

TÜMOROGENEZDE P53 GENİ VE GENETİK TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Melis Gül GÜLSAR¹, Hatice Nur ÖZDEMİR¹, Kadir ÇEVİKER^{2*}, Özkan BAĞCI³, Burak TATAR⁴,
Rasih YAZKAN⁵, Evrim ERDEMOĞLU⁴

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta

² Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi A.D., Isparta

³ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik A.D., Isparta

⁴ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D., Isparta

⁵ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi A.D., Isparta

Anahtar Kelimeler	Özet
Tümöröenez Kanser TP53 Apoptoz	Tümör hücrelerinin hasarlı DNA'ya sahip olmasına rağmen normal hücrelerde görülen bölünme sürecindeki kontrol moleküllerini etkisiz hale getirerek bölünmeye devam ettiği bilinmektedir. p53 genlerinin mutasyonlarının kanserdeki rolü ve önemi yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Apoptozdan kaçışa neden olan molekülerden biri olan mutant TP53 molekülünün apoptozdaki kaçış mekanizmasında görevi ve apoptozdan kaçış mekanizması aydınlatılarak tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalması kontrol altına alınabileceği düşünülmektedir. Bu yazı mutant p53 proteininin kanser oluşumu, gelişimi, invazyon ve metastaz süreçlerindeki etki mekanizmalarını ve kanser hücrelerinin belirgin özelliği olan apoptotik süreçten kaçışta aldığı rolü literatür eşliğinde ele almaktadır. Böylece bu konu hakkında yapılan çalışmaları toplayarak, literatürdeki boşluğa işaret etmek ve apoptozdan kaçan tümör hücrelerinin kaçış mekanizmalarını irdeleyerek kanserin genetik patogenezi değerlendirilmek hedeflenmiştir.

P53 GENE IN TUMORIGENESIS AND GENETIC APPROACHES TO TREATMENT

Keywords	Abstract
<i>Tumorigenesis</i> <i>Cancer</i> <i>TP53</i> <i>Apoptosis</i>	It is known that although with damaged DNA, tumor cells continue to divide by inactivating control molecules in the process of division that is seen in normal cells. The role and importance of mutations of the p53 gene in cancer is shown in many studies. Uncontrolled proliferation of tumor cells is thought to be controlled by illuminating the escape mechanism in apoptosis and the task in the escape mechanism in apoptosis of mutant TP53, one of the molecules causing the escape from apoptosis. Mechanisms of action in cancer occurrence, development, invasion and metastasis process of mutant p53 protein and the role taken in the escape from the apoptotic process, which is marked feature of cancer cells, is discussed in this text by accompany of the literature. Thus, by collecting studies on this topic, it is aimed to point the gaps in literature and evaluate the genetic pathogenesis of cancer by examining the escape mechanism of tumor cells from apoptosis.

1. Giriş

TP53 hücre çoğalmasında görev alan anahtar pozisyonundaki önemli bir tümör supresör genidir (Muller ve Vousden, 2014). Tümör supresör genler hücre çoğalmasında negatif yönde rol oynayan genlerdir. Hücre siklusunu denetler. Tamir edilemeyen DNA hasarı bulunan hücrelerde hücreyi

apoptoza yönlendirir (Chee vd., 2013). TP53 DNA'da meydana gelen mutasyonlar sonucu tamir mekanizmalarının devreye girmesini sağlayarak DNA stabilitesini korur. İnsanlarda TP53 geni 17. Kromozomun kısa kolunda bulunur (17p13.1). İnsanda bulunan TP 53 proteininin 15 izoformu bulunmuştur. Bu izoformların ağırlıkları 3,5 ile 43,7 kDa arasında değişir. TP53, hücre içerisinde tetramer (dörtlü bağ yapmış) şekilde işlevseldir. Bölünme

* İlgili yazar: kadirceviker@sdu.edu.tr

sırasında hasarlı DNA moleküllerini tanıyarak hücre bölünmesini G1'den S fazına geçişte durdurarak, DNA hasarının tamirini sağlamak için bekler.

Yapılan araştırmalarda TP53 molekülünün mutant formunun hücre içinde iki farklı şekilde oluştuğu söylenmektedir; birinci yol, TP53 proteinini kodlayan DNA fragmentinin fiziksel ve kimyasal ajanlar nedeni ile çerçeve kayması veya yanlış anlamlı nokta mutasyonu vb. mutasyonlarla yapısının değişmesi sonucunda kodlanacak olan TP53 proteininin yapısının değişmesidir (Wang vd., 2011). İkinci yol, TP53 proteininin üç boyutlu konformasyonel yapısını kazanması sürecinde görev alan şaperonların TP53 proteinin katlanmasını düzgün şekilde gerçekleştirememesi ile yeni 3 boyutlu yapıya sahip gerçek yapısı bozulmuş TP53 proteininin mutantlaşmasıdır. Mutasyon, tetramer yapısının bir kısmı veya tamamında meydana gelebilir. Kısmi mutasyona uğrayan TP53 molekülünde bulunan mutant zincir diğer zincirler için inhibitör özellik taşıyarak düzgün zincirlerin işlevini baskılar (Wang vd., 2011). Mutant zincir böylece karsinogenez için önemli bir durdurucu basamak olan TP53 basamağını bozarak tümör hücresinin oluşmasına sebep olur. Şaperonların işlev görememesi şaperon proteini mutasyonu nedeni ile olabileceği gibi ortamda Zn(+2) eksikliğinde de olabilir çünkü şaperonlar Zn(+2) bağımlı çalışır (Bykov vd., 2005).

Yapılan birçok araştırmada kanser hücrelerinin birçoğunda mutant TP53 varlığı tespit edilmiştir. Kanser hücrelerinde en sık mutasyona uğrayan genin TP53 olduğu bulunmuştur (Kandath vd., 2013). Mutant TP53 proteini bulunduran kanser hücreleri bulundurmayan kanser hücrelerine göre daha hızlı bölündükleri, diğer hücrelerden farklı olarak invazyon ve metastaz gerçekleştirdikleri yapılan birçok araştırmada gösterilmiştir (Doyle vd., 2010). Ayrıca diğer bir araştırmada normal hücreye mutant TP 53 molekülünün verilmesi ile hücre morfolojisinin değiştiği bulunmuştur. Kawamura vd. (2009) ise pluripotent kök hücrelerde mutant TP 53 molekülünün sentezlenmesi ile tümöral gelişim olduğunu tespit etmiştir.

Tümör hücrelerinde normal fonksiyonunu kaybetmiş mutant p 53'lerin onkogen (kontrolünü kaybetmiş protein kodlayan genlerdir ve kanser gelişiminin başlangıcında rol oynar) olarak görev yaptıkları bulunmuş (Muller ve Vousden, 2014). Tümörleşen hücreler mutant p 53'ün sentezi normal hücrelerde olan p53 sentezinden daha fazla gerçekleştirerek büyümeyi ve bölünmeyi arttıran faktörlerin miktarını arttırmaları. Büyüme ve bölünme faktörünün tümör hücresindeki kontrolsüz artışıyla tümör hücresi daha hızlı ve kontrolsüz bir biçimde bölünür (Addadi vd., 2010). Mutant TP 53 molekülünün etki mekanizmalarından biride TGF-β reseptörü üzerinde fonksiyon değişikliği yaparak (hücre içi büyüme ve bölünme uyarısını artırarak) hücrenin

tümörleşmesine katkıda bulunur (Bhowmick vd., 2004). Büyüme faktörü beta 1 Transforming veya TGF- β dönüştürücü büyüme faktörü reseptörüdür. Büyüme faktörü kontrol ve uyarım yolu da dâhil olmak üzere pek çok hücre fonksiyonlarını yerine getiren işlev gören bir proteindir. Hücre büyümesi, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve apoptozda aktif görev alır. TP 53'ün etki mekanizmalarından bir başkası ise normal görevi olan ilgili büyüme faktörlerinin DNA promotorlarına bağlanma yeteneğini kaybettiği için büyüme faktörlerinin baskılanmaması ile karsinogenez başlamış olur (Weisz vd.,2007). Yapılan araştırmalarda mutant TP 53 bazı genlerin transkripsiyonunu kontrol ettiği bulunmuş aynı zamanda mutant TP 53 otofajiyi baskıladığı bulunmuş (Morselli vd.,2008). Yapılan bir başka araştırmada mutant TP 53 aynı zamanda IFN- β işlevini düzenlediği bulunmuş. IFN-β fibroblastlar tarafından üretilir. Bağışıklıkta rol alan anti-viral aktiviteye sahip bir proteindir (Madar vd., 2013).

Kalıtımsal olarak TP53 proteininin bir kopyası eksik veya inaktif doğan kişilerin kansere yakalanma olasılığı daha fazladır. Bu durum Double hit hipotezi ile açıklanmaktadır. TP 53 genini eksik veya inaktif olarak bulunduran kişiler iki kopya taşıyan bireylerden daha erken yaşlarda kansere yakalanabilirler (Hanel vd., 2013). Kök hücresinde mutant TP53 molekülü bulunduran bireylerin kanser prognozu normal hücrede bulunduranlardan daha kötüdür (Kawamura vd., 2009).

Hücre bölünmesinde normal olarak görev alan TP53 molekülünün görevi DNA hasarlı bölge tamiri için hücre bölünmesini G1 fazında durdurmaktır. DNA onarımı, apoptoz yolaklarına aracı olan ve DNA hasar sinyal yollarına görev alan moleküllere öncülük eden moleküllerden biride ATM'dir. ATM bu işlevi TP 53 ü aktive ederek yapar. TP 53 CDK inhibitörü olan p21 transkripsiyonunu artırarak hücre genom hasarına yanıt verir (Cabadak H., 2008, Sherr ve McCormick, 2002)). DNA tamir mekanizması devreye girer. Hasar onarılır ve hücre bölünmeye devam eder. Tamir başarılı olmazsa p53 geni Bax proteinini (bcl-2 grubu proteinlerden, proapoptotik) aktive ederek mitokondri aracılığı ile hücreyi apoptoza yönlendirerek hasarlı hücrenin ortadan kaldırılmasını sağlar (Cabadak H., 2008). GADDAC 45 (a growth arrest and DNA damage (gadd)-induced gene) hücre siklusunun G -M kontrol noktasında önemli rolü olan nükleer proteindir (Öztürk F., 2002). GADDAC 45 p15 p21 p27 moleküllerini baskılayarak hücre büyümesini sağlar. GADDAC 45 molekülünün ortamda az olması ile c-myc molekülü hücreleri apoptozise götürdüğü yapılan çalışmalarca ortaya koyulmasına rağmen C-myc ile Bax ve Bcl2 arasındaki yolak tam olarak açıklanamamıştır (Sherr ve McCormick, 2002). Mutasyona uğramış TP53 ise GDDAC45 ve P21 gibi proteinleri işlevlerini bozarak hücre hasarının tamirini ve dolayısıyla apoptozu engellemiş olur. Bundan dolayı TP 53 mutasyonlarında ise DNA hasarlı

olmasına rağmen hücre bölünmeye devam eder. Yapılan araştırmalarda TP 53 molekülünün mutasyona uğraması ve hücrede Bcl2 azlığı bir arada bulunursa hücre kontrolsüz çoğalmaya başlar (Öztürk F., 2002).

2. Sonuç ve Tartışma

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kanserde genetik mekanizmaların yanında epigenetik mekanizmaların da rol oynadığı düşünölmektedir. Epigenetiğin kanser mekanizmaları üzerinde söz sahibi oluşu kanseri daha da karmaşık bir hale getirmektedir. Kanser üzerine yapılan birçok çalışmada kanserin moleküler mekanizmasını bütün ayrıntıları ile aydınlatılmaya çalışsa da bütün mekanizmaları aydınlatılamamıştır. Bu araştırmada kanserin moleküler kısmı üzerinde yapılan çalışmaların tümör hücrelerinin bölünme sürecinde hasarlı DNA ya sahip olmasına rağmen bölünme kontrol moleküllerini etkisiz hale getirerek bölünmeye devam etmesi konu alınmıştır. Birçok tümör hücresinde mutasyona uğrayan bölünmede görev alan önemli kontrol moleküllerinden TP 53'ün görevleri açıklanmaya çalışılmıştır. Apoptozdaki kaçış mekanizmasında görev alan proteinler ve apoptozdan kaçış mekanizması aydınlatılarak tümör hücrelerinin kontrolsüz çoğalması kontrol altına alınabilir. Bu köken olarak yapılacak araştırmalar ve geliştirilecek tedaviler kanser tedavisi için köklü bir çözüm olmasa da kanserin kötüye gidişatını durdurmak için yeni bir umut ışığı olabilir.

Conflict of Interest \ Çıkar Çatışması

Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

No conflict of interest was declared by the authors.

3. Kaynaklar

Addadi Y., Moskovits N., Granot D., Lozano G., Carmi Y., Apte R.N., Neeman M., Oren M., 2010. p53 status in stromal fibroblasts modulates tumor growth in an SDF1-dependent manner. *Cancer Res*, 70, 9650–9658.

Bhowmick N.A., Neilson E.G., Moses H.L., 2004. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*, 432, 332–337.

Bykov V.J., Issaeva N., Zache N., Shilov A., Hultcrantz M., Bergman J., Selivanova G., Wiman K.G., 2005. Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs. *J. Biol. Chem.* 280, 30384–30391.

Cabadak H., 2008. Hücre siklüsü ve kanser. *Malatya ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 9(3), 51-61.

Chee J.L., Saidin S., Lane D.P., Leong S.M., Noll J.E., Neilsen P.M., Phua Y.T., Gabra H., Lim T.M., 2013. Wild-type and mutant p53 mediate cisplatin resistance

through interaction and inhibition of active caspase-9. *Cell Cycle*, 12, 278–288.

Dittmer D., Pati S., Zambetti G., Chu S., Teresky A.K., Moore M., Finlay C., Levine A.J., 1993. Gain of function mutations in p53. *Nat. Genet.* 4, 42–46.

Doyle B., Morton J.P., Delaney D.W., Ridgway R.A., Wilkins J.A., Sansom O.J., 2010. p53 mutation and loss have different effects on tumorigenesis in a novel mouse model of pleomorphic rhabdomyosarcoma. *J. Pathol.* 222, 129–137.

Hanel W., Marchenko N., Xu S., Yu S.X., Weng W., Moll U., 2013. Two hot spot mutant p53 mouse models display differential gain of function in tumorigenesis. *Cell Death Differ.* 20, 898–909.

Kandath C., McLellan M.D., Vandin F., Ye K., Niu B., Lu C., Xie M., Zhang Q., McMichael J.F., Wyczalkowski M.A., 2013. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature*, 502, 333–339.

Kawamura T., Suzuki J., Wang Y.V., Menendez S., Morera L.B., Raya A., Wahl G.M., Izpisua Belmonte J.C., 2009. Linking the p53 tumour suppressor pathway to somatic cell reprogramming. *Nature*, 460, 1140–1144.

Madar S., Harel E., Goldstein I., Stein Y., Kogan-Sakin I., Kamer I., Solomon H., Dekel E., Tal P., Goldfinger N., 2013. Mutant p53 attenuates the anti-tumorigenic activity of fibroblasts-secreted interferon beta. *PLoS ONE*, 8, e61353.

Morselli E., Tasdemir E., Maiuri M.C., Galluzzi L., Kepp O., Criollo A., Vicencio J.M., Soussi T., Kroemer G., 2008. Mutant p53 protein localized in the cytoplasm inhibits autophagy. *Cell Cycle*, 7, 3056–3061.

Muller PA., Vousden KH., 2014. Mutant p53 in cancer: new functions and therapeutic opportunities, *Cancer Cell*, 25(3), 304-17.

Öztürk F., 2002. Apoptoz. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 9(2), 143-148.

Sherr C., McCormick F., 2002. The Rb and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell*, 2, 103-12.

Wang Y., Suh Y.A., Fuller M.Y., Jackson J.G., Xiong S., Terzian T., Quintás-Cardama A., Bankson J.A., El-Naggar A.K., Lozano G., 2011. Restoring expression of wild-type p53 suppresses tumor growth but does not cause tumor regression in mice with a p53 missense mutation. *J. Clin. Invest.* 121, 893–904.

Weisz L., Oren M., Rotter V., 2007. Transcription regulation by mutant p53. *Oncogene*, 26, 2202–2211.