

Genom bütünlüğünün devamında p53 geninin rolü

TP53 (önceki p53) tümör baskılayıcı gen, insan kanserlerinde en sık mutasyon gösteren genlerden biridir. Hücreyi uygun cevaba doğru yönlendirir. TP53'le tetiklenen düzinelerce kopyalama geni bulunmuştur. Bunlar iki büyük gruba ayrılır.

- 1.Hücre siklusunu durduranlar
- 2.Apoptoza yol açanlar.

TP53'e bağlı hücre siklusu duraklaması DNA hasarına ilk cevaptır ve Geç G1 fazında olur.

DNA hasarına yol açan ajanlar ve hipoksi tarafından aktive olan normal TP53 G1 safhasında hücre siklusunun durmasını ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri p21 ve GADD45'in transkripsiyonunu arttırarak DNA onarımını indükler. Başarılı DNA onarımı hücre siklusunun devam etmesini sağlar. Eğer DNA onarımı yapılmazsa indüklenmiş TP53 ile Bax aktivasyonu apoptozu destekler.

TP53 mutasyonu ya da kaybı olan hücrelerde, DNA hasarı hücre siklusunun durması veya onarımını indükleyemez ve genetik olarak zedelenen hücre malign neoplazma doğru proliferere olur.

TP53 DNA hasarı olduğunda hücre siklusunun G1 duraklamasını sağlayarak DNA tamirine yardım etmekte ve DNA tamir genlerini indüklemektedir.

DNA'sı hasarlanan ve tamir edilemeyen hücre TP53 tarafından apoptoza yönlendirilir. TP53 genomun koruyucusu olarak adlandırılmaktadır ve önemli bir proapoptotik gendir. TP53'ün kaybında DNA hasarları onarılmamaktadır. Mutasyonlar bölünen hücrelerde sabitlenmekte ve hücreler malign transformasyona doğru ilerlemektedir.

Kanserin genomik mekanizması

Karsinogenezin temelinde genetik hasar yatar. Böyle genetik hasar kimyasal madde, radyasyon gibi çevresel ajanların veya virüslerin etkisiyle ortaya çıkabilir veya kalıtsal olarak germ çizgisinde bulunabilir. Genetik kanser hipotezi, bir tümör kitlesinin genetik hasara uğrayan tek bir öncü hücrenin klonal büyümesi ile oluşur.

Genetik hasarın esas hedefi olan üç normal regülatör gen vardır:

- 1.Büyümeyi uyaran protoonkogenler,
- 2.Büyümeyi inhibe eden tümör baskılayıcı genler (antionkogenler),
- 3.Apoptozu düzenleyen genler.

İndirekt olarak hücrenin çoğalmasını ve yaşamasını düzenleyen DNA onarım genleri dördüncü gen olup karsinogenezde önemli rol oynar. DNA onarım genlerindeki bir hasar genomda mutasyona zemin hazırlar ve bu nedenle neoplastik değişim ortaya çıkar. Malign bir neoplazm aşırı büyüme, lokal invaziflik, uzak metastaz yapma yeteneği gibi çeşitli fenotipik özelliklere sahiptir.

Bu özellikler kademeli bir şekilde kazanılır. Bu olay tümör ilerlemesi olarak bilinir. Moleküler düzeyde ilerleme, DNA onarımındaki defekte bağlı genetik lezyonların birikiminden kaynaklanır. Genetik değişiklikler sadece gelişimi düzenleyen genleri değil, aynı zamanda anjiyogenez, invazyon ve metastazi düzenleyen genleride etkiler.

Her kanserde hücresel özellikleri düzenleyen genlerde mutasyon görülür. Ancak, bu değişimlere yol açan genetik yol, neoplazmlar arasında ve hatta aynı organda farklıdır.