

## Kanser Genetiği

*Uzm.Ayfer PAZARBAŞI*  
*Prof.Dr.Mülkiye KASAP*

### 1.GİRİŞ

Normal gelişim ve hücre farklılaşması, genlerle düzenlenen ve yönetilen biyolojik bir süreçtir. Genetik değişim sonucu bu regülasyon bozulduğunda, son nokta malignan görünümün ortaya çıkmasıdır. Bu nedenle kanseri ve kansere neden olan mekanizmaları anlamak için öncelikle normal hücre döngüsü ve regülasyonunu gözden geçirmekte yarar vardır.

### 2.HÜCRE DÖNGÜSÜ ve BÜYÜMENİN REGÜLASYONU

Hücre siklusu regüle edilebilen bir evreden diğerine geçişler gösterir. Hücrenin fiziksel durumunu belirleyen substratları modifiye eden bir kinazın aktive veya inaktive edilmesi hücre siklusu evreleri arasında geçişi sağlar. Kontrol noktaları hücre içi ve dışı şartlar yerine getirilene kadar geçişleri geciktirebilir.

Hücre siklusundaki iki kontrol noktasından biri G1 de diğeri de G2 nin sonundadır. G1 esnasında alınan bir uyarı ile replikasyon döngüsüne girilir. İki mitotik bölünme arasındaki periyot somatik hücre döngüsü olarak tanımlanır. Bir mitozun bitip diğerinin başlamasına kadar geçen evreye interfaz, görünür mitozu tekabül eden bölünme periyoduna da M fazı denir. G1, RNA ve protein sentezinin olup DNA replikasyonunun olmadığı fazdır. DNA replikasyonunun başlaması G1 fazının bitip S fazına girildiğini gösterir. S fazının sonunda DNA miktarı 4n dir. G1 ve G2 fazları hücre döngüsünün DNA sentezinin olmadığı gap evrelerini oluşturur. RNA ve protein sentezi ise interfazın üç evresinde de (G1, S, G2) devam eder. Hücre döngüsünde evreden evreye geçişin kontrol edildiği geçiş noktaları vardır. Kontrol noktalarından biri G1 de (restriction point), diğeri de G2 nin sonundadır.

---

\*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, ADANA

MPF (maturation promoting factor) de denen M-faz kinaz farklı fonksiyonları olan 2 alt üiteden oluşmuştur: Hedef proteinlerin serin ve threonin rezidülerini fosforile eden katalitik alt ünite p34 ve kinazın uygun substratla aktivasyonu için gerekli olan regülatör alt ünite p45 tir. M-faz kinazın aktivasyonu p34 katalitik alt ünitenin modifikasyonunu gerektirir. M faz kinaz, H1 histonları ve nükleer laminleri, fosforile ederek golgi ve endoplazmik retikulum fragmentasyonu ve mikrotübül instabilitesi için diğer protein kinazları uyararak aktivite gösterir<sup>1,2</sup>.

Çeşitli tipte varyasyonları olan bu regülatör kinazların ortak özellikleri bir katalitik alt ünite ile bir regülatör (siklin) alt ünite içermeleridir. Siklinlerle kompleks oluşturan katalitik alt ünitelere siklin bağlı kinazlar (cdks=cyclin-dependent kinases) denir.

Siklin D'lerin sentezi hücrenin büyüme faktörü tarafından uyarılması ile aktive edilir. Siklin D'lerin cdk2, cdk4 ve cdk5 ile kompleks oluşturması ile hücre Go dan çıkıp siklusa girer ve G1/S restriksiyon noktasını aşar. Siklin D lerin ekstraselüler sinyallere cevabı diğer siklinlere benzemez. Yarı-ömrü kısadır, büyüme faktörünün yokluğunda seviyeleri, çabucak düşer. Siklin D tiplerinin (D1, D2, D3) hücre döngüsü inhibitörlerine hassasiyetlerinde farklılıklar vardır. Cdk2- siklinE kompleksi S fazına giriş için gereklidir. Cdk2-siklinA kompleksi G1/S fazı boyunca ve G2/M geçişinde gereklidir.

DNA replikasyon inhibitörleri hücre siklusunu bloke edebilir. Tümör süpressörler, fonksiyon kaybı durumunda tümör oluşumuna sebep olduğu belirlenmiş genlerdir. RB tümör süpressörünün ürünü cdk-siklinD kompleksinin substratıdır. Go daki bir hücrede RB, E2F transkripsiyon faktörüne bağlıdır. Bunun 2 etkisi vardır: Birincisi, E2F'i bağladığı için S fazı başlayamaz.

İkincisi; E2F-RB kompleksi, diğer hedef genlerin transkripsiyonunu baskılar. Restriksiyon noktasında RB'nın cdk4,6-siklin D kinaz tarafından fosforilasyonu E2F'in serbest bırakılmasına neden olur. Siklin D1 in aşırı ekspresyonu, RB inaktive ederek ve E2F'in serbest kalması DNA sentezini başlatmasına yol açarak S fazını başlatır. P16 (ink 4), cdk4 ve cdk6 ya

bağlanır fakat RB'nin yokluğunda tek başına hücre proliferasyonunu önleyemez. P21 (cip1/WAF 1), cdk 2,4,6'nın tüm komplekslerine bağlanabilen üniversal bir cdk inhibitörüdür. P21, Cdk-siklin dimerinin dışında DNA polimeraz S'nin alt ünitesi PCNA'yı da bağlayarak hücre proliferasyonunu inhibe eder. P27 (Kip 1)nin aşırı ekspresyonu S fazına girişi önler. p21 ve p27 cdk-siklin dimerlerinin CAK tarafından fosforilasyonunu, katalitik altünitenin substratı olarak bloke ederler<sup>1,2</sup>.

p16 ve TGFB gibi diğer cdk-siklin kinaz inhibitörleri (cki), RB ve siklin D1, 2 tümör süpressörleri her evrede bulunmuştur ve kontrolsüz hücre büyümesinin süpressörleridir.

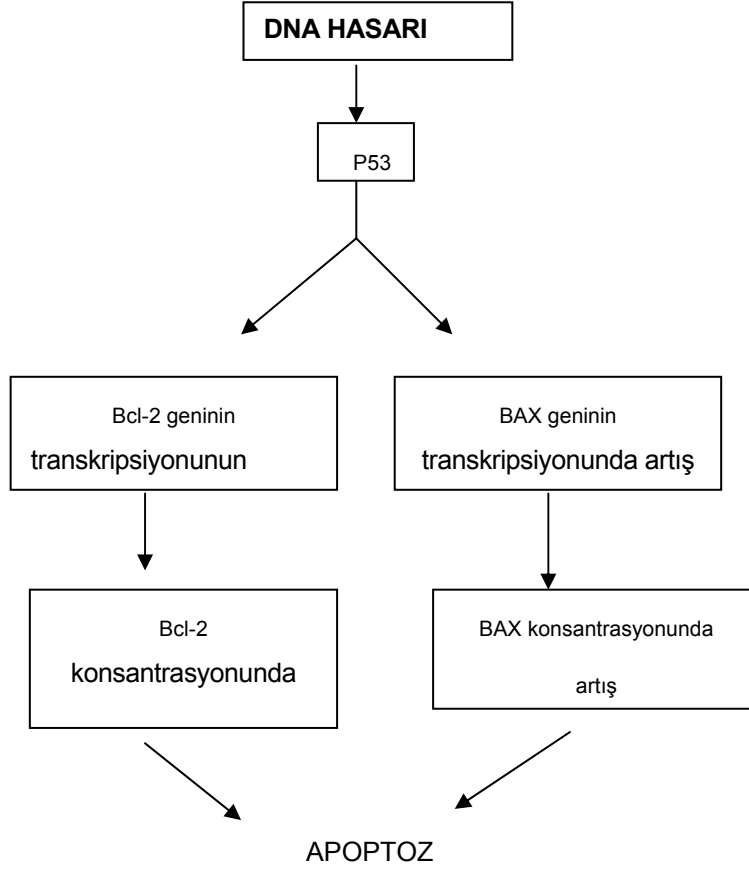
Üçüncü ve önemli bir kontrol noktası da metafazda kromozomların dizilmelerini düzenler. Metafazdan Anafaza geçiş siklin A'ları parçalayan böylece MPF'i inaktive eden Ubiquitin proteoliz sistemini aktive eder. Mitoza girerken ubiquitin degradasyon yolu MPF tarafından indüklendiğinden MPF, kendi inaktivasyonunu kendisi tetiklemiş olur<sup>1,2</sup>.

Apoptoz, istenmeyen hasarlı ve tamir edilemeyen hücrelerin ölümü için aktif bir program sağlar. Apoptoz bir çok uyarı ile tetiklenebilir. Bunlardan biri yaygın bir yol olan DNA hasarı ile uyarılmış p53'ün BAX sentezini aktive edip, bcl-2 sentezini baskılamasıdır (Şekil 1). Diğer bir yol ise proteaz apopain yoludur ve bcl-2 proteini tarafından inhibe edilir<sup>1,5,6</sup>.

### 3.ONKOGENLER VE KANSER

Tümörlerden oluşturulmuş hücre kültürlerinde normal dokulardan oluşturulmuş hücre kültürlerinden farklı özellikler gözlenir. Bu hücre kültürü için transforme olmuş tanımı kullanılır. Transforme bir hücre daha az kısıtlı şartlarda büyür, genellikle sert bir zemine tutunma ihtiyacı duymaz, bu nedenle yuvarlak şekilli görülür. Serum ihtiyaçları azalmıştır ve zeminde tek tabaka oluşturmak yerine fokus adı verilen kitlesel bir yapı gösterirler. Uygun deney hayvanlarına enjekte edildiklerinde tümörleri indüklerler. Böylece hücrelere transformasyon ve ölümsüzlük özelliği sağlayan zincirleme

değişiklikler hayvanlarda tümörlerin oluşturulmasına olanak tanır.



**Şekil 1.** Apoptozun inhibisyon ve aktivasyonu: Bcl-2 (B cell leukemia/lymphoma-2 protein), BAX (Bcl-2-associated X protein)

Bazı olaylar normal hücreleri transforme hücrelere dönüştürür ve tümör oluşumuna dahil olan süreçler için model oluşturur.

Kanser oluşumu için genellikle birçok genetik değişiklik gerekmektedir. Bazı nadir olgularda kansere eğilim mendel kalıtımı ile kalıtılır. Kanser

oluşumu için herne kadar ilave değişimler gerekli olsa da tek bir genetik değişiklik önemli ve gerekli bir bileşendir.

Karsinojen adı verilen birçok ajan hücrelerin transformasyon sıklığını artırır. Bazen bu karsinogenler tümör gelişiminde “başlatıcı” ve “teşvik edici” olmak üzere ikiye ayrılırlar. Bu da kanserde farklı evrelerin varlığına işaret etmektedir. Karsinojenler epigenetik değişikliklere veya (daha sık) direk ya da indirek olarak hücre genotipinin değişmesine neden olurlar<sup>1,2,6</sup>.

Mutasyonları durumunda transformasyona sebep olan iki gen sınıfı vardır: Onkogenler öncelikle virüslerin sahip olduğu ve hedef hücrelerde transformasyona sebep olan genler olarak tanımlanmıştır. Viral onkogenlerin normal hücrelerde fonksiyon yapan hücresel benzerleri mevcuttur. Proto-onkogen adı verilen bu hücresel genlerin mutasyonları veya anormal aktivasyonları tümör gelişimi ile ilişkilidir. Şimdiye kadar 100 onkogen tanımlanmıştır. Transmembran proteinlerden transkripsiyon faktörlerine değişebilen tipte aktiviteleri vardır. Bir proto-onkogenden fonksiyonunu ve ekspresyon seviyesini etkileyen mutasyonlarla bir onkogen oluşabilir<sup>1,2,3,7,8,9</sup>.

### **3.1.Hücresel ve viral onkogenler**

Spontan olarak oluşabilen transformasyonlara bazı kimyasal ajanlarla veya tümör virüsleri ile enfeksiyon sebep olabilir<sup>1,2,8</sup>.

DNA ve RNA virüslerini içeren birçok tümör virüsü sınıfları mevcuttur. Bir tümör virüsünün transforme edici aktivitesi viral genomda mevcut olan özel gen veya genlerden kaynaklanır.

Yaygın bir mekanizma, DNA tümör virüsleri ile transformasyonun temelini oluşturur. Viral litik döngünün erken evresinde aktif olan bazı genler onkogenik potansiyelden sorumludur. Transformasyon gerçekleştiğinde ilgili genler transforme olan hücrenin genomuna integre olarak anormal bir şekilde eksprese olur. Bu onkogenler transforme proteinleri (onkoproteinler) üretirler. Bu onkogenlerin hücresel benzerleri yoktur ve hücresel tümör süpressörleri inhibe ederek çalışırlar<sup>1,3</sup>.

Retroviral hücre döngüsü genetik materyali RNA ve DNA kalıpları aracılığı

ile çoğaltır. Retroviral enfeksiyon ile viral RNA tek iplikli DNA'ya revers transkribe edilir, daha sonra çift iplikli DNA ya dönüştürülür ve en son olarak genoma integre olarak enfektöz RNA lara transkribe edilir<sup>1,3,4</sup>.

Konakçı hücre bu viral genleri işleten bir makina gibi çalışır. Bu döngüde kanser genlerinin ortaya çıkışında iki olasılıktan söz edilmektedir: Birincisi viral DNA'nın entegrasyonu potansiyel olarak mutajeniktir ve hücrel genleri doğrudan hasara uğratabilir (insersiyonal mutagenesis). Hücrel genler viral genomdaki güçlü regülatör elementlerinin denetimine girerek aşırı ekspresyonları sonucu neoplastik çoğalma başlar. İkincisi, retroviral ve hücrel genomlar arasındaki rekombinasyon hücrel genleri viral genoma yerleştirebilir. Bu yeni düzenlenim içindeki hücrel genler onkogenik olabilir. Hücrel proto-onkogenlerden retroviral onkogenlerin oluşması "transdüksiyon" olarak tanımlanır<sup>3</sup>.

Transdükte bir virüsün kazandığı hücrel gen ya da genler, bu virüsün ve parental (ata) virüsün baz dizilimleri karşılaştırılarak belirlenebilir. Transdükte virüsün hücrel dizilere çok benzeyen yeni bir bölge içerdiği bu şekilde görülür. Hücrel diziler onkogenik değildir ve bunu ayırmak için "proto-onkogen" olarak belirtilir. Bir retrovirüs tarafından ele geçirilen bu hücrel genler, modifiye olarak "onkogen"e dönüşebilir (viral onkogenler kısaca "v" harfi ile, hücrel benzerleri ise "c" (cellular) harfi ile gösterilir, ör. Raus sarkoma virüsünün taşıdığı onkogen "v-src", hücrel genomdaki benzeri olan gen ise "c-src" olarak tanımlanır).

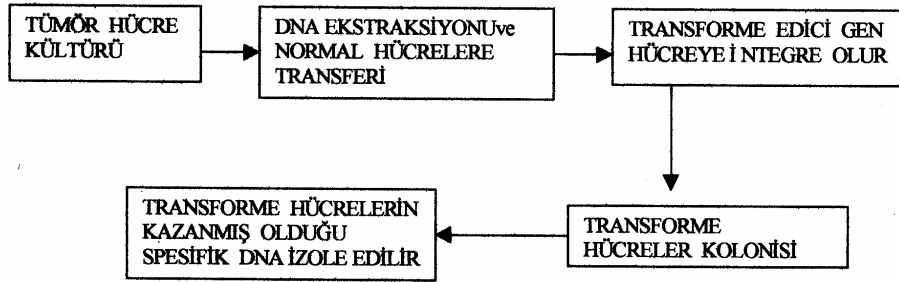
RNA tümör virüsleri, hücrel (c-onc) genlerin m-RNA transkriptinden kaynaklanan v-onc genler taşırlar. Bazı viral onkogenler hücrel proto-onkogenin (c-onc) tamamını içerirken, diğer bazıları bir veya iki ucu kesik halde içerirler. Çoğu retroviral ürünler füzyon proteinler olarak eksprese edilirler. Src bir istisnadır ve bağımsız olarak eksprese edilir<sup>1</sup>.

Bazı v-onkogenler, c-onkogenlerden kalitatif olarak farklıdır. c-onkogenler yüksek seviyelerde bile aktif değilken v-onc'ler düşük protein seviyelerinde bile onkogeniktir.

v-onc., kendisine tekabül eden c-onc'e ne derece benzemektedir? Bazı

durumlarda tek değişiklik nokta mutasyonu düzeyindedir. Yani nokta mutasyonları ile proto-onkogenler etkin bir şekilde onkogenlere dönüşebilirler<sup>1</sup>.

Deney hayvanlarındaki tümör hücre hatlarından elde edilen DNA ile transfekte edilen normal hücrelerde direk transformasyon deneyleri kullanılarak bazı onkogenler belirlenebilir<sup>1,4</sup> (Şekil 2).



**Şekil 2.** Apoptozun inhibisyon ve aktivasyonu: Bcl-2 (B cell leukemia/lymphoma-2 protein), BAX (Bcl-2-associated X protein)

### 3.2. Onkogen aktivasyonunun mekanizmaları

Nokta mutasyonu, insersiyon, translokasyon veya gen amplifikasyonu proto-onkogenleri aktive edebilir<sup>1,2,3,7,8</sup>.

Ras ve src de onkogenik proteinlerin üretilmesinde nokta mutasyonlarının rolü gösterilmiştir. Bu güne kadar üç insan ras onkogeni karakterize edilmiştir. Ras gen grubunun üç üyesi N-ras, H-ras ve K-ras, p21<sup>ras</sup> olarak bilinir ve 21 Kd luk bir proteini kodlar. Onkogenlerin hücre benzerleriyle yapılan baz dizilim karşılaştırmaları onkogen aktivasyonunda bazı duyarlı bölgelerin (hotspots) bulunduğunu göstermiştir. Örneğin birincisi eksonun 12 ya da 13'ncü tripletleri ve ikinci eksonun 59 ve 61. tripleti gibi. Bu tripletlerde oluşan nokta mutasyonları genin ürünü olan p21<sup>ras</sup> proteininde bir tek aminoasit değişikliğine neden olmaktadır. Bu aminoasit yer değişikliği ile ya normal proteinlerde bulunmayan yeni bir etkiyi aktive ederek ya da normal ras

fonksiyonunda bir defekt oluşturarak ras onkogen aktivasyonuna neden olmaktadır<sup>3</sup>.

Proto-onkogen aktivasyon mekanizmalarının bir kısmı sonuçta onkogen ürününün fazla miktarda sentezlenmesi temeline dayanır. Böyle bir onko-proteinin aşırı sentezlenmesi aktif bir onkogenin bir retrovirus tarafından ele geçirilmesi ya da retrovirüsün normal bir proto-onkogenin yanına sokularak transkripsiyonel aktivitenin artması sonucu oluşabilmektedir<sup>3</sup>.

Gen amplifikasyonu, spesifik bir kromozom bölgesinin defalarca replike edilmesi ile (DNA amplifikasyonu) onkogenik proteinin artışına neden olabilen bir mekanizmadır. Kısaca, orijinal bir gen bölgesinin birden fazla kopya içerecek şekilde duplike olması ve çoğalmasındır. Basit ökaryotik canlıların gelişimi içinde programlanmış önemli bir olay olan gen amplifikasyonu memelilerde program dışı bir düzensizliktir<sup>1</sup>.

Replike olan DNA, ilmi yapılar şeklinde düşünülebilir<sup>3</sup>. Bunlar genellikle mikroskopta iki karyotipik anormallik-çift nokta kromozom (DMs=Double minutes) ve homojen boyanmış bölgeler (HSRs=Homogeneous staining regions)- olarak görülebilir. Çift nokta kromozom, 1Mb büyüklüğünde, bir çift sirküler DNA fragmanıdır. Sentromersiz olduklarından yavru hücrelere dağılımı rastgeledir. İnsan tümörlerinde, amplifikasyon olgularının %95'i DMs, geriye kalanı ise HSRs dir<sup>5</sup>. Değişik tümörlerde amplifiye olan onkogenlere örnek olarak c-myc, c-abl, c-erbB, c-K-ras ve mdm2 yi verebiliriz.

Translokasyonlar insan hematolojik malignansilerinin ortak bir özelliğidir. Bu mekanizma kromozom translokasyonunun, kromozomun kırılma noktasının yakında bulunan bir hücrel onkogeni aktive etmesi durumunda çalışmaktadır ve proto-onkogenlerin ekspresyonunun ya da biyokimyasal fonksiyonunun etkilenmesine neden olmaktadır. Ekspresyon değişimine en iyi örnek, kusurlu B lenfositlerinden oluşan ve myc proto-onkogenini taşıyan 8 nolu kromozomun uzun kol distal ucu ile 14 nolu kromozom arasındaki resiprokal translokasyondur (Burkitt lenfoması). İnsersiyon ya da translokasyon ile c-myc geninin aktivasyonu ve tümörjenik fenotip arasındaki bağlantı, c-myc proteininin aşırı miktarda sentezlenmesi ile onkogenik etki



gösterebileceğini akla getirmektedir. Bu genin onkogenik potansiyeli, B-lenfositte özgü bir enhancer dizilimine bağlı normal bir c-myc geni taşıyan transgenik fareler oluşturularak doğrudan gösterilmiştir. Transformasyon mekanizması ile ilgili genel görüş, transloke olmuş c-myc geninin protein kodlayan bölgesinin bozulmadan kaldığı fakat regülasyonunun değiştiği şeklindedir<sup>1</sup>.

Translokasyonlara dayanan ikinci bir genetik hasar örneği, kronik miyelositik lösemili (CML) hastaların %96'sında görülen "Philadelphia kromozomu"dur. Bu hastaların malignant hücreleri 9 ve 22. Kromozomlar arasında t(9;22) resiprokal bir translokasyon taşırlar. 9. kromozomda bulunan c-abl proto-onkogeni, 22. Kromozomun kırılma bölgesinde bulunan bcr (phl.) geni ile birleşerek bcr/abl hibrit genini oluşturur. V-abl geninin protein ürününe benzeyen tirozin kinaz aktivitesi gösteren phl/abl füzyon proteininin onkogenik özelliği, bir olasılıkla c-abl proto-onkogeninin N-terminal dizilerinin phl (bcr) ile değişimi sonucu c-abl proteininin substrat özgüllüğünün değişmesinden kaynaklanmaktadır.

### 3.3.Hücresele Onkoproteinler

Hücresele onkoproteinler, değişik tipteki genlerden kaynaklanabilirler. Bu gen ürünlerinin ortak özelliği büyümenin düzenlendiği yollara dahil olmaları ve malignanside onkoprotein regülasyonunun azalması veya aktivitesinin artmasıdır<sup>1</sup>.

Viral onkogenlerde değişmiş versiyonu ile temsil edilen büyüme faktörü reseptörleri plazma membranında lokalizedir. Hücresele reseptörler genellikle protein tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Onkogenik versiyonları, konstitutif (liganttan bağımsız, yapısal değişim sonucu, ) aktivite veya değişmiş regülasyona sahiptir. Aynı şekilde polipeptid büyüme faktörü genindeki mutasyon da onkoprotein üretimine sebep olur, çünkü reseptörünü uygun olmayan bir şekilde aktive edecektir.

Bazı onkoproteinler, hedefleri bilinmeyen sitoplazmik tirozin kinazlardır. Aktivasyonları muhtemelen tirozin kinaz reseptörlerin otfosforilasyonuna

yanıt olarak gerçekleşmektedir. Src'nin SH2 domaini PDGF reseptörünün oto fosforilasyonu ile oluşturulan fosfopeptid dizisini tanır. PDGF reseptörü, Src'nin SH2 domainine bağlanır. Bu da src'nin kinaz aktivitesini aktive eden konformasyonel değişikliğe sebep olur. V-src, repressif c-terminalini kaybetmiştir ve böylece konstitüf olarak aktiftir.

Hücre membranından sinyallerin iletimine dahil olan G proteinlerinin  $\alpha$  alt ünitelerine benzeyen ras proteinleri GTP'ye bağlanır. Onkogenik varyantlarının ise GTP az aktivitesi azalmıştır ve böylece konstitüf (yapısal) olarak aktiftir. Ras'ın aktivasyonu, EGF reseptörü gibi bir tirozin kinaz reseptörünün aktivasyonu ile başlatılan sinyal iletim yolunun zorunlu bir aşamasıdır. Bir serin/treonin kinaz olan ERK-MAP kinaz aşamasından sonra fos gibi transkripsiyon faktörlerinin nüklear fosforilasyonu ile iletim zinciri son bulur.

AP1 transkripsiyon faktörünün elemanları olan Jun ve fos'u içeren nüklear onkoproteinler, direk olarak gen ekspresyonunun regülasyonuna dahil olabilmektedirler. V-ErbA, diğer bir transkripsiyon faktörünü oluşturan tiroid hormon reseptöründen türemiştir ve bir dominant negatif mutant, hücrel faktörü fonksiyonundan alıkoyar. V-Rel, yaygın bir faktör olan NF-kB ye benzemektedir fakat onkogenik aktivitesi bilinmemektedir<sup>2</sup>.

### 3.4. Tümör Süpressör Genler

Tümör süpresör genler, normal olarak hücre bölünmesini baskılayan bir grup genlerdir. Her iki allelde normal işlevin kaybı, kontrolsüz hücre bölünmesine ve tümör büyümesine neden olur. Normal allelin varlığı tümör gelişimini baskılar. Bir etki oluşması için işlev kaybı her iki alleli de etkilemelidir (yani tümör süpressör genlerin mutasyonları, hücrel düzeyde resesiftir). Bunun için iki hatta bazen daha fazla mutasyonel olay gerekir. Şimdiye kadar 10 civarında tümör süpressör gen tanımlanmıştır<sup>1,2,3,5,9</sup>.

Tek alleldeki değişikliğin normal işlevi değiştirdiği hücrel onkogenlerin aksine, tümör gelişimi öncesinde bir tümör süpresör genin her iki alleli de işlev kaybetmelidir. Birinci olay genellikle, baz değişikliği veya delesyon gibi bir mutasyondur. Diğer alleli etkileyen ikinci olay da bir mutasyon olabilir, fakat

hücre bölünmesi (mitozda nondisjunction) veya başka mekanizmalarla kromozom kaybı (örn; gen değişimine neden olan mitotik rekombinasyon) sonucu işlev kaybı daha sıklıkla görülür.

İlgili tümör supresör gen bölgesindeki DNA markerleri yönünden heterozigot bireylerin yaklaşık yarısında, bir allelin kaybı southern blot analizi ile gösterilebilir. Normal somatik hücrelerin aksine, tümör hücreleri, sadece bir allel içerir (heterozigot kaybı, LOH). Diğer allel, büyük olasılıkla bir mutasyonla değişmiştir. LOH'un gösterilmesi ile mutant allel belirlenebilir. Bir tümör supresör genin varlığının göstergesi olarak LOH tanıda yararlıdır.

Supresör gendeki ilk mutasyon ya zigotta var olabilir(germinal mutasyon; yani, etkilenmiş ebeveyninden geçen yada yeni bir mutasyona bağlı germ hücresi mutasyonu) ya da ilgili dokudaki tek bir hücrede oluşabilir(somatik mutasyon). Bir alleldeki işlev kaybı hücreyi tümör gelişimine yatkınlaştırır.

Germinal mutasyon sonucu tüm hücreler etkilenir. Tümör, ikinci allelin işlev kaybından sonra ortaya çıkar. Tek bir hücrede somatik mutasyon oluştuğunda, ikinci allelin işlev kaybı aynı hücreyi nadiren etkiler. Fakat germ hücre mutasyonunda, tüm hücreler ilk mutasyonu taşıdığından, yani yatkınlaştığından ikinci allelde işlev kaybı daha sıktır. Somatik mutasyonda tümör sporadik olarak ortaya çıkar(kalıtsal değil) ve tek bir hücreden tek odakta gelişir. Germ hücre mutasyonu sonucu oluşan kalıtsal formda, farklı hücrelerden birkaç tümör ortaya çıkabilir(çok odaklı tümör). Kalıtsal formda, tümöre yatkınlık, otozomal dominant kalıtım gösterir.

Tümörlerin birçok tipi, bir tümör supresör geninin her iki allelinde işlev kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu hastaların yaklaşık yarısında tümör hücrelerinde LOH gösterilebilir.

Tümör süpresörler, hücre proliferasyonunda artışa neden olan fonksiyon kaybı mutasyonları ile tanımlanmışlardır. RB geninin her iki kopyası delesyona uğramış ise veya inaktive edilmişse retinoblastomanın gelişmesine sebep olur.

P53 genindeki mutasyonlar, insanlarda, farklı maling tümör hücrelerinde

en sık görülen genetik değişikliklerdendir. P53 geni kromozom 17'nin kısa kolu üzerinde bulunur ve 53000 daltonluk bir çekirdek proteinini kodlar. P53 proteini bir transkripsiyon faktörüdür ve hücre döngüsünün önemli bir düzenleyicisidir. Mutasyonla ya da DNA tümör virüsünün onkogen proteini tarafından inaktive edildiğinde, hücre döngüsü düzeni bozulur ve tümör gelişebilir<sup>1,7,10</sup>.

P53 geninde 393 triplet bulunur. Gen ürününün N ucunda transkripsiyonu aktive edici (ACT) özellikte bir bölge yer alır. Mutant p53'ün HSP bölgesi (13-29. tripletlerce kodlanır) ısı şoku (heat shock) proteinlerine bağlanabilir. 315. konumdaki serin, hücre döngüsü düzenlenmesinde görevli bir gen olan CDC2 geninin ürünü tarafından fosforile edilebilir. P53 genindeki mutasyonlar dört bölgede yoğunlaşır (sıcak noktalar): 129-146, 171-179, 234-260 ve 270-287 tripletlerde. Bu sıcak noktalar işlevsel önemlerini belirtecek şekilde evrimsel olarak korunmuşlardır. P53 geninin mutasyonuna bağlı ailesel Li-Fraumeni sendromu etkilenen bireylerde bir veya birkaç tümörün geliştiği, otozomal dominant kalımlı bir hastalıktır.

Zarar görmüş hücrelerde p53, büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Hücrede DNA hasarı, artmış p53 ekspresyonuna ve hücre döngüsünün G1'de durdurulmasına yol açar. Eğer DNA tamiri başarılı olursa hücre döngüsüne devam eder. Eğer tamir başarısızsa hücre ölür (apoptoz). P53 proteini mutant olan hasarlı hücreler, G1'de durmaz. Onarım için yeterli zaman yoktur ve bir sonraki S fazında hata iki katına çıkar.

### **Kaynaklar**

1. Lewin B. Genes, 1997, 1089.
2. Cooper GM. The Cell, A Molecular Approach, 1997, 521.
3. Ekmekçi A, Erbaş D. Kanserin Moleküler Mekanizması, 1991, 44, Ankara.
4. Sultuybek G, Ulutin T ve Sayhan N. Rekombinant DNA Teknolojisi ve Tıpta Kullanımı, 1995, İstanbul.
5. Pasternak JJ. An introduction to Human Molecular Genetics, 1999, 365.
6. Bates S and Vousden KH. Mechanisms of p53-mediated apoptosis. Cellular and Molecular Life Sciences, 1999; 55: 28.

7. Weaver RF, Hedrick PhW. Genetics,1997, 482-502. Third Ed.
8. Passarge E. Genetik atlası, Çev.: Lüleci G, Sakızlı, M ve Alper Ö, 2000, 260.
9. Mange EJ & Mange AP. Basic Human Genetics, 1999, 365. Second Ed.
10. Oren M and Rotter V. Introduction: p53 - the first twenty years. Cellular and Molecular Life Sciences, 1999; 55: 9.

**Yazışma Adresi:**

Uzm.Ayfer PAZARBAŞI  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı  
Balcalı/ADANA  
e-mail:payfer@.edu.tr