

KANSER GENETİK BİR HASTALIK MI?

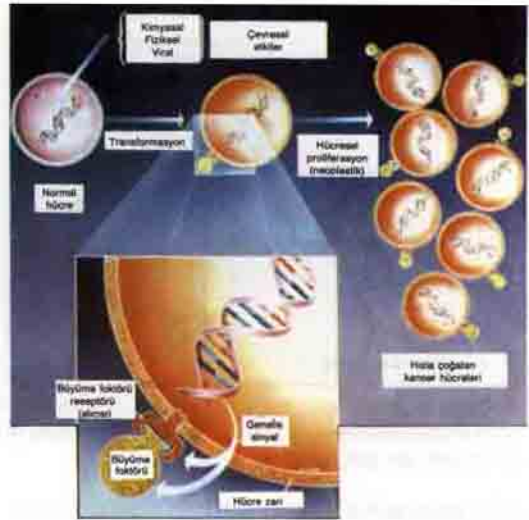
Londra'daki Kanser Araştırma Enstitüsü'nde Bruce Ponder ve arkadaşları, bazı hastalar ve aileleri üzerinde araştırma yaptılar. Yıllar önce 20 yaşındaki bir erkekte medüller tiroit kanserine rastlanmıştı (Medüller tiroit kanseri calcitonin salgılayan özel bir tiroit kanseridir). Bu hastanın tek erkek kardeşi, aynı hastalıktan ölmüştü. Kız kardeşi ise, doktorların kontrolünden geçti, aynı kansere rastlandı. Operatörler kız ameliyat ettiler. 10 yıl sonra kız yaşıyordu ve sağlıklıydı. Başka bir kuaför kız da aynı kansere yakalanmıştı. St.Thomas's Hastanesi'nde ameliyat edilerek, tiroit bezi çıkarıldı ve başarılı şekilde tedavi edildi. Burada dikkati çeken taraf, kanserin Şerlok Holmes teknikleri ile ortaya çıkarılmasıdır. Burada yapılan 20. yüzyılın en son genetik teknikleri ve genetik bilimcilerin kanserin kalıtımla geçtiği hakkındaki görüşlerinden yararlanarak kanserin ortaya çıkarılmasıdır.

Bruce Ponder, yaptığı taramalarda yukardaki 3 tiroit kanserinin babasına Southport Sağlık Servisi kayıtlarında rastladı. 72 yaşındaydı ve kanser olmasına rağmen, risk grubunda idi. Bu babanın ikinci eşinden olma dört çocuğu da potansiyel olarak risk grubundaydı. İlk üçünde kansere rastlanmamasına rağmen dördüncüsü, yani kuaför kız alkol testine pozitif cevap verdi ve tiroidinde 8 mm çapında kanser görüldü. Radyoaktif maddelerle yapılan testler, çok faydalı sonuçlar vermişti.

Medüller tiroit kanseri nadir bir hastalıktır ve bu hikâyeler onun kalıtım yoluyla geçtiğini göstermektedir. Peki bu bilgi bize yaygın ve genellikle öldürücü kanserler hakkında ne söyleyebilir? Çok şey değil. Çünkü öldürücü kanserlerin çoğu, kalıtımla geçmeyen sonradan kazanılmış kanserlerdir. Bunlar hayat tarzı ve çevre koşulları sonucu ortaya çıkarlar. Hayat tarzı ve çevre koşulları kendi başlarına çok az kanser sebebidir. Hidrokarbonlar gibi çevre kirlenmelerinin, birçok kansere sebep olduğu da bir gerçektir.

Percival Potts, skrotum (erbezlerini örten deri) kanseri ile baca temizleyiciler arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran ilk kişidir. Kanser önleme açısından düşündüğümüzde, sigaranın akciğer kanserine yol açtığını düşünebiliriz. İnsanlar sigara içmezlerse, kanser riski çok aza düşmesine rağmen, hâlâ birkaç kansere rastlayabiliriz. Yani sigara içmek kansere yol açar; ama tek sebep değildir.

Kimyasal karsinogenlerin DNA yapısını bozduğunun anlaşılması, kanser sebebinin DNA'da gizlen-



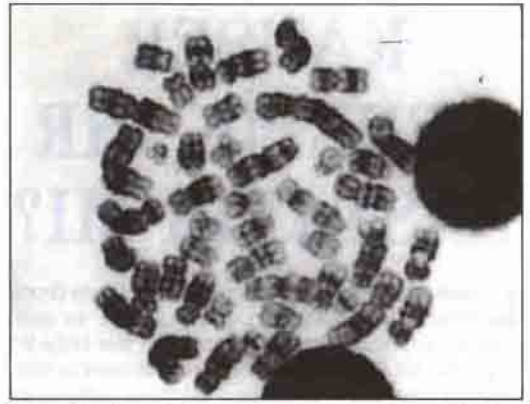
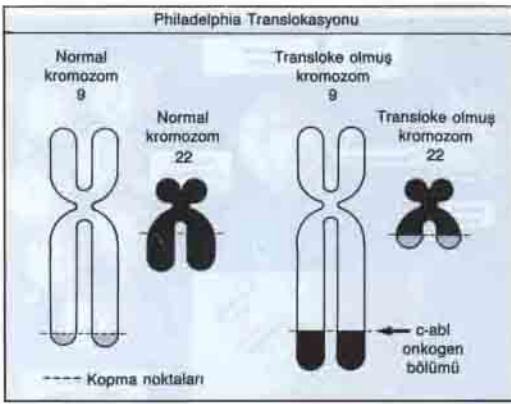
Radyasyon, toksik maddeler, virüsler hücredeki DNA'ya zarar vererek kanser yaparlar. Sonuç genellikle faaliyete geçmiş "onkogen"dir ve hücrenin çoğalmasını kontrol eden büyüme faktörlerinin cevabını değiştirebilir.

diğinin ilk delillerindendir. Meselâ, deri kanserini inceleyelim: Deri kanseri güneşte fazla kalan açık renkli deriye sahip insanlarda görülen bir hastalıktır. Akdeniz kıyılarında güneşlenen kuzey Avrupalılarda ve beyaz Avusturyalılarda sık görülür. Fakat siyah ırktan Avustralyalı ile Güney Afrikalılarda ya çok az görülür ya da görülmez. Ultraviyole ışınları, deri kanserine sebep olur. Fakat bunda siyahlardan çok, açık renklerin sahip olduğu genetik eğilim rol oynar.

Kanserin 200'e yakın çeşidi vardır. Kanser, tümör, ur adını verdiğimiz yeni oluşum (neoplasm) şöyle oluşur: Vücuttaki milyonlarca hücre arasında, hasar gören bir hücre, anormal şekilde çoğalıp diğer dokulara girer. Çok sayıda benzer hücre üretmek için hızla bölünür ve o oranda enerji tüketir. Bu hücrelerin davranışları, çoğalmaları da dahil olmak üzere, genler tarafından kontrol edilir. Bu genlerde hasar, anormal hücre faaliyetlerine ve kontrol edilemeyen büyümeye sebep olur.

Kanserin, hücrelerin genlerinden ortaya çıktığı fikri yeni değildir. 1914'ten önce Alman Theodor Boveri ve Londra'daki Kanser Araştırma Kurumu'ndan James Murray, kanserin kromozomlarla ilişkisine işaret ettiler. 1801'de Operatör John Hunter'in öğrencileri, kanserin kalıtım yönünün incelenmeye değer olduğunu belirtmişlerdi.

Mutasyona uğramış genler kansere yol açabilir; fakat bu, gerçek kanserin mutlaka kalıtsal olduğu anlamına gelmez. 1920-30 arasında St.Mark Hastanesi'nde kalın bağırsaktaki kalıtsal bir hastalık olan Familial Polyposis Coli (kalıtsal kalın bağırsak polipeptidi) üzerinde çalışan Cuthbert Dukes, bu gerçeği gözden kaçırmadı. Kalın bağırsak kanserinin kendisinin



Adil olmayan alışveriş: Lösemiye sebep olan önemli bir genetik olay. İki kromozomun genetik madde alış-verişi translokasyondur. Sonuç: Anormal büyüklükte kromozom 9 (Philadelphia kromozomu) ve kansere yo-layan yeni bir gen birleşimi.

değil, daha sonra kansere yol açan poliplerin kalıt-sal olduğunu ileri sürdü.

Kanser çeşitli genetik olayları içerir. Bir genetik etki, başlangıç (initiation) olarak bilinen devreyi baş-latır. Kanser görülmesi için daha sonra görülecek ikinci bir etkiye ihtiyaç vardır. Isaac Berenblum'un II. Dünya Savaşı öncesi yaptığı deneyler, bu gerçe-ği ortaya koydu. O, "benzpyrene"nin kimyasal tok-sik bir madde olduğunu, kendisinin deri kanserine yol açmadığını, fakat daha önceden deriye crotonic asit uygulanırsa deri kanserine yol açacağını keşfetti. Bu yolla multi-hit (çok adımlı etki) teorisi olarak bili-nen kanserin temellerini kurdu.

Kronik Myelogenöz Lösemi (CML), bu teoriyi net-leştirdi. 1960'ların ikinci zamanlarında bu hastalığa tu-tulmuş insanların kemik iliği hücrelerinde sürekli kro-mozomal anormallik görülmüştü. Bu net ve özgün bir bulguydu. Bu iyi bilinen translokasyon (kromo-zomun bir parçasının, diğer bir parçası ile yer de-ğiştirmesi) şeklinde bir genetik değişiklikti. Bu tran-slokasyon, lösemnin oluşumundan sorumluydu.

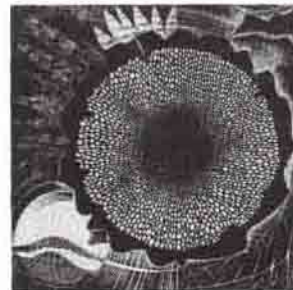
Araştırmaya başlarken bilim adamları, hangi kro-mozomların bununla ilgili olduğunda kararsızdılar. Fakat zamanla kromozom 9 ilâ 22 arasında gen alış-verişi olduğunu keşfettiler. Yeni oluşan 22 nolu kro-mozom, Philadelphia kromozomu olarak bilinir. Şim-di şu soru ortaya çıkıyor: Translokasyon, lösemiye nasıl yol açıyor? Sirkesineği Drosophila ile uğraşan bilim adamları, bir gerçeği açığa çıkardılar. Bir ge-nin kendini göstermesinin, kromozom içinde diğ-er komşu genlerin yerleşimine bağlı olduğu anlaşıldı. Eğer translokasyon bu ilişkiyi değiştirirse, önemli genlerin kendini göstermesi mümkün olabilir ve o hücrenin davranışını etkiler.

Philadelphia kromozomundaki translokasyon, daha acıklı bir durumu ortaya koyar: Yeni bir gen ortaya çıkar. 22. kromozom büyük bir parçasını 9. kromozoma verip, karşılığında küçük bir parça ka-zanır. Yeni gen, kromozom 22'nin bir geninin bcr (breakpoint cluster region) DNA parçası ile kro-mo-

zom 9'dan bir gen olan abl translokasyonu (eklen-mesi) sonucu oluşur. Şaşırtıcı bir gerçek şudur ki, abl ve bcr genlerinden oluşan yeni gen, yeni bir pro-tein üretir. Ne yazık ki, yeni oluşturulan gen, CML (Kronik Myelogenöz Lösemi) ye sebep olur.

CML yıllarca sürer. Fakat er ya da geç CML akut lösemiye dönüşür. Bu ise hemen her durumda ölü-me sebep olur. Kanser genetiği ile uğraşan bilim adamları, bu dönüşüme yeni bir genetik olayın se-bep olduğunu düşünüyorlar. Gerçekten CML'nin lö-semi öncesi bir durum olduğunu düşünmek daha iyi olacaktır. Halen İngiltere'de her yıl 1200 yeni CML olgusu görülür. Fakat CML kalıtsal değildir, Phila-delphia kromozomu doğumdan sonra kazanılır, ge-netik bir hasardır; kalıtsal değildir.

2. genetik olayın karakterini hiç kimse bilmemek-tedir. Fakat George Birnie, Elaine Mackenzie ve Ken Mills, Beatson Kanser Araştırma Enstitüsü'nde ye-ni bir gelişme kaydetti. Böylece dönüşümün ne za-man olacağını tahmin etmek mümkün olabilecek. Kromozom 22, daima aynı yerden kırılmaz; fakat kı-rılma bcr denilen bölgede daha sıktır. Sözü edilen bilim adamları akut lösemi ortaya çıkması için ge-çen zamanın, kırılmanın olduğu bcr bölgesine bağlı olduğunu keşfettiler. Bir DNA parçasının bcr'dan ko-pup abl genine eklenmesinde, bu DNA parçasının uzunluğu CML'nin akut safhasının ne zaman baş-layacağını belirlemektedir. Fakat nasıl oluyor da abl



Genler ve kanser.

genine eklenen DNA parçası kontrolsüz hücre çoğalmasına sebep oluyor? Bazı lösemi ve kanser çeşitlerinde hastalık, translokasyon (bir kromozomdan diğerine gen nakli) ile başlar. Lenf bezi kanseri olan Burkitt lenfomasında, translokasyon kromozom 8 ilâ 14 arasındadır, bu olayda IgH immunoglobulin zincirini kodlayan gen ile myc geni bir araya gelir, böylece myc geni uyarılır.

Peki, abl ile myc genlerinin ortak yanı nedir?

Her ikisi de proto-onkogen (kansere öncül gen)dir, yani hayvanlarda kanserin yayılmasını sağlayan virüslere benzeyen genlerdir.

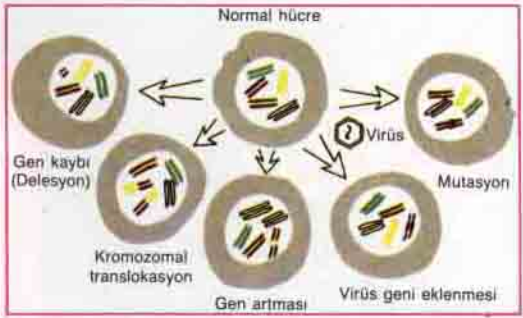
Yüzyılın başında Peyton Rous, tavuklar arasında kanseri yayan virüsü keşfetti. Bu araştırma, proto-onkogen fikrine başlangıç oldu. Virüsler insanlarda da birçok kansere sebep olurlar; fakat proto-onkogen taşıyıcısı değildirler. İnsanlarda kanser bulaşıcı değildir, bazı hayvan kanserleriyle bulaşıcıdır.

Hücreler çoğalmalarını, büyüme faktörleri ve hücrelerdeki reseptör (alıcı) proteinlere bağlanan hormon benzeri moleküller üreterek düzenlerler. Onkogenler, bu yolları düzenleyen proteinleri kodlar. c-myc, nükleustaki DNA'ya bağlanan bir proteini, Abl bir enzim olan tirozin kinaz'ı kodlar.

Proto-onkogenler, kendi başlarına kansere yol açamazlar, ancak mutasyona maruz kalırlarsa, kodladıkları proteindeki aminoasitlerden biri başka bir aminoaside dönüşür ve böylece bu genlerin etkinlikleri değişebilir. Burada mutasyonun anlamı, bu genlerin etkinliklerinin durdurulmamasıdır, sonuç kanser olabilir.

Bazı tümörler onkogenlerin mutasyonuna bağlıdır. İlginç bir nokta şudur: Birçok değişik kanser, aynı onkogenler tarafından meydana getirilir. Örneğin Chris Marshall, 3 adet ras geni üzerinde çalıştı. Bu genler, bütün pankreas kanserleri ve kalın bağırsak kanserlerinin yarısı ile ilgilidir. Normal hücrede bu üç gen birlikte etki yapar ve proto-onkogen olarak bilinir. Kanser hücrelerinde ise bu genlerin sadece biri bazen ikisi etkili hale gelir ve onkogen (kansere yapıcı gen) halini alır. Kanser hücrelerinde ras genleri normalden daha büyük bir glisin (en küçük aminoasit) kodlar.

Kanseri açıklamada mutasyon ve proto-onkogenlerin değişmesi yanında üçüncü bir mekanizma olan antionkogenlerin varlığı önemlidir. Birçok hücre kromozomda belli bir gen etkisiz hale geldiğinde veya gen kaybında kanserleşir. Çünkü kanser, bu genin fonksiyonunu kaybetmesine bağlıdır. Böyle genler hücrede bölünmeyi bastırmakta rol oynarlar ve onkogenlere karşı çalışırlar. Bu genler, antionkogen olarak bilinir. Bilim adamları bu tip genleri, ilk defa, nadir bir kanser olarak bilinen retinoblastomadan (ağ tabaka tümörü) ayırdılar. Bu yılın başlarında Ed Marlow ve arkadaşları, retinoblastomada onkogen tarafından üretilen proteine bağlanan ve onu etkisiz hale getiren anti onkogen proteinini keşfettiler. Antionkogenlerin



Birleşik teori: Virüs saldırısından hücre faaliyetlerindeki fonksiyon bozukluğuna kadar her şey 2 çeşit genetik değişikliğe yol açar. Birçok kanserler proto-onkogeni onkogene çeviren mutasyon sebebiyle meydana gelir. Diğer kanserler fonksiyon kaybı ve anti-onkogen diye bilinen genlerin kaybı sonucu oluşur.

hücrenin gelişip çoğalmasını engelleyici bir rolü vardır ve onkogenler onları etkisiz hale getirerek kanser yapar.

Kanselerde hücreler yerinden ayrılarak, yeni kanser oluşturmak için vücudun diğer bir bölümünde yerleşir. Bu olay metastaz olarak bilinir. Yeni kanser, nerede olursa olursun, ilk kanserin hücresel karakterini alır.

Kalıtımla geçen kanserlerin bir özelliği, iki veya daha çok kanserin bir arada oluşmasıdır. Bağırsaktaki polipler (iyi huylu epitel tümörleri) ve burundaki yassı hücre kanserleri birlikte Torres sendromu olarak bilinir. Daha önce sözü edilen Medullar tiroit kanseri multipl endokrin neoplazi tip II sendromunun bir kanseridir. Retinoblastoma, osteosarkoma (bir çeşit kemik kanseri) ile beraber daha sıktır. Bu sendromların nasıl oluştuğu açıklanamamaktadır.

Artık kanserlere çevre faktörlerinin neden olduğu fikri değişti. Şimdi kanserin kalıtım ve çevre faktörlerinin etkileşimi sonucu oluştuğu fikri kabul edilmektedir. Bunların kısmi katkılarını ayırmak çok önemli ve çalışmalar bu konuda yoğunlaşmaktadır. Utah Üniversitesi'nde yapılan araştırmalar, yakında malignant melanoma (habis ben kanseri) için çevre ve kalıtımın kısmi katkılarını ayırmayı mümkün kılacaktır.

Kanser genetiği çalışmaları, çevresel tehlikeleri ortaya çıkarıp bizi uyarmada faydalı olacaktır.

Kanserlerin çoğunun iyileştirilmemesinin nedeni kanserin nasıl meydana geldiğinin ve genlerde ne gibi değişiklikler olduğunun yeteri kadar bilinmemesindendir.

Kanser hakkında daha fazla şey bilseydik bile, çoğu kanserlerin iyileştirilebileceği kesin değildir. Ama kanser genleri üzerinde çalışmalar, hâlâ en umut verici gelişmeler sağlayabilecek çalışmalardır.

New Scientist'ten çev.: Mehmet ÖZDEMİR