

KANSER GENETİĞİ PENCERESİNDEN AİLESEL MALİGN MELANOMAYA BAKIŞ

Ahmet DURSUN, Eksal KARGI, Mübin HOŞNUTER, Orhan BABUÇÇU, Necat İMİRZALIOĞLU
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Zonguldak, GATA Tıbbi Genetik BD, Ankara

ÖZET

Bir hücredeki genetik değişikliğin klonal büyümeye neden olduğu ve sonucunda kansere yol açtığı bilinmektedir. Son yıllarda iki tür gendeki değişikliğin kanser mekanizmalarından sorumlu olduğu anlaşılmıştır. Birinci gen türü onkogenler; ikinci gen türü de tümör süpresör genlerdir. Bu yazıda, nadir görülmekte beraber mortalitesi yüksek olan malign melanoma, ailesel kanser genetiği açısından değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: CDKN2A, MC1R, malign melanoma, ailesel kanser

SUMMARY

A View to Familial Malignant Melanoma from Window of Cancer Genetics

Cancer is a genetic disease which result in clonal growth. In recent years, two type of genetical changes are reported to be responsible for cancer. First group of genes are oncogenes and second types are tumour suppressor genes. In this review, the relation between familial malignant melanoma and genetics were discussed.

Key Word: CDKN2A, MC1R, malignant melanoma, familial cancer

Kanser, hücrenin bölünme kontrolünün, karyotipik, morfolojik ve biyokimyasal düzeninin progresif kaybıyla birlikte olan bir hücresel hatadır. Bugün hücredeki genetik değişikliğin klonal büyümeye neden olduğu ve sonucunda kansere yol açtığı kesin olarak bilinmektedir¹.

Son yıllarda iki tür gendeki değişikliğin kanser mekanizmalarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Birinci gen türü onkogenler olarak adlandırılmakta ve hücre çoğalmasını pozitif yönde kontrol etmektedir. İkinci tür genler ise tümör baskılayıcı (süpresör) genler olup bu genlerin kodladığı proteinler hücre çoğalması sırasında negatif kontrol gösterirler¹.

TÜMÖR OLUŞUMUNDA SORUMLU GENETİK MEKANİZMALAR

Onkogenler:

DNA'nın bulunmasından önce 1909'da Peyton Rous tarafından *Rous Sarcoma virus*'ünün bulunmasından bu yana onkogenlerin tümör oluşumundan sorumlu oldukları bilinmektedir². Onkogenlerin etki mekanizmalarının açıklanması ise çok daha sonraları, ökoryotik hücrelerdeki genlere benzer yapıda olan ve hücre çoğalmasında rol alan viral onkogenlerin bulunması ile oldu. Bu ökoryotik genlere proto-onkogenler denilmektedir. Hücre çoğalmasında pozitif kontrolden sorumlu genler olan onkogenler, genin yapısındaki çeşitli

değişiklikler (gen amplifikasyonu, kromozomal düzeyde değişiklikler) ile neoplazilere neden olurlar. Onkogenler bu etkilerini dominant (baskın) mekanizma ile yaparlar. Organizmanın sahip olduğu ve birbirinin aynı yapıda kabul edilen iki alelden herhangi birinde ortaya çıkan genetik değişiklik, tümöröenezisi tetikler³.

Onkogenlerin etki mekanizmaları 4 ana grup altında toplanabilmektedir:

Birinci grup onkogenler bir büyüme faktörü kodlarlar. Bu büyüme faktörü bir grup hücre tipini proliferere olmaları için stimüle eder. Bu grup onkogenlerdeki genetik değişiklikler, mutasyona uğramış proteinleri ortaya çıkaracak ve tümöröenezisi stimüle edecektir. Birinci tip gen ailesinden olan epidermal büyüme faktörü (EGF) ve trombositden oluşan büyüme faktörü (PDGF) bilinen onkogenlere örnek teşkil ederler.

İkinci grup onkogenler hücre yüzey reseptörünü kodlayarak büyüme faktörlerinin hücre ile koordinasyonunu sağlarlar. Gende oluşacak mutasyonlar, reseptörü devamlı aktif kılacak ve hücre proliferasyonu kontrolünü kaybedecektir. En geniş onkogen ailesi ikinci tip onkogenler olan tirozin kinaz ailesidir.

Üçüncü grup onkogenler hücre yüzey reseptörlerinin ikincil haberciler vasıtasıyla ilettiği sinyaller ile aktive olan bir grup proteini kodlarlar. Bu genlerdeki mutasyon, kontrolsüz hücre çoğalmasına sebep olacaktır.

Dördüncü grup onkogenler ise hücre çekirdeğindeki transkripsiyonu kontrol ederler. Bu tür genlerin kodladığı

Tablo 1: Onkojenler ve ilgili oldukları kanser türleri

ONKOJEN	ONKOJENİN FONKSİYONU	ONKOJENİN SEBEP OLDUĞU KANSER TÜRÜ
Erb-B erb-B2	Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) için reseptör kodlar Tümör antijeni kodlar ve EGFR (HER-2/neu) ile ilişkilidir	Glioblastoma, beyin kanserleri ve meme kanseri Meme, over ve tükrük bezleri kanserleri
Ki-ras	Sinyal sitümüle edici protein kodlar	Akciğer, over, kolon ve pankreas kanserleri
N-ras	Büyüme etkinliği arttıran gen aktivasyonu sağlar	Lösemiler
c-Myc, N-myc, L-myc	Büyüme etkinliğini artıran gen için transkripsiyon faktörü	Meme, mide ve akciğer kanserleri, nöroblastoma
Bcl-1	Siklin D1 kodlar, bu molekül hücre siklus saati olarak işlev görür	Meme ve baş-boyun kanserleri

proteindeki yapısal değişiklikler doğru sinyallerin sitoplazmaya iletilmesine engel olarak kontrolsüz hücre proliferasyonuna yol açacaktır (Tablo 1) ⁴.

Tümör Baskılayıcı (Supresor) Genler:

Onkojenlerin ve proto-onkojenlerin ortaya çıkarılmasından sonra hücre çoğalmasının negatif yönde kontrol eden bir başka grup genin de var olması gerektiği ortay çıkmıştır. Bu genler, hücre siklusunun kısıtlama noktasında (G1 ile S fazı arası) görev alırlar ve hücre bölünmesinin yeterli olduğu durumlarda hücreyi sentez fazına göndermeyip G1 fazında tutarak kontrol görevlerini yaparlar. Eğer tümör baskılayıcı genler hücre bölünme kontrolünü sağlayamazlar ise, hücre sentez fazına devam eder, yani bölünmesini sürdürür ⁵.

Bu genler ile ilgili belli başlı ilk teori Knudson tarafından ortaya atılmış olup, hücrenin kontrollü çoğalması için gerekliliği ve resesif etki gösterdiği vurgulanmıştır. Bu, organizmada bulunan ve tümör baskılayıcı geni üzerinde bulunduran alellerin her ikisinde de genetik değişiklik oluşursa, tümör baskılayıcı genin fonksiyonunun ortadan kalkacağı anlamına gelmektedir. Bu teoriyi 1971 yılında iki-vuru hipotezi (two-hit hypothesis) adı altında yayınlamıştır ⁶. Bu hipotez sonucu, alellerden herhangi birindeki, yaşam süresince çeşitli mutajenler ile oluşan genetik hata, tümör baskılayıcı genlerin fonksiyonunu kaybetmesine yol açmamaktadır. Ancak ikinci aleldeki genin de mutasyona uğraması sonucu fonksiyonunu yitirir ve böylece kontrol dengesinin onkojenler lehine dönmesini ve tümörögenезisi başlatır (iki-vuru hipotezi). Açıklamadan da anlaşılacağı gibi, ailesel kanserlerde, alellerde bulunan mutasyona uğramış tümör baskılayıcı genlerden bir

tanisi ailesel olarak geçmektedir. Bu şekilde, mutasyonlu gene sahip alel ile doğmuş bir bireyin, hayatı süresince, bir mutajen ile karşılaşarak ikinci vuruyu alma riski, mutasyon taşımayan genlere sahip alelleri olan bir bireye göre, çok daha yüksektir ⁵. Bugün bilinen birçok tümör baskılayıcı gen bulunmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Tümör baskılayıcı genler ve tümörögenезisdeki rolleri

TÜMÖR BASKILAYICI	TÜMÖR BASKILAYICI GENİN ROLÜ	TÜMÖR BASKILAYICI GENİN SEBEP OLDUĞU KANSERLER
DPC-4	Sitoplazmik yol ile hücre bölünmesini inhibe eder	Pankreas kanseri
NF-1	GTPaz-aktive edici proteini	Nörofibrom, feokromositoma, myeloid lösemiler
NF-2	Nükleer protein kodlar	Meningioma, swannoma, epidimoma
RB	pRB nükleer proteinini kodlar ve hücre siklusunda rol alır	retinoblastoma kemik, mesane, küçük hücreli akciğer ve meme kanseri
P53	p53 sitoplazmik proteini kodlar apoptosiz ve hücre siklus regülasyonundan sorumludur.	Li-Fraumeni syndrome
WT1	Bilinmiyor	Wilms' tümörü
BRCA1	Bilinmiyor	Meme ve over kanseri
BRCA2	Bilinmiyor	Meme ve over kanseri

AİLESEL MALİGN MELANOMA

Malign melanoma (MM) tüm deri kanserleri arasında hem en nadir görüleni hem de en kötü prognozlusudur. MM %90-95 oranında derideki melanosit hücrelerinden köken almakla birlikte %5-10 oranında göz kapağının iç yüzünde, retina, ağız içi, burun mukozası, gastrointestinal ve ürogenital sistem, meninksler, büyük damarların periaortik dokusu ve nadiren de kas fasyaları ve iç organlarda primer olarak ortaya çıkabilmektedir. Her yaş grubunda görülebilen MM, 40-60 yaşlar arasında pik yapar ⁷⁻⁹. Görülme sıklığı özellikle kadınlarda olmak üzere geçtiğimiz 10 yıl boyunca düzenli olarak artmış ve Amerika' da akciğer kanserlerinden sonra görülme sıklığı en fazla artan kanser olmuştur ¹⁰. Aynı zamanda İskoçya'da 20-35 yaş aralığındaki kadınlarda servikal kanserden sonra en sık görülen kanser tipidir ve bütün MM' a bağlı ölümlerin

son 10 yılda %50'den fazla arttığı görülmüştür ¹¹. Bu artışta son yıllardaki ozon tabakasındaki incelenin sürmesi ve coğrafik olarak daha fazla UV ışığına maruz kalma etkili olmuştur ¹².

MM etyolojisinde çeşitli risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. Bu faktörler Tip 1 deri, güneş ışını, heredite, prekanseröz lezyonlar, kseroderma pigmentozum, endokrin faktörler ve immünoşüpresyondur. Tip 1 deri tipi, çeşitli şekillerde güneş ışınlarına maruz kalma, genetik meyil ve istatistiki olarak malign transformasyon riski yüksek bazı nevusların bulunması bunlar içinde en önemli olanlardır. Tip 1 deri her zaman yanan ancak brozlaşmayan deri tipidir. Bu kişiler açık tenli, sarı veya kırmızı saçlı, mavi gözlü ve çillenmeye meyil gösterirler. Bu tip insanlarda deriyi güneş ışınlarından koruyucu pigment azaldığı için MM riski yükselmektedir. Zencilerde ise MM oranı çok düşük olup, beyaz ırktan farklı olarak akrall lentiginöz MM en sık görülen formudur ¹³.

Malign melanom vakalarının yaklaşık %10'u ailesel geçişli kanserlere örnek oluşturur ve ailesel displazik nevüs sendromu ile yakın ilişkidir. Buna ek olarak, ailesel malign melanoma vakaları normale göre daha genç yaşta ortaya çıkar ve lezyonun çapının küçük olmasına rağmen derinliği fazladır ¹⁴.

Genetiğin gelişiminin erken dönemlerinde bile malign melanomanın ailesel geçiş gösterdiği tahmin edildiğinden, yapılan sitogenetik incelemelerde 1, 6, 7, 9, 10. kromozoma ait anormal karyotipler yayınlanmıştır. İlk önce; 1985 yılında yapılan çalışmalar ile malign melanoma ve displazik nevüs sendromunun 1q36 lokusu ile ilintili olduğu düşünülmüş ve daha sonra 1994 yılında ailesel melanomalarda tanımlamalar ve aileler tekrar gözden geçirilerek yapılan çalışmalar sonunda 9p21 bölgesinin ailesel melanomalardan sorumlu olduğu belirtilmiştir ¹⁵. Bugün bu lokusta bulunan ve siklin-bağımlı kinaz inhibitörü olarak bilinen (CDKN2A) genin (tümör baskılayıcı gen) homozigot delesyonu ile ailesel melanomaların bir kısmına sebep olduğu bilinmektedir ¹⁶.

CDKN2A yada diğer tanımı ile p16 geni 9. kromozomun kısa kolunda 21. lokusta bulunur ve 26 kilobazlık (kb) genomik DNA'ya sahiptir. p16 geni 116 aminoasit'lik 19 kDa 'lık bir proteini 3 ekzon (mRNA yı kodlayan) tarafından kodlanır ¹⁷.

CDKN2A'nın kodladığı p16 proteini retinoblastoma biyolojik yolunda görevli olup siklin-bağımlı kinaz'a (cyclin-dependant kinase CDK4, CDK6) bağlanır. p16 proteini bu iki kinazın retinoblastoma proteinini fosforile etmesini engelleyerek hücreyi G1 fazında tutup proliferasyonunu engeller. p16 proteininin bu inhibe edici etkisi homozigot mutasyonlar ve delesyonlar ile ortadan kaldırılır ve böylece tümör oluşumuna neden olur ^{18,19}. Bunun yanında p16 gen lokusunda allellerden birinde bulunan germ-line mutasyonun da (Knudson

hipotezi doğrultusunda) ikinci allelde, yaşam içinde çeşitli faktörler ile bir mutasyonun oluşumuna yol açacağı ve erken yaş melanomalarından sorumlu olabileceği unutulmamalıdır.

Ailesel malign melanomalı hastalarda görülen bazı fenotipik özellikler, pigmentasyondan sorumlu olan biyolojik yollardaki bazı genlerin de incelenmesi gereğini doğurmuştur. Bunlardan birisi olan melanokortin-1 reseptör geninin (MC1R) homozigot inaktivasyonunun malign melanomaya yol açtığı düşünülmektedir ²⁰.

MC1R, 16 kromozomun uzun kolunda 24.3 lokusunda bulunan ve 3.1 kb'lik genomik DNA ya sahip bir genidir. Bu gen 317 aminoasitten oluşan ve moleküler ağırlığı 34.7 kDa olan bir proteini tek ekzon ile kodlar. MC1R geni insan pigmentasyon genetiğinde çok önemli rol oynar. Alfa-melanosit stimüle edici hormon ve diğer pro-opiomelanokortin peptidleri (POMC), MC1R geni aktivasyonu ile kırmızı feomelanin (phaeomelanin) yerine siyah fotoprotektif ömelaninin (eumelanin) sentezlenmesini sağlar. Bu denge normal pigmentasyon için oldukça önemlidir. "Phaeomelanin", ultraviyole ışınlarına maruz kalan ciltte serbest radikal oluşumuna sebep olmakta ve deri kanserinde (özellikle melanomalarda) önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir ^{20,21}. Özellikle daha önce belirtilen açık tenli, mavi gözlü, kırmızı saçlı ve çillenmenin fazla olduğu fenotiplerde etkisi artmış olarak bulunmaktadır. MC1R geni beyaz ırkta çok sayıda polimorfizm bulundurmaktadır. Özellikle yukarıda sözü edilen fenotipik bireylerde MC1R genine ait ciddi polimorfik yapı gözlenmekte olup bu bireylerin yüksek melanoma kanser riskine sahip olduğu bildirilmiştir. Özellikle yapılan fenotip-genotip çalışmalarında, R151C, R160W ve D294H polimorfizmlerinin, açık tenli, mavi gözlü, çilli ve kırmızı saçlı bireylerde artmış melanoma riski ile birlikte olduğu gösterilmiştir ^{22,23}.

Bugün, ailesel MM' nin, diğer sporadik melanoma vakalarından farklı bir genetik yaklaşım gerektirdiği anlaşılmıştır. Bireyin fenotipik özellikleri, ailesel başka kanser vakalarının bulunup bulunmadığı, kanserin görülme yaşı, lezyonun boyutu ve derinliği, klinisyene ailesel bir vaka ile karşı karşıya olup olmadığının ipuçlarını verir. Uygulamada p16 ve MC1R genlerindeki bir mutasyon ya da polimorfizmin varlığı, hastaya ve ailesine genetik danışmanlık verilmesi gerekliliğini doğurur. Bu danışma, aile ağacı çizimi ve bireylerin risk hesaplamasından, risk görülen bütün bireylerde aynı mutasyon ya da polimorfizmin araştırılmasına kadar uzanan geniş bir zeminde daha çok önleyici tedbirleri içerir. Bu şekilde bu oldukça agresif kanser tipinin henüz bir risk iken yakalanması söz konusu olabilecek ve sıklığı artırılmış kontroller sayesinde erken teşhis mümkün olabilecektir.

Dr. Eksal KARGI
ZKÜ Tıp Fakültesi Hastanesi
Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD,
67600 Kozlu, ZONGULDAK

KAYNAKLAR

1. Bodmer W: Cancer Genetics. Ponder BA In: Genetics of Malignant Disease. Glasgow: Longman Group Ltd. pp. 517-527, 1994.
2. Korf RB: In: Human Genetics. London, Blackwell Science Inc. 1996.
3. Tamarin HR: Principles of Genetics. Chapter 15, Boston, C.Brown Publishers pp:433-438, 1993.
4. Katso RM, Manck S, O'Byrne K, Playford M, Le Meuth V, Ganesan TS: Molecular approaches to diagnosis and management of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev* 16: 81-107, 1997.
5. Steel CM: Identification and characterization of cancer genes. Ponder BA (Ed.) In: Genetics of Malignant Disease, Glasgow: Longman Group Ltd. pp. 536-560, 1994.
6. Knudson AG Jr: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci* 68: 820-823, 1971.
7. Casson PR, Robbins. P: Malignant tumours of the skin. McCarthy JG (Ed.) In: Plastic Surgery. Philadelphia, W.B. Saunders Company, pp3614-2662, 1990.
8. Barth A, Wanek LA, Morton DL: Prognostic factors in 1512 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg* 181: 193-201, 1995.
9. Bilkay U, Erdem Ö, Özek C, Karabulut B, Tokat C, Gürler T, Göker E, Akın Y: Noduler melanomda dokuz yıllık uygulama ve sonuçlarımız. *Türk Plast Cer Derg Cilt 8, Sayı 3*, 149-152, 2000.
10. Coleman MP, Domiecki P: Trends in cancer incidence and mortality. Lyons: International agency for research for cancer. IARC Scientific Publications no:12, 1993.
11. Jackson A, Wilkinson C, Ranger M, Pill R, August P: Can primary prevention or selective screening for melanoma be more precisely targeted through general practice? A prospective study to validate a self administered risk score. *BMJ* 316: 34-38, 1998.
12. Diffey BL: Ozone depletion and skin cancer. *BMJ* 304: 1175-6, 1992.
13. Baykal C: Malign melanomada risk faktörleri. *Türk Plast Cer Derg Cilt 2, Sayı 3*: 150-4, 1994.
14. Lowitt MH, Lowitt NR: Recent advances in dermatology: Prognostic factors in malignant melanoma. *BMJ* 311: 1615-7, 1995.
15. Cannon-Albright LA, Meyer LJ, Goldgar DE, et al. : Penetrance and expressivity of the chromosome 9p melanoma susceptibility locus (MLM). *Cancer Res* 54:6041-6044, 1994.
16. Liggett Jr WH, Sidransky D: Role of the p16 tumor suppressor gene in cancer. *J Clin Oncol* 16:1197-1206, 1998.
17. Foulkes WD, Flanders TY, Pollock PM, Hayward NK: The CDKN2A (p16) gene and human cancer. *Mol Med* 3: 5-20, 1997
18. Kamb A, Shattuck-Eidens D, Eeles R, Liu Q, Gruis NA et al.: Analysis of the p16 gene (CDKN2) as a candidate for the chromosome 9p melanoma susceptibility locus. *Nat Genet* 8: 23-26, 1994.
19. Nobori T, Miura K, Wu DJ, Lois A, Takabayashi K, Carson DA: Deletions of the cyclin-dependant kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancer. *Nature* 368: 753-6, 1994.
20. Smith R, Healy E, Siddiqui S, Flanagan N et al.: Melanocortin 1 receptor variants in an Irish population. *J Invest Dermatol* 111: 119-122, 1998.
21. Healy E, Flanagan N, Ray A, Todd C, et al.: Melanocortin 1 receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *Lancet* 355: 1072-1073, 2000.
22. Palmer JS, Duffy DL, Box NF, Aitken JF et al.: Melanocortin 1 receptor polymorphisms and risk of melanoma: is the association explained solely by pigmentation phenotype? *Am J Hum Genet* 66: 176-186, 2000.
23. Box NF, Wyeth JR, O'Gorman LE, Martin NG, Strum RA: Characterization of melanocyte stimulating hormone receptor variants alleles in twins with red hair. *Hum Mol Genet* 6: 1891-1897, 1997.