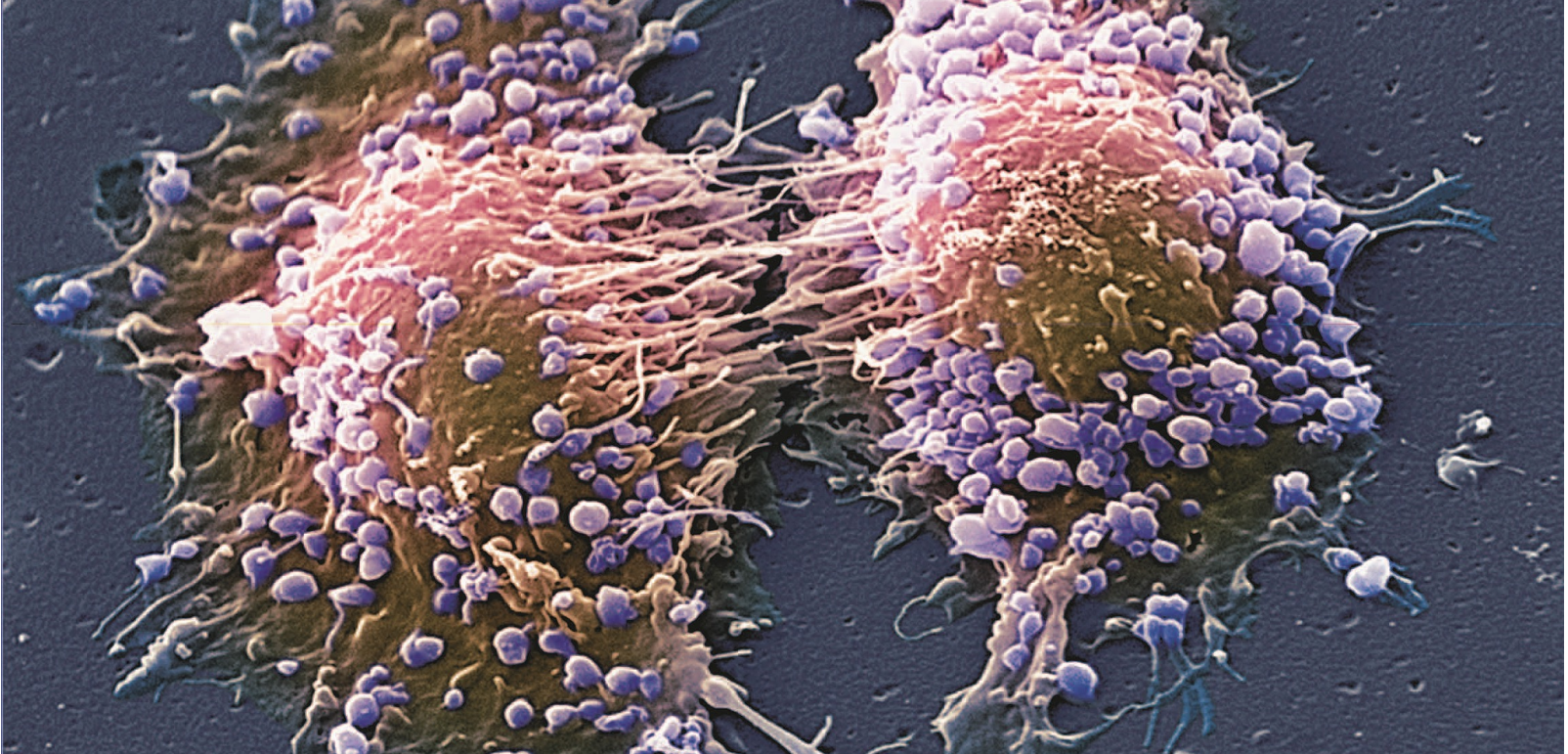


HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN DÜZENLENMESİ VE KANSER



Giriş

- Kanser, DNA tamiri, hücre döngüsü, apoptosis, farklılaşma ve hücre-hücre teması gibi temel hücresel işlevleri etkileyen genetik hastalıklar grubudur.
- Kanser tüm yaştaki insanları etkiler ve her üç insandan biri, yaşının bir döneminde kanser tanısı konusunda deneyim yaşamaktadır.

Giriş

- Kanserler arasında en öldürücü olanı akciğer kanseridir, bunu meme, prostat ve kolon kanserleri takip eder.

TABLO 18.1

AMERİKA BİRLEŞİK DEVLETLERİNDE KANSER OLASILIKLARI

Kanser Bölgesi	Cinsiyet	Doğum–39	Yaş			Doğum–Ölüm
			40–59	60–79		
Tüm bölgeler	Erkek	1/62	1/12	1/3	1/2	
	Kadın	1/52	1/11	1/4	1/3	
Meme	Kadın	1/235	1/25	1/15	1/8	
Prostat	Erkek	<1/10.000	1/53	1/7	1/6	
Akciğer, bronşçuk	Erkek	1/3300	1/92	1/17	1/13	
	Kadın	1/3180	1/120	1/25	1/17	
Kolon, rektum	Erkek	1/1500	1/124	1/29	1/18	
	Kadın	1/1900	1/149	1/33	1/18	

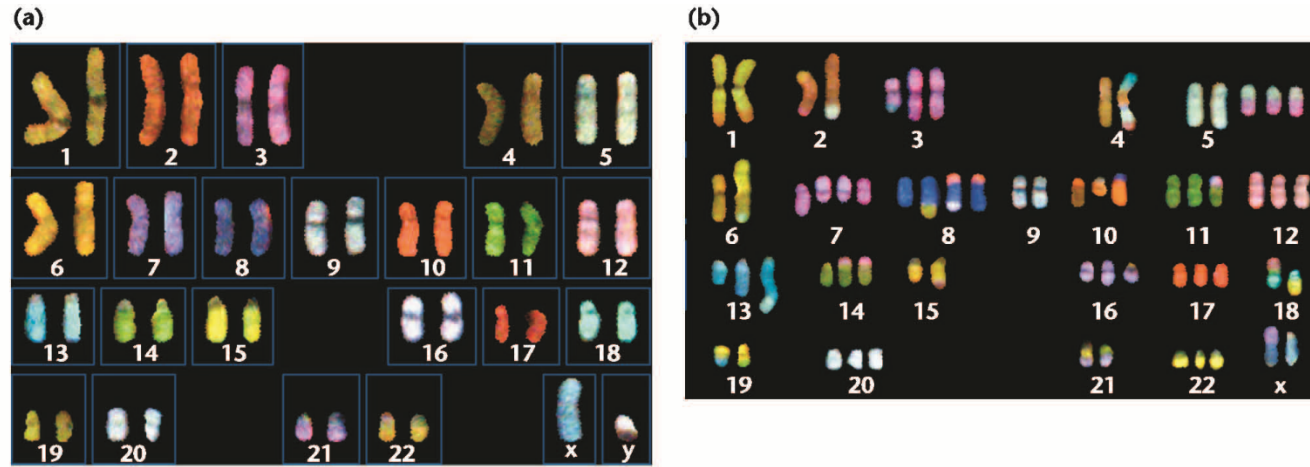
Kaynak: Amerikan Kanser Topluluğu

Giriş

- Kanser, hücresel işlevleri kontrol eden genlerdeki mutasyonlar sonucu ortaya çıkan genetik bir hastalıktır.
- Kanser, hücrelerin kontROLSÜZ büyüme ve yayılmasına neden olan onkogenlerle, tümör baskılayıcı genlerin karşılıklı etkileşimi sonucunda oluşan genetik bir hastalıktır.

Kanser genetik bir hastalıktır

- Kanserle ilişkili genomik değişimler; tek bir nükleotidin yer değiştirmesinden, büyük ölçüde kromozomların yeniden düzenlenişleri, çoğalmaları ve delesyonlarına kadar uzanmaktadır.



ŞEKİL 18-1 (a) Normal bir hücrenin spektral (ışın dağılımına ait) karyotipi (b) kanser hücrelerinin karakteristik özellikleri olan translokasyonlar, delesyonlar ve anöploidi'yi gösteren bir kanserli hücre karyotipi.

Kanser genetik bir hastalıktır

- Ancak, diğer genetik hastalıklardan farklı olarak, genellikle somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlar kansere yol açmaktadır.
- Kanserlerin yaklaşık % 1'i, zigot oluşumundan itibaren, hücre bölünmesi ve dokuların meydana gelişi (germ-line) sırasında gerçekleşen ve kişilerin yatkınlıklarını artıran mutasyonlarla ilgilidir.

Kanser genetik bir hastalıktır

- Kanser ile diğer genetik hastalıkların bir diğer farkı, kanserin nadiren tek bir mutasyonla oluşabilmesinden ziyade genellikle çok sayıda mutasyondan (6-10 arası) kaynaklanmasıdır.

Kanser nedir?

- Klinik olarak kanser;
 - Köken aldıkları hücre tiplerine bağlı olarak değişik davranışlar gösteren, çok sayıda kompleks hastalığı kapsayan bir olgu olarak tanımlanır.
- Kanserler;
 - Başlangıç yaşlarına, büyüme oranlarına, yayımlarına, evrelerine ve tedaviye verdikleri tepkilere göre çeşitlilik göstermektedir.

Kanser nedir?

- Tüm kanser hücreleri iki temel ortak özelliği paylaşırlar:
 - Anormal hücre büyümesi ve bölünmesi (hücre çoğalması),
 - Hücrelerin vücudun diğer bölümlerine yayılmasını ve istilasını (metastaz) engelleyen kontrol mekanizmalarındaki anormallikler.

Kanser nedir?

- Kanser hücrelerini tehlikeli yapan, denetlenemeyen hücre çoğalması ve metastatik yayılması.
- Bir hücre, hücre büyümesi üzerindeki genetik kontrolünü kaybederse, çok hücreli bir yığın oluşabilir (iyi huylu bir tümör-benign tumor).
- Bu tip tümör ameliyatla alınabilir ve ciddi bir hasara yol açmaz.

Kanser nedir?

- Eğer tümördeki hücreler;
 - Bu yapıdan kurtulabilme,
 - Kan dolaşımına girebilme,
 - Diğer dokuları istila edebilme ve
 - İkincil tümörler biçimlendirebilme (metastaz)yetisini ele geçirmişlerse, o zaman malignant (kötü huylu, tehlikeli) tümörler olurlar.
- Malignant tümörlerin tedavileri zordur ve hayati tehlike oluşturabilirler.

Kanser hücrelerinin klonal kökeni

- Primer ve sekonder tümörlerdeki tüm kanser hücreleri klondur.
- Kanserli hücreler, çok sayıda özgül mutasyon biriktirmiş olan ortak kalıtımsal bir hücreden köken almışlardır.

Burkitt's lenfoma

- Karşıkli kromozomal translokasyonlar, lösemi ve lenfoma gibi beyaz kan hücrelerini kapsayan iki tip kanserin de aralarında bulunduğu bir çok kanserin karakteristik özelliğidir.
- Burkitt's lenfoma hastalarından alınan kanser hücreleri; kromozom 8 ile 2., 14. ya da 22. kromozom arasında karşılıklı translokasyonlar göstermektedir.

Burkitt's lenfoma

- Her Burkitt's lenfoma hastası, c-myc ve immüoglobülin genlerinde kendine has kırılma noktalarına sahiptir.
- Buna karşın hastadaki her lenfoma hücresi özdeş translokasyon kırılma noktaları içerir.
- Bu da, Burkitt's lenfoma'daki tüm kanser hücrelerinin tek bir hücreden ortaya çıktığını kanıtlamaktadır.

X kromozomlarının inaktivasyonundaki örüntü

- Kanser hücrelerinin klonal olduğuna bir diğer kanıttır.
- Kadınlarda;
 - Bazı hücreler babadan gelen inaktif X kromozomlarına ve
 - Diğer bazı hücreler de anneden gelen inaktif X kromozomlarına sahiptir.
- Bir tümördeki tüm kanser hücreleri ve tek bir dişi bireydeki tüm birincil ve metastatik tümörler aynı inaktif X kromozomunu içerir.
- Bu bilgi de, hastada bulunan tüm kanser hücrelerinin ortak atasal bir hücreden ortaya çıktığını gösterir.

Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Bir tek mutasyon, normal bir hücreyi kanserli malignant hücreye ve tümöre dönüştürmeye yeterli değildir.
- İnsanlarda, 10^{-8} oranında mutasyon meydana gelir.

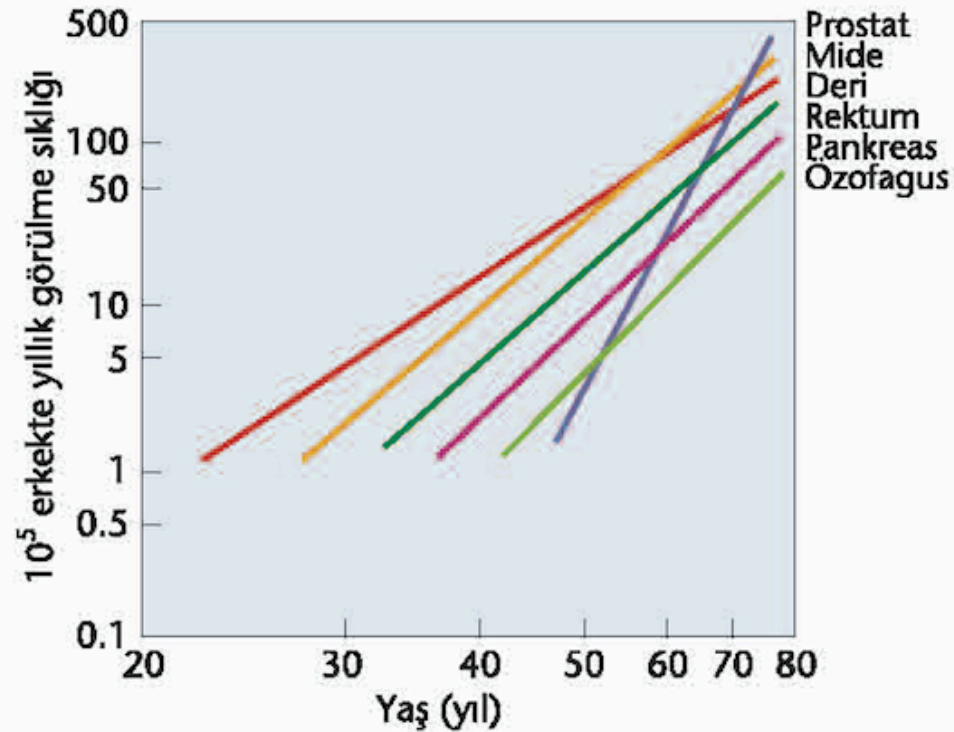
Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Bir insan vücudunda yaşam boyunca yaklaşık 10^{16} hücre bölünmesi olmaktadır.
- Bir insan, hayatı boyunca vücudunun herhangi bir yerinde gen başına 10^{10} oranında mutasyona maruz kalabilir.
- Bununla beraber, üç kişiden yalnızca biri kanserden zarar görebilir.

Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Bir çok kanserin meydana gelme sıklığı yaşla birlikte katlanarak ortaya çıkar.
- Yaş ile bağlantılı olarak malignant bir kanserin ortaya çıkması için yaklaşık 10 kadar bağımsız mutasyonun meydana gelmesi gerekmektedir.

Çoklu-adım süreci: kanser çoklu mutasyonlar gerektirir



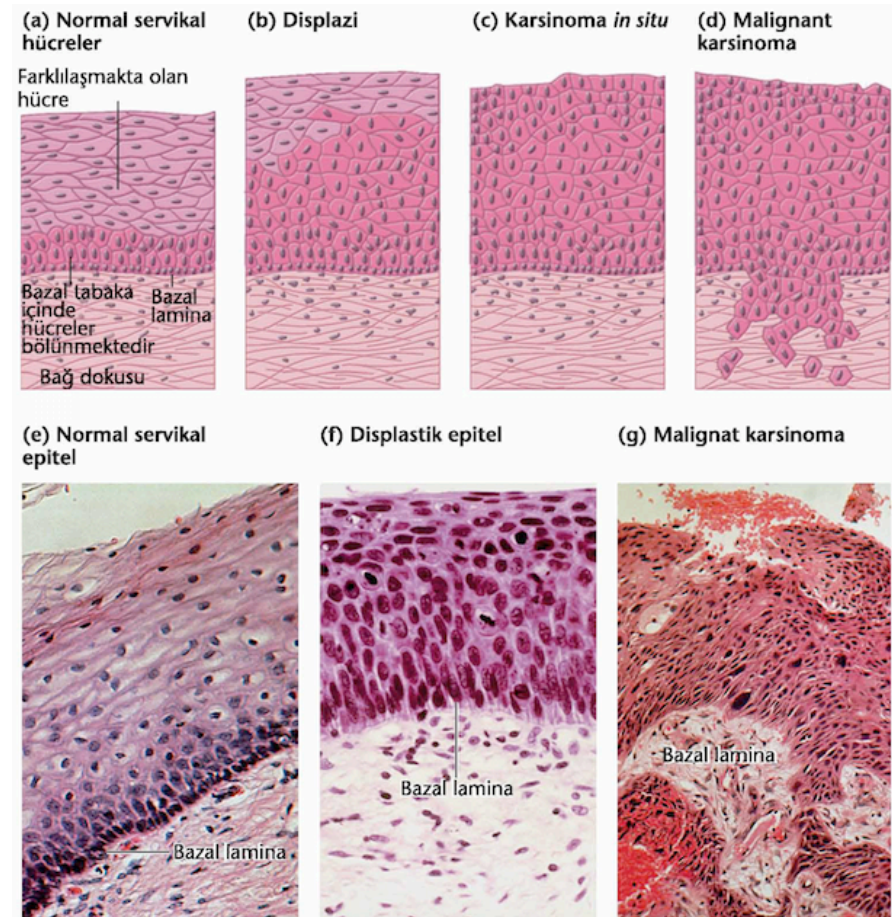
ŞEKİL 18-2 Pek çok kanserin ortaya çıkma sıklığı yaşla birlikte artar. Bu grafik sıklık oranının logaritmik noktası ile hasta yaşının logaritmik noktası arasında doğrusal bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Kanserin, çoklu-adım sürecine ilişkin bir başka delil de karsinojenlere (kansere yol açan ajanlar) maruz kalma ve kanserin ortaya çıkışı arasındaki gecikmedir.
- Örneğin; Hiroşima ve Nagazaki'deki atomik patlamalarda radasyona maruz kalmış insanlarda lösemi başlangıçları 5 ila 8 yıllık inkübasyon döneminden sonra olmuştur.

Çoklu-adım süreci: kanser çoklu mutasyonlar gerektirir

- Kanserin aşamalı doğası, servikal kanserlerin basamaklı gelişimiyle gösterilebilir.



Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Normal bir serviks'te, bazal tabakadaki hücreler bölünür ve daha sonunda serviks'in yüzeyinden kopan bölünmeyen hücrelere (devinimsiz-quiescent) dönüşürler.
- Bazen bazal tabaka hücreleri, anormal büyümelerine neden olan mutasyonlara sahip olurlar ve bu hücreler farklılaşma, sakin ve durgun olma yeteneklerini kaybederler.
- Anormal bölünen hücrelerin bulunduğu bu bölgeler displazya olarak bilinir.

Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Displazyaya alanları;
 - Çoğalan,
 - Mutasyon taşıyan ve
 - Farklılaşmada başarısız olan hücrelerle

yıllar süren bir period boyunca gelişirse, karsinoma in situ; (carsinoma in situ) olarak bilinen yapılara dönüşürler.

Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Serviks kanseri vakalarının, % 20 ila 30'unda hücreler, iyi huylu tümörden kurtularak bazal tabakayı aşarlar.
- Bu hücreler daha sonra çevre dokuları istila ederek malignant aşamaya ulaşmış olurlar.

Çoklu-adım süreci: kansere çoklu mutasyonlar gerektirir

- Yayılımcı servikal kanserlerin tedavisi bu aşamada çok güçtür.
- Tümörigenezis (kansere bir tümörün gelişimi), hücreleri kansere ve üremeye karşı normal çalışan kontrollerden aşamalı olarak kurtaran bir ya da daha fazla genetik değişikliğin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır.

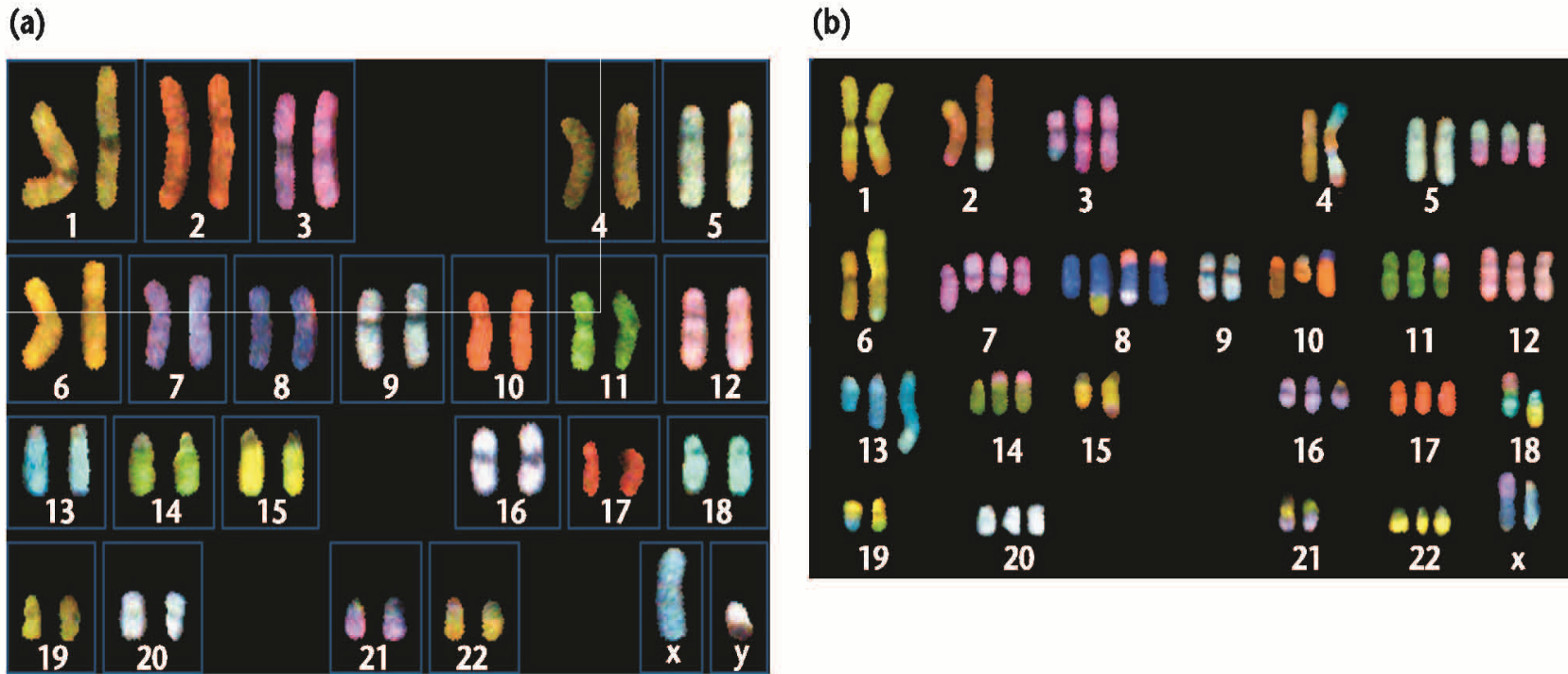
Kanser hücreleri, genomik kararlılığı ve DNA tamirini etkileyen genetik kusurlar taşır

- Kanser hücreleri kromozomal anormallikler, genomik kararsızlık ve normale göre daha yüksek mutasyon oranları gösterirler.
- Genomik bütünlüğün yitirilmesi;
 - Hücre çoğalması,
 - Programlı hücre ölümünü ve
 - Hücre-hücre bağlantısınıçeşitli yönlerden kontrol eden bazı özel genlerde mutasyonlara yol açar.

Kanser hücreleri, genomik kararlılığı ve DNA tamirini etkileyen genetik kusurlar taşır

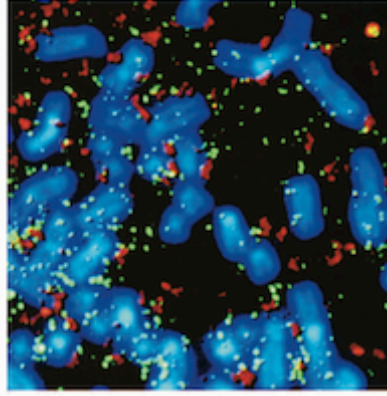
- Bu süreçleri kontrol eden genlerdeki mutasyon birikimleri kansere yol açmaktadır.
- Kanser hücrelerindeki genomik düzensizlik;
 - Translokasyon
 - Anöploidi
 - Kromozom kaybı
 - DNA çoğalması (amplifikasyonu)
 - Kromozom delesyonlarıgibi büyük kusurlar olarak kendini gösterir.

Kanser hücreleri, genomik kararlılığı ve DNA tamirini etkileyen genetik kusurlar taşır

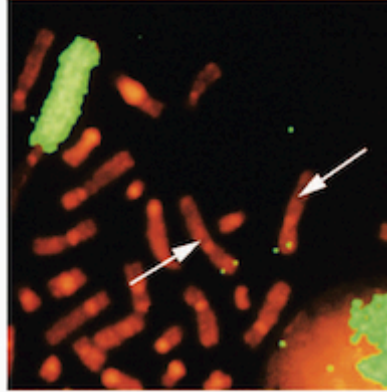


ŞEKİL 18-1 (a) Normal bir hücrenin spektral (ışın dağılımına ait) karyotipi (b) kanser hücrelerinin karakteristik özellikleri olan translokasyonlar, delesyonlar ve anöploidî'yi gösteren bir kanserli hücre karyotipi.

(a) Double minute kromozomları



(b) Heterojen boyanma bölgesi

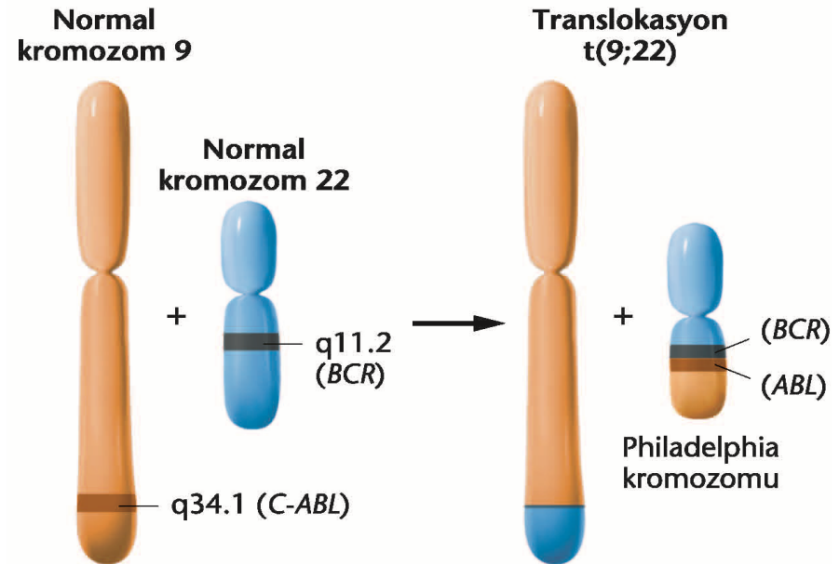


ŞEKİL 18-4 Nöroblastoma hücrelerinde DNA amplifikasyonu (artışı). (a)-İki kanser geni (*MYCN* kırmızı ve *MDM2* yeşil), kromozomal DNA'dan ayrı olarak hücre çekirdeğinde küçük DNA fragmentleri olarak çoğalır. Çoğalmış DNA'nın bu birimleri double minute kromozom'lar olarak bilinir. Normal kromozomlar mavi ile boyanmıştır. (b)-*MYCN* geninin çoklu kopyaları heterojen boyanma bölgesi (yeşil) olarak isimlendirilen geniş bir alanda çoğalır. *MYCN* geninin tekli kopyaları normal atasal kromozomlarda görünebilir (beyaz oklar). Normal kromozomlar kırmızı renge boyanmıştır.

Kanser hücreleri, genomik kararlılığı ve DNA tamirini etkileyen genetik kusurlar taşır

- Kanser hücreleri genellikle kanserin tipini ve aşamasını tanımlamada yararlanan özel kromozomal hatalar gösterir.
- Örneğin, kronik miyelojenik lösemi (chronic myelogenous leukemia: CML) hastalarından alınan lösemik beyaz kan hücreleri,
- Kromozom 9 üzerindeki C-AML geni ile kromozom 22 üzerindeki BCR geni arasında özgül bir translokasyona sahiptir.

Kanser hücreleri, genomik kararlılığı ve DNA tamirini etkileyen genetik kusurlar taşır



ŞEKİL 18-5 Kromozom 9 ve 22'nin uzun kolları arasındaki çapraz translokasyon sonucunda oluşan karakteristik bir kromozom olan Philadelphia kromozomu; bu kromozom, kronik miyelöjen lösemi (CML) hastalığı ile ilişkilidir. t(9;22) translokasyonu kromozom 9 üzerindeki *C-ABL* protoonkogeni ile kromozom 22 üzerindeki *BCR* geninin birleşimi (füzyonu) ile sonuçlanır. Bu birleşik protein, hücrelerin hücre döngüsünün kontrolünden kaçmasını sağlayarak CML gelişimine katkıda bulunan oldukça güçlü bir hibrit moleküldür.

Kanser hücreleri, genomik kararlılığı ve DNA tamirini etkileyen genetik kusurlar taşır

- Bu translokasyon, Philadelphia kromozomu olarak bilinen bir yapıyı oluşturur.
- BCR-ABL füzyon geni, kimerik BCR-ABL proteinini kodlar.
- Normal ABL proteini, sinyal iletim yolağı içinde işlev gören ve büyüme faktörü sinyallerini dış çevreden çekirdeğe transfer eden bir protein kinazdır.
- BCR-ABL proteini, hücreleri sürekli olarak çoğalmaları için uyaran, anormal bir sinyal iletim molekülüdür.

Xeroderma pigmentosum (XP)

- Kalıtsal kanserlerin bir kısmı, DNA tamirini kontrol eden genlerde bulunan hasarların sonucudur.
- Örneğin Xeroderma pigmentosum (XP), nadir görülen, ultraviyole ışınlarına ve diğer karsinojenlere karşı olağandışı duyarlılık ile karakterize olan kalıtsal bir hastalıktır.
- XP'li hastalarda genelde malignant deri kanseri gelişir.

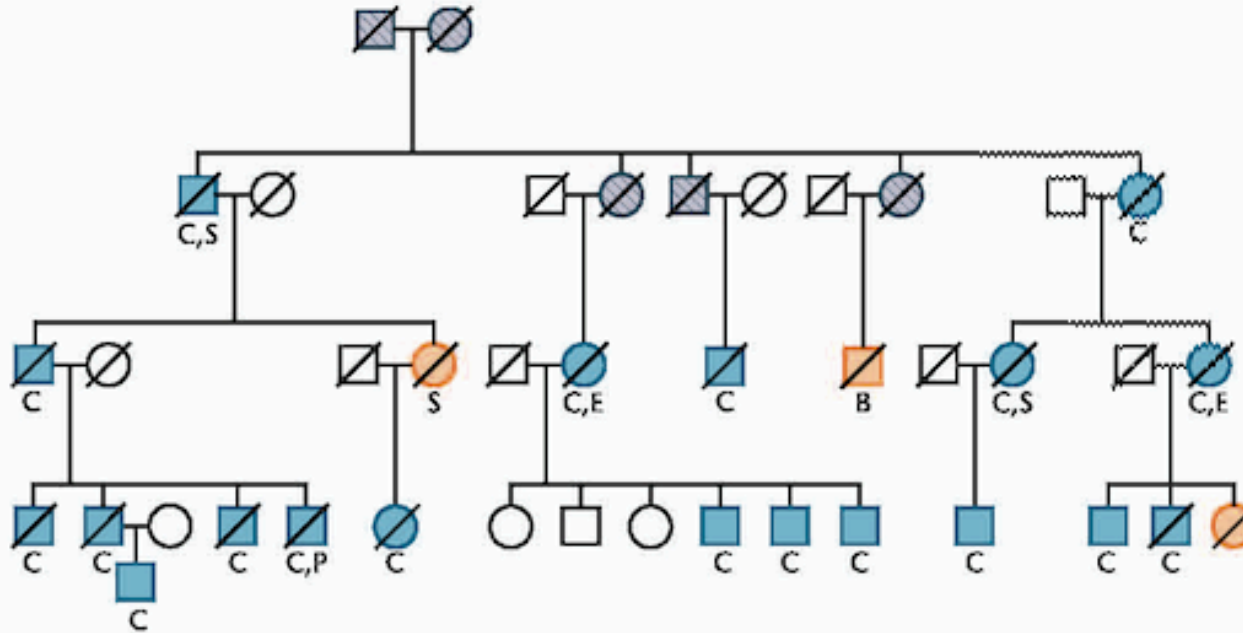
Xeroderma pigmentosum (XP)

- XP'li hastalara ait hücreler, DNA onarımından sorumlu yedi genden herhangi birinde ortaya çıkan mutasyonlara bağlı olarak, nükleotit eksizyon (kesip-çıkarma) onarımında kusurludur.
- XP hücreleri, ultraviyole ışınlarınca uyarılarak meydana getirilen timin dimerleri gibi DNA hasarlarını onaramazlar, çünkü tamir yeteneklerini kaybetmişlerdir.

Kalıtımsal polipozis olmayan kolorektal kanser (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)

- Benzer şekilde kalıtımsal polipozis-olmayan kolorektal kanser, DNA tamirini kontrol eden genlerdeki mutasyonlar sonucunda oluşmaktadır.
- HNPCC, her 200 insandan birini etkileyen otozomal dominant bir sendromdur.
- HNPCC tarafından etkilenmiş hastalarda kolon, yumurtalık, uterus ve böbrek kanserlerinin gelişme riski yüksektir.

Kalıtımsal polipozis olmayan kolorektal kanser (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)



ŞEKİL 18-6 HNPCC'li bir ailenin soy ağacı. Kolon kanseri tanısı konulan iki kuşaktaki en az üç akraba ve 50 yaşın altında kolon kanseri tanısı konan bir akrabaya sahip olan HNPCC'li aileler. Kolon kanseri: C; mide kanseri: S; endometriyal kanser: E; pankreas kanseri: P; mesane /üriner kanseri: B. Mavi semboller kolon kanserli aile üyelerini, diyağonal çizgiler tanının kesin olmadığını; Turuncu semboller diğer tümörleri simgelemektedir. Yan çizgiler (karalamalar) ölen bireyleri belirtmektedir. Aaltonen ve arkadaşlarının izniyle yayınlanmıştır. *Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 260:812-816, Şekil 1. Copyright 1993 AAAS.*

Kalıtımsal polipozis olmayan kolorektal kanser (hereditary nonpolyposis colorectal cancer, HNPCC)

- HNPCC'li hastalardan alınan hücrelerde, genomik düzensizlik (kararsızlık) ve mutasyon oranları normalden daha yüksektir.
- En az sekiz gen HNPCC ile ilişkilidir ve bu genlerden dördü yanlış eşleşme tamir mekanizmasını kapsamaktadır.
- MSH2, MSH6, MLH1 ve MLH3 isimli bu dört genden herhangi birinin inaktivasyonu, genom boyunca mutasyonların hızlı birikimine, sonuçta da kolorektal ve diğer kanserlerin gelişimlerine yol açar.

Kanser hücreleri hücre döngüsünün regülasyonunu etkileyen genetik kusurlar içerir

- Hücre çoğalması, çok hücreli organizmalarda tüm gelişim ve doku onarımı için gerekli olan hücre büyüme ve bölünme sürecidir.
- Yetişkin çok hücreli canlılarda bulunan bir çok hücre bölünmez ve farklılaşmış bir yapıda kalırlar.
- Farklılaşmış hücreler, retinada bulunan fotoreseptör hücreler ya da kalpte bulunan kas hücreleri gibi özgül bir işlev için özelleşmiştir.

Kanser hücreleri hücre döngüsünün regülasyonunu etkileyen genetik kusurlar içerir

- Çoğalmayan hücrelere en tipik örnek, hasarlı bir dokunun yerini alabilmek için bile büyüemeyen ve bölünemeyen sinir hücreleridir.
- Diğer yandan, karaciğer ve böbrek hücreleri gibi bir çok farklılaşmış hücre, hücre dışı sinyaller ve büyüme faktörleri tarafından uyarıldıklarında büyüeyebilme ve bölünebilme yeteneğine sahiptir.
- Bu yolla, çok hücreli organizmalar ölü veya hasarlı dokularını yenileriyle değiştirebilirler.

Kanser hücreleri hücre döngüsünün regülasyonunu etkileyen genetik kusurlar içerir

- Hücre çoğalması üzerindeki normal düzenleme,
 - Hücre döngüsü aşamalarını,
 - Hücre ölümlerinin programlanmasını ve
 - Aşırı büyüme sinyallerine karşı hücrelerin cevaplarınıkontrol eden çok sayıdaki gen ve ürünlerinin varlığını gerektirir.
- Kanserli hücrelerde, bu işlevleri kontrol eden bir çok gen mutasyona uğramıştır ya da yanlış ifade edilirler.

Hücre döngüsü ve sinyal iletimi

- Bir hücre bölünmesinden diğerine kadar geçen süreçte meydana gelen hücresel olaylar, hücre döngüsünü oluşturur.
- Hücre döngüsünün interfaz aşaması, mitotik bölünmeler arasındaki süreçtir.
- Bu arada, hücre büyür ve DNA'sını kopyalar.
- G₁ sırasında hücre, DNA kopyalanması için gerekli olan enzim ve molekülleri biriktirerek DNA sentezi için hazırlık yapar.

Hücre döngüsü ve sinyal iletimi

- G_1 'i, hücrenin kromozomal DNA'sının kopyalandığı S fazı izler.
- G_2 sırasında hücre büyümeye ve bölünmeye hazırlanmaya devam eder.
- M fazı sırasında, çoğalmış olan kromozomlar yoğunlaştırılır, kardeş kromozomlar zıt kutuplara ayrılır ve hücre ikiye bölünür.

Hücre döngüsü ve sinyal iletimi

- Devamlı olarak bölünen hücreler, hücre döngüsünden çıkmaz, ama G_1 , S, G_2 ve M aşamalarında büyümelerini durdurmaları için gerekli sinyalleri alana dek ilerlerler.
- Hücre çoğalmayı durdurursa, hücre döngüsünün G_0 fazına girer.
- G_0 esnasında hücre, metabolik olarak aktiftir fakat büyüyemez ya da bölünemez.

Hücre döngüsü ve sinyal iletimi

- Nöronlar gibi bazı hücreler, hücre döngüsüne yeniden giriş yapamazlar.
- Ancak, kanser hücrelerinin G_0 fazına girebilme yetenekleri yoktur.
- G_0 'daki hücreler sıklıkla, dış büyüme sinyallerince hücre döngüsüne yeniden girmeleri yönünde uyarılırlar.

Hücre döngüsü ve sinyal iletimi

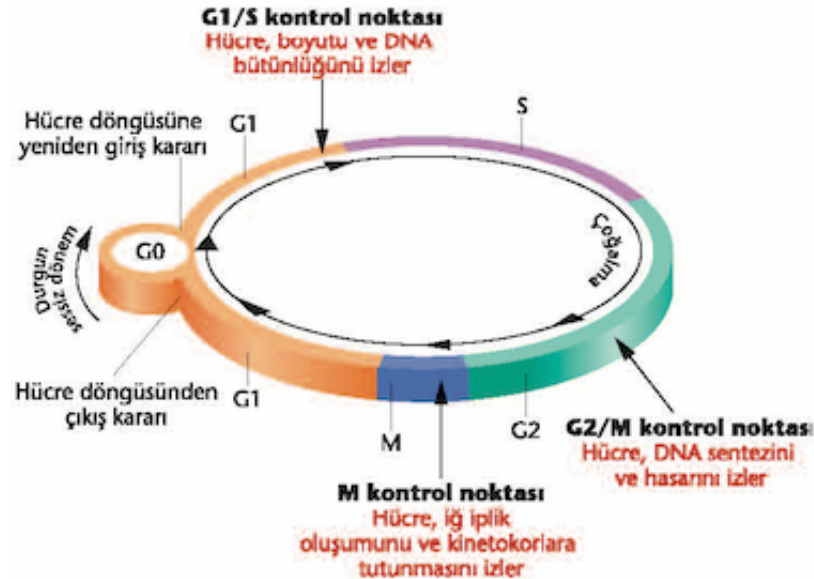
- Bu sinyaller hücrelere;
 - Büyüme faktörü ve
 - Hormonlar gibi moleküller tarafından iletilir.
- Genel olarak kanser hücrelerinin sinyal iletim yolağı kusurludur.

Hücre döngüsü ve sinyal iletimi

- Bazen, anormal hücre yüzey reseptörleri ya da sitoplazmik sinyal iletim molekülleri, çekirdeğe, dış büyüme sinyallerinin yokluğunda bile sürekli büyüme sinyalleri gönderir.
- Bu sinyaller olgunlaşmış dokulardaki hücre çoğalmasını normal olarak inhibe eden sinyallerdir.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Hücrenin kendi iç dengesini izlediği ve kontrol ettiği en az üç farklı nokta vardır.
- Bunlar, G₁/S, G₂/M ve M kontrol noktalarıdır.



Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- G₁/S kontrol noktasında hücre, kendi boyutunu gözden geçirir ve DNA'sının hasar görüp görmediğine karar verir.
- Eğer hücre uygun boyuta ulaşmayı başaramamış ya da DNA'sı hasar görmüş ise, hücre döngüsü, bu koşullar düzeltilene kadar durdurulur.
- Eğer hücre boyutu ve DNA bütünlüğü normal ise, G₁/S kontrol noktası geçilmiş olur ve hücre S aşamasına ilerler.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- İkinci önemli kontrol noktası, mitozaya giriş için hücredeki fizyolojik koşulların izlemesinin yapıldığı G₂/M kontrol noktasıdır.
- Eğer DNA kopyalaması ya da herhangi bir DNA kusurunun onarımı tamamlanmamışsa, bu süreçler tamamlanıncaya kadar hücre döngüsü durdurulur.

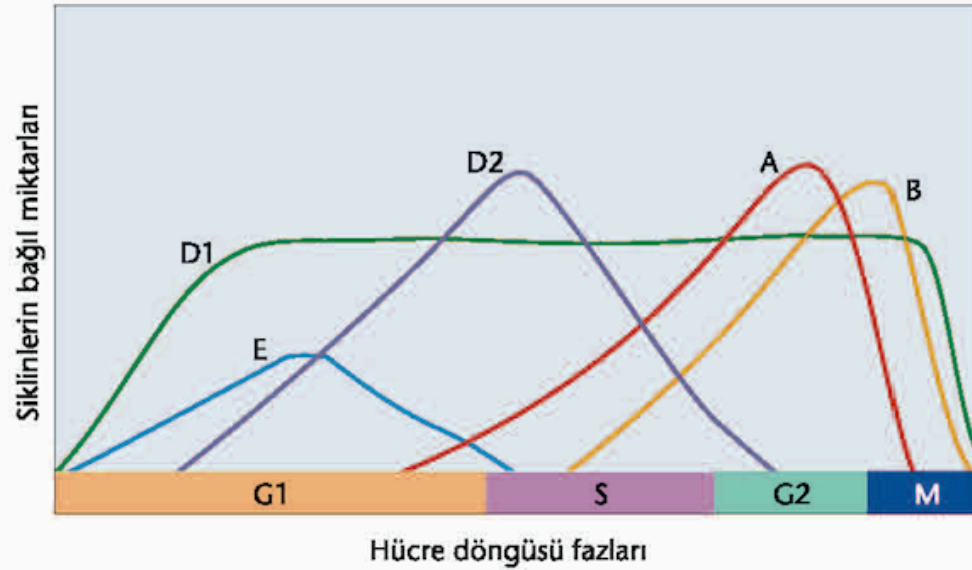
Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Üçüncü ve en büyük kontrol noktası mitoz sırasında ortaya çıkar ve M kontrol noktası olarak adlandırılır.
- Bu kontrol noktasında, hem iğ iplikçikleri sisteminin oluşması hem de iğ iplikçiklerinin kinetektorlar ile bağlantısı kontrol edilmektedir.
- Eğer iğ iplikçikleri uygun bir şekilde biçimlendirilmemiş ya da bağlanmaları uygun olmamış ise, mitoz durdurulur.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Hücre döngüsünün düzenlenmesi sürecinde
 - Siklinler ve
 - Siklin bağımlı kinazlar (cyclin-dependent kinases; CDKs)
adı altında iki sınıf protein rol oynar.
- Hücreler, hücre döngüsü boyunca belirli durumlarda siklin proteinlerini sentezler ve parçalarlar.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları



ŞEKİL 18-8 Hücre döngüsü boyunca siklin miktarları ve bağıl ifade (sentez) zamanları. Siklin D1 proteini G1'in erken evresinde birikir ve döngünün hemen hemen tamamında sürekli sabit miktarlarda sentezlenir. Siklin E, G1'de birikir ve doruğa ulaşır, S fazı ortasında da azalır. Siklin D2, G1'in son yarısında birikmeye başlar; S'nin başlangıcından hemen sonra doruğa ulaşır ve G2'nin erken safhalarında azalır. Siklin A, G1'in geç safhalarında ortaya çıkar, S aşamasında birikir, G2/M geçişinde doruğa ulaşır ve hızla parçalanır. Siklin B, G2/M geçişinde doruğa ulaşır ve M aşamasında hızla azalır.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

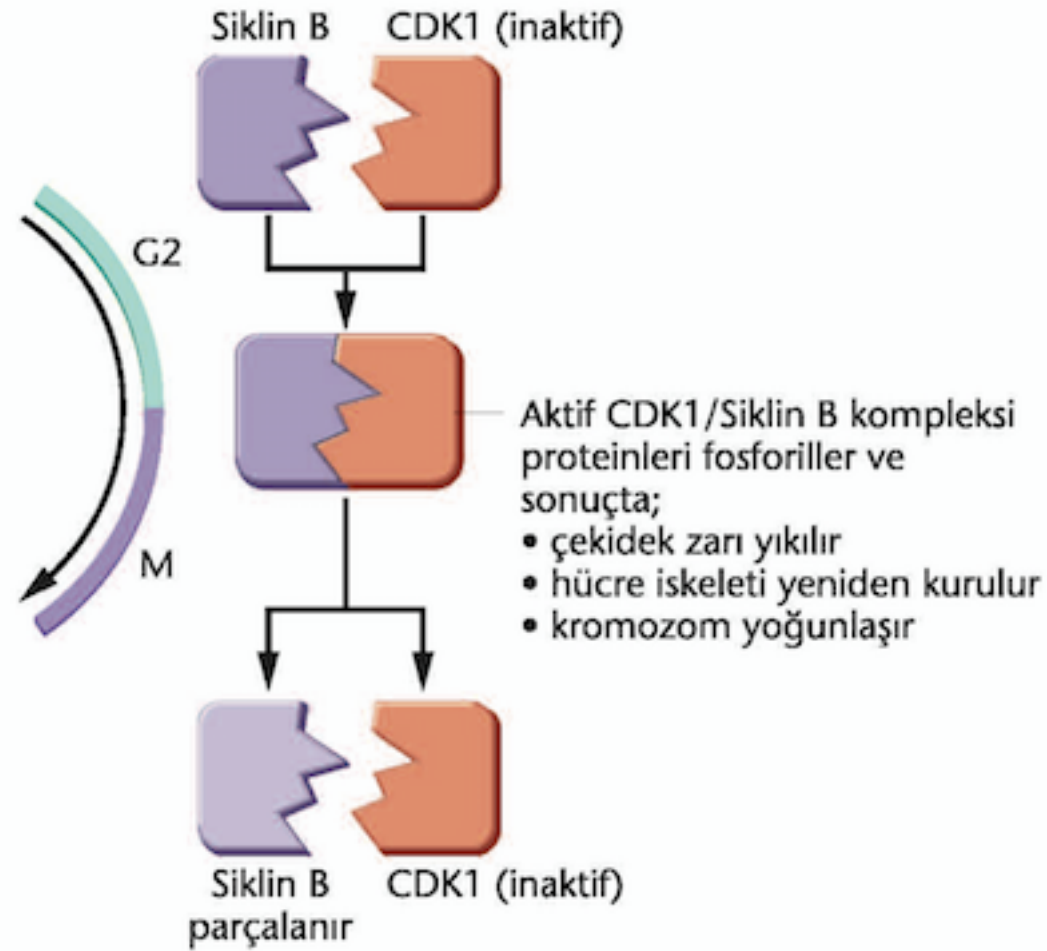
- Ortamda var olan siklin, spesifik bir CDK'ya bağlanarak CDK/siklin kompleksinin aktivitesini tetikler.
- CDK/siklin kompleksleri, hücre döngüsü boyunca hücre gelişimi için gerekli değişiklikleri sağlayan diğer proteinleri seçici olarak fosforlar ve aktivite ederler.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Örneğin;
- G_1 aşamasında CDK4/siklin D kompleksleri,
- S aşamasında DNA replikasyonu için gerekli olan ürünleri (DNA polimeraz δ ve DNA ligaz gibi) şifreleyen genlerin transkripsiyonunu tetikleyen proteinleri aktive ederler.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Bir başka CDK/siklin kompleksi olan CDK1/siklin B;
 - Çekirdek zarının yıkımı,
 - Kromozom yoğunlaşması ve
 - Hücre içi iskeletin yeniden organizasyonu
- gibi mitozun erken olaylarını tetikleyen bazı proteinleri fosforlar.



ŞEKİL 18–9 G2'den M aşamasına geçiş CDK1 ve Siklin B tarafından kontrol edilir. Bu moleküller, fosfat gruplarını hücresel bileşenlere ekleyen kompleksi oluşturmak için birbirleri ile ilişki kurarlar. Mitoz için (M fazı) gerekli olan yapısal ve biyokimyasal değişiklikler oluşturulur.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Hücre döngüsü, döngüyü ilerleten ya da baskılayan genlerin karşılıklı etkileşimleri tarafından düzenlenmektedir.
- Hücre döngüsünü kontrol eden herhangi bir gende oluşan mutasyon ya da yanlış ifade, bir çok yoldan kanserin gelişimine katkıda bulunur.
- Örneğin, G₁/S ya da G₂/M kontrol noktalarını denetleyen genler kusurluysa, hücre DNA hasarını onarmadan döngüde ilerlemeye devam edebilir.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Bu durum genlerde daha fazla mutasyon birikmesine ve böylece kontROLSÜZ çoğalma ve metastaza neden olabilir.
- Eğer DNA replikasyonu, DNA onarımı ya da kromozom düzenlenmesinde hata ya da sapma olursa,
- Hücreler, koşullar düzenleninceye dek döngüdeki ilerlemelerini durdururlar.
- Bu sayede hücre, mutasyon sayısını ve biriken kromozomal anormalliklerini azaltır.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

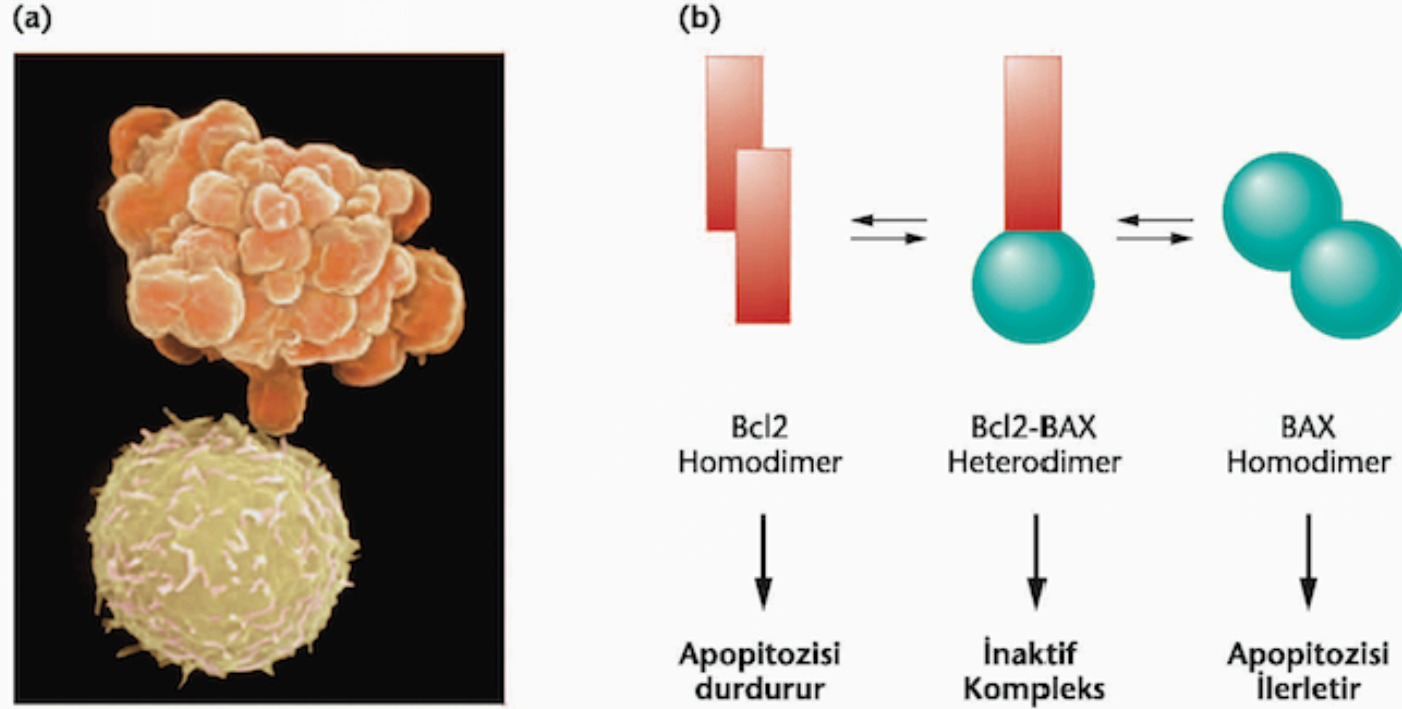
- Buna rağmen, eğer DNA hasarı ya da kromozomal hasar onarımı imkansız derecede ciddi ise,
- Hücre belki de ikinci bir savunma hattı kurabilir ki bu sürece apoptozis ya da programlı hücre ölümü adı verilir.
- Apoptozis; hücrenin genetik olarak kontrol edildiği ve sonunda intihar ettiği bir süreçtir.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Apoptozis sürecinde gerçekleşen olaylar sırasıyla şöyledir:
 - Nükleer DNA'nın parçalara ayrılması
 - Hücre içi yapıların bozunması ve
 - Hücrenin, apoptotik cisimcikler olarak adlandırılan küçük küresel yapılara bölünmesi

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Son aşamada apoptotik cisimcikler, bağışıklık sisteminin fagositik hücreleri tarafından yutulurlar.
- Kaspazlar olarak adlandırılan bir grup proteaz, apoptozisi başlatan ve hücre içi bileşenlerin sindiriminden sorumlu enzimlerdir.
- Apoptozis genetik olarak, apoptozisi tetikleyen ya da engelleyebilen Bcl2 ve BAX proteinleri gibi özel gen ürünlerinin düzenlenmesi ile kontrol edilmektedir.



ŞEKİL 18–10 (a) Normal bir beyaz kan hücresi (altta) ve apoptozis'e yönelmiş bir beyaz kan hücresi (üstte). Apoptotik yapılar hücre yüzeyinde üzüm salkımını andırır bir biçimde ortaya çıkarlar. (b) Bcl2 ve BAX proteinlerinin bağlı yoğunlukları apoptozis'i düzenler. Normal bir hücrede Bcl2 ve BAX proteinlerinin inaktif heterodimerlerini meydana getirerek miktarlarını dengeleyen bir mekanizma bulunur. Bcl2 nin bağlı artışı ya da fazlalığı, Bcl2 homodimerlerinde bir artışa yol açar ve hücreyi apoptozis'den korur. Bcl2 proteini çok fazla artmış olan kanser hücreleri radyasyon ve kemoterapiye dirençlidirler. BAX proteininin bağlı artışı ya da fazlalığı BAX homodimerlerinin oluşumunu sağlar ve bu da hücrenin apoptozis'e yönelmesini uyarır. Normal hücrelerde, aktive olmuş p53 proteini BAX'ın transkripsiyonunu uyararak ve Bcl2 'nin transkripsiyonunu da durdurarak hücrenin ölümüne neden olur. Pek çok kanser hücresinde p53 bozuktur, böylece kanser hücrelerinin apoptozise yönlenecek ölmeleri engellenir.

Hücre döngüsü kontrolü ve kontrol noktaları

- Programlanmış hücre ölümü, hasarlı hücreleri ortadan kaldırmak suretiyle,
- Bir sonraki nesle kalıtım yoluyla geçecek ve kansere sebep olabilecek olası genetik mutasyonların sayısını azaltmaktadır.

Kansere neden olan birçok gen hücre döngüsü kontrolünü bozar

- Kanser hücrelerinde,
 - Proto-onkogenler ve
 - Tümör süpresör (baskılayıcı) genlerolmak üzere iki genel gen kategorisi mutasyona uğrar ya da yanlış ifade edilir.
- Proto-onkogenler, ürünleri hücre büyümesini ve bölünmesini ilerleten genlerdir.

Kansere neden olan birçok gen hücre döngüsü kontrolünü bozar

- Bu görevlerini,
 - Diğer genlerin ifadelerini uyararak transkripsiyon faktörlerini kodlayarak,
 - Hücre bölünmesini uyararak sinyal iletim moleküllerini ya da hücrenin döngü boyunca ilerlemesini sağlayan hücre döngüsü düzenleyicilerini kodlayarak yaparlar.
- Hücreler sessiz döneme girdiklerinde ve bölünmeyi sona erdirdiklerinde, bir çok proto-onkogen ürününün ifadesi de baskılanır.

Kansere neden olan birçok gen hücre döngüsü kontrolünü bozar

- Kanser hücrelerinde böyle bir yolla bir ya da daha fazla proto-onkogen değiştirilmiş olup, bunların aktiviteleri normal bir şekilde kontrol edilemez.
- Bunun nedeni ise, proto-onkogenin mutasyonu sonucu anormal davranan bir proteinin üretilmesi olabilir.

Kansere neden olan birçok gen hücre döngüsü kontrolünü bozar

- Diğer bazı durumlarda ise, proto-onkogenler normal protein ürünleri kodlamasına rağmen,
 - Proto-onkogenler aşırı ifade edilir ya da
 - Doğru zamanda transkripsiyonel olarak baskılanmazlarsa Kansere oluşumuna yatkınlık durumu ortaya çıkabilir.

Kansere neden olan birçok gen hücre döngüsü kontrolünü bozar

- Bir proto-onkogen:
 - Mutasyona uğradığında ya da
 - Hatalı ifade edildiğinde ve kanser gelişimine katkıda bulunduğunda onkogen (kansere sebep olan gen) olarak bilinir.
- Onkogen oluşumu için sadece bir proto-onkogen allelinin mutasyona uğramış ya da yanlış ifade edilmiş olması yeterli olabilir.
- Bu yüzden onkogenler, baskın bir kanser fenotipine neden olurlar.

Tümör baskılayıcı genler

- Tümör baskılayıcı genler, ürünleri hücre döngüsü kontrol noktalarını düzenleyen ve apoptozis sürecini başlatan genlerdir.
- Normal hücrelerde tümör baskılayıcı genler tarafından kodlanan proteinler,
- DNA hasarına ya da dış çevreden gelen büyümeyi baskılayan sinyallere yanıt olarak hücre döngüsü sürecini durdurabilmektedir.

Tümör baskılayıcı genler

- Tümör baskılayıcı genler mutasyona uğradıklarında ya da inaktive olduklarında hücreler,
- Hücre döngüsü kontrol noktalarına yanıt verme ya da artan DNA hasarında hücreyi ölüm programına geçirme yeteneklerini kaybederler.

Tümör baskılayıcı genler

- Sonuçta;
 - Mutasyonlarda artış gözlenebilir,
 - Hücre, döngüyü terk edebilir veya
 - Hücre, sessiz döneme girme yetisini ytirebilir

Siklin D1 ve siklin E proto-onkogenleri

- Hücre döngüsü boyunca siklinler sentezlenir ve parçalanır.
- Siklinler, CDK molekülleri ile kompleksler oluştururlar ve onların aktivitelerini düzenlerler.
- Oluşturulan CDK/siklin kompleksleri hücre döngüsünün her aşamasında önemli olan düzenleyici moleküllerdir.
- Bir çok siklin geninin kanser gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Siklin D1 ve siklin E proto-onkogenleri

- Örneğin siklin D1'i kodlayan genin; meme, mesane, akciğer ve yemek borusu kanserlerinde amplifiye olduğu gösterilmiştir.
- DNA amplifikasyonu, siklin D1 geninin çoklu kopyalarını yaratır ve bu yüzden bu kanser hücrelerinde normal seviyeden çok daha fazla siklin D1 proteini bulunur.
- Yüksek seviyedeki D1 proteini belki de S fazına kontrolsüz girişlere katkıda bulunmaktadır.

Siklin D1 ve siklin E proto-onkogenleri

- Diğer kanserlerde siklin D1, gen çoğalması olmasa da fazla miktarda ifade edilmektedir.
- Belirli paratiroid tümörlerinde ve B-hücre lenfomalarında siklin D1 geni, translokasyonlar gibi kromozomal anomalilerde de bulunmaktadır.
- Siklin E geni ise bazı lösemilerde, meme ve kolon kanserlerinde çoğalarak aşırı ifade edilmektedir.

'ras' proto-onkogenleri

- İnsan tümörlerinde sıklıkla mutasyona uğrayan genlerin bazıları ras gen ailesindedir.
- Bu genler insan tümörlerinin % 40'ında mutasyona uğramışlardır.
- Ras gen ailesi, hücre zarı ile ilişkilendirilen ve hücre büyümesini ve bölünmesini düzenleyen sinyal iletim moleküllerini kodlar.

'ras' proto-onkogenleri

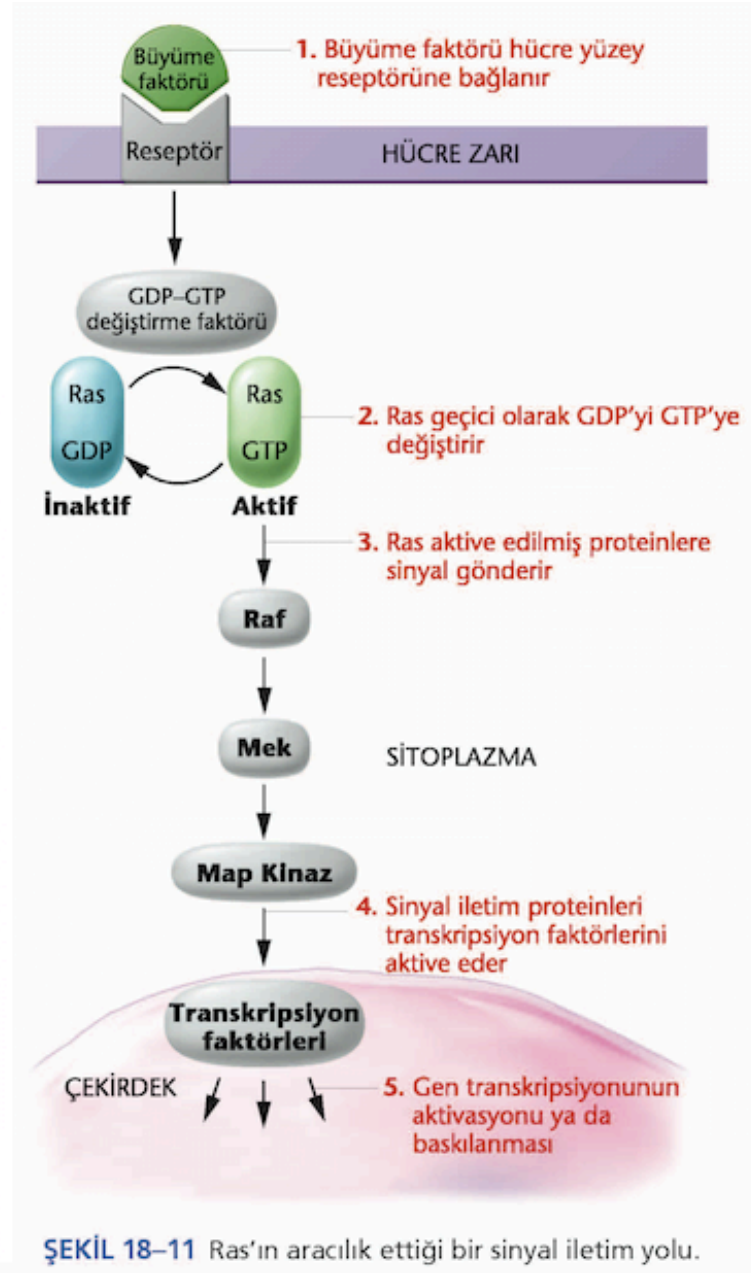
- Ras proteinleri normalde, dış büyüme faktörlerine yanıt olarak hücrenin bölünmesini uyaran sinyallerin hücre zarından çekirdeğe geçmesini sağlamaktadır.
- Ras proteinleri ya GDP'ye ya da GTP'ye bağlanarak inaktif (kapalı) ya da aktif (açık) durum arasında döngüsel bir yapı oluştururlar.

'ras' proto-onkogenleri

- Bir hücre bir büyüme faktörü ile (Platelet kökenli büyüme faktörü ya da epidermal büyüme faktörü gibi) karşılaştığında,
- Hücre zarında bulunan büyüme faktörü reseptörleri büyüme faktörüne bağlanır ve büyüme faktörü reseptörünün sitoplazmaya bakan kısmı otofosforilasyona uğrar.

'ras' proto-onkogenleri

- Bu durum nükleotit değişim faktörleri olarak bilinen proteinlerin plazma zarına yerleşmesine yol açar.
- Nükleotit değişim faktörleri Ras'ın GDP'yi bırakmasına ve GTP'ye bağlanmasına neden olur.
- Böylece Ras'ın aktive olması gerçekleşir.
- Ras'ın GTP-bağlı aktif formu, sitoplazmadaki bir dizi proteinlerin fosforilasyonu için gerekli sinyali gönderir.

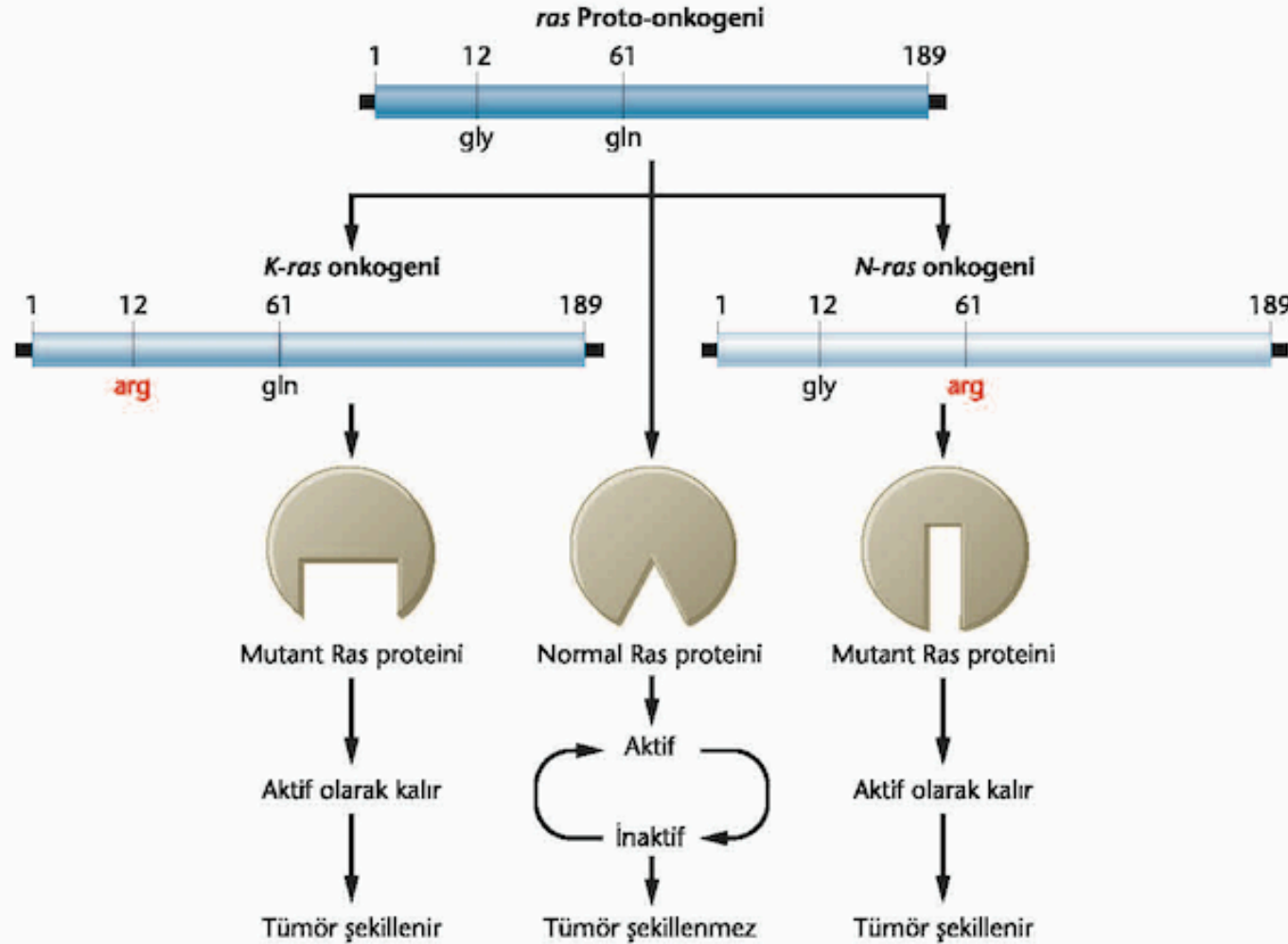


'ras' proto-onkogenleri

- Sinyal gönderimiyle gerçekleşen protein fosforilasyonunun son noktası,
- Hücre döngüsünü uyararak transkripsiyon faktörlerinin aktif hale getirilmesidir.
- Ras, sinyallerini çekirdeğe bir kez gönderdiğinde, GTP, GDP'ye hidroliz olur ve inaktif forma geçer.

'ras' proto-onkogenleri

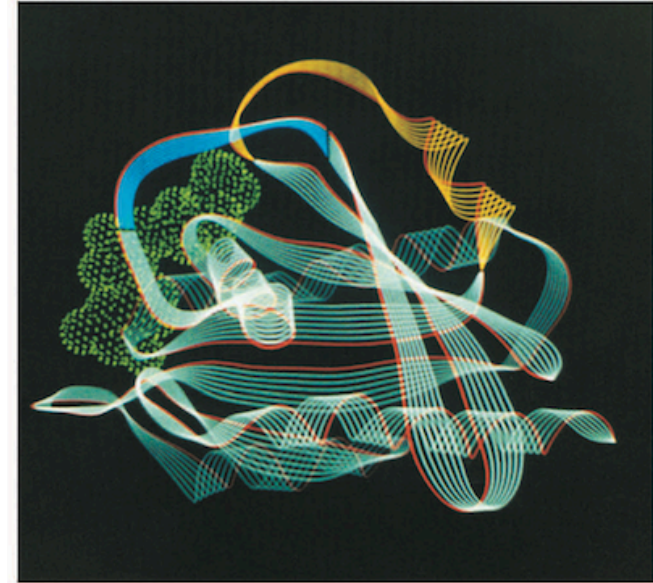
- Proto-onkogen ras'ı onkogene dönüştüren mutasyonlar GTP'nin GDP'ye hidrolizini engeller.
- Böylece Ras proteinini sürekli "açık" konumda tutarak hücreyi sürekli bölünmeye teşvik ederler.
- Normal ve kanser hücrelerindeki Ras proteinlerinin amino asit sekanslarının karşılaştırılması, onkogenik Ras proteinlerinin hem 12. hemde 61. pozisyonlarında tek amino asit değişimleri içerdiğini göstermektedir.



ŞEKİL 18–12 *ras* proto-onkogeni 189 amino asitten oluşan bir proteini kodlar. Normal proteinin 12. pozisyonunda glisin, 61. pozisyonunda da glutamin bulunur. Pek çok kanserli dokudan elde edilen Ras proteinin de ise bu iki pozisyonunda bulunan amino asitlerin değiştiği görülmüştür. Bu mutasyonlar *ras* proto-onkogenini tümör oluşturan bir onkogene dönüştürmektedir. *K-ras* ve *N-ras*, *ras* proto-onkogeninin iki mutant allelidir.

'ras' proto-onkogenleri

- Bu amino asit değişikliklerinden her biri, ras geninde tek bir nükleotit değişikliği ile yaratılabilmektedir.

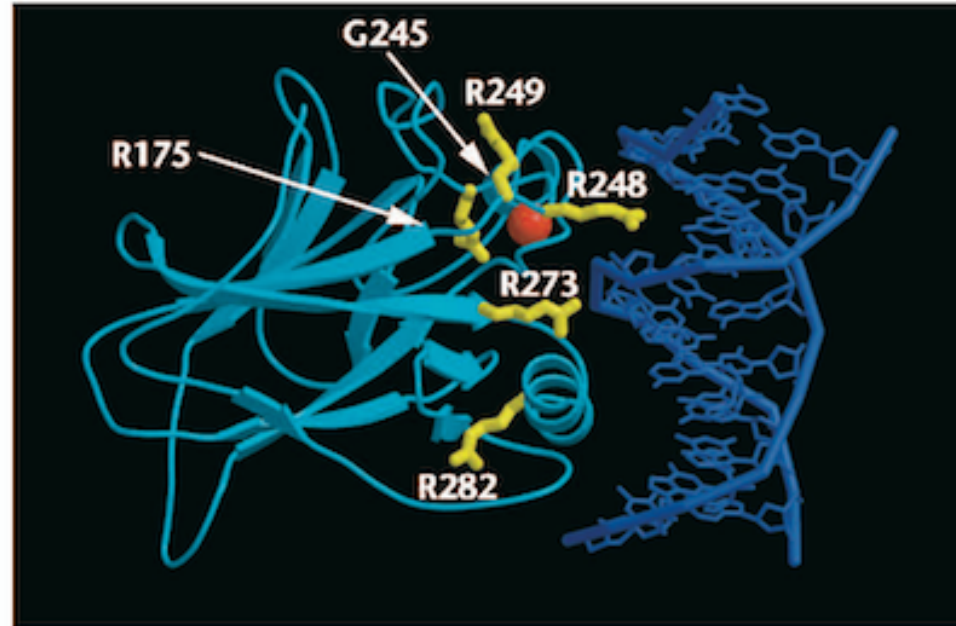


ŞEKİL 18-13 Ras proteininin bilgisayarda üç boyutlu olarak üretilmiş iki farklı konformasyondaki görünümü. Normal Ras proteinleri, hücre farklılaşma ve büyümesini kontrol eden moleküler anahtar gibi davranırlar. GTP proteine bağlandığında anahtar açık konumdadır (mavi ile gösterilen konformasyon). GTP molekülü GDP'ye hidroliz olduğunda ise anahtar kapalıdır (sarı ile gösterilen konformasyon). Ras proteininin iki farklı bölgesinin (mavi ve sarı) konformasyon değişimi bu molekülün anahtar rolünü oynamasına neden olur. Onkogenik mutant Ras proteinleri açık konumda sıkışıp kalır ve hücrenin çoğalması için sürekli sinyal gönderir.

p53 tümör baskılayıcı gen

- İnsan kanserleri içinde en sık mutasyona uğrayan (tüm kanserlerin %50'sinden fazlasında mutasyona uğradığı gözlenen gen) p53'dür.
- p53 geni 50'den fazla farklı genin transkripsiyonunu uyan ya da baskılayan bir transkripsiyon faktörü gibi rol oynayan bir çekirdek proteinini kodlamaktadır.

p53 tümör baskılayıcı gen



ŞEKİL 18-14 Sol tarafta p53 proteini, sağ tarafta bu proteinin kompleks yaptığı DNA ve bu proteinin sıklıkla mutasyona uğrayan altı bölgesi bilgisayarda üretilmiş görüntüsüyle verilmiştir. R arjinin, G glisin amino asitlerinin simgeleridir. Sayılar ise mutasyonların amino asit pozisyonlarını göstermektedir.

p53 tümör baskılayıcı gen

- Bir çok olay çekirdek içerisindeki aktif p53 proteininin hızlı bir şekilde artışına yol açmaktadır.
- Bu olaylar arasında;
 - DNA'nın kimyasal hasara uğraması,
 - DNA'nın iyonize radyasyon ile uyarılmasıyla çift iplik kırıklarının meydana gelmesi ya da
 - Hücrelerin ultraviyole ışınlarına maruz kalmalarından ötürü meydana gelen DNA-tamir ara ürünlerinin oluşması yer almaktadır.

p53 tümör baskılayıcı gen

- p53 proteini DNA hasarına karşı iki farklı yanıtı başlatmaktadır;
 - DNA onarımı için hücre döngüsünün durdurulması
 - DNA onarılmaz ise hücrenin apoptozise yönlendirilmesi
- Oluşan her iki tepki de, ilişkili genlerin ifadelerinin baskılanmasını ya da uyarılmasını sağlayan ve bir transkripsiyon faktörü gibi davranan p53 tarafından başlatılır.

p53 tümör baskılayıcı gen

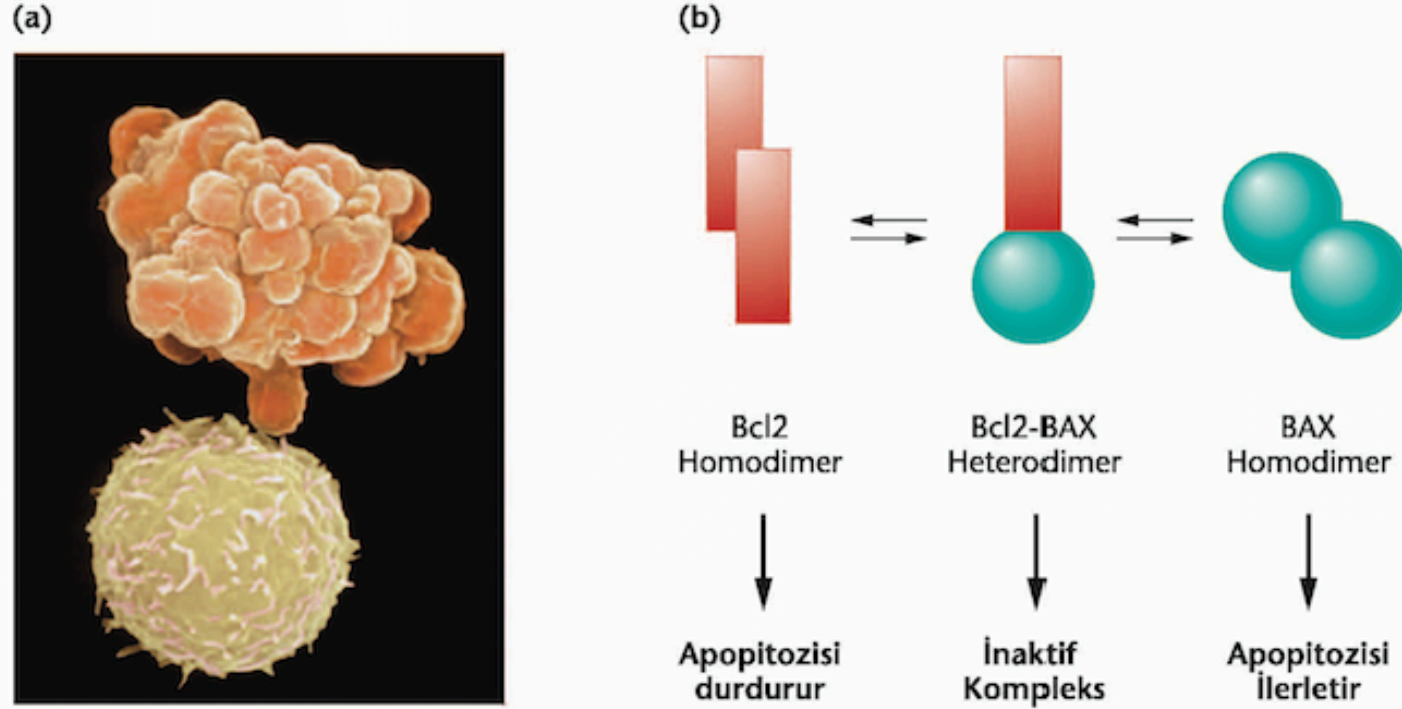
- Normal hücrelerde p53 proteini hücre döngüsünü birçok aşamada durdurabilir.
- Aktive olmuş p53 proteini aynı zamanda DNA replikasyon sürecini geciktiren genlerin ifadesini düzenler.
- Böylece S aşaması sırasında DNA hasar onarımı için zaman kazanılmış olur.

p53 tümör baskılayıcı gen

- Eğer DNA hasarı S aşaması sırasında meydana gelirse;
- Aktive olmuş p53 diğer genlerin ifadesini düzenleyerek hücrenin G₂/M kontrol noktasında kalmasını sağlar.
- Aktive olmuş p53, hasarlı bir hücreye apoptozis yoluyla intihar edebilmesi için yol gösterebilir.
- Bunu Bax geninin transkripsiyonunu aktive ederek ve Bcl2 geninin transkripsiyonunu baskılayarak gerçekleştirir.

p53 tümör baskılayıcı gen

- Normal hücrelerde BAX proteini Bcl-2 proteini ile heterodimer halde bulunur ve hücre yaşamına devam eder.
- p53'ün Bax gen transkripsiyonunu uyarmasına yanıt olarak BAX proteini seviyeleri arttığına, BAX homodimerleri oluşur.
- Bu homodimerler hücrelerin kendi kendilerini yok etmelerine neden olan hücresel değişiklikleri aktive eder.



ŞEKİL 18–10 (a) Normal bir beyaz kan hücresi (altta) ve apoptozis'e yönelmiş bir beyaz kan hücresi (üstte). Apoptotik yapılar hücre yüzeyinde üzüm salkımını andırır bir biçimde ortaya çıkarlar. (b) Bcl2 ve BAX proteinlerinin bağlı yoğunlukları apoptozis'i düzenler. Normal bir hücrede Bcl2 ve BAX proteinlerinin inaktif heterodimerlerini meydana getirerek miktarlarını dengeleyen bir mekanizma bulunur. Bcl2 nin bağlı artışı ya da fazlalığı, Bcl2 homodimerlerinde bir artışa yol açar ve hücreyi apoptozis'den korur. Bcl2 proteini çok fazla artmış olan kanser hücreleri radyasyon ve kemoterapiye dirençlidirler. BAX proteininin bağlı artışı ya da fazlalığı BAX homodimerlerinin oluşumunu sağlar ve bu da hücrenin apoptozis'e yönelmesini uyarır. Normal hücrelerde, aktive olmuş p53 proteini BAX'ın transkripsiyonunu uyararak ve Bcl2 'nin transkripsiyonunu da durdurarak hücrenin ölümüne neden olur. Pek çok kanser hücresinde p53 bozuktur, böylece kanser hücrelerinin apoptozise yönlenecek ölmeleri engellenir.

p53 tümör baskılayıcı gen

- İşlevsel p53 kaybı olan kanser hücrelerinde, hcreesel hasara karşı BAX protein seviyeleri artmaz ve apoptozis oluşmayabilir.
- Bu hücreler, hücre döngüsü kontrol noktalarında tutulamazlar ya da DNA hasarına karşı apoptozise ynelemezler.
- Sonuç olarak hücreler, DNA'nın durumunu göz önünde bulundurmadan, hücre döngüsü boyunca kontROLSüz bir şekilde ilerlerler.

p53 tümör baskılayıcı gen

- p53'ün eksik olduğu hücrelerde mutasyon oranları yüksektir.
- Bu hücrelerde, kansere neden olan farklı tipte mutasyonlar ile kromozomal anomaliler birikir.
- Genomik bütünlük açısından p53 geninin önemini vurgulamak için bu gene 'genomun gardiyanı' adı verilir.

RB1 tümör baskılayıcı gen

- RB1 (retinoblastoma 1) tümör baskılayıcı gendeki kayıp ya da mutasyon; meme, kemik, akciğer ve mesane gibi kanser türlerini de içeren bir çok kanserin gelişimine katkıda bulunur.
- RB1 geni ilk defa küçük çocukların gözlerinde tümör gelişimiyle karakterize olan kalıtsal bir hastalık olan retinoblastoma çalışmalarının sonucunda tanımlanmıştır.

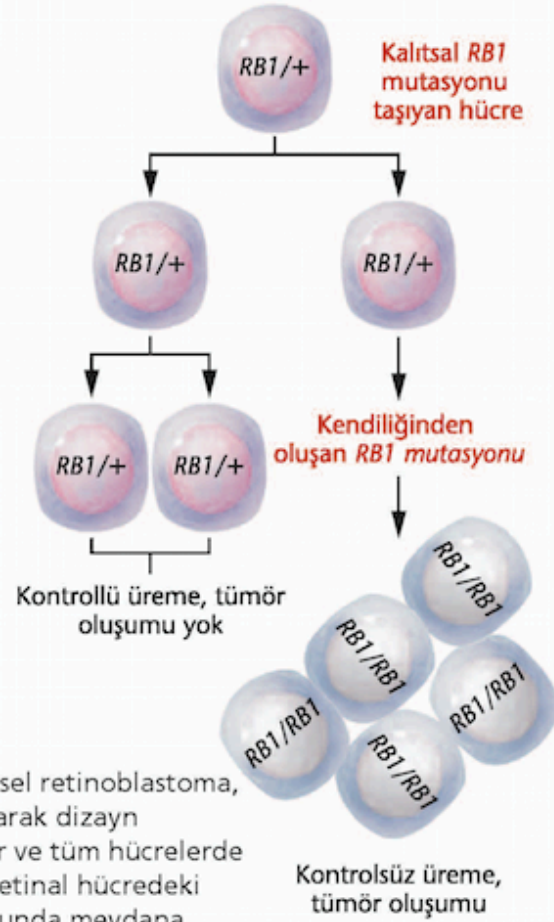
RB1 tümör baskılayıcı gen

- Bu hastalığın ailesel formunda bireyler RB1 geninin mutasyonlu bir allelene sahiptir.
- Bu bireyler %85 oranında retinoblastoma'ya ve diğer kanser gelişimlerine yüksek oranda yakalanma olasılığına sahiptirler.
- Kalıtsal retinoblastoma hastalarının tüm somatik hücrelerinde RB1 geninin bir mutant alleli bulunmaktadır.

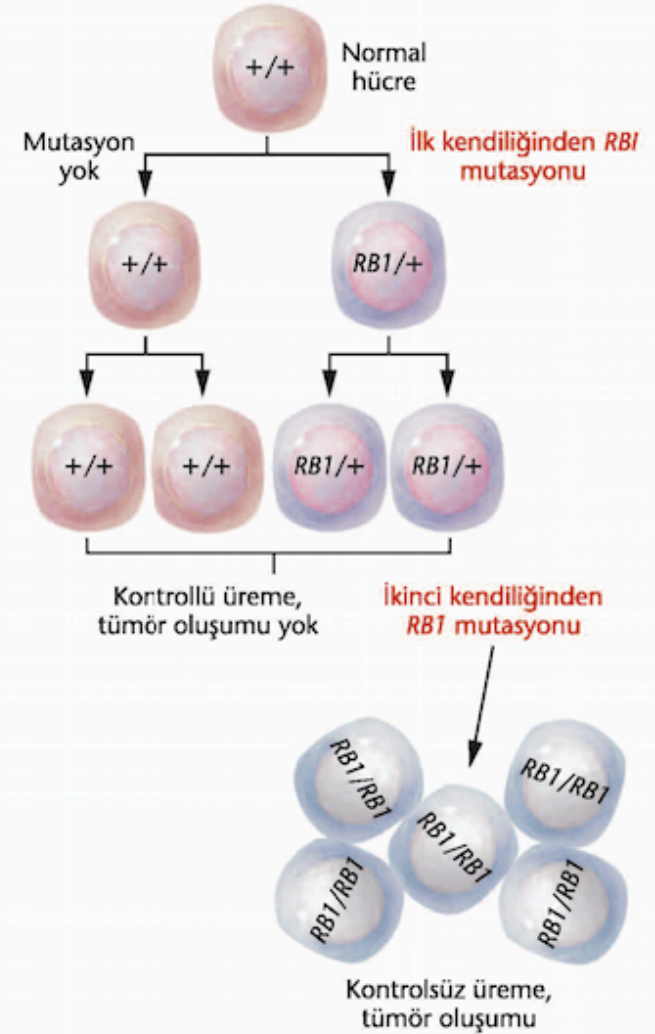
RB1 tümör baskılayıcı gen

- Ancak, bu hastaların retina hücrelerindeki retinoblastoma RB1 geninin normal olan diğer allelinde de kayıp ya da mutasyon olması durumunda bu hastalık ilerlemekte ve gelişmektedir.
- RB1 geninin her iki kopyasının da inaktive olması için iki ayrı somatik mutasyonun oluşması gerekmektedir.

(a) Ailesel retinoblastoma



(b) Sporadik retinoblastoma



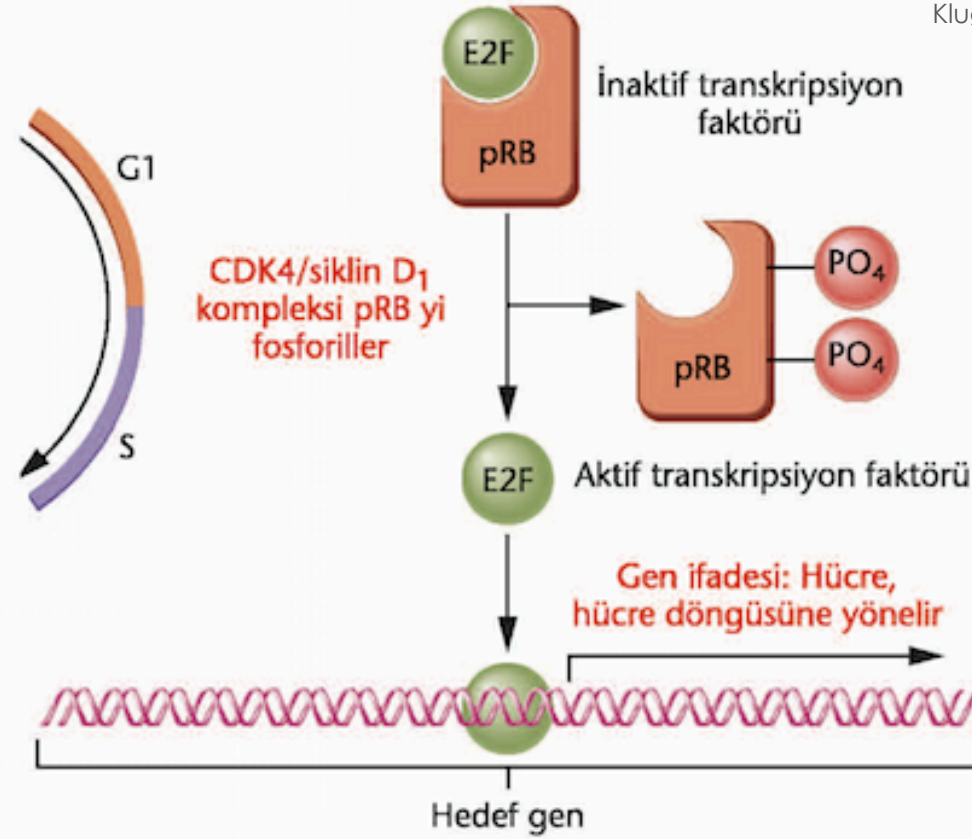
ŞEKİL 18–15 (a) Ailesel retinoblastoma, bir mutasyon (*RB1* olarak dizayn edilmiştir) kalıtılmıştır ve tüm hücrelerde vardır. Herhangi bir retinal hücredeki retinoblastoma lokusunda meydana gelen 2. mutasyon kontrollsüz hücre büyümesine ve tümör oluşumuna katkıda bulunur. (b) Sporadik (nadir görülen) retinoblastoma tek bir hücrede, retinoblastoma geninin her iki allelinde bağımsız iki mutasyonun birbirinin peşi sıra meydana gelmesi ile oluşur.

Retinoblastoma proteini (pRB)

- p53 proteini gibi, hücre döngüsünün G₁/S kontrol noktasını kontrol eden bir tümör baskılayıcı proteindir.
- pRB proteini tüm hücre tiplerinde ve hücre döngüsünün bütün safhalarında çekirdekte bulunmaktadır.
- Ancak, hücre döngüsü boyunca, fosforillenme durumuna bağlı olarak farklı aktivite gösterir.

Retinoblastoma proteini (pRB)

- Hücreler, hücre döngüsünün G₀ fazındayken pRB proteini fosforillenmemiştir.
- E2F gibi transkripsiyon faktörlerinden birine bağlanarak, bağlandığı transkripsiyon faktörünü inaktive eder.



ŞEKİL 18-16 G1 fazı boyunca çekirdekteki pRB proteini, E2F transkripsiyon faktörüyle etkileşir ve onu inaktive eder. Hücre G1'den S fazına geçerken CDK4/siklin D1 kompleksi oluşur ve pRB'ye fosfat gruplarını ekler. pRB fosforillenince, E2F serbest kalır ve transkripsiyonel olarak aktive olur ve hücrelerin S fazını geçişine izin verir. pRB'nin fosforilasyonu geçicidir. CDK/siklin kompleksleri parçalanır ve hücre, hücre döngüsünün erken G1 fazına geçer ve pRB fosforilasyonu azalır.

Retinoblastoma proteini (pRB)

- Hücre, büyüme faktörleri ile uyarıldığında G_1 fazına geçer ve S fazına yaklaşır.
- G_1 fazı boyunca, pRB proteini CDK4/siklin D1 kompleksi tarafından fosforillenir.
- Fosforillenmiş pRB inaktiftir ve bağladığı düzenleyici proteinleri serbest bırakır.

Retinoblastoma proteini (pRB)

- pRB tarafından salınan E2F ve diğer regülatör proteinler serbest kaldıklarında;
- Hücrede G₁ fazından S fazına geçiş için gerekli olan 30'dan fazla genin ifade edilmesini uyarır.

Retinoblastoma proteini (pRB)

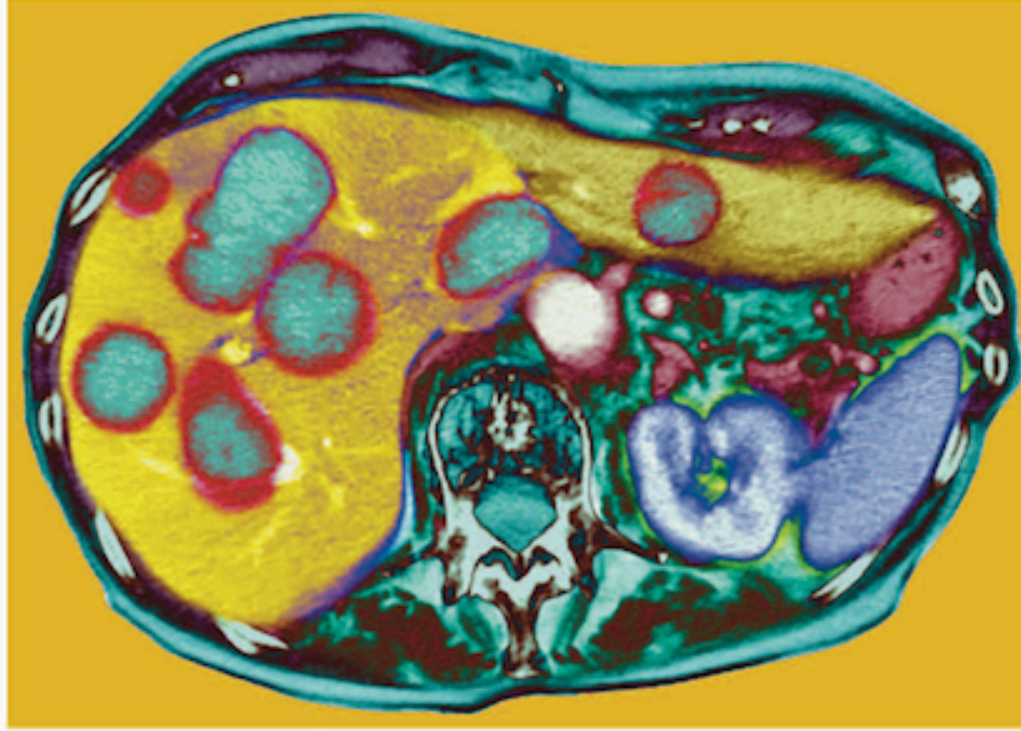
- H¼creler S, G₂ ve M fazlarını geçtikten sonra pRB fosforillenmemiş haline döner.
- E2F gibi reg¼latör proteinlere bağlanarak bir sonraki döng¼de bunlara ihtiyaç duyuluncaya kadar tutuklar.
- Normal dinlenme halindeki hücrelerin pRB proteini aktiftir ve S fazına geçişi engeller.
- Retinoblastoma hücreleri gibi bir çok kanser h¼cresinde, RB1 geninin her iki kopyası da hatalıdır.

Kanser, hücrelerin birbirine temasını etkileyen genetik bir hastalıktır

- Kanser hücreleri;
 - Orijinal tümör bölgesinden ayrılıp,
 - Kan veya lenf sistemine girip,
 - Çevre dokuları istila edip,
 - Sekonder tümör oluşturma özelliklerine,
yani metastaz yapma yeteneğine de sahiptir.

Kanser, hücrelerin birbirine temasını etkileyen genetik bir hastalıktır

- Tümör hücreleri diğer dokuları istila edebilmek için
 - Dokuları normal olarak çevreleyen ve
 - Birbirinden ayıran hücre-dışı matriks ve bazal lamina bileşenlerini parçalamak zorundadır.



ŞEKİL 18–17 Karaciğerinde birkaç metastatik tümör olan hastanın renklendirilmiş bilgisayar tomografisi (CT). Tümörler kırmızıyla çevrelenmiş açık mavi yuvarlak yapılar olarak görünmektedir. Karaciğer ise sarı renkte görüntülenmektedir. Sekonder tümörler vücudun başka bir bölgesindeki primer tümörden yayılmaktadır. Görüntünün aşağı merkezinde görülen açık mavi yapı omurgadır. Göğüs kafesinin bir kısmı görüntünün dış kısımlarındaki açık mavi oval şekiller olarak görünmektedir.

Kanser, hücrelerin birbirine temasını etkileyen genetik bir hastalıktır

- Hücre-dışı matriks ve bazal lamina, protein ve karbonhidratlardan oluşmuştur.
- Bunlar doku büyümesini şekillendirmek ve hücrelerin göçünü normal olarak engellemek için bir çatı oluştururlar.
- Hücre-dışı matriksin içine yayılmak ve bu matriksi geçmek, bazı normal hücre tiplerinin de özelliğidir.

Kanser, hücrelerin birbirine temasını etkileyen genetik bir hastalıktır

- Örneğın, hamilelik boyunca embriyonun uterus duvarına tutunması (implantasyonu) için hücrelerin hücre-dışı matriksi geçmeleri gerekmektedir.
- Hücre istilasının (invasion) mekanizması normal hücrelerde ve kanser hücrelerinde muhtemelen benzerdir.
- Aralarındaki tek fark, normal hücrelerde istila mekanizmasının çok sıkı şekilde düzenlenmiş olması,
- Kanser hücrelerinde ise bu regölasyonun tamamen kaybolmuş olmasıdır.

Kanser, hücrelerin birbirine temasını etkileyen genetik bir hastalıktır

- Metastazın, hücre adhezyon (tutunma) molekülleri ve proteolitik enzimleri kodlayan çok sayıda gen tarafından kontrol edildiği tahmin edilmektedir.
- Örneğin, normal dokularda hücre-hücre tutunması için gerekli olan E-kadherin glikoproteini, epitel tümörlerinde normal seviyeden daha az bulunmaktadır.

Kanser, hücrelerin birbirine temasını etkileyen genetik bir hastalıktır

- Ayrıca, metalloproteinazlar gibi proteolitik enzimler malignant tümörlerde normal seviyenin çok üstünde bulunurlar.
- Metalloproteinazlar, doku inhibitörleri (tissue inhibitors of metalloproteinases: TIMPs) gibi düzenleyici moleküllerden normal hücrelerdeki gibi çabuk etkilenmezler.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- İnsandaki pek çok kanser tipi nadir görünen tiptedir, yani sporadiktir.
- Buna karşılık, tüm kanserlerin çok az bir kısmı da (%1-2'si kadar) kalıtsal ya da aileseldir.
- Bugün neredeyse 50'ye yakın kalıtsal kanser tipi olduğu bilinmektedir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

TABLO 18.3**KANSERE NEDEN OLAN
KALITIMSAL YATKINLIKLAR**

Tümör Yatkınlık Sendromları	Kromozom
Erken başlangıçlı ailesel meme kanseri	17q
Ailesel adenomatoz polipozis	5q
Ailesel melanoma	9p
Gorlin sendromu	9q
Kalıtımsal polipozis olmayan kolon kanseri	2p
Li-Fraumeni sendromu	17p
Çoklu endokrin neoplazi, tip 1	11q
Çoklu endokrin neoplazi, tip 2	22q
Nörofibromatozis, tip 1	17q
Nörofibromatozis, tip 2	22q
Retinoblastoma	13q
Von Hippel-Lindau sendromu	3p
Wilms tümörü	11p

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Hücrenin tümör oluşumuna doğru yönlenmesi için aynı genin diğer kopyasında en az bir somatik mutasyon daha oluşmalıdır.
- Buna ek olarak, tam bir kanser fenotipinin ortaya çıkması için, genellikle diğer genlerde de mutasyonların oluşması gerekmektedir.
- RB1 genindeki kalıtsal mutasyonlar, bireylere çeşitli kanserlerin gelişimini hazırlar ve yatkın kılar.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Bu hastaların normal somatik hücreleri RB1 mutasyonu açısından heterozigot olsa da, tümörleri RB1 geninin her iki kopyasında da mutasyona sahiptir.
- İkinci somatik mutasyon;
 - Nokta mutasyonu,
 - Delesyon veya
 - Kromozomal anormalliksonucu oluşabilir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Bir tümördeki ikinci allelin mutasyonu, heterozigotluğun kaybı olarak bilinmektedir.
- Her ne kadar bu kalıtsal kanserlerin ortaya çıkışında heterozigotluğun kaybı temel ve en gerekli ilk basamak olsa da,
- Tümör hücrelerinin tam malignant özelliğe kavuşması için proto-onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde de bazı mutasyonların oluşması gerekmektedir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Kalıtsal kolon kanserinin gelişiminde, bir genin tek bir allelindeki kalıtsal mutasyonların malignansiye yönelmesi,
- Çok basamaklı bir yolun sadece tek bir basamağına katkıda bulunmaktadır.
- Kolon kanserlerinin yaklaşık %1'i genetik yatkınlık sonucu gelişmektedir.
- Bu durum ailesel adenomatoz polipozis (familial adenomatous polyposis: FAP) olarak bilinmektedir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- FAP'lı bireyler 5. kromozom'un uzun kolu üzerinde bulunan adenomatous poliposis (APC) geninin tek bir mutant kopyasını taşırlar.
- Mutasyonlar;
 - Delesyonları,
 - Çerçeve kayması ve
 - Nokta mutasyonlarını içermektedir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

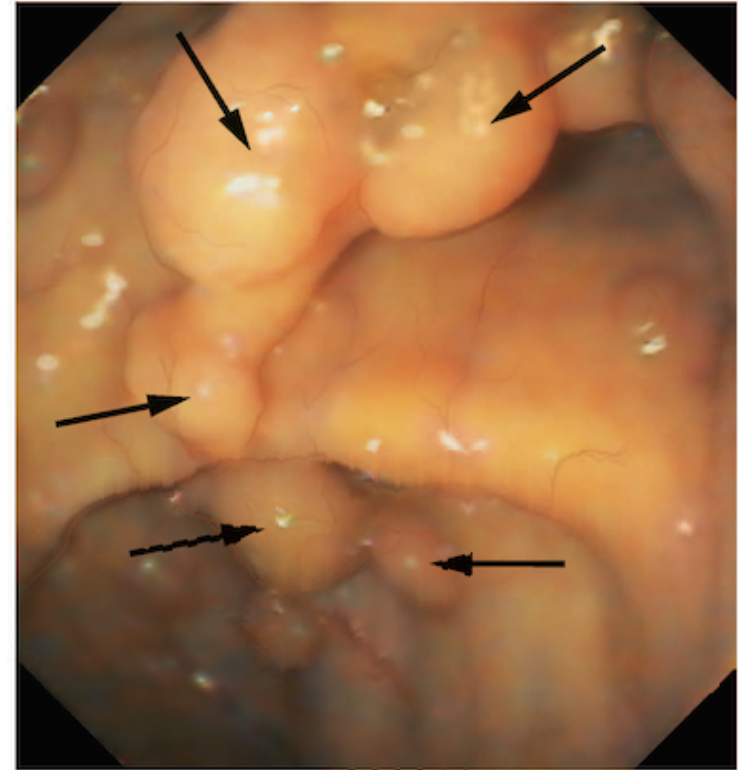
- APC gen ürününün normal işlevleri unlardır;
- β -katenin proteini ile etkileşerek büyümenin inhibisyonu ve
- Hücre-hücre temasını kontrolünü üstlenen bir tümör baskılayıcı gibi çalışmaktadır.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Heterozigot APC mutasyonunun varlığı;
 - Kolon epitel hücrelerinin hücre döngüsü kontrolünden kaçmasına ve
 - Hücrelerin bölünerek polip ya da adenoma olarak isimlendirilen küçük bir hücre yığını oluşturmasına neden olur.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Bu gen açısından heterozigot olan bireylerde yaşamlarının erken dönemlerinde (genç yaşlarda) yüzlerce ya da binlerce kolon ve rektal polip oluşumu gözlenir.

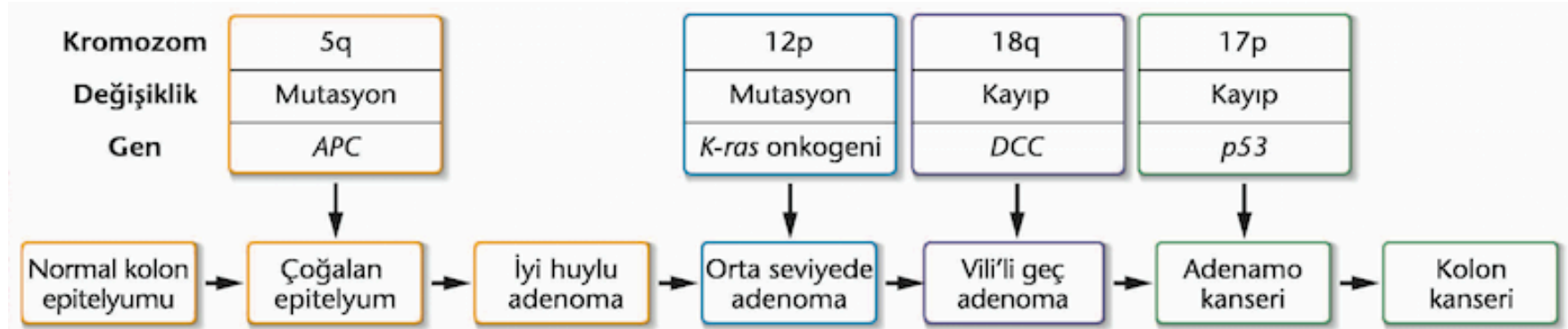


ŞEKİL 18-18 Ailesel polipozis'li bir hastanın kolonundan endoskopik bir görünüm. Kolon içinde bazıları, kanserleşebilecek yüzlerce polip olarak gelişmektedir. Oklar polipleri göstermektedir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- FAP'ta her polip bir hücre klonudur ve her biri APC gen mutasyonu taşır.
- Polip gelişimi dominant bir özelliktir.
- Bu basamaktaki poliplerde APC geninin 2. allelinde bir mutasyon gerekli değilse de, pek çok durumda kanser gelişiminin diğer geç basamaklarında ikinci APC alleli mutasyona uğramıştır.
- Daha sonra bazı polipler bir seri mutasyonla benign (iyi huylu) formdan malignant (kötü huylu) tümörlere dönüşürler.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir



ŞEKİL 18-19 Kolon kanserinin çok basamaklı gelişimi için bir model. İlk basamak 5. kromozom'un üzerinde bulunan APC geninin allellerinden birindeki kayıp ya da inaktivasyondur. FAP durumlarında, bir mutant APC alleli kalıtılır. Daha sonra 12,17 ve 18. kromozom üzerindeki genlerde oluşan mutasyonlar benin adenomların kolon kanseriyle sonuçlanan malignant transformasyonlarına neden olur. Her ne kadar 12,17 ve 18. kromozom üzerindeki mutasyonlar genellikle 5. kromozom üzerindeki mutasyonlara oranla geç evrede ortaya çıksa da, bu değişikliklerin toplamı, meydana geliş sıralarından çok daha önemlidir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- APC gen mutasyonu içeren poliplerdeki ikinci mutasyon, ras proto-onkogeninde gerçekleşir.
- ras gen ürünü, büyüme sinyallerini hücre yüzeyinden çekirdeğe ileterek, hücre büyümesini ve bölünmesini uyarır.
- APC ve ras gen mutasyonları birlikte ara adenomaların gelişimini tetikler.

Bazı kanserlere yatkınlık kalımsal olabilir

- Diğer hücrelerle temas olmaksızın hücre kültüründe üretilebilirler.
- Bu nedenle de transforme hücre olarak tanımlanırlar.
- Malignansiye giden 3. basamakta DCC geninin (kolon kanserinde delesyona uğramış) her iki allelinde de işlev kaybı gerekmektedir.
- DCC gen ürününün, hücre tutunma ve farklılaşmasında görevli olduğu düşünölmektedir.

Bazı kanserlere yatkınlık kalıtsal olabilir

- Her iki DCC allelindeki mutasyonlar parmak benzeri çıkıntılara (villi) sahip geç-evre adenomlarının oluşumuna neden olur.
- Geç-evre adenomlarının kanser yapıcı adenomlara dönüşmesi için p53 geninde işlev kaybı olmalıdır.
- p53 proteininin işlev kaybı, genomda mutasyon oranının artmasına neden olur.

Virüsler insan ve hayvanlarda kanser oluşumuna katkıda bulunur

- Hayvan virüslerinin pek çoğu retrovirüsler olarak bilinen RNA virüsleridir.
- Hücreleri kanser hücrelerine çevirdikleri için akut transforme edici retrovirüsler olarak bilinirler.
- Bu akut transforme edici retrovirüsler ilk kez Francis Peyton Rous tarafından, 1910'da keşfedilmişlerdir.

Virüsler insan ve hayvanlarda kanser oluşumuna katkıda bulunur

- Rous tavuklarda; kas, kemik ve yağda katı tümörler olan sarkoma'yı çalışıyordu.
- Bu tümörlerden elde edilen özütlerin tümör içermeyen tavuklara verildiğinde yeni sarkoma'ların oluştuğunu gözlemişti.
- Onlarca yıl sonra, özütte bulunan ve sarkoma'ya neden olan etken bir retrovirüs olarak tanımlanmıştır.

Virüsler insan ve hayvanlarda kanser oluşumuna katkıda bulunur

- Bu nedenle de virüsün adlandırılması Rous Sarcoma Virüs (RSV) olarak yapılmıştır.
- Rous, virüsler ve kanser arasındaki bağlantıyı oluşturan bu çalışmasıyla 1966 yılında fizyoloji veya tıp alanında Nobel ödülüyle onurlandırılmıştır.

Retrovirüsler hücrede nasıl replike olur?

- Retrovirüs RNA genomu, enfeksiyon sırasında virüs tarafından hücreye getirilen revers transkriptaz enzimi tarafından DNA'ya kopyalanır.
- Daha sonra kopya DNA, enfekte olan hücrenin çekirdeğine girer ve konak hücre genomuna rastgele entegre olur.

Retrovirüsler hücrede nasıl replike olur?

- Retroviral RNA'nın entegre olan DNA kopyası 'provirüs' olarak adlandırılır.
- Proviral DNA, provirüsün uçlarındaki U5 ve U3 sekanslarında yer alan çok güçlü enhansır (etki artırıcı ve kuvvetlendirici) ve promotor elementlerine sahiptir.

Akut olmayan retrovirüs

Enfekte edebilen fakat hücreyi değiştirmeyen virüs genomu

+

Enfekte edilen hücredeki hücresel proto-onkogen



Proto-onkogenin konak hücreden viral genomu transferi

Akut transforme edici retrovirüs

ŞEKİL 18–20 Şeklin üst kısmında tipik bir retrovirüsün genomu gösterilmektedir. Genomun uç kısımlarında (R) tekrarları bulunurken, U5 ve U3 bölgelerinde promotor ve enhansir elementleri yer almaktadır. Yapıda viral yapı proteinlerini (*gag* ve *env*) ve viral ters-transkriptaz'ı (*pol*) kodlayan 3 büyük gen bulunmaktadır. Tüm viral genomun RNA transkriptleri yeni viral genomları kapsamaktadır. Eğer retrovirüs, konak hücre proto-onkogenin (*c-onc*) bir kısmını ya da tümünü genomuna katarsa bu gen, *v-onc* olarak tanımlanır. *v-onc* geninin uygunsuz ya da aşırı ifadesi viral genler ile birlikte ifade edilmesi ile ortaya çıkmaktadır. *v-onc* geni transforme edici yeteneğini artıran mutasyonlara da uğrayabilir.

Retrovirüsler hücrede nasıl replike olur?

- U5 promotor'u, konak hücrenin transkripsiyon proteinlerini kullanarak; gag, pol ve env gibi viral genlerin transkripsiyonlarını gerçekleştirir.
- Bu genlerin ürünleri, yeni retroviral partikülleri oluşturan proteinler ve RNA genomudur.
- Provirüs konak genomuna entegre olduğundan, konak hücre DNA'sı normal hücre döngüsü boyunca replike olurken, o da replike olur.

Retrovirüsler hücrede nasıl replike olur?

- Retrovirüsler hücreyi öldürmeyebilir.
- Fakat çevre dokuları enfekte edecek daha fazla virüsün replikasyonu için hücreyi bir fabrika gibi kullanmaya devam eder.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- Bir retrovirüs kansere iki farklı yolla neden olabilir:
- Birincisi; proviral DNA şans eseri hücrenin normal proto-onkogeni yakınına entegre olabilir.
- Provirüsteki güçlü promotor ve enhansırlar, proto-onkogenin yüksek miktarlarda ya da hiç uygun olmayan zamanlarda transkripsiyona uğratılmasına ve böylece konak hücre çoğalmasının uyarılmasına neden olur.
- İkincisi; retrovirüs, konağın proto-onkogeninin bir kopyasını kendi genomuna ilave eder.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- Aktarılan proto-onkogen, virüse transfer olma sürecinde mutasyon geçirebilir (onkogene dönüşebilir) ya da anormal seviyelerde ifade edilebilir.
- Çünkü artık viral promotorların kontrolü altındadır.
- Retrovirüsler tarafından taşınan bir onkogen v-onc olarak, bu genin normal hücre sel versiyonu ise c-onc olarak adlandırılır.
- Bu v-onc genlerini taşıyan retrovirüsler hücreyi enfekte ederek, normal hücreleri tümör hücrelerine transforme ederler.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- RSV'lerde tavuk genomundan alınan onkogen c-src genidir.
- Bilim adamları akut transforme edici havyan virüsleriyle ilgili yaptıkları pek çok çalışma sırasında düzinelerce proto-onkogen tanımlamışlardır.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

■ Bunlardan bazıları;

Onkogen	Köken	Tür	Hücresel İşlev
<i>v-abl</i>	Abelson sıçan lösemi virüsü	Fare	Tirozin kinaz
<i>v-erbB</i>	Kuş eritroblastozis virüsü	Tavuk	EGF reseptörü
<i>v-fos</i>	FBJ osteosarkoma virüsü	Fare	Transkripsiyon faktörü
<i>v-myc</i>	Kuş miyelositomatozis virüsü	Tavuk	Transkripsiyon faktörü
<i>v-Ha-ras</i>	Harvey sıçan sarkoma virüsü	Fare	GTP-bağlayıcı protein
<i>v-sis</i>	Simian sarkoma virüsü	Maymun	Platelet türevi büyüme faktörü
<i>v-src</i>	Rous sarkoma virüsü	Tavuk	Tirozin kinaz sinyal proteini

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- v-onc genlerinden türevlenen onkogenler, retrovirüslerde bulunan v-onc genlerinden daha başka mekanizmalarla kansere neden olabilirler.
- Bugüne kadar, insanlarda herhangi bir akut transforme edici retrovirüs tanımlanmamıştır.
- Ancak, RNA ve DNA virüsleri pek çok farklı yolla insan kanserlerinin gelişimine neden olmaktadır.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- Dünya çapındaki tüm kanserlerin %15'inin viral enfeksiyonlarla ve virüslerle ilişkili olduğu düşünölmektedir.
- Virüs enfeksiyonuna bağlı olarak kanser oluşma riski tütün kullanım riskinden sonra ikinci sırada yer almaktadır.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- Kansere neden olan en önemli virüsler;
 - Papillomavirüsler (HPV16 VE 18),
 - İnsan T-hücre lösemi virüsü (HTLV-1),
 - Hepatit B virüsü ve
 - Epstein-Barr virüsüdür.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

TABLO 18.5**KANSERLE İLİŞKİLİ İNSAN VIRUSLARI**

Virüs	Kanser	Onkogenler	Mekanizma
<i>İnsan papilloma virüsü 16, 18</i>	Servikal kanser	<i>E6, E7</i>	p53 ve pRB tümör baskılayıcılarını inhibe eder
<i>Hepatitis B virüsü</i>	Karaciğer kanseri	<i>HBx</i>	Sinyal iletimi, hücre döngüsünü uyarır
<i>Epstein-Barr virüsü</i>	Burkitt's Lenfoma, nazo-farinjial kanseri	Bilinmiyor	Bilinmiyor
<i>İnsan herpesvirüsü 8</i>	AIDS ile ilişkili Kaposi's sarkoma	Muhtemel bazıları	Bilinmiyor
<i>İnsan T-hücre lösemi virüsü</i>	Yetişkin T-hücre lösemisi	<i>pX</i>	Hücre döngüsünü uyarır

Retrovirüs-kanser ilişkisi

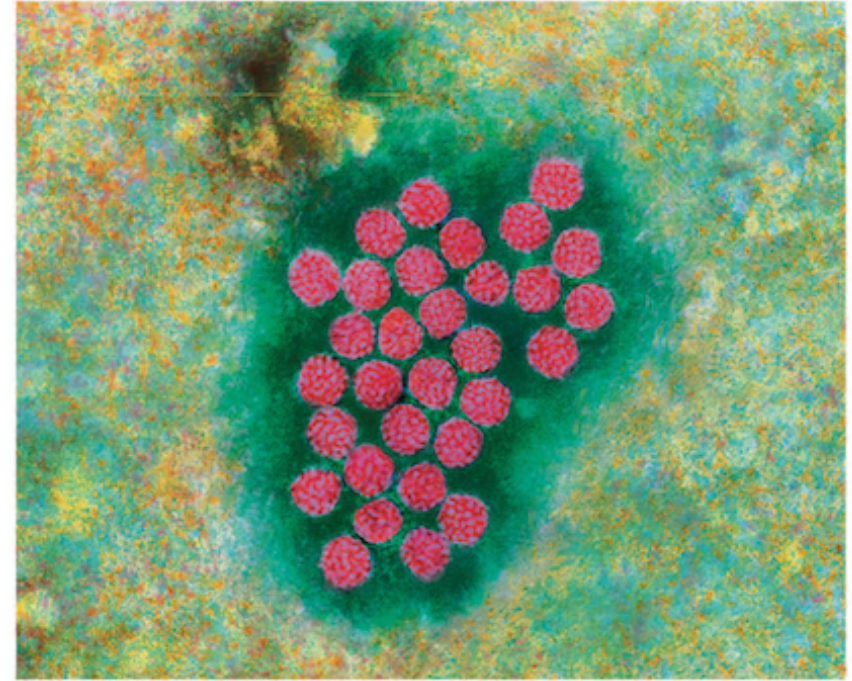
- Virüs infeksiyonu tek başına insan kanserlerini tetiklemek için yeterli olmamaktadır.
- Bir ya da daha fazla hücrenin onkogenlerinde ve tümör baskılayıcı genlerindeki mutasyonların birikimi ve DNA hasarı gibi diğer faktörler, kansere neden olabilmek için çok basamaklı bir yola ihtiyaç duymaktadırlar.
- Virüsler sadece protein kılıfla çevrilmiş bir nükleik asit genomundan oluştukları için, kendi kopyalarını oluşturabilmek amacıyla konak hücrenin biyosentez mekanizmalarını mutlaka kullanmalıdır.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- Pek çok virüs konak hücrenin DNA sentezi için gerekli enzimlerini kullandıkları için, aktif ve büyüme fazındaki hücreye gereksinim duyarlar.
- Bu virüsler genellikle, hücre döngüsünü uyaran ürünleri sentezleyen genlere sahiptirler.
- Eğer virüs hücreyi öldürmezse, hücre döngüsünün kontrolünde kayıp meydana gelir ve tümör oluşumu başlar.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- HPV 16 ve 18'in, bazı anogenitan kanserlerin ve özellikle servikal kanserlerin gelişimine neden olduğu düşünölmektedir.



ŞEKİL 18-21 İnsan papillomavirüs (HPV) kümesinin renklendirilmiş elektron mikroskop görüntüsü. Bu DNA virüsleri, eller, ayaklar ve mukoz membranlarda siğillere neden olur. HPV 16 ve 18'in servikal kanser gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- Servikal kanserlerin %90'dan fazlasında HPV DNA'sı bulunmaktadır.
- Ancak, HPV ile enfekte olmuş kadınların küçük bir bölümünde uzun bir latent dönem sonunda servikal kanser gelişmektedir.
- HPV 16 ve 18 virüsleri, bu virüsler tarafından kodlanan ve E6 ve E7 isimli iki onkogeni taşımaktadırlar.
- E6 proteini hücrenin p53 proteinine bağlanır ve inaktive olmasına neden olur.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- E6 ayrıca BAK olarak bilinen bir apoptozis proteini ile etkileşerek apoptozisi de inaktive edebilir.
- E7 proteini, hücrel pRB proteinine bağlanır.
- Bu bağlanma pRB'nin bağladığı E2F transkripsiyon faktörünün serbest kalmasına, dolayısıyla DNA replikasyonu için gerekli olan genlerin ifadelerinin tetiklenmesine neden olur.
- Bunların yanı sıra E7, siklin A ve E'yi aktive ederek ve CDK inhibitör proteinlerini bloke ederek S fazı ilerlemesini de uyarabilir.

Retrovirüs-kanser ilişkisi

- HTLV-1 retrovirüsünün, hücre çoğalmasını uyaran ve böylece yetişkin T-hücre lösemisinin gelişimini sağlayan genleri de bulundurmaktadır.
- HTLV-1 enfeksiyonu yirmi milyondan fazla insanı etkileyen dünya çapında epidemik bir hastalıktır.
- Bu kadar virüsle enfekte olmuş insan kitlesinin sadece %5'inde ve uzun bir latent dönem sonunda lösemi gelişmektedir.

Tax proteini

- HTLV-1'in transformasyon kapasitesinin büyük bir bölümü bu virüsün tax proteini olarak adlandırılan pX gen ürününe bağlıdır.
- Tax proteini HTVL-1 replikasyonu için temel bir proteindir.
- Bu protein, hücre kültüründe hücrelere bağımsız olarak verildiğinde hücreleri transformasyona yönlendirmekte,
- Transgenik farelere aktarıldığında tümör gelişimini başlattığı görülmektedir.

Tax proteini

- Tax transkripsiyon faktörü olarak hareket etmekte, viral promotor bölgeye bağlanarak viral genomun transkripsiyonunu uyarmaktadır.
- Buna ek olarak Tax proteini;
 - Proto-onkogenlerden c-fos ve c-jun,
 - Büyüme faktörü genleri ve
 - Büyüme faktörü reseptör genlerigibi hücrenin pek çok geninin transkripsiyonunu da uyarmaktadır.

Tax proteini

- Dinlenme durumunda olan hücre bu sayede uyarılarak hücre döngüsüne girer.
- Ayrıca Tax proteini, p18INK4c geni gibi bazı tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonunu engeller.
- Bu tümör baskılayıcı genin ürünü olan protein, normal olarak CDK4'ü inhibe eder ve hücre döngüsünü G₁'de durdurur.

Tax proteini

- p18INK4c geninin transkripsiyonun baskılanması sayesinde;
 - Tax'ın CDK4 aktivitesini arttırması,
 - pRB'nin fosforilasyonu
 - E2F'nin salınımı ve
 - G₁'den S fazına geçmek için gerekli genlerin ürünlerinin sentezi gerçekleşir.

- Bu yolla Tax proteini, hücre döngüsünü hızlandırır.

Tax proteini

- Tax proteininin transkripsiyonel etkisine ilave olarak bu protein p53 aktivitesini de inhibe eder.
- Böylece, hücre döngüsü kontrol noktaları iptal edilir ve mutasyon oranı artar.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Çevremizde doğal ya da yapay pek çok kanserojen bulunmaktadır.
- Bunlar;
 - Kimyasalları,
 - Radyasyonu,
 - Bazı virüsleri ve
 - Kronik enfeksiyonları kapsamaktadır.
- Belki de çevremizde en önemli kanserojen 'sigara dumanıdır' (!)

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Epidemiyologlar, insanlarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %30'unun sigara kullanma ile ilişkili olduğunu tahmin etmektedirler.
- Sigara dumanı, ras gibi proto-onkogenlerde ve p53 gibi tümör baskılayıcı genlerde mutasyona neden olan pek çok kanserojenik kimyasal içermektedir.
- Beslenme de genellikle kanser gelişimi ile ilişkilendirilir.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Kırmızı et ve hayvansal yağ içerkli besinlerin tüketimi kolon, prostat ve ya meme kanseri gibi bazı kanserlerle ilişkilidir.
- Bu maddelerin nasıl kansere neden olduğunu gösteren mekanizmalarla ilgili bilgiler net değildir.
- Fakat, hormonlar yoluyla hücre döngüsünün teşvik edilebileceği ya da pişirme esnasında kanserojenik maddelerin oluşabileceği ve de bu yolla karsinogenezis'in oluşacağı düşünölmektedir.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Alkol ise karaciğerde yangıya ve karaciğer kanserine neden olabilmektedir.
- Mutajenik olması nedeniyle potansiyel olarak kanserojenik olan maddelerden çoğu doğal süreçlerle meydana gelen maddelerdir.
- Örneğin; aflatoksin, yer fıstığı ya da mısırların üzerinde büyüyen küflerin bir bileşimidir ve bilinen en önemli karsinojenlerdendir.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Pek çok kimyasal karsinojen alkilleyici, aralkilleyici ve arilhidroksilamin sınıfına dahildir.
- Bunların her bir türü DNA ile etkileşir.
- Her ne kadar, bu maddelerin nitrozaminler gibi bazıları insan tarafından üretilse de, pek çoğu doğal olarak meydana gelmektedir.
- Örneğin, bitkilerde bulunan doğal pestisit ve antibiyotikler karsinojenik olabilirler.
- İnsan vücudu bağırsağın asidik ortamında alkilleyici ajanlar üretmektedir.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Bununla insanlar tarafından oluşturulan yapay pestisit ya da asbest gibi karsinojenlere de çok ciddi kanser riskleri taşımaktadır.
- Ayrıca DNA hasarlarına neden olan ultraviyole ve X ışınları da kansere neden olan etkenler arasında yer alır.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Normal metabolizmanın meydana getirdiği oksidatif son ürünler, DNA, protein ve lipitlere zarar verebilirler.
- İnsan vücudunun, her gün, serbest oksijen radikallerinin faaliyetlerine bağlı olarak meydana gelen 10.000 DNA hasarıyla karşı karşıya olduğu tahmin edilmektedir.
- DNA tamir enzimleri bu hasarın büyük bir kısmıyla başarıyla başta çıkmaktadır.
- Fakat, bazı DNA hasarları kalıcı mutasyonlara neden olur.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- DNA replikasyon sürecinin kendisi de mutajeniktir.
- Büyüme faktörleri ve hormonlar gibi hücre bölünmesini uyaran maddeler de mutajenik ve belki de karsinojeniktirler.
- Enfeksiyona bağlı kronik inflamasyon, sürekli doku tamiri ve hücre bölünmesini teşvik eder.
- Her replikasyonda DNA hasarlarının birikimi söz konusu olur.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Bu mutasyonlar;
 - p53 ya da RB1 gibi tümör baskılayıcı genlerde inaktivasyona veya
 - Hücre döngüsü kontrol noktalarına baskılanmaya yol açabilir.
- Ultraviyole (UV) ışınları ve iyonize radyasyon da (X ışınları ve gama ışınları gibi) DNA hasarını uyarır.
- Güneş ışığındaki UV'nin neden olduğu DNA hasarı deri kanserinin nedeni olarak kabul edilmektedir.

Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Hiroşima ve Nagazaki'ye atılan atom bombalarının patlaması sonucu açığa çıkan nötron ve gama radyasyonuna maruz kalan popülasyonlarla yapılan çalışmalar, iyonize radyasyonun karsinojenik olduğunu açıkça göstermiştir.



Çevresel etmenler insanlarda çeşitli kanserlere neden olmaktadır

- Önemli olan diğer bir çevresel bileşen de radon gazıdır.
- Bazı popülasyonlarda akciğer kanserine yol açmaktadır.

TEŐEKKÜR

Bu sunumun hazırlanmasındaki katkılarından dolayı aŐađıda isimleri verilen öğrencilerime teŐekkür ederim.

FATMA GÜNDOĞAN

DENİZ BABACAN