

Kanser

Dyana Sarı*
A. Süha Yalçın*

Çok hücreli organizmalarda birçok hücre mitojenik sinyaller alır. Hücre bölünme sürecini başlatan bu sinyaller arasında trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin-benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), fibroblast büyüme faktörü (FGH), IL-2, IL-3 sayılabilir. PDGF, FGF, EGF, IGF-1 gibi büyüme faktörlerinin etki ettikleri hücre aralığı geniş olmasına rağmen bazı büyüme faktörleri daha seçicidir. Herhangi bir hücre, yüzeyinde büyüme faktörü ile kompleks oluşturabilecek ve hücre içi sinyal mekanizmalarını aktifleştirebilecek reseptöre sahip ise büyüme faktörlerine yanıt verir. Bu yanıtla birlikte gen ekspresyonları ile reaktif türlerin oluşum mekanizmalarında değişiklikler oluşur. Böylece hücre bölünmeye başlar. Hücre bölünmesini teşvik edici faktörlerin yanında bölünmeyi TGF- β gibi inhibe edici moleküller de vardır. Yetişkin insanlarda nöronlar hücre bölünmesine uğramazken, hepatositler yılda bir kez, ince bağırsak epitel hücreleri günde bir-iki kez, ince bağırsağın iç yüzeyindeki hücreler ise sürekli bölünürler. Her hücre çeşidinin bölünme hızı ve frekansı farklıdır.

Hücre döngüsü ve hücre bölünmesi

Hücre bölünmesi mitoz ve interfaz olarak iki faza ayrılır, interfaz da kendi içinde 3 faza sahiptir. Bu süreçte genetik olarak birbirinin ve donör hücrenin aynı olan iki hücre üretebilmek için DNA kendini eşlemelidir. DNA replikasyonu hücre döngüsünün S fazında gerçekleşir. İnterfazın G1 ve G2 fazları ise hücreye mitoz bölünmeye geçmek için zaman tanıyan fazlardır. Bu fazlarda biyomoleküllerin sayıları artar ve bölünme için gerekli bileşenler oluşturulur. Özellikle G2 fazında DNA hasarlarının tespiti yapılır ve eğer DNA'da hasar var ise bu hasarın giderilmesi sağlanır. G1 fazındaki hücreler herhangi bir mitojenik sinyal almayıp, DNA replikasyon komutu almazlarsa hücre G0 fazına geçebilir. G0 fazı hücrelerin dinlenme ve durağan fazı olarak bilinir. İnterfazdan sonra yeterli miktarda DNA'ya ve biyomoleküllere sahip olan hücre mitoz fazına geçerek ikiye ayrılır ve birbiriyle eş iki hücre oluşur. Hücre döngüsünün kontrolü için birçok protein gereklidir. Bunlardan en yaygın olanlar siklin-bağımlı

* Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

protein kinazlardır (cdk).¹ Cdk proteinlerinin hedefi olan proteinleri fosforilleme aktiviteleri de çok önemli diğer bir protein ailesi olan siklinler tarafından düzenlenir. Farklı siklin ve cdk proteinleri hücre döngüsünün farklı noktalarında kompleks oluşturur ve aktive olurlar. Ubikitin ve proteazomlar ise siklinlerin etkisiz hale getirilmesinde görev alırlar. Hücre döngüsünün farklı fazlarında kontrol noktaları bulunur. Kontrol noktaları, hücrenin diğer bölünme fazına geçmeden önce DNA replikasyonunun tamamen bittiğini ve DNA'da hasar olmadığını kontrol ederler. Örneğin hayvan hücrelerinde G1 fazında ana kontrol noktası bulunur. G1 kontrol noktasında DNA'da hasar var ise hücrenin S fazına geçmesi engellenir. S fazında da DNA genomunda hasar tespit edilirse hücre kendisi bölünmeyi durdurur. Diğer bir kontrol noktası ise G2 fazında bulunur. Bu kontrol noktası ise DNA replikasyonu bitmemiş ve DNA'da hasar onarılmamış ise hücrenin mitozis fazına geçişine izin vermez. Sonuç olarak kontrol noktaları DNA replikasyonunu durdurabilir ve DNA hasarı var ise onarılmasını emredebilir. Amaçları hasarsız genoma sahip hücrelerin oluşmasını sağlamaktır. Kontrol noktalarında siklin/cdk komplekslerine ek olarak başka proteinler de bulunur. Örneğin G1 kontrol noktasında ATM ve ATR proteinleri bulunur. ATM proteinleri DNA'da bulunan çift zincir kırıklarını belirler, ATR ise UV radyasyonu ve eşlenmemiş DNA ile aktif olur. İki proteinin aktive olması ile kontrol noktası kinazları aktive edilir ve bu kinazlar p53 proteinini fosforilleyerek aktifleştirir. p53 proteini G2 kontrol noktasında da bulunur. p53 proteini fosforillendiğinde p21 geninin üretimini artıran bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve p21 siklin/cdk kompleksine bağlanarak kompleksi inaktif tutar. İnaktifleşen kompleks DNA sentezi için gerekli enzimlerin ekspresyonlarını gerçekleştiren E2F'yi aktifleştiremez ve DNA sentezi başlatılamaz. Böylece hücre G1 fazında tutulur. Hücrelerin G1 fazından S fazına geçişleri ayrıca besin yetersizliği ya da oksidatif stres varlığı ile engellenebilir. Oksidatif stres, genelde reaktif türlerin DNA'ya hasar vermeleri sonucu açığa çıkar ve FOXO transkripsiyon faktörünün de içinde bulunduğu bir süreci kapsar. Besin az ise veya oksidatif stres varsa FOXO transkripsiyon faktörleri çekirdekte birikir ve sitotoksik, pro-apoptotik faktörlerin artmasına neden olur.²

- 1 Malumbres, M., Harlow, E., Hunt, T., Hunter, T., Lahti, J. M., Manning, G., Morgan, D. O., Tsai, L. H., & Wolgemuth, D. J. (2009). Cyclin-dependent kinases: a family portrait. *Nature Cell Biology*, 11(11), 1275-1276. <https://doi.org/10.1038/ncb1109-1275>.
- 2 Storz, P. (2011). Forkhead homeobox type O transcription factors in the responses to oxidative stress. *Antioxidants and Redox Signaling*, 14(4), 593-605. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3405>.

Tümörler

İnsan vücudunda yaklaşık 3×10^{13} hücre bulunmaktadır ve yaşamı boyunca yaklaşık 10^{16} hücre bölünmesi geçirir. İnsanda hücre bölünme sürecinde DNA polimeraz hatalarından dolayı her genin bölünmesinde yaklaşık 10^6 mutasyon gerçekleştiği saptanmıştır. Oluşan bu mutasyonların tespiti her genin insanın ömrü boyunca yaklaşık 10^{10} mutasyona uğradığını gösterir. Bu nedenle genlerde oluşan mutasyonun, genomda oluşan hasarın onarılması veya elimine edilmesi biyolojik yapıların fonksiyonlarını yerlerine getirmeleri için hayati önem taşır. Tümörler kontrolsüz hücre bölünmesi sonucu oluşan anormal doku kütleleridir. Bu tarz doku kütlelerinde büyüme hızı çok yüksektir, normal doku ile koordinasyon mevcut değildir ve hücre içi ortak çalışmalar bozulmuştur. Tümörlerin en önemli sınıflandırılması benign (iyi huylu) ve malign (kötü huylu) olarak yapılır.³ Benign tümörler ortaya çıkış noktalarında sabit kalırlar, metastaz yetenekleri yoktur. Öldürme oranları çok azdır, iyi huylu tümörler olarak bilinirler. Fakat çıkış noktaları hayati bir yapı üzerinde ise ölümlere neden olabilirler. Malign tümörler ise kansere neden olan tümör tipidir. Malign tümörler benign tümörlerin aksine vücudun farklı bölgelerine yayılabilirler. Metastaz yetenekleri gelişmiştir. Kan dolaşımı veya lenfatik sistemle tümörün orijinal bölgesinden başka vücut bölgelerine giderek ikincil tümörlerin (metastaz) farklı bölgelerde oluşmasını sağlarlar. Metastaz hızları ve büyüme hızları tümörden tümöre farklılık gösterir. Kanserler tümörün hangi dokudan türediğine göre isimlendirilir. Örneğin epitel dokulardan yükselen tümörlerin neden olduğu kansere karsinoma denirken, tümör kas veya bağ dokudan yükselmişse sarkoma adını alır. Kanserli bölgelerdeki malignant dönüşüm hücre metabolizmasında değişikliklere de neden olur. Glikoliz hızı, laktat üretimi, NADPH sentezi artar. Pentoz fosfat yolağı aracılığı ile NADPH sentezinin artması, artmış olan hücre bölünmesine yetecek kadar DNA sentezi için ya da hücrenin oksidatif stres ile başa çıkması için gereklidir.

Karsinogenezin safhaları

Normal hücrelerin malignant hücrelere dönüşmesine karsinogenez denir, karsinogeneze neden olan ajanlar da karsinojen olarak isimlendirilir. Karsinogenez, kompleks ve birçok basamağa sahip bir süreçtir. Bu süreç içinde öncelikle DNA hasarına sahip anormal bir hücre oluşur ve bu hücre seri mutasyonlar, yüksek bölünme hızı ve frekansı, gen ekspresyonlarındaki farklılık gibi yollarla doku içindeki sayısını çoğaltır. Malignant hücre oluşumunu etkileyen faktörler genetik ve çevresel faktörlerdir.⁴ Örneğin

3 Weinberg, R. (2014). The biology of cancer Second edition. *Garland-Norton*.

4 Curtin, N. J. (2012). DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nature Reviews Cancer*, 12(12), 801-817. <https://doi.org/10.1038/nrc3399>.

meme kanseri oluşumu BRCA1 ve BRCA2 genlerinde bulunan mutasyonlar ile gerçekleşir. Kanser oluşumunda yaşam tarzı da belirleyicidir. Obezite, sigara kullanımı, yağ oranı yüksek diyet alışkanlıkları kanser oluşum riskini artırırken, sebze içeriği yüksek olan diyetler bazı kanserlerin oluşum riskini düşürür. Malignant hücre oluşumunu etkileyen faktörler arasında tümörün ortaya çıktığı hücrenin metabolizması, transkripsiyon faktörleri ve çevresinde bulunan hücrelerin tipleri de yer alır. Karsinogenezin başlaması bir karsinojenin DNA ile etkileşimi sonucu oluşan DNA değişiklikleri ile tetiklenir. Kanser başlangıcından korunmanın etkin yolları olarak karsinojen alımını azaltmak, Faz1/Faz2 enzimlerinin aktivitelerini artırarak karsinojenleri detoksifiye etmek, DNA onarımını artırmak, hücrenin apoptoz yolaklarını aktifleştirmek sayılabilir. Karsinogenezin başlaması için hücrede mutasyonun olması yeterli değildir. Bu mutasyonun hücrede korunması, yani en az bir kez replikasyona uğraması ve oluşan hücrede de bu mutasyonun sabit kalması gerekir. Yani geri çevrilemez DNA değişikliği gereklidir. Mutasyonun sabit kalmasından sonra hücre çoğalması bölünen bir hücrede normal olarak devam ederken, çoğalma mutasyona sahip ilk hücre tarafından da uyarılabilir. İnsanlarda görülen birçok kanser karsinoma tipindedir. Çünkü epitel hücrelerin bölünme hızı çok yüksektir ve karsinojenlere maruz kalarak kanser oluşumunu başlatırlar. Başlama safhasını genelde tümör promotörlerinin aktiviteleri takip eder. Tümör promotörleri genetik alterasyona sahip ilk hücrenin fenotipinin ekspresyonlarını artırır. Ayrıca başlangıç hücresinde, hücre çoğalmasını artırırken apoptoz seviyelerini azaltırlar. Birçok karsinojenin yüksek dozları hem başlatıcı hem de promotör olarak sayılabilir. Fakat bir karsinojenin dozu kanser oluşumu başlatacak kadar fazla değil ise bu moleküller tümör promotörleri olarak adlandırılır.⁵ Tümör promotörlerinin aktiviteleri sonucu başlatıcı hücrede meydana gelen DNA değişiklikleri, hücre farklılaşmasını ve büyümesini düzenleyen genlerin ekspresyon farklılıkları ile meydana gelir. Promotörün hücreden uzaklaştırılması genelde dokunun eski haline dönmesi ile sonuçlanır, ancak hala ilk başlatıcı hücre dokuda bulunmaktadır. İlerleme safhası DNA'da ek hasarların oluşmasını kapsar. Oluşan DNA hasarları hücrelere avantaj sağlarsa daha hızlı bir şekilde büyür ve tümör oluşumu hızlanır. DNA'da olan değişiklikler hücreyi ek mutasyonlara açık hale getirir ve yeni mutasyonlar oluşmaya devam eder. Oluşan mutasyonlar tümörü daha agresif bir biçime sokabilir. DNA'sında birçok hasar bulunan hücre artık epitel hücre membranını yıkabilecek bir mutasyona sahip olabilir. Artık oluşan tümör membran ile kaplı değildir ve anjiyogenez başlar. Anjiyogenez hücrenin çevresinde bulunan damarların tümör

5 Boyland, E. (1985). Tumour initiators, promoters, and complete carcinogens. *British Journal of Industrial Medicine*, 42(10), 716-718. <https://doi.org/10.1136/oem.42.10.716>.

tarafından kullanılmaya başlanmalarıdır. Böylece tümör hızlı şekilde büyümesi için gerekli besin ve oksijen kaynağına sahip olur. Artık tümör tespit edilecek kadar büyük bir doku kütlesi haline gelmiştir. Anjiyogenez safhasından sonra tümör komşu hücreleri işgal etmeye başlar. Tümörlü dokudan çıkan hücreler kan dolaşımına katılabilir. Malignant hücreler kan dolaşımını kullanarak vücudun diğer kısımlarına ulaşabilir ve farklı bölgelerde tümör oluşumuna neden olabilir. Bu süreç metastaz olarak isimlendirilir ve tümörü ölümcül yapan en önemli özelliğidir.⁶ Metastaz sonucu oluşan sekonder tümörler aynı şekilde vücudun farklı noktalarına giderek farklı tümör kolonileri kurabilir.

Genler ve kanser

Kanser oluşumunda birçok gendeki değişiklikler önemli rol oynar. Kanserle ilişkisi olan genler arasında onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve kararlılık genleri olarak sayılabilir.⁷ Onkogenler ilk olarak tümöre neden olan virüslerde bulunmuştur. Daha sonra onkogenlerin konakçı hayvanlarda bulunan ve büyümeyi düzenleyici proteinleri kodlayan proto-onkogen ismi verilen genlerden türedikleri anlaşılmıştır. Proto-onkogenler hücre büyümesi ile ilişkili genlerdir. Bunlar büyüme faktörlerini ve reseptörlerini, büyüme sinyalini reseptörden çekirdeğe taşıyan molekülleri, hücre döngüsünü kontrol eden diğer proteinleri veya programlı hücre ölümü olan apoptozu kontrol eden proteinleri kodlarlar. N-ras ve bcl-2 proto-onkogenlere örnek olarak verilebilir, bcl-2 apoptoz baskılayan bir genidir. Onkogenler proto-onkogenlerin aktifleşmiş halleridir. Proto-onkogenlerin aktivasyonu genin transkripsiyona uğrayan bölgesinde (*exon*) meydana gelen mutasyon ve kromozomal düzenlemeler ile gerçekleşebilir. Böylece birçok hatalı ürün meydana gelir. Örneğin bir onkogen olan erbB EGF reseptör geninin mutasyona uğramış halidir. Bu gen hücreye sürekli sinyal yollar. İnsan kanserlerinde sıkça görülen bir diğer mutasyonda RAS geninde meydana gelen mutasyondur. Bu gende ortaya çıkan nokta mutasyonu GTP hidrolizini inhibe eder. GTP'nin hidrolize olamaması GTP bağımlı protein konformasyonunun sürekli aktif olmasına neden olur. Böyle bir mutasyon sonucu değişikliğe uğramış ve aktive olmuş proto-onkogenler, artık hücreye sürekli bölünme komutu veren ya da hücre ölümünü azaltıcı etkilere sahip olan, sonuç olarak kontrolsüz biçimde hücre kütesinin artmasını sağlayan onkogenlere dönüşür. Tümör baskılayıcı genler normalde hücre bölünmesini kısıtlayan genleri

6 Fares, J., Fares, M. Y., Khachfe, H. H., Salhab, H. A., & Fares, Y. (2020). Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 28. <https://doi.org/10.1038/s41392.020.0134-x>.

7 Croce, C. M. (2008). Oncogenes and cancer. *New England Journal of Medicine*, 358(5), 502-511. <https://doi.org/10.1056/NEJMra072367>.

kodlar. Bu genlerden birinde veya daha fazlasında meydana gelen mutasyonlar tümör oluşumuna yol açabilir. Hasarlı tümör baskılayıcı genlerden kaynaklanan kontrolsüz büyüme, onkogenlerdeki mutasyonlardan kaynaklananların aksine genetik olarak çekiniktir. Ancak bir kromozom çiftinin her ikisinde mutasyon varsa tümör oluşur. En önemli tümör baskılayıcı gen p53'tür.⁸ p53 geni insan kanser vakalarının çoğunda mutasyona uğramış biçimde bulunur.⁹ p53 proteini bir transkripsiyon faktörüdür ve DNA zincirlerindeki hasarları tespit edebilir. DNA hasarını bulduğunda hücre döngüsünü durdurur ve hasarın düzeltilmesini sağlar, bu nedenle "genom koruyucusu" olarak anılır. UV radyasyonu, iyonlaştırıcı radyasyon, DNA'ya zarar veren reaktif türler, DNA modifiye edici ajanlar gibi farklı nedenlerden dolayı DNA hasarı oluşabilir. Eğer p53 proteini hasarın yüksek miktarda olduğunu algırsa apoptoz indüklenir ve bax gibi pro-apoptotik proteinlerin ekspresyonları artar. Böylece hücrenin hasarlı DNA'ya sahip olması engellenir. Normal hücrelerde p53 düzeyleri düşüktür. Sürekli olarak sentezlenir ama hızlı bir şekilde de parçalanır. p53 degradasyonu MDM2 proteini tarafından gerçekleştirilir. MDM2 p53'nin transkripsiyon faktörü olarak işlev yapmasını engeller ve proteazomlar tarafından parçalanmasını kolaylaştırır. DNA'da hasar var ya da onkogenik bir sinyal mevcut ise p53'ün stabilizasyonu sağlanır. Stabilizasyon ATM kinazların aktiviteleri ve ARF'nin etkileriyle sağlanır. Örneğin ATM kinaz bir onkogenik sinyal varlığında p53'ü fosforilleyerek MDM2'nin işlev yapmasını engeller. Aktif p53 geni, siklin bağımlı kinazların inhibitörü olan p21 proteinini, hücre bölünmesini durduran Gadd45 proteinini ve MDM2 proteinini kodlayan genlerin ifadesini düzenler. Böylece p53 kendi hücre içi düzeylerini de kontrol eder. Diğer bir tümör baskılayıcı gen PTEN'dir. Çoğu kanser vakalarında PTEN genlerinde mutasyonlara rastlanmıştır. Kararlılık genleri DNA'nın değişikliklere uğramasını engellemeye ve onu "normal" tutmaya çalışan gen ailesidir. Bu genler DNA'da bulunan hasarları onarıp hücre bölünmesinin ve kromozomal ayrılmanın düzgün bir şekilde yapılmasını sağlar. Kararlılık genlerinde meydana gelen herhangi bir fonksiyon bozukluğu ya da mutasyon diğer genlerde mutasyon riskinin artmasına neden olur. Kararlılık genlerinde bulunan bir hata onkogenlerin oluşmasını ve tümör baskılayıcı genlerin aktivitelerinin kaybı ile sonuçlanır. Kararlılık genlerinde meydana gelen herhangi bir inaktivasyon kromozomal kayıplara ve farklı düzenlemelere yol açabilir. Bazı durumlarda üreme hücrelerinde tümör baskılayıcı genlerde, proto-onkogenlerde ve kararlılık genlerinde oluşan

8 Efeyan, A., & Serrano, M. (2007). p53: guardian of the genome and policeman of the oncogenes. *Cell Cycle*, 6(9), 1006-1010. <https://doi.org/10.4161/cc.6.9.4211>.

9 Muller, P. A., & Vousden, K. H. (2013). p53 mutations in cancer. *Nature Cell Biology*, 15(1), 2-8. <https://doi.org/10.1038/ncb2641>.

mutasyonlar meydana gelir. Böylece oluşan yeni dölün kanser riski çok yüksek olur. Fakat yine de her durumda kanser oluşacağına dair kesin bir şey söylenemez.

Reaktif türlerin karsinogenez ile ilişkisi

Reaktif türler kanserin başlangıcında rol sahibi olabilir ve karsinogenezin tüm aşamalarına katılabilir. DNA hasarı ile p53 aktivitesini artırır, apoptoza neden olur ya da baskılayabilirler. Ayrıca FOXO'ları aktive edebilir, fagositleri çağırabilirler. Yapılan bir çalışmada fare fibroblastlarına yeterli miktarda reaktif türler verildiğinde malignant dönüşümün olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşılık çok fazla reaktif tür hücre bölünmesini durdurup apoptozu tetikleyebilir. Bu durumda hemen akla gelen soru reaktif türler kanser oluşumu üzerinde iyi etkiye mi sahiptir sordurur. Sorunun cevaplanması için antioksidan savunma sisteminin incelenmesi gereklidir. Bu alanda yapılan çalışmalarda antioksidan savunma sistem enzimlerinde defektler bulunduğu kanser oluşma riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun başlıca nedeni antioksidan savunma enzimlerinin DNA'da oluşan hasarların düzeltilmesindeki rolleridir. p53 proteinin aktivitesi reaktif oksijen türleri ile yakından ilişkilidir.

Bu ilişkiye yönelik örnekler şöyle sıralanabilir: Birinci olarak hücrede bulunan normal düzeylerdeki p53, antioksidan savunma sistemlerinde görevli enzimleri kodlayan genleri uyarır ve SOD, GPx1, katalaz gibi enzimlerin hücrede sentezini artırır. İkinci olarak reaktif oksijen türleri DNA hasarına neden olarak p53 aktivitesini artırır. Üçüncü olarak ise yüksek miktarda p53 reaktif oksijen türlerinin üretimine neden olur. Oluşan reaktif oksijen türleri de p53'ün pro-apoptotik ve sitostatik etkilerine katkıda bulunur. Öte yandan p53'nün kendisi oksidatif hasara uğrayabilir. İnsan p53 proteini 10 sistein kalıntısına sahiptir ve aktivite için bunlardan bazılarının Zn²⁺ bağlamaları gerekir. p53'ün oksidasyonu transkripsiyon faktörü olarak işlev yapmasını engeller. Agresif beyin kanserlerinde p53 proteininin oksidasyona ve nitrasyona uğradığı belirlenmiştir. Sonuç olarak p53 ve reaktif oksijen türleri arasında çok bağlantılı karmaşık bir ilişki vardır.¹⁰

İyonlaştırıcı radyasyonun kansere neden olduğu uzun zamandır bilinmekte ve kabul görmektedir. Radyasyon nedeni ile oluşan karsinogenez süreci proto-onkogenlerin aktivasyonunu, kararlılık genlerinin ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonunu içerir. Radyasyonun neden olduğu DNA hasarlarından bazıları, enerjinin

10 Liu, B., Chen, Y., & St Clair, D. K. (2008). ROS and p53: a versatile partnership. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(8), 1529-1535. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.01.011>.

direkt olarak DNA tarafından absorpsiyonunun yanında OH• radikali aracılığı ile de gerçekleşir. OH• radikali karsinogenezin değişik safhalarında yer alır. DNA'ya saldırarak mutajenik purin, pirimidin ve deoksiriboz oksidasyon ürünlerini oluşturur. Araştırmalar insan kanser vakalarının yaş ile birlikte arttığını göstermektedir. Yapılan gözlemlerde yaşam boyunca maruz kalınan reaktif oksijen türlerinin saldırısı sonrası karsinojenlerin türemesi ve yaşa bağlı kanser riskinin artması arasında bir korelasyonun varlığı bildirilmiştir.¹¹

İnsan ve hayvan kaynaklı tümörleri inceleyen birçok çalışmada DNA'da artmış 8-OH-dG hasarı olduğu gösterilmiştir.^{12,13} Çalışmalardan bazıları artmış malignant durum ve yüksek ölüm oranları ile yüksek 8-OH-dG düzeylerinin bağlantılı olduğunu bildirmiş, bazı vakalarda kütle spektrometresi ile oksidatif DNA hasarlarının OH• radikali tarafından oluşturulduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca tümörlerin prooksidan durumda olduğu ve artmış mitokondriyal süperoksit üretimi ile NADPH oksidaz aktivitesinin reaktif oksijen türlerinin kaynağı olduğu düşünülmektedir. Tümörlerin oluşturduğu reaktif oksijen türlerinin genetik kararlılığı bozmaya yönelik katkıları vardır. NADPH oksidazların kanserden kansere çeşitlilik gösterdiklerine ve süreç içinde yer aldıklarına inanılmaktadır. Tümörlerde reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve DNA oksidatif hasarının artmasına neden olan bir diğer kaynak prolin oksidazdır. Prolin oksidaz mitokondriyal bir enzimdir ve hidrojen peroksit üreterek genomdaki oksidatif hasarların artmasına katkıda bulunabilir. Malignant dokularda artmış olan oksidatif DNA hasarının düzeltilmesi için hücrenin DNA tamir mekanizmaları yeterli değildir. Bu nedenle genom oluşabilecek ileri hasarlara karşı açık hale gelir. Tamir mekanizmaları çok yoğun bir şekilde varolan hasar üzerine çalışmaktadır.

Bunların yanı sıra oksitlenmiş lipitlerin ve proteinlerin spesifik kanser çeşitlerinde artmış olduğu ve karsinogeneze katkı yaptığı kabul edilmektedir. Sonuç olarak reaktif türler, doğrudan veya dolaylı yollardan DNA'nın oksidatif hasarına neden olabilir.

DNA hasarı oluşturabilen diğer bir mekanizma da reaktif oksijen türlerinin gen ekspresyonlarında değişikliklere neden olmasıdır. DNA'da bulunan oksidatif hasar metilasyonu azaltır. Herhangi bir gen metilasyona uğramadığı zaman eksprese edilmeye devam

-
- 11 Totter, J. R. (1980). Spontaneous Cancer and Its Possible Relationship to Oxygen Metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77(4), 1763-1767. <http://www.jstor.org/stable/8535>.
 - 12 Halliwell, B. (2007). Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochemical Journal*, 401(1), 1-11. <https://doi.org/10.1042/bj20061131>.
 - 13 Kim, Y. J., Kim, E. H., & Hahm, K. B. (2012). Oxidative stress in inflammation-based gastrointestinal tract diseases: challenges and opportunities. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 27(6), 1004-1010. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07108.x>.

eder. Oksitlenmiş guanin nükleotitlerinin metilasyon düzeylerini düşürerek uygun olmayan gen ekspresyonlarına neden olduğu bilinmektedir. Bazı çalışmalar hidrojen peroksidin gen metilasyonunu teşvik edici etkide bulunduğunu göstermiştir. Artmış metilasyon antioksidan enzimleri, tümör baskılayıcı genleri ve tamir edici mekanizmaları etkileyerek bazı genlerin sessiz kalmasına neden olabilir. Reaktif oksijen türlerinin epigenetik modifikasyonlara olan etkileri tam olarak açığa kavuşmamıştır.¹⁴ Fakat yapılan çalışmalarda gen ekspresyonlarını organizmanın lehine ya da aleyhine değiştirebilecekleri bildirilmiştir. Hücrelerarası iletişim malignan hücrelerde düşük düzeydedir. Bu durum genetik bozukluğa sahip olan hücrenin kontrol dışı çoğalmasına ve koloni oluşturmaya hizmet eder.

Bazı tümör hücreleri reaktif oksijen türlerini kullanarak apoptozu baskılar. Reaktif oksijen türlerinin bu etkisi kaspaz aktivitesinin azalması ve hücre içi pH değişimi ile ilgilidir. Bunların yanında reaktif oksijen türleri tümör baskılayıcı gen olan PTEN2'yi inhibe edip Akt yolağını uyararak hücrenin hayatta kalmasını sağlamaktadır. Bu etkilerin sonucunda genetik materyalinde hasar bulunan hücre çoğalmaya ve hasarlı DNA'yı gelecek nesillere aktarmaya devam eder. Kansere vakalarının çoğunda, malignan hücrelerde ve tümörlerde artmış oksidatif stresin varlığı rapor edilmiştir. Artmış oksidatif stres, genetik hasarın değiştirmedığı antioksidan savunma tarafından artmış reaktif tür oluşumunun dengelenmesi, antioksidan savunmada azalmanın yanında değişmemiş reaktif tür oluşumunun varlığı, oluşan oksidatif hasarın tamir edici mekanizmalar ile yeterince düzellememesi veya yukarıda sıralanan maddelerin herhangi bir kombinasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Birçok araştırmacı kanser hücrelerinin apoptozu baskılamak, hücre çoğalmasını, metastazı ve anjiyogenezi hızlandırmak ve genetik kararsızlığı uyarmak için reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırdığını ileri sürmektedir.^{15, 16}

Karsinojenler

Yaşam için çok büyük öneme sahip oksijen direkt olarak bir karsinojen değildir. Fakat reaktif oksijen türlerine metabolize edildiğinde karsinojen özellik kazanır. Bu durum birçok molekül

14 Min, J. Y., Lim, S. O., & Jung, G. (2010). Downregulation of catalase by reactive oxygen species via hypermethylation of CpG island II on the catalase promoter. *FEBS Letters*, 584(11), 2427-2432. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.048>.

15 Luo, L., Kaur Kumar, J., & Clément, M. V. (2012). Redox control of cytosolic Akt phosphorylation in PTEN null cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(9), 1697-1707. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.566>.

16 Wang, Y., Qi, H., Liu, Y., Duan, C., Liu, X., Xia, T., Chen, D., Piao, H.-L., & Liu, H.-X. (2021). The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy. *Theranostics*, 11(10), 4839-4857. <https://doi.org/10.7150/thno.56747>.

için geçerlidir. Normalde karsinojen olmayan fakat metabolize edildiklerinde malignant dönüşüme neden olan birçok molekül bulunur. Birçok insan yapımı veya doğal olarak bulunan madde karsinojenik olarak tanımlanabilir. Bunlar arasında arsenik, benzen, asbestos yer alır. Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da her üç kanser vakasından biri sigara veya diğer tütün ürünleri içinde bulunan karsinojenlere maruz kalınması sonucu ortaya çıkmaktadır. Benzopiren gibi bazı karsinojenler tamamen karsinojeniktir. Bunlar hem karsinogenezi başlatabilir hem de karsinogenez için promotör sayılabilir. Başka karsinojenler ise malignant dönüşümü sadece bir promotörün varlığında başlatabilirler. Tamamen karsinojen olan moleküllerin miktarları kanser oluşumu için yetersiz kalırsa da bunlar bir promotör varlığında kanser oluşumunu başlatabilmektedir. Karsinojenin biyolojik etkileri doza, hayvanın türüne, cinsiyete ve karsinojenin vücuda nasıl alındığına göre değişkenlik gösterir.

Birçok karsinojen etkisini DNA hasarına neden olarak gösterir. Oluşan karsinojen-DNA ürünü mutasyonlara neden olur. Mutasyonlar proto-onkogenleri aktive edebilir, tümör baskılayıcı genleri inaktive edebilir ve genetik materyalin kararsızlığına neden olabilir. Örneğin, N-metil-N-nitrozoguanidinler direkt olarak DNA yapısındaki guaninleri metilleyerek modifiye eder. Birçok karsinojen ise etkilerini göstermek için aktif metabolitlerine çevrilmek zorundadır. Bu tür moleküllere pro-karsinojen denir ve aktif metabolitlerine çevrilmeleri birkaç basamaklı işlemler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu süreçlerde birçok enzim görev alır. CYP'lerin ve faz II enzimlerinin karsinojen metabolizmasında önemli rolleri vardır. Örneğin, 2-asetilaminoflorin CYP'ler tarafından N-hidroksillenmiş ürünlere çevrilir. N-OH ürünleri de birkaç reaksiyona uğrayarak reaktif nitronyum iyonlarına dönüşebilir, DNA'daki guanin kalıntıları ile etkileşime girerek DNA hasarını ortaya çıkarır. Böylece başlangıçta karsinojen olmayan bir molekül CYP ve diğer enzimlerin aktiviteleri ile karsinojen bir moleküle dönüşüp malignant dönüşüme neden olabilir.

Bazı durumlarda DNA'ya saldırıda bulunan ajan karsinojenden türeyen bir reaktif türdür. Reaktif oksijen türleri yüksek dozda östrojen uygulamasının neden olduğu karsinogeneze katkıda bulunur. Östrojen CYP enzimleri ile 2-hidroksi ve 4-hidroksikatekol türevlerine çevrilir.¹⁷ Bu moleküller hızlı bir şekilde metabolize edilmezlerse metal iyonları varlığında oksidasyona uğrarlar ya da oksidaz enzimlerinin aracılığı ile semikinon ve kinon üretimi için kullanılırlar. Sonuç olarak oluşan moleküller DNA bazlarına özellikle

17 Okoh, V., Deoraj, A., & Roy, D. (2011). Estrogen-induced reactive oxygen species-mediated signalings contribute to breast cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1815(1), 115-133. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.10.005>.

de adenin ve guanine bağlanabilir. DNA türevleri oldukça kararsızdır ve depurinasyona neden olurlar.

Reaktif türler diğer karsinojenlerin neden olduğu DNA hasarını da artırabilir. Öncelikle reaktif türler detoksifikasyonda görev alan enzim aktivitelerinde ve enzim miktarlarında farklılıklara neden olabilir. İkinci olarak siklooksijenazlar, MPO'lar ve laktoperoksidazlar reaktif tür oluşturmak üzere pro-karsinojen molekülleri oksitleyebilir.¹⁸ Bu reaksiyonların kanser gelişimine olan katkıları tam olarak aydınlığa kavuşturulamamış olmasına rağmen, karsinojenler ve reaktif türler arasında bir ilişki olduğu yadsınamaz bir gerçektir.

Karsinojenlerin neden olduğu DNA hasarlarının hepsi reaktif türleri içermez. Reaktif türler özellikle peroksizom proliferatörlerinin eylemlerinde rol oynar.¹⁹ Peroksizom proliferatörlerinin aktiviteleri ile hücre içinde reaktif türlerin üretimi artabilir. Kemirgenlere verilen peroksizom proliferatörlerinin kanser oluşma riskini artırdığı gözlenmiştir.

Kemoterapi ve reaktif türler

Kemoterapi veya radyoterapi uygulamalarında normal hücrelere verilen zararı minimum düzeyde tutarak malignant hücreler öldürülmeye çalışılır. Fakat bu uygulamalar hasarlı dokular ve ölmekte olan kanserli hücreler tarafından DAMP'ların salınmasına neden olarak inflamasyonu tetikler. Bazı durumlarda inflamasyonun tetiklenmesi ilacın anti-kanser etkisi için gerekli ve yararlı iken bazı durumlarda tümörün büyümesine neden olur ve uygulamayı başarısız kılar. Kemoterapide kullanılan ajanların farklı sınıfları vardır.²⁰ Kemoterapi ajanlarının bir kısmı DNA'yı modifikasyona uğratarak, hücre bölünmesinde görev alan enzim ve proteinleri etkileyerek veya DNA replikasyon mekanizmalarıyla etkileşime girerek etki gösterirler. Kemoterapötik ajanların neden olduğu DNA hasarı ya da replikasyonun durdurulması p53 proteinini aktive eder, poliferasyonu durdurur. Böylece kontrolsüz hücre bölünmesi de durur ve kanserin ilerlemesinin önlenmesi amaçlanır.

Bazı antikanser ilaçları ise metabolik reaksiyonlar ile etkileşime girer. Örneğin, metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder ve DNA replikasyonu için gerekli timin biosentezi de dahil

18 van der Veen, B. S., de Winther, M. P., & Heeringa, P. (2009). Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 11(11), 2899-2937. <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2538>.

19 Liou, G. Y., & Storz, P. (2010). Reactive oxygen species in cancer. *Free Radical Research*, 44(5), 479-496. <https://doi.org/10.3109/107.157.61003667554>.

20 Huang, C. Y., Ju, D. T., Chang, C. F., Muralidhar Reddy, P., & Velmurugan, B. K. (2017). A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *Biomedicine (Taipei)*, 7(4), 23. <https://doi.org/10.1051/bmdcn/201.707.0423>.

olmak üzere birçok biyosentetik reaksiyonda gerekli olan metil gruplarının taşınmasını önler. DNA replikasyonu için gerekli substratların hücre içi konsantrasyonunu düşürerek DNA sentezini inhibe eder ve etkisini bu şekilde gösterir. Yine bir kemoterapötik ajan olan 5-florourasil ise bir timin analogudur. DNA sentezini timidilat sentezi inhibe ederek önler. Diğer bir antikanser ajan tamoksifendir. Tamoksifen bir hormon antagonistidir ve hormona bağlı büyümeyi inhibe eder. Günümüzde bu tür antikanser etkiye sahip birçok molekül tanımlanmış olup bunlar kanser vakalarının tedavisinde tek başına, birçok başka molekülle birlikte veya ışın uygulamaları ile kombine edilerek kullanılır.

Reaktif türler anti-kanser moleküllerinin etki mekanizmasında ve/veya yan etkilerinde aracı olan moleküllerdir. Örneğin, bir antikanser molekül olan cisplatin ile tedavi görmüş hastaların idrarlarında yüksek miktarda 8-OH-dG bulunmuştur. Sonuç olarak, oksidatif stres kemoterapötik ajanların etki mekanizmasında bir araç olabileceği gibi, aynı zamanda bu ajanların yan etkilerine aracı olabilir. Bu da ilaca göre farklılık gösteren bir durumdur.²¹

Kanser sürecinde antioksidanların etkisi

Reaktif türler kanser için kötü sayılabilecek moleküllerse antioksidanların anti-kanser etkilerinin olması beklenmelidir. Bu noktadan hareketle hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar antioksidanların reaktif oksijen türlerinin toplayıcısı (*scavenger*) olabileceğini ve kanser oluşum riskini azaltabileceğini göstermiştir. İnsanlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda da antioksidan takviyelerinin kanser hastalığının gerilemesine yardımcı olduğu görülmüştür. Fakat çalışmaların çok azı antioksidan takviyelerinin oksidatif hasarı azalttığını kanıtlamıştır. Bu nedenle antioksidan takviyelerinden ziyade sebze ve meyve ağırlıklı diyetin ve egzersizin kanser riskini düşüreceğine ve antioksidan takviyelerinden daha etkili olduğuna inanılmaktadır.

Yüksek düzeylerde bulunan reaktif oksijen türleri hücresel makromoleküllere oksidatif hasar verebilir. Bu makromoleküllerin arasında hücre faaliyetlerinin kontrolü için çok önemli olan DNA'da bulunur. Reaktif oksijen türleri genomik kararsızlığı teşvik ettikleri için onkogenik olarak değerlendirilir. Reaktif oksijen türlerinin neden olduğu DNA hasarının büyük bir kısmı guanin nükleotidinin modifikasyonunu içerir. Modifikasyon guanin nükleotidinin timin nükleotidine trans dönüşümüne neden olur. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin yarattığı bu tarz mutasyonların kanser oluşturan

21 Perillo, B., Di Donato, M., Pezone, A., Di Zazzo, E., Giovannelli, P., Galasso, G., Castoria, G., & Migliaccio, A. (2020). ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(2), 192-203. <https://doi.org/10.1038/s12276.020.0384-2>.

mutasyon risklerini artırabileceğini ve onkogenlerin aktivasyonuna ya da tümör baskılayıcı genlerin kaybına neden olabileceğini göstermiştir.²²

Reaktif oksijen türleri, mutajen gibi davranarak kanser başlangıcını ve gelişimini kolaylaştırmalarının yanı sıra sinyal ileti molekülleri olarak kanser hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmalarını ve metastaz durumlarını da desteklerler. Örneğin, H_2O_2 en kararlı ve membrandan geçebilen reaktif oksijen türüdür. Sahip olduğu bu özellikler H_2O_2 'i hücreler arası iletişimde potansiyel ikincil mesajcı olarak konumlandırır. Bu molekül pro-tümörojenik sinyal kaskadlarının aktivasyonu ve sürdürülebilirliği açısından hayati önem taşır. Tümörlerin ortak özellikleri arasında onkogenlerin aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin kaybı, tümörün mikroortamına üst düzey adaptasyon yetenekleri ile NADPH oksidaz ve mitokondri tarafından üretilen H_2O_2 üretiminde artış bulunur. Yukarıda da belirtildiği şekilde tümör gelişimi için önemli olan sinyal ileti yollarına katılan H_2O_2 'in fazlası ise Fenton reaksiyonlarına katılarak OH^* radikalleri oluşturabilir. Oluşan OH^* radikali de lipit peroksidasyonu reaksiyonlarına neden olarak hücrede sitotoksik lipit hidroperoksit konsantrasyonunu artırır. Bu nedenle kanser hücreleri antioksidan kapasitelerini yüksek tutmak zorundadır. Glutatyon ve glutatyon peroksidazın da içinde bulunduğu antioksidan savunma mekanizmaları lipit peroksitleri temizlerler. Böylece kanser hücresinde lipit peroksitlerinin hücre içi konsantrasyonu sınırlı tutulur. Yıllardır tartışılan reaktif oksijen türleri eğer tümör oluşumunu destekliyorsa antioksidan tedaviler nasıl kanser riskini artırır sorusu kanser hücrelerinin redoks homeostazına bakılarak açıklanabilir. Redoks homeostazında antioksidan savunma sistemi kanserli hücrelerde lipit hidroksiperoksitleri nötralize ederken fazla miktarda bulunan H_2O_2 kanser hücrelerinin yaşamsal faaliyetlerini destekler. Böylece dışarıdan verilen antioksidanlar kanser oluşmasını engellemez, ancak lipit hidroperoksitlerin birikmesini engelleyerek olası bir apoptoz durumunu ortadan kaldırır. Bu nedenle antioksidan uygulamalarının birçok vakada kanser oluşum riskini artırdığı gözlenmektedir.²³

22 Factor, V. M., Laskowska, D., Jensen, M. R., Woitach, J. T., Popescu, N. C., & Thorgeirsson, S. S. (2000). Vitamin E reduces chromosomal damage and inhibits hepatic tumor formation in a transgenic mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(5), 2196-2201. <https://doi.org/10.1073/pnas.040428797>.

23 Harris, I. S., & DeNicola, G. M. (2020). The Complex Interplay between Antioxidants and ROS in Cancer. *Trends in Cell Biology*, 30(6), 440-451. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.03.002>.

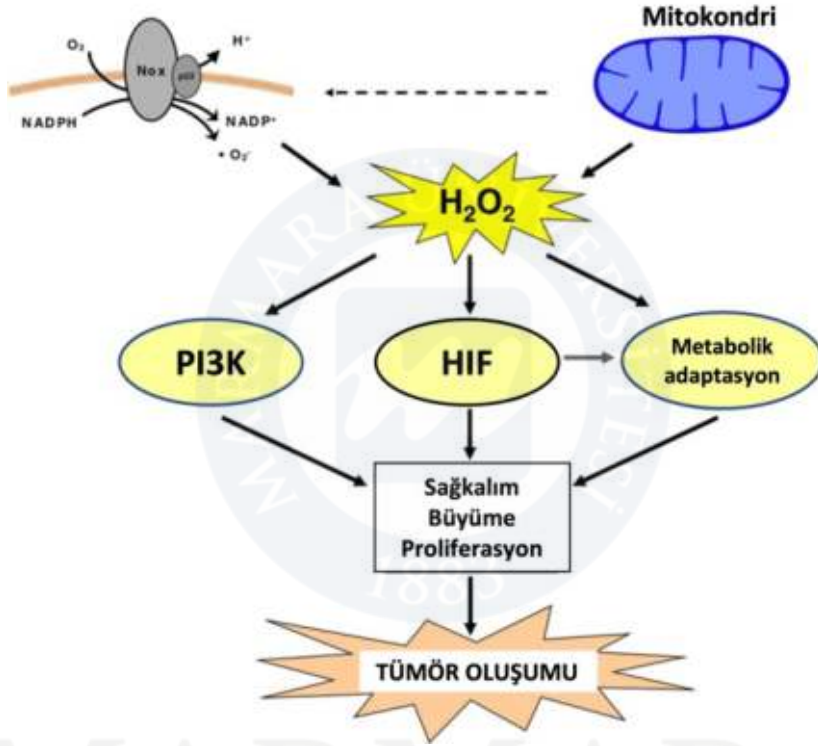
Tümör oluşumu ve hidrojen peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2) sinyal ileti yollarındaki etkilerini hedef proteinler üzerinde bulunan anahtar sistein kalıntılarındaki tiyollerini oksitleyerek gösterir. ²⁴ Sistein kalıntılarının tiyol grupları (-SH) oksitlenirken hedef proteinlerin fonksiyon ve aktiveleri de engellenir. Tiyol gruplarının okside formu tiyoredoksin (TRX) ve glutaredoksin (GRX) enzimleri ile indirgenerek eski hallerine getirilebilir. Bu tür redoks regülasyonunun ana hedefleri pro-tümörojenik sinyal ileti yollarındaki fosfatazlar ve kinazlardır. Hidrojen peroksitin tümör oluşumuna nasıl bir etkisi olduğuna dair çalışmalar 1990'lı yılların başında yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada kanserli hücre ile normal hücre karşılaştırılmış ve kanserli hücrede H_2O_2 miktarı artmış bulunmuştur. Daha sonraları kanser hücrelerinde bulunan bu pro-oksidatif durumun tümör oluşumu için hayati öneme sahip olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmalar kanser hücrelerinde H_2O_2 'nin PI3K/AKT/mTOR ve MAPK/ERK sinyal yollarını aktive etmek ve sürdürmek için gerekli bir molekül olduğunu göstermiştir. Hidrojen peroksit PTEN gibi anti-tümörojenik yolları da inaktive eder. Bu yolların inaktive olması tümörojenik yolların kontrol altında tutulmasını imkansız kılar. Böylece tümörojenik yollar aktif kalmaya devam eder ve AKT sinyal yolağı üzerinden H_2O_2 üretimine neden olur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada H_2O_2 'nin pro-tümörojenik bir yolak olan NF-Kb yolağını pozitif yönde etkilediğini gösterilmiştir. Bu şekildeki pro-tümörojenik sinyal ileti yollarını aktive edici etki kanser hücrelerinin artmış H_2O_2 üretimine göre hedef olarak seçilebileceğini gösterir. Onkojenik transformasyon hücre içi H_2O_2 düzeylerini artırır ve tümörün mikroortamında bulunan birçok bileşen tarafından kanser hücrelerindeki H_2O_2 üretimi desteklenir. EGF, PDGF gibi büyüme faktörleri ile hipoksi durumları H_2O_2 üretimini artırıcı etki gösterirler. Normal koşullar altında tümör baskılayıcı genler antioksidan sistemlerin yollarını destekleyici rollere sahipken, kanserli hücrelerde tümör baskılayıcı genlerin inaktif duruma gelmesi antioksidan sistem için olumsuzluk yaratır ve hücre içi artmış H_2O_2 üretimine katkı sağlar. Örneğin, Nrf2 antioksidan ileti yollarının ana düzenleyicisidir. Meme kanseriyle çok yakından ilişkili olan BRCA1 proteini Nrf2'nin aktivasyonunda büyük öneme sahiptir. Kanser hücrelerinde BRCA1 proteininin mutasyonu ve Nrf2'yi aktive edememesi sonucunda antioksidan savunma sistemleri desteklenemez ve hücrede H_2O_2 üretimi artar. Kanser hücrelerinin redoks dengeleri hedeflenerek oluşturulan redoks terapileri ile H_2O_2 'in sinyal ileti mekanizmaları üzerine olan etkileri azaltılabilir. ²⁵ Bu terapiler lipit kaynaklı reaktif oksijen türlerinin

24 García-Santamarina, S., Boronat, S., & Hidalgo, E. (2014). Reversible cysteine oxidation in hydrogen peroxide sensing and signal transduction. *Biochemistry*, 53(16), 2560-2580. <https://doi.org/10.1021/bi401700f>.

25 Sullivan, L. B., & Chandel, N. S. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species

oluşumunu da destekler. Hedeflenen hücrede artmış olan H_2O_2 'in tümorojenik sinyal ileti mekanizmalarını etkilemesinden ziyade lipit peroksidasyonunda kullanılmasını sağlamaktır. Aynı zamanda hücrenin antioksidan sistemini destekleyerek oluşan lipit kaynaklı reaktif oksijen türlerinin birikmesini engellemek söz konusudur.²⁶



Şekil 1. Hidrojen peroksit ve tümör oluşumu²⁷

Tiyoredoksin redüktaz 1 (TrxR1) ve kanser tedavisi

Sitozolik bir selenoprotein olan tiyoredoksin redüktaz 1 (TrxR1) oksidatif strese karşı indirgeyici yolları destekleyen bir enzimdir. Uzun yıllar kanser tedavisi için potansiyel ilaç olarak kullanılmıştır.²⁸ TrxR1, Trx1'nin aktif bölgesinde bulunan disülfid grubunu NADPH

and cancer. *Cancer and Metabolism*, 2, 17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>.

26 Tong, L., Chuang, C. C., Wu, S., & Zuo, L. (2015). Reactive oxygen species in redox cancer therapy. *Cancer Letters*, 367(1), 18-25. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2015.07.008>.

27 Sullivan, L. B., & Chandel, N. S. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer and Metabolism*, 2, 17. <https://doi.org/10.1186/2049-3002-2-17>.

28 Powis, G., & Kirkpatrick, D. L. (2007). Thioredoxin signaling as a target for cancer therapy. *Current Opinion in Pharmacology*, 7(4), 392-397. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2007.04.003>.

kullanarak indirgeve böylece Trx1'i aktif formunda tutar. Trx1 hücrede indirgeyici enzim yollarını destekleyici veya sinyal yollarında redoks kullanımını kontrol etmek gibi bir fonksiyona sahiptir. TrxR1'in Trx1'e ek olarak başka substratları da bulunur. TrxR1'in fonksiyonları arasında deoksiribonükleotitlerin sentezinin, antioksidan savunma sisteminin, hücre içi peroksiredoksin, metiyonin ve PTP1B sinyal iletilerinin desteklenmesi sayılabilir.²⁹ TrxR1 doğrudan veya dolaylı olarak proteinlerin persülfatasyonunda, nitrozilasyonunda ve Nrf2, NFκB, HIF gibi transkripsiyon faktörlerinin modülasyonunda rol sahibidir. Memelilerin hayatta kalmaları için önemli olan indirgeyici yolların düzgün çalışabilmeleri için hem tiyoredoksin sistemi hem de glutatyon sisteminin desteklenmesi ve iki sistemin karşılıklı iletişim halinde olmaları (cross-talk) gerekmektedir. TrxR1, bazı fizyolojik süreçlerin yanı sıra patofizyolojik süreçlerle de bağlantılıdır. Ancak, TrxR1'in hastalık veya sağlık durumları ile olan ilişkisi karmaşıktır. Bu ilk bakışta paradoksal bir durum olarak görülebilir; artmış TrxR1 fonksiyonlarının kanser gelişimine katkısı olduğundan, TrxR1'in çeşitli inhibitörler tarafından hedef alınması kanser gelişimini durdurabilmektedir. Bazı genetik araştırmalar TrxR1 ve kanser gelişimi arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Artmış TrxR1 ekspresyonlarında kanser hastalarında azalmış sağkalım ile artmış metastaz ve pankreatik, akciğer, baş-boyun ve kolon kanserlerinde prognozun kötüye gittiği gözlenmektedir. Hepatosellüler karsinoma hastalarında artmış TrxR1 aktivitesi istenilen bir durum değildir. TrxR1'in artmış ekspresyonu, kanser hücrelerinde aktivasyonu artmış olan Nrf2 yolağı sayesinde olabileceği gibi (TrxR1 Nrf2'nin hedef genleri arasındadır) aynı zamanda kanser spesifik etkileri bulunan düzenleyici miRNA'lar nedeniyle de olabilir. Ayrıca bazı kanser vakalarında TrxR1 geninde tek nükleotid polimorfizmlerine (SNP) de rastlanmıştır. Bütün bu varsayımlar kanser vakalarında bazı genetik mekanizmaların TrxR1'in artmış ekspresyonuna veya aktivitesine katkıda bulunduğunu gösterir. Böylelikle artmış TrxR1 aktivitesi kanserde kötü prognoz ve düşük hayatta kalma durumunun sebebi olabilir. Tüm bunlara rağmen, kanser olmayan hücrelerde TrxR1'in kanser başlangıcına karşı hücreleri koruduğu da bir gerçektir. TrxR1 enzimi antioksidan sistemi destekleyerek normal hücreleri oksidatif hasardan ve böylece oluşabilecek mutasyonlardan korur. TrxR1 içermeyen hücrelerde tümör gelişiminin yavaşlaması ve kanser oluşumuyla metastazın azalması, bunlara ek olarak TrxR1 ekspresyonu artmış vakalarda prognozun kötüye gitmesi TrxR1'i kanser tedavilerinde kullanılan ilaçların hedeflerinden biri haline getirmiştir.

29 Sies, H. (2019). Chapter 13 – Oxidative Stress: Eustress and Distress in Redox Homeostasis. In G. Fink (Ed.), *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology* (pp. 153-163). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00013-8>.

TrxR1'i hedef alan birçok anti-kanser ilaç bulunmaktadır. Bunlardan biri cisplatin'dir. Cisplatin DNA hasarına neden olarak kanserli hücreyi apoptoza sokar ve ortadan kaldırır. Buna ek olarak TrxR1 cisplatin tarafından inhibe edilir.³⁰ Enzim inhibisyonu cisplatinin etkinliğini artırmanın yanı sıra oksidatif stresin neden olduğu apoptozu da uyarır. Auranofin ve aurotiyoglukoz gibi bazı altın bileşenleri de TrxR1'in efektif inhibitörleridir. Ancak TrxR1'in hedef alındığı kanser tedavi uygulamalarında kanserli hücrelerde oluşan etkilerin yanı sıra tedavinin normal hücrelerde meydana getirdiği yan etkiler de göz önüne alınmalıdır.



MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

30 Wangpaichitr, M., Sullivan, E. J., Theodoropoulos, G., Wu, C., You, M., Feun, L. G., Lampidis, T. J., Kuo, M. T., & Savaraj, N. (2012). The relationship of thioredoxin-1 and cisplatin resistance: its impact on ROS and oxidative metabolism in lung cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 11(3), 604-615. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.Mct-11-0599>.