

# İnsan Kanserlerinin Etiyolojisinde Gen-Çevre Etkileşiminin Rolü

## The Role of Gene-Environment Interaction in The Etiology Of Human Cancers

Mehmet Emin ARAYICI\*  
Yasemin BAŞPINAR\*\*  
Hülya ELLİDOKUZ\*\*\*

### ÖZET

Kanserin gen-çevre etkileşiminde en önemli odak noktası yerleşik kanser risk faktörlerinin metabolizmasında yer alan enzimleri kodlayan genlerdir. Bu genlerin, metabolizmayı değiştirebilen ve kanserjenlere maruziyeti artıran veya azaltan dolayısıyla kanser riskini etkileyen yaygın varyant formları vardır. Çeşitli epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, birçok insan hastalığının sadece belirli genetik ve çevresel faktörlerden değil, aynı zamanda gen-çevre etkileşimlerinden kaynaklandığını göstermiştir. Son yıllarda kanserin ne tamamen genetik ne de tamamen çevresel etmenlerden oluştuğu daha da açık bir şekilde ortaya konmuştur. Genetik polimorfizmlerin, insanların kansere ve diğer kronik hastalık durumlarına duyarlılığında kritik bir rol oynadığı geniş çapta bildirilmiş olmasına rağmen, birçok tek nükleotid polimorfizmine (SNP'ler), insanların çevresel stresörlere maruz kalmasından kaynaklanan somatik mutasyonlar neden olmaktadır. Bilimsel kanıtlar, birçok kanserin etiolojisinin ve patojenezinin genetik ve çevre arasındaki ortak etkiden kaynaklandığını göstermektedir. Araştırmalar ayrıca çevresel faktörlerin spesifik allelik varyantlarla etkileşimlerinin hastalıklara karşı hassasiyeti oldukça değiştirdiğine dikkat çekmektedir. Bu derlemede, gen-çevre etkileşimlerinin doğasına genel bir bakış sağlamanın yanında bazı kanserlerin etkisine vurgu yaparak insan kanserlerindeki rolleri tartışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** çevresel sorunlara maruziyet, moleküler epidemiyoloji, tümörler, polimorfizmler, gen-çevre etkileşimi

### ABSTRACT

The most important focus in the gene-environment interaction of cancer is the genes that encode enzymes involved in the metabolism of established cancer risk factors. There are common variant forms of these genes that can alter metabolism and increase or decrease exposure to carcinogens, thus influencing cancer risk. Various epidemiological and experimental studies have shown that many human diseases are caused not only by certain genetic and environmental factors, but also by gene-environment interactions. In recent years, it has been more clearly demonstrated that cancer is neither purely genetic nor entirely composed of environmental factors. Although genetic polymorphisms have been widely reported to play a critical role in human susceptibility to cancer and other chronic diseases states, many single-nucleotide polymorphisms (SNPs) are caused by somatic mutations resulting from human exposure to environmental stressors. Scientific evidence shows that the etiology and pathogenesis of many cancers are due to the mutual influence between genetics and environment. Studies also point out that interactions of environmental factors with specific allelic variants greatly alter susceptibility to diseases. In this review, besides providing an overview of the nature of gene-environment interactions, their role in human cancers is discussed, emphasizing the impact of some cancers.

**Key words:** exposure to environmental problems, molecular epidemiology, tumors, polymorphisms, gene-environment interaction

### Sorumlu Yazar:

**Adı Soyadı:** Uzm. Dyt. Mehmet Emin ARAYICI

**Adres:** Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**e-mail:** mehmet.e.arayici@gmail.com

\* Uzm. Dyt., Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\* Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

\*\*\*Prof. Dr., Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Preventif Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

## GİRİŞ

Kanser, tek bir hücrede veya bu hücrenin klonlarında meydana gelen ve normal işlev kaybına, anormal veya kontrolsüz hücre büyümesine ve sıklıkla metastazlara yol açan bir dizi DNA değişikliğinin bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. <sup>(1)</sup> Fonksiyonu spesifik koşullar altında hücre proliferasyonunu indüklemek olan genler (örn. Ras ve myc proto-onkojenleri) ve hasarlı hücrelerde proliferasyonu durdurmak için programlanmış genler (örn. P53 ve APC tümör baskılayıcı genler) dahil olmak üzere birçok gen tanımlanmıştır. DNA onarımı, hücre döngüsü kontrolü, anjiyogenez ve tele-moraz üretimi ile ilgili genlerde başka mutasyonlar da gerçekleşebilmektedir. Genlerdeki mutasyonların paterni karmaşıktır, en az bir proto-onkojen, bir veya daha fazla tümör baskılayıcı gen mutasyonu ya da kaybı hemen hemen tüm tümörlerde meydana gelebilmektedir. Bu durum kontrolsüz ve onaysız hücre çoğalmasına sebep olmaktadır. <sup>(2)</sup>

Onkojenlerin, tümör baskılayıcı genlerin, DNA onarım genlerinin ve diğer yeni bulguların keşfi, kanserin tamamen genetik olduğu iddialarına yol açmaktadır. Tek yönlü bir bakış açısıyla bu doğru olsa da, kanserin ne tamamen genetik ne de tamamen çevresel olarak kabul edilebileceği giderek daha açık hale gelmiştir. Öncelikle spesifik bir mutasyonun germ hattı kalıtımından kaynaklanan nadir ailesel kanserler haricinde, genellikle sporadik bir kanser, dış veya iç ajanlara (tütün kanserojenleri, diyet faktörleri, bulaşıcı maddeler, hormonlar ve cinsiyet gibi) genotoksik maruziyetin DNA üzerinde eklenti oluşturması ve bunun sonucunda DNA'da mutasyon gelişmesiyle oluşmaktadır. <sup>(3)</sup> Bu noktada çevresel faktörler, genetik mutasyon mekanizması yoluyla kanser riskini etkileyebilirken, genetik mekanizmalar çevrenin etkisini değiştirebilmektedir. Hem genetik hem de çevresel faktörlerin kanserin etiyolojisi ile ilişkili olduğu ve bu faktörlerin karmaşık bir etkileşiminin kanser riskini etkilediği yaygın olarak kabul edilmektedir. <sup>(4)</sup>

Bir popülasyondaki kanserin nedeni dört kategoriden birine atanabilir; yalnızca kalıtsal duyarlı genler; tek başına çevresel faktörler; gen ve çevre arasındaki etkileşim; veya insan vücudunun herhangi bir yerinde tümörlerin rastgele ortaya çıktığı bildirilmektedir. Kanser gelişiminde risk faktörlerine; sigara içme, aşırı alkol tüketimi, yüksek kırmızı et ve yağ alımı ve düşük lif alımı gibi yaşam tarzı tercihleri; kimyasal maddelere ve radyasyona maruziyetle birlikte iç ve dış ortam hava kirliliği; BRCA1 ve BRCA2 gibi kalıtsal genler örnek verilebilmektedir. <sup>(5)</sup> Son araştırmalar, gen-çevre etkileşimlerinin kanser etiyolojisi ile ilişkili ana risk faktörlerinden birini temsil ettiğini göstermiştir. <sup>(6)</sup>

Gen çevre çalışmaları, popülasyona atfedilebilir risk (ler) hakkında daha iyi bir tahmin elde etmek, biyolojik yollar / doz-yanıt ilişkilerini daha iyi anlamak, kansere daha duyarlı olabilecek bireyleri belirlemek, çalışmalar arasındaki heterojenliği anlamak ve etkileşimler yoluyla yeni genlerin belirlenmesi için son derece faydalıdır. Son on yılda, genetik epidemiyoloji alanı, aday gen-gen etkileşiminden veya gen-çevre çalışmalarından genom çapında ilişki çalışmalarına (GWAS) doğru gelişti ve gelişmeye devam etmektedir. <sup>(7)</sup>

Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), tarafından yayınlanan PAR-13-382 "Genom Çapında Gen-Çevre Etkileşimlerinin Analizi (R21)" ve PAR-11-032 "İnsan Hastalığında Gen-Çevre Etkileşimlerinin Saptanması için Yöntemler ve Yaklaşımlar (R21)" gibi çok sayıda başvuru talebi ve program duyurusu ile kanıtlandığı üzere, gen-çevre çalışmalarını 2000 yılından beri bir araştırma önceliği haline getirmiştir. <sup>(8, 40, 41)</sup> NIH ayrıca gen-çevre ve GWAS araştırmalarını daha da desteklemek için Gen, Çevre ve Sağlık Girişimi (GEI) ve Onkolojide Genetik İlişkiler ve Mekanizmalar (GAME-ON) gibi girişimler de başlatmıştır. <sup>(9)</sup>

Sonuç olarak, gen-çevre etkileşimleri üzerine yapılan araştırmalar, genetik heterojenliğin çeşitli çevresel etkenler tarafından nasıl etkilendiğini anlamak için çok önemlidir. Aynı zamanda belirli bir ajana maruz kalan

bazı bireylerin neden kanser geliştirip diğerlerinin gelişmediğini anlamaya yardımcı olur ve kansere daha duyarlı olan popülasyon alt gruplarını tahmin etmeye katkı sağlamaktadır. <sup>(10)</sup> Yapılan epidemiyolojik ve nüfus temelli kohort çalışmalarında kanser insidansının %50'den fazlasının çevresel faktörlere atfedildiği bildirilmiştir. <sup>(11)</sup> Değiştirilebilir çevresel faktörlere ve gen etkisine yönelik önemli önlemler alınır ve uygulanırsa çok sayıda kanser vakasının önlenabilir olabileceği tahmin edilmektedir. <sup>(6)</sup>

### Gen-Çevre Etkileşimlerinin Değerlendirilmesi

Kanser üzerine gen-çevre (G×E) etkileşimlerini değerlendiren çalışmalar çarpan ve katkı olmak üzere iki ölçeğe odaklanmaktadır. Çarpımsal ölçekte G×E etkileşimi için araştırmacı, göreceli risk, genetik ve çevresel faktörün olasılık oranı açısından ölçülen ortak etkiyi tahmin etmektedir. İki bileşenin ilişkisi üzerine üretilen bilgi, birleşik etkinin her bir faktöre kıyasla önemli ölçüde daha yüksek veya daha küçük olup olmadığını gözlemlemeye yardımcı olmaktadır. Başka bir deyişle, çarpımsal ölçek değerlendirmesi, bir gen varyasyonu veya genetik polimorfizm ile tütün, ağır metal, organoklorid pestisit vb. gibi bir çevresel faktörün göreceli riskini değerlendirmek için yapılmaktadır. Öte yandan, toplamsal ölçekte yapılan değerlendirme, oran ölçümünden çok risk farkına bakmaktadır. <sup>(11)</sup> Bu nedenle, katkı ölçeğinde, G×E etkileşim değerlendirmesi, belirli bir genotipe sahip ve yüksek veya düşük dozda çevresel bir faktöre maruz kalan bir bireyin kanser riski ile ilişkili olup olmadığını incelemektedir. Bununla birlikte, yeterli bilimsel güce sahip G×E etkileşimlerini araştırmak için gereken örneklem büyüklüğünün birçok araştırmacı tarafından karşılaşılan en büyük sorunlardan biri olduğu öne sürülmektedir. <sup>(12)</sup>

Mendelian randomizasyonu ise maruziyetleri tahmin etmek için araçlar olarak ilgilenilen maruziyetlerle ilgili genetik varyantları kullanır. Değiştirilebilir faktörlerin potansiyel nedenini güçlendirmeye yardımcı olur. <sup>(13)</sup> Alleller, gamet oluşumu ve dölleme sırasında rastgele

atandığından, G×E etkileşimler analizindeki Mendelian randomizasyon metodolojisi, her alel varyantını ve maruziyeti ayırmaya yardımcı olur. Örneğin, kahve tüketimiyle ilişkili aleller, kahve ile kanser ilerlemesi arasındaki gözlemsel ilişkiyi bozacak yaşam tarzı veya demografik faktörlerle ilişkilendirilmemelidir. <sup>(14)</sup>

Folat, diğer B vitaminleri ve tek karbon metabolizmasında (OCM) rol alan genlerin polimorfizminin meme kanseri riskini etkileyen gen-çevre etkileşimi buna iyi bir örnek teşkil eder. Yayınlanmış bir rapor, OCM yolağındaki folatın deoksiribonükleik asit (DNA) metilasyonunu, nükleotid sentezini, DNA replikasyonunu ve onarımını, gen ekspresyonunu ve karsinogenezi etkileyebileceğini göstermiştir. <sup>(15)</sup> Ek olarak, OCM yolağındaki gen mutasyonları, folat aracılı metil yolağını etkiler ve aberasyona neden olabilir. Doğrudan DNA sentezinin ve onarımının bozulmasıyla kendini gösterir ve dolayısıyla meme kanseri riskini artırır. <sup>(16)</sup> Bazı raporlar, global hipometilasyonun yaşla birlikte arttığını ve aynı zamanda genomik istikrarsızlık ve onkojen ekspresyonunun aktivasyonu ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. <sup>(17)</sup> OCM yolağındaki gen mutasyonları, epigenomu bozarak DNA metilasyonunu etkiler, bu da karsinogenez ve normal hücrel farklılaşma süreçlerinin inhibisyonuna yol açabilir. <sup>(17)</sup>

Tablo 1, belirli gen varyantları ve çevresel maruziyetler ile birlikte gen-çevre etkileşimlerinin çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen temel bulguları (tek oranlar, göreceli riskler ve/veya tehlike riskleri olarak ifade edilen) göstermektedir.

Kanser Bölgesi/ Çalışma Türleri	İlgili Genler (SNP'ler, Genotip, RS-Numarası, Kromozom, Alel)	Çevresel Maruziyetler	OR, RR ve / veya HR'ye Dayalı Gen-Çevre Etkileşimleri Üzerine Temel Bulgular
<b>Akciğer kanseri (AK) vaka kontrol çalışmaları</b> (18)	"miR-26a-rs7372209 (TT, CT, AA)" "miR-605 rs2043556" "miR-16-1 rs1022960"	Yemeklik yağ dumanına düzenli maruz kalma	Yemeklik yağ dumanlarına maruz kalan "miR-26a-1 rs7372209" ve "miR-16-1 rs1022960" TT ve CT genotip taşıyıcıları, yemeklik yağ dumanlarına maruz kalmayanlara kıyasla daha yüksek AK geliştirme riski taşıyordu. Sırasıyla "OR=1.743, % 95 CI=1.038–2.753, p=0.036" ve "OR=2.326, % 95 CI = 1.409–3.843, p=0.001"
<b>Akciğer kanseri (AK) hastane tabanlı vaka kontrol çalışmaları</b> (19)	"rs2608053 (AA, GG, AA/GG)" "rs1561927 (AA, GG, AA/GG)", "rs13254990 (AA, GG, AA/GG)" "rs1561927 (AA, GG, AA/GG)", "rs13254990 (AA, GG, AA/GG)"	Ağır sigara içimi	Rs151927 sigara içiminin AG veya GG genotip taşıyıcıları, sigara maruziyeti olmayan AA genotipine sahip olanlara kıyasla 7.18 kat daha fazla AK geliştirme riski taşıyordu (OR=7.108, 95% CI=2.36–21.37). Rs2608053 ve rs13254990 polimorfizminin AG/GG genotiplerinin sigara içmeyenlere kıyasla akciğer kanseri geliştirme olasılığı daha yüksekti.
<b>GWAS'tan kolon kanseri ve vaka kontrol çalışmaları</b> (20)	"rs10849432 at 12p13.31" "rs11196172 at 10q25.2" "rs4444235 at 14q22.2" "rs2241714 at 19q13.2" "rs2423279 at 20p12.3"	Alkol tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, aspirin kullanımı, yüksek miktarda kırmızı ve işlenmiş et alımı	14q22.2'de SNP rs4444235 ve düzenli egzersiz; 20p12.3'te SNP rs2423279 ve düzenli aspirin kullanımı kolorektal kanser başlama riskini artırabilir.

	"rs1957636 at 14q22.3"			
<b>Mesane kanseri vaka kontrol çalışmaları</b> <sup>(21)</sup>	"rs1695 AA"		Çevresel arsenik maruziyeti	Yüksek maruziyet grubundaki genotip-arsenik etkileşimleri, mesane kanserinin başlama riskinin artmasıyla bağlantılıydı.
	"GSTP1 AG"			
	"Ile105Va GG"			
<b>Meme kanseri (MK) vaka kontrol çalışmaları</b> <sup>(22)</sup>	"rs4808801"	kromozom	İlk doğum yaşı ve menarş, gebelik sayısı, obezite, sigara ve aşırı alkol tüketimi	MK riski, rs4808801 ve dört ve daha fazla gebe kalma arasında güçlü bir ilişki bulundu. "OR=5.08,% 95 CI=0.77-0.93, p=2.0 × 10 <sup>-4</sup> ". Sigara içme, rs 11242675 ve MK riski arasında "OR=1.13,% 95 CI=1.06-1.21, p=3.4 × 10 <sup>-4</sup> " ve ayrıca alkol tüketimi, MK riski ve rs941764 arasında da etkileşimler bulundu.
	19'da bulunur			
	"rs11242675"	kromozom		
	6'da bulunur			
	"rs941764"	kromozom		
	14'te bulunur			
	"rs12422552"	kromozom		
	12'de bulunur			
	"rs16857609"	kromozom		
	2'de bulunur			
<b>Yalnızca prostat kanseri vakası</b> <sup>(23)</sup>	JAZF1'in CC, TT, CT genotipleri		Kurşun ve kadmiyuma çevresel maruz kalma ve yoğun sigara içimi	CC genotip taşıyıcısı ile güçlü G×E etkileşimleri, 1960'tan önce inşa edilen evlerde Pb'ye maruz kalma ve CT veya TT genotipine kıyasla PC riski daha fazla, "OR=1.81,% 95 CI=1.04-3.16; p=0.036".

"OR: olasılık oranı"; "RR: göreceli risk"; "HR: tehlike riski"; "CI: güven aralıkları"; "MHT: menopozal hormon tedavisi"; "BMI: vücut kitle indeksi"; "GWAS: genom çapında ilişkilendirme çalışmaları".

**Tablo 1.** İnsan kanserlerinde gen-çevre etkileşimlerine ilişkin başlıca bulgular

## Çok Aşamalı Kansere Sürecinde Yaygın Polimorfizmler

Yaygın polimorfizmlerde öneme sahip genlerin bazı örnekleri Tablo 2'ye dahil edilmiştir. Eksojen maruziyetlerin ara metabolitlere (faz 1 enzimler) dönüştürülmesinden sorumlu olan sitokrom p450 ailesi ve diğer genleri içerir. Parodoksik olarak, bu ara metabolitlerin çoğu DNA ile oldukça reaktiftir dolayısıyla eklenti gelişiminden ve sonraki DNA mutasyonlarından sorumludur. Bunların metabolizasyonu ve atılımı, glutatyon ve N-asetiltransferaz ailelerinden olanlar da dahil olmak üzere başka bir faz 2 enzim grubu yoluyla gerçekleştirilir. (24) Kanserin gelişimi ile ilgili olarak bireyler arası değişkenliğin potansiyel olarak önemli bir başka kaynağı DNA onarım kapasitesidir. Tek yumurta ikizleri arasında çok az değişiklik göstermesine rağmen, bireyler arasında DNA onarım kapasitesinde önemli farklılıklar vardır, bu da büyük ölçüde genetik kontrol altında olduğunu gösterir. Dördüncü bir hücre döngüsü kontrol gen grubu, p53 kodon 72 polimorfizmi gibi tümör baskılayıcı genleri ve Siklin D1 (CCND1) gibi apoptozu düzenlediği düşünülen genleri içerir. XPD gibi bazı DNA onarım genleri de apoptozun düzenlenmesinde rol oynayabilir (25), ancak çoğu hücre döngüsü kontrolü ve DNA onarım polimorfizmindeki fonksiyonel farklılıkların boyutu net değildir. Benzer şekilde, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve geliştirilmesinde yer alan genler viral ve hematopoetik neoplazmalar için önemli olabilir. Son olarak, sigara, alkol tüketimi ve aşırı kalori alımı gibi davranışları etkileyen genler, kanser riskini önemli ölçüde etkileme potansiyeline sahiptir. Örneğin, CYP2A6 ve Dopamin D2 reseptör geni dahil olmak üzere birkaç genin sigarayı bırakma yeteneği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. (26)

Gen türü	Gen
Faz-1 polimorfizmleri	“CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, ADH2, ADH3, MPO mEH”
Faz-2 polimorfizmleri	“GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT1, NAT2, ALDH2, NQO1, SULT1A1, SOD2”
DNA onarım genleri	“XRCC1, XRCC3, XPD, XPF, ERCC1”
İmmün fonksiyon genleri	“IL1A, IL1B, IL2, IL6, TNF, HLA Class III”
Hücre döngüsü kontrol genleri	“TP53, HRAS”
Nikotin bağımlılığı ve diğer reseptör genleri	“CYP2A6, DAT1, DRD2, DRD4, RARA”

**Tablo 2.** Kansere gelişme riskini etkileyebilecek bazı genler

## Kanserojen Metabolize Eden Enzimler

Yerleşik kanser risk faktörlerinin metabolizmasında yer alan enzimleri kodlayan genler, gen-çevre etkileşimi çalışmalarında üzerinde durulan bir başka konudur. Varyant gen formlarının çoğu nispeten yaygın olduğu için, kanserojen metabolize eden enzimler ile ortak çevresel faktörler arasındaki etkileşimler, popülasyona atfedilebilir kanser riski üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilir. (27)

Kanserojen metabolizmasında yer alan enzimleri kodlayan genlerin çoğu polimorfiktir, yani enzim genlerinin ortak varyant formları vardır. Polimorfizmler, nesiller boyunca hayatta kalan, aktarılan ve en az %2'lik bir popülasyonda prevalansa sahip olan genetik mutasyonlardan kaynaklanmıştır. Bu varyantların bazılarının enzim üzerinde hiçbir etkisi olmamakla birlikte, diğerlerinin enzimin bir substratı metabolize edebilme hızını artırdığı veya azalttığı ya da enzimin ekspresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. Genlerin kanser etiolojisindeki rolünün anlaşılmasında özellikle ilgi çekici olan, bu polimorfizmlerin sıklıkla yaygın olması ve yaygınlıklarının popülasyonlar arasında farklılık göstermesidir.

Kanser insidansı ve ölüm oranındaki etnik farklılıklar, kısmen polimorfizm dağılımındaki farklılıkların yanı sıra çevresel ve diyet maruziyetlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. (27)

### N-Asetiltransferaz

N-asetiltransferaz enzimleri, bir genetik polimorfizmin karsinojenleri metabolize etme kapasitesini etkileyebileceğini gösteren ilkler arasındadır. N-asetiltransferazlar, aromatik aminlerin deaktivasyonu, tütün dumanının bir bileşeni, diğer çevresel maruziyetler ve etlerin pişirilmesi sırasında üretilen heterosiklik aminlerin aktivasyonu dahil olmak üzere çok sayıda kanserojenin metabolizmasında rol oynar. Bileşiğe bir asetil grubu ekleyerek etki eden iki N-asetiltransferaz (NAT1 ve NAT2) enzimi vardır. N-asetiltransferaz enzimleri esas olarak karaciğerde, fakat aynı zamanda kolon ve mesane mukozasında da eksprese edilir. (28)

Aromatik aminlerin N-asetiltransferaz enzimi ile metabolizması genellikle bir detoksifikasyon mekanizması olarak kabul edilir. Hızlı asetilatör genotipi, bu kanserojenin deaktivasyonunu artırır ve böylece hücrelerin mutajenlere maruziyetini azaltır ve DNA eklentilerinin oluşumunu azaltır. Bu nedenle, hızlı asetilatör fenotipinin aromatik aminle ilişkili kanserlere karşı koruma sağlayacağı beklenebilir. Öte yandan, heterosiklik aminlerin NAT enzimi tarafından metabolizması, bu bileşiğin kanserojenliğini aktive eder ve artırır. Bu rolde, hızlı asetilatör fenotipi, reaktif metabolitlerin oluşum oranını artırır ve dolayısıyla heterosiklik aminlerin (örn. Pişmiş etler) neden olduğu kanser riskini artırabilir. Tütün dumanında hem aromatik aminler hem de heterosiklik aminler bulunmaktadır. (28)

### Sitokrom P450 Ailesi

Sitokrom P450, çok sayıda ve çeşitli kanserojen ve sitotoksik bileşiği metabolize eden bir enzim grubudur. P450 ailesindeki bazı enzimler için genetik polimorfizmler tanımlanmıştır. Bu polimorfizmler, P450 ailesinin çoklu kanserojenlerin detoksifikasyonunda ve gen-

çevre etkileşimindeki potansiyel rolleri göz önüne alındığında kanser riskinde büyük bir bireyler arası değişkenliğe neden olabilir. (29)

CYP1 ailesinin CYP1A1'i, benzo (a) piren ve tütün dumanının diğer bileşenlerini içeren poliaromatik hidrokarbonları (PAH'lar) katabolize eder. CYP1A1, prokarsinojenlerin nihai DNA bağlayıcı, karsinojenik formlarına dönüşümünde ilk adım olarak çalışır. CYP1A1 ayrıca östrojen metabolizmasında rol oynar. Östrojen agonistleri olan spesifik östrojen metabolitlerinin meme kanseri vakalarında yükseldiği bildirilmiştir. CYP1A1 içindeki polimorfizmler, PAH aktivasyon oranını etkileyebilir veya östrojen agonistlerinin konsantrasyonunu artırabilir ve bu nedenle tütün veya hormona bağlı kanserlerde rol oynayabilir. CYP1A1 geninde dört tek nükleotid polimorfizmi (SNP) tanımlanmıştır, 3801 nükleotidinde M1, T/C geçişi; 2455 konumunda M2, A/G geçişi 462 kodonunda Ile'nin Val'ye değişmesine neden olur; 3205 nükleotidinde M3 T/C geçişi ve 2453 konumunda M4 C/A geçişi, 461 kodonunda Thr'nin Asn'ye değişmesine neden olur. (30)

Hem CYP17 hem de CYP19, biyolojik olarak en aktif östrojen olan östradiol dahil seks hormonlarının biyosentezinde yer alan steroid hormon metabolizması genleridir. Premenopozal kadınlarda daha yüksek serum östradiol ve progesteron konsantrasyonlarına yol açan CYP17 ailesinin iki yaygın değişken formu tespit edilmiştir. CYP19 polimorfizmleri, steroid hormon düzeylerini veya östrojenik metabolitlerin üretimini artırabilir ve böylece meme kanseri riskini artırabilir. (31)

CYP2A6 enzimi, farmasötikler ve toksik ajanlar olarak kategorize edilen çeşitli ksenobiyotiklerin biyotransformasyonuna katılır. CYP2A6 gen polimorfizmi, sigara içme davranışı, ilaç metabolizması ve akciğer kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. Gendeki polimorfizmler çeşitli tipte fenotiplerle sonuçlanmıştır. Vahşi tip CYP2A6\*1A normal enzim aktivitesine sahipken, CYP2A6\*4A, CYP2A6\*4B ve CYP2A6\*4D fenotipleri, tüm gen delesyonuna veya tek nükleotid ikamesine (CYP2A6\*2)

bağlı olarak hiçbir enzim aktivitesine sahip değildir. CYP2A6, nitrozaminler ve aflatoksinler gibi birkaç prokarsinogeni aktive edebilir. <sup>(32)</sup>

### **Glutasyon S-transferaz (GSTM1, GSTT1 ve GSTP1)**

Glutasyon S-transferazlar (GST), indirgenmiş glutasyon ile birleşerek aktive edilmiş kanserojen metabolitleri detoksifiye eden bir enzim ailesidir. Bu faz II enzimleri, benzo (a) piren gibi tütün dumanı bileşiklerinin aktive metabolitleri dahil olmak üzere eksojen kanserojenlerin detoksikasyonunda önemli bir rol oynar. Ek olarak GST enzimleri, hücrel oksidatif stresin yan ürünleri gibi endojen olarak üretilen bileşikleri metabolize eder. GST enzimleri esas olarak karaciğerde ve daha az ölçüde akciğer, bağırsak, mide, beyin ve diğer dokularda ekspresyona edilir. <sup>(33)</sup>

GSTM1, GSTT1 ve GSTP1 polimorfizmlerinin GSTP1 fonksiyonunun bazı bileşikleri ve bazı ilaca dirençli tümörleri detoksifiye ettiği bulunmuştur, çünkü bu polimorfizm aminler ve diğer karsinogenlerle konjuge olmuştur. Bir grup bireyde gözlenen belirli kanser türlerine duyarlılıktaki değişiklikler genellikle, ksenobiyotik detoksifikasyonunda önemli rol oynayan enzimlerde gözlenen genetik polimorfizm ile bağlantılıdır. GST enzim aktivitelerindeki değişikliğin, kanserojen aromatik aminlerin bireysel metabolizmasını etkilemesi ve böylece belirli kanserlere karşı savunmayı değiştirmesi beklenir. İnsandaki GST gen ailesi oldukça polimorfiktir, ancak GSTM1 ve GSTT1 genleri, Kafkas popülasyonunun sırasıyla yaklaşık %50-20'sinde, önemli bir enzim işlevi kaybıyla silinir. GSTT1 boş fenotip prevalansındaki etnikler arası farklılıklar, Kafkas popülasyonlarında %15'ten Asya popülasyonunda %61'e kadar değişiklik gösterebilir. Boş GST allellerinin kalıtımının, melanom dışı deri kanserlerine artan duyarlılıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. <sup>(34)</sup> Her iki lokusta boş genotipe sahip kişiler, özellikle oksidatif veya kimyasal stres için savunmasız olabilir.

Poliaromatik hidrokarbonlar (PAH), araba egzozu ve sigara dumanı gibi yanma ürünlerinde bulunur. Kanserjen hale gelmek için, PAH'ların ilk olarak Sitokrom P450 süper ailesinden faz I enzimleriyle aktivasyonu gerekir. DNA eklentileri oluşturabilen bu reaktif metabolitler, hem GSTM1 hem de GSTT1 için substratlarıdır. Bu allelleri etkisiz olan bireyler, bu mekanizma ile PAH metabolitlerini detoksifiye edemezler ve bu nedenle PAH ile ilişkili kanser riski artabilir. Aslında, birkaç in vitro çalışma, GSTM1 etkisiz olan hücrelerin daha yüksek PAH±DNA eklentilerine, artan kardeş kromatid değişimlerine ve diğer anormal genetik olaylara sahip olduğunu göstermiştir. GSTT1 enzimi, ayrıca sigara dumanının başka bir bileşeni olan alkil halojenürlerin ve etilen klorürün metabolizmasında rol oynar. Bu kanıtlar GST'lerin genetik polimorfizminin çevresel maruziyetlerle etkileşimi yoluyla kansere yatkınlığı etkileyebileceği biyolojik bir mekanizmayı özetlemektedir. GST'ler tütünle ilişkili kanserojenlerin detoksifikasyonunda önemlidir. Bu nedenle sigara ile ilişkili kanserlerin etiolojisinde de önemli bir rol oynayabilir. <sup>(35)</sup>

### **Kansere Müdahale ve Önlemede Gen-Çevre Etkileşimi Alanındaki Zorluklar**

Gen-çevre etkileşimleri çalışmalarındaki en önemli zorluk, çevresel değişkenlerin çok yönlü doğasıdır. Bu karmaşık durum, temel olarak çevresel faktörlerin çeşitli yönlerden heterojen olması nedeniyle, G×E etkileşimleri üzerine yapılan birçok bilimsel çalışmadan elde edilen sonuçların geçerliliği konusunda endişelere yol açmıştır. İkinci olarak, ev, topluluk ve işyeri gibi farklı yerlerdeki ölçüm yöntemleri büyük ölçüde değişebilir, bu da tahminlerde hatalara ve etkileri tespit etme güçlüğüne yol açabilir. <sup>(36)</sup> Ayrıca, insan maruziyetleri ve biyolojik etkiler, hamile kalma döneminden yetişkinliğe kadar etkileyici bir şekilde dalgalanabilir. Bu nedenle, G×E çalışmaları doğrusal olmayan bir ilişkiyi başlatma potansiyeline sahiptir, çünkü çevresel faktörlerin biyolojik sistemler üzerindeki etkileri doğası gereği pleiot-



ropiktir ve habis büyüme üzerinde örtüşen etkilere neden olma olasılığı yüksektir. <sup>(37)</sup> Maruziyetler genellikle mekansal, zamansal ve sosyal olarak bağımlı olduğundan, G×E etkileşimleri üzerine çalışma yapan araştırmacılar, maruziyet etkilerinin ve hastalık sonuçlarının genotipler ve coğrafi ortamlar arasında farklılık gösterdiğini kabul ederler. Gözlemlenen farklılıklar, G×E etkileşimlerini test etme gücünü azaltan küçük örnek boyutları dahil olmak üzere birçok faktörle ilişkili olabilir bunlar; çevresel maruziyetlerin ölçülmesindeki belirsizlik; çevresel maruziyet miktarını ölçüm terimlerine dahil etmedeki zorluk; ve/veya gen aralıkları ve çevresel varyanslar olabilir. Sonuç olarak, çok sayıda çevresel maruziyet birbiriyle derinlemesine ilişkilendirilebilir ve bu da tek bir maruziyetin etkisini ayırt etmeyi zorlaştırır. <sup>(38)</sup>

Gen-çevre çalışmalarının araştırma metodolojisi ve istatistiksel analizinde de zorluklarla karşılaşılabilir. Küçük ölçekli araştırmalarda, G×E analizleri için SAS programı, STATA programı ya da SPSS gibi istatistiksel programlar kullanılabilir. <sup>(39)</sup> Bununla birlikte, bu programlar, genom çapında ilişkilendirme çalışmalarından (GWAS) veya daha karmaşık modellerden yüksek veri hacimleri ile büyük örnek boyutlarını etkili bir şekilde yönetmek için kullanılamaz. G×E etkileşimleriyle ilgili bu tür büyük çalışmalar, daha sağlam bir programlama sisteminin <sup>(40)</sup> kullanılmasını gerektirmektedir. Bu nedenle, daha büyük miktarda veriyi yönetebilen yeni programlama sistemleri, yapay zeka ve makine öğrenimi gibi alanları bu analizler için entegre etmek ve geliştirmek gereklidir.

Kanser, dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni ve her yıl milyonlarca insanı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu derlemede, kanserlerin gelişiminde gen-çevre (G×E) etkileşimlerinin önemli bir rolü olduğu vurgulanmıştır. G×E etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalardan elde edilen bilimsel kanıtlar, kanser etiolojisinin epidemiyolojik profilinin karmaşık ve çok faktörlü olduğunu ortaya koymuştur. Vaka kontrolü ve

takip çalışmaları, kanserin sadece kalıtsal faktörlerle, tek başına çevresel faktörlerle veya genetik ve çevre arasındaki bir ilişkiyle başlayabileceğini göstermiştir. Ayrıca aleller, kromozom konumu veya sayısı, SNP'ler ve RS numarası gibi genetik değişkenlerin arsenik, benzen, poliklorlu bifenil (PCB), polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar), klorlu dioksin gibi çevresel faktörlerle aynı zamanda kötü beslenme, sigara içme, fiziksel aktivite ve diğer yaşam tarzı faktörleriyle etkileşime girebileceği ve insan popülasyonlarında kanser riskini artırabileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, çevresel ve genetik değişkenlerin etkileşiminin kanser riskini etkileyen spesifik mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Bazı genler yalnızca belirli çevresel koşullar altında etkinleştirilebildiğinden veya azaltılabildiğinden, çevresel risk faktörlerine maruz kalmanın sağlık sonuçları bireysel kalıtsallığa bağlı olarak değişmektedir. Ayrıca, genetik etkilerin değerlendirilmesi nispeten daha kolay olsa da, G×E etkileşim çalışmalarında çevresel faktörlerin oynadığı rolü doğru bir şekilde ölçmek genellikle çok daha zordur. Çevresel maruziyetler, kimyasal konsantrasyon, maruz kalma süresi, coğrafi konum ve bireysel veya kültürel davranışlar gibi faktörlerin dikkate alınması gerekir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Kanser gelişme riski taşıyan bireylerin veya popülasyonların belirlenmesi, genlerin ve çevresel faktörlerin oynadığı rolün ve G×E etkileşimlerinin tam olarak anlaşılması açısından son derece önemlidir. Araştırmacıların daha sağlam ve güvenilir sonuçlar üretmek ve böylece G×E etkileşim çalışmalarının bilimsel gücünü artırmak için örnek popülasyonu artırmaları, işlevsel ek açıklamaları dahil etmeleri ve gelişmiş istatistiksel araçları ve hesaplama modellerini kullanmaları şiddetle tavsiye edilmektedir. Bu nedenle, G×E etkileşimlerinin altında yatan mekanizmaları, insan kanserlerinin etiolojisindeki önemli rolünü araştırmak ve anlamak için yeni epidemiyolojik yaklaşımlar, analitik araçlar ve

hesaplama modelleri geliştirmek ve geliştirilen bu modelleri uygulamak için artan bir ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. World Cancer Report 2014; Steward, B.W., Wild, C.P., Eds.; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2014.
2. Lee DD, Komosa M, Nunes NM, Tabori U. DNA methylation of the TERT promoter and its impact on human cancer. *Current opinion in genetics & development*. 2020; 60: 17-24.
3. Butera A, Melino G, Amelio I. Epigenetic "Drivers" of Cancer. *J Mol Biol*. 2021; 23;433(15):167094. doi: 10.1016/j.jmb.2021.167094. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34119490.
4. Murcay CE, Lewinger JP, Gauderman WJ. Gene-environment interaction in genome-wide association studies. *Am J Epidemiol*. 2009;169(2): 219–226.
5. Carbone M, Arron ST, Beutler B, Bononi A, Cavenee W, Cleaver JE ,et al. Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene–environment interactions. *Nature Reviews Cancer*. 2020; 20(9): 533-549.
6. Simonds NI, Ghazarian AA, Pimentel CB, Schully SD, Ellison GL, Gillanders EM, et al. Review of the Gene-Environment Interaction Literature in Cancer: What do we know? *Genet Epidemiol*. 2017; 40: 356–365.
7. Hutter CM, Mechanic LE, Chatterjee N, Kraft P, Gillanders EM. Gene environment interactions in cancer epidemiology: a National Cancer Institute Think Tank report. *Genet Epidemiol*. 2013; 37(7): 643–657.
8. Department of Health and Human Services. Analysis of genome wide gene-environment (GxE) interactions (R21). 2013; PAR-13-382. Erişim adresi: <http://grants.nih.gov/grants/guide/pa-files/PAR-13-382.html>
9. National Cancer Institute. Genetic associations and mechanisms in oncology (GAME-ON): A post-genome wide association initiative; 2012. Erişim adresi: <http://epi.grants.cancer.gov/gameon/>.
10. Thomas DC. Methods for investigating gene-environment interactions in candidate pathway and genome-wide association studies. *Annu. Rev. Public Health*. 2010; 31: 21–36.
11. Vekasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E. Genetic predisposition, environment and cancer incidence: A nation wide twin study in Finland, 1976–1995. *Int. J. Cancer*. 1999; 83: 743–749.
12. Liu G, Mukherjee B, Lee S, Lee A, Wu AH, Bandera EV, et al. Practice of Epidemiology Robust Tests for Additive Gene-Environment Interaction in Case-Control Studies Using Gene-Environment Independence. *Hum. Mol. Genet*. 2018; 187: 366–377.
13. Smith PG, Day NE. The Design of Case-Control Studies: The Influence of Confounding and Interaction Effects. *Int. J. Epidemiol*. 1984; 13: 356–365.
14. Smith GD, Hemani G. Mendelian randomization: Genetic anchors for causal inference in epidemiological studies. *Int. J. Epidemiol*. 2014; 23: R89–R98.
15. Lissowska J, Gaudet MM, Brinton LA, Chanock SJ, Peplonska B, Welch, R, et al. Genetic polymorphisms in the one-carbon metabolism pathway and breast cancer risk: A population-based case–Control study and meta-analyses. *Int. J. Cancer*. 2007; 120: 2696–2703.
16. Gong Z, Yao S, Zirpoli G, Cheng TYD, Roberts M, Khoury T, et al. Genetic variants in one-carbon metabolism genes and breast cancer risk in European American and African American women. *Int. J. Cancer*. 2015; 137: 666–677.
17. Jones PA, Baylin SB. The Epigenomics of Cancer. *Cell*. 2007; 128: 683–692.
18. Issa JP. Aging and epigenetic drift: A vicious cycle. *J. Clin. Investig*. 2014; 124: 24-29.
19. Klutstein M, Nejman D, Greenfield R, Cedar H. DNA Methylation in Cancer and Aging. *Cancer Res*. 2016; 76: 3446–3450.
20. Yin Z, Cui Z, Guan P, Li X, Wu W, Ren Y, et al. Interaction between Polymorphisms in Pre-MiRNA genes and cooking oil fume exposure on the risk of lung cancer in chinese non-smoking female population. *Oncotargets Ther*. 2016; (9) :395–401.
21. Zhang Z, Li H, Li J, Lv X, Yang Z, Gao M, et al. Polymorphisms in the PVT1 Gene and Susceptibility to the Lung Cancer in a Chinese Northeast Population: A Case-control Study. *J. Cancer*. 2020; 11: 468–478.
22. Song N, Lee J, Cho S, Kim J, Oh JH, Song N. Evaluation of gene-environment interactions for colorectal cancer susceptibility loci using case-only and case-control designs. *BMC Cancer*. 2019; 19: 1231.
23. Neslund-Dudas C, Levin AM, Beebe-Dimmer L, Bock CH, Nock NL, Rundle A, et al. Gene–environment interactions between JAZF1 and occupational and household lead exposure in prostate cancer among African American men. *Cancer Causes Control*. 2014; 25: 869–879.
24. Strange RC, Fryer AA. The glutathione S-transferases: influence of polymorphism on cancer susceptibility. *IARC Sci. Publ*. 1999; 148: 231–249.

25. Seker H, Butkiewicz D, Bowman ED, Rusin M, Hedayati M, Grossman L, et al. Functional significance of xpd polymorphic variants: attenuated apoptosis in human lymphoblastoid cells with the xpd 312 asp/as genotype. *Cancer Res.* 2001; 61: 7430–7434.
26. Wu X, Hudmon KS, Detry MA, Chamberlain RM, Spitz MR. D2 dopamine receptor gene polymorphisms among African- Americans and Mexican-Americans: a lung cancer case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2000; 9(10): 1021–1026.
27. Mucci LA, Wedren S, Tamimi RM, Trichopoulos D, Adami HO. The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast. *J Intern Med.* 2001; 249(6): 477-493. doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00839.x. PMID: 11422654.
28. Vineis P, Bartsch H, Caporaso N et al. Genetically based N-acetyltransferase metabolic polymorphism and low-level environmental exposure to carcinogens. *Nature* 1994; 369: 154±6.
29. Elfaki I, Mir R, Almutairi FM, Duhier FMA. Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 2018; 19(8): 2057.
30. He X, Feng S. Role of metabolic enzymes P450 (CYP) on activating procarcinogen and their polymorphisms on the risk of cancers. *Curr Drug Metab.* 2015; 16: 850-863.
31. Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE. Cytochrome P450c17a is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res.* 1998; 58: 585±587.
32. Elfaki I, Almutairi MF, Mir R, Khan R, Abu-Duhier FM. Cytochrome P450 CYP1B1\*2 gene and its Association with T2D in Tabuk Population, Northwestern Region of Saudi Arabia. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018; 11: 55-59.
33. Nebert DW, Vasiliou V. Analysis of the glutathione S-transferase (GST) gene family. *Hum Genomics.* 2004; 1(6): 460.
34. Reszka E, Wasowicz W, Gromadzinska J. Genetic polymorphism of xenobiotic metabolising enzymes, diet and cancer susceptibility. *Br J Nutr.* 2006; 96(4): 609-619.
35. van Poppel G, de Vogel N, van Balderen PJ, Kok FJ. Increased cytogenetic damage in smokers deficient in glutathione S-transferase isozyme mu. *Carcinogenesis.* 1992; 13: 303-305.
36. Gauderman WJ, Mukherjee B, Aschard H, Hsu L, Lewinger JP, Patel CJ, et al. Update on the State of the Science for Analytical Methods for Gene-Environment Interactions. *Am. J. Epidemiol.* 2017; 186: 762–770.
37. Hutter CM, Mechanic LE, Chatterjee N, Kraft P, Gillanders EM, Tank NG-ET, et al. Gene-environment interactions in cancer epidemiology: A National Cancer Institute Think Tank report. *Genet. Epidemiol.* 2014; 37: 643–657.
38. Patel CJ, Ioannidis JPA. Placing epidemiological results in the context of multiplicity and typical correlations of exposures. *J. Epidemiol. Community Health.* 2014; 68: 1096–1100.
39. Hsu L, Jiao S, Dai JY, Hutter C, Peters U, Kooperberg, C. Powerful cocktail Interaction, methods for detecting genome-wide gene-environment. *Genet. Epidemiol.* 2012; 36: 183–194.
40. Dai JY, Kooperberg C, Leblanc M, Prentice RL. Two-stage testing procedures with independent filtering for genome-wide gene-environment interaction. *Biometrika.* 2012; 99: 929–944.
41. Ghazarian AA, Simonds NI, Lai GY, Mechanic LE. Opportunities for Gene and Environment Research in Cancer: An Updated Review of NCI's Extramural Grant Portfolio. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2021; 30(3): 576-583.
42. Rotunno M, Barajas R, Clyne M, Hoover E, Simonds NI, Lam TK, et al. A systematic literature review of whole exome and genome sequencing population studies of genetic susceptibility to cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers.* 2021; 29(8): 1519-1534.