

11.

Bölüm

GENOMİK KARARSIZLIK VE KANSER

Döndü NERGİZ¹
Hülya TOSUN YILDIRIM²

GİRİŞ

Tümör başlangıcının ve ilerlemesinin, normal hücreler içinde edinilmiş genomik değişiklikler ve daha sonra daha agresif alt klonların seçiminden kaynaklandığına inanılmaktadır. Genomik kararsızlık, tümör oluşumu ve ilerlemesi için gerekli ek yeteneklerin elde edilmesini sağlayan kanser özelliklerinden biridir. DNA replikasyonu veya DNA hasarına yanıtındaki hataların neden olduğu replikatif stresin sonucu olarak çeşitli şekillerde kendini gösterebilir. Baz çifti mutasyonunun artmış frekansları gibi nükleotid kararsızlığı ve mikrosatellit kararsızlığın yanı sıra kromozomal kararsızlık olarak da adlandırılan kromozom sayısı veya yapı değişiklikleri gibi önemli yapı varyasyonlarını içerir.

Genomik Kararsızlık

Kanser çok sayıda mutasyon barındırır ve bunların bir çeşit doğal genomik dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür¹. Kanser, dinamik genomik değişikliklerle karakterize olan ve bu değişikliklerden beslenen bir hastalıktır. Kanser genomlarında bulunan çok sayıda yapısal anormallik büyük ölçüde spontan mutasyon oranını artırarak yeniden düzenleme ve kromozom sayısındaki değişiklikler (anöploidi) gibi büyük genetik değişikliklere yol açan geçici veya kalıcı bir durum olan genomik kararsızlıkla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle genomik kararsızlık, tümör hücresi genomunun sürekli modifikasyonu, daha fazla DNA değişikliği, klonal evrim ve tümör heterojenliğinin kazanılmasını teşvik ettiği için tümör oluşumunun itici gücüdür².

¹ Patoloji Uzmanı, MD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, nergizin_d@hotmail.com

² Patoloji Uzmanı, MD, PhD, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, drhulyatosun@gmail.com

olan mutasyonlardan antijen reseptör genlerinin bir araya gelmesi ve çeşitlenmesi sırasında meydana gelen hatalar sorumludur⁹.

Birçok lenfoma tipine, DNA'daki kırıklardan kaynaklanabilen ve yanlış birleşmeye neden olan kromozomal translokasyonlar neden olur. Burkitt lenfomada, bir transkripsiyon faktörü olan c-myc, transkripsiyonun düzensizliğine yol açan bir konuma taşınmıştır. Mantle hücreli lenfoma, siklin D1'in immüoglobulin lokusuna füzyonu ile karakterizedir. Siklin D1, tümör baskılayıcı gen olan Rb'yi baskılar ve tümör oluşumuna yol açar. Foliküler lenfoma, Bcl-2 gen translokasyonundan kaynaklanır ve apoptozu inhibe eden yüksek seviyelerde Bcl-2 proteini oluşur. Böylece DNA hasarı olan B hücreleri apoptoza maruz kalmaz, bu durum da sürücü genleri etkileyebilecek ve tümör oluşumuna neden olabilecek başka mutasyonlara yol açar²⁷.

Sonuç

Kanser gelişimi genellikle uzun yıllar boyunca birçok genetik mutasyon gerektiren uzun bir süreçtir. DNA replikasyonu veya onarım sürecindeki çeşitli hatalar, her hücre rejenerasyonu ile değişmeye devam eden anormal genotiplerin oluşmasına yol açar. Bunun bir sonucu olarak, aynı doku ve hücre tipinden köken alan tümörler, değişen genetik profillere sahip olabilir. Genomik kararsızlığın miktarı ve tipinde hem kanser türleri içinde hem de arasında heterojenite vardır.

Genomik kararlılığın korunması, hücresel bütünlüğün; DNA replikasyonundan kaynaklanan hatalar, hücresel metabolizmadan kaynaklanan reaktif oksijen ürünleri gibi endojen stres ve ultraviyole ışık, iyonize radyasyon veya DNA'ya zarar veren kimyasallar gibi ekzojen karsinojenlerden korunması için gereklidir.

Genomik kararsızlık tümörlerin çoğunda ortak özelliştir ve tümör ilerlemesinin arkasındaki itici güç olduğuna inanılmaktadır. Genomik kararsızlığın kanser başlatma ve ilerlemesindeki kesin rolü tam olarak anlayamamıştır. Kalıtsal kanserlerin DNA onarım genlerindeki mutasyonlarla bağlantılı olduğu saptanmıştır ancak, sporadik kanserlerde genomik kararsızlığın moleküler temeli hala net olarak aydınlatılamamıştır.

Anahtar kelimeler: Genomik kararsızlık, Mikrosatellit kararsızlık, Kromozomal kararsızlık, Nükleotid kararsızlığı, HNPCC

KAYNAKLAR

1. Sieber, O., Heinemann, K. & Tomlinson, I. (2003). Genomic instability — the engine of tumorigenesis?. *Nat Rev Cancer* ,701–708 <https://doi.org/10.1038/nrc1170>
2. Pikor L, Thu K, Vucic E, Lam W. (2013). The detection and implication of genome instability in cancer. *Cancer Metastasis Rev. Dec*;32(3-4):341-52. doi: 10.1007/s10555-013-9429-5.
3. Yao Y, Dai W. (2014). Genomic Instability and Cancer. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*

- sis, 05(02). doi:10.4172/2157-2518.1000165
4. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B.(1998). Genetic instabilities in humancancers.Nature 396, 643–649https://doi.org/10.1038/25292
 5. Al-sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-corish M, Warusavitarne J. (2012). Molecular pathways in colorectal cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 27(9),1423-1431. https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x
 6. Roschke A V., Kirsch IR. (2010). Targeting Karyotypic Complexity and Chromosomal Instability of Cancer Cells. *Curr Drug Targets*. 11(10):1341–50.
 7. Cancer Metastasis - Biology and Treatment. (2015). Maxwell C, Roskelley C, (Eds). pp. 247, ISBN: 978-3-319-12135-2. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland.
 8. Cancer: Cell Structures, Carcinogens and Genomic Instability. (2006). Bignold LP (Eds) pp. 376 ISBN 978-3-7643-7378-8 Birkhäuser Verlag, Switzerland.
 9. Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., & Robbins, S. L. (2013). Robbins basic pathology. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders.
 10. Lynch HT, Lanspa SJ, Snyder CL, Shaw TG, Lynch PM. (2013). DNA Alterations in Lynch Syndrome. 1st ed. Vogelsang M (Eds). pp. 195–202. Springer Netherlands
 11. Peltomaki P, Aaltonen L, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin J, Jarvinen H, et al. (1993). Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer. *ScienceNew Series*, Vol. 260(5109):810–812.
 12. Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. (1999). New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC.*Gastroenterology* 116:1453-1456doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70510-X
 13. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, De A, Rüschoff J, et al.(2004) Revised Bethesda Guidelines for Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Lynch Syndrome) and Microsatellite Instability. *Natl Cancer Inst.*;96(4):261–8.
 14. Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. (2009) Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications HT. *Clin Genet.*;76(1):1–18.
 15. Li, K., Luo, H., Huang, L. et al. (2020) Microsatellite instability: a review of what the oncologist should know. *Cancer Cell Int* , 16 https://doi.org/10.1186/s12935-019-1091-8
 16. Bartley AN, Arbor A, Hamilton SR, Alsabeh R, Ambinder EP, Berman M, et al. (2014) Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Colon and Rectum. *Arch Pathol Lab Med*. Feb;138(2):166-70. doi: 10.5858/arpa.2013-0231-CP.
 17. Yu Y. (2018). Molecular classification and precision therapy of cancer: immune checkpoint inhibitors. *Front Med* Vol.12:229–235. DOI:10.1007/s11684-017-0581-0
 18. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. (2016). BRCA1- and BRCA2 -Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer. In: *Gene Reviews*. pp.1–37. Gene Reviews Available from: <http://www.genetests.org/query?dz=brca1>.
 19. Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, Coon HG. (1974). Xeroderma Pigmentosum An Inherited Disease with Sun Sensitivity, Multiple Cutaneous Neoplasms, and Abnormal DNA Repair.*Ann Intern Med.*;80(2):221-48.
 20. R Rosai, J, Ackerman, L. V., & Rosai, J. (2011). Rosai and Ackerman's surgical pathology Edinburgh: Mosby.
 21. Dupuy A, Sarasin A. (2015). DNA damage and gene therapy of xeroderma pigmentosum, a human DNA repair-deficient disease. *Mutat Res.*;776:2-8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.08.007.
 22. Woods CG, Bunday SE, Taylor AMR. (1990). Unusual features in the inheritance of ataxia telangiectasia. *Hum Genet.*;84(6):555-62.
 23. Rothblum-oviatt C, Wright J, Lefton-greif MA, Mcgrath-morrow SA, Crawford TO, Lederman HM. (2016). Ataxia telangiectasia : a review. *Orphanet J Rare Dis* 25;11(1):159. <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0543-7>

24. Taylor, A. M., & Byrd, P. J. (2005). Molecular pathology of ataxia telangiectasia. *Journal of clinical pathology*, 58(10), 1009–1015. doi:10.1136/jcp.2005.026062
25. Cunniff C, Bassetti A, Ellis NA. (2017). Bloom ' s Syndrome : Clinical Spectrum , Molecular Pathogenesis , and Cancer Predisposition. *Mol Syndromol*. 8(1):4-23. doi: 10.1159/000452082;10021:4–23.
26. Tischkowitz MD, Hodgson S V. (2003) Fanconi anaemia. *J Med Genet.*;40:1–10.
27. Zheng JIE. (2013) Oncogenic chromosomal translocations and human cancer (Review). *Oncol Rep*. 30(5):2011-9. doi: 10.3892/or.2013.2677