

KARSİNOGENEZ ve METASTAZ BİYOLOJİSİ

Dr. Hakan Akbulut

Kanser gelişimi ile ilgili değişik teoriler bulumakla birlikte karsinogenez sürecinde çeşitli genetik değişikliklerin ve çevresel faktörlerin etkisiyle çok basamaklı bir süreç içinde hücreler bir takım özellikler kazanırlar. Kanser hücrelerinde normal hücrelerden farklı olarak izlenen özellikleri 10 başlıkta toplamak mümkündür:

- Bağımsız çoğalabilme
- Kontrolsüz çoğalma
- Genetik kararsızlık
- Hücre ölümüne direnç
- Ölümsüzlük
- Enerji metabolizması farklılaşması
- Anjiyogenez
- İnvazyon ve metastaz
- İmmün sistemden kaçış
- İnflammatuar mikroçevre

Kanserde izlenen bu değişikliklerden ilk 6 sı kanser hücresi düzeyinde gerçekleşirken diğer 4 özellikte kanser hücresi ile birlikte bu hücrenin yerleştiği doku ve kanser geliştikten sonra da kanser hücrelerinin oluşturduğu mikroçevredeki diğer elemanlar yer almaktadır. Bu özelliklere sahip olan hücrelerin çoğalması ile kanser hastalığı ortaya çıkar.

Normal hücreler bölünebilmek için genellikle ekzojen uyarılara gereksinim duyarlar. Kanser hücreleri ise çoğu zaman böyle dış uyarılar olmaksızın kendi bölünme mesajlarını kendileri oluşturarak çoğalabilirler. Normal hücrelerde büyüme faktörlerinden (ligand) başlayan uyarı isiteminin membrandaki reseptörlere bağlanması ve daha sonra bu büyüme uyarısının sitoplazmadaki diğer aracı molekülleri vasıtasıyla çekirdeğe iletilerek hücre çoğalmasını sağlayan genlerin uyarılması şeklinde işleyen süreç (*sinyal iletim sistemi*) kanser hücrelerinde iletim sisteminde yer alan herhangi bir genin (ve bu genin sentezlettiği proteinin) değişikliğe (mutasyon) uğraması ile aktif hale geçerek (iletim sisteminde kendinden önceki basamaklardan gelen uyarılardan *bağımsız iletim*) otonomi kazanması (*bağımsız çoğalma*) ile sonuçlanır.

Tümör genişledikçe komşu dokuları sıkıştırırlar ve bunun sonucunda sıkışan ve birbirleri ile temas eden hücrelerden çoğalmakta olan hücrelere bölünmeyi durdurmaları için mesajlar gönderir. Normal dokularda doku zedelenmesinin tamiri sürecinde çoğalan benign hücreler bu uyarıları algılayarak bölünmelerini durdururlar. Normal dokuların anatomik mimari yapısının bütünlüğünün sağlanması ile ortaya çıkan bu uyarılar deney ortamında kültür kabının kenarlarına geldiğinde hücrelerin bölünmelerini durduması olarak tanımladığımız kontakt inhibisyonunun in vivo eşdeğeridir. Oysaki tümör hücreleri dışarıdan gelen bu dur uyarılarına uymaz ve bölünmeslerine devam ederler (*kontakt inhibisyon kaybı*). Ayrıca normal hücrelerde sinyal iletim sisteminin denetimini yapan ve büyümenin kontrollü gerçekleşmesini sağlayan genler (tümör baskılayıcı genler) kanser hücrelerinde mutasyona uğrayarak *kontROLSÜZ çoğalmaya* neden olur.

Normal vücut hücreleri dışarıdan gelen ve DNA üzerinde hasar oluşturan etkenler karşısında tamir mekanizmalarını harekete geçirerek oluşan hasarı onarırlar. Hücreler genellikle hücre siklusu döneminde mutajen ajanlara en hassas oldukları dönemlerdir. Siklus döneminde mutajen ajan etisine maruz kalan DNA molekülünde hasar olduğu zaman hücrede bu hasar DNA hasar control noktalarında algılanır ve tamir mekanizmaları harekete geçirilir. Tamir mekanizmasındaki eksiklikler zaman içinde DNA daki hasarların (mutasyonlar) birikmesine yol açar ve hücre genomunda bir kararsızlık durumu (*genetik kararsızlık*) ortaya çıkarırlar.

Vücudumuzda yaşlanan hücrelerin ayrıca DNA yı hasara uğratan hücrelerde hasar onarılamadığı zaman hücre kendi ölümüne karar verir (apoptozis). Kanser hücreleri ise genellikle bu mekanizmayı kullanmazlar ve biriken hasarlı DNA taşıyan hücreler tümör kitlesi içerisinde zamanla heterojenite oluşturarak tümörün yeni özellikler kazanmasına yol açar (*hücre ölümüne direnç*).

Normal hücrelerin bölünebilme potansiyelleri sınırlıdır. Ortalama olarak 20-40 defa bölündükten sonra hücreler artık bölünme yeteneklerini kaybederler. Kanser hastalığının ortaya çıkabilmesi için tümörlerin bu sayıdan daha fazla bölünmesi gerekmektedir. Tümör hücreleri bu bölünme yeteneklerini arttıracak mekanizmalar geliştirerek *ölümsüzlük* özelliği kazanırlar.

Vücudumuzdaki normal hücreler genellikle enerji ihtiyaçlarını glukozu oksidatif fosforilasyon ile parçalayarak 1 mol glukozdan yaklaşık 36 mol ATP elde ederek giderirler. Ancak egzersiz sırasında kas hücrelerinde veya hızlı çoğalan hücrelerimizde acil enerji ihtiyacı olduğunda glukoz glikoliz yoluyla yıkılarak laktik aside dönüştürülür ve böylece 1 mol glikozdan yaklaşık 2 mol ATP elde edilir. ATP üretimi açısından verimsiz bir yol olmasına karşın oksidatif fosforilasyona oranla çok daha hızlı bir yolak (yaklaşık 5 kat) olması nedeniyle birim zamanda daha fazla enerji üretilmesi mümkündür. Tümör hücreleri hızlı çoğalan hücreler olduğu için bu hücreler glukozu oksijen varlığında da glikolitik yolla yıkarak enerjide etme yoluna giderler (*Warburg etkisi*). Tümör hücreleri enerji gereksinimlerinin yaklaşık %85 ini bu yolla karşılarlar.

Tümör hücreleri yaşamlarını devam ettirmek ve çoğalabilmek için oksijene ve besinlere ihtiyaç duyarlar. Bulundukları dokudaki kapiller damar ağından difüzyonla gelen oksijen ve besinler tümörlerin bu fonksiyonlarını yerine getirmeleri için yetersiz kaldığından tümör hücreleri kendi kapiller damarların ve sonuçta damar ağını oluştururlar (*anjiyogenez*). Tümörler ancak komşu dokuları istila ettiği (*invazyon*) veya kan dolaşımına geçerek uzak dokulara yayıldığı zaman (*metastaz*) öldürücü olabilmektedir. Bütün bu 5 süper gücü kazanan tümörler sonuçta klinik hale gelir ve erken tanı konulup uygun bir şekilde tedavi edilmedikleri zaman hastanın ölümüne yol açarlar. Kanser hücreleri özellikle genetik değişiklikler sonucunda bir takım yens antijenik özellikler kazanır. Bu antijenler ise immün sistem hücreleri tarafından tanınarak bu hücrelerin henüz hastalık oluşturmada vücuttan uzaklaştırılmasını sağlar (immün surveyans). Tümör hücreleri immune sistemin etkisinden kurtulmak için bazı yollara başvurur. Bunlar arasında tumor antijen sunumunda kullanılan doku uygunluk antijenlerinin (MHC) ifadesinde değişiklik, antijen yoğunluğunu değiştirme, immün sistem hücrelerini baskılayan faktörler (TGF-beta, IL-10, VEGF vb) salgılanması veya doğrudan immün sistem hücrelerini bloke eden ligandlar (PD-L1 ve PD-L2 gibi) sayılabilir. Tüm bu değişiklikler kanser hücrelerinin immün sistemden korunmasını sağlar (*immün sistemden kaçış*). Kanser hücreleri çoğalmaya başladığında oluşan bu yeni neoplastik doku içerisinde kanser hücrelerinin yanı sıra bazı benin hücreler de yer almaya başlar. Bu hücreler arasında endotel hücreleri, fibroblastlar, makrofajlar ve diğer immune sistem hücreleri sayılabilir. Neoplastik dokudaki tüm bu hücreler tumor mikroçevresini oluştururlar. Tümör mikroçevresi doku pH nın fazla olması, hipoksik

olması ve iyon kompozisyonu ile diğer normal doku çevrelerinden farklılıklar gösterir. Hipoksik ve asidik ortam kanser hücrelerine normal hücrelere göre daha fazla bir büyüme avantajı sağlarken aynı zamanda immün sistem hücrelerinin bu ortamda optimum fonksiyon göstermesini de engeller. Bu sayede tümör hücreleri oluşturdıkları bu mikroçevrede kendilerine korunaklı bir alan oluşturmuş olurlar.

Bundan sonraki bölümde normal bir hücrenin yukarıda sayılan özellikleri nasıl kazandığı konusu (malign transformasyon) ve bu malign dönüşümü başlatan faktörler tartışılacaktır. Kanser, çok eski zamanlardan beri bilinmesine karşılık etyolojisi konusundaki ilk bilgiler yaklaşık 200 yıl önce elde edilmeye başlamıştır. Onsekizinci yüzyılın sonlarında Sir Percival Pott kurum ve katrana maruz kalan baca temizleyicilerinde skrotum kanserlerinin sık görüldüğünü bildirmiştir. 19. Yy. Sonlarında ise Rehn, benzidin vb aromatik aminlere maruz kalan boya işçilerinde mesdane kanserlerinin sık olduğunu farketmişti. Etyolojiye yönelik ilk deneysel çalışmalar 20.yy.'ın başlarında başlamıştır. Japonyada' Yamagiwa ve Ichigawa katranı deney hayvanlarının derilerine sürerek tümörler oluşturmuşlardır. 1930'lu yıllardan itibaren ise çeşitli kimyasal karsinogenler izole edilmeye başlanmıştır. Yine 20. Yy.'ın başlarında Ellerman, Bang ve Rous virusların hayvanlarda tümör oluşturabileceğini göstermişlerdir. X-ışınlarının kliniğe girmesiyle birlikte radyologlarda izlenen cilt tümörleri ve daha sonra 1945 yılında atılan atom bombası sonrası çeşitli tümörlerin sıklığının artmış olması radyasyonu da kanser etkenleri arasına sokmuştur. Genel olarak kanserin tek bir hücrenin maliyn dönüşümü sonucunda geliştiği kabul edilmekle birlikte, bu olay klinik anlamda karsinogenez için yeterli değildir. Karsinogenez çok basamaklı bir süreçte değişik karsinogen faktörlerin (kimyasal, fiziksel ve viral) etkisiyle uzun bir sürede gerçekleşir. Kanser hücresinin büyüme ve çoğalma sürecinde meydana gelen genetik (onkogenler, antionkogenler vb) değişiklikler, konakçı faktörleri ve tümör-konakçı etkileşimi (anjiogenez, invazyon, metastaz) sonucunda bir tümör kitlesi ortaya çıkar.

KARSİNOGENEZDE ROL OYNAYAN BİYOLOJİK OLAYLAR

Hücrenin Yaşam Döngüsü ve Kanser (Cell Cycle)

Hücrelerin çoğalması hücre döngüsü adını verdiğimiz bir dizi olay sonucunda gerçekleşir. Bu döngüdeki olaylar başlıca 4 evrede toplanır: DNA sentezinin gerçekleştiği sentez (S) evresi, mitoz bölünmenin izlendiği M evresi, ve bu iki temel süreç arasında kalan geçici duraklama evresidir (G1 ve G2) (Şekil 1). Vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğu G0 olarak adlandırılan istirahat evresindedir. Bu evredeki hücreler normalde bölünmeyip ancak uygun uyarılar geldiğinde hücre döngüsüne girerler. Bu grup hücrelere örnek olarak kemik iliğindeki kök hücreler ve karaciğerdeki hücrelerin çoğu gösterilebilir. İleri evredeki solid tümör kitlesindeki hücrelerin çoğunluğu da normalde G0 evresindedir. Normal dokulardaki hücre dengesini sağlayan önemli bir olay da mitozun tersi yönünde ve tıpkı mitoz olayında olduğu gibi genetik olarak planlanmış hücre ölümüdür (apoptozis). Apoptozisde de hücre döngüsünde olduğu gibi hücre dışı özgül doku faktörleri tarafından uyarılabilen genetik olarak programlanmış bir olaylar dizisi söz konusudur. Apoptozis sürecinde yer alan olaylar hücre döngüsü ile birlikte hücrenin yaşam döngüsünü oluşturmaktadır (Şekil 1). Apoptozis sürecinde de hücrelerin büyük bir kısmında sırasıyla genetik materyalin çekirdekte yoğunlaştığı D1 evresi, yaklaşık 300 kilobaz çifti (kbp) büyüklüğünde parçalara ve daha sonra da 30-50 kbp ve daha küçük parçalara ayrıldığı F evresi ve daha sonra sitoplazmanın yoğunlaşarak çekirdeğin parçalara ayrılması ve etraflarının membranla çevrilerek apoptozis cisimciklerinin oluştuğu D2 evresi ve sonuçta hücre ölümü izler (Şekil 1).

Son yıllarda karsinogeneze önemli olabileceği düşünülen ve sitoplazma ve genetik materyalde izlenen hücre döngüsüne paralel olarak hücre membranında da bir dizi olaylar olduğu gösterilmiştir. G1 evresinde membranda fosfolipid metabolizması hızlanır G1/S geçişine kadar ve fosfatidil kolin sentezi ve yıkımı devam eder. Bazı hücrelerde bu evrede toplam fosfatidil kolinin yaklaşık %75'i yapılır. S evresinde fosfatidil kolin turnover'ı durur ve hücrenin membran fosfolipid içeriği iki katına ulaşır. S evresinde izlenen DNA replikasyonu ile fosfolipid ikilenmesinin birbirlerinden bağımsız olaylar oldukları düşünülmektedir. Ancak bu evrede çekirdek fosfoinozitollerinin "turnoverı" devam eder. G2 ve M evrelerinde fosfolipid metabolizması durur.

Diğer biyolojik olaylarda olduğu gibi hücre döngüsü de oldukça karmaşık mekanizmalarla sıkı bir şekilde denetlenmektedir. Hücre döngüsünde yer alan olaylar belli noktalarda denetlenir. Bu denetleme bölgeleri genellikle kontrol noktaları olarak adlandırılır. Bu kontrol noktaları başlıca G1/S ve G2/M geçişlerinde yer alır. Bu kontrol noktalarının yanı sıra karsinogeneze açısından önem taşıyan ve tüm hücre döngüsü boyunca meydana gelebilecek olan hataların durdurulabileceği ve fren noktaları olarak adlandırılacak ancak bugün için mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamış bölgeler vardır (Şekil 2). Kontrol ve fren noktaları yapıları itibarıyla inhibitör olmakla birlikte çoğu zaman ikili fonksiyon gösterirler. Örneğin bir önceki evrede başlayan olayları o noktada durdururken örneğin bu durdurma işlemi olaylar dizisindeki bir hata nedeniyle uyarılmış ise bu fren noktası aynı zamanda o hatanın tamir edilmesi için gerekli olayların başlamasını da uyarır. Bugün için fren noktalarının başlıca G0/G1 geçişinde kontakt inhibisyonu ve negatif büyüme faktörleri (çoğunlukla ekzojen), G1/S geçişi, S ve G2/M geçişinde DNA hasarı kontrol noktaları (hasarlı DNA'nın saptanabildiği noktalar), G2/M geçişinde DNA replikasyon kontrol noktası ve M evresinde metafaz/anafaz geçişinde içcik kontrol noktası olarak kabul edilmektedir (Şekil 2).

Hücre döngüsünün kontrol noktalarında siklin protein ailesi, sikline bağımlı protein kinazlar (cyclin-dependent protein kinases; Cdk) ve sikline bağımlı kinaz inhibitörleri (cyclin-dependent kinase inhibitors; CKI) anahtar rol oynamaktadır. Siklinler Cdk enzimlerinin pozitif düzenleyici alt birimleri olarak fonksiyon görürken CKI'leri siklin-Cdk komplekslerini bağlayarak inhibisyon yaparlar. Memeli hücrelerinde G1/S geçişinde A ve D1 siklinler önemli rol oynarken M fazının başlamasında B tipi siklinler ve M-fazı uyarıcı faktör (MPF) görev alır. Karsinogeneze sürecinde hücre döngüsünün kontrolünde rol alan bu elemanların yapılarında ve fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler büyük önem taşımaktadır. Karsinojenlerin bir kısmı bu döngünün düzenlenmesinde rol alan elemanları, veya bunların fonksiyonlarını doğrudan veya diğer bazı genetik yapıların aracılığıyla dolaylı etkileyerek tümör gelişmesine neden olmaktadır. Örneğin maliyn dönüşümde rol oynayan onkogenlerin bir kısmı Cdk'ları ve siklinleri stabilize ederek veya uyararak kontolsüz hücre çoğalmasına neden olurken, antionkogenler tarafından kodlanan p21 ve p16 vb proteinlerde meydana gelen değişiklikler de benzer şekilde karsinogeneze katkıda bulunmaktadır. Yine çok sayıda büyüme faktörü (ör. Transforming growth factor alpha; TGF- α , platelet derived growth factor; PDGF, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri; IGF vb.) hücre döngüsünün farklı kontrol noktalarında etkili olarak hücre çoğalmasında ve tumor gelişmesinde rol oynayabilmektedir. Buna karşılık TGF-B G1 fazında, retinoblastom geni proteini (pRb) G1/S geçişinde rol alan siklinlerin transkripsiyonunu arttıran faktörleri bağlayarak, p53 geni ürünleri de CKI proteinlerinin transkripsiyonunu arttırarak tumor gelişmesini engelleyebilmektedir. Apoptozis regülasyonunda rol oynayan bazı faktörler de tümör gelişiminde etkili olabilmektedir. Normalde hücre döngüsünü inhibe eden TGF-B ve p53 aynı zamanda apoptozis sürecini de uyarırlar. Buna karşılık bazı

onkogenler (ör. Bcl-2, folliküler lenfomalarda) apoptozisi engelleyerek hücrelerin ölümsüzleşmesinde (immortalisation) rol oynar.

Telomerler ve Kanser

Ökaryotik hücrelerde kromozom uçlarında yer alan protein-DNA yapıları telomer olarak adlandırılır. Telomerler hücrenin sağlam kromozomlarının kırılmış olanlardan ayırtedilmesine yardımcı olur ve kromozomların organizasyonda rol alarak onları degradasyondan korur. Ayrıca yeni DNA replikasyonu için substrat görevi yaparlar. Bu bölgede yer alan DNA molekülü normal DNA polimeraz enzimleri tarafından değil, ribonükleoprotein yapısında özel bir ters transkriptaz enzim olan telomeraz tarafından sentezlenir. Normal hücrelerin çoğunluğunda (germ hücreleri, kemik iliği hücreleri dışında) bu enzim bulunmaz ve dolayısıyla hücrenin her bölünmesinde bu bölgede belli miktarlarda DNA baz kayıpları (yaklaşık 50-200 bp) meydana gelir. Normal hücrelerde telomer bölgesindeki kayıplar yaklaşık 8-10 kbp büyüklüğe ulaştığında (Hayflick ya da M1 noktası) hücre bölünmesi durur (irreversibl) ve yaşlılık dönemi başlar. Bölünmenin durdurulması işleminde hücre tipine göre değişiklik göstermekle birlikte bir çok hücrede DNA hasarı kontrol noktalarında etkili olan ve bu hasarları algılayan p53 ve Rb proteinlerinin rol oynadığı düşünülmektedir. Rb ve p53 fonksiyonlarının bozuk olduğu hücrelerde (ör. Maliyn dönüşüme uğramış olan hücre) M1 noktasından sonra devam eden bölünmeyle birlikte bir genetik kararsızlık başlar. Telomer kayıpları 12-13 kbp'a ulaştığında ise genetik kararsızlık çok fazla artar ve bu aşamada ancak telomeraz enzim aktivitesi kazanabilen hücreler (bazı tümör hücreleri) sonsuz çoğalma yeteneği kazanırlar (immortalisation, ölümsüzleşme). Telomer devamlılığının sağlanmasında genellikle telomeraz enzimi rol oynamakla birlikte telomeraz enziminden bağımsız mekanizmalar da rol oynayabilmektedir. Telomerlerin maliyn transformasyondan çok kanser hücresinin çoğalarak klinik hale gelmesinde ve daha da önemlisi metastaz sürecinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Anjiogenez ve Kanser

Tümör hücreleri karsinojenik etkiyle maliyn potansiyel kazanıp kontrolsüz çoğalmaya başlayana kadar oldukça uzun sessiz bir dönem geçirirler. Bu dönemden sonra özellikle damarlanmayla birlikte tümörlerde hızlı bir progresyon dönemi başlar. Tümör hücreleri kapiller damarlar etrafında oksijenin diffüzyon mesafesi olan 200-300 mikron mesafeye kadar dizilirler. Bulundukları dokuda yeni damar oluşumuna gerek duymadan ancak 2-3 mm büyüklüğe kadar ulaşabilirler. Daha fazla büyüebilmeleri için yeni damar oluşumuna (anjiogenez) gereksinim vardır. Yeni damar gelişimi olmayan tümörler asemptomatik lezyonlar olarak (ör. In situ karsinom) kalır. Tümörler çok sayıda anjiyojenik faktör (epidermal büyüme faktörü; EGF, fibroblast büyüme faktörü-1, -2, -3, -4; FGF-1, -2, -3, -4, granulosit koloni uyarıcı faktör; G-CSF, interlökin-8; IL-8,hepatosit büyüme faktörü; HGF, transforme edici büyüme faktör-a, -b; TGF-a, -b, vasküler-endotelial büyüme faktörü; VEGF gibi) salgılar ve bunların çoğu komşu küçük damarlara diffüze olarak endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanır ve sonuçta yeni damar oluşumu ile sonuçlanacak olaylatır dizisini aktive ederler. Endotel hücre aktivasyonunun yanı sıra tümör hücreleri (1) matriksi eritici enzimleri ile endotel hücrelerinin invazyonunu kolaylaştırır, (2) salgıladıkları bir takım kemotaktik faktörlerle ilave anjiyojenik faktör salgılayabilecek olan makrofajlı ve mast hücrelerinin kendilerine çekerler ve (3) stromadaki fibroblastları proanjiyojenik moleküller yapmalarını uyarmak suretiyle de anjiyogenezi hızlandırırlar. Normal hücreler anjiyojenik değildirler, çünkü normalde az miktarda anjiyogenetik faktör salgılayabilirken daha fazla miktarlarda anjiyogenez inhibitörleri (anjiostatin, interferonlar, interlökin -1, -12, retinoik asit, protamin, platelet faktör 4;PF4, trombospondin; TSP-1, doku metalloproteinaz inhibitörü; TIMP gibi)salgılarlar. Dolayısıyla normal bir hücre maliyn

transformasyona uğrarken aynı zamanda anjiyojenik fenotip de kazanmaları gerekmektedir. Aniyogenez olayında ikinci derecede önemli rol oynayan endotel hücreleri ise salgıladıkları bazı büyüme faktörleri (ör. Bazik fibroblast büyüme faktörü; bFGF, granulosit-stimüle edici faktör; G-CSF, platelet-kaynaklı büyüme faktörü, PDGF, insülin-benzeri büyüme faktörü; IGF, heparin-bağlayıcı epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktörü gibi) vasıtasıyla kendi aktivasyonlarını arttırırken aynı zamanda bu faktörler tümör hücreleri için de parakrin büyüme faktörleri olarak rol oynar. Endotel hücreleri bunun yanı sıra tümör büyümesini inhibe eden faktörler de (ör. Interlökin 6 vb) salgılayabilmektedir. Maliyn transformasyonda anjiyojenik özelliklerin kazanılmasında pek çok hücrede onkogenler rol oynamaktadır. Onkogenlerin en belirgin etkisi tümör hücrelerinde anjiyogenetik faktörlerin yapımlarını ve salgılanmalarını uyarmalarıdır (ör. H-ras – G-CSF, IGF-1, VEGF, N-ras – TNF-a, G-CSF, v-src – VEGF gibi). Bugün için henüz kesin gösterilmemiş olmakla birlikte antionkogenlerin de tümör hücrelerinin anjiyogenetik fenotipleri üzerinde etkili olmaları muhtemeldir.

KARSİNOGENEZ SÜRECİNDE HÜCRENİN GENETİK ELEMANLARINDA İZLENEN YAPISAL DEĞİŞİKLİKLER

Maliyn transformasyonda rol oynayan esas hücresel elemanlar kromozomlardır. Kromozomlarda meydana gelebilecek değişiklikler hücrenin yaşamını ve fonksiyonlarını etkiler. Hücrelerin tüm fonksiyonları kromozomlarda yer alan genler tarafından düzenlenir. Normal bir hücrede genetik bir hasar meydana geldiğinde hücre önce bu hasarı tamir etmeye çalışır, hasar tamir edilemez ise büyüklüğüne ve yerine bağlı olarak ya hücrenin ölümü veya maliyn transformasyonu ile sonuçlanır.

DNA da İzlenen Moleküler Değişiklikler

Karsinogenez sürecinde izlenebilen DNA değişiklikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Bilindiği gibi DNA molekülü bir pürin bazı (adenin (A), guanin (G)) veya pirimidin bazı (sitozin (C), urasil (U)) ile deoksiriboz ve fosfat moleküllerinin oluşturduğu deoksiribonükleotid dizilerinin karşılıklı oluşturduğu çift sarmal bir yapıdır. Bu yapı içinde ayrıca histonlar vb bir takım proteinler ve Cu, Fe gibi eser elementler de yer alır. Belli sayıda nükleotid dizisi bir geni oluşturur. Genler de bilindiği gibi DNA nın fonksiyonel birimleridir. Çeşitli karsinojenlerin etkisiyle DNA bazları üzerinde bulunan amin grupları kopabilir (deaminasyon) veya bunlara alkil grupları (alkilasyon) eklenebilmektedir. Bazı karsinojanlar ise bu molekülleri oksitleyebilmektedir (oksidasyon). Her üç değişiklik sonucunda da de nükleotid dizilenmelerinde hatalar ve sonuçta genlerin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Örneğin eğer bu genler hücre döngüsünün kontrolünde rol alıyorsa ya hücre bölünmesi duracak veya tersine kontrolsüz bir çoğalma söz konusu olacaktır. Aynı şekilde deoksiriboz moleküllerinde meydana gelebilecek değişiklik (ör. oksitlenme) nükleotidlerin okunmasını engelleyebilecektir. Ayrıca DNA molekülünün iskeletini oluşturan deoksiriboz moleküllerinde oksitlenme sonucunda parçalanmalar da (fragmentasyon) meydana gelebilmektedir. Bu değişikliklerin sonucunda DNA molekülünde bazdan yoksun bölgeler, zincir kırıkları ve proteinlerle çapraz bağlar meydana gelebilmekte ve sonuç olarak genetik bilginin okunmasında ve iletilmesinde hatalar oluşmaktadır.

DNA molekülünde yukarıda sayılan değişikliklerin önemli bir kısmı hücrede serbest radikaller aracılığıyla oluşmaktadır. Hidrojen peroksit molekülü hücrenin hemen her yerine kolayca diffze olabilen bir moleküldür. Bu molekül DNA yapısındaki eser metal iyonlarıyla reaksiyona girerek (Fenton reaksiyonu) oldukça toksik bir molekül olan hidrojen peroksit oluşturur. Bu molekül de gerek bazlar ve

gerekse deoksiriboz moleküllerini oksitler. Ayrıca serbest radikaller hücre içi kalsiyum artışına yol açarak hücrede endonükleaz enzimlerinin aktive olmasına neden olur ve bu enzimler de DNA zincir kırıklarına yol açar.

DNA bazları üzerindeki metil grubu bağlanma bölgeleri (özellikle sitozin üzerindeki) mutasyonların oluşmasında önemlidir. Metilasyon bölgelerine sahip genlerde mutasyon riski artmıştır. Üzerinde metil (5- pozisyonunda) grubu taşıyan sitozin ile guaninin oluşturduğu CpG dinükleotidleri genellikle genlerin promoter veya kodlayıcı bölgelerinde adalar halinde yer alır ve genlerin aktiviteleri ile yakın ilişkilidir. Bu CpG adalarında yer alan sitozinler üzerindeki metilasyonlar (metil eklenmesi veya çıkarılması) çoğunlukla genlerin inaktivasyonu ile sonuçlanır. CpG adaları özellikle tümör baskılayıcı genleri inaktive eden mutasyonlar için sıcak noktalar. Solid tümörlerdeki p53 nokta mutasyonlarının yaklaşık % 25'i (kolorektal tümörlerde bu oran % 50'ye ulaşmaktadır) bu bölgelerde meydana gelmektedir. Yine Rb ve E-cadherin genlerinin inaktivasyonunda da metilasyon hataları rol oynayabilmektedir. Ekzojen kimyasal karsinojenlerle yapılan çalışmalarda bu maddelerin metilasyonları arttırdığı gösterilememiştir. Bugün için bu olayın endojen olduğu kabul edilmektedir.

Kromozom ve genlerde izlenen yapısal değişiklikler

Bir çok tümörde karsinogenez sürecinde kromozom ve genlerde önemli yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler başlıca; nokta mutasyonları, translokasyonlar, delesyonlar, inversiyon, amplifikasyon ve viral DNA katılması şeklinde özetlenebilir. Söz konusu bu yapısal değişikliklerin hepsinde karsinogenezde rol oynayan genlerin aktivasyonlarında bir takım değişiklikler ortaya çıkarmakta ve sonuçta maliyn transformasyona neden olmaktadır.

GENETİK YAPIDA İZLENEN FONKSİYONEL DEĞİŞİKLİKLER

Karsinogenez sürecinde genetik yapıda izlenen değişiklikler esas itibariyle iki temel olay aracılığıyla maliyn transformasyonda rol oynamaktadır: (1) onkogen aktivasyonu ve (2) tümör baskılayıcı gen (antionkogen) inaktivasyonu. Ayrıca önceki bölümlerde anlatıldığı üzere telomeraz enzim aktivitesi kazanılması da bazı tümörlerin gelişmesinde ve özellikle davranışında etkili olmaktadır.

Onkogenler

Onkogenler kısaca normal hücre fonksiyonlarında rol oynayan ancak aktivitelelerindeki değişiklikler sonucunda maliyn transformasyonda rol alan genler olarak tanımlanabilir. Onkogenler özellikle büyümenin kontrolündeki etkileri ile tümör gelişiminde rol oynamaktadırlar. Onkogen ürünü proteinler hücre büyümesinin kontrolünde başlıca 3 mekanizma ile etkili olmaktadır: (1) Onkogen ürünleri bir polipeptid büyüme faktörünü taklit edebilir, (2) büyüme faktörlerinin reseptörlerini taklit edebilir, ve (3) büyüme kontrolünde rol oynayan hücre içi sinyal iletiminde rol oynayabilirler.

Hücrelerin bölünmesi, farklılaşması veya belli bir fonksiyonu göstermesi için genellikle glikoprotein yapıda büyüme faktörlerine ihtiyaç vardır. Genellikle güçlü mitojenler olan büyüme faktörlerinin regülasyonunda meydana gelebilecek değişiklikler kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açabilecektir. Örneğin v-sis onkogeni ürünü platelet kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) B zinciri ile homolog yapıda olup bu virusla enfekte hücrelerde v-sis proteini sarkom gelişiminde rol oynamaktadır. Asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri ile ilişkili olan int2, hst (KS3) onkogenleri de otokrin büyüme faktörü olarak etki gösterirler. Bunların dışında çeşitli tümörlerde transforme edici büyüme

faktörü-alfa (TGF-A), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) otokrin büyüme faktörü olarak rol oynamaktadır.

Mitojenik etki gösterebilmesi için büyüme faktörlerinin hücre yüzeyinde bağlanabileceği özgül bir reseptöre gerek vardır. Büyüme faktörü reseptöre bağlandıktan sonra ilgili mesaj oldukça karmaşık bir sinyal iletim sistemi ile çekirdeğe iletilir. Membranda yer alan büyüme faktörü reseptörlerinin önemli bir kısmı tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Kısaca tirozin kinaz reseptörleri olarak adlandırılan bu grubu başlıca altı gruba ayırmak mümkündür: EGF reseptör ailesi, insülin reseptör ailesi, PDGF reseptör ailesi, FGF reseptör ailesi, Trk ailesi, Eph/Rck ailesi (Tablo 2). Ayrıca tirozin kinaz aktivitesine sahip olmayan ör. mas vb serpentin reseptör ailesi de malign transformasyonda rol oynamaktadır.

Membrandaki protein tirozin kinazların yanı sıra pek çoğu retrovirusların kodladığı onkogenler olan sitoplazmik tirozin kinazlar da tanımlanmıştır (Tablo 2). Son yıllarda bazı tümörlerde bu grupta yer alan src geninin onkojenik formlarında kinaz enziminin devamlı aktif halde bulunduğu gösterilmiştir. Sitoplazmik tirozin kinazların malign transformasyondaki rolü henüz iyi bilinmemektedir.

Sinyal iletiminde rol alan sitoplazmik proteinlerin diğer bir sınıfını da GTP yi GDP ye hidrolize edebilen G proteinleri oluşturmaktadır. Bu grupta yer alan ras ve Ga5'in malign transformasyonda rol oynadığı gösterilmiştir. Transfeksiyon deneylerinde ras ailesinde yer alan H-ras (Harvey-ras), K-ras (Kirsten-ras), N-ras (neoroblastoma-ras) genlerinin üçünün de onkojenik potansiyel taşıdıkları gösterilmiştir. Gen teknolojisindeki gelişmeler, dizi analizleri sonucunda ras genlerindeki onkojenik potansiyelin 12, 13, 59 veya 61. aa.leri içeren nokta mutasyonlarının bir sonucu olduğu ortaya konmuştur. Ras geni geni membranın iç yüzünde karboksil ucu ile bağlı 21 kDa ağırlığında bir protein sentezletir. İntrinsik GTPaz aktivitesine sahip olan bu protein GTP ye bağlanınca aktif hale geçer ve sinyal iletimine katılır. GDP oluştuğunda proteinin aktif hale gelmesini sağlar. Ras mutasyonlarının çoğunda GTPaz aktivitesi defektiftir ve sonuçta protein sürekli olarak GTP ye bağlı aktif formunda kalır ve çekirdeğe kontrolsüz büyüme sinyallerinin gönderilmesine neden olur. Bu grupta ras ailesinden olmayan Ga5 proteinindeki mutasyonlar proteinin GTPaz aktivitesini inhibe ederek devamlı aktif halde kalmasına neden olur. İnsan hipofiz tümörlerinde Ga5 genlerinde mutasyonlar izlenmiştir. Değişik tümörlerde ras geninin aktif formları değişen oranlarda bulunmakta beraber mutasyona uğrayan genlerin tümör gelişimi ve progresyonundaki rolü henüz çok iyi bilinmemektedir. Örneğin meme kanserinde erken dönemlerde ras geni mutasyonları izlenirken ve AML de başlangıçta mutant ras genlerine rastlanırken nükseden vakalarda izlenmemektedir. Dolayısıyla ras geni belki de tümör cinsine bağlı olarak tümörün başlangıç veya progresyon dönemlerinde rol oynayabilmektedir.

Mitojenik sinyallerin iletiminde rol alan diğer bir grup onkogen ürünü de serin-treonin kinazlardır. Bu grupta yer alan raf ve mos genleri hayvanlarda (sıçan ve farelerde) retroviruslarında maliyn transformasyon yapan genler olarak tanımlanmışlardır. Özellikle raf geni sinyal iletiminde rol oynamaktadır. Raf'ın yapısal olarak aktif haldeki şekilleri onkojeniktir. Örneğin forbol esterleri, EGF, FGF gibi uyarımlara cevap olarak raf proteininin fosforile olarak aktifleştiği gösterilmiştir. Serin-threonin kinazlar çekirdekte hücre büyümesini uyaran örneğin c-myc, c-fos gibi genlerin transkripsiyonunu uyatabilmektedir.

Sinyal iletimindeki son basamak çekirdekte yer alan genlerin fonksiyonlarının artması veya azalması şeklinde kendini gösterir. Mitojenik onkogenlerin pek çoğu (myc, fos, jun, rel, myb, ski, vb) çekirdekte yer alan ve gen regülasyonunda rol oynayan proeinleri kodlar. Bu onkogenlerin bir çoğunun

(ör. myc, jun, fos, ve rel) hücrenin G1 fazından S fazına geçmesinde rol alan olaylar dizisini başlatmada rol aldığı düşünülmektedir. Dolayısıyla bu genlerin sürekli olarak eksprese edilmesi kolaylıkla hücrenin kontrolsüz çoğalmasına yol açabilmektedir.

Antionkogenler (Tümör Baskılayıcı Genler)

Pek çok tümörde kromozomların belli DNA bölgelerinde, kalan alleldeki resesif mutasyonların maskesini ortadan kaldıracak şekilde olan kayıpların, (ör. Retinoblastomada 13q14 ve Wilms tümöründe 11p13,p15 allel kayıpları)tümör gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı genler genellikle onkogenlerin tersi yönde etki gösterirler. Onkogenlerin ve antionkogenlerin normal ve tümörlerdeki rolleri Şekil 1’de gösterilmiştir. Genellikle resesif onkogenler, tümör baskılayıcı genler veya antionkogenler, olarak adlandırılan bu genler normalde hücre çoğalmasının inhibisyonunda (ör. p53, pRb gibi)veya apoptozisin indüklenmesinde (ör. p53) rol oynarlar. Söz konusu bu genlerin kayıpları da çoğu zaman kontrolsüz hücre çoğalması ile sonuçlanır.

Onkogenlerin aktivasyon mekanizmaları: Onkogenler değişik mekanizmalarla aktive olur. Örneğin ras genlerinde olduğu gibi bazı durumlarda nokta mutasyonları gen tarafından kodlanan proteinde değişikliğe neden olabilmektedir. Bazı durumlarda gen ürünleri normal yapıda olmakla birlikte hücre siklusunda uygun olmayan zamanlarda eksprese edilirler Örneğin küçük hücreli akciğer kanserinde (SCLC) myc onkogeninde olduğu gibi gen amplifikasyonu veya yüksek dereceli B-hücre tümörlerinde olduğu gibi myc onkogenini içeren translokasyonlarla genin ekspresyonu sürekli artar ve hücreler sürekli çoğalır. KMLde bcr/abl geninde olduğu gibi kromozom translokasyonları sonucunda tamamen yeni bir gen ekspresyonu izlenir. Daha çok viral onkogeneze izlenen “insertional” mutagenез de protoonkogen aktivasyonunda rol oynayan mekanizmalardan biridir. Değişik kanser türlerinde aynı onkogen değişik mekanizmalarla aktive olabilir (ör, meme, kolon ve akciğer kanserlerinde c-myc amplifikasyona uğrarken, lenfomalarda c-myc translokasyonu sonucu aktive olmaktadır).

KANSERDE ETYOLOJİK FAKTÖRLER

Kanser gelişim sürecinde hücrede izlenen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler çeşitli faktörlerin etkisiyle olmaktadır. Kısaca karsinojen olarak adlandırdığımız bu faktörler başlıca; kimyasal karsinojenler, fiziksel karsinojenler (radyasyon, UV) ve biyolojik (viral, bakteriyel) karsinojenlerdir.

Kimyasal Karsinojenler

Onsekizinci yy da enfye çekenlerde oral kavite kanserlerinin ve baca temizleyicilerinde skrotum kanserlerinin sık görülmesi ve 19. yy sonlarında da boya endüstrisinde çalışanlarda mesane kanserlerinin sık izlendiğinin bildirilmesine karşılık ilk kimyasal karsinojenler 193’lu yıllardan itibaren izole edilmeye başlamıştır. Kansere yol açtığı bilinen belli başlı kimyasal maddeler; polisiklik aromatik hidrokarbonlar, aromatik aminler ve amidler, nitrözaminler, nitrözamidler ve nitrözamidinlerdir. Bugün için insanda kansere neden olduğu bilinen kimyasal maddelerden bazıları Tablo 3’de görülmektedir.

Kimyasal karsinojenler ya doğrudan (yapıları itibariyle elektrofilik olanlar, ör. alkilleyici ve açılleyici ajanların bazıları) veya metabolitleri (reaktif elektrofilik ürünleri) aracılığıyla toksik etkilerini gösterirler. Kendileri doğrudan akarsinjenik olmayan ancak metabolitleri kansere neden olan ajanlar prokarsinojen olarak adlandırılmaktadır. Prokarsinojenler hücrede metabolize olarak aktif veya inaktif hale dönüşürler. Prokarsinojenlerin aktivasyonu ile inaktivasyonu arasındaki denge ve sonuçta oluşan elektrofilik ürün

ilgili maddenin karsinojenik gücünü gösterir. Prokarsinojenler genellikle vücutta sitokrom p450-bağımlı monooksijenazlar, peroksidazlar ve diğer sitoplazmik enzimlerle aktifleşirken konjugasyon reaksiyonları (glukuronik asit, glisin, glutatyon, sülfat vb.) ile inaktif hale getirilir. Ancak bazı durumlarda (ör. aromatik aminler ve amidlerde olduğu gibi) bu mekanizmalar karsinojenlerin aktivasyonuna da neden olabilmektedir. Elektrondan yoksun olan kimyasal karsinojenler veya metabolik ürünleri nükleik asitler ve proteinler üzerindeki elektrondan zengin (nükleofilik) bölgelerle kovalent bağlar oluştururlar. Kimyasal karsinojenlerin en önemli hedefi DNA molekülüdür. Genellikle DNA bazları ve fosfat bakiyeleri hedef olmaktadır. Elektrofilik karsinojenler su ve glutatyon moleküllerine saldırarak ortaya çıkan serbest radikaller ve bunların neden olduğu oksitlenme ürünleriyle de (karsinojen-DNA bazı yapıları) hasar (mutasyon) yaparlar. Ayrıca doğrudan DNA bazlarını alkilleyerek (ör. alkilleyici ilaçlar) de karsinojenik etki gösterebilirler. Moleküllerin genellikle N, O ve S atomları bölgesinde meydana gelen bu reaksiyonlar enzim gerektirmez ve nonspesifiktirler. Kimyasal karsinojenlerin kansere yol açan hasarlar dizisindeki en önemli hedefleri protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir.

Kimyasal karsinogenezde yer alan olaylar başlıca 4 aşamada meydana gelir; başlama (*initiation*), geçiş (*promotion*), dönüşüm (*conversion*) ve ilerleme (*progression*) (Şekil 4). **Başlama** aşamasında karsinojen organizmaya girer ve metabolize olarak elektrofilik ara ürünler oluşur. Bu ürünler redoksifikasyonla ortadan kaldırılmaya çalışılır ancak kaldırılamayanlar DNA, RNA ve proteinlere bağlanarak hasar meydana getirirler. Oluşan hasarın derecesine göre hücreler ya bu hasarı tamir ederek ortadan kaldırır veya ölür. Tamir edilemeyen ve hücrenin ölümüne neden olmayan hasarlar (genellikle mutasyonlar) ise kalıcı hale gelir ve hatalı replikasyonlara neden olur ve sonuçta başlangıç hücresi oluşur. Bu dönemde izlenen olaylar çoğu zaman hızlı ve irreverzibildir. **Geçiş** aşamasında ise uzun bir sessiz dönem boyunca genellikle geriye dönebilir hasarlar meydana gelir. **Dönüşüm** aşaması çoğu zaman geçiş aşaması ile içi içidir. Bu dönemde ise başlıca büyüme kontrolünde defektler, farklılaşma defektleri, onkogen aktivasyonları, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonları izlenir. **İlerleme** aşamasında ise oluşan tümör yine bir takım genetik değişiklikler sonucunda klinik hale gelir. Kimyasal karsinojenlerden bir kısmı başlatıcı , diğer bir kısmı promoter iken bazıları ise her ikisini de yapmaktadır (komple karsinojen). Kimyasal karsinogenezde hücrelerin önce başlatıcı ajanlarla ve daha sonrada sık aralıklarla promoter ajanlara maruz kalması gerekmektedir. Komple karsinojenler ise tek başlarına kansere neden olabilirler. Klinikte kimyasal karsinogenezi önlemek amacıyla çeşitli ajanlar kullanılmıştır. Ancak bunlar tahmin edildiği kadar başarılı olamamıştır. Bu amaçla başlıca; antioksidanlar (A, C ve E vitaminleri dahil), serbest radikal temizleyicileri, proteaz inhibitörleri, retinoidler, flavonlar, antiinflammatuar steroidler, prostaglandin sentez inhibitörleri, glutatyon, poliamin sentez inhibitörleri ve bazı non-karsinojenik polisiklik aromatik hidrokarbonlar. Bunlardan retinoidler sigaraya bağlı oral kavitedeki lezyonların geri döndürülmesinde kısmen başarılı olmuştur

İnsanda kansere neden olduğu kanıtlanmış başlıca 3 fiziksel ajan söz konusudur; Radyasyon, ultraviyole ve mineral lifleri. Bunların dışında kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte düşük frekanslı elektrik ve manyetik alanlarla hipertermi de kansere yol açtığı düşünülen güncel fiziksel ajanlardandır.

Radyasyon ve Kansere: Röntgen ışınlarının tıpta kullanılmaya başlanmasıyla birlikte bu ışınlarla uğraşanlarda cilt kanserlerinin sık izlenmesi, radyumlu saat kadranı boyacılarında kemik tümörlerinin görülmesi ve en önemlisi de atom bombası sonrası sağ kalanlarda çeşitli kanserlerin (lösemiler, gastrointestinal sistem kanserleri, multiple myeloma, meme, over, mesane, akciğer vb.) sıklığının artmış olması radyasyonun da kanser etkenleri arasında yer almasına neden olmuştur. Kanserle yolaçan radyasyon olarak daha çok iyonize radyasyondan bahsedilecektir. İyonize radyasyondan bir atom veya molekülden bir veya daha fazla elektron koparabilen enerjiye sahip radyasyon anlaşılmaktadır. Bu radyasyonun en önemli özelliği lokal olarak biyolojik önemi olan kimyasal bağları parçalayabilecek güçte büyük miktarlarda enerji açığa çıkarmasıdır. Karsinogenezde önemli olan iyonize radyasyon başlıca ; elektromanyetik (X-ışınları, gamma ışınları) ve partiküllü (elektron, proton, alfa-partiküller ve ağır iyonlar gibi yüklü olanlar ve nötronlar gibi yüksüz olanlar) ışınlardır. Radyasyona bağlı kanserlerin ortaya çıkmasında genellikle bir latent dönem söz konusudur. Bu latent dönem sabit olmamakla birlikte genellikle erken yaşlarda maruz kalınmış ise daha uzun olmaktadır. Radyasyonun karsinojenik etkisinin diğer bir özelliği de doz ile ilişkisidir. Düşük lineer enerji aktarımlı (linear energy transfer; LET) ışınlarda genellikle düşük dozlarda kanser sıklığı ile doz arasında (genellikle meydana gelen hasarın hücreler tarafından onarılması nedeniyle) lineer bir ilişki izlenirken yüksek dozlarda kuadratik bir ilişki söz konusudur. Buna karşılık yüksek LET ışınların karsinojenik etkilerinde de doz-cevap ilişkisi söz konusu olmakla birlikte bunlarda düşük LET ışınlarında izlenenin aksine genellikle düşük dozlarda kanser sıklığı daha çok artmaktadır. Radyasyona bağlı kanser gelişiminde kişiler arasındaki genetik farklılıkların yanı sıra cinsiyet ve maruz kalma yaşı da etkili olmaktadır. Genellikle erken yaşlarda radyasyona maruz kalanlarda ve kadınlarda (muhtemelen meme kanseri nedeniyle) kanser sıklığı artmıştır. Radyasyonun karsinojenik etkileri başlıca onkogen aktivasyonu (nokta mutasyonları, gen amplifikasyonları ve kromozom translokasyonlarıyla), tümör baskılayıcı gen kayıpları, kromozom delesyonları ve translokasyonları ve serbest radikal oluşumu (özellikle X- ve gamma-ışınları) mekanizmaları ile gerçekleşir.

Ultraviyole ve Kanser: Deney hayvanlarında ultraviyolenin (UV) cilt kanserlerini uyardığı kesin olarak gösterilmiştir. İnsanlarda da cilt kanserlerinin (özellikle melanoma dışındakiler) genellikle güneşe maruz kalan bölgelerde ve beyaz ırkta daha fazla görülmesi UV nin etkisini göstermektedir. İnsanlarda cilt kanseri oluşabilmesi için genellikle uzun süreli ve yüksek dozlarda UV ışınlarına maruz kalınması gerekmektedir.

Ultraviyole DNA hasarı yapan güçlü bir ajandır. UV diğer karsinojenlerden farklı olarak DNA da pirimidin dimerleri oluşturur. Oluşan bu dimerlerin hatalı tamiri de genellikle kansere yol açar. UV'nin bazı insan cilt kanserlerinde *ras* onkogenini aktive ederek etkili olduğu gösterilmiştir. UV genler üzerinde sıklıkla C-T değişikliği şeklinde mutasyonlara neden olmaktadır. Son yıllarda UV'nin cilt kanserlerinde p53 tümör supresör geninde CC-TT çift baz değişikliği yaparak fonksiyon kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Radyasyona maruz kalmış kişilerde uzun süreler sonra UV'ye maruz kaldıklarında iyonize radyasyonun karsinojenik etkilerinde artma olduğu izlenmiştir. Ultraviyolenin radyasyonla sinerjistik etki yaptığı düşünülmektedir. Ancak bu etki spesifik değildir. Muhtemelen UV'nin immün sistemi baskılayıcı etkileri burada rol oynamaktadır.

Mineral Lifleri: 1950'li yıllardan itibaren asbest madenlerinde çalışanlarda ve asbestle ilgili işlerde çalışanlarda ve bunların aile bireylerinde akciğer kanseri ve mezotelyoma sıklığının artmış olduğunun gösterilmesi mineral liflerinin de kanser sebepleri arasında yerini almasına neden olmuştur. Liflerin karsinojenik etkisinde bunların kimyasal yapılarından çok fiziksel şekilleri ve konfigürasyonlarının önemli olduğu düşünülmektedir. Genellikle uzun ve ince lifler (8 mikrondan uzun ve 1.5 mikrondan ince veya uzunluk : kalınlık oranı 3'ten büyük olanlar), kısa ve kalın olanlara göre daha fazla karsinojeniktirler. Liflerin kanser oluşturma mekanizmaları bugün için iyi bilinmemektedir. Bununla birlikte in-vitro çalışmalarda uzun ve ince liflerin hücreler tarafından daha kolay fagosite edildiği ve bunların kromozomlarda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Yine klinikte liflere bağlı olarak gelişen tümörlerde anöploidi sık izlenen bir bulgudur. Bazı çalışmalarda mezotelyoma hücre kültürlerinde bazı onkogen ekspresyonlarında artış olduğu bildirilmektedir.

Viral Onkogeneze: İlk onkogenler kansere neden olan retrovirus çalışmalarında tanımlanmıştır. Bu virüslardak genetik bilgi RNA'da taşınmakta ve replikasyonda önce reverse transkriptaz enzimi ile DNA sentezi yapılmaktadır. Bu enzim tarafından yapılan DNA daha sonra enfekte konak hücresinin DNA'sına katılmaktadır. Bu katılma işlemi konakçı hücre için onkogenik

potansiyel taşımaktadır. Entegre olan DNA, hücre genomundaki önemli genlerde, ör protoonkogenler, hasara yol açabilmekte veya bu genlerin ekspresyonu viral sinyallerin kontrolüne girmektedir. Bu şekilde daha çok hayvanlarda özellikle lösemi, lenfoma vb. tümörlere yol açmaktadırlar (Tablo 3). Bu yolla meydana gelen onkogenezis uzun bir latent peryot gerektirmektedir. Ayrıca bazı retroviruslar yine taşıdıkları onkogenler vasıtasıyla kanser gelişimine yol açabilmektedirler. Bu şekilde olan transformasyonlar diğerlerine göre daha hızlı olmaktadır. DNA viruslarının da hayvanlarda onkojenik potansiyel taşıdıkları gösterilmiştir. Onkojenik potansiyel taşıyan başlıca DNA virusları; Hepatit B, SV40, polyoma virus, papilloma virusları, adenoviruslar, herpes viruslar, ve Pox viruslardır. İnsanlarda virusların yol açtığı bilinen az sayıda tümör vardır: İnsan papilloma virusu serviks Ca ve bazı deri tümörleri, Epstein Barr virusu nazofarenks Ca ve Burkitt lenfoma, HTLV I-II T-hücreli lösemiler.

Sonuç olarak, mevcut bilgilerimize göre karsinogenez , kesin çizgilerle ayrılmış olmamakla birlikte, bir kaç basamakta gerçekleşmektedir. Bu süreçte izlenen olaylar Şekil 4'te şematik olarak gösterilmiştir. Kimyasal, fiziksel ve viral karsinojenlerin hücrenin genetik yapısını etkilemesiyle büyüme ve çoğalmayı arttıran protoonkogenlerin aktive olması, tümör baskılayıcı genlerin inaktive olması ve programlı hücre ölümü baskılanması sonucunda kontrolsüz çoğalma süreci başlar. Genetik yapıda meydana gelen ilave değişiklikler (karsinojen ajanlar veya herediter bozuklukların etkisiyle) sonucunda maliyn dönüşüm meydana gelir.

Tablo 1. DNA’da izlenen moleküler değişiklikler

DNA baz modifikasyonları

Deaminasyon

Alkilasyon

Oksidasyon

DNA metilasyon hataları

DNA da abazik bölgelerin oluşması

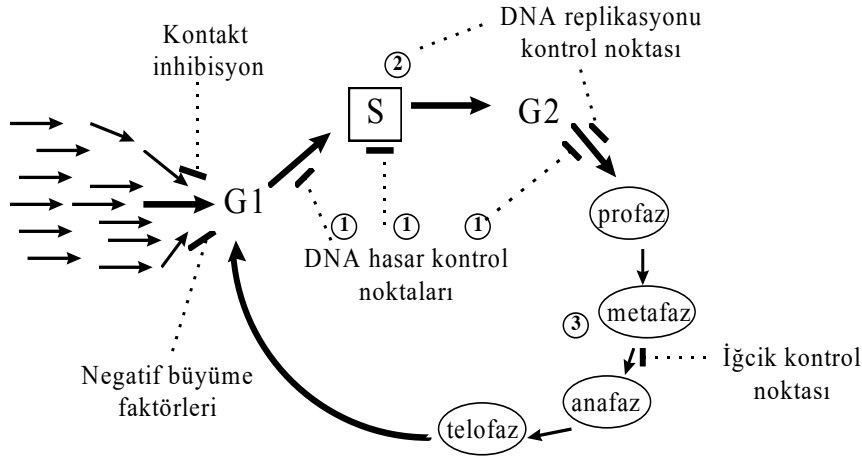
Deoksiriboz modifikasyonları

Oksidasyon

Fragmantasyon

DNA zincir kırıkları

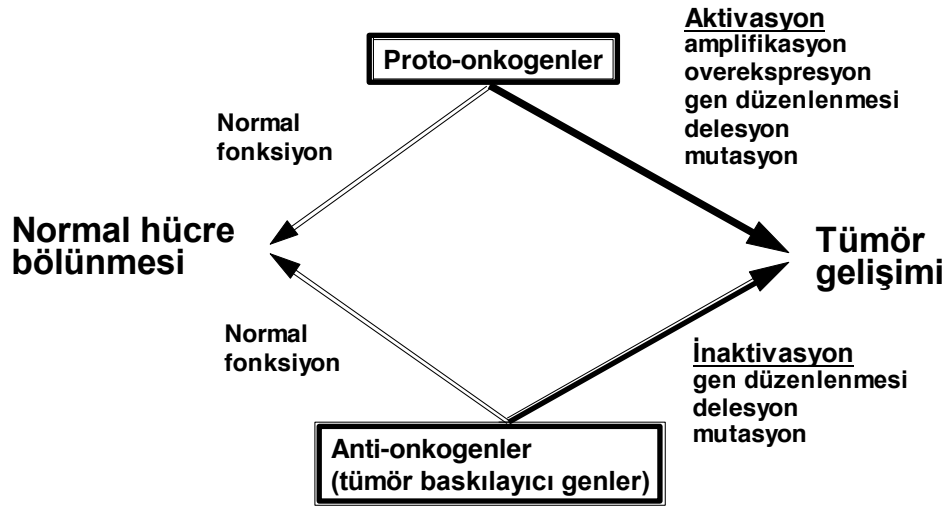
DNA-protein çapraz bağları oluşması



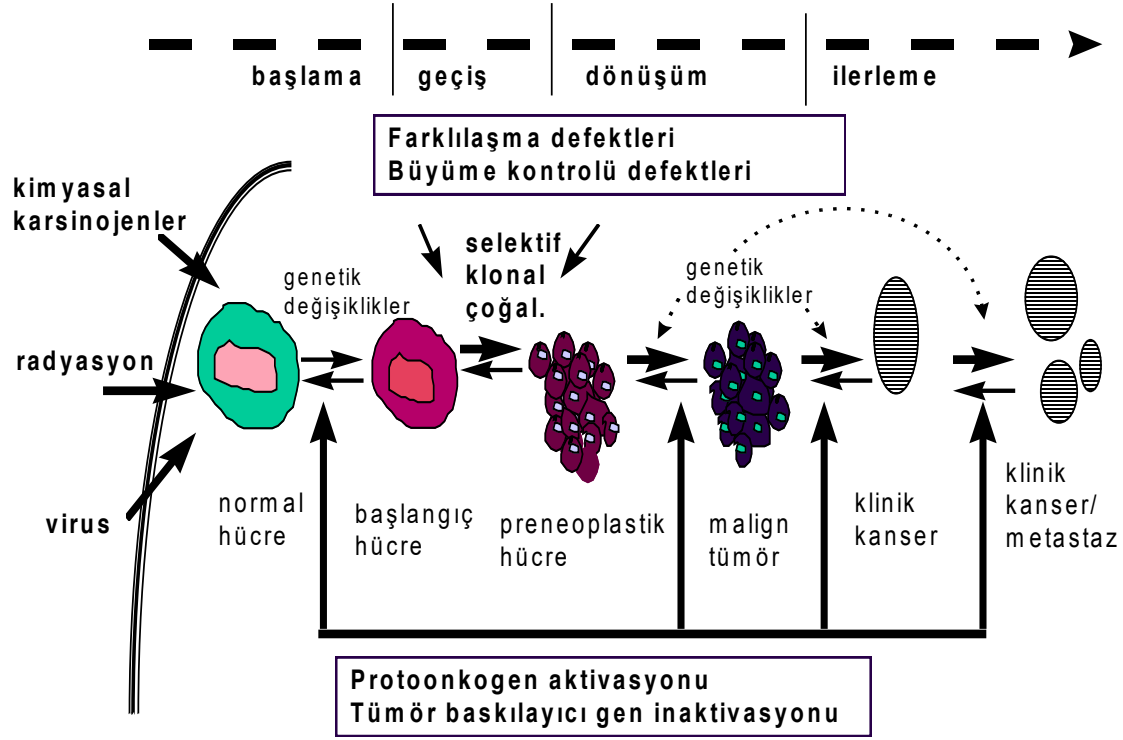
Şekil 2. Hücre döngüsündeki kontrol noktaları. Kontrol noktalarının duyarlı olduğu hatalar; 1: DNA hasarları, 2: Replikasyon hataları, 3: kinetokor ve kromozom dizilenme hataları

Tablo 2. İnsanda bilinen ve muhtemel karsinojenler

Kimyasal biçimi/diyet	madde/ yaşam	Hedef Organlar
Aflatoksin		Karaciğer
Arsenik		Cilt, akciğer
Asbest		Akciğer, plevra
Benzen		Kemik iliği
Benzidil		Mesane
Benzapiren		Cilt, akciğer
Kadmiyum		Prostat, akciğer
Mustard gazı		Akciğer
Vinil klorür		Karaciğer, akciğer, beyin
Nikel bileşikleri		Akciğer, nazal kavite
Sigara		Pek çok organ
Alkollü içecekler		Ağız, özefagus, pankreas,
Tütsülenmiş ve salamura		karaciğer
yiyecekler		Gastrointestinal sistem
Fazla yağ tüketimi		Kolon, meme



Şekil 3. Normal hücre bölünmesi ve tümör gelişiminde anti-onkogenlerin rolü.



Şekil 4. Çok basamaklı karsinogenez modeli

Tablo 3-Önemli bazı tümör virusları

Grup	Onkojenik olanlar
DNA virusları	
Papova viruslar	Polyoma virusu, SV40 virus, papilloma virus*
Adenoviruslar	tip 12,18 ve 31
Herpes virus	Epstein-Barr virusu*
Hepadnavirus	Hepatit B virusu*
RNA virusları	
	Fare sarkoma ve lösemi virusları
	Kuş sarkoma ve lösemi virusları
	İnsan T-hücreli lösemi virusları I ve II*
	Fare meme tümörü virusu

*İnsanlarda tümör gelişmesine neden olan belli başlı viruslardır

Önerilen Kaynaklar

1. Tıbbi Onkoloji Ders Kitabı. Ed. Fikri İçli, AnTıp Yayınları, 2007
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer: Principles & Practice, 2015
3. MD Anderson Tıbbi Onkoloji, Kantarjian, Wolff, Koller; 2013