

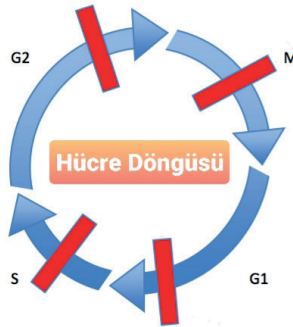
Bölüm 4

TÜMÖR BASKILAYICI GENLER

Mustafa Yener UZUNOĞLU¹

GİRİŞ

Hücre bölünme döngüsü yaşamın gereği olarak hücrede gerçekleşen bir dizi olaylar bütünüdür. Bu döngünün ilerlemesi çeşitli kontrol noktaları ile düzenlenir (Şekil 1). Karsinogenezis bu denetleme mekanizmasının bozulması, kontrolsüz hücre bölünmesi olarak tanımlanabilir. Karsinogenezisin oluşumu; onkogenlerin aktive olması, kanser baskılayıcı genlerin (TBG) ise fonksiyon kaybıyla ortaya çıkan çok aşamalı bir süreçtir. Normal hücre bölünme siklusunda onkogenler gen ekspresyonunu arttıran veya onkogen tarafından kodlanan proteinlerin kontrolsüz aktivitesine sebep olduğunda TBGler aktive olup yukarıdaki sinyal yollarının aşırı aktivasyonlarının inhibisyonunu adeta hızla giden otomobilin fren pedalına basar gibi sağlayıp hücrenin bölünmesini engellemektedir. Bu olay devamlı gerçekleşmektedir. Ne zaman TBGler bir şekilde inaktive, onkogenler bir şekilde aktive olursa o zaman karsinogenezis ortaya çıkmaktadır.



Şekil 1. Hücre Döngüsü ve Kontrol Noktaları

¹ Genel Cerrahi Uzmanı, Bursa Kestel Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, drmyuzunoglu@gmail.com

masında kritik rolü vardır. Normal yetişkin dokusunda, E-kaderin epitelyum bakımı ve homeostazında görev alır¹⁷. E-cadherin mutasyonları, diffüz mide kanseri lobüler meme kanseri geliştirme için yüksek ömür boyu risk oluşturmaktadır¹⁸.

DCC

Kolorektal kanser olgularında karşılaşılan DCC mutasyonu 18. kromozomun q21.1'de bulunur. DCC, netrin-1 ile bağlandığında çoğalmaya ve hücre göçüne yol açan bir netrin reseptörünü kodlar. Yokluğunda kolorektal kansere yatkınlık oluşturur¹⁹.

SONUÇ

Günümüzde meme kanseri, mide kanseri gibi birçok kanser türünde genetik analiz yapıp riskli olgular belirlenebiliyor. İnsan genetik haritası çözüldükçe, genlerin hangi proteinleri kodladığı, hangi işlevlere yaradığı bulundukça belki de daha doğmadan hangi hastalıklara yatkınlığımız olacağı tahmin edilebilecektir. Bu sır perdesi kalktıkça belki de hastalık yada kanserden uzak bir yaşam sürebileceğiz. Epigenetik bilimi bu açıdan kanser tıbbında çok önemli bir alan olacaktır.

Anahtar Kelimeler: kanser baskılayıcı genler, P53, BRCA, APC, NF, CDH1

KAYNAKLAR

1. Harris H, Miller OJ, Klein G, Worst P, Tachibana T. Suppression of Malignancy by Cell Fusion. *Nature*. 1969;223(5204):363-368.
2. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-823.
3. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature*. 1986; 323:643-646
4. Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. *Tumor Suppressor Genes*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9894/>
5. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D et al. Retinoblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;(1): 15021
6. Dick FA ve Rubin SM. Molecular mechanisms underlying RB protein function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2013;(14): 297-306
7. Trimarchi JM, Lees JA. Sibling rivalry in the E2F family. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3 (1):11-20. ,
8. Aubrey BJ, Strasser A, Kelly GL. Tumor-Suppressor Functions of the TP53 Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016; 2; 6(5): a026062
9. Kamagata K, Itoh Y, Subekti DRG. How p53 Molecules Solve the Target DNA Search Problem: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(3): 1031.
10. Hong B, Heuvel A, Prabhu et al. Targeting Tumor Suppressor p53 for Cancer Therapy: Strategies, Challenges and Opportunities. *Current Drug Targets*. 2014;15(1): 80-89
11. Karami K, Mehdipour P. A Comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer. *Biomed Res Int*. 2013; 2013: 928562.

12. Zhu Y, Wu J, Zhang C, et al. BRCA mutations and survival in breast cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(43):70113–70127
13. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R et al. Summary article: update on Wilms tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 2019;54(3):390-397
14. Zhang L, Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8):djw332
15. Gutmann D, Ferner R, Listernick R et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;23(3):17004
16. Tsang SH, Sharma T. Neurofibromatosis. In: Tsang S., Sharma T. (eds) *Atlas of Inherited Retinal Diseases*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018 ;1085. Springer, Cham
17. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. *Front Pharmacol*. 2018;9:1421.
18. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361–374.
19. Druliner BR, Ruan X, Sicotte H, et al. Early genetic aberrations in patients with sporadic colorectal cancer [published correction appears in *Mol Carcinog*. 2018 May;57(5):684]. *Mol Carcinog*. 2018;57(1):114–124.