

# KANSERİN MOLEKÜLER TEMELİ

Kanser dünya çapında büyük bir sağlık problemidir. Kanser insidansı ve mortalite oranı sürekli artış göstermektedir. Mevcut kemoterapötik ajanlar toksisite, yan etkiler ve ilaç direnci gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak ileri evre kanserde çok az sağ kalım faydaları sağlamaktadır. Bu hastalığın tedavisinde kullanılan başlıca tedavi şekilleri cerrahi ve kemoterapidir. Tedavi yanıtları hormona bağımlı kanserler için oldukça umutsuzdur.

---

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>

Dünya Sağlık Örgütü tanımına göre: Kanser hücrelerin kontrolsüz büyümesi ve yayılmasıdır. Vücudun herhangi bir kısmını etkileyebilir. Büyümesi sırasında çoğu zaman çevreleyen dokuya da yayılır ve uzak bölgelere metastaz yapabilir. Pek çok kanser türü sigara dumanı gibi yaygın risk faktörlerine olan maruziyetten kaçınarak önlenabilir. Bunun yanında, kanserlerin önemli bir yüzdesi erken teşhis edildikleri takdirde cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi ile tedavi edilebilir.

---

Sağlam çok hücreli bir organizma sabit büyüklüğünü korumak ve yaşlanan, hasarlı ve anormal hücreleri ortadan kaldırabilmek için hücre oluşum ve hücre ölüm oranlarını eşitlemelidir. Hücre ölümünün düzenlenmesindeki anormallikler hem dejeneratif hem de neoplastik hastalıkların patojenezine neden olacaktır.

---

Pek çok karsinojen hücre DNA'sını bozabilmekte veya doğru DNA replikasyonu için gerekli olan enzimlere engel olmaktadır. Hücre bu gibi bir hasara, hasarın onarılmasına kadar hücre bölünmesinin geciktirilmesi, apoptozun indüklenmesi veya hücre siklusunun ilerlemesi ile yanıt verebilir. Apoptoz malign transformasyonu önlemenin etkili bir yöntemi olarak görülmektedir çünkü genetik lezyonları olan hücreleri ortadan kaldırabilir.

---

Hücrelerin tamamen olgunlaşmadan bölünmeye başlaması olan kanser, hücre düzeyinde oluşan kalıtsal değişimlerin sonucu oluşur. Kanserleşen hücre kalıtsal olarak yavru hücrelere aktaracağı bazı yeni özellikler kazanmıştır. Örneęin:

---

- Kansەرleşen hücre üreme kontrolünü kaybetmiştir. Normal hücrelerde gereksiz çoğalmayı önleyen inhibisyon mekanizması kanser hücre üzerindeki etkisini kaybetmiştir.
  - Kansەرleşen hücre dokuya özgüllüğünü kaybetmiştir. Kökeni ne olursa olsun artık tamamen farklı özelliklere sahiptir ve herhangi bir dokuya kan veya lenf yoluyla giderek yerleşebilir.
-

- Kanserleşen hücrede farklılaşma gerilemiştir. Çeşitli kanser hücrelerinin embriyonel hücre özelliklerini gösterdiği belirlenmektedir.
  - Kanserleşen hücrenin antijenik özellikleri değişmiştir.
  - Kanserleşen hücre morfolojisi de değişmiştir.
-

- Kanserleşen hücrenin metabolizması değişmiştir. Genellikle şeker alınımları artmış ve aerobik solunum oranı yükselmiştir. Bu durum **Warburg etkisi** olarak bilinir. Otto Warburg 1921'de tümör hücrelerinin oksijenli solunumla aldığı miktarda glukoz kullandığını ve laktat oluştuğunu gözlemlemiştir.
-



Günümüzde hızla büyüyen tümör hücrelerinde yüksek oranda glukoz alımı ve glikolizde, TCA döngüsündeki aktivitede, glutamin alımı ve kullanımında, lipid ve nükleik asit sentezinde artış gibi bazı özgün metabolik fenotiplerin mevcut olduğu gösterilmiştir.

Çünkü hızla çoğalacak olan kanser hücrelerinin tüm biyomoleküllerini sonraki hücrelere aktarmaları için iki katına çıkarmaları, hızla ATP, NADH, NADPH gibi koenzimleri sentezlemeleri gerekmektedir.

---

Kanser hücreleri genel özellik olarak büyük nükleus, daha az sitoplazma içerirler. Dış kaynaklı mitojenler olsun ya da olmasın çoğalma kapasitesine sahiptirler, inhibitör uyarılarına yanıt vermezler, apoptoza dirençlidirler, sınırsız çoğalma kapasiteleri vardır, anjiyogenezi uyarırlar, genomik kararsızlık gösterirler ve kontakt inhibisyon kaybıyla çevresindeki ve uzaktaki dokulara yayılma (yani metastaz yapma) özelliğine sahiptirler.

---

Eğer çoğalan hücreler sınırlı bir bölgede hapsolmuşsa **benign** (iyi huylu), hücre çoğalması kontrolsüz olarak bulunduğu bölgeden yakın dokuya invazyon yapıyor ya da uzak dokulara metastaz yapıyorsa **malign** (kötü huylu) olarak adlandırılırlar. Kötü huylu (malign) tümör genel adı altında incelenen ve pratikte kanser olarak adlandırılan hastalıklar değişik sınıflandırmalara tabidir.

---

- Epitelyal dokulardan (endodermal ve ektodermal kökenli) türeyen hücrelerden oluşan kötü huylu tümörlere **karsinom** denir. Kanserlerin çoğu karsinomdur. Ör. bazal hücre karsinoması (en yaygın görülen cilt kanseri tipidir. Epidermisin en alt tabakası olan bazal hücre tabakasında başlar. Genellikle kafa veya boyun gibi güneş ışığına maruz kalan alanlarda oluşur. Yavaş gelişir ve vücudun uzak bölgelerine yayılma olasılığı pek yoktur).
-

- Mezodermal kökenli hücrelerden oluşan kötü huylu tümörler **sarkom** olarak adlandırılır. Diğer bir deyişle, kıkırdak, yağ, kemik, kas gibi bağ dokuda başlayan bir kanserdir. Ör. Ewing sarkoma (genellikle çocuklarda ve gençlerdeki kemik dokuda görülür; Kaposi sarkoma (kan damarları veya lenfleri kaplayan hücrelerden gelişir). Değişik dokulardan çıkan kötü huylu tümörlere lösemi, lenfoma, nöroblastoma vb. gibi özel isimler de verilebilir
-

Bir hücrenin kanserleşmesine neden olan değişimler nelerdir?

Kanser genellikle üç gen grubunun genetik ve epigenetik değişimleriyle oluşur: **onkogenler**, **tümör baskılayan genler** ve **DNA onarım genleri**. **Onkogenler** çeşitli tümörlerde saptanmış olan, kromozomlarda bulunan lokalize kanser genleridir. Bunlar kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalmayı başlatan etkenlerdir.

---

Onkogenler, **proto-onkogenlerin** ya mutasyonla aktive olan ya da aşırı eksprese edilen mutant formlarıdır. Proto-onkogenler hücrelerde normal replikasyon, hücre bölünmesinin pozitif kontrolüyle ilgilidir. Bunlar normal hücre döngüsünü ve bölünmesini düzenleyen genler olarak 5 grupta toplanabilir: büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörleri, sinyal ileticiler, transkripsiyon faktörleri ve programlı hücre ölümü (apoptoz) düzenleyiciler.

---

- **Tümör baskılayıcı genler:** Onkogenlerin aksine, hücreleri DNA hasarına karşı korumak ve DNA onarımının yapılması için büyüme sinyallerini baskılayan, hücreyi yaşlanmaya ve apoptoza yöneltmek için hücre döngüsünü durduran genlerdir.
  - **DNA onarım genleri:** DNA hasarının algılanması ve giderilmesini sağlayan genlerdir. İnsanda yanlış eşleşmesi (mismatch), baz ve nükleotid kesme-çıkarma onarımı, rekombinasyonel onarım gibi DNA onarımı yaparlar. Mutasyonla etkisiz hale getirilirlerse proto-onkogenleri aktif onkogenlere dönüştüren, tümör baskılayan genleri inaktif hale getiren mutasyonlar artar.
-



Kanser geninin aktivasyonunda rol oynayan etkenler çeşitlidir:

- Somatik mutasyonlar,
  - Fiziksel etkenler (başlıca radyasyon),
  - Kimyasal etkenler (Kimyasal mutajenler),
  - Virüsler
-

## Bunlardan virüslere bakacak olursak:

- Virüsler : Kanserli hastaların %15-20 kadarının kanser nedeni virüslerdir. Ör: hepatokarsinoma, serviks kanseri, Burkitt lenfoma, Kaposi sarkomu.

Tümör virüsleri DNA genomlu (ör. papilloma ve adenovirüsler) ve RNA genomlu (ör: HTLV ve HIV gibi retrovirüsler) olarak iki farklı tipte etkilidir.

---

Bunlardan retrovirüsler iki değişik mekanizmayla etki gösterirler:

- a) Transdüksiyon: Öncelikle konakçı genomuna entegre olurlar, daha sonra buradan çıkarken beraberlerinde mutant onkogeni de kopyalarlar. Böylece bir başka hücreyi enfekte ettiklerinde onkogeni de taşımış olurlar.
  - b) Transkripsiyon: Virüs genoma entegre olduğunda kendi genomunda bulunan ve LTR olarak bilinen promotör benzeri bölgeleri sessiz duran bir proto-onkogenin yanına sokar ve aktif hale getirirler.
-

## Kanserle ilgili bazı önemli bilgiler (WHO):

- Her yıl yaklaşık 14 milyon yeni kanser vakası ortaya çıkmaktadır. Bu rakamın sonraki 20 yılda 22 milyona çıkması beklenmektedir. 2012 yılında kanserle ilgili ölüm sayısı 8.2 milyon olmuştur.
  - Erkeklerde en yaygın görülen kanserler: akciğer, prostat, kolorektum, mide ve karaciğerdir.
  - Kadınlarda ise meme, kolorektum, akciğer, serviks ve mide kanseri en yaygın görülen kanser türleridir.
-

- Kanser ölümlerinin yaklaşık üçte biri bazı davranışsal ve diyetel risk faktörlerine bağlıdır: yüksek vücut kitle indeksi, düşük meyve ve sebze tüketimi, fiziksel aktivite eksikliği, tütün kullanımı, alkol kullanımı.
  - Tütün kullanımı kanser için en önemli risk faktörü olup, küresel kanser ölümlerinin yaklaşık %20'sinden ve küresel akciğer kanseri ölümlerinin yaklaşık %70'inden sorumludur.
-

Yine 2012 yılı verilerine göre en sık görülen kanser ölümlerinde akciğer kanseri önde gelmektedir (1.590.000 ölüm). Bunu karaciğer, mide, kolorektal, meme ve özofageal kanser (400.000) izlemektedir.

---