



KANSERİN MOLEKÜLER TEMELLERİ

Editör: Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI



KANSERİN MOLEKÜLER TEMELLERİ

Editör: Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI¹

¹ ergunp@gmail.com



Kanserin Moleküler Temelleri

Editör: Prof. Dr. Ergün PINARBAŞI

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Aralık 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-8734-77-5

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm1

Kanserin Moleküler Temelleri

Ergün PINARBAŞI

2. Bölüm11

Kolorektal Kanserin Moleküler Biyolojisi

Nilgün ÇEKİN

3. Bölüm24

Meme Kanserin Moleküler Temeli

Şeyda AKIN

4. Bölüm43

Akciğer Kanserin Moleküler Temeli

Burcu BAYYURT

5. Bölüm65

Yetişkin Tipi Diffüz Gliomların Moleküler Temeli

Hüseyin DÖNMEZ

1. Bölüm

Kanserin Moleküler Temelleri

Ergün PINARBAŞI¹

1.Kanserin Tarihçesi

Kanser ile ilgili ilk bulgular milattan önce (MÖ) 3000 yıllarına dayanmaktadır. O dönemde kanser terimi kullanılmamış olsa da kanserin ilk tanımı antik Mısır'da Edwin Smith papirüsü içerisinde yer almaktadır. Bu tanım dönemin travma cerrahisi ders kitabında bir bölüm olarak yer almıştır (1).

Kanser teriminin kökeni Yunan Hekim Hipokrat'a (MÖ 460-370) dayanmaktadır. Hipokrat ülser oluşturan ve oluşturmayan tümörleri ayırmak için karkinos ve karsinoma terimlerini kullanmıştır. Yunancada bu terim yengeç anlamına gelmektedir. Daha sonra Romalı hekim **Celsus** (M.Ö. 25 – M.S. 50), bu Yunanca terimi "**cancer**" olarak Latinceye çevirmiştir; bu da yine "yengeç" anlamına gelmektedir. (2)

Orta Çağ'a gelindiğinde İbn-Sina (980-1036) kanserin tanımını yapmış, bazı tümörlerin cerrahi olarak çıkarılabileceğini yazmıştır. Erken teşhisin önemli olduğunu vurgulamıştır. 15-18. Yüzyılları arasında Rönesans'ın etkisiyle otopsiler serbestleşmiş ve insan vücudu hakkında elde edilen bilgiler arttıkça tümörlerin yapısı daha iyi incelenmiş ve kanserin bulaşıcı bir hastalık olmadığı belirtilmiştir (3).

19. yüzyılda mikroskopun keşfi ile beraber hücrelerin tanımlanmaya başlamsıyla bu alandaki bilgi birikimini çok ileri düzeye taşınmıştır. Alman bilim insanı Rudolf Virchow kanserin sağlıklı hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu meydana geldiğini ortaya koymuştur (3,4).

¹ Prof. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

1950'lerde radyasyonun keşfi ile radyoterapi, 1950'lerde ilaç sektöründeki ilerlemeler ile kemoterapi yöntemleri kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (3,4).

1953 yılında DNA'nın keşfi ile kanserin moleküler temeli ile ilgili genetik çalışmalar ve mutasyonlar belirlenmeye başlanmıştır (5).

Kanserin ilk keşfinden günümüze binlerce yıl geçmiş olmasına karşın yapılan çalışmalarda kanserin nedenleri ve tedavisi konusunda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da kanser, hastalıklar içerisinde insanlığın hala kesin çözüm bulamadığı en önemli sağlık sorunudur.

2.Kanserin Moleküler Temelleri

Kanser şemsiye bir terim olup altında çok çeşitli kanser türlerini barındırmaktadır. Kanser basit anlamda çoğalmaması gereken hücrelerin kontrolsüz çoğalması, ölmesi gereken hücrelerin ölmeyerek çoğalmaya devam etmesi ve çevreye yayılmaması gereken hücrelerin çevreye yayılarak diğer dokuları istila etmesi biçiminde tanımlanabilir. Tüm bu hücre içi olaylar normal hücrelerin moleküler düzeyde hasar almasıyla ortaya çıkmaktadır. Her bir olay belirli genlerin kalıcı olarak değişmesi (mutasyon) ve bununla ilgili moleküler sinyal yollarının işlevlerini tam olarak yerine getirememesi ile sonuçlanır. Kanser gelişiminde nedensel olarak rol oynayan mutasyona uğramış genlere "kanseri genleri" denir ve bugüne kadar 350'den fazla kanseri geni tanımlanmıştır (6). Bu değişimlerin büyük bölümü kanserin başlangıç evresinde tümör baskılayıcı genlerde (TSG), protoonkogenlerde (OG), DNA onarımında görevli genlerde (DTG), hücre döngüsünü kontrol eden genlerde (HDKG) ve programlı hücre ölümü (Apoptozis) genlerinde (AG) görülür. Ayrıca genetik olmayan ama gen ifadesini değiştiren epigenetik değişiklikler de kanseri gelişmesine neden olabilir (6,7,8). Kanser geliştikten sonra ilgili genlerde daha çok değişimler görülürken bir yandan da damar yapısını kontrol eden sinyal yollarındaki bozulmalar ve tümör mikroçevresindeki değişimler kanseri yayılmasına ve başka dokuları istila etmesine neden olur (8,9). Hangi kanseri türü olursa olsun

altında yatan moleküler temeller yukarıda açıklandığı gibi değişkenlik gösterse de sonuç benzerdir. Bu genlerdeki en önemli işlev bozukluğunun nedeni genetik mutasyonlardır.

2.1.Mutasyonlar

Mutasyonların bir kısmı kalıtsaldır ve ebevyenlerden aktarılır. Bir kısmı ise çevresel etkenlerle meydana gelir. Bu etkenler arasında sigara kullanımı ve sigara dumanına maruz kalma, radyasyon (X-ışını, UV), virüsler ve çeşitli kimyasallar sayılabilir (10). Her bir mutasyon kaynağının etkilediği genlerin farklı olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca her mutasyonun da kansere neden olacağı düşünülmemelidir. Mutasyonlar yukarıda gruplanan ve hücrelerin normal işlevlerini kontrol eden genlerin ifadesini etkileyeceği bölgelerde meydana gelmesi durumunda tehlikelidir. Hücrelerimizde her gün binlerce mutasyon meydana gelmektedir. Ama DNA tamir mekanizmaları ve burada yer alan proteinler bu mutasyonların büyük bir kısmını düzeltmektedir. Düzeltilmeyen ve biriken mutasyonlar ileride kansere neden olabilir (11).

2.2. Kanserde Kritik Genler

2.2.1. Tümör Baskılayıcı Genler

TBGler hücrelerin normal büyüme çoğalma ve bölünmesi için gerekli birçok sinyal yolağında görev alırlar.

Bu yolaklar arasında hücre döngüsünün ilerlemesi, programlı hücre ölümü, hasarlı DNA'nın onarımı gibi sinyal iletim yolakları yer almaktadır. Tümör baskılayıcı genlerdeki işlev kaybı mutasyonları hücreler için dramatik sonuçlar doğurur ve hücrelerin kontrolsüz bir biçimde çoğalmasına neden olarak kanserleşmesine yol açar. Bu mutasyonların sonucunda yumurtalık, akciğer, kolorektal, baş-boyun, pankreas, rahim, meme ve mesane kanseri gibi pek çok kanser geliştiği çalışmalarla belirlenmiştir (12, 13).

En iyi bilinen tümör baskılayıcı genler p53, BRCA, p16 ve Rb TBGleridir. Tüm kanserlerin yaklaşık yarısında p53 geninde işlev kaybı mutasyonları görülür.

p53 geninden üretilen P53 proteinin birçok görevi vardır. Örneğin, hasarlı DNA tamiri yapılmadan hücre döngüsünün ilerlemesini durdurarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmasını önler. DNA hasarı tamir edilmeyen hücrelerin diğer hücrelere zarar vermemesi için programlı hücre ölüm yolağını aktive ederek bu hücrelerin ölmesini sağlar. Yaşlanmaya giren hücrelerin (Senecence) bu formundan çıkıp çoğalmasını önleyecek proteinleri etkinleştirir (14, 15).

BRCA genlerinde görülen mutasyonlar ise meme ve yumurtalık kanserlerinde sıkça görülür. Yumurtalık kanserlerinin %10'unda, meme kanserlerinin ise %3-5inde BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları görülür. BRCA proteinlerinde oluşan mutasyonlar DNA'nın temel olarak homolog olmayan uç birleşmesi onarım sistemini zayıflattığı için kansere yol açmaktadır. Bunun yanı sıra BRCA proteinleri çift iplik DNA kırılmalarının onarımında görev aldığı için bu tür kırıkların onarılamamasına neden olmaktadır (16,17).

Rb (Retinablastoma) TBGi ise hücrenin büyüme ve bölünmesini düzenleyen hücre döngüsü süreçlerinde görev almaktadır. Rb proteininin fosforilasyonu ve defosforilasyonu bu döngünün açılıp kapanmasında elektrik düğmesi görevi görmektedir. Gende meydana gelen mutasyonlar hücrelerin kontrolsüz ve düzensiz çoğalmasına neden olduğu için kanser gelişmesine neden olmaktadır (18).

P16 geninde meydana gelen mutasyonlar ise bu genden üretilen P16 proteininin hücre döngüsünün G₀ fazına girmiş yaşlanmış hücrelerin, bu fazdan çıkarak bölünmeye başlamasına neden olur. Normal hücreler belirli bir sayıda bölündükten sonra yaşlanma fazına girerler. Bu hücrelerin DNA'ları üzerinde daha fazla mutasyon birikme olasılığı vardır. Dolayısıyla bu fazdan çıkan ve çoğalan hücrelerin kanser hücresine dönüşme olasılıkları daha yüksektir (19,20).

2.2.2. Protoonkogenler-Onkogenler

Hücrelerimizde bulunan protoonkogenlerin ürünleri normal hücrelerin büyüme ve çoğalmasını sağlarlar. Bu genlerin mutasyona uğraması 'sürekli kapının ziline çalması' gibi hücrelere büyüme ve bölünmesi için sinyal gönderirler. Mutasyona uğrayan protoonkogenler onkogenlere dönüşürler ve

hücreleri sürekli uyarak bölünme sinyallerini kesintisiz verirler. Bu sinyalleri alan hücreler hazır olmadan bölünerek çoğalır ve kanser gelişmesine yol açarlar. Büyüme faktörleri (int), büyüme faktörü reseptörleri (EGFR), sitoplazmik tirozin kinazlar (Src, Abl), G proteinleri (Ras), Transkripsiyon faktörleri (Myc) gibi protoonkogenlerin onkogene dönüşmesi, bu protein ve reseptörlerinin kontrol ettikleri sinyal yollarını bozarak hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olurlar (21-24).

2.2.3. DNA Hasar Tespit ve Onarım genleri

Hücrelerimizde her gün binlerce mutasyon gerek hücre içi mekanizmalar gerekse de dış etkenler nedeniyle oluşur. Bu mutasyonları elimine eden sisteme DNA Onarım Sistemi adı verilir. Farklı DNA hasarları için farklı onarım sistemleri vardır. Bu onarım sistemlerinin elemanları yanlış eşleşen bazları, tek ve çift iplik DNA kırıklarının, DNA'ya eklenen parçaları (insersiyon), DNA'dan kaybolan parçaları (delesyon) her gün tamir ederler. Ancak bu genlerde meydana gelen olası mutasyonlar oluşan DNA hasarlarının kalıcı olmasına ve bu DNA hasarlı hücrelerin çoğalarak tümör geliştirmelerine neden olurlar (25, 26).

3. Epigenetik Değişiklikler

Epigenetik değişiklikler genetik kodu değiştirmeden genlerin ifadesini değiştiren (arttıran-azaltan-susturan) değişikliklerdir. Bu değişikliklerden sorumlu olan hücresel olaylar DNA metilasyonu, histon kodunun değiştirilmesi, ve küçük RNA molekülleridir. Bu RNA moleküllerinin bazıları kodlanan bazıları kodlanmayan RNA'lardır (26).

DNA molekülünün özellikle genlerin düzenleyici bölgelerinden metillenmesi, bu genlerden üretilcek olan proteinin ifadesinin susturulmasına neden olur. Susturulması gereken bir genin metil gruplarının kaldırılması ile aktive olması ya da etkin olması gereken bir genin metilasyon ile susturulması veya az üretilmesi hücresel dengeyi bozar. Özellikle bu genler hücrelerin büyüme, çoğalma, DNA

onarımı ya da programlı ölümünde etkin görev alan genler ise kanser gelişmesine neden olabilir (27).

Histonlar DNA molekülün sarıldığı proteinlerdir. Bu proteinler DNA'nın kimi zaman gevşek kimi zaman da sıkı paketlenmelerini sağlarlar. İlgili DNA bölgelerinden gen ifadesi yapılacaksa gevşek, yapılmayacak ise DNA sıkı paketlenir. Histon proteinlerine asetil, fosfat, metil grupları eklenerek belirli bölgelerin gevşemesi ya da sıkı paketlenmesi sağlanır. Bu eklentiler bir histon kodu oluşturur. Bu kodda meydana gelen değişiklikler hücreler için hayati öneme sahip bir genin sıkı paketlenerek susturulmasına neden olabilir. Bunun sonucunda da o genden gerekli protein ürünü elde edilemez ve örneğin hücreler kontrolsüz bir biçimde çoğalır (27,28).

Küçük RNA molekülleri de genlerin ifadesini değiştiren epigenetik değişimlerdendir. Bu RNA molekülleri mRNA moleküllerine bağlanarak bu mRNA'dan üretilecek olan proteinin yapılmasını baskılar ya da parçalanmasına neden olurlar. Bu etkileşimlerin tümör baskılayıcı gen veya onkogenlerin mRNA'larında meydana gelmesi kanser gelişmesine neden olabilir (26-28).

Kaynaklar

1. Metwaly AM, Ghoneim MM, Eissa IH, Elsehemy IA, Mostafa AE, Hegazy MM, Afifi WM, Dou D. Traditional ancient Egyptian medicine: A review. Saudi J Biol Sci. 2021 Oct;28(10):5823-5832. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.06.044. Epub 2021 Jun 19. PMID: 34588897; PMCID: PMC8459052. *Epidemics* 5:101; translation from Smith WD, *Hippocrates, Vol. VII*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1994.
2. Hajdu SI. A note from history: landmarks in history of cancer, part 1. Cancer. 2011 Mar 1;117(5):1097-102. doi: 10.1002/cncr.25553. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960499.
3. Gallucci BB. Selected concepts of cancer as a disease: from the Greeks to 1900. Oncol Nurs Forum. 1985 Jul-Aug;12(4):67-71. PMID: 3892501.
4. von Engelhardt D. Das Krebsleiden in der Medizin- und Kulturgeschichte [Cancer in medical and cultural history]. Onkologie. 2007 Feb;30(1-2):6-11. German. doi: 10.1159/000098554. Epub 2007 Jan 26. PMID: 17264519.
5. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S, Wedge DC et al. (2013) Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*, 500, 415–421.
6. Kan Z, Jaiswal BS, Stinson J, Janakiraman V, et.al. Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers. *Nature*. 2010 Aug 12;466(7308):869-73. doi: 10.1038/nature09208. Epub 2010 Jul 28. PMID: 20668451.
7. Burrell, R., McGranahan, N., Bartek, J. *et al.* (2013) The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature* **501**, 338–345 . <https://doi.org/10.1038/nature12625>
8. Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. 2009. The cancer genome. *Nature* 458(7239):719–24
9. Ricke RM, van Ree JH, van Deursen JM. Whole chromosome instability and cancer: a complex relationship. *Trends Genet*. 2008 Sep;24(9):457-66. doi: 10.1016/j.tig.2008.07.002. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18675487; PMCID: PMC2594012.

- 10.Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. 2013. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nat. Genet.* 45(10):1127–33
- 11.Greenman C, Stephens P, Smith R, et.al Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature.* 2007 Mar 8;446(7132):153-8. doi: 10.1038/nature05610. PMID: 17344846.
12. Jenkins NC, Liu T, Cassidy P, Leachman SA, Boucher KM, Goodson AG, Samadashwily G, Grossman D. The p16(INK4A) tumor suppressor regulates cellular oxidative stress. *Oncogene.* 2011 Jan 20;30(3):265-74. doi: 10.1038/onc.2010.419. Epub 2010 Sep 13. PMID: 20838381; PMCID: PMC3003740.
- 13.Futreal PA, Coin L, Marshall M, Down T, Hubbard T, et al. 2004. A census of human cancer genes. *Nat. Rev. Cancer* 4(3):177–83
- 13.Tornesello ML. TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review). *Int J Mol Med.* 2025 Jan;55(1):7. doi: 10.3892/ijmm.2024.5448. Epub 2024 Oct 25. PMID: 39450536; PMCID: PMC11554381.
- 14.Wang LH, Wu CF, Rajasekaran N, Shin YK. Loss of Tumor Suppressor Gene Function in Human Cancer: An Overview. *Cell Physiol Biochem.* 2018;51(6):2647-2693
- 15.Krug U, Ganser A, Koeffler HP. Tumor suppressor genes in normal and malignant hematopoiesis. *Oncogene.* 2002 May 13;21(21):3475-95.
- 16.Casaubon JT, Kashyap S, Regan JP. BRCA1 and BRCA2 Mutations. 2023 Jul 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 29262038.
17. Clark SL, Rodriguez AM, Snyder RR, Hankins GD, Boehning D. Structure-Function Of The Tumor Suppressor BRCA1. *Comput Struct Biotechnol J.* 2012 Apr 1;1(1):e201204005. doi: 10.5936/csbj.201204005. PMID: 22737296.

- 18.Scheffer H, Imhof SM, Moll AC. Van gen naar ziekte; retinoblastoom en het RB1-gen [From gene to disease; retinoblastoma and the RB1 gene]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2001 Jun 30;145(26):1245-7. Dutch. PMID: 11455690.
- 19.Baker, D. J. , Wijshake, T. , Tchkonja, T. , LeBrasseur, N. K. , Childs, B. G. , van de Sluis, B. , Kirkland, J. L. , & van Deursen, J. M. (2011). Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*, 479, 232–236.
- 20.Joyce C, Rayi A, Kasi A. Tumor-Suppressor Genes. 2023 Aug 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30335276.
- 21.Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res*. 1985 Apr;45(4):1437-43
- 22.Bielski CM, Donoghue MTA, Gadiya M, Hanrahan AJ, Won HH, Chang MT, Jonsson P, Penson AV, Gorelick A, Harris C, Schram AM, Syed A, Zehir A, Chapman PB, Hyman DM, Solit DB, Shannon K, Chandarlapaty S, Berger MF, Taylor BS. Widespread Selection for Oncogenic Mutant Allele Imbalance in Cancer. *Cancer Cell*. 2018 Nov 12;34(5):852-862.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2018.10.003. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30393068;
- 23.Wee Y, Liu Y, Bhyan SB, Lu J, Zhao M. The pan-cancer analysis of gain-of-functional mutations to identify the common oncogenic signatures in multiple cancers. *Gene*. 2019 May 20;697:57-66. doi: 10.1016/j.gene.2019.02.039. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30796966.
- 24.Moyer A, Tanaka K, Cheng EH. Apoptosis in Cancer Biology and Therapy. *Annu Rev Pathol*. 2025 Jan;20(1):303-328. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051222-115023. PMID: 39854189.
- 25.Andarawi S, Vodickova L, Uttarilli A, Hanak P, Vodicka P. Defective DNA repair: a putative nexus linking immunological diseases, neurodegenerative disorders, and cancer. *Mutagenesis*. 2025 Mar 15;40(1):4-19. doi: 10.1093/mutage/geae029. PMID: 39937585.

26. Rembiałkowska N, Rekiel K, Urbanowicz P, Mamala M, Marczuk K, Wojtaszek M, Żywica M, Radzevičiūtė-Valčiukė E, Novickij V, Kulbacka J. Epigenetic Dysregulation in Cancer: Implications for Gene Expression and DNA Repair-Associated Pathways. *Int J Mol Sci.* 2025 Jul 7;26(13):6531. doi: 10.3390/ijms26136531. PMID: 40650308; PMCID: PMC12249909.
27. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev.* 2002 Jan 1;16(1):6-21. doi: 10.1101/gad.947102. PMID: 11782440.
28. Esteller M, Dawson MA, Kadoch C, Rassool FV, Jones PA, Baylin SB. The Epigenetic Hallmarks of Cancer. *Cancer Discov.* 2024 Oct 4;14(10):1783-1809. doi: 10.1158/2159-8290.CD-24-0296. PMID: 39363741.

2. Bölüm

Kolorektal Kanserin Moleküler Biyolojisi

Nilgün ÇEKİN¹

1. Giriş

Kolorektal kanser (KRK), dünya çapında kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer alan önemli bir halk sağlığı sorunudur. 2020 GLOBOCAN verilerine göre, 1.931.590 yeni vaka (%10) ve 935.173 ölüm (%9.4) bildirilmiştir (1). KRK'nın insidansı ve mortalitesi coğrafi olarak değişiklik göstermekte olup, Asya en yüksek insidansa (%52.3) sahiptir (1). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC), 2040 yılına kadar yeni KRK vakalarında %63, mortalitede ise %73 artış öngörmektedir (2). Son yıllarda, 50 yaş altı bireylerde (erken başlangıçlı KRK) insidansında dikkat çekici bir artış gözlenmektedir (2, 3, 4)

2. Kolorektal Kanserde Onkogenez

KRK karsinogenezi, anormal hücre proliferasyonu, apoptoza direnç, komşu yapılara invazyon ve uzak metastaz gibi bir dizi patofizyolojik mekanizmayı içerir [5,6]. Bu süreçler, adenom-karsinom sekansı içinde, Wnt, EGFR, TP53 ve TGF-beta gibi çoklu sinyal yollarındaki mutasyonların birikimiyle tetiklenir (7, 8, 9).

3.Wnt Sinyal Yolunun Kolorektal Kanserdeki Rolü

Wnt sinyal yolu, embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve doku homeostazının düzenlenmesinde hayati öneme sahip, oldukça korunmuş bir hücre içi iletişim sistemidir. Kolorektal kanserin (KRK) patogenezinde ise bu yolak, en sık bozulmuş sinyal mekanizmalarından biri olarak öne çıkar. KRK

¹ Doç. Dr., SCÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD Sivas
Email:nilgun_cekin@yahoo.com

vakalarının %90'ından fazlasında, Wnt/ β -katenin yolunun anormal aktivasyonu gözlenmekte olup, bu durum tümör başlangıcı ve ilerlemesinin temel itici gücü olarak kabul edilmektedir (10, 11).

Wnt yolunun aktivasyonu, çoğunlukla APC (Adenomatöz Polipozis Koli) tümör baskılayıcı genindeki fonksiyon kaybı mutasyonları veya daha az sıklıkla β -katenin (CTNNB1) genindeki kazanç-işlev mutasyonları sonucu meydana gelir. APC proteini, β -kateninin yıkımını sağlayan yıkım kompleksinin kritik bir bileşenidir. APC kaybı, sitoplazmik β -katenin'in stabilizasyonuna ve birikimine yol açar. Biriken β -katenin, nükleusa göç ederek T-hücre faktörü/Lenfosit arttırıcı faktör (TCF/LEF) ailesinden transkripsiyon faktörleri ile etkileşime girer ve c-MYC, cyclin D1, AXIN2 gibi hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder (12). Bu genlerin aşırı ifadesi, hücre döngüsünün kontrolsüz ilerlemesine, apoptotik mekanizmalardan kaçışa ve sonuçta tümör oluşumuna zemin hazırlar.

Wnt sinyal yolunun KRK'daki patogenetik rolü, yalnızca hücre çoğalmasını teşvik etmekle sınırlı değildir. Bu yolak aynı zamanda kanser kök hücrelerinin (CSC) sürdürülmesi Wnt/ β -katenin sinyali, intestinal kriptlerdeki normal kök hücrelerin kendini yenilemesini ve pluripotansiyelini kontrol eder. Bu sinyalin sürekli aktivasyonu, kendini yenileme kapasitesi yüksek, tedaviye dirençli kanser kök hücre popülasyonunun korunmasını sağlar (13,14).

β -katenin/TCF kompleksi, E-kadherin ifadesini baskılayan ve vimentin gibi mezenkimal belirteçlerin ifadesini arttıran Snail, ZEB1 gibi EMT ile ilişkili transkripsiyon faktörlerini aktive eder. Bu da hücrelerin hareketlilik ve invazyon kapasitesini arttırarak metastazı kolaylaştırır (15,16).

Wnt ligandları, tümörle ilişkili fibroblastlar (CAF'lar) ve makrofajlar gibi stromal hücrelerden salgılanabilir. Bu parakrin sinyalleme, tümör hücrelerinde Wnt yolunu daha da güçlendirir ve anjiyogenez, immün modülasyon gibi süreçleri etkileyerek tümör ilerlemesine katkıda bulunur (17,18).

Wnt/ β -katenin yolunun aktivasyonu, kemoterapötik ajanlara karşı direnç gelişiminde önemli bir rol oynar. Kanser kök hücrelerinin hayatta kalmasını ve ilaç efflux pompalarının ifadesini teşvik ederek tedavi başarısını sınırlar (19, 20).

Sonuç olarak, Wnt sinyal yolunun düzensiz aktivasyonu, kolorektal karsinogenezin merkezinde yer alan çok yönlü bir olaydır. Hücre içi proliferasyon, kök hücre dinamiği, hücrel plastisite, mikroçevre ile etkileşim ve tedavi direnci gibi kanserin temel özelliklerini koordine eder. Bu nedenle, Wnt sinyal ağının bileşenleri ve düzenleyicileri, KRK'nin moleküler patogenezinin anlaşılmasında ve yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

4-APC Geninin Kolorektal Kanserdeki Rolü

Adenomatöz polipozis koli (APC) gen mutasyonu KRK'li hastaların %70'inde erken dönemde görülür ve düşük tümör mutasyon yükü (TMB), artmış tümör saflığı ve immünoterapiye yetersiz yanıt ile ilişkilidir (8, 13). Kolorektal kanser gelişiminde APC geni, en sık ve erken dönemde mutasyona uğrayan tümör baskılayıcı genlerden biridir. Hem kalıtsal hem de sporadik KRK olgularında merkezi bir role sahiptir. APC geninin inaktivasyonu, Wnt/ β -katenin sinyal yolunun kontrolsüz aktivasyonuna yol açarak epitel hücrelerinde anormal proliferasyon, farklılaşma bozukluğu ve tümör başlangıcına zemin hazırlar. APC proteini, β -katenin'in ubiquitinasyon ve proteazomal yıkımını sağlayan "yıkım kompleksi"nin temel bileşenidir. APC mutasyonu sonucu β -katenin sitoplazmada birikir, nükleusa geçer ve TCF/LEF transkripsiyon faktörleri ile etkileşerek CMYC, CYCLIN D1 gibi hücre döngüsünü ve hayatta kalımı destekleyen genlerin ekspresyonunu artırır. Bu durum, intestinal kript kök hücrelerinde görülen progenitör fenotipin sürdürülmesine benzer şekilde, tümör hücrelerinin kendini yenileme kapasitesini artırır (21, 22).

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) olgularının %90'ından fazlasında germline APC mutasyonları bulunur. Bu bireylerde yüzlerce polip ve erken yaşta KRK riski görülür (23). Sporadik kolorektal adenom ve karsinomların %70–

80'inde somatik APC mutasyonları tespit edilmiştir. Bu mutasyonların çoğu proteinin erken kesilmesine neden olan nonsense veya frameshift mutasyonlardır (24).

APC dışında, CTNNB1 (β -katenin), AXIN1/2 ve TCF4 genlerindeki nadir mutasyonlar da Wnt yolunu aktive eder. Ancak bu mutasyonlar APC'ye kıyasla daha seyrek görülür (25). APC ayrıca hücre iskeleti düzenlenmesi, hücre göçü ve kromozom ayrılmasında rol oynar. APC kaybı, kromozomal instabiliteye (CIN) katkıda bulunarak tümör ilerlemesini hızlandırabilir (26). APC geni, KRK patogenezinde "gatekeeper" olarak işlev görerek adenom-karsinom sırasının başlatılmasında kritik bir adım oluşturur. Wnt yolunun deregülasyonu, KRK'nin moleküler sınıflandırılmasında ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli bir odak noktasıdır.

5-BRAF Mutasyonunun Kolorektal Kanserdeki rolü

BRAF geni, MAPK sinyal yolunun önemli bir bileşeni olup, hücre çoğalması, hayatta kalım ve farklılaşmada kritik rol oynar. BRAF mutasyonları, kolorektal kanserin (KRK) %8-12'sinde görülür ve bunların %90'ından fazlası BRAF V600E mutasyonudur. Bu mutasyon, BRAF kinaz aktivitesini yaklaşık 10 kat artırarak MAPK yolunun sürekli aktivasyonuna yol açar (27). BRAF mutasyonu taşıyan kolorektal kanserler, genellikle proksimal kolon yerleşimli, müsinöz diferansiyasyon gösteren, ileri yaşta ve kadın cinsiyette daha sık görülen tümörlerdir. Ayrıca, mikrosatellit instabilitesi (MSI) ile yüksek oranda ilişkilidir; sporadik MSI olgularının %60'ında BRAF V600E mutasyonu saptanır (28). BRAF mutasyonu, Lynch sendromunda ise nadirdir.

BRAF V600E mutasyonu, hem erken evre hem de metastatik kolorektal kanserde bağımsız bir kötü prognostik faktördür. Mikrosatellit stabil (MSS) tümörlerde sağkalım belirgin şekilde kısadır. Metastazektomi sonrası bile BRAF mutasyonlu hastalarda nüks oranı yüksek ve genel sağkalım düşüktür (29, 30). BRAF mutasyonlu KRK'lar standart kemoteraplere kısmen dirençli olup, anti-EGFR tedavilerden (sertuksimab, panitumumab) sınırlı yarar görürler (31).

BRAF inhibitörlerinin (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib) monoterapide melanomdaki etkinliğinin aksine KRK'de tek başına kullanımı sınırlı kalmıştır. Bunun başlıca nedeni, BRAF inhibisyonu sonrası EGFR aracılı geri bildirim ile MAPK yolunun yeniden aktivasyonudur (32). Ayrıca, PI3K/AKT ve Wnt yollarındaki aktivasyonlar da dirençte rol oynar.

6-Mikrosatellit İnstabilite ve Kolorektal Kanser İlişkisi

Mikrosatellitler, insan genomunda kodlayıcı ve kodlayıcı olmayan bölgelerde yaygın olarak bulunan, bir ila dört baz çiftinden oluşan kısa tekrarlı DNA dizileridir. Bu tekrarlı yapıları nedeniyle, DNA replikasyonu sırasında hatalara yatkındırlar. Bu hatalar, normalde Mismatch Repair (MMR) sistemi tarafından onarılır. MMR sistemindeki proteinler (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 vb.) arızalandığında, mikrosatellit instabilite (MSI) adı verilen bir mutator fenotip ortaya çıkar. MSI, DNA polimeraz kaymasına bağlı olarak mikrosatellit dizilerinde uzunluk polimorfizmleri ile karakterizedir (33). MSI, KRK karsinogenezinde anahtar yollardan biridir. Lynch sendromu (LS) olarak bilinen kalıtsal bir sendromun moleküler belirteci olmasının yanı sıra, sporadik KRK'ların yaklaşık %15'inde de görülür. Sporadik olgularda MSI, sıklıkla MLH1 gen promotör bölgesinin hipermetilasyonu sonucu gelişir (34).

MSI'li tümörler daha çok sağ kolonda yerleşir, müsinöz diferansiyasyon, tümör içine lenfosit infiltrasyonu, Crohn-benzeri lenfositik reaksiyon ve medüller büyüme paterni gibi histolojik özellikler gösterir. Lynch sendromuna bağlı MSI'li tümörler genç yaşta ortaya çıkarken, sporadik MSI'li tümörler genellikle ileri yaştaki kadın hastalarda görülür (35).

MSI, kolorektal kanserin moleküler sınıflandırılmasında, Lynch sendromu taramasında, prognozun belirlenmesinde ve kemoterapi/immünoterapiye yanıtın tahmin edilmesinde kritik öneme sahip bir biyobelirteçtir. MSI testi, KRK yönetiminde kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının temel taşlarından biridir.

7-Değiştirilemez Risk Faktörleri:

Siyah ırkta risk daha yüksektir; bu durum genetikten ziyade sağlık hizmetlerine erişim, diyet ve sosyoekonomik faktörlerle ilişkili olabilir (36, 37). Erkeklerde risk ırktan bağımsız bir şekilde kadınlara göre yaklaşık 1.5 kat daha fazladır (36, 39). İnsidans yaşla birlikte artar, ancak 50 yaş altı bireylerde artış trendi devam etmektedir (39). Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn hastalığı olan bireylerde KRK riski 2-15 kat artar. Risk, hastalığın süresi, şiddeti ve yaygınlığı ile doğru orantılıdır (39). Bu hastalarda müsinöz histoloji ve metastatik hastalık daha sıktır (39). Çocukluk çağı kanseri veya prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan bireylerde KRK riski artar (40). CFTR gen mutasyonları nedeniyle KRK riski 10 kat artar ve ortalama tanı yaşı daha düşüktür (52 yaş) (41,42). Safra kesesinin alınması sağ kolon kanseri riskini artırabilir (43).

9-Değiştirilebilir Risk Faktörleri:

Obezite, adipokinler, proinflatuar sitokinler (IL-6, TNF-alfa), insülin/IGF-1 salınımını artırarak ve intestinal disbiyozu yol açarak KRK riskini artırır (44). Safra asitlerinin onkogenik etkisi de rol oynar (45). Beslenme, pro-inflatuar diyetler (yüksek karbonhidrat, doymuş yağ, kırmızı et) riski artırırken, anti-inflatuar diyetler (lif, omega-3, vitaminler, antioksidanlar) riski azaltır (46). Alkol alım miktarı ile KRK riski ve mortalitesi doğru orantılıdır. Asetaldehit gibi metabolitlerin DNA sentezine ve tamirine müdahalesi karsinojenik etki mekanizmasıdır (47). Sigara içerdiği nitrozaminler gibi kanserojen maddeler nedeniyle KRK riskini artırır. Diyabet ve İnsülin Direnci, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, artmış insülin ve IGF-1 seviyeleri yoluyla KRK riskini artırır. Sağ kolon kanseri riski daha yüksektir ve prognozu olumsuz etkiler (48). Bağırsak Mikrobiyotası, KRK'li bireylerde mikrobiyota çeşitliliği azalmış ve kompozisyonu değişmiştir. *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* gibi patobiontların bolluğu artarken, kısa zincirli yağ asiti üreten faydalı bakteriler azalır (49). Tümör mikrobiyotasının kompozisyonu, sağkalımın bir prognostik belirteci olabilir (50). Erken başlangıçlı KRK'de mikrobiyota çeşitliliği daha

yüksektir ve Flavonifactor plautii gibi spesifik türler hakimdir. Bu mikrobiyota, pentoz fosfat yolu gibi artan proliferasyon ve invazyon ile ilişkili metabolik yolları tetikleyebilir (51).

10-Yeni Tedavi Hedefleri:

EGFR, VEGF, BRAF, PD-1/PD-L1 gibi hedeflere yönelik tedaviler mevcut olsa da, birçok hastada direnç gelişmektedir (52). Onkogeneizde yer alan yeni sinyal yolları ve tümör mikrobiyotası, gelecek vaat eden terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır.

Sonuç

KRK onkogenezi, genetik, epigenetik ve çevresel risk faktörlerinin (obezite, sedanter yaşam, diyet, sigara, alkol) karmaşık etkileşimi sonucu gelişir. Tarama programları sayesinde 50 yaş üstü bireylerde erken teşhis ve sağkalım oranları artmış olsa da, erken başlangıçlı KRK insidansındaki artış endişe vericidir. Bu hastalığın moleküler olarak farklı özellikler göstermesi, özel ilgi gerektirdiğine işaret eder. KRK'nın küresel yükünü azaltmak için, risk faktörlerine yönelik farkındalığın artırılması, yüksek riskli popülasyonlara yönelik hedefe yönelik tarama stratejilerinin uygulanması ve yeni terapötik hedeflerin keşfedilmesi büyük önem taşımaktadır.

Kaynakça

1. Colorectal Cancer. Globocan. 2020. Available online: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectumfact-sheet.pdf (accessed on 2 July 2023).
2. International Agency for Research on Cancer. Available online: <https://www.iarc.who.int/news-events/global-burden-ofcolorectal-cancer-in-2020-and-2040-incidence-and-mortality-estimates-from-globocan/> (accessed on 2 July 2023)
3. Boardman, L.A.; Vilar, E.; You, Y.N.; Samadder, J. AGA Clinical Practice Update on Young Adult-Onset Colorectal Cancer Diagnosis and Management: Expert Review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 18, 2415–2424. [CrossRef] 22.
4. Mauri, G.; Sartore-Bianchi, A.; Russo, A.G.; Marsoni, S.; Bardelli, A.; Siena, S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol. Oncol.* 2019, 13, 109–131. [CrossRef]
5. Poursheikhani, A.; Abbaszadegan, M.R.; Nokhandani, N.; Kerachian, M.A. Integration analysis of long non-coding RNA (lncRNA) role in tumorigenesis of colon adenocarcinoma. *BMC Med. Genom.* 2020, 13, 108. [CrossRef] [PubMed]
6. Barresi, V. Colorectal Cancer: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines* 2021, 9, 1858. [CrossRef] [PubMed]
7. La Vecchia, S.; Sebastian, C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020, 98, 63–70. [CrossRef]
8. 10. Zhao, H.; Ming, T.; Tang, S.; Ren, S.; Yang, H.; Liu, M.; Tao, Q.; Xu, H. Wnt signaling in colorectal cancer: Pathogenic role and therapeutic target. *Mol. Cancer* 2022, 21, 144. [CrossRef]
9. 11. Pabla, B.; Bissonnette, M.; Konda, V.J. Colon cancer and the epidermal growth factor receptor: Current treatment paradigms, the importance of

- diet, and the role of chemoprevention. *World J. Clin. Oncol.* 2015, 6, 133–141. [CrossRef]
10. Nusse, R., & Clevers, H. (2017). Wnt/ β -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. **Cell**, 169(6), 985–999.
 11. Zhang, Y., & Wang, X.(2020). Targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in cancer. **Journal of Hematology & Oncology**, 13(1), 185.
 12. Raisch, J., Cote-Biron, A., Langlois, M., Leblanc, C., & Rivard, N.** (2021). Unveiling the Roles of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 in Intestinal Homeostasis, Regeneration and Oncogenesis. **Cells**, 10(7), 1792.
 13. Fodde, R., & Brabletz, T.(2007). Wnt/beta-catenin signaling in cancer stemness and malignant behavior. **Current Opinion in Cell Biology**, 19(2), 150–158.
 14. Najafi, M., Farhood, B., & Mortezaee, K. (2019). Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. **Journal of Cellular Physiology**, 234(6), 8381–8395.
 15. Kim, W., Kwon, Y., Jang, M., Park, M., Kim, J., Cho, S., ... & Kim, T.** (2019). β -catenin activation down-regulates cell-cell junction-related genes and induces epithelial-to-mesenchymal transition in colorectal cancers. *Scientific Reports*, 9(1), 18440.
 16. Li, Q., Lai, Q., He, C., Fang, Y., Yan, Q., Zhang, Y., ... & Wang, X.*(2019). RUNX1 promotes tumour metastasis by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway and EMT in colorectal cancer. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 38(1), 334.
 17. Patel, S., Alam, A., Pant, R., & Chattopadhyay, S. (2019). Wnt Signaling and its Significance Within the Tumor Microenvironment: Novel Therapeutic Insights. **Frontiers in Immunology**, 10, 2872.
 18. Aizawa, T., Karasawa, H., Funayama, R., Shiota, M., Suzuki, T., Maeda, S., ... & Tanaka, M.** (2019). Cancer-associated fibroblasts secrete Wnt2

- to promote cancer progression in colorectal cancer. *Cancer Medicine*, 8(14), 6370–6382.
19. Zhu, G., Gao, D., Shao, Z., Chen, L., Ding, W., & Yu, Q. (2021). Wnt/ β -catenin signaling: Causes and treatment targets of drug resistance in colorectal cancer (Review). *Molecular Medicine Reports*, 23(2), 105.
 20. Emons, G., Spitzner, M., Reineke, S., Möller, J., Auslander, N., Kramer, F., ... & Gaedcke, J. (2017). Chemoradiotherapy Resistance in Colorectal Cancer Cells is Mediated by Wnt/ β -catenin Signaling. *Molecular Cancer Research*, 15(11), 1481–1490.
 21. Fearon, E. R. (2011). Molecular Genetics of Colorectal Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6, 479–507.
 22. Polakis, P. (2007). The many ways of Wnt in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*, 17(1), 45–51.
 23. Galatsatos, P., & Foulkes, W. D. (2006). Familial adenomatous polyposis. *American Journal of Gastroenterology*, 101(2), 385–398.
 24. Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87(2), 159–170.
 25. Segditsas, S., & Tomlinson, I. (2006). Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene*, 25(57), 7531–7537.
 26. Alberici, P., & Fodde, R. (2006). The role of the APC tumor suppressor in chromosomal instability. *Genome Dynamics*, 1, 149–170.
 27. Sanz-Garcia, E., Argiles, G., Elez, E., & Tabernero, J. (2017). BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Annals of Oncology*, *28*(11), 2648-2657.
 28. Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., et al. (2006).** CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature Genetics*, 38(7), 787–793.

29. Yaeger, R., Cercek, A., Chou, J. F., et al. (2014). BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 120(16), 2316–2324.
30. Renaud, S., Romain, B., Falcoz, P. E., et al. (2015). KRAS and BRAF mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer. *British Journal of Cancer*, 112(4), 720–728.
31. Pietrantonio, F., Petrelli, F., Coinu, A., et al. (2015). Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *European Journal of Cancer*, 51(5), 587–594.
32. Prahalad, A., Sun, C., Huang, S., et al. (2012). Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature*, 483(7387), 100–103.
33. de'Angelis, G. L., et al. (2018). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*, 89(Suppl 9), 97-101.
34. Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2073-2087.
35. Jenkins, M. A., et al. (2007). Pathology features in Bethesda guidelines predict colorectal cancer microsatellite instability: a population-based study. *Gastroenterology*, 133(1), 48–56.
36. Rawla, P., Sunkara, T., Barsouk, A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors.
37. [26] Meester, R.G., Doubeni, C.A., Lansdorp-Vogelaar, I., ve diğ. Colorectal cancer deaths attributable to nonuse of screening in the United States.
38. O'Sullivan, D.E., Sutherland, R.L., Town, S., ve diğ. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.

39. Arif, A.A., Chahal, D., Ladua, G.K., ve diğ. Hereditary and inflammatory bowel disease-related early onset colorectal cancer have unique characteristics and clinical course compared with sporadic disease.
40. Sugiyama, H., Misumi, M., Brenner, A., ve diğ. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors:1958-2009.
41. Yamada, A., Komaki, Y., Komaki, F., ve diğ. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis.
42. Than, B.L., Linnekamp, J.F., Starr, T.K., ve diğ. CFTR is a tumor suppressor gene in murine and human intestinal cancer.
43. Lagergren, J., Ye, W., Ekbom, A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis?
44. Ye, P.; Xi, Y.; Huang, Z.; Xu, P. Linking obesity with colorectal cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights. *Cancers* 2020, 12, 1408.
45. Ajouz, H.; Mukherji, D.; Shamseddine, A. Secondary bile acids: An underrecognized cause of colon cancer. *World J. Surg. Oncol.* 2014, 12, 164.
46. Shivappa, N.; Godos, J.; Hebert, J.R.; Wirth, M.D.; Piuri, G.; Speciani, A.F.; Grosso, G. Dietary Inflammatory Index and Colorectal Cancer Risk- A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017, 9, 1043
47. Thanikachalam, K.; Khan, G. Colorectal cancer and nutrition. *Nutrients* 2019, 11, 164
48. Yuhara, H.; Steinmaus, C.; Cohen, S.E.; Corley, D.A.; Tei, Y.; Buffler, P.A. Is Diabetes Mellitus an Independent Risk Factor for Colon Cancer and Rectal Cancer? *Am. J. Gastroenterol.* 2011, 106, 1911–1921
49. Wong, S.H.; Yu, J. Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019, 16, 690–704.

50. Debelius, J.W.; Engstrand, L.; Matussek, A.; Brusselaers, N.; Morton, J.T.; Stenmarker, M.; Olsen, R.S. The Local Tumor Microbiome Is Associated with Survival in Late-Stage Colorectal Cancer Patients. *Microbiol. Spectr.* 2023, 11, e05066-22
51. Yang, Y.; Du, L.; Shi, D.; Kong, C.; Liu, J.; Liu, G.; Li, X.; Ma, Y. Dysbiosis of human gut microbiome in young-onset colorectal cancer. *Nat. Commun.* 2021, 12, 6757
52. Ohishi, T.; Kaneko, M.K.; Yoshida, Y.; Takashima, A.; Kato, Y.; Kawada, M. Current Targeted therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 1702

3. Bölüm

Meme Kanserinin Moleküler Temeli

Şeyda AKIN¹

1. Giriş

Meme kanseri, meme bezlerinde gelişen kötü huylu tümörler olup dünya genelinde en sık teşhis edilen kanser tipidir [1]. Globocan 2022 verilerine göre, 2022 yılında dünya genelinde yaklaşık 670.000 ölüme neden olması ile birlikte 185 ülkenin 157'sinde kadınlarda en sık teşhis edilen kanser türü olarak rapor edilmiştir [2]. Ayrıca, dünya genelinde en yüksek meme kanseri insidansının Güney Amerika'da, en yüksek mortalite oranının ise Afrika bölgesinde olduğu belirlenmiştir. Türkiye'de ise meme kanseri, akciğer kanserinin ardından en sık görülen kanser türü olarak raporlanmıştır [3].

Meme kanseri patogeneğine katkıda bulunan birçok risk faktörü bulunur. Bu faktörler, değiştirilebilir ve değiştirilemeyen olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Değiştirilebilir risk faktörleri, gebelikle ilişkili faktörler, hormonal tedaviler, yaşam tarzı (örneğin obezite, fiziksel hareketsizlik, alkol tüketimi, düşük lifli diyet ve sigara kullanımı) ve iyonize radyasyona maruziyet gibi durumları kapsamaktadır. Özellikle, erken menarş, geç menopoza ve menopozal durumlarda hormon tedavisi alımı, östrojene uzun süreli maruziyetten dolayı meme kanseri riskini önemli ölçüde arttırmaktadır. Değiştirilemeyen risk faktörleri ise, özellikle önemli biyolojik süreçlerde rol alan BRCA1/2, PTEN ve p53 gibi genlerde meydana gelen mutasyonları kapsar [4].

Meme kanseri oldukça heterojen bir tümör tipi olmasından dolayı tanı ve tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Özellikle, birçok moleküler alt tipi

¹ (PhD), Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Sivas
syda.akn58@gmail.com

bulunması ve bu alt tiplerin bir hastada eş zamanlı olarak görülmesi tedaviyi negatif yönde etkilemektedir [5]. Ayrıca hem genetik mutasyonlar hem de epigenetik düzenlenmelerdeki kusurlardan dolayı sinyal yollarında meydana gelen onkojenik aktivasyonlar hücrel hemostazın bozulmasına neden olarak tedaviyi daha karmaşık bir hale getirmektedir.

Bu kitap bölümünün amacı, tümör oluşumunda rol oynayan belirli genetik, epigenetik ve hücrel mekanizmaları açıklamak ve bu mekanizmaların kanserin heterojen yapısı üzerindeki etkilerine dikkat çekmektedir.

1.2. Meme Kanserinin Genetik Etiyolojisi

Tüm kanserler, kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olan patolojik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır. Meme kanserinde patolojik mutasyonlar, genellikle hücre büyümesi, düzenlenmesi ve ölümünde rol oynayan genlerde ortaya çıkar. Bu mutasyonların büyük çoğunluğu sporadik olup, daha küçük bir kısmı kalıtsal özellik taşımaktadır. Sporadik mutasyonlar vücuttaki somatik hücrelerde meydana gelir ve genellikle kanserin gelişebilmesi için her iki alelde de mutasyonun bulunması gerekir. Kalıtsal kanserlerde ise, ebeveyninden mutasyon taşıyan bir germ hattı hücresi alan bireyler, doğuştan heterozigot mutasyon taşıyıcısıdır. Böylece, kanser gelişimi için ikinci bir mutasyonun (yabanıl alelde) yaşam süresi içinde ortaya çıkması yeterlidir. Bu nedenle, kalıtsal meme kanserleri genellikle sporadik vakalardan daha erken yaşta görülür [6].

Kalıtsal olarak aktarılan meme kanseri vakaları kalıtsal meme kanseri ve ailevi meme kanseri olarak iki ana kategoride sınıflandırılabilir [6].

- Kalıtsal meme kanseri, meme kanseri ile ilişkili bir germ hattı mutasyonunun ebeveynler tarafından sonraki nesillere doğrudan geçişi sonucu ortaya çıkar. Bu tür kanserler, tüm meme kanseri vakalarının yaklaşık %10–15’ini oluşturur [7,8].
- Ailevi (familial) meme kanseri ise tüm vakaların yaklaşık %15–20’sini kapsar. Kalıtsal meme kanserinden farklı olarak, Ailevi meme kanserinde belirli bir patojenik mutasyon tanımlanmamıştır. Bu nedenle ailevi meme kanseri

vakalarındaki artmış riskin, ortak genetik yatkınlıklar ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklandığı düşünülmektedir [6].

1.2.1. Kalıtsal Faktörler (Germline Mutasyonlar)

Kalıtsal meme kanserine neden olan ve etiyolojik olarak değiştirilemeyen risk faktörlüleri grubuna giren patolojik mutasyonlar, genellikle hücre büyümesini düzenleyen tümör baskılayıcı genlerde görülmektedir. Bu genler, genel olarak, hücre bölünmesinin kontrolü, DNA hasarının onarımı ve apoptoz gibi önemli biyolojik süreçlerde görev alır. DNA onarım genlerinden çift zincirli DNA kırıklarının onaran Homolog rekombinasyon onarım (HHR) genleri (örnekler: BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2) kalıtsal meme kanserlerinin çoğundan sorumludur. Risk düzeyinin ise mutasyonun bulunduğu gene göre değişiklik gösterdiği bildirilmiştir [6].

Meme kanseriyle ilişkili en iyi tanımlanmış genetik değişiklikler, BRCA1 ve BRCA2 genlerinde meydana gelen mutasyonlardır. Bu genler, DNA çift zincir kırıklarının homolog rekombinasyon yoluyla onarımından sorumlu proteinleri kodlar. BRCA1/BRCA2 mutasyonları, tüm meme kanseri olgularının yalnızca %5–10'unu oluşturmaktadır. Yüksek penetransa sahip olmalarından dolayı, BRCA1/BRCA2 mutasyonu taşıyıcılarının meme kanserine yakalanma riskinin 10 kat daha yüksek olduğu, 70 yaşına kadar bu riski %60'ın üzerine çıktığı ve yaşam boyu riskin %41–90 arasında değiştiği bildirilmektedir [6,8]. Ayrıca, BRCA1 mutasyonları, özellikle üçlü negatif meme kanseri (TNBC) ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. BRCA1/BRCA2 mutasyonlarına ek olarak, ATM, BRIP1, CHEK2 ve PALB2 genlerinde bulunan mutasyonlar da orta düzeyde meme kanseri yatkınlığı oluşturmaktadır [9].

Yüksek penetransa sahip diğer tümör baskılayıcı genler arasında TP53 ve PTEN yer almakta olup bu genlerdeki mutasyonlar sırasıyla Li-Fraumeni (LFS) ve Cowden (CS) sendromlarına neden olmaktadır. TP53 geni tarafından kodlanan p53 proteinini, DNA hasarı, hipoksi, oksidatif stres gibi hücrel strese yanıt olarak hücre döngüsünün durdurulmasında veya apoptozda rol oynayan genlerin ifadesinin düzenlenmesinde görev alan bir transkripsiyon faktörüdür. PTEN ise, PI3K/AKT

yolunun negatif düzenleyicisidir. PTEN kaybı ile PI3K/AKT yolunun baskılanamaması, proliferasyonu ve metastazı teşvik ederek kanser ilerlemesine katkı sağlamaktadır [10].

1.2.2. Somatik Mutasyonlar

Meme karsinogenezi, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu gelişen karmaşık ve çok basamaklı bir biyolojik süreçtir. Bu süreç, hiperplazi, pre-malign transformasyon, karsinoma in situ ve nihayetinde invaziv karsinom basamaklarını içermektedir. Bu basamakların her birinde, normal epitel hücreler genetik ve epigenetik değişiklikler biriktirir. Germ hattı mutasyonlarının, çevresel faktörlerin (iyonize radyasyon, östrojenik bileşikler, reaktif oksijen türleri) etkisiyle ortaya çıkan ikinci somatik mutasyonlarla birleşmesi, Knudson hipotezi [11] olarak da bilinen “iki vuruş modeli (two-hit model)” kapsamında genomik instabiliteye, DNA onarım yetersizliğine ve klonal hücre çoğalmasına yol açmaktadır [12].

Somatik mutasyonlar, meme kanserinin sporadik formlarının moleküler temeli olarak kabul edilir. Meme kanserinde sık mutasyona uğrayan genler arasında PIK3CA, TP53, GATA3, MAP3K1, CDH1, PTEN, AKT1, BRAF ve KRAS yer almaktadır [13,14]. Bu genlerdeki patojenik değişiklikler, hücre döngüsünün bozulmasına, DNA tamir kusurlarına, sinyal iletim yollarının aşırı aktivasyonuna ve epitelial-mezenkimal geçiş süreçlerinin hızlanmasına neden olur. Özellikle PIK3CA mutasyonları PI3K/AKT/mTOR yolunun, KRAS ve BRAF mutasyonları ise MAPK yolunun anormal aktivasyonuna yol açarak hücre proliferasyonunu artırır ve apoptoz direncine katkıda bulunur. Benzer şekilde, TP53 genindeki mutasyonlar p53 proteininde tümör baskılayıcı fonksiyonun kaybına, CDH1 genindeki mutasyonlar ise hücre adezyonunun bozulmasına ve invazyon potansiyelinin artmasına neden olmaktadır [14].

Bu birikimli genetik olaylar, zamanla moleküler heterojeniteyi derinleştirerek tümör içinde farklı klonların seçilmesine ve tedaviye yanıt farklılıklarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu nedenle, somatik mutasyonların detaylı karakterizasyonu, kişiselleştirilmiş onkolojik yaklaşımların geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir.

Günümüzde PIK3CA mutasyonları için PI3K inhibitörleri, BRCA-mutant tümörler için PARP inhibitörleri, CDK4/6 için CDK4/6 inhibitörleri (ör. Palbociclib) ve HER2 amplifikasyonu taşıyan tümörler için anti-HER2 ajanlar (ör. trastuzumab) gibi tedaviler, bu moleküler temelin klinik yansımalarını temsil etmektedir [15].

1.3. Meme Kanserinin Moleküler Sınıflandırması

Meme kanseri, histolojik, klinik ve moleküler düzeyde farklı alt tiplere ayrılabilen, yüksek derecede heterojenite gösteren bir malignitedir. PAM50 gen imzası analizine göre meme kanseri Luminal A, Luminal B, HER2 zenginleştirilmiş, bazal-benzeri ve normal-benzeri/claudin-düşük olmak üzere beş ana moleküler intrinsik alt tipe ayrılmıştır. Bu sınıflandırma, tümörlerin hormon reseptör durumu, HER2 ekspresyonu ve genetik profiline dayalı olarak gerçekleştirilmiştir [1,13].

Luminal tümörler, östrojen (ER) ve/veya progesteron (PR) reseptörlerinin pozitif olduğu, genellikle daha iyi prognoza sahip kanserlerdir. Bu tümör grubu Luminal A ve Luminal B olmak üzere iki alt tipe ayrılır. Luminal A tümörler düşük proliferasyon oranı, düşük Ki-67 ekspresyonu ve yüksek hormon reseptör düzeyleriyle karakterize edilir. Luminal B tümörler ise daha yüksek proliferatif gen ekspresyonuna (artmış AURKA ve Ki-67 ifadesi) sahip olup, sıklıkla HER2 pozitifliği ve daha yüksek p53 mutasyon oranı ile ilişkilidir. Bu özellikleri nedeniyle Luminal B alt tipi, Luminal A'ya kıyasla daha agresif bir klinik profile sahiptir [16,17].

HER2 pozitif tümörler, HER2/neu geninde amplifikasyon veya aşırı protein ekspresyonu ile karakterize olup sıklıkla ER ve PR bakımından negatiftir [17]. Bu tümörlerde, HER2 aktivasyonu ile RAS/MAPK ve PI3K/AKT sinyal yollarının uyarılması sonucu, hücre proliferasyonunun, sağkalımın ve metastatik potansiyelin artmasına neden olur. Bu mekanizmalar, HER2-pozitif tümörlerin luminal alt tiplere kıyasla daha agresif bir fenotip göstermesine yol açmaktadır [13, 18].

Bazal-benzeri, claudin-düşük ve normal-benzeri alt tipler, hormon reseptörlerinden (ER, PR) ve HER2'den yoksun olmaları nedeniyle üçlü negatif meme kanseri olarak adlandırılır. Bu alt tipler, keratin 5/17, integrin $\beta 4$, laminin, MYC, CDK6 ve CCNE1 gibi proliferasyonla ilişkili genlerin yüksek ekspresyonu

ile karakterizedir. Ayrıca, bu alt tiplerde, BRCA1/2, PTEN, MDM2 ve TP53 genlerinde meydana gelen mutasyonların oranı da oldukça yüksektir. Bu tümörler, yüksek histolojik dereceye, yüksek proliferasyon indeksine, lokal ve uzak metastaz eğilimine sahip olduğundan en agresif meme kanseri alt tipleri olarak gösterilir [17,18].

Üçlü negatif meme kanseri, moleküler çeşitliliği en fazla olan alt tiplerden biridir. Lehmann ve arkadaşları (2011) [19], 587 TNBC örneğinin gen ekspresyon analizine dayanarak TNBC'yi Bazal-benzeri 1 (BL1), Bazal-benzeri 2 (BL2), Mezenkimal (M), Mezenkimal kök-benzeri (MSL), İmmünomodülatör (IM) ve Luminal androjen reseptörü (LAR) olmak üzere altı moleküler alt tipe ayırmıştır. Daha ileri araştırmalar sonucunda, IM ve MSL alt tiplerinin sırasıyla tümörle infiltrasyonlu lenfositlerden ve stromal hücrelerden kaynaklandığı belirlenmiştir. Böylece, sınıflandırma, IM ve MSL alt tiplerinin Mezenkimal alt tipe dahil edilmesiyle BL1, BL2, M ve LAR olarak dört alt tipe indirilmiştir [20].

Meme kanserinde yapılan detaylı çalışmalar, moleküler alt tiplerin ergenlik döneminde hormonal değişimlerle aktive olan luminal progenitör hücrelerden köken alabileceğini göstermiştir. Normal meme epitel hiyerarşisi sırasıyla, multipotent kök hücre, bazal progenitör, luminal progenitör, luminal epitel hücre veya myoepitelyal hücre şeklinde ilerlemektedir. Kanser alt tipleri, hücresel kökenleriyle olan benzerliklerine göre değerlendirildiğinde; Claudin-düşük alt tipin farklılaşmamış MaSC'lerle, bazal benzeri alt tipin ER⁻ luminal öncü hücrelerle ve Luminal A alt tipin ise ER⁺ luminal soy hücreleriyle benzer özellikler taşıdığı belirlenmiştir. HER2⁺ ve Luminal B alt tiplerinin ise luminal progenitörlerin olgunlaşma sürecine ait farklı evrelerdeki hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir [1,21].

1.4. Meme Kanseri Onkojenik Sinyal Yolları

Meme kanserinin moleküler temeli başlıca hormon sinyali, büyüme faktörleri, hücre döngüsü kontrolü, DNA onarımı ve apoptoz gibi temel hücresel süreçleri düzenleyen yollarda meydana gelen sürücü mutasyonlar ile ilişkilidir. Bu mutasyonlar, PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK ve Wnt/ β -katenin gibi paralel sinyal yollarının aşırı aktive olmasına yol açarak kanserde agresif bir fenotipe neden olur

[22]. Bu bölümde, PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK ve Wnt/ β -katenin sinyal yollarının meme kanserindeki rolleri üzerine odaklanılmıştır.

1.4.1. PI3K/AKT/mTOR (PAM) Sinyal Yolu

PI3K/AKT/mTOR (PAM) sinyal yolu, meme kanseri dahil birçok kanser türünde proliferasyonun artışı, apoptozdan kaçış, anjiyogenez, glikolizin desteklenmesi (Warburg etkisi), epitelial-mezenkimal geçiş (EMT), metastaz ve ilaç direnci gibi temel biyolojik süreçleri düzenleyerek malign fenotipin ilerlemesine katkı sağlar. PAM yolunun hiperaktivasyonu, sıklıkla RTK, RAS, PI3K ve AKT onkojenik mutasyonları veya PTEN (tümör baskılayıcı fosfataz ve tensin homologue) tümör baskılayıcısının kaybı sonucu ortaya çıkmaktadır [23].

PAM Sinyal yolağı, bir ligand tarafından aktive edilen tirozin kinaz veya G-proteinine bağlı reseptörlerin, PI3K'yi (fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfat kinaz) aktive etmesiyle başlar. PI3K ile aktive edilen fosfoinositid-bağımlı kinazlar (PDK) 1/2, AKT serin/treonin kinazlarını fosforilasyon yoluyla aktive eder. AKT ise, rapamisin memeli hedefi (mTOR) dahil olmak üzere birçok hedefi fosforile ederek proliferasyon ve sağkalımı destekler [23,24]. PAM yolunun negatif düzenlenmesi, PIP3'ü inaktif PIP2'ye dönüştüren bir fosfataz olan PTEN tarafından gerçekleştirilir. Meme kanserinde sıkça bahsedilen PAM yolu aktivasyonu, PIK3CA'daki E542/E545 ve H1047, AKT1'deki E17K ve PTEN'deki homdel veya hemdel gibi mutasyonlardan kaynaklanmaktadır [25].

PAM yolunun aşırı aktive olması, hedefleri arasında yer alan BAD, FOXO, MDM2, GSK3, p21/p27 ve TSC2 gibi proteinlerin aktive edilmesine ya da baskılanmasına neden olarak, kanser hücrelerinde, hücre döngüsünün ilerlemesi, hücre sağkalımı ve hücre metabolizması gibi süreçleri düzenler. Bu sinyal yolunun düzensizliği, genellikle AKT'nin FOXO, BAD, BAX ve BAK gibi pro-apoptotik proteinleri daha güçlü biçimde baskılamasına ve/veya XIAP gibi anti-apoptotik proteinleri aktive etmesine yol açar. Ayrıca, bu durum, AKT'nin mTORC1, IKK α ve MDM2 üzerindeki aktive edici etkilerini artırırken, p21, p27 ve GSK3 β gibi hücre döngüsü düzenleyicilerinin baskılanmasına neden olur [23]. Ayrıca, PAM yolu, HIF-

1 α ve hedeflerinin (örneğin VEGF ve eNOS) ifadesini artırarak hipoksik koşullarda kanser hücrelerinin büyümesine katkı sağlar. Warburg etkisinde ise, AKT ve mTORC2 aktivasyonu, HKII, PFK-1, GLUT1 ve LDHA gibi glikolizle ilişkili enzimlerin ifadesini artırarak kanser hücrelerinde oksijen bağımsız enerji üretimini desteklediği bildirilmiştir [23,25,26].

1.4.2. RAS/MAPK Sinyal Yolu

Mitogenle Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) sinyal yolu, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, metastaz ve hücrel stres yanıtı gibi çok sayıda biyolojik süreci düzenleyen ve PAM yolu ile paralel ilerleyen temel bir hücrel iletim ağıdır. MAPK yolunun meme kanserindeki rolü, hem tümör gelişimini destekleyen onkojenik özellikler hem de tümör baskılayıcı işlevler göstermesi nedeniyle oldukça karmaşıktır [27].

MAPK yolunun kanser biyolojisindeki önemini gösteren en erken bulgu, bu yolun ana bileşenlerinden biri olan HRAS'ın insan kanserlerinde keşfedilen ilk onkogen olmasıdır [28]. Ras ailesi, dışsal uyarılar aracılığıyla aktive edilen dört küçük GTPazdan (H-Ras, K-Ras, N-Ras, M-Ras) oluşur. Ras aktivasyonu ile sinyal, sırasıyla MAP3K (ör. C-Raf, MEKK'ler, ASK, TAK1), MAP2K (ör. MKK1/2, MKK3/6, MKK4/7, MEK), MAPK (ör. ERK1/2, JNK1-3, p38 α - δ) basamaklarından geçerek çekirdeğe taşınır. Bu süreçte ELK-1, ETS-1, MYC ve FOS gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive edilmesi sonucu, hücre çoğalması ve sağkalımı ile ilişkili genlerin ekspresyonu artar [27].

MAPK sinyal yolunun farklı bileşenleri (ERK, JNK ve p38 aileleri), meme kanserinde hem baskılayıcı hem de sürücü roller üstlenebilir. Onkojenik bir sinyal yolu olan MAPK/ERK1/2, proliferasyon, sağkalım ve anjiyogenez süreçlerinin düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptir. Bu yol özellikle HER2 pozitif ve TNBC'de sıkça aktive edilmektedir [27,29]. Özellikle, HER2 pozitif vakalarda, β 2-mikroglobulin (β 2M)-HFE kompleksi tarafından aktive edilen ERK'nin, hücre sağkalımını ve apoptoz direncini artırdığı bildirilmiştir [30]. TNBC'de ise Rac1-ERK aktivasyonunun, hipoksi koşullarında AP-1 ve HIF1 α transkripsiyon

faktörlerini aktive ederek anjiyogenezi ve invazyonu güçlendirdiğine dikkat çekilmiştir [31].

MAPK/p38 yolu ise, inflamasyon, oksidatif stres, anjiyogenez ve hücre döngüsü regülasyonu gibi süreçlerde görev alır. Özellikle, TNBC’de, p38 ve PI3K/Akt aktivasyonu, vaskülojenez benzeri yapıların oluşumuna ve VEGFR-1 ile AP-1 aktivitesinin artışına neden olarak anjiyogenezi ve tümör büyümesini destekler. Buna karşın, belirli bağlamlarda Bax artışı ve kaspaz aktivasyonu üzerinden mitokondriyal apoptoz yolunu tetikleyerek tümör baskılayıcı olabileceği bildirilmiştir [27].

Benzer şekilde, MAPK/JNK sinyal yolu da meme kanserinde çift yönlü bir etkiye sahiptir. Kısa süreli JNK aktivasyonu, mitokondriyal sitokrom c salımı ve kaspaz aktivasyonu aracılığıyla apoptoza neden olmaktadır. Buna karşın, kronik JNK aktivasyonu, özellikle TNBC’de otofaji, lizozom biyogenezi ve metabolik stres altında hücre sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [27,32,33]. Sonuç olarak, JNK ve p38 yollarının tümör gelişiminin farklı evrelerindeki çift yönlü etkisi MAPK sinyal yolunun karmaşık doğasını yansıtmaktadır.

1.4.3. Wnt/ β -katenin Sinyal Yolu

Wnt/ β -katenin sinyal yolu, embriyonik gelişimden hücre kaderinin belirlenmesine kadar birçok biyolojik süreci düzenleyen, β -katenin bağımlı (kanonik) ve bağımsız (nonkanonik) alt yollara sahip karmaşık bir hücresel ağıdır. Meme kanserinde Wnt/ β -katenin yolunda meydana gelen anomaliler, proliferasyonun, invazyonun, metastazın, kök hücre benzeri fenotipin ve tedavi direncinin önemli belirteçleridir [34, 35].

En bilinen yol olarak kanonik Wnt/ β -katenin yolu, Wnt1, Wnt3a, Wnt10b gibi ligandların Frizzled (Fzd) ve LRP5/6 reseptörlerine bağlanmasıyla aktive edilir. Bu bağlanma, Axin, APC, GSK-3 β ve CK1 α ’dan oluşan “yıkım kompleksinin” bozulmasına neden olarak β -katenin’in fosforilasyonunu ve proteazomal degradasyonunu engeller. Sonuçta sitoplazmada biriken β -katenin, çekirdeğe taşınarak TCF/LEF transkripsiyon faktörleriyle kompleks oluşturur. Bu kompleks ile, MYC, CCND1, MMP7, CD44 ve AXIN2 gibi hedef genlerin transkripsiyonu

uyarılır. Bu genler, hücre proliferasyonu, göçü ve kök hücre fenotipinin sürdürülmesinde kritik öneme sahiptir [35].

Meme kanserinde CTNNB1 (β -katenin) veya APC gen mutasyonları nadir olmakla birlikte, epigenetik düzeyde Wnt ligandlarının aktivasyonu ve Wnt inhibitörlerinin (ör. WIF-1, Dkk-1, sFRP1/2/5) susturulması, kanonik Wnt/ β -Katenin yolunun kronik aktivasyonuna neden olur. Bu aktivasyon, özellikle TNBC ve bazal-benzeri alt tiplerde nükleer β -katenin birikimiyle ilişkilendirilmektedir [34]. Özellikle, kanonik Wnt/ β -katenin yolundaki yıkım kompleks bileşenlerinin (ör. APC, Axin, GSK-3 β) mutasyon, delesyon veya hipermetilasyon sonucu ifadesinin azalması ve EMT-TF (Snail, Slug, Twist1, ZEB1, ZEB2) ifade artışı sonucu E-kaderin ifadesinin baskılanması, β -katenin stabilitesini artırarak çekirdeğe translokasyonunu kolaylaştırır. Bu durum, EMT-TF'lerin pozitif geri besleme mekanizmasıyla sürekli artan ifadesine ve E-kaderin'in daha güçlü biçimde baskılanmasına neden olarak hücre adezyonunu zayıflatır. Bu moleküler olaylar, meme kanseri hücrelerinin mezenkimal fenotip, artmış migrasyon ve kemorezistans kazanmasına neden olan temel mekanizmalardan biridir [34,36].

1.5. Meme Kanseri ile İlişkilendirilen Kodlamayan RNA'lar

DNA sadece protein üreten genlerin kodlandığı bir yapı değildir. Yapılan çalışmalara göre, genomun yalnızca %3'ünün protein kodladığı, geri kalan büyük kısmın ise kodlanmayan RNA'ları (ncRNA) kodladığı düşünülmektedir. ncRNA'lar, gen ifadesini transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel düzeyde düzenleyerek meme kanseri gelişimine katkı sağlar. Transkript boyutu açısından ncRNA'lar küçük ncRNA'lar (200 nükleotid) ve uzun ncRNA'lar (> 200 nükleotid) olarak ikiye ayrılmaktadır [37]. Bu başlık altında meme kanserinde sıkça çalışılmış küçük ncRNA sınıfına giren miRNA'lar ile lncRNA'lara odaklanılmıştır.

1.5.1. MikroRNA'lar

MikroRNA (miRNA)'lar, genellikle hedef mRNA'ların 3'-UTR bölgelerine bağlanarak translasyonu baskılayan epigenetik faktörlerdir. Meme kanserinde çeşitli

miRNA'ların tümör baskılayıcı veya onkojenik roller üstlendiği bilinmektedir. Meme kanserinde, miR-21, miR-221/222 ve miR-155 onkojenik rolleri ile dikkat çekerken, miR-34a, miR-15a/16-1 ve miR-200 ailesi tümör baskılayıcı işlevleriyle öne çıkmaktadır [37].

İlk tanımlanan onkomiR'lerden biri olan miR-21, glioma, meme kanseri ve kolorektal kanser dahil birçok tümör türünde ifade artışı göstermektedir. Hedef genleri arasında PTEN, PDCD4, RECK ve STAT3 yer alır [38]. Bir diğer önemli onkomiR olan miR-155, meme, prostat, karaciğer, akciğer ve pankreas kanserleri dahil olmak üzere birçok tümörde artmış ifade seviyeleri göstermektedir. MiR-155'in, metastazla ilişkili genleri doğrudan veya dolaylı olarak hedefleyerek hücre göçü, invazyon ve epitelyal-mezenkimal geçiş süreçlerini uyardığı rapor edilmiştir. Meme kanserinde bilinen miR-155 hedefleri arasında SOCS1, RhoA, ZNF652, TCF4, MAPK7, CD24 ve DUSP7 bulunmaktadır. Bu iki miRNA, özellikle TNBC ve HER2 pozitif alt tiplerde AKT ve JAK-STAT sinyalinin aktivasyonunda rol almaktadır [37,39].

1.5.2. Uzun Non-Kodlamayan RNA'lar (lncRNA)

lncRNA'lar, en az 20.000 farklı geni içeren, protein kodlamayan ancak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kilit rol oynayan uzun RNA molekülleridir. >200 nükleotid uzunluğundaki bu RNA'lar, kromatin yeniden düzenlenmesi, transkripsiyonel kontrol ve miRNA baskılaması yoluyla gen ekspresyonunu düzenler [40]. LncRNA'lar, protein kodlayan genleri, enhancer bölgeleriyle örtüşerek veya cis etkili düzenleme mekanizmalarıyla kontrol eder. Meme kanserinde en çok çalışılan lncRNA'lar, HOTAIR (HOX transkript antisens RNA), NEAT1 (Nükleer Zengin Bol Transkript 1) ve MALAT1 (Metastazla İlişkili Akciğer Adenokarsinomu Transkripti 1)'dir [41]. MALAT1, NEAT1 ve HOTAIR, kanser progresyonunda onkojenik işlevler üstlenerek hücre proliferasyonunu artıran, apoptozu baskılayan ve metastazı destekleyen başlıca lncRNA'lardır.

MALAT1, kanser progresyonunda merkezi role sahip bir lncRNA'dır. Meme kanserinin ileri evrelerinde görülen yüksek MALAT1 ifadesi, kötü prognoz ve

yüksek metastaz potansiyeli ile ilişkilendirilmektedir [42]. Nitekim, MALAT1, miR-101-3p, miR-26a/26b, miR-145 ve miR-570-3p gibi miRNA'ları hedefleyerek PI3K/AKT, mTOR/PKM2 ve Wnt/ β -katenin gibi onkojenik yolları aktive etmektedir. NEAT1 lncRNA ise, miR-146b-5p, miR-148a-3p, miR-23a-3p ve miR-218-5p gibi miRNA'ları süngerleyerek Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT ve CCND1 yollarını aktive eder. Benzer şekilde, HOTAIR da miR-130a-3p, miR-129-5p, miR-601 ve miR-449b-5p gibi çeşitli miRNA'ları süngerleyerek AKT/mTOR, Wnt/ β -katenin, ZEB1 ve GRP78/Ang2 gibi onkojenik yolları aktive etmektedir [41]. Sonuç olarak, bu üç lncRNA hücre proliferasyonu, ilaç direnci ve metastaz süreçlerini güçlendirmektedir.

1.6. Meme Kanserinde Tedavi Stratejileri

Meme kanseri tedavi stratejileri, hastalığın moleküler alt tiplerine göre değişkenlik göstermesiyle birlikte, günümüzde lokal (cerrahi, radyoterapi, ablasyon) ve sistemik (kemoterapi, endokrin, hedefe yönelik, immüno- ve yeni nesil moleküler tedaviler) olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılır. Cerrahi alanda genel olarak, meme koruyucu cerrahi (BCS) ve sentinel lenf nodu biyopsisi (SLNB) gibi daha az invaziv yöntemler kullanılmaktadır. Sistemik tedavi kapsamında ise, ER/PR pozitif tümörlerde endokrin tedavi, HER2-pozitif hastalarda ise HER2 hedefli ajanlar (trastuzumab, pertuzumab, T-DXd) sağkalımı belirgin biçimde artırmaktadır. Üçlü negatif meme kanserinde ise immünoterapiler (anti-PD-1/PD-L1) ve antikor-ilâç konjugatları (ADC'ler) gibi farklı stratejiler bulunmaktadır. Ayrıca, endokrin tedaviye dirençli olgularda, AKT/mTOR inhibitörleri (örneğin capivasertib) ve CDK4/6 inhibitörleri geliştirilmektedir [43].

2. Sonuç

Meme kanseri, genetik mutasyonlar, epigenetik değişiklikler ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık ve heterojen bir hastalıktır. Genel literatür, patojenik mutasyonların (özellikle BRCA1/2, TP53, PTEN), PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK ve Wnt/ β -katenin gibi temel sinyal yollarının

bozulmasına yol açarak hücre proliferasyonunu, apoptoz direncini ve metastatik kapasiteyi artırdığını göstermektedir. Ayrıca, miR-21, miR-155, HOTAIR, MALAT1 ve NEAT1 gibi non-kodlayan RNA'ların düzensiz ekspresyonunun tümör büyümesi, ilaç direnci ve kötü prognosisla ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bilgiler, meme kanseri tanı ve tedavisinin sağkalım üzerine etkilerini arttırmak için moleküler süreçlerin tam anlamıyla aydınlatılması gerekliliğini göstermektedir. Öyle ki, günümüze kadar moleküler alt tiplerin detaylı karakterizasyonu hedefe yönelik tedavilerin (HER2 inhibitörleri, CDK4/6 ve PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri) geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Gelecekte, ncRNA'lar ve sinyal yolları arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması, tedaviye yanıtın öngörülmesinde ve prognosisun iyileştirilmesinde kilit rol oynayacaktır.

3. KAYNAKÇA

- [1] Nolan, E., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2023). Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell*, 186(8), 1708–1728. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.01.040>
- [2] World Health Organization. (2022a). Breast cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer> (accessed 10 January 2024)
- [3] World Health Organization (WHO). (2022b.) Cancer Today. Globocan 2022 (version 1.1). Retrieved from <https://gco.iarc.who.int/today>
- [4] Smolarz, B., Nowak, A. Z., & Romanowicz, H. (2022). Breast Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). *Cancers*, 14(10), 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>
- [5] Mohd Abas, M. D., Mohd Asri, M. F., Yusafawi, N. A. S., Rosman, N. A. Z., Baharudin, N. A. Z., Taher, M., Susanti, D., & Khotib, J. (2024). Advancements of gene therapy in cancer treatment: A comprehensive review. *Pathology, research and practice*, 261, 155509. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155509>
- [6] Huber-Keener K. J. (2022). Cancer genetics and breast cancer. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 82, 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.01.007>
- [7] Tung, N., Battelli, C., Allen, B., Kaldete, R., et al. (2015). Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel. *Cancer*, 121(1), 25–33. <https://doi.org/10.1002/cncr.29010>
- [8] Venkitaraman A. R. (2019). How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA repair*, 81, 102668. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102668>
- [9] Chamseddine, R. S., Wang, C., Yin, K., Wang, J., Singh, P., Zhou, J., Robson, M. E., Braun, D., & Hughes, K. S. (2022). Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: a systematic review. *Breast cancer research and treatment*, 191(1), 31–38. <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06413-2>

- [10] Csolle, M. P., Ooms, L. M., Papa, A., & Mitchell, C. A. (2020). PTEN and Other PtdIns(3,4,5)P3 Lipid Phosphatases in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9189. <https://doi.org/10.3390/ijms21239189>
- [11] Knudson A. G., Jr (1971). Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), 820–823. <https://doi.org/10.1073/pnas.68.4.820>
- [12] Xiong, X., Zheng, L. W., Ding, Y., Chen, Y. F., Cai, Y. W., Wang, L. P., Huang, L., Liu, C. C., Shao, Z. M., & Yu, K. D. (2025). Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal transduction and targeted therapy*, 10(1), 49. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>
- [13] Harbeck, N., Penault-Llorca, F., Cortes, J., Gnant, M., Houssami, N., Poortmans, P., Ruddy, K., Tsang, J., & Cardoso, F. (2019). Breast cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 66. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>
- [14] Shreastha G., Rashmi M., Akash V., et al. (2025). Understanding drug resistance in breast cancer: Mechanisms and emerging therapeutic strategies, *Medicine in Drug Discovery*, 26, 2025, 100210, ISSN 2590-0986, <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2025.100210>.
- [15] Maqsood, Q., Khan, M. U., Fatima, T., Khalid, S., & Malik, Z. I. (2025). Recent Insights Into Breast Cancer: Molecular Pathways, Epigenetic Regulation, and Emerging Targeted Therapies. *Breast cancer: basic and clinical research*, 19, 11782234251355663. <https://doi.org/10.1177/11782234251355663>
- [16] Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers*, 13(17), 4287. <https://doi.org/10.3390/cancers13174287>
- [17] Breast Cancer Treatment (PDQ®). (2023). PDQ Adult Treatment Editorial Board. Published online: April 5, 2023.
- [18] Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G., & Pakdel, F. (2023). A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6834. <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>

- [19] Lehmann, B. D., Bauer, J. A., Chen, X., Sanders, M. E., Chakravarthy, A. B., Shyr, Y., & Pietenpol, J. A. (2011). Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *The Journal of clinical investigation*, 121(7), 2750–2767. <https://doi.org/10.1172/JCI45014>
- [20] Lehmann, B. D., Jovanović, B., Chen, X., Estrada, M. V., Johnson, K. N., Shyr, Y., Moses, H. L., Sanders, M. E., & Pietenpol, J. A. (2016). Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PloS one*, 11(6), e0157368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>
- [21] Fu, N. Y., Nolan, E., Lindeman, G. J., & Visvader, J. E. (2020). Stem Cells and the Differentiation Hierarchy in Mammary Gland Development. *Physiological reviews*, 100(2), 489–523. <https://doi.org/10.1152/physrev.00040.2018>
- [22] Ross, D. S., & Pareja, F. (2021). Molecular Pathology of Breast Tumors: Diagnostic and Actionable Genetic Alterations. *Surgical pathology clinics*, 14(3), 455–471. <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.05.009>
- [23] Glaviano, A., Foo, A. S. C., Lam, H. Y., Yap, K. C. H., et al. (2023). PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Molecular cancer*, 22(1), 138. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01827-6>
- [24] Karim, A. M., Eun Kwon, J., Ali, T., Jang, J., Ullah, I., et al. (2023). Triple-negative breast cancer: epidemiology, molecular mechanisms, and modern vaccine-based treatment strategies. *Biochemical pharmacology*, 212, 115545. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115545>
- [25] Peng, Y., Wang, Y., Zhou, C., Mei, W., & Zeng, C. (2022). PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway?. *Frontiers in oncology*, 12, 819128. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.819128>
- [26] Panda, V. K., Mishra, B., Mahapatra, S., Swain, B., Malhotra, D., Saha, S., Khanra, S., Mishra, P., Majhi, S., Kumari, K., Nath, A. N., Saha, S., Jena, S., & Kundu, G. C. (2025). Molecular Insights on Signaling Cascades in Breast Cancer:

- [27] Ding, B., Wang, X., Zhang, Z., Wang, Y., Bo, W., Zhang, M., Tian, Z., Wang, Y., Xue, X., & Zhang, M. (2025). Interactions between LncRNAs and MAPK signaling pathways in the pathogenesis of breast cancer. *Cancer cell international*, 25(1), 339. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03943-3>
- [28] Shapiro P. (2002). Ras-MAP kinase signaling pathways and control of cell proliferation: relevance to cancer therapy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 39(4-5), 285–330. <https://doi.org/10.1080/10408360290795538>
- [29] Song, Y., Bi, Z., Liu, Y., Qin, F., Wei, Y., & Wei, X. (2022). Targeting RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway in human cancer: Current status in clinical trials. *Genes & diseases*, 10(1), 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.05.006>.
- [30] Li, K., Chai, D., Ren, S., Lian, X., Shi, X., Xu, Y., Bao, L., et al. (2024). β 2-microglobulin induced apoptosis of tumor cells via the ERK signaling pathway by directly interacting with HFE in HER2-overexpressing breast cancer. *BMC cancer*, 24(1), 991. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12757-x>
- [31] Ren, J., Chen, Y., Kong, W., Li, Y., & Lu, F. (2021). Tumor protein D52 promotes breast cancer proliferation and migration via the long non-coding RNA NEAT1/microRNA-218-5p axis. *Annals of translational medicine*, 9(12), 1008. <https://doi.org/10.21037/atm-21-2668>
- [32] Chen, Y., Li, P., Peng, Y., Xie, X., Zhang, Y., et al. (2021). Protective autophagy attenuates soft substrate-induced apoptosis through ROS/JNK signaling pathway in breast cancer cells. *Free radical biology & medicine*, 172, 590–603. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.005>
- [33] Zhang, H., Wang, Y., Liu, C., Li, W., Zhou, F., Wang, X., & Zheng, J. (2022). The Apolipoprotein C1 is involved in breast cancer progression via EMT and MAPK/JNK pathway. *Pathology, research and practice*, 229, 153746. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2021.153746>.

- [34] Xu, X., Zhang, M., Xu, F., & Jiang, S. (2020). Wnt signaling in breast cancer: biological mechanisms, challenges and opportunities. *Molecular cancer*, 19(1), 165. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01276-5>
- [35] Sun, M. X., Zhu, H. C., Yu, Y., Yao, Y., Li, H. Y., Feng, F. B., et al. (2025). Role of the Wnt signaling pathway in the complex microenvironment of breast cancer and prospects for therapeutic potential (Review). *International journal of oncology*, 66(5), 36. <https://doi.org/10.3892/ijo.2025.5742>
- [36] Hashemi, M., Hasani, S., Hajimazdarany, S., Ghadyani, F., Olyaei, Y., et al. (2023). Biological functions and molecular interactions of Wnt/ β -catenin in breast cancer: Revisiting signaling networks. *International journal of biological macromolecules*, 232, 123377. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123377>
- [37] Solaimani, M., Hosseinzadeh, S., & Abasi, M. (2025). Non-coding RNAs, a double-edged sword in breast cancer prognosis. *Cancer cell international*, 25(1), 123. <https://doi.org/10.1186/s12935-025-03679-0>
- [38] Bautista-Sánchez, D., Arriaga-Canon, C., Pedroza-Torres, A., et al. (2020). The Promising Role of miR-21 as a Cancer Biomarker and Its Importance in RNA-Based Therapeutics. *Molecular therapy. Nucleic acids*, 20, 409–420. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2020.03.003>
- [39] Moutabian, H., Radi, U. K., Saleman, A. Y., Adil, M., Zabibah, R. S., et al. (2023). MicroRNA-155 and cancer metastasis: Regulation of invasion, migration, and epithelial-to-mesenchymal transition. *Pathology, research and practice*, 250, 154789. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154789>
- [40] Frankish, A., Diekhans, M., Ferreira, A. M., Johnson, R., Jungreis, I., et al. (2019). GENCODE reference annotation for the human and mouse genomes. *Nucleic acids research*, 47(D1), D766–D773. <https://doi.org/10.1093/nar/gky955>
- [41] Barbi, V., De Martino, S., Aiello, A., Gottardi Zamperla, M., et al. (2025). Non-coding RNAs as novel biomarkers and therapeutic targets in breast cancer. *Oncology reviews*, 19, 1621144. <https://doi.org/10.3389/or.2025.1621144>

- [42] Tufail M. (2023). The MALAT1-breast cancer interplay: insights and implications. *Expert review of molecular diagnostics*, 23(8), 665–678. <https://doi.org/10.1080/14737159.2023.2233902>
- [43] Wang, B., He, X., Dutta, S., Chen, S., Liang, J., et al. (2025). New progress and challenges of targeted therapies for breast cancer. *Annals of palliative medicine*, 14(4), 345–352. <https://doi.org/10.21037/apm-25-30>

4. Bölüm

Akciğer Kanserinin Moleküler Temeli

Burcu BAYYURT¹

GİRİŞ

Akciğer kanseri (AK) en yaygın ve kötü huylu tümörlerden olup (Zhang vd., 2025) dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biridir. AK'nin; sigara, tütün kullanımı, hava kirliliği ve tehlikeli kimyasallara maruz kalma ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir. Araştırmalar, önemli miktarda tütün üretimi ve kullanımı olan ülkelerde AK'ye yakalanma olasılığının daha yüksek olduğunu göstermektedir (Fatima vd., 2025). AK'nin gelişimi ve tedavisi, tümör heterojenliği nedeniyle büyük ölçüde engellenir ve bu da klinik sonuçlar ile tedavi planlarını daha da zorlaştırır. AK'de tümör heterojenliği, benzersiz fenotipik ve genotipik özelliklere sahip hücresel alt popülasyonların varlığını ifade eder ve bu alt popülasyonlar çeşitli biyolojik davranışlar sergileyebilir (Welch ve Hurst, 2019). Tedavi etkinliğini artırmak için kanserin doğasında var olan heterojenliği dikkate alan kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları gereklidir. Kapsamlı moleküler profillemeye yönlendirilen hassas tıp, belirli tümör alt popülasyonlarını belirlemeye ve hedeflemeye çalışır, böylece klinik sonuçları iyileştirir ve tedavi direnci riskini azaltır (Jacquemin vd., 2022). Etkili tedaviler geliştirmek için, AK'ye yol açan genetik ve Epigenetik değişiklikleri anlamak çok önemlidir (Fatima vd., 2025). Bu kitap bölümünde AK'de genetik ve epigenetik değişiklikleri içeren moleküler temeli üzerinde durulacaktır. Bu

¹ Dr. Öğr. Üyesi E-posta: ebayyurt@cumhuriyet.edu.tr
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-5618-457X

kapsamda AK oluşumu ve gelişimi sürecinde metabolik değişikliklerle ilişkili spesifik genler ve bu genleri hedefleme potansiyelleri vurgulanacaktır.

1. AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanseri, tümör histolojisine göre küçük hücreli (KHAK) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (KHOAK) olarak sınıflandırılır (Marino vd., 2019). KHAK ve KHOAK sırasıyla AK hastalarının yaklaşık %15 ve %85'ini oluşturur (Dai vd., 2025). KHOAK; adenokarsinom (ADK), adenoskuamöz karsinom (ADSK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve büyük hücreli karsinom (BHK) gibi farklı histotipleri içerir. Akciğer nöroendokrin tümörleri; tipik karsinoid, atipik karsinoid, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ve KHAK dahil olmak üzere farklı histolojik tiplere ayrılır (Travis vd., 2015). Farklı histotipler, belirli mutasyon profilleriyle ilişkilidir (Marino vd., 2019).

1.1. Küçük Hücreli Akciğer Kanser

Nöroendokrin hücre özelliklerinden kaynaklanan en ciddi tümör olan KHAK, tüm akciğer karsinomlarının yaklaşık %15'ini kapsar (Rudin vd., 2021). Tütün tüketimi KHAK'nin ana nedenidir. Tütünde bulunan nikotin gibi toksik kimyasallar, hücre göçünü ve in vivo çoğalmasını, ayrıca in vitro tümör büyümesini ve kanser metastazını teşvik eder (Schaal vd., 2018). KHAK hastalarının prognozu kötüdür; genellikle 5 yıllık sağ kalım oranlarının %5'ten az ve aktif tedavi görmüyorlarsa genel sağ kalım sürelerinin 2-4 ay olduğu bildirilmiştir (Asai vd., 2014; Slotman vd., 2015). Platin bazlı kemoterapiye etkili yanıt veren KHAK'li kişilerde nüks riski çok düşüktür ve prognozları çok kötüdür (Alvarado-Luna vd., 2016).

1.2. Küçük Hücreli Olmayan Akciğer Kanser

Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinin üç temel histolojik alt tipi, BHK, SHK ve ADK'dir. Bu alt tipler birlikte, tüm AK vakalarının %85'inden fazlasını oluşturur. Özellikle, ADK; AK vakalarının %38,5'ini, BHK yaklaşık %2,9'unu ve

SHK %20'sini oluşturur (Schabath ve Cote, 2019). KHOAK hastalarında, mutasyonların yaklaşık %69'u epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), anaplastik lenfoma kinazı (ALK), ROS proto-onkogen 1 (reseptör tirozin kinaz (RTK), ROS1), Ki-ras2 Kirsten sıçan sarkomu viral onkogen homologu (KRAS proto-onkogen, GTPaz KRAS), V-Raf Fare Sarkomu Viral Onkogen Homologu B (B-Raf proto-onkogen, serin/treonin kinaz BRAF), MET proto-onkogen, RTK (MET), Erb-B2 RTK 2 (HER2) vb. gibi çeşitli gen tiplerinde meydana gelir (Chevallier vd., 2021). KHAK ile karşılaştırıldığında, KHOAK'nin daha az agresif ve 5 yıllık sağ kalım oranının %15 olduğu belirtilmiştir. AK'nin önlenmesi ve gecikmiş prognoz için erken teşhis, hasta için önemlidir. KHOAK için sitotoksik kemoterapi, tedavinin ilk basamağıdır (Alduais vd., 2023).

1.3. İkincil Akciğer Kanseri

Geniş anlamda AK; akciğerin kendisinden kaynaklanan veya kaynaklanmayan lezyonları (akciğerlerdeki tümör metastazları) içeren akciğerlerdeki kötü huylu tümördür. Akciğerden kaynaklanmayan tümör metastazları ikincil akciğer tümörleri olarak da bilinir (Soeroso vd., 2019). İkincil akciğer tümörü, vücudun başka bir yerinde başlayan kanser hücrelerinin akciğerlere ilerlemesiyle ortaya çıkar. Bazı kişilerde herhangi bir semptom görülmezken, daha sonraki akciğer tümörleri öksürük, nefes darlığı ve diğer semptomlarla karakterizedir. Kanser mesaneye, memeye, kolona, böbreğe, yumurtalıklara, pankreasa, prostata, mideye, tiroid bezine ve servikse yayıldığında ikincil akciğer tümörleri tespit edilir (Macmilan Cancer Support. 2015).

2. AKCİĞER KANSERİNİN MOLEKÜLER TEMELİ

Akciğer kanseri heterojen ve karmaşık bir moleküler etyolojiye sahiptir. AK'nin taranması, prognozu ve tedavi yöntemleri; genlerin, proteinlerin ifadesinde ve hücrelerin işlevselliğinde değişikliklere yol açmıştır. Bu genetik ve epigenetik değişiklikler, AK'ye neden olan çok aşamalı süreçte gelişen tümör

baskılama yollarının inhibisyonunda ve büyümeyi destekleyen yolların aktivasyonunda rol oynar. AK'nin moleküler etyolojisinde yer alan çeşitli biyokimyasal süreçleri anlamak, moleküler anormalliklerin tespitinde ve bu anormalliklerden kaynaklanan aktivasyon yollarını hedef alan terapötik stratejilerin tasarlanmasında çok önemlidir (Cooper vd., 2013). Genetik, epigenetik ve metabolik değişkenler, hem akciğerin kendisinden kaynaklanan hem de orijinal malignitelerin metastatik yayılımından kaynaklanan ve önemli terapötik sorunlar ortaya çıkaran sekonder AK'ye neden olmak için karmaşık bir şekilde etkileşime girer. Tümörlerin büyümesi ve tedaviye direnç, tümör protein P53 (TP53), KRAS ve EGFR'deki mutasyonlar gibi genetik değişikliklerden önemli ölçüde etkilenir. Düzensiz DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu, RNA modifikasyonu; gen ekspresyonunu değiştiren, tümör heterojenliğine katkıda bulunan ve tedaviyi daha zor hale getiren epigenetik değişikliklere örnektir (Raskov vd., 2020). Ayrıca, metabolik yeniden programlama; yüksek glikolitik aktivite ve bozulmuş lipid metabolizmasıyla gösterildiği gibi, kanser hücrelerinin metastatik ortamlarda gelişmesine ve çoğalmasına olanak tanır (Alshahrani vd., 2022). Bu birbiriyle ilişkili moleküler süreçleri kapsamlı bir şekilde kavramak, hedefli tedavi planları oluşturmak ve metastatik AK'nin prognozunu iyileştirmek için önemli bir adımdır (Xie vd., 2021).

2.1. Akciğer Kanserinin Genetik Temeli

Akciğer kanseri öyküsünde, genetik değişiklikler giderek gelişerek hücrenin genomik temelini oluşturur. Bu değişiklikler DNA'nın zayıf bir yapıya sahip olmasına yol açar ve bu nedenle DNA, mutasyona daha yatkın hale gelir. Onkogenik süreçte hücreler, bölünme ve pozisyon düzenleyici mekanizmalarını kaybeder. Proto-onkogen ve tümör baskılayıcı gen (TBG) değişiklikleri ve DNA onarım süreçlerindeki anormallikler hücre döngüsü düzenlemesini değiştirir (Wadowska vd., 2020). Kanser gelişiminin temel nedeni somatik hücrelerdeki değişikliklerdir; bu değişiklikler yalnızca kanserli hücrelerde meydana gelir (Müllauer, 2017). Genetik değişiklikler, kanser hücresinin yüksek enerji

gereksinimi için metabolik yeniden yapılanmaya neden olur. Bu durum da DNA'da mutasyona neden olur ve genlerin normal işleyişini etkileyerek kontrolsüz hücre büyümesine yol açar ve apoptotik süreci değiştirir. Bahsi geçen tüm bu değişiklikler kanserli tümörlerin gelişiminden sorumludur (Nenclares ve Harrington, 2020). EGFR, ALK, KRAS, MET, BRAF, TP53 ve diğer bazı genlerdeki mutasyonlar akciğerdeki tümörlerin oluşumundan sorumludur (Romaszko ve Doboszyńska, 2018).

P53 sinyali

Kromozom 17p13'ün kısa kolunda bulunan P53, esas olarak belirli DNA dizilerine bağlanan ve hücre döngülerinin, apoptotik sürecin ve DNA onarım sürecinin durdurulmasını kontrol eden genleri aktive eden veya inaktive eden bir transkripsiyonel düzenleyici görevi görür (Wang vd., 2023). Normal hücrelerde ve dokularda, p53 proteininin miktarı normalde düşük seviyelerde tutulur ve yarı ömrü çok kısadır. DNA hasarı, azalmış ribozom biyogenezi, onkogen aktivasyonu, hipoksi ve diğer çeşitli stres sinyalleri, p53'ün yanıt vermesine (Rivlin vd., 2011) ve yarı ömrünün önemli ölçüde uzamasına neden olur. Sonuç olarak, p53 proteini hücreler içinde birikir (Zhang vd., 2021). Kanserde en sık gözlemlenen değişikliklerden biri, çeşitli tümör formlarında kanser hücrelerinin hayatta kalması için çok önemli olan p53 inaktivasyonudur (Heist vd., 2012). KHOAK vakalarının yarısından fazlası ve SHK'lerin yaklaşık %65'i, AK'de yaygın olarak görülen p53 mutasyonları içerir. Mutasyonlar sıklıkla diziye özgü DNA bağlanma alanında meydana gelir ve yanlış anlamlı mutasyonların yaklaşık %75'i transkripsiyon faktörünün işlevini yitirmesine neden olur (Chen, 2016). Çoğunlukla, kanserde yanlış anlamlı p53 mutasyonları, tümör hücrelerinin tam uzunlukta mutant p53 (mutp53) proteinleri üretmesine yol açar (Zhang vd., 2020). Mutp53 proteinleri kanser hücrelerinde büyük miktarlarda birikme eğilimindeyken, doğal tip p53 proteinleri normal hücrelerde bulunur. İlginç bir şekilde, birçok anlamsız mutp53 proteini, doğal tip p53'ün tümör baskılayıcı

özelliklerini kaybeder ve otonom olarak kanser gelişimini destekleyen fonksiyon kazanımı özelliklerini taşır (Liu vd., 2020).

EGFR sinyali

EGFR reseptörü, ErbB ailesine ait bir tirozin kinazdır ve 7. kromozomun kısa kolunda bulunur. Hücre sağkalımının düzenlenmesini, gelişimini, çoğalmasını ve farklılaşmasını hücre dışı sinyallere bağlar. EGFR sıklıkla çoğaltılıp aşırı aktiveleştirildiği için insan maligniteleri için terapötik bir hedef olarak kullanılmıştır (Sabbah vd., 2020; Halder vd., 2023). ErbB ailesi, insan EGFR'yi oluşturan dört proteinden oluşur. Bu reseptörler, glikozile edilmiş tek bir hidrofobik transmembran alanına sahip harici bir bileşen, bir juksta membran bölgesi taşıyan dahili bir bileşen, bir karboksi terminal kuyruğu ve bir protein kinaz alanından oluşur (Mitchell vd., 2018). Bunlar, hücresel aktiviteyi yukarı veya aşağı düzenleyerek çeşitli protein ürünlerinin üretimine yol açar. Hücre eritroblastoz virüsü onkogen B1'i kodlayan proto-onkogen C-erbB1/ERBB2/HER-2 geni bundan sorumludur (Lemmon vd., 2014). Kısa bir sarmal transmembran bölgesi aracılığıyla hücre içi tirozin kinaz bölgelerine bağlanarak, yaklaşık 620 amino asit ve dört farklı bölge içeren önemli bir hücre dışı bölüme sahip bir transmembran protein üretir. Proteinin C terminalindeki tirozin otoposforilasyonu, EGFR'yi aktive eden spesifik ligandlar, hücre zarında homo- veya heterodimerize olmasına neden olduğunda, reseptörün içsel tirozin kinaz aktivitesini tetikler. Sonuç olarak, çeşitli transdüksiyon kademelerinde yer alan aşağı akış sinyal proteinleri aktive edilmiş olur (Roskoski, 2014). Sonuç olarak, hücre yapışması, hücre göçü ve çoğalmasında önemli olan mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK/ERK), Janus kinaz (JNK) ve fosfatidilinozitol 3-kinaz- AKT serin/ treonin kinaz 1- Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (PI3K-AKT-mTOR) yolları aktive edilir. Bu sinyal yollarındaki kusurlar hem KHOAK hem de EGFR gen mutasyonlu kanserlerle ilişkilendirilmiştir (Sihto vd., 2005). EGFR genindeki mutasyonların, AK'de bildirilen ilk moleküler anormallikler olduğu ve sigara içmeyen hastalarda sigara

içen hastalara kıyasla sıklıkla gözlemlendiği belirtilmiştir (Chapman vd., 2016). EGFR geninin birçok alanı mutasyondan etkilenebilir, ancak AK kinaz alanı daha fazla etkilenir (Vivanco vd., 2012). EGFR TKI'lerinin (gefitinib, erlotinib ve afatinib) ekson 19 delesyonlarına ve L858R'ye duyarlılığı bilinmektedir. Yaygın EGFR aktive edici mutasyonlar, AK hastalarında ve klinik öncesi modellerde tüm EGFR mutasyonlarının %85'ini oluşturur. Birkaç ailevi vaka dışında, EGFR akciğer ADK'deki mutasyonların çoğu somatiktir (Chong ve Jänne, 2013).

KRAS sinyali

KRAS, bir proto-onkogendir ve 12 numaralı kromozomun kısa kolunda bulunur. KRAS mutasyonu sonucu, hücre yüzey reseptörleriyle etkileşime girerek RAF-MEK-ERK yolunu ve PI3K-AKT-mTOR yolu gibi sinyal süreçlerini hızla aktive eden bir GTPaz kodlanır (Min ve Lee, 2018). NRAS (kromozom 1p13.1) ve HRAS (kromozom 11p15.5) ile birlikte KRAS, RAS onkogen ailesinin bir üyesidir. Otuz yıldan uzun bir süre önce, mutant KRAS ve HRAS'ın sıçanlarda sarkomaya neden olan retrovirüslerin dönüştürücü aktivitelerinden sorumlu olduğu bulunmuş olup bu da RAS'ın kanser etiolojisindeki önemini göstermektedir (Westcott ve To, 2013). KRAS ayrıca KRAS4A ve KRAS4B olmak üzere iki varyanttan oluşur; bu genler aynı zamanda GTPaz transdüktör proteinini de kodlar. GTPazlar, hücre hayatta kalması, hücre çoğalması ve farklılaşması dahil olmak üzere hücrel aktiviteyi kontrol eden moleküler düzenlemede önemli bir rol oynar (Nuevo-Tapióles ve Philips, 2022). Sonuç olarak, çeşitli transdüksiyon kademelerinde yer alan aşağı akış sinyal proteinleri aktive edilmiş olur. RAS fosforilasyonu, negatif düzenleyici guanin değişim faktör (GEF)'ler ve pozitif düzenleyici GTPaz aktive edici proteinlerin (GAP'ler) bir kombinasyonu tarafından düzenlenir. GEF'ler, GDP'yi GTP ile değiştirebilir ve etkileşim yoluyla Ras proteininde konformasyonel bir değişimi kolaylaştırabilir. Ras proteini aktive edildiğinde, geleneksel Raf/Mek/Erk yolu, PI3K, 3-fosfoinozotid bağımlı protein kinaz-1 (Pdk1)/Akt ve Ral-GEF dahil olmak üzere birkaç alt akış efektörü ile etkileşir

(Paluncic vd., 2016). RAS gen mutasyonu, insan malignitelerinin yaklaşık %30'unda gözlemlenmiştir ve KRAS mutasyonu, RAS ailesinin üyelerinde en yaygın olan fonksiyon kazanımı mutasyonudur (Bos, 1989). Sigara içenlerde daha önce kaydedilenlerden daha yüksek sıklıkta KRAS gen mutasyonu görüldüğü belirtilmiştir (Karlow vd., 2023).

PI3kinaz/mTOR/AKT

Hücrel büyüme ve metabolizma, PI3K/Akt/mTOR sinyal yolları tarafından kontrol edilir (Ghareghomi vd., 2023). Hücrel stres durumunda, bu yollar hücre sağkalımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Kanseri hücrelerde yetersiz besin ve oksijen temini gibi stresli koşullarda, bu yolun rolü kanser büyümesinin kritik hale gelmesine yardımcı olur (Yu vd., 2022). Birçok çalışma, PI3K/Akt/mTOR sinyallemesinin AK'de agresiflikle yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir (Schettino vd., 2013). PI3K/Akt/mTOR'un anormal aktivasyonu yalnızca karsinogenezi düzenlemekle kalmayıp, aynı zamanda kemoterapi, radyasyon ve sitostatik ilaçlar gibi tedavilere direnç gösterdiği vurgulanmıştır. PI3K/AKT/mTOR sinyallemesi için yeni terapötik hedefler bulmanın ve ilaç geliştirmenin tüm olası yolları araştırılmaktadır. Buparlisib (PI3K inhibitörü olarak görev yapar), AKT inhibe edici MK2206, mTOR inhibe edici sirolimus ve çift PI3K/AKT inhibitörü olan Perifosin gibi çeşitli ilaçlar, şu anda AK tedavisi için klinik denemelerden geçmektedir (McGowan vd., 2019).

2.2. Akciğer Kanserinin Epigenetik Temeli

Akciğer kanserinde, tümör destekleyici genlerin aktivasyonuna ve TBG'lerin susturulmasına neden olan çeşitli epigenetik değişiklikler bulunur (Kazanets vd., 2016). Gen ifadesi, tütün dumanının kanserojenlerine maruz kalma gibi çevresel maruziyetlerle aktive olan epigenetik süreçler tarafından düzenlenir. Kromatin, dış uyaranlara maruz kaldığında çeşitli geri dönüşümlü kovalent değişimlere uğrar. DNA metilasyonu, RNA modifikasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik modifikasyonlar, akciğerde kanser gelişimi ve ilerlemesinde önemli

rol oynar (Yang vd., 2022). Epitranskriptomik mekanizmalardaki değişiklikler, hücrelerin kontrolsüz çoğalması, göçü ve istilasıyla ve epitel hücreleri ile mezenşim arasındaki geçişle bağlantılıdır (Huang vd., 2022).

DNA metilasyonu

DNA metilasyonu, metil grubunun bağlı olduğu genleri baskılar ancak DNA dizisini etkilemez (Smith vd., 2021). DNA metilasyonu, gen ifadesini düzenleyebilen, hücresel farklılaşmayı etkileyebilen ve çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlara katkıda bulunabilen hücrelerde organize bir süreçtir. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A /p16), Ras ilişki alanı içeren protein 1 (RASSF1A) ve O-6-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) gibi promotör hipermetilasyon genleri, AK'de kontrolsüz hücre büyümesinin önde gelen nedenidir (Loyfer vd., 2023; Duruisseaux ve Esteller, 2018).

RASSF1A

Düzenleyici protein ve RASSF1A'nın Ras'a GTP'ye bağlı bağlanması, Ras'ın apoptotik etkilerine aracılık ettiğini ve dolayısıyla tümör inhibe edici bir rolü olabileceğini düşündürür. RASSF1A; DNA hasarı tepkileri, apoptotik süreç ve siklin D1 oluşumu yoluyla hücre döngüsü durmasının başlatılmasıyla ilişkilendirilmiştir (Li vd., 2019). RASSF1A'nın metilasyon seviyesi, KHOAK'ye kıyasla KHAK'de önemli ölçüde daha yüksektir ve bu da ayırıcı tanı için bir belirteç olarak potansiyelini vurgular (Walter vd., 2018). RASSF1A metilasyonu olan hastaların, gemsitabin yerine paklitaksel ile tedavi edildiklerinde daha uzun süre hayatta kalma eğiliminde oldukları belirtilmiştir. RASSF1A genellikle promotör metilasyonu yoluyla inaktive edilir. Venöz kan ve bronkoalveolar lavaj sıvısını analiz eden yakın tarihli bir çalışma, AK hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda anormal RASSF1A metilasyonu olduğunu bulmuştur (Duan vd., 2022). Farklı bir çalışma, RASSF1A metilasyon durumunun LINE1 retrotranspozon element 1 (L1RE1) veya retinoik asit reseptör beta (RARβ) paneliyle birleştirilmesinin, özellikle kötü huylu

dokuyu kötü huylu olmayan dokudan ayırmada AK'nin teşhisinde yüksek düzeyde özgüllük ve duyarlılık sağladığını göstermiştir (Calabrese vd., 2019).

MGMT

DNA onarımında rol oynayan ve üzerinde çok çalışılmış bir protein olan MGMT aynı zamanda apoptozisin düzenlenmesiyle de bağlantılıdır (Jin vd., 2022). Sigara kullanımı ile MGMT'nin susturulmasının indüklendiği ve bu durumun kanserin nedenlerinden biri olduğu belirtilmiştir. MGMT promotörü daha yüksek seviyelerde (> %50) metillendiğinde hacimli DNA bileşikler oluşur ve bu da AK hastalarının sıklıkla MGMT promotörü hipermetilasyonu yaşadığını gösterebilir (Gerson, 2004). KHOAK'de sağkalım oranının azalmasıyla ilişkili epigenetik değişikliğin, promotörün MGMT hipermetilasyonunu bu kanserdeki fizyolojik olarak ciddi anormallikler için önemli bir biyobelirteç haline getirebileceği bildirilmiştir (Jacopovic vd., 2013). Sigara içmeyenlere kıyasla, sigara içenlerde MGMT metilasyon seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Karlow vd., 2023).

p16/CDKN2A

Akciğer kanseri sıklıkla nokta mutasyonları, promotör bölgesinin metilasyonu veya homozigot delesyonlar tarafından tetiklenebilen CDKN2A (p16) inaktivasyonu sonucu oluşur (Zhao vd., 2016). Gen, siklin bağımlı kinaz inhibitör ailesinden INK4 ailesine ait iki proteini kodlar: p14 ARF ve p16 (p16INK4a). Hücre döngüsü düzenlenmesinde her ikisi de tümör baskılayıcı görevi görür. Sonuçta RB protein ailesi aktive olur ve CDK4 ile CDK6, p16 tarafından inhibe edilerek hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişi engellenir. TP53 aktive olur ve p14ARF ile etkileşime girer (Iwakawa vd., 2008). İnsan malignitelerinin çoğunun CDKN2A'da somatik mutasyonlara sahip olduğu düşünülmektedir ve ARC Kanser Bilimi Dergisi'nde yayınlanan değerlendirmelere göre, CDKN2A, TP53'ten sonra kanserde en sık inaktif hale gelen ikinci gendir. p16'yı inaktive eden ve birçok kanser türünde en sık görülen genetik anormalliklerden biri olan

CDKN2A genindeki genetik mutasyonların, akciğer ADK vakalarında sıklıkla meydana geldiği gösterilmiştir (Chan vd., 2021). MGMT ve CDKN2A; AK'nin başlangıcını, hücre döngüsünün seyrini ve hücre yaşlanmayı kontrol etmek için gerekli olan iyi çalışılmış iki proteindir (Ohtani vd., 2004; Tam vd., 2013). Önceki araştırmalara göre, AK vakalarının %20-70'inde CDKN2A promotör bölgesinde metilasyon varlığı bildirilmiştir. Ekshale edilen nefes kondensatında (EBC), CDKN2A promotör metilasyonunun uygulanabilir ve potansiyel olarak KHOAK tanısı için bir biyobelirteç olarak değerli olduğu bulunmuştur. EBC'deki gen moleküllerini tespit etmek invaziv olmayan, doğru, kullanışlı ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (Campanella vd., 2019).

Histon modifikasyonu

Çeşitli malignite türlerindeki kanser fenotipi, özellikle H4'ün lizin (K)16'da asetilasyonu olmak üzere, histon asetilasyon düzeylerindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (Audia ve Campbell, 2016). H3K9, H3K27, H3K79 ve H4K20'nin metilasyonu transkripsiyonu engelleyebilirken, H3K4 ve H3K36'nın metilasyonu gen transkripsiyonunu teşvik edebilir. Anormal histon metilasyonu çeşitli malignite türleriyle ilişkilendirilmiştir (Tian vd., 2013).

RNA modifikasyonu

Akciğer kanserinde epigenetik düzenleme esas olarak kodlamayan RNA (ncRNA) seviyelerinde gerçekleşir. Bu değişiklik kalıtsal, geri dönüşümlüdür ve bazı önemli biyolojik süreçlerde rol oynar. TBG'ler ve önemli onkogenler, bu epigenetik değişkenler nedeniyle düzensizleşir (Shi vd., 2019). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, alışılmadık uzun ncRNA (lncRNA) ifade profillerinin insanlarda çeşitli kötü huylu hastalıklarla ilişkili olduğunu ve aynı zamanda tanı, prognoz ve terapötik müdahale için potansiyel hedefler olduğunu belirlemiştir (Turai vd., 2021). Kanserle bağlantılı olan ve AK'de yaygın olarak görülen lncRNA'lar arasında H19, HOX transkript antisens RNA (HOTAIR), metastaz ilişkili akciğer adenokarsinomu transkript 1 (MALAT1), CDKN2B ve CDKN2A

antisens cis ve trans düzenleyici RNA 1 (ANRIL) ve büyüme durdurma spesifik 5 (GAS5) bulunur (Lu vd., 2018). AK'li bireylerde MALAT1, miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler tarafından negatif yönde düzenlenir. Kötü hasta sonuçları ve agresif tümör davranışı, bu genin aşırı ekspresyonuyla ilişkilendirilmiştir. MALAT1, anjiyojenezi, hücresel proliferasyonu ve epitel hücrelerden mezenkimal hücrelere geçişi teşvik ederek AK'de tümör büyümesini ve yayılmasını uyarır (Bhat vd., 2023). AK'de en çok incelenen ncRNA'lar, miRNA'lardır (Uddin ve Chakraborty, 2018). Bazı miRNA'lar TBG'ler olarak işlev görürken, diğerleri kanser oluşumunu teşvik eden onkogenler olarak işlev görür. KHOAK'de miR-21'in aşırı ekspresyonu yaygındır. apoptotik peptidaz aktive edici faktör 1 (APAF-1), Fas ligand (FASLG), programlanmış hücre ölümü 4 (PDCD4) ve Ras homolog aile üyesi B (RHOB) gibi apoptozla ilişkili faktörlerin yanı sıra Sprouty RTK sinyal antagonisti 1 (SPRY1), Sprouty RTK sinyal antagonisti 2 (SPRY2), BTG anti-proliferasyon faktörü 2 (BTG2) gibi RAS/MEK/ERK yolunun negatif düzenleyicileri olarak işlev gören faktörlere odaklanılarak, miR-21'in aşırı ekspresyonu karsinogenezi teşvik eder (Hatley vd., 2010). miR-101, KHOAK'de aşağı regüle edildiğinde, hedef gen MCL-1, apoptozu inhibe ederek tümör proliferasyonunu destekleyerek daha belirgin bir şekilde ifade edilir (Doghish vd., 2022). Gen ifadesinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesi çoğunlukla korunacak şekilde evrimleşmiş moleküller tarafından sağlanır (Wang vd., 2017). Bunlar, yenilikçi hastalık tedavilerinin oluşturulması için olası hedefler ve biyobelirteçlerdir. Dairesel RNA'lardan hsa_circ_100876'nın, KHOAK'nin kötü huylu tümörleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Xia vd., 2018).

3. SONUÇ VE GELECEKTEKİ BEKLENTİLER

Genetik ve epigenetik mekanizmaların rol oynadığı moleküler heterojenite, AK'de sık görülen bir durumdur ve onkolojik hastaların tanı ve tedavisinde birçok kritik soruna yol açar. Bu bölümde, AK'de moleküler heterojenite, mutant alele özgü dengesizlik, genomik instabilite, kromozomal anomaliler, tümör

mutasyon yükü ve somatik mutasyonlar dahil olmak üzere bilinen mekanizmalara genel bir bakış sunuldu. AK hastalarında terapötik etkilerde rol oynayan mekansal ve zamansal moleküler mekanizmaların rolüne odaklanıldı. AK tedavilerine yönelik mevcut yaklaşım, hedefli ilaçlar, radyomik ve yapay zekayı kullanarak giderek daha fazla hassas tıbbı odaklanmaktadır. Bu yaklaşımlar, daha kişiselleştirilmiş tedavi planları sağlamak ve klinik sonuçları iyileştirmek için genetiği ve epigenetiği yani moleküler profillemeyi bir araya getirir. Ayrıca, oktaer bağlayıcı protein 4/transkripsiyon faktörü (Oct-4), SRY-Box transkripsiyon faktörü 2 (Sox-2), Nanog ve myc proto-onkogen/transkripsiyon faktörü (cMyc) gibi kök hücreyle bağlantılı genlerin ve prominin 1 (CD133) ve aldehit dehidrogenaz 1 (ALDH1) gibi kök hücrelerine özgü belirteçlerin ekspresyonunu baskılayarak etki eden napabucasin (Fatima vd., 2025) gibi yeni terapötik moleküllerin geleneksel kemoterapi ilaçlarıyla birleştirilmesiyle ilaç direncinin üstesinden gelinmesi ve tedavi etkinliğinin artırılması mümkün olabilir. Yapay zeka destekli içgörüler ve tümör mikroçevresine yönelik devam eden araştırmaların, tedavi stratejilerini iyileştirmesi ve daha hassas hasta kategorizasyonuna olanak sağlaması beklenmektedir. Bu gelişmeler ilerledikçe, AK'nin tedavi şeklini tamamen değiştirme potansiyelinin gündeme gelmesi beklenmektedir (Darvish vd., 2024).

KAYNAKÇA

- Zhang, H., Gao, H., Gao, P., Liu, H., & Chen, J. (2025). Molecular mechanisms and therapeutic strategies for small-cell lung cancer transformation after TKI therapy in EGFR-mutated lung adenocarcinoma. *Molecular and Clinical Oncology*, 23(1), 62.
- Fatima, S., Kumar, V., & Kumar, D. (2025). Molecular mechanism of genetic, epigenetic, and metabolic alteration in lung cancer. *Medical Oncology*, 42(3), 61.
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74:12-49.
- Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Can Res*. 2019;79(12):3011–27.
- Jacquemin V, Antoine M, Dom G, Detours V, Maenhaut C, Dumont JE. Dynamic cancer cell heterogeneity: diagnostic and therapeutic implications. *Cancers*. 2022;14(2):280.
- Marino, F. Z., Bianco, R., Accardo, M., Ronchi, A., Cozzolino, I., Morgillo, F., ... & Franco, R. (2019). Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications. *International journal of medical sciences*, 16(7), 981.
- Dai, X., Hao, Y., Hong, J., Yuan, J., Chen, C., Huo, Z., ... & Wang, Q. (2025). Molecular mechanisms and clinical insights in transformed small cell lung cancer: a narrative review. *Translational Lung Cancer Research*, 14(8), 3233.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 1243-1260.
- Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>.

- Schaal CM, Bora-Singhal N, Kumar DM, Chellappan SP. Regulation of Sox2 and stemness by nicotine and electronic cigarettes in non-small cell lung cancer. *Mol Cancer*. 2018;17(1):149. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0901-2>.
- Asai N, Ohkuni Y, Kaneko N, Yamaguchi E, Kubo A. Relapsed small cell lung cancer: treatment options and latest developments. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6:69–82. <https://doi.org/10.1177/1758834013517413>. 20.
- Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;385:36–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61085-0).
- Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? A review. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(1):26–38. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13>.
- Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2019;28(10):1563–79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: past, present and future. *World J Clin Oncol*. 2021;12(4):217–37. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i4.217>.
- Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): a review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine*. 2023;102(8):e32899.
- Soeroro NN, Afiani D, Tarigan SP, Qodry F. The characteristic of secondary lung tumors in medan. *Open Access Macedonian J Med Sci*. 2019;7(16):2623.
- Macmilan Cancer Support England and wales company. Lung metastases cancer. Macmilan Cancer Support. 2015

- Cooper WA, Lam DC, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5(5):479–90. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03>.
- Raskov H, Søby JH, Troelsen J, Bojesen RD, Gögenur I. Driver gene mutations and epigenetics in colorectal cancer. *Ann Surg.* 2020;271(1):75–85.
- Alshahrani SH, Ibrahim YS, Jalil AT, Altoum AA, Achmad H, Zabibah RS, Gabr GA, Ramírez-Coronel AA, Alameri AA, Qasim QA, Karampoor S. Metabolic reprogramming by miR NAs in the tumor microenvironment: focused on immunometabolism. *Front Oncol.* 2022;22(12):1042196.
- Xie S, Wu Z, Qi Y, Wu B, Zhu X. The metastasizing mechanisms of lung cancer: recent advances and therapeutic challenges. *Biomed Pharmacother.* 2021;1(138): 111450.
- Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4569. <https://doi.org/10.3390/ijms21134569>.
- Müllauer L. Next generation sequencing: clinical applications in solid tumors. *Memo.* 2017;10:244–7. <https://doi.org/10.1007/s12254-017-0361-1>.
- Nenclares P, Harrington KJ. The biology of cancer. *Medicine.* 2020;48(2):67–72. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.001>.
- Romaszko AM, Doboszyńska A. Multiple primary lung cancer: a literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(5):725–30. <https://doi.org/10.17219/acem/68631>.
- Wang H, Guo M, Wei H, Chen Y. Targeting p53 pathways: mechanisms, structures, and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):92. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01347-1>.
- Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes Cancer.* 2011;2(4):466–74. <https://doi.org/10.1177/1947601911408889>.

- Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol*. 2012;7(5):924–33. [https:// doi. org/ 10. 1097/ JTO. 0b013 e3182 4cc334](https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824cc334).
- Chen J. The cell-cycle arrest and apoptotic functions of p53 in tumor initiation and progression. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(3): a026104. [https:// doi. org/ 10. 1101/ cshpe rspect. a0261 04](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026104).
- Zhang C, Liu J, Wang J, Zhang T, Xu D, Hu W, Feng Z. The interplay between tumor suppressor p53 and hypoxia signaling pathways in cancer. *Front Cell Dev Biol*. 2021;18(9): 648808.
- Zhang C, Liu J, Xu D, Zhang T, Hu W, Feng Z. Gain-of-function mutant p53 in cancer progression and therapy. *J Mol Cell Biol*. 2020;12(9):674–87.
- Sabbah DA, Hajjo R, Sweidan K. Review on epidermal growth factor receptor (EGFR) structure, signaling pathways, interactions, and recent updates of EGFR inhibitors. *Curr Top Med Chem*. 2020;20:815.
- Halder S, Basu S, Lall SP, Ganti AK, Batra SK, Seshacharyulu P. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy: what's new in 2023? *Expert Opin Ther Targets*. 2023;27(4–5):305–24.
- Lemmon MA, Schlessinger J, Ferguson KM. The EGFR family: not so prototypical receptor tyrosine kinases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*. 2014. [https:// doi. org/ 10. 1101/ cshpe rspect. a0207 68](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020768).
- Roskoski R Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res*. 2014;79:34–74. [https:// doi. org/ 10. 1016/j. phrs. 2013. 11. 002](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.11.002).
- Sihto H, Puputti M, Pulli L, Tynninen O, Koskinen W, Aaltonen LM, Tanner M, Böhling T, Visakorpi T, Büttow R, Knuutila A. Epidermal growth factor receptor domain II, IV, and kinase domain mutations in human solid tumors. *J Mol Med*. 2005;83:976–83.
- Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: meta-analysis and

- comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*. 2016;1(102):122–34.
- Vivanco I, Robins HI, Rohle D, Campos C, Grommes C, Nghiemphu PL, Kubek S, Oldrini B, Chheda MG, Yannuzzi N, Tao H. Differential sensitivity of glioma-versus lung cancer-specific EGFR mutations to EGFR kinase inhibitors. *Cancer Discov*. 2012;2(5):458–71.
- Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR targeted therapies in cancer. *Nat Med*. 2013;19(11):1389–400. 51.
- Min HY, Lee HY. Oncogene-driven metabolic alterations in cancer. *Biomol Ther*. 2018;26(1):45.
- Westcott PM, To MD. The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer*. 2013;32(2):63.
- Bos JL. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Can Res*. 1989;49(17):4682–9.
- Nuevo-Tapiolas C, Philips MR. The role of KRAS splice variants in cancer biology. *Front Cell Dev Biol*. 2022;1(10):1033348.
- Paluncic J, Kovacevic Z, Jansson PJ, Kalinowski D, Merlot AM, Huang ML, Lok HC, Sahni S, Lane DJ, Richardson DR. Roads to melanoma: key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2016;4:770–84.
- Smith J, Banerjee R, Waly R, Urbano A, Gimenez G, Day R, Eccles MR, Weeks RJ, Chatterjee A. Locus-specific DNA methylation editing in melanoma cell lines using a CRISPR-based system. *Cancers*. 2021;13(21):5433.
- Loyfer N, Magenheimer J, Peretz A, Cann G, Bredno J, Klockenhöfer A, Fox-Fisher I, Shabi-Porat S, Hecht M, Pelet T, Moss J. A DNA methylation atlas of normal human cell types. *Nature*. 2023;613(7943):355–64. 97.
- Duruissieux M, Esteller M. Lung cancer epigenetics: from knowledge to applications. *Semin Cancer Biol*. 2018;51:116–28.

- Kazanets A, Shorstova T, Hilmi K, Marques M, Witcher M. Epigenetic silencing of tumor suppressor genes: paradigms, puzzles, and potential. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2016;1865(2):275–88.
- Yang S, Huang Y, Zhao Q. Epigenetic alterations and inflammation as emerging use for the advancement of treatment in non small cell lung cancer. *Front Immunol*. 2022;20(13): 878740.
- Huang Y, Hong W, Wei X. The molecular mechanisms and therapeutic strategies of EMT in tumor progression and metastasis. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):129.
- Li L, Fu K, Zhou W, Snyder M. Applying circulating tumor DNA methylation in the diagnosis of lung cancer. *Precis Clin Med*. 2019;2(1):45–56.
- Walter RF, Rozynek P, Casjens S, Werner R, Mairinger FD, Speel EJ, Zur Hausen A, Meier S, Wohlschlaeger J, Theegarten D, Behrens T. Methylation of L1RE1, RARB, and RASSF1 function as possible biomarkers for the differential diagnosis of lung cancer. *PLoS ONE*. 2018;13(5): e0195716.
- Duan J, Zhong B, Fan Z, Zhang H, Xu M, Zhang X, Sanders YY. DNA methylation in pulmonary fibrosis and lung cancer. *Expert Rev Respir Med*. 2022;16(5):519–28.
- Calabrese F, Lunardi F, Pezzuto F, Fortarezza F, Vuljan SE, Marquette C, Hofman P. Are there new biomarkers in tissue and liquid biopsies for the early detection of non-small cell lung cancer? *J Clin Med*. 2019;8(3):414.
- Jin L, Kiang KM, Cheng SY, Leung GK. Pharmacological inhibition of serine synthesis enhances temozolomide efficacy by decreasing O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) expression and reactive oxygen species (ROS)-mediated DNA damage in glioblastoma. *Lab Invest*. 2022;102(2):194–203.
- Gerson SL. MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(4):296–307.

- Jakopovic M, Thomas A, Balasubramaniam S, Schrump D, Giaccone G, Bates SE. Targeting the epigenome in lung cancer: expanding approaches to epigenetic therapy. *Front Oncol.* 2013;9(3):261.
- Karlow JA, Pehrsson EC, Xing X, Watson M, Devarakonda S, Govindan R, Wang T. Non-small cell lung cancer epigenomes exhibit altered DNA methylation in smokers and never-smokers. *Genomics Proteomics, Bioinform.* 2023;21:991.
- Campanella A, De Summa S, Tommasi S. Exhaled breath condensate biomarkers for lung cancer. *J Breath Res.* 2019;13(4): 044002.
- Zhao R, Choi BY, Lee MH, Bode AM, Dong Z. Implications of genetic and epigenetic alterations of CDKN2A (p16INK4a) in cancer. *EBioMedicine.* 2016;1(8):30–9.
- Iwakawa R, Kohno T, Anami Y, Noguchi M, Suzuki K, Matsuno Y, Mishima K, Nishikawa R, Tashiro F, Yokota J. Association of p16 homozygous deletions with clinicopathologic characteristics and EGFR/KRAS/p53 mutations in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14(12):3746–53.
- Chan SH, Chiang J, Ngeow J. CDKN2A germline alterations and the relevance of genotype-phenotype associations in cancer predisposition. *Hereditary Cancer Clin Pract.* 2021;19:1–9.
- Ohtani N, Yamakoshi K, Takahashi A, Hara E. The p16INK4a RB pathway: molecular link between cellular senescence and tumor suppression. *J Med Invest.* 2004;51:146–53.
- Tam KW, Zhang W, Soh J, Stastny V, Chen M, Sun H, Thu K, Rios JJ, Yang C, Marconett CN, Selamat SA. CDKN2A/p16 inactivation mechanisms and their relationship to smoke exposure and molecular features in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(11):1378–88.
- Audia JE, Campbell RM. Histone modifications and cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(4): a019521.

- Tian X, Zhang S, Liu HM, Zhang YB, Blair CA, Mercola D, Sassone-Corsi P, Zi X. Histone lysine-specific methyltransferases and demethylases in carcinogenesis: new targets for cancer therapy and prevention. *Curr Cancer Drug Targets*. 2013;13(5):558–79.
- Darvish M, Trask R, Tallon P, Khansari M, Ren L, Hershman M, Yousefi B. AI-enabled lung cancer prognosis. *arXiv preprint arXiv: 2402. 09476*. 2024 Feb 12.
- Shi YX, Sheng DQ, Cheng L, Song XY. Current landscape of epigenetics in lung cancer: focus on the mechanism and application. *J Oncol*. 2019;12:2019.
- Turai PI, Nyíró G, Butz H, Patócs A, Igaz P. MicroRNAs, long non-coding RNAs, and circular RNAs: potential biomarkers and therapeutic targets in pheochromocytoma/paraganglioma. *Cancers*. 2021;13(7):1522.
- Lu T, Wang Y, Chen D, Liu J, Jiao W. Potential clinical application of lncRNAs in non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;13:8045–52.
- Bhat AA, Afzal O, Afzal M, Gupta G, Thapa R, Ali H, Kazmi I, Alzarea SI, Saleem S, Samuel VP, Gubbiyappa SK. MALAT1: a key regulator in lung cancer pathogenesis and therapeutic targeting. *Pathol-Res Pract*. 2023;30: 154991.
- Uddin A, Chakraborty S. Role of miRNAs in lung cancer. *J Cell Physiol*. 2018. [https:// doi. org/ 10. 1002/ jcp. 26607](https://doi.org/10.1002/jcp.26607).
- Hatley ME, Patrick DM, Garcia MR, Richardson JA, Bas sel-Duby R, Van Rooij E, Olson EN. Modulation of K-Ras dependent lung tumorigenesis by MicroRNA-21. *Cancer Cell*. 2010;18(3):282–93.
- Doghish AS, Ismail A, Elrebehy MA, Elbadry AM, Mahmoud HH, Farouk SM, Serea GA, Elghany RA, El-Halwany KK, Alsawah AO, Dewidar HI. A study of miRNAs as cornerstone in lung cancer pathogenesis and therapeutic resistance: a focus on signaling pathways interplay. *Pathol-Res Pract*. 2022;29: 154053.

- Wang M, Yu F, Wu W, Zhang Y, Chang W, Ponnusamy M, Wang K, Li P. Circular RNAs: a novel type of non-coding RNA and their potential implications in antiviral immunity. *Int J Biol Sci.* 2017;13(12):1497.
- Xia L, Song M, Sun M, Wang F, Yang C. Circular RNAs as bio markers for cancer. In: *Circular RNAs: biogenesis and functions*. Singapore: Springer; 2018. p. 171–87.
- Ghareghomi S, Atabaki V, Abdollahzadeh N, Ahmadian S, Hafez GS. Bioactive PI3-kinase/Akt/mTOR inhibitors in targeted lung cancer therapy. *Adv Pharm Bull.* 2023;13(1):24–35. <https://doi.org/10.34172/apb.2023.003>.
- Yu L, Wei J, Liu P. Attacking the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway for targeted therapeutic treatment in human cancer. *Semin Cancer Biol.* 2022;85:69–94.
- Schettino C, Bareschino MA, Sacco PC, Maione P, Rossi A, Casaluze F, Sgambato A, Gridelli C. New molecular targets in the treatment of NSCLC. *Curr Pharm Des.* 2013;19(30):5333–43.
- McGowan DR, Skwarski M, Bradley KM, Campo L, Fenwick JD, Gleeson FV, Green M, Horne A, Maughan TS, McCole MG, Mohammed S. Buparlisib with thoracic radiotherapy and its effect on tumor hypoxia: a phase I study in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer.* 2019;1(113):87–95.

5. Bölüm

Yetişkin Tipi Diffüz Gliomların Moleküler Temeli

Hüseyin DÖNMEZ¹

Özet

Glioblastoma Multiforme (GBM), yetişkinlerde en yaygın ve agresif primer beyin tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Kötü prognoz ve mevcut tedavi yöntemlerine karşı belirgin direnç ile karakterizedir. Bu malignitenin agresif biyolojisi, karmaşık genetik ve epigenetik heterojenlik, düzensiz sinyal yolları ve açıkça immünoşüpresif bir Tümör Mikroçevresi (TME) tarafından desteklenmektedir. Bu derleme, GBM'nin moleküler sınıflandırmasının, tümör ilerlemesini yönlendiren temel genetik değişikliklerin ve sinyalleme yollarının, IDH mutasyonlarının onkometabolik sonuçlarının, kanser kök hücrelerinin kritik rolünün, TME etkileşimlerinin ve içsel tedavi direncini düzenleyen moleküler faktörlerin bir analizini sunmaktadır.

1. Giriş

Beyin tümörleri, küresel olarak kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Swati vd., 2023). Bu grup içinde GBM, yüksek derecede malignite ve zorlu biyolojik davranış sergileyen birincil beyin tümörlerinin en ölümcül alt tipidir (Aldape vd., 2015; Lan vd., 2024). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2017 verilerine göre, erkeklerde 100.000 kişide 4.3 ve kadınlarda 100.000 kişide 3.0 kaba insidans hızına sahip olan Beyin Malign Neoplazmı (ICD-10 kodu C71), tüm kanser vakaları arasında düşük

¹ Dr. Öğr. Üyesi, SCÜ TIP FAK TIBBİ BİYOLOJİ ABD SİVAS
dr.huseyin.donmez@gmail.com

görülme sıklığına rağmen, agresif yapısı nedeniyle yüksek bir mortalite (yaklaşık %3.1) yüküne sahiptir (HSGM, 2017).

Tümör ilerlemesini, terapötik direnci ve bağışıklık sisteminden kaçınmayı yöneten genetik değişiklikleri kapsayan GBM'nin moleküler patolojisinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması, bu alanda ilerlemek için elzemdir (Rizwani, Patil ve Jain, 2025). GBM, Kan-Beyin Bariyeri (BBB) nedeniyle etkisiz ilaç iletimi, tümör içi ve tümörler arası yaygın heterojenlik, oldukça yedekli sinyal ağları ve güçlü bir bağışıklık baskılayıcı mikro ortam gibi zorlu moleküler ve anatomik zorluklar sunar (Ou, Yung ve Majd, 2021).

2. Glioblastomanın Moleküler Kimliği ve Epigenetik Görünümü

2.1. WHO 2021 Kriterlerine Göre Glial Tümörlerin Moleküler Sınıflandırması

Glioblastoma (GBM) tanımı, 2021 yılında yayımlanan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri Sınıflandırması'nın (CNS5) beşinci baskısı ile köklü bir değişikliğe uğramıştır (Torp et al., 2022). Bu revizyon, tümörlerin adlandırılması, derecelendirilmesi ve prognozunun belirlenmesinde histolojik sınıflandırmanın yanı sıra moleküler belirteçlerin zorunlu kullanımını standart hale getirmiştir. Bu yaklaşım, yetişkin tipi diffüz gliomaları üç ana moleküler kategoriye ayırmaktadır:

Tümör Tipi	IDH Durumu	1p/19q Durumu	TERT Promotör Mutasyonu	WHO
Oligodendroglioma	Mutant	Eş Zamanlı Delesyonu	Var	Grade 2 veya 3
Astrositoma	Mutant	Yok	Yok	Grade 2, 3 veya 4
Glioblastoma	Wildtype (Negatif)	Yok	Var	Grade 4

Oligodendroglioma'nın Ayırt Edici Moleküler İmzası: IDH Mutasyonu ve 1p/19q Kodelezyonu

Oligodendroglioma, IDH-Mutant ve 1p/19q-kodelet tümörleri, yetişkin diffüz gliomları arasında en elverişli prognoza sahip alt grubu temsil eder ve bu durum, kesin moleküler imzalarından kaynaklanır. Bu kodelezyon (kromozom 1'in kısa kolu ve 19'un uzun kolunun eş zamanlı kaybı), tümörün patognomonik (hastalığa özgü) imzasıdır ve TERT promotör mutasyonu ile birlikte, tümörün standart kemoterapiye (Temozolomid/PCV) karşı yüksek kemo-duyarlılığı ile doğrudan ilişkilidir. Bu moleküler imza, Oligodendroglioma'yı hem IDH-Wildtype Glioblastoma'nın agresifliğinden hem de sadece IDH-Mutant olan Astrositoma'dan net bir şekilde ayırarak, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynar (Aldape et al., 2015; Torp et al., 2022).

WHO 2021'e göre Glioblastoma tanısı, neredeyse tamamen IDH-wildtype tümörler için ayrılmıştır. IDH mutasyonu taşımayan bir tümörün Grade 4 Glioblastoma olarak sınıflandırılabilmesi için, IDH mutasyonunun yokluğunun yanı sıra, aşağıdaki üç moleküler kriterden en az birini karşılaması gerekir (Torp et al., 2022):

- EGFR Amplifikasyonu
- Kromozom 7 Kazanımı (+7) ve Kromozom 10 Kaybı (-10)
- TERT Promotör Mutasyonu

Bu moleküler kriterler, IDH-wildtype tümörlerin klinik olarak agresif doğasını ve Grade 4 malignite düzeyini kesin olarak belirler. Önceki sınıflandırmada "Sekonder Glioblastoma" olarak adlandırılan IDH-mutant tümörler ise artık Astrositoma ve Oligodendroglioma olarak ayrı sınıflandırılmaktadır (Torp et al., 2022).

2.2. Onkometabolik ve Epigenetik Reprogramlamanın Etkisi: IDH Mutasyonu

Genetik mutasyonların ötesinde, GBM'nin ilerlemesi DNA metilasyonu ve histon değişiklikleri dahil olmak üzere epigenetik modifikasyonlarla yoğun bir şekilde düzenlenir (Lan et al., 2024, p. 1). IDH mutasyonları, gliomagenezde anormal bir epigenetik ve metabolik kaymanın başlıca moleküler tetikleyicisidir. IDH1 ve IDH2 için mutasyonlar aşağıdaki tabloda listelenmiştir (Aldape, 2015 ve Lan, 2024).

IDH1				IDH2			
Mutasyon Tipi	Konum (Kodon)	Amino Asit Değişikliği	Görülme Sıklığı	Mutasyon Tipi	Konum (Kodon)	Amino Asit Değişikliği	Görülme Sıklığı
R132H	Kodon 132	Arginin (R) → Histidin (H)	%80-90	R172K	Kodon 172	Arginin (R) → Lizin (K)	%60-%80
R132C	Kodon 132	Arginin (R) → Sistein (C)	%5	R172M	Kodon 172	Arginin (R) → Metiyonin (M)	Nadir
R132S	Kodon 132	Arginin (R) → Serin (S)	Nadir	R172G	Kodon 172	Arginin (R) → Glisin (G)	Nadir
R132G	Kodon 132	Arginin (R) → Glisin (G)	Nadir				
R132L	Kodon 132	Arginin (R) → Lösin (L)	Nadir				

Kapsamlı Epigenetik Yeniden Programlama

Tümörleşmemiş hücrelerde IDH, trikarboksilik asit (TCA) döngüsünde izositratın α -ketoglutarata (α -KG) dönüşümünü katalizler. IDH1 veya IDH2 genindeki patojenik bir mutasyon, enzime yeni bir enzimatik işlev kazandırarak α -KG'den 2-Hidroksiglutarat (2-HG) onkometabolitinin birikmesine yol açar (Aldape et al., 2015).

TET İnhibisyonu ve G-CIMP: 2-HG, α -KG'ye bağımlı demetilaz enzimlerinin, en kritik olarak TET (Ten-Eleven Translocation) DNA demetilazlarının ve

spesifik Histon demetilazlarının güçlü bir rekabetçi inhibitörü olarak görev yapar. Bu global inhibisyon, genom boyunca yaygın DNA hipermetilasyonunu tetikler ve Glioblastoma-CpG Adası Metilatör Fenotipi (G-CIMP) olarak bilinen belirgin moleküler kimliği oluşturur. G-CIMP, kritik tümör baskılayıcı genleri susturarak malign dönüşümü başlatmaktan doğrudan sorumludur.

Histon Modifikasyonları ve Kromatin Yeniden Şekillenmesi

DNA metilasyonuna ek olarak, Histon Çeviri Sonrası Modifikasyonları (PTM'ler), gen ifadesinin ve hücre kaderinin dinamik moleküler düzenleyicileri olarak hizmet eder:

Kromatin Durumu Düzenlemesi: Epigenetik efektörler, geri dönüşümlü PTM'ler (histon kuyruklarının asetilasyonu ve metilasyonu gibi) aracılığıyla kromatinin şeklini modüle eder. Bu düzenleme, DNA'nın transkripsiyon mekanizmasına erişilebilirliğini belirler. Örneğin, histon demetilaz LSD1 (Lizin-Spesifik Demetilaz 1), MYC, OLIG2 ve SOX2 gibi çekirdek transkripsiyon faktörlerinin ifadesini modüle ederek GBM hücrelerinde kök hücre benzeri bir fenotipi yönlendirmekte rol oynamıştır.

MGMT Metilasyonu: DNA onarım enzimi olan O⁶-metilguanin-DNA metiltransferaz (MGMT) promotörünün metilasyon durumu, IDH durumundan büyük ölçüde bağımsız olarak önemli bir prognostik moleküler belirteç olmaya devam etmektedir.

2.3. Düzensiz Onkojenik Sinyal Yolları

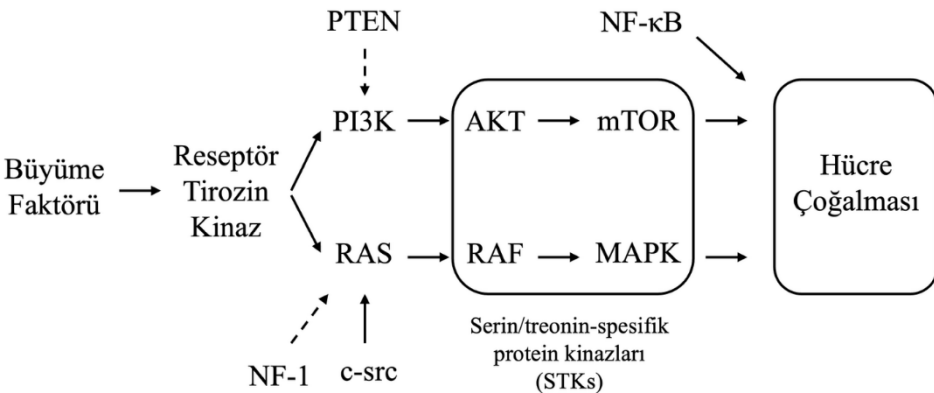
GBM'nin agresif özellikleri, tümör büyümesini, invazyonu, direnci ve bağışıklık sisteminden kaçışı teşvik etmek için bir araya gelen çoklu sinyal yollarındaki bozulmalardan kaynaklanır (Pouyan ve ark., 2025; Rizwani, Patil ve Jain, 2025).

PI3K/AKT/mTOR Yolu: Hücre çoğalması ve hayatta kalması için merkezi öneme sahip olan bu yol, GBM vakalarının yaklaşık %80'inde değişikliğe uğrar (Rizwani, Patil ve Jain, 2025). Bu hiperaktivasyon genellikle tümör baskılayıcı

gen PTEN'deki (fosfataz ve tensin homologu) mutasyonlar veya delesyonlar tarafından tetiklenir ve kontrolsüz hücre büyüme sinyallerine yol açar (Rizwani, Patil ve Jain, 2025).

MAPK/ERK ve Hücre Döngüsü Kontrolü: Ras/Raf/MAPK/ERK zincirindeki değişiklikler, proliferasyon için kritik öneme sahiptir. EGFR amplifikasyonu (Lan ve ark., 2024) ve NF-1 tümör baskılayıcı geninin kaybı gibi yaygın genetik olaylar, yolağın anormal aktivasyonuna katkıda bulunur (Rizwani, Patil ve Jain, 2025). Ayrıca, p53 mutasyonu GBM hastalarının önemli bir çoğunluğunda (%87) tespit edilmektedir (Rizwani, Patil ve Jain, 2025).

Kanser Kök Hücre Sinyalizasyonu: Glioblastoma Kök Hücreleri (GSC'ler), Notch, Hedgehog (SHH) ve Wnt yollarını içeren moleküler kaskadlar aracılığıyla çoklu potansiyellerini ve kendini yenileme yeteneklerini korurlar (Rizwani, Patil ve Jain, 2025; Swati ve diğerleri, 2023). Bu yollar, yüksek düzeyde hücresel plastisite sağlayarak GSC'lerin mikro ortama yanıt olarak farklı transkripsiyonel durumlar (örneğin, pronöral, klasik, mezenkimal) arasında geçiş yapmasına olanak tanır (Neftel ve ark., 2019). Dahası, Notch sinyalleme, GBM'de kök hücre oluşumunu ve tümör başlangıcını destekleyen önemli bir yol olarak özellikle öne çıkar ve bu da onu sürekli bir gelişimsel ilaç hedefi haline getirir (Lino ve ark., 2010).



Şekil 1. Başlıca proliferasyon sinyal yolları. Şemada PI3K/Akt/mTOR ve

Ras/Raf/MAPK yolları gösterilmiştir. Büyüme faktörleri, reseptör tirozin kinazlarına (RTK'lar) bağlanır ve ardından Ras/Raf/MAPK ve/veya PI3K/Akt/mTOR aktive olur. Raf, MAPK, Akt ve mTOR, serin/treonin spesifik protein kinazlar (STK'lar) olarak sınıflandırılır. Hücre içi tirozin kinaz c-src de Ras/Raf/MAPK'yı aktive eder. Nükleer faktör NF-κB de hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynar. Dolu ve kesikli oklar sırasıyla aktivasyon ve baskılamayı göstermektedir. c-src: v-src sarkomu (Schmidt-Ruppin A-2) viral onkogen homologu; MAPK: Mitogenle aktive olan protein (MAP) kinazı; mTOR: rapamisin'in memeli hedefi; NF-κB: aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir güçlendiricisi; NF-1: nörofibromin 1; NRTK: reseptör olmayan tirozin kinaz; PI3K: fosfatidilinositol 3-kinazlar; PTEN: fosfataz ve tensin homologu.

3. Tümör Mikroçevresinin (TME), İstilanın ve Direncin Moleküler Temeli

3.1. TME Sinyalizasyonu ve İstilanın Moleküler Basamağı

GBM'nin ilerlemesi, karmaşık ve immünoşüpresif bir TME tarafından aktif olarak desteklenir (Chen ve ark., 2025). Agresif istila, tümör hücreleri ile destekleyici TME bileşenleri arasındaki dinamik moleküler etkileşimin sonucudur.

Mezenkimal Geçiş ve İstilacılık

TME içindeki makrofajlar gibi destekleyici hücreler, tümör hücrelerinin daha istilacı bir duruma geçişini aktif olarak sinyaller:

Durum Geçışı: Makrofajların, kanser hücrelerinin mezenkimal benzeri bir duruma geçmesi için gereken moleküler sinyalizasyonu yönlendirdiği bilinmektedir. Epitel-Mezenkimal Geçiş (EMT) benzer şekilde bu geçiş, tümörün çevredeki beyin parankimine sızma yeteneği için hayati önem taşır.

ECM Yeniden Şekillenmesi: Tek hücreli RNA dizileme (scRNA-seq) analizleri, TME içindeki COL1A1, COL4A1 ve VIM gibi Ekstraselüler Matriks (ECM) yeniden şekillenmesinde rol oynayan temel genleri vurgulamıştır (Chen

ve ark., 2025). Bu genlerin değişen ekspresyonu, GBM hastalarında invaziv fenotipler ve düşük sağkalım sonuçlarıyla güçlü bir şekilde ilişkilidir (Chen ve ark., 2025).

İmmünosupresyonun Moleküler Ağı

TME, bağışıklık sisteminin kaçmasını kolaylaştıran yüksek düzeyde immünosupresif bir niş oluşturur (Ou, Yung ve Majd, 2021). Bu, kötü huylu ve bağışıklık hücreleri arasındaki karmaşık moleküler sinyalleşme yoluyla sağlanır:

Sitokin ve Büyüme Faktörü Yolakları: TGF- β (Pouyan ve ark., 2025; Rizwani, Patil ve Jain, 2025) ve NF- κ B (Pouyan ve ark., 2025) gibi yollar, TME iletişiminde merkezi roller oynar. Örneğin TGF- β , immünosupresif ortamın önemli bir moleküler düzenleyicisidir ve tümör büyümesini desteklemek için bağışıklık hücresi işlevini aktif olarak baskılar (Achrol ve ark., 2019).

Bağışıklık Kontrol Noktaları: TME'nin baskılayıcı yapısı, GBM'de radyo ve kemoterapi direncini artıran ve tümörün immünoterapiye yanıtını etkileyen önemli bir moleküler faktör olan hipoksinin (düşük oksijen) varlığıyla daha da güçlenmektedir (Park ve Lee, 2022). GSC'lerin belirli hipoksik nişler içinde radyal glial kök hücre benzeri bir durum alma yeteneği, tümör ilerlemesine ve terapötik kaçışa daha da katkıda bulunur. (Achrol ve ark., 2019; Lan ve ark., 2024).

3.2. Tedavi Direncinin Moleküler Kısıtlamaları

GBM'nin kötü prognozu, doğuştan ve adaptif direncin moleküler mekanizmalarıyla doğrudan bağlantılıdır.

Kan-Beyin Bariyeri (BBB) ve Ödem: BBB, ilaç penetrasyonuna karşı temel bir anatomik ve moleküler engel teşkil eder (Ou, Yung ve Majd, 2021). Ayrıca, önemli bir morbidite nedeni olan beyin tümörü ödemi, tümör içindeki bozulmuş kılcal endotel sıkı bağlantılarından sıvı sızıntısından kaynaklanır. Bu artan geçirgenlikten sorumlu temel moleküler anormallikler arasında okludin, klauidin-

1 ve klaudin-5 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin yetersiz ekspresyonu yer alır (Papadopoulos ve ark., 2004).

Kemoterapi ve Radyorezistansın Moleküler Temeli: Temozolomid'e (TMZ) karşı kemoterapi direncinin en köklü moleküler belirleyicisi, MGMT promotörünün durumudur. MGMT promotör metilasyonunun olmaması, enzimin aktif kalmasını sağlayarak TMZ kaynaklı DNA hasarının onarımını kolaylaştırır ve dirençle sonuçlanır (Achrol ve ark., 2019; Lan ve ark., 2024). Ek olarak, direnç genellikle birincil bir yol hedeflendiğinde aktif hale gelen yedekli (baypas) sinyal yollarının moleküler yeniden programlanmasıyla yönlendirilir ve amaçlanan terapötik bloğun atlatılmasıyla sağlanır (Ou, Yung ve Majd, 2021).

4. Sonuç

Glioblastoma Multiforme, IDH onkometabolizması (G-CIMP) tarafından tetiklenen kapsamlı epigenetik yeniden programlama, çekirdek sinyal yollarındaki (PI3K/AKT/mTOR, MAPK/ERK) kritik bozulmalar ve hızlı invazyon ve nüksü kolaylaştıran bir immünoşüpresif TME (Pouyan ve ark., 2025; Rizwani, Patil ve Jain, 2025) dahil olmak üzere derin moleküler karmaşıklıkla karakterize oldukça agresif bir tümördür.

Kaynaklar

- Achrol, A. S., Rennert, R. C., Anders, C., Soffietti, R., Ahluwalia, M. S., Nayak, L., Peters, S., Arvold, N. D., Harsh, G. R., Steeg, P. S., & Chang, S. D. (2019). Brain metastases. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 5. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0055-y>
- Aldape, K., Zadeh, G., Mansouri, S., Reifenberger, G., & von Deimling, A. (2015). Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathologica*, 129(6), 829–848. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1432-1>
- Chen, X., Zhong, X., Zhang, F., Zhou, X., Yue, X., & Li, X. (2025). Molecular mechanisms and therapeutic targets in glioblastoma multiforme: network and single-cell analyses. *Scientific Reports*, 15(1), 10558. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-92867-z>
- Esemen, Y., Awan, M., Parwez, R., Baig, A., Rahman, S., Masala, I., Franchini, S., & Giakoumettis, D. (2022). Molecular Pathogenesis of Glioblastoma in Adults and Future Perspectives: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(5), 2607. <https://doi.org/10.3390/ijms23052607>
- Filippini, T., & Voci, A. (2011). The role of P53, PTEN and IDH1 mutations in the molecular classification of gliomas. *Cancers*, 3(3), 3242–3277. <https://www.mdpi.com/2072-6694/3/3/3242>
- Lan, Z., Li, X., & Zhang, X. (2024). Glioblastoma: An Update in Pathology, Molecular Mechanisms and Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 3040. <https://doi.org/10.3390/ijms25053040>
- Ou, A., Yung, W. K. A., & Majd, N. (2021). Molecular Mechanisms of Treatment Resistance in Glioblastoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 351. <https://doi.org/10.3390/ijms22010351>
- Papadopoulos, M. C., Saadoun, S., Binder, D. K., Manley, G. T., Krishna, S., & Verkman, A. S. (2004). MOLECULAR MECHANISMS OF BRAIN

TUMOR EDEMA. *Neuroscience*, 129(4), 1011–1020.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.067>

- Pouyan, A., Ghorbanlo, M., Eslami, M., Jahanshahi, M., Ziaei, E., Salami, A., Mokhtari, K., Shahpasand, K., Farahani, N., Meybodi, T. E., Entezari, M., Taheriazam, A., Hushmandi, K., & Hashemi, M. (2025). Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies. *Molecular Cancer*, 24(1), 58.
<https://doi.org/10.1186/s12943-025-02267-0>
- Rizwani, F., Patil, P., & Jain, K. (2025). Unlocking glioblastoma: breakthroughs in molecular mechanisms and next-generation therapies. *Medical Oncology*, 42(1), 276. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02830-1>
- Swati, K., Agrawal, K., Raj, S., Kumar, R., Prakash, A., & Kumar, D. (2023). Molecular mechanism(s) of regulations of cancer stem cell in brain cancer propagation. *Medicinal Research Reviews*, 43(1), 441–463.
<https://doi.org/10.1002/med.21930>
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. (2017). Türkiye Kanser İstatistikleri Raporu.
- Torp, S. H., Solheim, O., & Skjulsvik, A. J. (2022). The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know—a minireview. *Acta Neurochirurgica*, 164(9), 2453–2464. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05301-y>