

# KANSERİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

# Kanser, hücre döngüsünü etkileyen genetik değişikliklerden olur

Belirli bazı genler, normal olarak hücre büyümesi ve bölünmesini -hücre döngüsünü- düzenler; Vücut hücrelerinde bulunan bu genleri değiştiren mutasyonlar, kansere yol açabilir

Kanser sırasında yanlış giden gen düzenleme sistemleri, embriyonik gelişimde önemli rol oynayan bir çok benzer sistemle ortaya çıkar

# Kanser, hücre döngüsünü etkileyen genetik değişikliklerden olur

Hücre döngüsü sırasında normal olarak hücre büyümesini ve bölünmesini düzenleyen genler:

büyüme faktörleri,  
reseptörleri,  
ve sinyal yollarının hücre içi molekülleri

# Onkogenler ve Proto-Onkogenler

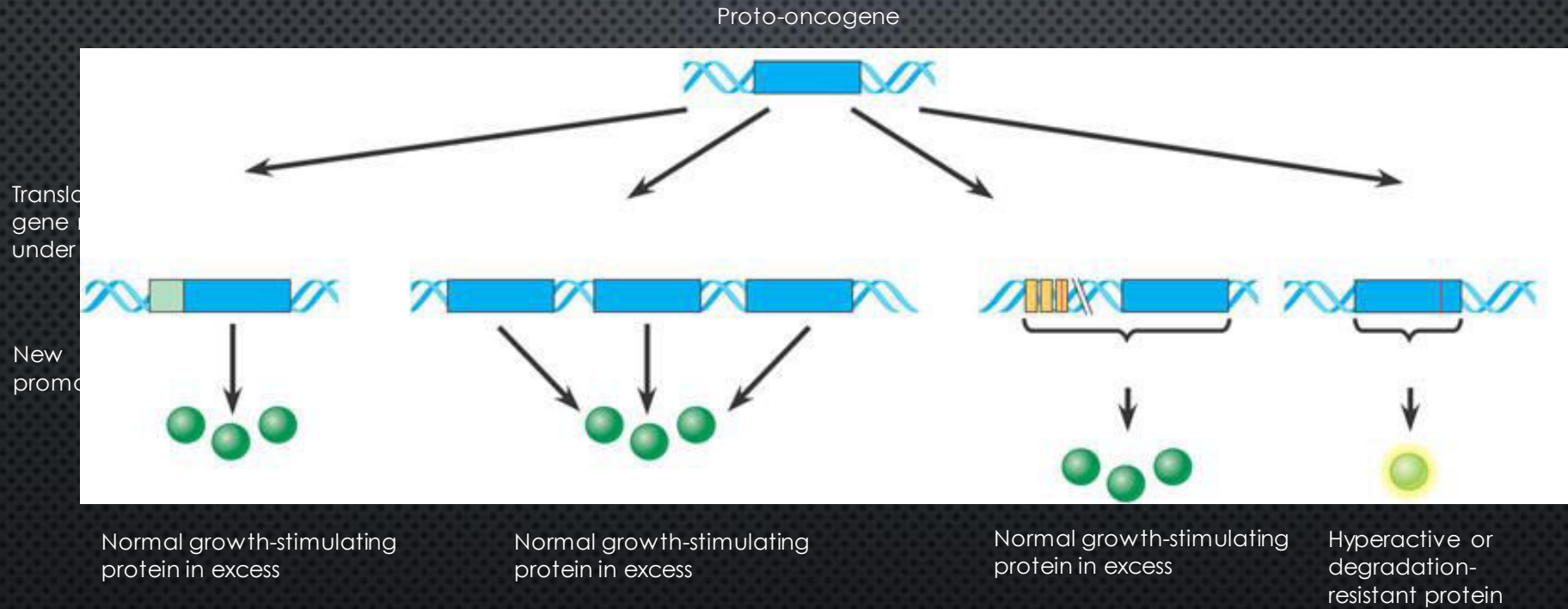
Onkojenler, kansere neden olan genler

Proto-onkogenler, normal hücre büyümesini ve bölünmesini uyararak proteinleri kodlayan normal hücre genleridir

# Onkogenler ve Proto-Onkogenler

Bir proto-onkojeni aşırı derecede aktif hale getiren bir DNA değişimi

Aşırı hücre bölünmesini ve kanseri teşvik edebilecek bir onkojene dönüştürür



# Tümör Suprassör Genler

Tümör baskılayıcı genler

Anormal hücre bölünmesini engelleyen proteinleri kodlar

# Normal Hücre Sinyal Yolları İle etkileşim

Birçok proto-onkogen ve tümör baskılayıcı gen

Büyümeyi uyarıcı ve büyümeyi inhibe eden yolların bileşenlerini sırasıyla kodlar

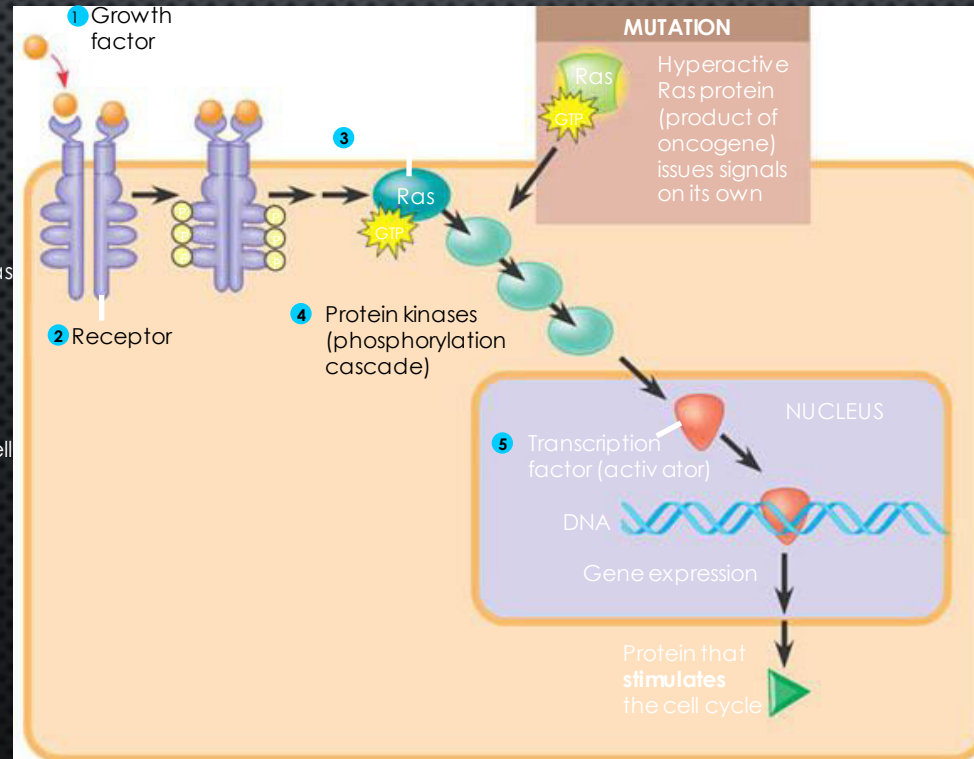
Ras geni tarafından kodlanan Ras proteini

Ras geni tarafından kodlanan Ras proteini,

plazma zarı üzerindeki bir büyüme faktörü reseptöründen bir protein kinaz zincirine bir sinyal aktaran bir G proteindir.

**(a) Cell cycle–stimulating pathway.**

This pathway is triggered by **1** a growth factor that binds **2** its receptor in the plasma membrane. The signal is relayed **3** a G protein called Ras. Like all G proteins, Ras is active when GTP is bound to it. Ras passes the signal to **4** a series of protein kinases. The last kinase activates **5** a transcription activator that turns on one or more genes for proteins that stimulate the cell cycle. If a mutation makes Ras or any other pathway component abnormally active, excessive cell division and cancer may result.

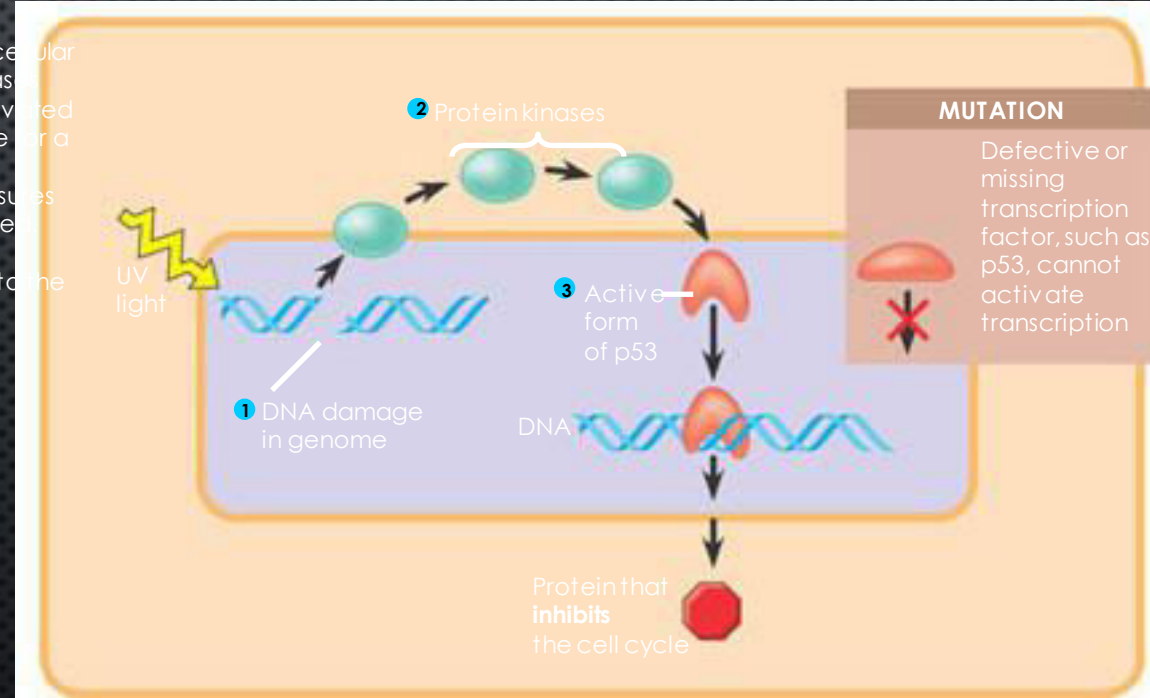




P53 geni, bir tümör baskılayıcı proteini kodlar

Bu, hücre döngüsünü inhibe eden proteinlerin sentezini destekleyen spesifik bir transkripsiyon faktörüdür

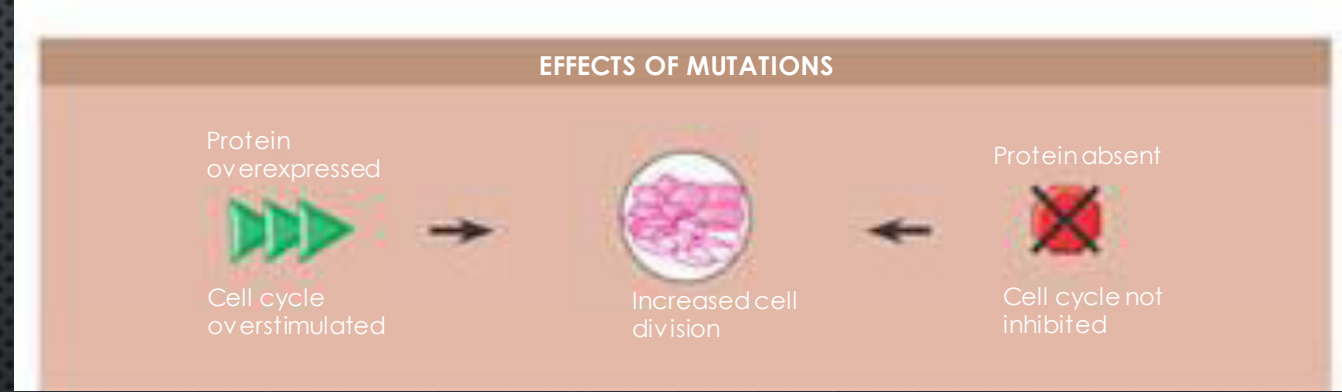
(b) **Cell cycle-inhibiting pathway.** In this pathway, **1** DNA damage is an intracellular signal that is passed via **2** protein kinases and leads to activation **3** of p53. Activated p53 promotes transcription of the gene for a protein that inhibits the cell cycle. The resulting suppression of cell division ensures that the damaged DNA is not replicated. Mutations causing deficiencies in any pathway component can contribute to the development of cancer.



## P53 genini baskılayan mutasyonlar

Aşırı hücre büyümesine ve kansere yol açabilir

(c) **Effects of mutations.** Increased cell division, possibly leading to cancer, can result if the cell cycle is overstimulated, as in (a), or not inhibited when it normally would be, as in (b).



- Bir hücrenin tamamıyla kanserleşmesi için, DNA düzeyinde yaklaşık yarım düzine değişikliğin olması gereklidir.
- Bunlar genellikle, en azından aktif bir onkogenin ve mutasyonun ortaya çıkmasını ya da tümör-baskılayıcı bir kaç genin kaybını kapsar.
- Ayrıca, mutant tümör-baskılayıcı alleller genellikle çekinik olduğundan, mutasyonlar, hücrenin genomunda tümör baskılanmasını engelleyen *her iki* alleli de saf dışı bırakmalıdır. (Diğer taraftan, çoğu onkogen, başat alleller gibi davranır).
- Son olarak, bir çok kötü huylu tümörde, telomerazdan sorumlu gen aktif hale gelir.
- Bu enzim, kromozomların uç kısımlarının aşınmasını önler

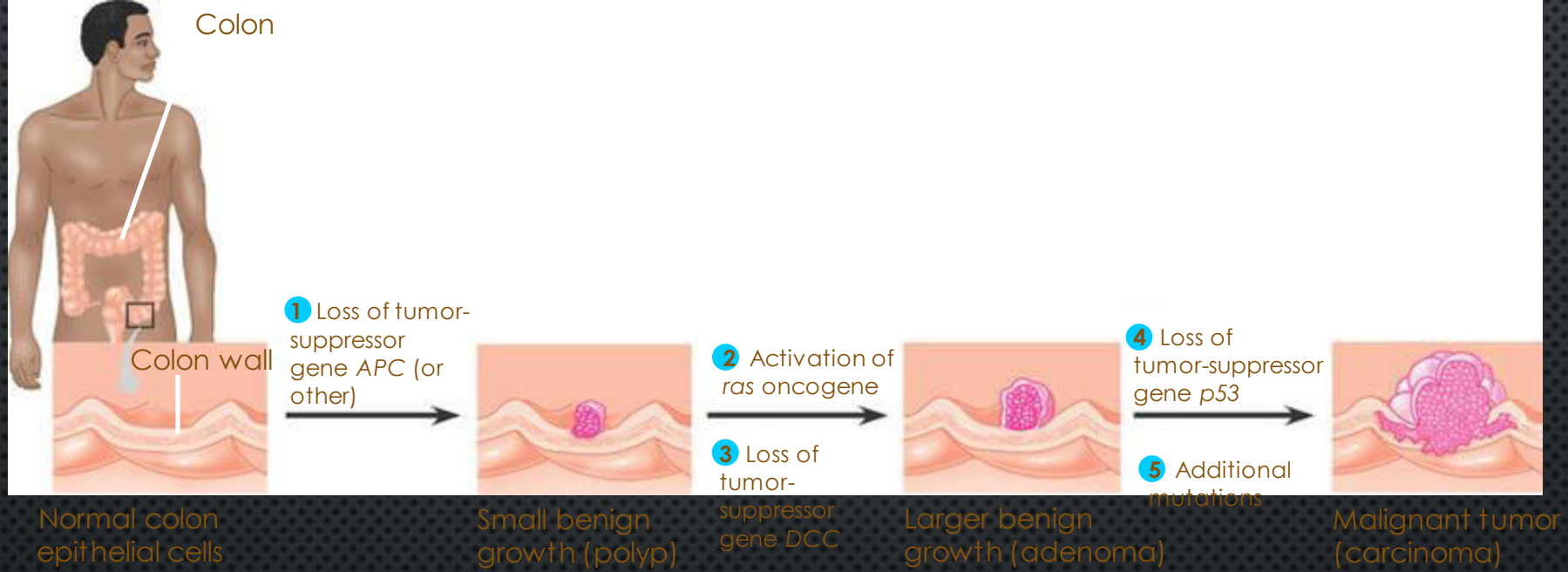
## Çok Basamaklı Kanser Gelişimi Modeli

Proto-onkogenleri ve tümör baskılayıcı genleri etkileyen çoklu mutasyonların birikmesiyle Normal hücreler kanser hücrelerine dönüştürülür

## Çok Basamaklı Kanser Gelişimi Modeli

- İnsan kanserlerinin en iyi bilinen tiplerinden birisi olan kalınbağırsak-rektum kanseri üzerinde yapılan çalışmalar, kansere giden çok -basamaklı yol modelini, çok iyi bir şekilde desteklemektedir
- İlk belirti, çoğunlukla, bir poliptir; polip, kalınbağırsağın astarı içerisindeki iyi huylu küçük bir oluşumdur.
- Polipin hücreleri, alışılmadık sıklıkta bölünmesine rağmen normal görünürler.
- Tümör büyür ve sonunda kötü huylu (malignant) olur.
- Bu kötü huylu tümörün gelişimi, onkogenleri faaliyete geçiren ve tümör baskılayıcı genleri devre dışı bırakan mutasyonların kademeli olarak birikmesiyle paraleldir.
- Bir *ras* onkogeni ve mutasyonu uğramış *p53* tümör-baskılayıcı gen, çoğunlukla, olayın içerisinde yer alır.

# Kolorektal kanserin gelişimi için çok aşamalı bir model



Kalınbağırsak-rektum kanserinin gelişmesi için çoklu-adım modeli. Kalınbağırsak ve / ya da rektumu etkileyen kanserin bu tipi, en iyi anlaşılan kanserlerden birisidir. Bir kaç tümör baskılayıcı geni (*p53* gibi) ve ras proto-onkogenini etkileyen mutasyonların yer aldığı bir seri genetik değişiklik tümördeki değişikliklerle paraleldir. Tümör-baskılayıcı genlerin mutasyonları, çoğunlukla, gen delesyonunu (kaybını) gerektirir. *APC*, "Adenomatous polyposis coli" kelimelerinin kısaltılması olup mutant *APC* allelleri, kalınbağırsak-rektum kanserine yatkın olan bir çok ailede taşınmaktadır. *DCC*, "deleted in colorectal cancer" kelimelerinin kısaltılmasıdır. Diğer mutasyon sekansları da kansere yol açabilir.

Bazı virüsler

Viral DNA'nın bir hücrenin genomuna entegrasyonu ile kanseri teşvik eder

Mutant bir onkogen veya tümör baskılayıcı aleli kalıtımla alan bireylerin belirli kanser türlerini geliştirme riski vardır



## **Kaynakça**

Biology, Six Edition, Neil Campbell and Jane Reece. Çeviri: Prof. Dr. Ertunç Gündüz, Prof. Dr. Ali Demirsoy, Prof. Dr. İsmail Türkan, Palme Yayıncılık, 2006