



## Derleme | Review

# BAŞ BOYUN KANSERLERİNDE ONKOGENLER VE TÜMÖR BASKILAYICI GENLER

## ONCOGENES AND TUMOR SUPPRESSOR GENES IN HEAD AND NECK CANCERS

Gunel Bayramova<sup>1,2</sup>, Baris Ertugrul<sup>1</sup>, Goksu Kasarci Kavsara<sup>1,2</sup>, Elif Sinem Bireller<sup>3</sup>, Bedia Cakmakoglu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Istanbul University, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine, Department of Molecular Medicine, Istanbul, Türkiye. <sup>2</sup>Istanbul University, Graduate School of Health Sciences, Istanbul, Türkiye. <sup>3</sup>Acibadem Mehmet Ali Aydınlar University, Faculty of Pharmacy, Department of Biochemistry, Istanbul, Türkiye.



### ÖZ

Baş ve boyun kanserleri (BBK), ağız boşluğu, farenks, gırtlak, burun boşluğu ve tükürük bezleri gibi baş ve boyun çevresindeki anatomik bölgelerden kaynaklanan çeşitli malignite gruplarını kapsar. Bu kanserlerin gelişimi ve ilerleyişi, özellikle tümör baskılayıcı genler ve onkogenleri içeren genetik ve/veya epigenetik değişikliklerle karmaşık bir şekilde bağlantılıdır. Tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsü regülasyonu, genomik stabilitenin korunması ve tümör oluşumunun önlenmesi gibi mekanizmalarda kritik rol oynarlar. Bu genlerin inaktivasyonu kontrolsüz hücre çoğalması ve kanser gelişimi ile sonuçlanabilmektedir. Öte yandan, onkogenler ise hücre büyümesini ve bölünmesini destekleyen ve proto-onkogen olarak adlandırılan normal genlerin mutasyona uğramış veya aşırı eksprese edilmiş versiyonlarıdır. BBK'nde onkogenlerin aktivasyonu, malign dönüşümü ve tümör büyümesini uyarır. Bu genlerin rollerinin anlaşılması, BBK de dahil olmak üzere tüm kanser türlerinde altta yatan moleküler mekanizmaların aydınlatılması ve kişiye özel tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde bu mekanizmaların hedeflenerek daha spesifik bir tedavi uygulanması açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Baş boyun kanserleri, tümör baskılayıcı genler, onkogenler

### ABSTRACT

Head and neck cancers (HNC) include various groups of malignancies originating from anatomical regions around the head and neck, such as the oral cavity, pharynx, larynx, nasal cavity and salivary glands. The development and progression of these cancers are intricately linked to genetic and/or epigenetic changes, especially those involving tumor suppressor genes and oncogenes. Tumor suppressor genes play critical roles in mechanisms such as cell cycle regulation, maintenance of genomic stability and prevention of tumorigenesis. Inactivation of these genes can result in uncontrolled cell proliferation and cancer development. Oncogenes, on the other hand, are mutated or overexpressed versions of normal genes called proto-oncogenes that support cell growth and division. Activation of oncogenes in HNC stimulates malignant transformation and tumor growth. Understanding the roles of these genes is important for elucidating the underlying molecular mechanisms in all types of cancer, including HNC, and also for the development of personalized targeting-based treatment strategies.

**Keywords:** Head and neck cancer, tumor suppressor genes, oncogenes

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Bedia Çakmakoglu; İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 4142000-33305 e-posta/e-mail: bedia@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 24.06.2024

Kabul/Accepted: 02.10.2024

Online Yayın/Published Online: 27.10.2024



## Giriş

Baş boyun kanserleri, en yaygın yedinci kanser türü olup küreselleşme süreciyle birlikte risk faktörlerine daha fazla maruz kalınması hastalığın insidansını giderek arttırmaktadır.<sup>1</sup> Amerikan Kanser Derneğinin verilerine göre 2023 yılı için 54.540 oral kavite ve farengal kanser vakası ön görülmektedir.<sup>2</sup> Kulak, burun, paranazal sinüsler, nazofarenks, majör ve minör tükürük bezleri, oral kavite, orofarenks, larenks, hipofarenks, tiroid ve paratiroid bezi gibi baş ve boyun çevresindeki farklı anatomik bölgelerdeki malign neoplazmlar baş boyun kanserlerinin alt türlerini oluşturmaktadır.

Gelişiminde biyolojik ve biyolojik olmayan faktörlerin rol oynadığı bilinen baş boyun kanserleri için bireyin yaşam tarzı ve alışkanlıkları doğrultusunda karsinojenlere maruz kalması en temel risk etmenleri arasında yer almaktadır.<sup>3,4</sup> Özellikle çeşitli formlarda tütün ürünlerinin tüketimi bu kanser türü için başlıca risk etmeni olarak bildirilmiş ve dünya çapında tüm oral kanserlerin %20-30'u tütün ürünleri kullanımıyla ilişkilendirilmiştir.<sup>5</sup> Bunun yanı sıra fazla miktarda ve sürekli olarak alkol tüketimi, sağlıksız ve dengesiz beslenme, radyasyon veya bazı meslek grupları için formaldehit gibi zararlı kimyasallara sürekli maruz kalınması, genetik yatkınlık, çeşitli viral enfeksiyonlar gibi risk faktörleri ve yaşanan coğrafi bölgenin kültürüne bağlı olarak değişen yaşam koşulları oral kanser oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerdir.<sup>6</sup> Literatür incelendiğinde, özellikle insan papilloma virüsü (HPV) ve herpes simpleks virüsü (HSV) enfeksiyonlarının oral kavite, nazofarenks ve larenks kanserlerinin gelişiminde mutajen olarak önemli rol oynadıkları görülmektedir.<sup>7</sup> Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu enfeksiyonların yalnızca kanser gelişiminde değil baş boyun kanserlerinin prognozunda ve uygulanan tedavinin etkinliğinde de önemli fark oluşturduğunu ortaya koymaktadır.<sup>8,9</sup> Moleküler mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamasına rağmen, HPV-pozitif baş boyun kanseri hastalarında tümör mikroçevresinin T hücre aktivasyonu, immun infiltrasyon ve immunregülasyon açısından daha aktif olduğu gösterilmiş olup, HPV-negatif baş boyun kanseri hastalarına göre daha iyi prognoz ve hayatta kalım oranları sergiledikleri vurgulanmıştır.<sup>10</sup>

Kanser hücrelerinin benzersiz doğası ve hastalığın seyrinden tedavi yanıtına kadar tüm sürecin her bireyde farklı ilerleyebilme potansiyeli bu alana yönelik araştırmaların devamlılığını gerektirmektedir. Kanser gelişimi ve ilerleyişinde genetik ve epigenetik birçok değişikliklerle birlikte, literatürde baş boyun kanserleri ile ilişkili onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin bütüncül bir perspektifte değerlendirildiği bir çalışma bulunmaması bu alanda bir boşluk oluşturmaktadır. Bu noktadan yola çıkılarak, bu yazı kapsamında baş boyun kanserleri ile ilişkili olduğu bilinen onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerin kanser gelişimindeki rollerine odaklanılması amaçlanmıştır.

### Baş Boyun Kanserlerinde Karsinogenez

Karsinogenez normal hücrelerin maligniteye doğru ilerlediği çok basamaklı bir süreci kapsamaktadır. Bu süreçte meydana gelen hücresel ve genetik değişimlerin

hem her kanser türünde hem de her bireyde farklı bir işleyişte gelişmesi bu sürecin karmaşık doğasına hizmet etmektedir. Genetik ve epigenetik anormallikler ve bunların birbirleriyle etkileşimi tüm kanser türlerinde önem taşımaktadır. Karsinogenez sürecinde rol oynayan mekanizmalar tam olarak bilinmemesine rağmen hem onkogen aktivasyonunun hem de tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunun tümör gelişiminde kritik rol oynadığı bilinmektedir.

Onkogenler gen amplifikasyonu, translokasyon, nokta mutasyonları gibi genetik değişikliklerin veya metilasyon yoluyla susturulmuş haldeki genlerin metilasyon profillerinin değişmesi gibi birtakım epigenetik farklılaşmaların bir sonucu olarak anormal hücre çoğalmasını uyarmakta ve bu şekilde karsinogenez sürecini desteklemektedirler.<sup>11</sup> Diğer yandan tümör baskılayıcı genler ise mutasyon, allel kaybı, delesyon gibi genetik veya metilasyon, asetilasyon gibi epigenetik değişiklikler sonucunda hücre döngüsü ve çoğalması üzerindeki işlevlerini kaybederek karsinogenez sürecine katkıda bulunmaktadırlar.<sup>12</sup> Onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki bu değişiklikler bilimsel literatürde, sırasıyla, fonksiyon kazanımı (gain of function) ve fonksiyon kaybı (loss of function) olarak tanımlanmaktadır.

### Onkogenler ve baş boyun kanserleri ile ilişkileri

Proto-onkogenler, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi normal hücresel olayları düzenleyen proteinleri kodlayan genlerdir. Onkogenler, proto-onkogen adı verilen normal hücresel genlerin mutasyona uğramış ve bunun sonucu olarak etkinleşmiş formlarıdır. Onkogenler, genellikle fonksiyon kazandıran mutasyon özelliğine sahip olup hücre farklılaşmasını uyarma, anjiogenezi teşvik etme ve apoptozu engelleme gibi mekanizmalarla malign forma dönüşümü tetiklemektedirler.<sup>11</sup> Onkogenler, hücrese seviyede baskın bir etkiye sahip olup etkin hale geldiklerinde veya ifadeleri arttığında, tek bir mutant alleli nedeniyle bir hücreyi benign fenotipten malign fenotipe dönüştürebilmektedir. Onkogenler tarafından kodlanan proteinler, fonksiyon kazandıran mutasyonlar ya da genin bir allelinin artmış veya aşırı ifadesi ile kanser oluşumuna neden olmaktadır. Baş-boyun kanser gelişimi ile ilişkili ve en sık çalışılmış olan onkogenler *siklin D1*, *Ras*, *EGFR*, *STAT3* genleri ve bunlarla ilişkili moleküler yolaklardır.<sup>13</sup> Onkogenler, ürünü oldukları proto-onkogenlerin fonksiyonel ve biyokimyasal özellikleri temel alınarak ilişkili oldukları hücrese yolaklara göre 5 ana sınıfta kategorize edilmektedir (Tablo 1).<sup>11,14</sup>

Büyüme faktörleri, hücre dışından salgılanarak, belirli bir büyüme faktörüne yanıt vermek üzere özelleşmiş reseptöre sahip olan hedef hücrelerin çoğalmasını uyaran polipeptitlerdir.<sup>11</sup> Platelet-kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor, PDGF), epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor, EGF) ve fibroblast büyüme faktörü (fibroblast growth factor, FGF) farklı hücrelerin uyarılmasında etki gösteren ve moleküler aktiviteleri iyi karakterize edilmiş başlıca büyüme faktörleridir. Bu faktörler ve retroviral onkogenler arasındaki ilişkiye dair ilk çalışmalar bir maymun fibrosarkomundan izole edilen ve bir retrovirüs olan

simian sarkom virüsünün 'sis' onkogeninin incelenmesiyle ortaya koyulmuştur.<sup>15,16</sup>

**Tablo 1.** Onkogenlerin dahil oldukları hücresel yollara göre sınıflandırılmaları.<sup>14</sup>

Sinyal Yolağı	Örnekler
Büyüme faktörleri	<i>PDGF, EGF, Wnt ailesi, sis, int-2</i>
Büyüme faktörü reseptörleri	<i>EGFR, VEGFR, erbB-2</i>
Sinyal iletimi	<i>H-ras, K-ras, N-ras, siklin D1</i>
Transkripsiyon faktörleri	<i>erbA, c-myc, N-myc, myb</i>
Programlanmış hücre ölümü regülasyonu	<i>Bcl-2, siklin D1</i>

Bu çalışma kapsamında dizi analizi ile sis onkogeninin PDGF'nin beta zincirini kodladığı gösterilmiştir. Bu bulgular aynı zamanda büyüme faktörlerindeki ifade artışının kendi reseptörleri üzerinde otokrin aktivasyon sağlayarak kontrolsüz çoğalmayı teşvik edebileceklerinin de ilk göstergesi olmuştur.<sup>16</sup> Baş boyun kanseri hastalarında ekspresyonel ve fonksiyonel değişiklikleri sıklıkla gözlenen büyüme faktörü reseptörlerinden biri EGFR'dır.<sup>17</sup> Kromozom 7p12'de lokalize olan EGFR, tirozin kinaz proteinlerinin ErbB alt ailesine ait bir reseptör tirozin kinaz (RTK)'dir. RTK'lar, üç ana bölgeden oluşan karakteristik bir protein yapısına sahiptir: (1) hücre dışı ligand bağlama bölge, (2) transmembran bölge ve (3) hücre içi tirozin kinaz aktivitesi gösteren katalitik alan şeklindedir.<sup>11</sup> RTK'ların katalitik aktiviteleri; genellikle dışarıdan gelen bir sinyal neticesinde uyarılmanın ardından hücre içi kompartımanda, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK)'lar, PI3K/AKT veya STAT gibi çeşitli proteinlerden oluşan hücre içi yolların aktivasyonu sürdürülür. Bu hücre yolakları ise spesifik RTK'ya bağlı olarak farklı şekillerde etkinleştirilir ve genellikle hücrenin hem apoptotik uyarılardan kaçmasına hem de kontrolsüz çoğalmasına aracılık ederler.<sup>17</sup> Yapılan bazı çalışmalar EGFR geninin baş boyun kanserleri de dahil olmak üzere epitel kökenli kanserlerin birçoğunda sağlıklı hücrelere oranla daha fazla ifade edildiğini göstermektedir.<sup>18</sup> EGFR genindeki aşırı anlatımın, baş boyun kanseri türleri içinde en çok larenks kanserinde olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, gen ifadesindeki bu artışın radyoterapiye dirençte rol oynayabileceği, lenf nodu metastazı ve tümörün tekrarlama riski, kötü prognoz ve sağ kalımda azalma ile ilişkili olabileceğinin de altı çizilmiştir.<sup>19,20</sup> EGF/EGFR aktivasyonu neticesinde uyarılan STAT tirozin kinaz sistemi de bu alanda en çok araştırılan konularındandır. Etkinleşmiş EGFR, STAT proteinlerini karışık bir mekanizma ile aktive etmekte ve sürekli aktive olan STAT proteinleri hücre farklılaşmasını tetiklemektedir.<sup>21</sup> Baş boyun kanseri hastalarında STAT3'ün aşırı ifade edildiği gösterilmiş ve buna bağlı olarak DNA'ya bağlanmasının da belirgin ölçüde arttığı not edilmiştir.<sup>21</sup> Hücre döngüsü kontrolünde aktif çalışan siklin proteinleri de karsinogenez sürecinin başlatılmasında ve ilerletilmesinde kritik etkiye sahip olan proteinlerdir. *CCND1* geni insanda kromozom 11q13'te lokalize olup siklin D1 proteinini kodlamaktadır. Siklin D1, Rb'yi fosforilleyerek hücre döngüsünün ilerletilmesini

sağlamaktadır. Yapılan araştırmalarda, baş boyun kanseri hastalarında, *siklin D1* gen ifadesinin aşırı arttığı bildirilmiştir.<sup>13</sup> Larenks kanserinde hücre döngüsü düzenlenmesindeki sık rastlanan anormalliklerden biri de Rb yolağının en önemli üyesi olan *CCND1*'in gen ifadesindeki olağandışı artıştır.<sup>22</sup> Bazı baş boyun kanserlerinde *CCND1* ifadesindeki aşırı artışın bu kromozomal bölgedeki amplifikasyon sonucunda oluştuğu görülmüştür.<sup>11</sup>

Bunların dışında, kanserlerin çoğunda başlatıcı etken olarak sıklıkla rastlanan bir diğer grup *Ras* gen ailesi tarafından kodlanan *H-ras*, *K-ras* ve *N-ras* onkogenleridir. Bu gen ailesinin, nokta mutasyonları sonucu proto-onkogenlerin etkinleşmesi ile kanser oluşumunda rol oynadığı bilinmektedir. Bu proto-onkogenlerin kodladığı proteinler, büyüme faktörlerine sinyal ileterek hücre büyümesinin uyarılmasını sağlar. Yapılan çalışmalar, *Ras* gen ailesindeki mutasyonların baş boyun kanserlerinin gelişiminde etkili olduğunu ve bu etkinin de çoğunlukla *K-ras* ve *H-ras* ile ilişkili olduğunu, *N-ras*'ın etkisinin daha az olduğunu göstermiştir.<sup>23,24</sup>

#### **Tümör baskılayıcı genler ve baş boyun kanserleri ile ilişkileri**

Tümör baskılayıcı genler, hücre döngüsünün ve kontrollü hücre çoğalmasının negatif regülatörleri olarak bilinmekte olup hücre proliferasyonunun baskılanması ve tümör gelişiminin inhibisyonu üzerinden aktivite gösterirler.<sup>12</sup> Çoğu tümörde bu genler baskılanarak veya etkisiz hale getirilerek tümör hücrelerinin anormal çoğalmasına katkıda bulunan bir süreç uyarılmaktadır. Bu genler tarafından kodlanan proteinlerde herhangi bir işlev kaybı kontrolsüz hücre çoğalmasına ve programlı hücre ölümünün (apoptoz) hatalı şekilde sürdürülmesine neden olmaktadır. Bir tümör baskılayıcı genin her iki allelinin de işlevini kaybetmesine neden olan bir mutasyon meydana gelmesi durumunda ise ilgili protein etkinliğini tamamen kaybederek karsinogenez sürecinin başlamasına yol açabilmektedir. Baş boyun kanserleri ile ilişkilendirilen ve en sık çalışılmış olan tümör baskılayıcı genler; *TP53*, *retinoblastoma (Rb)*, *p16*, *p21*, *p27*, *PTEN* ve *APC* genleridir (Tablo 2).<sup>12</sup>

Baş boyun kanserlerinde, p53 ve Rb proteinlerinin kontrol ettikleri yolaktaki fonksiyon bozuklukları en fazla görülen genetik faktörlerdendir. p53 yolağının görevi, hücre siklusunun düzenlenmesi, hücre stresine apoptoz yoluyla yanıt verilmesi ve hücre büyümesinin kontrollü bir şekilde gerçekleşmesini sağlamaktır.

*TP53* geni, 53kDa ağırlığında, 17. kromozomun (17p13.1) kısa kolunda yer almakta ve hücre döngüsünün durdurulması, hücre yaşlanma, DNA onarımı ve apoptoz süreçlerinde rol oynayan proteinlerin ekspresyonlarını ve bu yollardaki aktivitelerini kontrol eden ve bir transkripsiyon faktörü olan p53 proteinini kodlamaktadır.<sup>25</sup> Radyasyon veya kimyasal maddeler gibi mutajenik ajanların etkisiyle DNA'da bir hasar meydana gelmesi durumunda, p53 proteini stabil hale gelerek hücre çekirdeğinde birikmeye başlar. Biriken normal yapıdaki p53, DNA'da ilgili bölgelere bağlanarak hücre döngüsünün G1 fazında duraklamasına neden olur ve bu sayede hasarlı

DNA'nın onarılması için hücreye zaman tanınır. Bu süre içerisinde DNA onarımı yapılamazsa p53, DNA hasarı içeren bu hücrelerin çoğalmasını engellemek üzere hücre ölüm sürecini uyararak genetik hasarın sonraki hücrelere aktarılmasını engeller.<sup>25</sup>

**Tablo 2.** Tümör baskılayıcı genlerin dahil oldukları hücresel yollara göre sınıflandırılmaları.<sup>12</sup>

Sinyal Yolağı	Örnekler
Hücre döngüsü regülasyonu	<i>pRB, p16, INK4</i>
Programlanmış hücre ölümü (apoptoz) induksiyonu	<i>TP53, PTEN</i>
Büyüme ve gelişmeyi uyarıcı sinyallerin inhibisyonu	<i>TGF-<math>\beta</math>, APC</i>
DNA tamir mekanizmaları	<i>TP53, MSH2</i>
DNA hasarı veya kromozomal anormallikler ile ilişkili	<i>BRCA1, p16, p14</i>

p53'ün transkripsiyon faktörü rolüyle ekspresyonunu düzenlediği diğer proteinler hücre döngüsünün kontrolü, apoptoz uyarımı, gelişim ve farklılaşma gibi birçok hücresel süreçte rol almakta olup bu proteinlerin hücresele seviyelerindeki kontrolsüz değişiklikler organizmada malign sürecin ilerlemesine neden olabilmektedir.<sup>12,25</sup> Nitekim yapılan çalışmalar, kanser olgularının çoğunda *TP53*'ün homozigot delesyon (HD), heterozigosite kaybı (loss of heterozygosity, LOH), nokta mutasyonları ve/veya metilasyon yoluyla etkisizleştirildiğini ve erken başlangıçlı malignensi gelişimine katkı sağladığını vurgulamaktadır.<sup>12,26</sup> *TP53* geninin kodladığı proteinin tümör baskılayıcı aktivitelerini bozan somatik değişiklikler tüm kanserlerin %50'sinde gözlenmektedir. Normal şartlarda yarı ömrü oldukça kısa olan p53 proteinini birtakım değişiklikler ve/veya mutasyonlar sonucunda doğal konformasyonunu kaybederek DNA'ya bağlanamaz ve buna bağlı olarak hücre döngüsü ve ölümü üzerindeki kontrol edici etkinliğini gerçekleştiremez.<sup>25</sup> *TP53*'te gözlenen en baskın değişiklik olarak ön plana çıkan yanlış anlamlı mutasyonların yaklaşık %90'ı, p53 proteininin DNA'ya bağlanma bölgesini kodlayan dizide meydana gelmektedir.<sup>27,28</sup> Genetik veya epigenetik etkenlerin dışında, hücresele p53 seviyelerinin düzenlenmesinde ubikuitinasyon aracılı proteozomal degradasyon mekanizması da sıklıkla rol oynamaktadır.<sup>12</sup> Bu mekanizma üzerinden *MDM2* (mouse double minute 2 homolog), *MDM4*, herpesvirüs ilişkili ubikuitin spesifik proteaz, gibi genler ile insan papilloma virüsü E6 proteinin de hücresele p53 seviyeleri üzerinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>12</sup> Literatürdeki bu bulgular, ubikuitin proteazom yolağının, p53 fonksiyonunun kaybıyla ilişkili olarak tümör oluşumu üzerinde teşvik edici bir etkiye sahip olduğunu desteklemektedir.

Tümör baskılayıcı aktiviteleri birçok kanser türünde sıklıkla çalışılmış olan ve hücre döngüsünün belirli fazlarına giriş ve çıkışın kontrolünde görev alan diğer tümör baskılayıcı genler *Retinoblastoma 1 (Rb1)* ve *INK4* genleridir.<sup>29</sup>

İlk olarak ailesel retinoblastoma hastalığında mutasyona uğradığı gösterilen *Rb1* geninin ürünü pRb1'in daha sonra hücre döngüsü düzenleyicisi olarak kritik rol oynadığı keşfedilmiştir. pRb, hücre döngüsünün G1 fazında

durdurulmasını sağlayarak, döngünün ilerlemesinde rol oynayan genlerin transkripsiyonunu kontrol etmektedir. pRb'nin fonksiyonel aktivitesi, normal durumda fosforilasyonla düzenlenmektedir. Sağlıklı hücrelerde, hücre döngüsü boyunca siklin bağımlı kinaz 2 (cyclin-dependent kinase 2, *cdk2*) ve siklin D (cyclin D, *CCND1*) kompleksleri tarafından pRb fosforillenecek şekilde inaktive edilir ve bu sayede pRb'nin hedef genleri üzerindeki baskılayıcı etkisi ortadan kaldırılır.<sup>25</sup> *INK4* ise bir CDK-inhibitörü olan p16 proteinini kodlamakta olup bu protein de pRb'ye benzer şekilde hücre döngüsünün G1-S fazı geçişinde kritik rol oynamaktadır.<sup>30</sup> Buna ek olarak *INK4*'ün inaktivasyonu sonucunda pRb'nin kontrolsüz olarak fosforile edildiği gösterilmiştir.<sup>25</sup> Çoğu kanserde Rb proteini tarafından yapılan bu kontrol sürecinin sıklıkla bozulduğu bilinmektedir. Bu durum da hücre döngüsünün sürekli olarak devam ettirilmesine ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olmaktadır.<sup>31</sup> Larenks kanserinde sıklıkla görülen genetik değişikliklerden biri kromozom 9p21'de yerleşik olan *siklin-bağımlı kinaz inhibitörü 2A (cyclin dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)* genindeki etkinlik kaybıdır. *CDKN2A* geninin etkinliğini kaybetmesine bağlı olarak p16 proteinin üretimi de azalmaktadır.<sup>30</sup> Yapılan çalışmalarda baş boyun ve diğer kanserlerde bu genin HD ya da LOH durumlarına ek olarak DNA metilasyonu veya nokta mutasyonu gibi genetik ve epigenetik değişikliklerin de *CDKN2A* ifadesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>32</sup>

Öte yandan, normalde hücre büyümesi kontrol elemanlarından biri olmasına rağmen her kanser türündeki etkileri değişiklik gösteren ve buna bağlı olarak da tedavi süreci ve stratejilerinin değişebildiği bazı genler veya gen aileleri de mevcuttur. Bunlardan biri olarak, *TGF- $\beta$*  gen ailesi hücre büyümesi, hayatta kalım, farklılaşma, göç ve apoptoz gibi pek çok kritik hücresele yolda görev alan ve insanlarda TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ 2 ve  $\beta$ 3 şeklinde 3 farklı izoformu bulunan multifonksiyonel proteinleri kodlamaktadır.<sup>33</sup> TGF- $\beta$ 1, normal insan oral keratinositleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipi için güçlü bir büyüme inhibitörüdür.<sup>34</sup> Bu proteinlerin etkili oldukları sinyal yollarındaki değişiklikler karsinogenez süreci de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. TGF- $\beta$  sinyal yolağındaki deregülasyon çoğu kanser türünde gözlenmekle beraber özellikle karsinogenezin başlatılmasında, ilerleyişinde ve metastatik sürecin tetiklenmesinde bu sinyal yolağının kritik roller üstlendiği bilinmektedir.<sup>33</sup> Ancak yolağın kanser hücrelerindeki tümör baskılayıcı veya tümör oluşumunu destekleyici rolü günümüzde halen daha tartışma konusudur. Karsinogenezin erken ve geç aşamalarındaki farklı etkinliklerinin yanı sıra TGF- $\beta$  izoformları ve reseptörlerinin regülasyonu her kanser türüne göre de farklılık göstermektedir.<sup>34</sup> Örnek olarak, meme, kolon, pankreas kanserlerinde TGF- $\beta$ 1 aşırı ekspresyonun hastalığın ilerleyişi ile korele olduğu gözlenirken bazı kanserlerde TGF- $\beta$  izoformlarının otokrin üretiminde önemli ölçüde azalma rapor edilmiştir.<sup>34</sup> Yapılan bir çalışmada oral karsinom hücre hatlarında, tümör hücrelerinin otokrin TGF- $\beta$ 1 üretimini baskılayarak *TGF- $\beta$* 'nin büyüme kontrolü üzerindeki negatif etkisinden kaçtığı gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Moleküler çalışmalar, tümör baskılayıcı genlerdeki inaktivasyonun genellikle, tümör baskılayıcı lokusların içinde veya yakınında konumlanan polimorfik belirteçlerdeki heterozigozite kaybına yol açan ve sitogenetik olarak saptanamayan mikrolezyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; bu derleme kapsamında baş boyun kanserleri özelinde kanser gelişimi, prognozu, kanser hücrelerinin metastatik karakter kazanması, tedavi stratejileri ve/veya tedavi sonrası kanserin nüksü gibi karsinogenez sürecinde onkogen ve tümör baskılayıcı genlerin rollerinden bahsedilmiştir. Onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdeki genetik ve epigenetik değişiklikler hastalığın erken tanısı, prognozu, risk sınıflandırılması ve terapötik direnç gibi noktalarda baş boyun kanseri hastaları için hayati öneme sahip biyobelirteçler olarak hizmet edebilirler. Örneğin, *TP53*'teki mutasyonlar veya *EGFR*'nin aşırı ekspresyonu, geleneksel tedavilere verilen yanıtı etkileyebileceğinden bireysel temelde bu durumun bilinmesi geleneksel uygulama yerine kombine tedavilerinin kullanımına rehberlik edebilir. Bunun yanı sıra özellikle gelişen teknolojik ve bilimsel ilerlemeler sayesinde kişiye özel tedavi seçenekleri de gün geçtikçe artmaktadır. Buna yönelik olarak, spesifik onkogenleri (örn; *EGFR* inhibitörleri, RTK inhibitörleri gibi) veya tümör baskılayıcı kaybıyla bozulan sinyal yollarını (örn. *PI3K/AKT* yolu inhibitörleri gibi) hedef alan tedavi stratejileri de son yıllarda dikkat çekmektedir. Bu sayede yalnızca hastalığı değil bireyi de temel alan kişiselleştirilmiş ve daha yüksek etki kapasitesine sahip tedaviler uygulanabilmektedir. Ancak yine de karsinogenez sürecinin sadece genetik açıdan değerlendirilmesi hastalığın ve tedavi sürecinin yönetiminde eksik kalınmasına yol açabilmektedir. Genetik olarak bireyin sahip olduğu kalıtsal miras her ne kadar karsinogenez sürecinde çok büyük bir faktör olarak rol oynasa da elbette ki bu sürecin gelişimi ve ilerleyişinde çevresel etmenler de kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle tanı ve tedavi süreçlerinde genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.

#### Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### Finansal Destek

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

#### Yazar Katkısı

GB, ESB ve BC: Fikir ve tasarım. GB, BE, GKK: Literatür taraması ve analizi. GB, GKK: Makale yazımı. Eleştirel inceleme: BE, ESB, BC.

#### Kaynaklar

1. Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J.* 2022;233(9):780-786. doi:10.1038/s41415-022-5166-x

2. Siegel RL, Miller KD, Sandeep N, et al. Cancer statistics, 2023. *Ca Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763
3. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Longo DL, ed. *N Engl J Med.* 2020;382(1):60-72. doi:10.1056/NEJMRA1715715
4. Arboleda LPA, de Carvalho GB, Santos-Silva AR, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity, Oropharynx, and Larynx: A Scoping Review of Treatment Guidelines Worldwide. *Cancers (Basel).* 2023;15(17). doi:10.3390/cancers15174405
5. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4-5):340-350. doi:10.1016/J.ORALONCOLOGY.2008.05.018
6. Yazar H, Karaca İR. Oral Kanserin Risk Faktörleri. *ADO Klin Bilim Derg.* 2018;9(1):1609-1616.
7. Leemans CR, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011 11. 2011;11(1):9-22. doi:10.1038/nrc2982
8. Jing F, Zhu L, Bai J, et al. A prognostic model built on amino acid metabolism patterns in HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol.* 2024;163. doi:10.1016/J.ARCHORALBIO.2024.105975
9. Williams J, Kostiuik M, Biron VL. Molecular Detection Methods in HPV-Related Cancers. *Front Oncol.* 2022;12(864820). doi:10.3389/FONC.2022.864820
10. Gameiro SF, Evans AM, Mymryk JS. The tumor immune microenvironments of HPV+ and HPV- head and neck cancers. *WIREs Mech Dis.* 2022;14(2):e1539. doi:10.1002/WSBM.1539
11. Pierotti M, Frattini M, Molinari F, Sozzi G, Croce C. Oncogenes. In: *Holland-Frei Cancer Medicine.* ; 2017:1-22. doi:10.1002/9781119000822.hfcm004
12. Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem.* 2019;51(6):2647-2693. doi:10.1159/000495956
13. Gleich LL, Salamone FN. Molecular Genetics of Head and Neck Cancer. 2002;9(5):369-378. doi:10.1177/107327480200900502
14. Bireller İplik ES, Çakmakçoğlu B. Onkogenler. İçinde: Baran Y (ed). *Kanser Moleküler Biyolojisi.* 2. Baskı, Ankara, Hipokrat Yayınevi; 2018:162-171.
15. Deuel TF, Huang JS, Huang SS, Stroobant P, Waterfield MD. Expression of a Platelet-Derived Growth Factor-Like Protein in Simian Sarcoma Virus Transformed Cells. *Science (80- ).* 1983;221(4618):1348-1350. doi:10.1126/SCIENCE.6310754
16. Heldin CH. Autocrine PDGF stimulation in malignancies. *Ups J Med Sci.* 2012;117:83-91. doi:10.3109/03009734.2012.658119
17. Casaletto JB, McClatchey AI. Spatial regulation of receptor tyrosine kinases in development and cancer. *Nat Rev Cancer* 2012 126. 2012;12(6):387-400. doi:10.1038/nrc3277
18. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(17):2666-2672. doi:10.1200/JCO.2005.04.8306/ASSET/IMAGES/ZLJ0170634180002.JPEG
19. Almadori G, Cadoni G, Galli J, et al. Epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal cancer: an independent prognostic factor of neck node relapse - CORE Reader. *Int J Cancer.* 1999;84(2):188-191. Accessed June 21, 2024. [https://core.ac.uk/reader/53834269?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/53834269?utm_source=linkout)
20. Şimşek H, Han Ü, Önal B, Şimşek G. The expression of EGFR, cerbB2, p16, and p53 and their relationship with

- conventional parameters in squamous cell carcinoma of the larynx. *Turk J Med Sci.* 2014;44(3):411-416.
21. Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, et al. Mutant Epidermal Growth Factor Receptor (EGFRVIII) Contributes to Head and Neck Cancer Growth and Resistance to EGFR Targeting. *Clin Cancer Res.* 2006;12(17):5064-5073. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0913
  22. Jares P, Fernández PL, Campo E, et al. PRAD-1/cyclin D1 gene amplification correlates with messenger RNA overexpression and tumor progression in human laryngeal carcinomas. *Cancer Res.* 1994;54(17):4813-4817.
  23. Yoo J, Robinson RA. ras Gene Mutations in Salivary Gland Tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(6):836-839. doi:10.5858/2000-124-0836-RGMISG
  24. Lorenzo-Martín LF, Fernández-Parejo N, Menacho-Márquez M, et al. VAV2 signaling promotes regenerative proliferation in both cutaneous and head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2020 111. 2020;11(1):1-21. doi:10.1038/s41467-020-18524-3
  25. Cosgrove D, Park BH, Vogelstein B. Tumor Suppressor Genes. In: Bast R, Hait W, Kufe D, et al., eds. *Holland-Frei Cancer Medicine.* John Wiley & Sons, Inc.; 2017. doi:10.1002/9781119000822
  26. Ono S, Hirose K, Sukegawa S, et al. Squamous cell carcinoma initially occurring on the tongue dorsum: a case series report with molecular analysis. *Diagn Pathol.* 2024;19(1):1-8. doi:10.1186/S13000-024-01487-0/FIGURES/2
  27. Baugh EH, Ke H, Levine AJ, Bonneau RA, Chan CS, Abstract G. Why are there hotspot mutations in the TP53 gene in human cancers? Most p53 mutations are at the DNA binding interface: why? *Cell Death Differ.* 2018;25:154-160. doi:10.1038/cdd.2017.180
  28. George SA, Kotapalli V, Ramaswamy P, et al. Novel oncogenic transcriptional targets of mutant p53 in esophageal squamous cell carcinoma. *J Cell Biochem.* 2024;125(4):e30534. doi:10.1002/JCB.30534
  29. Gulati P, Singh CV. The Crucial Role of Molecular Biology in Cancer Therapy: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2024;16(1):e52246. doi:10.7759/cureus.52246
  30. El-Naggar AK, Lai S, Clayman GL, et al. Expression of p16, Rb, and cyclin D1 gene products in oral and laryngeal squamous carcinoma: Biological and clinical implications. *Hum Pathol.* 1999;30(9):1013-1018. doi:10.1016/S0046-8177(99)90217-4
  31. Loyo M, Pai SI. The Molecular Genetics of Laryngeal Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(4):657-672. doi:10.1016/J.OTC.2008.01.019
  32. Swellam M, El-Arab LRE, Adly A. Prognostic value of cell-cycle regulators and cellular biomarkers in laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Biochem.* 2008;41(13):1059-1066. doi:10.1016/J.CLINBIOCHEM.2008.06.001
  33. Neuzillet C, Tijeras-Raballand A, Cohen R, et al. Targeting the TGFβ pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther.* 2015;147:22-31. doi:10.1016/J.PHARMTHERA.2014.11.001
  34. Paterson IC, Matthews JB, Huntley S, et al. Decreased expression of TGF-β cell surface receptors during progression of human oral squamous cell carcinoma. *J Pathol.* 2001;193(4):458-467. doi:10.1002/1096-9896