

AKCİĞER KANSERİ MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ

Nurdan KÖKTÜRK, Ceyda Erel KIRIŞOĞLU, Can ÖZTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Akciğer kanseri moleküler biyolojisine ilişkin aydınlatılmamış pek çok nokta, son 20 yıldaki gelişmeler ile çözülmeye başlanmıştır. Bu gelişmeler akciğer kanserini daha iyi anlamamıza ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Akciğer kanserinde görülen başlıca moleküler değişiklikler; onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ve hücre siklusunun regülasyonunda ve DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişikliklerdir. Bu derlemede, akciğer kanseri moleküler biyolojisine ilişkin genel kavramların özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: akciğer kanseri, moleküler biyoloji

(Solunum 2003;5:127-138)

SUMMARY

Molecular Biology of Lung Cancer

The unknown aspects of the molecular mechanisms of lung cancer have been enlightened over the last 20 years. This progress leads us to understand more of lung cancer and develop new treatment modalities. The most common molecular changes seen in lung cancer are the mutational activations of oncogenes, the inactivation of tumor suppressor genes and the alterations in the genes responsible for cell cycle regulation and DNA repair. In this article, general concepts on the molecular basis of lung cancer is briefly summarized.

Key words: Lung cancer, molecular biology

(Solunum 2003;5:127-138)

GİRİŞ

Akciğer kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerde prostat, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülür ve her iki cinsiyette de kansere bağlı ölümlerin başında yer alır^(1, 2). Tüm kanserlerin % 13.4' ünü akciğer kanseri oluştururken, tüm kanser ölümlerinin % 28.4' ünden akciğer kanseri sorumludur. ABD'de akciğer dışı kanserlerde beş yıllık sağkalım % 52 iken, akciğer kanserinde % 14 olup, artan tedavi olanaklarına rağmen mortalite daha da artmıştır⁽³⁾. Tüm sigara içicilerin sadece % 10-20' sinde akciğer kanseri gelişimi, genetik yatkınlığın önemine işaret etmektedir^(4, 5). Akciğer kanserli hastaların hem sigara içen hem de içmeyen akrabalarında akciğer kanseri riski 2.4 kat artmıştır. Artmış ailesel riskin; yaş, cinsiyet, mesleksi maruziyet ve sigara içiciliğinden bağımsız

olduğu ve akciğer kanserine predispozisyon yaratan nadir bir otozomal genin Mendelyen kodominant kalıtımı ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür^(5, 6). Son 20 yıl içinde akciğer kanseri moleküler biyolojisinde ortaya çıkan gelişmeler ile, belirli hasta gruplarında adjuvan tedavi, konvansiyonel sitotoksik kemoterapi veya yeni gelişmekte olan özel hedeflenmiş ajanların tedavide kullanımları gündeme gelmiştir. Bu nedenle son yıllarda moleküler biyolojiye dayanan uzun süreli sağkalımı belirleyebilecek yeni evreleme sistemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır⁽⁷⁻⁹⁾. Karsinogenez çok basamaklı bir süreçte değişik karsinojenlerin (kimyasal, fiziksel ve viral) etkisiyle oluşan genetik ve epigenetik hasarlanmalarla gerçekleşir. Kanserlerde oluşan genetik değişiklikler, kromozomal düzeyde (kromozom kayıpları) ya da tek bir nükleotid düzeyinde (tek ya da multipl baz

Yazışma adresi: Nurdan KÖKTÜRK, Kızılırmak Sok 16/10 06640 Kocatepe/Ankara

Faks: 0312 21290 19

e-mail: nkokturk@gazi.edu.tr

değişiklikleri ya da DNA promotor bölge metilasyonu) oluşabilir. Kanser hücresinin büyüme ve çoğalma sürecinde meydana gelen genetik değişiklikler (onkogenler, tümör süpresör genler), konakçı faktörleri (enzim polimorfizmi) ve tümör konakçı etkileşimi (anjiojeniz, invazyon, metastaz) sonucunda tümöral kitle oluşur^(10,11).

Bazı genlerin, özellikle de karsinojen metabolizması ile ilişkili genlerdeki kalıtsal polimorfizmin çeşitli çevresel maruziyetler ile stümüasyonu sonucu bireyde akciğer kanseri gelişme olasılığının arttığı gösterilmiştir. Bunun dışında, DNA tamiri, hücre büyümesi, sinyal iletimi ve hücre siklus kontrolü ile ilişkili genler de akciğer karsinogenezinin değişik aşamalarında hasar görebilir. Akciğer kanserlerinde görülen genomik dengesizlik; pek çok kromozomal (anöploidi) ve yapısal sitogenetik anormallikleri (delesyon, amplifikasyon, nonresiprokal translokasyonları) içerir. Anöploidi, mitotik checkpoint (kontrol noktası) fonksiyonlarındaki kayıp ile ilişkilidir. Günümüzde genomik hibridizasyon, flörosan in-situ hibridizasyon (FISH) gibi teknikler sayesinde bu genetik ve preneoplastik hücresel değişiklikler daha ayrıntılı incelemektedir. Klinik olarak akciğer kanseri gelişene kadar 10-20 adet genetik hasarın oluşması gerektiği bilinmektedir⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

Akciğer karsinogenezinde majör genetik olaylar şöyle sıralanabilir:

- I. Onkogenlerin mutasyonel aktivasyonu
- II. Tümör süpresör genlerin inaktivasyonu
- III. Hücre siklus regulasyonunda görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler
- IV. DNA tamirinde görev alan genlerde ortaya çıkan değişiklikler^(8,11,15).
- V. Büyüme faktörleri ve reseptörlerine ilişkin değişiklikler

I-ONKOGENLERİN AKTİVASYONU

1969'da Huebner ve Tadora ilk olarak kanser gelişiminde onkogenlerin rolünün olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁽²⁾. Onkogenler, protoonkogen denen normal hücresel genlerden gelişir. Protoonkogenlerin kodlanmış protein ürünleri genel olarak hücre sinyalizasyonu ve hücre büyümesinin regulasyonunda önemli rol oynar. Bu genler mutasyon, kromozomal translokasyon, amplifikasyon veya transkripsiyonel disregulasyon ile aktive olarak anormal protein sentezine veya aşırı protein yapımına neden olur. Aktive olan protoonkogenlere onkogen, protein ürünlerine ise onkoprotein denir. Protoonkogenler, hücre içi sinyal iletilicileri, nükleer transkripsiyon faktörleri, hücre

siklusunu kontrol eden proteinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve reseptörleri olmak üzere beş kategoriye ayrılır.

Protoonkogenler değişik yollarla aktive olarak onkogen haline gelirler. Genin yapısal bir bölgesinde değişiklik sonucu farklı fonksiyon gören bir protein sentezlenir. Bu tip değişiklikler sıklıkla nokta mutasyonları sonucunda oluşur ve en sık ras onkogen ailesinde görülür. Bir başka mekanizma da, genin ekspresyonunu regüle eden bölgede oluşan bir değişiklik sonucu, yapısal olarak normal olmasına karşın sürekli olarak uyarılma sonucu gen ürününün aşırı miktarda üretilmesidir. Kromozom translokasyonlarında ise kromozomun bir bölgesi koparak yer değiştirir. Genin yeni yerleştiği bölge, devamlı uyarı alan bir genin regülatuar bölgesinin kontrolü altında ise sürekli uyarılacaktır. Gen amplifikasyonu ile de hücre içindeki DNA miktarı artar. Myc ailesi buna bir örnek oluşturur⁽¹⁶⁾.

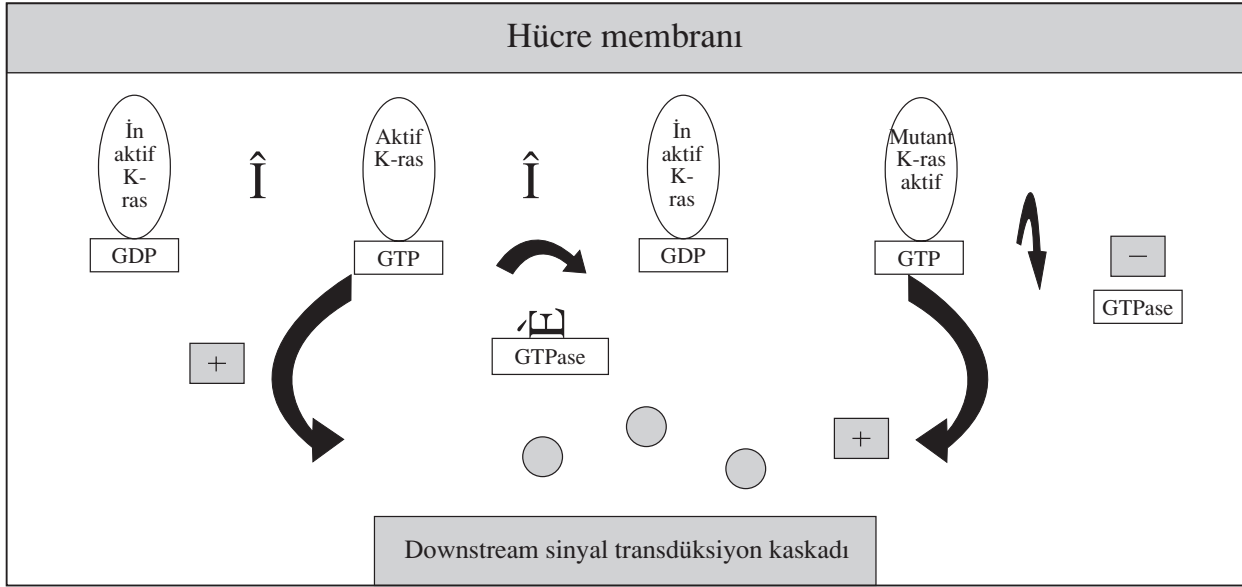
1. Ras ailesi

Ras ailesi, H-ras, K-ras ve N-ras'tan oluşur. Ras geni, kanser gelişiminde nokta mutasyonu ile rol oynar⁽⁹⁾. Embriyogenezde, yara iyileşmesinde ve mitozun artmış olduğu durumlarda da ras ekspresyonu görülür. Ras proteinleri, membranda bulunan Guanozin trifosfataz (GTPase) aktivitesine sahiptir ve hücre membranından nükleusa sinyal transdüksiyonunda ve hücre büyümesinde rol oynar^(11,17,18).

Ras proteininin normal hücredeki görevi, uyarıcı sinyallerin olduğu durumlarda Guanozin trifosfat (GTP)'a bağlanıp aktif hale geçerek, uyarıcı sinyalleri nükleusa iletmek; bu sınırlı sinyal iletimi sona erdiğinde de GTP molekülünün GTPase enzimi aracılığıyla hidrolize olması sonucu Guanozin difosfat (GDP) proteinine bağlı inaktif formunu oluşturup, istirahat fazına dönmesini sağlamak ve bir sonraki uyarıyı beklemektir. Mutant Ras proteini GTPase aktivitesini inhibe ettiğinden, gen ürünleri kontrolsüz olarak üretilir (Şekil 1)^(14,15,19).

H-ras, K-ras ve N-ras genleri, 12, 13 ve 61. kodonlarda kodlanır. K-ras mutasyonu, en sık 12. kodonda görülür. Bu kodonlardaki mutasyonlar, ras ailesinin GTPase aktivitesini değiştirebilir ve bunun sonucu olarak sürekli sinyal aktiviteyi ortaya çıkar. Sinyal kaskadında oluşan bu mitojenik uyarılar, malign transformasyona neden olur^(15,17-19).

En sık K-ras mutasyonu görülür. H-ras mutasyonu daha seyrek olup, N-ras mutasyonu ise çok nadirdir⁽¹⁹⁾. K-ras aktivasyonu, KHDAK'lerinin % 15-50'sinde görülür. Adeno ve büyük hücreli kanserlerinin % 30-60'ında, yassı hücreli kanserlerin daha az bir oranında



Şekil 1: Mutant K-Ras Yolu: Ras molekülü GTP'ye bağlandığında aktifleşir. GDP'ye bağlandığında ise inaktif hale gelir. Ras'ın intrinsek GTP ase aktivitesi ile GTP'den GDP oluşur ve inaktif Ras formu meydana gelir. Onkojenik Ras mutasyonu GTPase aktivitesini inhibe eder ve downstream moleküllerin sürekli olarak uyarılmasına neden olur.

Kaynak 14'den modifiye edilmiştir.

rastlanır. KHAK de ise çok daha nadir görülür. K-ras mutasyonu görülürde sağkalımda azalma, erken relaps ve kötü prognoz görülür^(9,11,15,17-19). K-ras mutasyonu sigara içimi ile ilişkilidir. Sigara içen akciğer kanserli olgularda hiç içmemiş olanlara göre K-ras mutasyonu daha sık görülür^(15,17,18).

2. Myc ailesi

Myc genleri, DNA'ya bağlanan üç nükleer fosfoproteini kodlar. Bu proteinler hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkilidirler ve DNA sentezinin başlamasında rol alırlar. Klonlandıkları kültürlerle ve elde edilme şartlarına göre bu genler, c-myc, N-myc ve L-myc dan oluşur⁽¹⁹⁾. Bu gen sıklıkla amplifikasyon ve transkripsiyonal disregülasyon ile onkogen halini alır. KHAK'lerinin % 18-31, KHDAK'lerinin ise % 8-20'sinde myc aktivasyonu izlenir. c-myc amplifikasyonu olan hücrelerde büyüme faktörü gereksinimi azalır, hücre siklusunda G1 fazı kısalır ve bunun sonucunda proliferasyon oluşur. c-myc tümör büyüme hızında artış ve sağkalımda kısalma ile ilişkilidir^(9,17-19).

3. Hücre içi sinyal iletilicileri ve nükleer transkripsiyon faktörleri

Bu grupta c-erb B-1, c-erb B-2, c-fms, c-met, c-src, c-raf-1, c-fos ve c-jun yer alır. Bunlar çeşitli büyüme faktörü ve reseptörlerini kodlarlar ve bazı akciğer kanseri türlerinde ekspresyonları artmıştır.

A. c-erb B-1: Epidermal growth faktör (EGF) reseptörünü kodlar. Membran glikoproteini olup, tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Sinyal transdüksiyonunda önemli rolü bulunur. Özellikle yassı hücreli kanserlerde aşırı ekspresyonu görülür.

B. c-erb B-2: Transmembran büyüme faktör reseptörü olarak görev yapan bir proteini kodlar. P185 neu, kodlanan protein olup, hem yassı hücreli hem de adeno kanserlerde aşırı ekspresyonu görülür. P185 aşırı ekspresyonu adeno kanserlerde kötü prognostik bir göstergedir. Kemorezistans ve yüksek metastatik potansiyel ile ilişkilidir⁽¹⁹⁾. Akciğer kanserlerinin %30-64'ünde görülür⁽¹⁸⁾.

C. c-fms: Koloni stimüle edici faktör (CSF) 1 için bir protein kodlar. KHAK' de ekspresyonu görülür⁽¹⁹⁾.

D. c-met: Hepatosit growth faktör (HGF) reseptörünü kodlar. KHAK'lerinin çoğunda, KHDAK'lerinin ise yarısında c-met ekspresyonu görülür. KHDAK'lerinden özellikle adeno ve yassı hücreli kanserlerde görülür⁽¹⁹⁾.

E. c-src: pp60c-src N tirozin kinazları kodlayan protoonkogenlerdir. KHAK' de, adeno kanserlerin % 60'ında ve kötü diferansiye yassı hücreli akciğer kanserlerinin bir kısmında c-src tespit edilmiştir⁽¹⁹⁾.

F. c-raf-1: Hücre dışındaki reseptörlerden nukleusa sinyal transdüksiyonunu sağlayan serin treonin kinaz aktivitesine sahip bir protoonkogenidir. KHAK'lerinin % 80'inde c-raf-1 delesyonu görülür⁽¹⁹⁾.

G. c-fos ve c-jun: Erken transkripsiyon faktörleridir. Protein sentezi olmaksızın mutajenik uyarılarla aktive olurlar. Löşinden zengin proteinleri kodlarlar. Löşin, bu proteinlerin fos-jun kompleksi ile birleşmesini sağlar. Bu komplekse AP-1 adı verilir ve DNA aktivasyonu için yüksek afiniteli bir bağlanma yeri oluşturur. Akciğer kanserindeki yeri tam olarak bilinmemektedir⁽²⁰⁾.

II- TÜMÖR SUPRESSÖR GENLER (TSG)

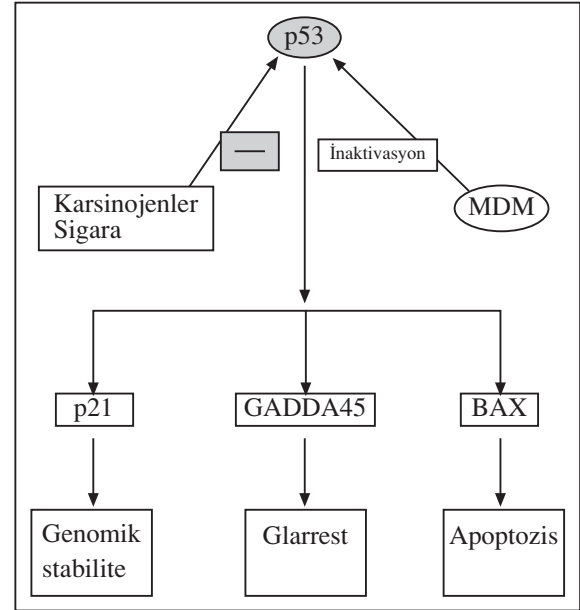
1. p53 tümör süpresör geni

İnsan kanserlerinde en sık görülen mutant gen olup, 17p13 lokusunda yerleşmiştir. Tüm kanserlerin % 50'inde görülürken KHAK'lerinin %90'ında, yassı hücreli kanserlerin % 65'inde, büyük hücreli kanserlerin % 60'ında ve adeno kanserlerin % 33'ünde gösterilmiştir (2,9,17,18,20-22).

p53 proteininin hücre fonksiyonlarındaki rolü; gen transkripsiyonu, DNA sentez ve tamiri, genetik stabilitenin korunması, hücre siklusunun arresti, büyümeyi sonlandırma ve programlı hücre ölümüdür (11,22). DNA hasarı ya da hipoksemi p53 üretimini uyarır. p53 gen fonksiyon kaybı sonucunda hücre büyümesinin kontrolü ortadan kalkar ve DNA tamiri yapılmaksızın hücre siklusu kontrolsüz olarak çoğalır. 157, 248 ve 278. kodonlarda meydana gelen mutasyonlar akciğer kanseri açısından önem taşır. Akciğer kanserinde bu bölgelerde en sık görülen mutasyon tipi, GCÆTA transversiyonudur. DNA hasarı ekzojen ajanlarla oluşturulduğunda ise CpG bölgelerinde GCÆAT transisyon mutasyonları ortaya çıkar (11, 21). p53, DNA hasarına verilen yanıtı regüle eden bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. DNA hasarı ile aktive olur ve bir dizi genin regülasyonuna neden olur. Bunlar: p21, MDM2, BAX ve GADD45 tir. Bu proteinler G1/S hücre siklus geçişini, G2/M DNA harabiyet checkpoint (kontrol noktası) noktasını ve apoptozisi düzenlemeye yardımcı olurlar. p53 fonksiyon kaybı sonucunda bu fonksiyonlar görülemediğinden preneoplastik ve neoplastik hücreler klonal olarak gelişir (Şekil 2) (14, 18, 22).

Normal bir hücrede DNA hasarı olduğunda, p53 geni genomik stabiliteyi sağlar ve hücre siklusunu G1'de inhibe eder. Böylece hücreye tamir için zaman kazandırır. Eğer hasar tamir edilemiyorsa hücre apoptozise uğratılır⁽¹⁸⁾. p53 mutasyonlarında hücreler bölünmeye

devam ederler. p53 fonksiyon kayıpları genellikle allelik kayıplar ve somatik missense mutasyonlar şeklindedir. Bu mutasyonlar KHAK'lerinin % 90'ında, KHDAK'lerinin de % 50'sinden fazlasında görülür. Bu mutasyonlar sonucunda, hem tümör supresyon fonksiyonlarında kayıp hem de onkojenik fonksiyon kazanma şeklinde dual bir etki ortaya çıkabilir (14,20,22).



Şekil 2: p53 tümör süpresör gen yolu: p53 geni DNA hasarına yanıtla ilgili genlerin kontrolünü sağlar. Bu genlerden p21 siklin ve siklin bağımlı kinazları G1 fazında durdurur. p21 KHDAK lerinde % 65-75 oranında aşırı eksprese olur ve iyi prognozla ilişkilidir. MDM2 ilişkili bir diğer gen olup, p53 fonksiyonlarını bloke eder. Bir tümörde p 53 fonksiyon bozukluğu olmaksızın MDM2 aşırı ekspresyonu varsa bu iyi prognozla ilişkilidir.

Kaynak 14'den modifiye edilerek alınmıştır.

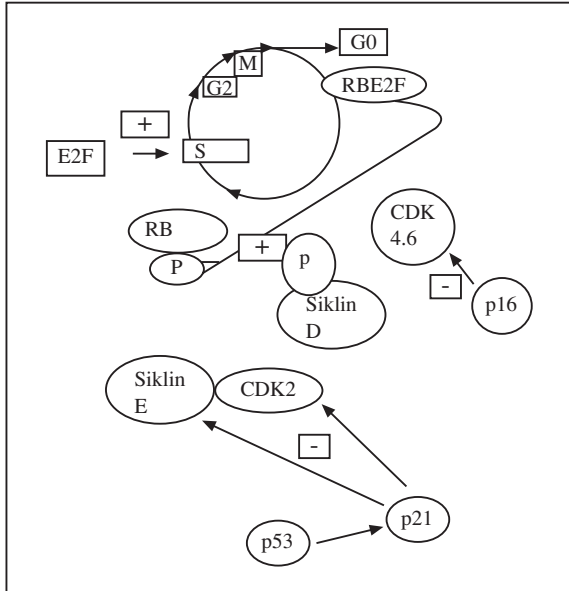
p53 gen mutasyonları karsinogenezin erken basamaklarında görülür. K-ras geninde belli bir noktada mutasyon olurken, p53 mutasyonları 17. kromozom üzerinde tüm gen boyunca oluşabilir^(18,22). Mutant p53, karsinoma insitu evresinde gösterilmiştir. Çalışmalarda klinik olarak akciğer kanseri tanısı konmadan bir yıl önce alınan balgam örneklerinde p53 ve ras mutasyonlarının varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle erken tanıda önem taşır^(4,11).

Akciğer kanserindeki p53 mutasyonları sigara içimi ile ilişkilidir. Sigara dumanı maruziyeti, p53 mutasyonu gelişme riskini artırır Mutasyonların çoğu, sigara dumanındaki karsinojenlerin oluşturduğu GCÆTA transversiyonudur. Sigara içen akciğer kanserli olgularda GCÆTA transversiyonu içmeyenlere göre daha yüksek

bulunmuştur (%29-%40)^(9,17,18).

2. Retinoblastom geni (RB)

RB ilk bulunan TSG' dir. 13q14' de lokalizedir. RB protein yokluğu KHAK' lerinin hemen hepsinde görülürken, KHDAK' lerinin sadece %10-30' unda görülür^(2,7,17). Bu gen hücrel diferansiyasyonda çok önemli bir role sahiptir. Nonsens mutasyonlar, delesyonlar, azalmış RNA ekspresyonu veya aberran protein yapımı ile inaktive olabilir. Normalde RB ailesi hücre siklusunu G1 fazında inhibe eder. P16-siklin D1/CDK 4-6-RB yolu hücre siklusunun G1'den S transiyonunda önemli görevlere sahiptirler. Bu yoldaki proteinlerin fonksiyon bozukluğu mitojenik aktivite ile sonlanır (Şekil 3) ^(9,14,20,23).



Şekil 3: p16 siklin D1-CDK 4-6 RB yolu: RB gen ürünleri, hücre siklusunun istirahat fazında E2F transkripsiyon faktörüne bağlanır. E2F RB genine bağlı olduğu sürece S fazını tetikleyecek genleri aktive edemez. Bu kompleks ayrıca pek çok diğer onkogeni de süprese eder. RB, G1'in sonunda siklin/CDK kompleksleri (örneğin, siklin D/CDK 4-6) tarafından fosforile edilir ve mitozun sonunda defosforile edilir. RB fosforile olunca E2F'den ayrılır. E2F S fazını başlatır. p16, p21, p27 siklin/CDK komplekslerini inhibe ederler. RB mutasyonları, p16 inaktivasyonu, siklin D1 ve CDK 4-6 aşırı ekspresyonları bu siklusun dengesini bozar ve kontrolsüz çoğalmaya yol açar.

Bu yoldaki proteinlerden biri olan p16, kromozom 9p21'de lokalize olup, genellikle akciğer kanserinde allelik kayba ya da mutasyona uğrar. KHDAK'lerinin % 10-40'ında homozigot delesyonlar ve nokta

mutasyonları saptanır. P16'yı inhibe eden bir diğer mekanizma da promotör bölgenin hipermetilasyonudur. Bu yolda adı geçen bir diğer protein de p19'dur. p19, p53/MDM2 kompleksi ile bağlanır ve p53 degradasyonunu önler. Her iki proteinin de tümör büyümesinde önemli roller üstlendikleri düşünülmektedir. Bir diğer CDK inhibitörü de p27 olup, p27 ekspresyonunda azalma KHDAK'lerinde kötü prognoz ile ilişkilidir⁽¹⁴⁾.

RB gen inaktivasyonu özellikle retinoblastoma ve osteosarkom tümör hücrelerinde gösterilmiştir. Mutasyon veya delesyonlara bağlı olarak inaktive oldukları diğer maligniteler arasında özefagus, ve meme kanserleri sayılabilir ⁽²³⁾.

3. Kromozom 3p kaybı

Kromozom 1p, 1q, 2q, 3p, 4p, 4q, 5q, 6p, 6q, 8p, 8q, 11p, 11q, 14q, 17q, 18q ve 22q tümör süpresör genlerinin lokalize olduğu bölgelerdir. Bu bölgelerdeki hemizigot delesyonlar ile tümör süpresör genleri azalmış olur. Akciğer kanserinde sık görülen kırılma noktaları 1p, 3p, 9p ve 17p dir. Tümör hücre kültürlerinde ve KHAK' de en sık görülen mutasyon şekli kromozom 3'ün her iki kısa kolunda meydana gelen kayıplardır⁽⁹⁾. İlk olarak 1982' de Whang-Pen ve ark. 16 KHAK' li olguda 3p delesyonu olduğunu göstermişlerdir^(24,25). 3p ve 9p kayıpları erken dönemde oluşurken; 2q, 18q ve 22q kayıpları geç dönemde görülür. Yassı hücreli kanserlerde 4q, 9q, 21q lokalizasyonlarındaki kayıplar siktir⁽¹¹⁾. Gerek sigara içenler gerekse de içmeyenlerde 1q21, 3p14, 7q32 ve 11q13 lokuslarında sıklıkla anomaliler izlenmesi bu bölgelerin kalıtsal olarak frajil olduğunu düşündürmektedir⁽⁶⁾.

Frajil histidin triad geni (FHIT) 3p.14.2 lokalizasyonunda bulunur. Akciğer kanserinde bu bölgenin hemizigot ya da bazen homozigot olarak delesyona uğradığı gösterilmiştir. FHIT gen anomalileri KHAK' lerinin % 80' inde, KHDAK' lerinin ise % 42'sinde gösterilmiştir^(24,25). FHIT allel kaybının sigara içimi ve olasılıkla kötü prognozla ilişkili olduğu da gösterilmiştir⁽¹⁴⁾.

3p delesyonunun karsinogenezin erken basamaklarında gerçekleştiği düşünülür, çünkü sigara içen kişilerde gelişen displazik lezyonlarda da görülür. Bu değişiklik KHAK' lerinin % 100'ünde, KHDAK' lerinin ise % 50'sinde görülür⁽⁹⁾.

3p delesyonunda hücre siklus regülasyonu bozulur. 3p bölgesinde bulunan bir gen, ubiquitin aktive edici enzim ile homologdur. Ubiquitin, aktive edici enzim ile fosforile olduktan sonra, CCND1 degradasyonu ile hücre siklus regülasyonunda görev alır. Tütüne bağlı gelişen kanserlerde hücre siklus kontrolünün kaybı CCND1

gen amplifikasyonu ve/veya ubiquitin aktive edici enzim delesyonu mekanizmaları ile açıklanabilir (6). 3p21.3 bölgesinde yer alan bir başka TSG ise RASSF1 olup, KHDAK'lerinin % 30'unda ve KHAK'lerinin % 90'ından fazlasında promotor bölge hipermetilasyonuna uğrar. Bu hipermetilasyon kötü prognoz ile ilişkilidir. RARB2 ise KHDAK ve KHAK'lerinin % 60-70'inde hipermetilasyona uğrar (14).

4. Diğer bölgelerdeki tümör süpresör genler

10q23 bölgesinde bulunan bir diğer TSG ise PTEN genidir. Bu gen bir fosfatı kodlar ve bu enzim tümör büyümesinde rol alan protein kinazları antagonize ederek görev yapar(14).

10q bölgesindeki bir diğer TSG, DBMT1'dir. Bunun homozigot delesyonları akciğer kanser hücre dizilerinde gösterilmiştir. 11. kromozom üzerindeki PPP2R1B'nin de TSG fonksiyonu olabileceği düşünülmektedir(14).

III- AKCIĞER KANSERİNDE HÜCRE SIKLUS KONTROLÜ

1. Hücre proliferasyonunun kontrolü

Ökaryotik hücre siklusu G1, S, G2 ve M fazlarından oluşur. Kromozomal replikasyon ve mitojenik ayrılma, S ve M fazlarında meydana gelir. Bu fazlarda gelişen olaylar ise bu fazlardan önce gelen G1 ve G2 fazlarında regüle edilir. Bu nedenle G1 fazındaki hücreler belli olayları tamandıktan sonra hücre siklusunu tamamlama emri alırlar (Şekil 3)(23).

Hücre büyümesi G1 fazında hücre siklus transiti restriksiyon noktası (R) tarafından koordine edilir. Hücre siklus transiti için hücrenin belli bir kütleyle ulaşması gereklidir. Hücreler R noktasında büyüme faktörlerine ve büyüme uyarılarına duyarlıdır. R noktasını geçen hücreler, kromozomal replikasyon ve kromozomal ayrılma emri alırlar. Karsinogenezis sırasında R noktasındaki değişiklikler kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır(23).

2. Checkpoint (Kontrol noktası) kontrolü

Hücre siklusunda belli önemli olayların geçtiği noktalara checkpoint (kontrol noktası) denir. Bu kontrol noktalarında meydana gelen değişiklikler mutant hücre proliferasyonuna neden olarak malignitelerin ortaya çıkmasına neden olur. Sağlıklı hücrelerde DNA hasarı, DNA replikasyonu olmadan önce G1 fazında tamir edilir. DNA hasarı olan hücrelerin S fazına geçişi p53 bağımlı bir olay ile inhibe edilir. Eğer hasar tamir edilemez ise hücre apoptozise uğrar. Hatalı p53 bulunan hücrelerde ise mutasyonlar ortaya çıkar ve malignite

gelişir. Kontrol noktaları, S fazındaki DNA replikasyonunu ve mitoz sırasındaki kromozom ayrılmasını regüle ederler. Eğer bu işlemlerde hata olursa hücre siklus progresyonu bloke edilir(23).

3. Protein fosforilasyonu ile hücre siklusunun kontrolü

Hücre siklus regülasyonunda 3 önemli intrasellüler protein ailesi tanımlanmıştır. Bunlar siklin bağımlı protein kinazlar, siklinler ve siklin bağımlı kinaz inhibe edici proteinlerdir(26).

a. Siklin-bağımlı protein kinazlar (CDK): Fosfat donörü olarak ATP kullanarak protein fosforilasyonu yapan enzimlerdir(23). CDK ailesi hücre siklusunda önemli rol oynarlar ve posttranslasyonel olarak regüle edilirler. Kinaz üniteleri, hücre siklus sırasında siklinlere bağlanarak aktive olurlar.

7 çeşit CDK tanımlanmıştır. CDK 4 ve 6, G1'de R noktasında; CDK 2 S fazına girişte, CDK 1 M fazına girişte görev alır. CDK 7 diğer CDKları fosforile eder (23). Hücre siklus kontrol regülasyonunda bu siklin proteinlerinin belirli evrelerdeki sentezi rol oynar. Siklin D ve siklin E, G1 fazında; siklin A, S fazında; siklin B, G2 ve M fazında sentezlenir. Siklin proteinlerinin düzenli yıkımı da kontrol mekanizmasına katkıda bulunur. Ortamda siklin olduğunda CDK ile kompleks oluşturabilir. Aktive olan CDK, siklusta bir sonraki faza geçiş için gereken gen ürünlerini fosforile eder. Siklin A, E ve B CDK2 ile birleşerek DNA replikasyonunu kontrol eder (Şekil 3)(26).

b. Siklin bağımlı kinaz inhibitörleri (CKI): Bu proteinler CDK' nın diğer CDK subunitelerine bağlanmasını, CDK-siklin kompleksi oluşumunu ve DNA replikasyonunu inhibe eder. Bazı durumlarda kontrolsüz CDK aktivitesinin onkogenik olduğu düşünülürse CKI'lerinin tümör süpresör fonksiyonları olduğu ileri sürülmektedir(23,26). p15 ve p16 gen delesyonları KHDAK'inde sık görülür. Bu bölgeler CDK4 inhibitörlerini kodlar. CDK4 hücre siklusunda G1'de checkpoint oluşturur. Bu fonksiyonun kaybı kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanır(11).

IV- DNA TAMİRİNDE GÖREV ALAN GENLERDE ORTAYA ÇIKAN DEĞİŞİKLİKLER

İnsanlarda gelişen kanserlerin % 80 nedeni çevresel faktörlerdir. Gerek endojen gerekse ekzojen karsinojenler ve genotoksik olaylara maruziyet, hücre siklusunda yavaşlamaya neden olur. Normal koşullarda bu yavaşlama sürecinde hücreler DNA hasarını tamir etme fırsatı bulurlar.

Tamir edilmemiş DNA hasarı, apoptozisin (programlı hücre ölümü) aktivasyon veya inhibisyonunda görev alan protoonkogen ve tümör süpresör genlerde mutasyonlara neden olur. DNA tamiri normal hücre siklusunun devamı için esastır ve hatalı DNA tamiri karsinogenez gelişiminden sorumlu önemli bir faktördür⁽⁵⁾.

Benzo[a]pyren sigara dumanında bulunan, DNA hasarı yaratan bir karsinojendir. Sitokrom p450 ve peroksidazlar ile biyoaktivasyonu sonucu yüksek toksisiteye sahip elektrofilik ve reaktif serbest radikal ürünleri oluşur. Bu ürünler DNA ile birleşerek DNA addüktlerini oluştururlar. Sonuçta, tek bir DNA lezyonunun tamir edilmemiş olması bile esansiyel bir genin transkripsiyonunu engelleyebilir^(5,6). Tütünün içerdiği karsinojenlerin doğrudan DNA hasarı yapması nedeniyle DNA tamir kapasitesinin azalması tüüne bağlı kanser gelişiminde önemli rol oynar. Tütün hasarına bağlı DNA tamir kapasitesinin kişiden kişiye farklılık gösterdiği bilinmektedir^(5,6).

DNA hasarını gidermek üzere işlev gören başlıca genler kromozom 3p üzerinde lokalizedir. Kromozom 3p kayıpları akciğer kanseri gelişimini 14 kat arttırmaktadır. Diğer DNA tamir genleri (ERCC1, XPO, XPF, XRCC3 ve XRCC1) ile artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır⁽¹⁴⁾.

1. Spesifik gen değişiklikleri

Gen amplifikasyonu, normal dokuda sadece iki allel bulunurken tümör dokusunda aynı kromozom parçasının multipl kopyalarının oluşmasıdır. Baş boyun kanserleri, akciğer, mesane ve özefagus kanserlerinde 11q13 lokusunda amplifikasyonlar gösterilmiştir. Bu bölgede bulunan pek çok genin amplifiye olduğu ancak aşırı ekspresyonunun hücre siklusunu düzenleyen cyclin D1(CCND1 veya PRAD1) ile kontrol edildiği gösterilmiştir. Bu protein, G1 fazı için pozitif bir regülatuar olarak rol alır ve bu proteinin bir tümör hücresinde aşırı ekspresyonu DNA transkripsiyonunu, hücre bölünmesini ve tümör proliferasyonunu artırır⁽⁶⁾.

2. Retinoik asit reseptör yolundaki değişiklikler

Retinoik asit akciğer kanserini önleyici tedavide en çok adı geçen ajanlardan biridir. Hücre içi retinoidler, retinoik asit reseptörleri (RARs) ve retinoid X reseptörleri (RXRs) aracılığıyla aktivite gösterirler. Bu reseptörlerdeki sinyal ileti sorunları akciğer kanserinde gösterilmiştir. RARs kromozom 3p'de bulunur ve TSG gibi fonksiyon görür. Bu lokustaki allelik kayıplar KHDAK'lerinin % 60'ında görülmektedir⁽⁴⁾.

3. Telomeraz Aktivitesi

İnsan telomerleri kromozomların uçlarında yerleşmiş TTAGGG dizi tekrarlanımlarından oluşan spesifik

proteinlerdir. Normal bir hücre bölünmesinde telomeraz yoktur ve bu sayede telomerler hızla kısalır ve sonuçta hücre ölümü gerçekleşir. Bu mekanizma, hücre ömrünü belirleyen bir saat gibidir. Ancak kanser hücresinde telomeraz aktivitesi nedeniyle kısalan telomerlerin hemen hekszamerik yapılarla tamamlandığı görülür. Bu durum hücreyi ölümsüz kılar. Tüm KHAK'lerinde ve KHDAK'lerinin % 80-90'ında artmış telomeraz aktivitesi mevcuttur⁽¹⁷⁾. Bu durum hücre proliferasyon hızında artış ve ileri evre hastalık ile ilişkilidir. Ancak karsinoma in-situ fazında da telomeraz aktivitesine rastlanmaktadır⁽¹⁷⁾.

4. Apoptozis genleri

Tümör hücrelerini apoptozis (programlı hücre ölümü)'den koruyan başlıca onkoprotein, Bcl-2'dur. Bcl-2 ekspresyonu KHAK'lerinin % 70-90'ında gösterilmiş ve kemosenitivite ve uzun süreli sağkalım ile ilişkisi ortaya konmuştur⁽¹⁷⁾.

Akciğer kanseri gelişimi ile ilişkili genler ve ekspresyon oranları Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Tablo I: Akciğer kanseri ile ilişkili dominant ve resesif onkogenler

Akciğer kanseri ile ilişkili onkogenler	
Dominant onkogenler	Resesif onkogenler
c-myc, N-myc, L-myc	3p14, 3p21, 3p24-25, 5q, 9q, 11p15, 11p13
K-ras, H-ras, N-ras	13q14 (Retinoblastom geni, RB)
Her 2/neu	17p13 (p53 geni)

Tablo II: Akciğer kanserinde önemli genetik değişiklikler ve biyolojik özellikleri

Genetik değişimler	KHAK	KHDAK
ras mutasyonları	<1	%15-20
myc amplifikasyonu	%15-30	%5-10
Bcl-2 ekspresyonu	%75-95	%10-35
Olası otokrin halka	GRP/GRP reseptörü	HGF/MET
	SCF/KIT	NDF/ERBB
p53 mutasyonu	%75-100	%50
p53'ün anormal ekspresyonu	%40-70	%40-60
Protein ekspresyonu olmayan RB	%90	%15-30
p16 mutasyonu	%1	%10-40
p16 ekspresyonunun olmaması	%0-10	%30-70
Kromozom 3p kaybı	%100	%90
Telomeraz aktivitesi	%100	%80-85

Kaynak 32'den alınmıştır. **GRP:** Gastrin releasing peptide, **SCF:** stem cell factor, **HGF:** Hepatocyte growth factor, **MET:** Metastasis oncogene, **NDF:** New differentiation factor; **ERBB:** epidermal growth factor receptor

V- BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE RESEPTÖRLERİ

Kanser hücreleri, çeşitli hormonlar üretirler ve bu hormonların hücre yüzeyindeki reseptörleriyle etkileşimi sonucunda kendi büyümelerini otokrin yollarla stimüle ederler⁽²⁷⁾. Neoplastik hücrelerin birçok büyüme faktörünün salınımı ile çoğalma avantajı sağladıkları bilinmektedir⁽²⁸⁾.

Pek çok büyüme faktörü ve reseptörü akciğerde kanser hücreleri ve normal hücreler tarafından eksprese edilmektedirler⁽²⁹⁾. Bu büyüme faktörleri otokrin, parakrin ve jukstakrin yollarla kanser büyümesinde rol oynarlar⁽²⁹⁻³¹⁾. Eğer bir tümör hücresi, hem bir büyüme faktörü hem de reseptörünü taşıyorsa kendisini uyanan büyüme halkasına sahip demektir. Buna 'Otokrin Büyüme Halkası'denir. Otokrin hücreler normal hücrelerde de bulunur, ancak sadece fizyolojik uyarılara yanıt verirler. Dengeli büyüme için karşılıklı düzenleyici sistemler birarada bulunur. Kanser hücrelerinde ise bu dengeler bozulmuştur⁽³²⁾.

Ancak tek bir büyüme faktörü kanser gelişimini regüle edemez. Pek çok büyüme faktörü ve reseptörü "multiotokrin loop" oluşturarak etki gösterirler. Metastaz ve invazyonun da bu büyüme faktörleri ve reseptörlerinin etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı kabul edilmektedir⁽²⁹⁻³¹⁾.

KHDAK'lerinde karakteristik olarak K-ras ve EGFR ve ligandları aktive olurken, KHAK'de nöropeptidler ve reseptörleri aktive olur⁽¹²⁾.

1. Epidermal Growth Faktör (EGF), Transforming Growth Faktör-a(TGF-a) ve EGF Reseptörü (EGFR)

EGF ve TGF-a, hücre proliferasyon ve differansiyasyonunu uyanan mitojenik etkileri gösterilmiş olan peptidlerdir. EGF, yüzey reseptörü aracılığı ile etkilerini gösterir^(15,33,34). EGFR, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran glikoproteindir. Tirozin kinazlar hem normal hücre büyümesi ile hem de malign transformasyon ile ilişkili proteinlerdir^(27,35,36). Pek çok çalışmada aberran EGFR sinyalizasyonu ve EGFR regülasyon bozukluğunun tümör gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^(27,35,36). EGFR'nün apoptozis inhibisyonu, hücre motilitesinde artış, protein sekresyonunda artış, adezyon, invazyon, hücre yaşam süresinde artış, differansiyasyon, anjiyogenez ve metastaz gelişimi gibi pek çok olayda önemli rol aldığı gösterilmiştir^(35,37-40). Yüksek düzeyde EGFR ekspresyonu ileri evre hastalık, metastatik fenotip gelişimi, sağkalımda azalma ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur^(28,30,38-43). KHDAK'lerinin % 13-80'inde EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır. Özellikle yassı hücreli

akciğer kanserlerinde normal dokunun 2-3 katı EGFR ekspresyonu söz konusudur⁽²⁸⁾. KHDAK'li olgularda immünohistokimyasal metodla EGFR ekspresyon sıklığını değerlendirdiğimiz bir çalışmada, KHDAK'li olguların % 58'inde, yassı hücreli akciğer kanserli olguların ise % 64.9'unda EGFR aşırı ekspresyonu saptanmıştır⁽⁴⁴⁾.

2. Transforming Growth Faktör-β1 (TGF-β1)

Hücre fonksiyonlarının regülasyonunda rol oynayan bir polipeptit olup, normal epitelyal hücrelerin büyümesini inhibe eder^(31,45). TGF-β peptidleri, hücre büyümesi, differansiyasyonu, adezyon, migrasyon, anjiogenez, ekstrasellüler matriks formasyonu ve immün fonksiyonları etkileyen multifonksiyonel polipeptidlerdir⁽⁴⁶⁾.

TGF-β, in vitro olarak kanser hücre proliferasyonunu baskılar^(31,45). Ancak in vivo olarak inhibitör etkinin baskılandığı ve kanser büyümesini arttırdığı gösterilmiştir⁽³¹⁾. Ancak neoplastik hücreler inhibitör aktivitelere karşı direnç geliştirirler. Neoplastik hücrelerde TGF-β1 ekspresyonu gösterilmiştir. TGF-β1'in anjiogenezde, stromal formasyonda ve immün fonksiyonlarda rolü olup, tümör progresyonuna etkisi olduğu gösterilmiştir. TGF-β1, angiogenezi stimüle eder, immün fonksiyonları baskılar, adezyon molekül ekspresyonu ve ekstrasellüler matriks komponentini artırarak metastatik potansiyeli artırır⁽⁴⁵⁾.

İnsan hücrelerinde TGF-β1, 3 izoform arasında predominant olanıdır⁽⁴⁶⁾. TGF-β 1-3 ekspresyonu olan hastalarda sağkalımın daha kötü olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Özellikle adeno kanserli olgularda TGF-β1 ekspresyonunun sağkalımda azalma ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir⁽⁴⁸⁾. Boldrini ve ark.⁽⁴⁹⁾ ise TNFα ve TGF-β1 ekspresyonu olan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir.

3. Hepatosit Growth Faktör (HGF)

Plazmada bulunan ve trombositlerden sentezlenen HGF, esas olarak karaciğer rejenerasyonunda rol oynar. HGF, endotel hücreleri ve melanositler için mitojenik etki gösterir ve endotel hücrelerinde tübül oluşumunu uyarır⁽⁵⁰⁾. Epitel hücre proliferasyonu, migrasyon ve differansiyasyonunda rol oynar. HGF, normal akciğerde çok düşük düzeyde eksprese edilir. Yaralanma sırasında HGF ekspresyonu artar. Embriyonal akciğerde tomurcuklanma ve dallanmayı uyarır. KHAK ve KHDAK'lerinde HGF ekspresyonu artmıştır. Opere edilebilir KHDAK'lerinde yüksek HGF düzeyi kötü prognozu gösterir^(17,32).

4. Fibroblast Büyüme Faktörü

Mezenkimal, nöronal ve epitelial hücreler üzerine mitojenik etki gösterir. Tümör anjiyogenezini uyarır⁽⁵⁰⁾.

5. Stem Cell Faktör (SCF/c-kit)

SCF çeşitli sitokinlerin yardımıyla myeloid ve lenfoid öncü hücrelerinin proliferasyonunu artırır, ciltteki mast hücreleri ve bazofillerin aktivasyonunu uyarır. SCF/ KIT otokrin halkasının KHAK'lerinde büyümeyi ve kemoterapiye duyarlılığı sağlamakta rolü olabileceği ileri sürülmektedir^(17,32,50).

6. Nikotin ve Opioid Reseptörleri

Akciğer kanseri hücrelerinde nikotin ve opioid reseptör ekspresyonu mevcuttur. Opioidler, kanser hücrelerini baskılar ve apoptozisi uyarırlar. Aksine nikotin reseptörleri, opioidlerin apoptotik etkilerini antagonize ederler^(17,31). Nikotin-opioid etkileşimi, akciğer kanserinin 3/4'ünde gösterilmiştir⁽¹³⁾.

7. Matriks Metallo Proteinazlar (MMP)

Bronşiyal in-situ karsinomdan invaziv ve metastatik akciğer kanserine progresyon, bazal membranın yıkımı, çevre dokulara invazyon, lenf ve kan damarlarına intravazasyon, damar dışına ekstrasvazasyon ve sekonder bir dokunun invazyonu sonucunda oluşur. Bu basamakların hepsi ekstrasellüler matriksin proteolizi, doku remodellingi, doku invazyonu ile ilişkili olup, matriks proteazlarının karsinogenezdeki rolü araştırılmaya başlanmıştır⁽²¹⁾.

Tümörün yayılımı için çeşitli derecelerde doku yıkımı gereklidir. Ekstrasellüler matriksin degradasyonu ve bazal membrana penetrasyonu tümörün invazyonu ve metastatik yayılımında önem taşır. Bu yeteneğe sahip olan MMP ailesi, proteolitik enzimlerden oluşup, KHDAK gelişiminde önemli bir yeri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. MMP-2 (Gelatinase A)'ın aşırı ekspresyonu KHDAK'lerinde kötü prognozu gösteren bağımsız bir risk faktörüdür⁽⁵¹⁾. Aynı şekilde MMP-9 bazal membrandaki tip 4 kollajeni parçalayan bir endopeptidazdır ve kötü prognozu gösteren bağımsız bir risk faktörü olarak bilinmektedir⁽⁵²⁾. Marimastat, Batimastat gibi nonspesifik MMP inhibitörlerinin adjuvan tedavide yeri olabilir⁽⁵¹⁾.

8. Vasküler Endotelial Growth Faktör (VEGF)

Tümörler neovaskülarizasyon olmaksızın ancak 1-2 mm boyuta ulaşabilirler. Tümörün büyümesi için yeni damar yapıları ile desteklenmesi gerekir⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Mikrodamar dansitesi bu yeni damarlanmanın morfolojik bir göstergesi olarak saptanmıştır ve metastaz

ve sağkalımda azalma ile ilişkili bulunmuştur. Yeni damarların oluşumu, kompleks bir süreçtir ve endotel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu stümüle eden faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu olaylar kaskadının tetiklenmesi için tümör hücrelerinden çeşitli enzimler, büyüme faktörleri ve anjiogenik maddeler salınması gerekir. Vasküler büyüme faktörleri olarak başlıca PD-ECGF, VEGF ve HGF tanımlanmıştır^(53,55,56).

VEGF, endotelial hücre büyümesinde rol oynayan anjiyogenik bir faktördür. Damar permeabilitesini artırır. Endotele spesifik mitojenik faktör olarak etki gösterir. Ekspresyonu çeşitli genlere ve proteinlere bağlı olarak değişim gösterir⁽⁵³⁾. Mutant p53 proteini ve mutant ras ekspresyonu VEGF ekspresyonunu artırır^(53,54,57). VEGF'nin 121, 165, 189 ve 206 mRNA gibi çeşitli isoformları bulunmaktadır. Yuan ve ark.⁽⁵⁸⁾, VEGF 189 isoform ekspresyonunun tümör anjiyogenez, postoperatif relaps ve sağkalım ile korelasyonunun diğer isoformlara göre daha yüksek olduğunu ve KHDAK'lerinde prognostik bir belirleyici olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

9. PD-ECGF

Endotelial hücre proliferasyonu uyarıcı bir faktördür. Nükleik asit sentezinde kullanılan timidin fosforilaz enzim aktivitesine benzer etkisi olduğu gösterilmiştir. Özellikle karaciğer, akciğer, dalak ve lenf nodlarında PD-ECGF ekspresyonu yüksektir. O' Bryne ve ark.⁽⁵⁶⁾ nın 223 opere KHDAK'li hastada yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, VEGF ve PD-ECGF'nin prognostik değeri olan anjiyogenik büyüme faktörleri olduğu ve mikrodamar dansitesinin de KHDAK'lerinde prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

VİRAL ETKENLER

Herpes Simpleks Virüs ve Human Papilloma Virüs (HPV) sigaraya bağlı kanserler ile ilişkilidir. Serviks kanserlerinin % 90'ında HPV enfeksiyonu gösterilmiştir. Pek çok çalışmada baş boyun ve akciğer kanserlerinde de düşük oranda HPV enfeksiyonu gösterilmiştir.

HSV'ye bağlı kanser gelişim mekanizması aydınlatılamamıştır. HPV ile ilişkili kanser gelişiminin ise, p53 inaktivasyonu ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. HPV E6 proteini, p53 degradasyonuna neden olurken, E7 proteini de retinoblastom proteinine bağlanır. Tümör süpresör etkinin inaktivasyonuna bağlı malign transformasyon geliştiği düşünülmektedir⁽⁶⁾.

Özetlemek gerekirse, akciğer kanseri gelişimi son derece kompleks moleküler olaylara dayanmaktadır. Şu ana kadar olan gelişmeler ile yüksek risk grupları preinvaziv fazda belirlenmeye çalışılmaktadır. FISH ve RT-PCR teknikleri ile pek çok yeni molekül keşfedilmekte ve bunların kanser gelişimindeki rolleri araştırılmaktadır. Şu ana dek akciğer kanseri gelişiminde en çok suçlanan iki grup protein, protoonkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin inaktivasyonudur. En çok suçlanan onkogenler, arasında Ras ve Myc ailesi yer alır. Bunlardan Ras ailesi KHDAK'lerde daha çok nokta mutasyonlar ile rol alırken, Myc ailesi KHAK'lerde amplifikasyon ile rol oynar. Bunların dışında büyüme faktörlerinden cERB1-2, özellikle KHDAK'lerinde, c-met, c-src, c-raf-1 de KHAK'lerinde rol oynamaktadır. Tümör süpresör genlerden p 53 ve RB genlerine ilişkin değişiklikler de KHAK'lerinin % 75-100'ünde ve KHDAK'lerinin de % 15-50'sinde görülür. Tümör süpresör genlere ilişkin mutasyonlar anormal protein ekspresyonları şeklinde olabileceği gibi kromozom delesyonları sonucunda da olabilir. Bunun dışında apoptozis, hücre siklusu ile ilişkili genler de akciğer kanseri gelişiminde rol oynarlar. Karsinojen metabolizmasına ilişkin enzimlerde meydana gelen polimorfizmler, büyüme faktörlerine ilişkin ayrıntılı mekanizmalar ve "field karsinogenesis" kavramlarının ayrıntıları bu derlemenin kapsamında değildir.

KAYNAKLAR

1. Akpınar O. Akciğer kanseri epidemiyolojisi ve etyolojisi, Akciğer Kanseri, Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma Uygulama Merkezi, 1996:3-13.
2. Tchia MM, Holmes MD, McLennan G. The molecular biology of lung cancer. Med J Australia 1991;154:501-503.
3. Bunn PA. Epidemiologic aspects of lung cancer. Cancer J Clin 2000;50:7-33.
4. Siegfried SM. Biology and chemoprevention of lung cancer. Chest 1999;113(Suppl):40S-45S.
5. Wei Q, Spitz MR. The role of DNA repair capacity in susceptibility to lung cancer: A review. Cancer and Metastasis Reviews 1997;16:295-307.
6. Davidson BJ, Hsu TC, Schantz SP. The genetics of tobacco-induced malignancy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993; 119:1198-1205.
7. Cox G, Jones JL, Andi A, ve ark. A biological staging model for operabl non-small cell lung cancer. Thorax 2001;56:561-566.
8. Field JK. Selection and validation of new lung cancer markers for the molecular-pathological assessment of individuals with a high risk of developing lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc.1999:287-302.
9. Groeger AM, Esposito V, Mueller MR, ve ark. Advances in the understanding of lung cancer. Anticancer Research 1997;17: 2519-2522.
10. Akbulut H, Akbulut KG. Karsinogenez In: Içli F, ed. Tıbbi Onkoloji. Ankara, ANTIPAŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar 1997:23-38.
11. Lecture GFF. Molecular mechanisms of lung cancer. Interaction of environmental and genetic factors. Chest 1996;109 (Suppl): 14S-19S.
12. Heasley LE, Johnson GL. Signal transduction abnormalities in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA, eds. Biology of lung cancer. New York, Marcel Dekker Inc. 1998;371-390.
13. Minna JD. The molecular biology of lung cancer pathogenesis. Chest 1993;103:445S-456S.
14. Fong KM, Minna JD. Molecular biology of lung cancer: clinical implication. Clinics In Chest Medicine 2002;23:83-101.
15. Jacobson DR. Ras mutations in lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors fundamental biology and clinical management. New York, Marcel Dekker Inc.1999:139-156.
16. Roth JA. Molecular events in lung cancer. Lung Cancer 1994; 10 (Suppl 1):3s-15s.
17. Fong KW, Sekido Y, Minna JD. Molecular pathogenesis of lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118:1136-1152.
18. Spivack SD, Fasco MJ, Walker VE, Kaminsky LS. The molecular epidemiology of lung cancer. Crit Rev Toxicology 1997;27:319-365.
19. Mabry M. Activating oncogenes in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA, eds. Biology of lung cancer. New York, Marcel Dekker Inc. 1998:391-412.
20. Levin WJ, Casey G, Ramos JC, ve ark. Tumor suppressor and immediate early transcription factor genes in nonsmall cell lung cancer. Chest 1994;106 (Suppl):372S-376S.
21. Bolon I, Robert C. Matrix proteases and transcription factors in the process of dissemination. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors Fundamental biology and clinical management New York, Marcel Dekker Inc.1999:399-422.
22. Hussain SP, Harris CC. Molecular epidemiology and carcinogenesis: endogenous and exogenous carcinogens. Mutation Research 2000;311-322.
23. Sclafani RA, Schaurer IE, Langan TA. Alterations in cell cycle conyrol in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA , eds. Biology of lung cancer. New York, Marcel Dekker Inc. 1998;295-315.
24. Gemill RM, Drabkin HA. Chromosome 3p loss in lung cancer. In: Kane MA, Bunn PA, eds. Biology of lung cancer. New York, Marcel Dekker Inc. 1998:465-501.
25. Sozzi G. Deletions of the short arm of chromosome 3 and the FHIT gene in ung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, eds. Lung tumors fundamental biology and clinical management.

- New York, Marcel Dekker Inc.1999:157-171.
26. Çay F. Hücre siklusu ve apoptozis. In: İçli F, eds. Tıbbi Onkoloji. Ankara, ANTİPAŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar. 1997: 17-22.
 27. Fernandes AM, Hamburger AW, Gerwin BI. Production of epidermal growth factor related ligands in tumorigenic and benign human lung epithelial cells. *Cancer Letters* 1999; 142: 55-63.
 28. Perez-Soler R, Mendelson J. Growth factor receptors as a target for therapy. In: Roth JA, Cox JD, Hong WK eds. *Lung cancer*. 2nd ed. Blackwell Science Inc .1998;309-341.
 29. Siegfried JM, Demichele MAA, Davis AG, ve ark. Growth factors and receptors in non small cell lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E, ed. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc.1999:317- 336.
 30. Rabişaz GJ, Langdon SP, Bartlett JMS, ve ark. Growth control by epidermal growth factor and transforming growth factor- β in human lung squamous carcinoma cells. *Br J Cancer* 1992; 66:254-259.
 31. Takanami I, Imamura T, Hashizume T, ve ark. Expression of PDGF, IGF-II, bFGF and TGF- β 1 in pulmonary adenocarcinoma. *Path Res Pract* 1996;192:1113-1120.
 32. Hastürk S. Akciğer kanserinin moleküler biyolojisi. In: Hastürk S, Yüksel M eds, *Akciğer Kanseri*. İstanbul, 2000:1-27.
 33. Groeger AM, Odocha O, Mueller MR, ve ark. Racial variation in lung cancer. *Anticancer Research* 1997;17:2843-2848.
 34. Tateishi M, Ishida T, Mitsudomi T, ve ark. Immunohistochemical evidence of autocrine growth factors in adenocarcinoma of the human lung. *Cancer Research* 1990;50:7077-7080.
 35. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs* 2000;60 (Suppl 1):15-23.
 36. Lei W, Mayotte JE, Levitt ML. Enhancement of chemosensitivity and programmed cell death by tyrosine kinase inhibitors correlates with EGFR expression in nonsmall cell lung cancer cells. *Anticancer Research* 1998;19:221-228.
 37. Baselga J, O' Dwyer PJ, Thor AD et al. Epidermal growth factor receptor: Potential target for antitumour agents. *CBCE* 2001;1-24.
 38. Baselga J, Averbuch SD. ZD1839 (Iressa) as an anticancer agent. *Drugs* 2000;60 (Suppl 1):33- 40.
 39. Woodburn JR. The epidermal growth factor receptor and its inhibition in cancer therapy. *Pharmacol Ther* 1999;82:241-250.
 40. Ciardello F. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as anticancer agents. *Drugs* 2000;60 (Suppl 1):25-32.
 41. Laudanski J, Niklinska W, Burzykowski T, ve ark. Prognostic significance of p53 and bcl-2 abnormalities in operable nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2001;17:660-666.
 42. Kaseda S, Ueda M, Ozawa S, ve ark. Expression of epidermal growth factor receptors in four histologic types of lung cancer. *J Surg Oncol* 1989;42:16-20.
 43. Gorgoulis V, Aninos D, Mikou P, ve ark. Expression of EGF, TGF- α and EGFR in squamous cell lung carcinomas. *Anticancer Research* 1992;12:1183-1188.
 44. Kırışoğlu CE. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde epidermal growth faktör ekspresyonunun prognostik değeri. *Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, 2002.
 45. Hasegawa Y, Takanashi S, Kanehira Y, ve ark. Transforming growth factor- β 1 level correlates with angiogenesis, tumor progression, and prognosis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2000;91:964-971.
 46. Takanami I, Tanaka F, Hashizume T, ve ark. Roles of transforming growth factor- β 1 and its type I and II receptors in the development of a pulmonary adenocarcinoma: results of an immunohistochemical study. *J Surg Oncol* 1997;64:262-267.
 47. Takanami I, Tanaka F, Hashizume T, ve ark. Transforming growth factor- β isoforms expressions in pulmonary adenocarcinomas as prognostic markers. *Oncology* 1997;54:122-128.
 48. Colasante A, Mascetra N, Brunetti M, ve ark. Transforming growth factor- β 1, interleukin-8 and , interleukin-1 in nonsmall cell lung tumors. *Am J Crit Care Med* 1997;156:968-973.
 49. Boldrini L, Calşcinai A, Samaritani E, ve ark. Tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- α are significantly associated with better prognosis in nonsmall cell lung carcinoma: putative relation with BCL-2 mediated neovascularization. *Br J Cancer* 2000;83:480-486.
 50. Akbulut H, Akbulut KG. Büyüme faktörleri. In: İçli F ed. *Tıbbi Onkoloji*. Ankara, ANTİPAŞ Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar. 1997:39-48.
 51. Passlick B, Siel W, Seen-Hibler R, ve ark. Overexpression of matrix metalloproteinase 2 predicts unfavorable outcome in early stage nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Research* 2000;6:3944-3948.
 52. Cox G, Jones JL, O'Byrne KJ. Matrix metalloproteinase 9 and the epidermal growth factor signal pathway in operable nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Research* 2000;6: 2349-2355.
 53. Aikawa H, Takahashi H, Fujimura S, ve ark. Immunohistochemical study on tumor angiogenic factors in nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Research* 1999;19:4305-4310.
 54. Fontanini G, Vignati S, Lucchi M, ve ark. Neogenesis and p53 protein in lung cancer: their prognostic role and their relation with vascular endothelial growth factor (VEGF) expression. *Br J Cancer* 1997;75:1295-1301.
 55. Pezella F, Gatter KC, Pastorino U. Angiogenesis in lung cancer In: Brambilla C, Brambilla E, eds. *Lung tumors fundamental biology and clinical management*. New York, Marcel Dekker Inc.1999:383-398.
 56. O'Byrne KJ, Koukourakis MI, Giatromanolaki A, ve ark. Vascular endothelial growth factor, platelet-derived endothelial cell

- growth factor and angiogenesis in nonsmall cell lung cancer. Br J Cancer 2000;82:1427-1432.
57. Rak J, Yu JL, Klement G, Kerbel RS. Oncogenes and angiogenesis: signaling three- dimensional tumor growth. J Invest Derm Symposium Proc 2000;5:24-33.
58. Yuan A, Yu CJ, Kuo SH, ve ark. Vascular endothelial growth factor 189 mRNA isoform expression specifically correlates with tumor angiogenesis, patient survival, and postoperative relapse in nonsmall cell lung cancer. J Clin Oncol 2001;19: 432-441.