

## **Malignite oluşumu ile ilgili genler:**

- Protoonkogenler
- Tümör supressör genler
- Apoptozu regüle eden genler
- DNA tamirinden sorumlu genler

Hücre büyümesini düzenleyen büyüme faktörleri, sinyal alınımını sağlayan hücre reseptörleri, sinyal iletimini sağlayan proteinler ve hücre bölünmesinde görev alan transkripsiyon faktörleri bilinen en önemli protoonkogen ürünleridir.

Protoonkogenlerin mutasyona uğraması, protoonkogen ürünlerinin aşırı sentezlenmesi, promotor bölgelerindeki translokasyonlar sonucu onkogenler oluşabilmektedir. Onkogen kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalmayı başlatan genlerdir.

Onkogenler, buldukları yere göre; viral onkogenler (viral genomda) ve hücresel onkogenler (hücre genomunda) olarak belirtilmektedir. Onkojenik özellikte olan virüs veya hücre, enfekte ettikleri hücreleri transformasyona uğratarak tümör oluşumuna sebep olurlar.

# Onkogenlerin Hücre Üzerindeki Etki Mekanizması

## 1. Protein Kinaz Aktivitesi

Hücrede, protein fosforilasyonu yolu ile metabolik kontrol sağlayan enzimlerin genel adı protein kinaz'dır. Bu enzimler, substratları olan çeşitli proteinleri serin ve treonin amino asitlerinden fosforile ederler. Kansere hücrede, onkogen ürünü olan protein kinazlar, çeşitli proteinleri serin ve treonin yerine tirozinden fosforile edebilir. Ancak serin ve treonin yerine tirozinden fosforlamanın protein fonksiyonunu nasıl değiştirdiği açık değildir. Tirozin fosforilasyonu büyümenin kontrolünde önemli olup, yanlış zaman ve yanlış yerde yapılan tirozin fosforilasyonu kanser oluşumuna sebep olmaktadır.

## 2. Büyüme Faktörü ve Reseptör Aktivitesi

Tespit edilen onkogenlerin büyük bir bölümü hücre büyüme faktörleri ile ilgilidir. Büyüme faktörlerini kodlayan genlerin mutasyonu onların onkogenik hale gelmesine neden olur. Çoğu durumlarda büyüme faktörü kendi başına değişime ya da mutasyona uğramaz, ancak ras gibi diğer onkogenlerin ürünleri büyüme faktörü genlerinin aşırı ekspresyonuna neden olurlar.

### **3. DNA Baęlanma Aktivitesi (Replikasyon ve Transkripsiyon Faktörü)**

Onkogen ürünleri olan protein moleküllerinin, hücre çekirdeğinde toplandıkları ve DNA'ya bağlanarak replikasyon ve transkripsiyon regülasyonunu etkiledikleri belirlenmiştir. Tümör hücrelerinde bu ürünlerin artışı, sürekli DNA replikasyonuna ve dolayısıyla sürekli hücre bölünmesine neden olmaktadır.

## 4. Genom Aktivasyonu

Hücre genomunda protoonkogen bölgesinde meydana gelecek bir değişiklik, bölünme kontrolü ile ilgili olan protoonkogen ürününün miktarında ve yapısında bir değişmeye yol açarsa hücre bölünme kontrolünü kaybeder. Protoonkogenin onkogene dönüşmesinin sebebi; nokta mutasyonu, kromozomal translokasyon, gen amplifikasyonu, retroviral promotor ve antionkogen kaybıdır.

**a) Nokta mutasyonu:** Onkogen baz dizisinde meydana gelecek küçük değişiklikler proteine amino asit değişikliği şeklinde yansıyacaktır. Değişikliğe uğrayan amino asit, bulunduğu yere göre proteinin fonksiyonunu tamamen değiştirebilir.

**b) Kromozomal Translokasyon:** Sitogenetik analizler, çeşitli kromozomal anomalilerin varlığını ortaya çıkartmaktadır. Bir kanser tipinde sıklıkla görülen ve farklı olgularda tekrarlanan yapısal kromozomal anomalilerinin, kanser oluşumuyla ilgilerinin belirlenmesi ancak onkogenlerin bulunuşu ve kromozomal lokasyonlarının belirlenmesi ile mümkün olabilmişdir. Bu durum kromozom üzerinde yer alan anomali bir genin, translokasyon ile başka kromozomlara aktarılması şeklindedir.



**c) Gen Amplifikasyonu:** Çeşitli kanser tiplerinde, hastalığa neden olabilen onkogenler sürekli amplifiye olmakta ve sayısal olarak hızlı bir artış göstermektedir. Onkogen amplifikasyonuna paralel olarak ilgili üründe de artış olmaktadır.