

Bölüm 3

ONKOGENLER

Rabiye ALTINBAŞ¹

GİRİŞ

İnsan vücudundaki hücre sayısı, hücre çoğalması, farklılaşma ve apoptoz arasındaki eşsiz bir denge sayesinde korunur. Kanser ise hücrelerin çoğalma, farklılaşma ve hayatta kalmasını kontrol eden kritik düzenleyici genlerdeki (protoonkogen) değişikliklerden kaynaklanır. Karsinogenezin moleküler temeline ilişkin ilk bilgiler retrovirüsler üzerinde yapılan çalışmalar ile ortaya çıkmıştır. İnsan kanserlerinin %10-20 gibi küçük bir kısmının viruslerden kaynaklı olmasına rağmen (%80-90'ı radyasyon, kimyasal kanserojenler ve DNA replikasyonu sırasında ortaya çıkan hatalar gibi diğer nedenlerden kaynaklanır) genel kanser anlayışımız açısından, viral onkogenler üzerinde yapılan çalışmalar, virüs kaynaklı olmayan kanserlerin gelişiminde rol oynayan hücresel onkogenlerin tanımlanmasını da sağladığı için kritik önem taşımaktadır¹.

Hücrelerin büyüme, gelişme, üreme fonksiyonlarının kontrolü ve regülasyonu protoonkogen ve tümör baskılayıcı genlerin kodladığı proteinler ile yapılır. Genetik düzeyde meydana gelen değişiklikler sonucu protoonkogenler hücresel onkogenlere (c-onc) dönüşür. Sonunda kanser gelişir.

Konjenital ya da edinsel immun yetmezlik, immunsupresif ilaç kullanımı gibi etkilere vücudun hücresel ve humoral immun yanıtını bozduğundan, kanserin hem gelişmesinde hem de ilerlemesinde önemli role sahiptir.

¹ Tıbbi Mikrobiyoloji & Tıbbi Mikoloji Uzmanı, Eskişehir Şehir Hastanesi, rabiaoguz@gmail.com

Bazı RNA onkovirüsleri hücre çoğalmasını kontrol eden hücre proteinleriyle eşdeğer olan onkogen proteinleri kodlarlar (ras, src, myc, jun, fos). Bu onkogenlerdeki aşırı çoğalma ya da fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler konak hücrenin çoğalmasını uyarır ve tümör oluşumu meydana gelir. Örneğin İnsan T-hücre Lenfotropik Virüs Tip 1 (HTLV-1) kodladığı tax proteini ile hücre çoğalmasını arttıran sitokinleri de aktive eder. Hücresel çoğalmayı aktive eden bir genin yakınına HTLV-1 genom kopyalarının entegre olması ile viral genomun sonunda yer alan ve güçlü promotör etkiye sahip LTR (Long Terminal Repeat) dizilerinin etkisi ile bu genin uyarılması artar ve hücrenin aşırı çoğalması gerçekleşir.

Hepatit B Virüsü (HBV) ve Hepatit C Virüsü (HCV) hem doku onarımını geciktiren persistan enfeksiyonlar yaparak hem de doğrudan onkogeneze mekanizmalarını kullanarak hepatocellüler kansere (HCC) neden olurlar²⁵. Human Herpes Virus 8 (HHV3) de kodladığı büyüme arttırıcı sitokinler aracılığı ile Kaposi Sarkomuna neden olur²⁶.

SONUÇ

Kanserin gerek başlaması gerekse ilerlemesi; çevresel, genetik, enfeksiyon (viral) ve yaşam tarzı gibi birçok faktör ile ilişkilidir. Protoonkogenlerin aktivasyonu sonucu onkogenlere dönüşmesi, tümör baskılayıcı genlerin ise inaktivasyonları ile karsinogenez için önemli yollar aktifleşmekte, kontrolsüz çoğalma, apoptozun inhibisyonu, doğal bağışıklık sisteminin bozulması, hücre adezyonu, polarite ve farklılaşmasında değişim, hücrelerin kanserojenlere daha fazla duyarlı hale gelmesi ve mutasyonların daha sık oluşması sonucu hücreler tümörleşmeye gider.

Hücre çoğalmasının artması, tek başına, kanser geliştiremez. Bununla birlikte, inflamatuvar hücreler, DNA hasarını indükleyen faktörler ve büyüme faktörü aktivasyonu eşlik ederse, neoplastik sürecin gerçekleşme riski artar. Doku hasarını takiben oluşan kronik inflamasyon, hücrelerin transformasyonuna ve güçlü proliferasyona girmesine neden olarak kanserin indüksiyonuna katkıda bulunur.

Kansere ilişkin bilinenler yanında belirsiz olan ve cevap bekleyen birçok soru hala kapsamlı araştırılmayı beklemektedir.

Anahtar kelimeler: Kanser, onkogen, virus, viral onkogenler.

KAYNAKLAR

1. Cooper GM. The Cell-A Molecular Approach. Oxford University Press. 2019;669-705.
2. McQueen CA. Comprehensive Toxicology. Third Edition-Elsevier Science. 2018;332-356.
3. Yokuş B, Ülker DÜ. Kanser Biyokimyası. Dicle Üniv Vet Fak Derg. 2012;1(2):7-18.
4. Seemayer TA, Caveness WK. Molecular mechanisms of oncogenesis. Lab Invest. 1989;5:585-99.
5. Schubert S, Bollag G, Kevin Shannon K. Deregulated Ras signaling in developmental disor-

- ders:new tricks for an old dog. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2007;17:15–22.
6. Mange EJ, Mange AP. *Basic Human Genetics*. Second Ed.1999; 365.
 7. Schubbert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nature Reviews/Cancer*. 2007;7:295-308.
 8. Khan AQ, Kuttikrishnan S, Siveen KS, Kirti S. Prabhu K, et all. RAS-mediated oncogenic signaling pathways in human malignancies. *Seminars in Cancer Biology*. 2019;54:1–13.
 9. Telkoparan P, Tazebay UH. Ras Protein Ailesi: Hücresel İşlevi, Moleküler Kontrolü, Onkogene-
nezdeki Rolü. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2011;36(4):367–373.
 10. Christian P, Kratz CP, Schubbert S, Bollag G, Niemeyer CM, Kevin M, et all. Germline Mutati-
ons in Components of the Ras Signaling Pathway in Noonan Syndrome and Related Disorders. *Cell Cycle*. 2006;5(15):1607-1611.
 11. Hemmata N, Hossein Bannazadeh Baghia HB. Association of Human Papillomavirus Infection
and Inflammation in Cervical Cancer Pathog Dis. 2019;1;77(5).
 12. Baba Y, Matsumoto M, Kurosaki T. Calcium signaling in B cells: regulation of cytosolic Ca inc-
rease and its sensor molecules, STIM1 and STIM2. *Molecular Immunology*. 2013; 62: 339–343
 13. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford M. Global burden of cancer attributable to in-
fections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020;8(2):180-190.
 14. Oren M, Rotter V. Introduction: p53 - the first twenty years. *Cell Mol Life Sci*.1999;55(1):9-11.
 15. Pazarbaşı A, Kasap M. Kanser Genetiği. *Arşiv*. 2003;12:328-340.
 16. Payne SR, Kemp CJ. Tumor suppressor genetics. *Carcinogenesis*. 2005;26(12):2031-2045.
 17. Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppres-
sor. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(5):283- 296.
 18. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Çeviri editörü; Başustaoglu AC. *Tıbbi Mikrobiyoloji*.
Viral Patogenez Mekanizmaları. Atlas Kitapçılık, Ankara 2010;467-478.
 19. Shavaleh R, Kamandi M, Feiz Disfani H, Mansori K, Naseri SN, Rahmani K, Ahmadi Kanrash
F. Association between JC virus and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis.
Infect Dis (Lond). 2020;52(3):152-160.
 20. Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nat Rev Microbiol*.
2018;16(11): 684–698.
 21. Gaglia MM, Munger K. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human
viruses. *Curr Opin Virol*. 2018;32:48–59.
 22. Human Papillomavirus 16 E6 and E7 Synergistically Reprss Innate Immune Gene Transcrip-
tion. *mSphere*. 2020;8:5(1).
 23. Hidalgo P, Ip WH, Dobner T, Gonzalez RA. The biology of the adenovirus E1B 55K protein.
FEBS Lett. 2019;593(24):3504-3517.
 24. Yin H, Qu J, Peng Q, Gan R. Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and
oncogenesis. *Med Microbiol Immunol*. 2019;208(5):573-583.
 25. Torresi J, Tran BM, Christiansen D, Earnest-Silveira L, Schwab RHM, Vincan E. HBV-rela-
ted hepatocarcinogenesis: the role of signalling pathways and innovative ex vivo research mo-
dels. *BMC Cancer*. 2019;19(1):707.
 26. Morrison K, Manzano M, Chung K, Schipma MJ, Bartom ET, Gottwein E. The Oncogenic Ka-
posi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Encodes a Mimic of the Tumor-Suppressive miR-15/16
miRNA Family. *Cell Rep*. 2019 Dec 3;29(10):2961-2969.