varyantların tanımlanması çok daha fazla şekilde karşımıza çıkmaktadır. Yapılan genetik analizlerde bir germline patojenik varyantın yorumlanması, özellikle fonksiyonel etkisi veya klinik önemi tam olarak anlaşılmadığında bazen çok zordur. Bununla birlikte, genetik analizlerde saptanan germline varyantları, bir çok kansere karşı yatkınlık veya hastaların ve akrabalarının genetik olarak tanımlanmış radyosensitivitesi gibi sağlıkla ilgili değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir (7).

Kitabın bu bölümünde, öncelikle DNA hasar yanıtı ve kanser duyarlılığı ile ilişkili anahtar proteinlere odaklanarak DNA hasar yanıtının mekanizmasını özetleyeceğiz. Daha sonra, DNA hasarına yanıt veren genlerin her iki alelindeki germline mutasyonların neden olduğu şiddetli radyosensitiviteyi açıklayacağız. Ayrıca bu genlerin iki alelinden sadece birinde mutasyona sahip germline var-

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., drsenolciltli@gmail.com



çalışma yapılmalıdır. Bu hedeflere yönelik ilerleme, germline varyantlarının klinik öneminin daha iyi anlaşılmasıyla sonuçlanacak ve kişiselleştirilmiş risk değerlendirmesi, kanser önleme ve hastalar ve yakınları için tanı ve tedavi seçenekleri açısından yeni anlayışlar getirecektir.

AKILDA TUTULACAKLAR

- Geniş kapsamlı Onkogenetik analizlerin klinik pratik de yaygınlaşmasının sonucu olarak kanser hastalarındaki germline onkogenik varyantların tanımlanması kolaylaşmıştır.
- Onkogenetik analizlerde saptanan patojenik varyantlar sadece kansere karşı bir yatkınlık değil aynı zamanda gerek hastaların gerekse de akrabalarının genetik olarak tanımlanmış radyasyon duyarlılığını da yansıtabilmektedir.
- Belirli bir onkogenetik germline patojenik varyantın varlığı, radyasyon toksisitesi veya radyasyona bağlı ikincil kanserler geliştirme riskini arttırdığından, klinik olarak hastada karar verme sürecini büyük ölçüde etkileyecektir.
- Onkogenik patojenik germline varyantların klinik anlamlarının yorumlanmasındaki zorluklar klinik karar verme sürecini etkilemektedir.
- VUS'larda olduğu gibi, birçok onkogenik varyantın fonksiyonel etkileri ve klinik önemi hala bilinmemektedir.
- Yapılan onkogenetik analizlerde saptanan germline varyantlar, bir çok kansere karşı yatkınlık veya hastaların ve akrabalarının genetik olarak tanımlanmış radyosensitivitesi gibi sağlıkla ilgili değerli bilgiler sağlama potansiyeline sahiptir.
- Ataksi Telenjektazi (AT) ve Nijmegen Breakage Sendromu radyasyona karşı aşırı duyarlılık kazandırdığından, bu hastalıkları olan kişilerde radyasyon genellikle kontrendikedir
- Fancony Anemi (FA)'lı hastalar radyasyona genel popülasyondan daha duyarlıyken, klinik olarak endike ise radyasyon verilebilir.
- HücreSEL düzeyde, BRCA1 ve BRCA2 mutas-

yonları için heterozigot olan insan hücrelerinin, wild-type hücrelere kıyasla daha fazla radyosensitivite gösterdiği bildirilmiştir

- Ancak klinik çalışmalar, BRCA genlerindeki germline patojenik varyant taşıyıcılarında radyasyona maruz kalma risklerini netleştirmeye çalışsa da bu taşıyıcılarda radyasyona maruz kalmanın toksisitede önemli bir artış veya karşı meme kanseri riskinde artış olduğunu gösteren doğrudan bir kanıt yoktur.
- Yüksek penetrasyonlu kansere yatkınlık geni olan TP53'ün patojenik varyantları dışında, onkogenik varyantların varlığından dolayı radyasyon tedavisinden kaçınılmamalıdır.
- DNA hasar yanıtı için kritik olan bir genin tek bir kopyasında germline değişikliklerine sahip olmak, TP53 geni, bazı zararlı ATM gen mutasyonları ve spesifik CHEK2 geni 1100delC varyantı dışında, radyasyona bağlı toksisite veya ikincil kanser riskinin artmasıyla zorunlu bir ilişki kurmak doğru değildir.

KAYNAKLAR

1. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, et al. Germline variants in targeted tumor sequencing using matched normal DNA. *JAMA Oncology*. 2016;2(1):104-11.
2. Robinson DR, Wu Y-M, Lonigro RJ, et al. Integrative and clinical genomics of metastatic cancer. *Nature*. 2017;548(7667):297-303.
3. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nature medicine*. 2017;23(6):703-13.
4. Rahman NJN. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature*. 2014;505(7483):302-8.
5. Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrris AJCtr. Beyond BRCA: new hereditary breast cancer susceptibility genes. *Cancer treatment reviews*. 2015;41(1):1-8.
6. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(6):497-506.
7. Hosoya N, Miyagawa KJJoRR. Implications of the germline variants of DNA damage response genes detected by cancer precision medicine for radiological risk communication and cancer therapy decisions. *Journal of Radiation Research*. 2021;62(Supplement_1):i44-i52.



8. Shiloh Y, Ziv YJNrMcb. The ATM protein kinase: regulating the cellular response to genotoxic stress, and more. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2013;14(4):197-210.
9. Banin S, Moyal L, Shieh S-Y, Taya Y, et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science*. 1998;281(5383):1674-7.
10. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Jama*. 2017;317(23):2402-16.
11. Bougeard G, Renaux-Petel M, Flaman J-M, et al. Revisiting Li-Fraumeni syndrome from TP53 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2345-52.
12. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(7):674.
13. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(23):2243-57.
14. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN genes in women with ovarian cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(11).
15. Loveday C, Turnbull C, Ruark E, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics*. 2012;44(5):475-6.
16. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nature genetics*. 2011;43(9):879-82.
17. Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science*. 1995;268:1749-53.
18. van der Burg M, Ijspeert H, Verkaik NS et al. A DNA PKcs mutation in a radiosensitive T-B-SCID patient inhibits Artemis activation and nonhomologous end-joining. *J Clin Invest*. 2009;119:91-8.
19. Howlett NG, Taniguchi T, Olson S et al. Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science*. 2002;297:606-9.
20. Carbone M, Arron ST, Beutler B et al. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene-environment interactions. *Nat Rev Cancer*. 2020;20:533-49.
21. Richards S, Aziz N, Bale S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
22. Foray N, Randrianarison V, Marot D et al. Gamma-rays-induced death of human cells carrying mutations of BRCA1 or BRCA2. *Oncogene*. 1999;18:7334-42.
23. Andrieu N, Easton DF, Chang-Claude J et al. Effect of chest X-rays on the risk of breast cancer among BRCA1/2 mutation carriers in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from the EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and IBCCS Collaborators' Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:3361-6.
24. Drooger J, Akdeniz D, Pignol JP et al. Adjuvant radiotherapy for primary breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and risk of contralateral breast cancer with special attention to patients irradiated at younger age. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;154:171-80.
25. Broeks A, Braaf LM, Huseinovic A et al. Identification of women with an increased risk of developing radiation-induced breast cancer: a case only study. *Breast Cancer Res*. 2007;9:R26.
26. Thompson D, Duedal S, Kirner J et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:813-22.
27. Fernet M, Moullan N, Lauge A et al. Cellular responses to ionising radiation of AT heterozygotes: differences between missense and truncating mutation carriers. *Br J Cancer*. 2004;90:866-73.
28. Weil MM, Kittrell FS, Yu Y et al. Radiation induces genomic instability and mammary ductal dysplasia in Atm heterozygous mice. *Oncogene*. 2001;20:4409-11.
29. Bremer M, Klöpffer K, Yamini P et al. Clinical radiosensitivity in breast cancer patients carrying pathogenic ATM gene mutations: no observation of increased radiation-induced acute or late effects. *Radiother Oncol*. 2003;69:155-60.
30. Bernstein JL, Haile RW, Stovall M et al. Radiation exposure, the ATM gene, and contralateral breast cancer in the Women's environmental cancer and radiation epidemiology study. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:475-83.
31. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ et al. Management of hereditary breast cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38:2080-106.
32. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science*. 1990;250:1233-8.
33. Kemp CJ, Wheldon T, Balmain A. p53-deficient mice are extremely susceptible to radiation-induced tumorigenesis. *Nat Genet*. 1994;8:66-9.
34. Heymann S, Delalogue S, Rahal A et al. Radio-induced malignancies after breast cancer postoperative radiotherapy in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Radiat Oncol*. 2010;5:104.
35. Couch FJ, Hart SN, Sharma P et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among



a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33:304–11.

36. Dumon-Jones V, Frappart PO, Tong WM et al. Nbn heterozygosity renders mice susceptible to tumor formation and ionizing radiation-induced tumorigenesis. *Cancer Res*. 2003;63: 7263–9.
37. Weischer M, Nordestgaard BG, Pharoah P et al. CHEK21100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30: 4308–16.