

P53 Geni ve Dermatolojideki Önemi

P53 GENE IN DERMATOLOGY

Pelin K. EKMEKÇİ*, Rana ANADOLU**, Cengizhan ERDEM**

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Araştırma Görevlisi,

** Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Öğretim Üyesi, ANKARA

Özet

Günümüzde bir çok otör tarafından 'Genomun gardiyanı' olarak adlandırılan p53 geni, primer olarak bir tümör baskılayıcı gen olarak fonksiyon görmekle birlikte, bu genin mutasyon, delesyon ve diğer nedenlerle inaktif hale gelmesi tümör oluşumunda önemli rol oynamaktadır; dolayısıyla mutant p53 geninin tespiti ve fonksiyonlarının tam olarak ortaya çıkarılması, malign lezyonların patogenezinin anlaşılması açısından büyük önem taşımaktadır. Deri tümörlerinin hem en sık görülen maligniteler arasında yer almaları hem de pre-malign ve malign deri lezyonlarının biyolojik açıdan farklı davranış biçimleri sergilemeleri, p53 geninin araştırılması için oldukça geniş bir saha oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Deri tümörleri, p53 geni

T Klin Dermatoloji 2000, 10:163-168

Summary

P53 gene which is also named as 'Guardian of the genome' acts primarily as a tumor suppressor gene and it is found to be inactivated in about half of the human cancers. Today this gene has become one of the most appealing subjects for the investigators working on the pathogenesis of malignancies. As the skin tumors are commonly seen in human and as each of them presents a different behavioral pattern; they form a wide spectrum for detailed investigations about the interaction between p53 gene and malignancy.

Key Words: Skin tumors, p53 gene

T Klin J Dermatol 2000, 10:163-168

Karsinogenez; çeşitli onkogenlerin aktivasyonu ve baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile karakterize çok basamaklı bir olaydır ancak bir çok neoplazinin meydana geliş mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

Hücre siklusu birbirini düzenli olarak takip eden çeşitli kademelerden oluşmaktadır ve her kademe, siklusu pozitif veya negatif olarak etkileyen çeşitli faktörler tarafından regüle edilmektedir. Negatif regülatuar faktörlerin başında da p53 geni ve dolayısıyla bu genin kodlamakta olduğu p53 proteini gelmektedir (2).

Geliş Tarihi: 06.10.1999

Yazışma Adresi: Dr.Pelin K. EKMEKÇİ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İbni Sina Hastanesi
Dermatoloji AD, Sıhhiye, ANKARA

p53 proteini 53 kd ağırlığında, nükleer bir fosfoprotein olup, ilk olarak 1979 yılında simian virüs 40 (SV-40) tarafından indüklenen tümörleri olan hayvanların anti-serumlarıyla reaksiyon gösteren transforme hücre ekstrelerinde saptanan bir hücresel protein olarak tanımlanmıştır (2,3). p53 proteinini kodlayan p53 geni ise, 17. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır (4). Her ne kadar p53 geni uzun süre bir onkogen olarak tanımlanmışsa da yapılan çok sayıda çalışmada, p53 geninin primer olarak bir tümör baskılayıcı gen olarak fonksiyon gördüğü (Finlay et al. 1989, Eliyahu et al. 1989, Baker et al. 1990) ancak bu genin mutasyon, delesyon veya diğer nedenlerle inaktif hale gelmesinin kanser gelişiminde önemli bir basamak oluşturduğu ortaya konulmuştur (Nigro et al. 1989, Chiba et al. 1990, Iggo et al. 1990, Rodrigues et al. 1990) (2,5,6).

Normal p53 geni bir çok otör tarafından 'Genomun Gardiyanı' olarak adlandırılmaktadır (4,6). Bunun en önemli nedeni; hücre DNA'sında herhangi bir hasar meydana geldiğinde veya tümörojenik herhangi bir uyarımda p53 geninin kodlamış olduğu p53 proteininin aktive olarak, DNA replikasyonunu ve hücre proliferasyonunu engellemesidir. p53 proteini bu görevini biri reversibl, diğeri irreversibl olan iki mekanizma üzerinden yürütür. Reversibl yolda, hücrede DNA hasarı veya tümörojenik bir uyarım meydana geldiğinde aktive olan p53 proteini, hücre siklusunu DNA replikasyonunun meydana geldiği 'S' fazı ile bir önceki mitoz arasında yeralan 'G1' dinlenme fazında durdurarak hasarlı DNA replikasyonunu engeller ve meydana gelen hasarın tamiri için hücreye zaman kazandırır. Eğer tamir mekanizması DNA hasarının giderilmesinde yeterli olmazsa bu durumda p53 proteininin irreversibl etki-si devreye girer ve hasarlı hücre apoptozis yoluyla kontrollü bir şekilde yok edilir (5).

p53 geninin inaktive olması durumunda ise, hücreler herhangi bir hasar meydana geldiğinde dinlenme fazında kalamazlar ve kararlı durumlarını kaybederler. DNA hasarlı hücreler baskılayıcı etkiden kurtulmuş oldukları için anarşik bir proliferasyonla maligniteye doğru yönelirler. Bir yandan da kontrolsüz hücre ölümü nedeniyle doku hasarı meydana gelir (5). p53 inaktivasyonunun; tümör hücrelerine büyüme ve çoğalma avantajı sağlaması ve kontrolsüz hücre ölümü meydana getirmesinin yanısıra diğerk onkogenlerin transformasyonunu da kolaylaştırarak malignite gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (7,8). Bugüne kadar yapılan bir çok çalışmada insan kanserlerinin %50' sinden fazlasında p53 geninin inaktive durumda olduğu saptanmıştır (9).

Normal koşullarda p53 proteini hücrede rutin metodlarla tespit edilemeyecek kadar düşük konsantrasyonlarda (birkaç bin molekül) bulunmaktadır ve 15 dakika kadar kısa bir yarı ömre sahiptir. Oysa mutant p53 proteini hücre sitoplazmasında 'heat shock protein 70' adlı proteinlerle kompleks oluşturur ve yarı ömrü bir kaç saate kadar uzar; bu sayede de hücre düzeyinde tespit edilebilir hale gelir. Bu durum dolaylı olarak p53 gen mutasyonunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (7,10).

Bu güne kadar mutant p53 proteini hematopoetik sistem, safra kesesi, karaciğer, kolon, beyin, meme, akciğer karsinomu gibi bir çok malignitede gösterilmiştir (3,10,11). Bu maligniteler araştırılırken p53 genindeki mutasyonların en fazla 130. ve 290. kodonlar arasında olduğu ve farklı doku tiplerindeki tümörlerde mutasyon bölgelerinin de farklılık gösterdiği saptanmıştır (2). Yakın bir zamanda mutasyon bölgelerinin p53 proteininin DNA'yla spesifik bağlanma bölgeleri olduğu tespit edilmiştir (9). 1990 yılında Malkin ve arkadaşları bu konuyla ilgili olarak altı Li-Fraumeni sendromlu aileyi incelemişlerdir. Vücudun çeşitli bölgelerinde farklı neoplazmların görüldüğü otozomal dominant geçişli nadir bir sendrom olan Li-Fraumeni sendromlu ailelerde; kanser (meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, osteosarkomlar, beyin tümörleri, lösemi, adrenokortikal sarkomlar, deri tümörleri) meydana gelme insidansı oldukça yüksektir. İncelenen altı ailenin hepsinde p53 genindeki mutasyonların 245. ve 248. kodonlar arasında ve en fazla da 248. kodonda olduğu saptanmıştır (2,12).

p53 geninde en sık rastlanan anomaliler delesyon ve nokta mutasyonlardır. Ancak mutant p53 proteini oluşmasının, p53 gen mutasyonu dışında da sebepleri olduğu düşünülmektedir. Günümüzde üzerinde en fazla durulan konu viral onkoproteinlerle mutant p53 proteini arasındaki ilişkidir. Bilindiği gibi SV40, adenovirüsler, HPV Tip16-18 gibi çeşitli karsinojenik virüsler bir veya daha fazla onkogeni kodlayarak hücre büyüme ve bölünmesini aktive eden onkoproteinlerin salınımına neden olurlar (5). Bu viral onkoproteinler ve p53 proteini arasındaki ilişkiyi gösteren önemli çalışmalardan birisi 1990 yılında Scheffner ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve HPV onkogenine ait E6 proteininin hücre sitoplazmasında p53 proteinine bağlanarak, bu proteinin yıkımına neden olduğu gösterilmiştir (6).

Bu bilgilerin ışığında p53 proteininin DNA virüs onkoproteinlerinin ve kanser gelişimi sırasında oluşan mutasyon ve delesyonların hedefi olduğu söylenebilir. Dolayısıyla mutant p53 proteininin tespiti ve fonksiyonlarının tam olarak ortaya çıkarılması, malign lezyonların patogenezinin anlaşılabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle de araştırmacıların p53 proteinine ilgisi

gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle son yıllarda p53 proteini ile ilgili çalışmalar deri lezyonları üzerinde yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi deri tümörleri insanları en sık etkileyen malignitelerin başında gelmektedir ve premalign ve malign deri lezyonları, biyolojik açıdan birbirlerinden oldukça farklı davranış biçimleri göstermeleri sayesinde; p53 proteininin araştırılabilmesi için oldukça geniş bir potansiyel oluşturmaktadırlar (1).

Benign ve Malign Deri Lezyonlarında p53 Proteini

Cooper ve arkadaşları 1993 yılında yaptıkları çalışmada, oldukça çok sayıda benign ve malign deri lezyonunda p53 proteinine karşı geliştirilen antikorları kullanarak immünohistokimyasal yöntemlerle p53 proteini ekspresyonunu araştırmışlardır. Çalışma sonucunda; seboreik keratoz, viral verümler, keratoakantoma, melanositik nevüs gibi benign lezyonlar tamamı negatif, Bowen hastalığı, aktinik keratoz gibi displastik skuamöz lezyonların ise %27'si pozitif reaksiyon vermiştir. Diğer taraftan incelenen skuamöz hücreli karsinomaların %56'sı, bazal hücreli karsinomaların %42'si p53 immünreaktivitesi göstermiştir. Kutanöz malign melanomaların ise sadece % 3.6'sında immünreaktivite saptanmıştır. Displastik lezyonlarda immünreaktivite görülmesi, p53 mutasyonunun tümör gelişiminin erken evrelerinde gelişebileceği konusunda bir ipucu olarak yorumlanmıştır (1).

Bu bulgunun desteklediği bir başka çalışma 1992 yılında Sim ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 38 solar keratoz lezyonu incelenmiş ve %73.7 oranında p53 immünreaktivitesi saptanmıştır. Ayrıca lezyon kenarındaki normal deride de fokal veya dağınık bir şekilde nükleer pozitivite gösteren hücreler olduğu görülmüştür. Bu bulgu solar keratoz gelişimindeki erken bir basamağın göstergesi olarak kabul edilmiştir. Solar keratozlarda %73 gibi yüksek bir oranda p53 pozitifliği saptanması ve ultraviolenin solar keratoz gelişiminde belirgin derecede etkili olması; ultraviolenin p53 mutasyonunda direkt etkili bir faktör olabileceğini de ortaya koymuştur (13).

Dikkat çekici sonuçların alındığı bir başka çalışma ise 1997 yılında yayınlanan Gibson ve arkadaşlarının böbrek transplantasyonu yapılan

hastalardaki benign ve malign deri lezyonlarını inceledikleri çalışmadır. İncelemeye alınan viral verümlerin %20'sinde; hücrelerin %30'undan fazlasında p53 immünreaktivitesi saptanmıştır ve bu sonuç mutant p53 proteininin oluşumunda p53 gen mutasyonu dışında viral enfeksiyonlara bağlı oluşan selüler onkoproteinlerin de etkili olabileceği teziyle desteklenmiştir. Yine bu çalışmada da malign ve premalign lezyonların kenarındaki normal deride p53 pozitifliği saptanmıştır. Bu fokal p53 immünreaktivitesi neoplastik transformasyonun erken döneminin bir göstergesi olarak kabul edilmekle birlikte bu görüşe bir başka alternatif; normal derideki hücrelerde ultraviole veya immünsüpresif tedavilere bağlı olarak sıklığı artan DNA hasarı nedeniyle reaktif bir p53 artışı olabileceği fikridir (4).

Malign Melanom ve p53 Proteini

Daha önceki yıllarda melanomalarda 1., 6., ve 7. kromozomlara ait anomaliler bildirilmiş olmakla birlikte p53 gen lokusunun yer aldığı 17. kromozoma ait anomaliler ancak son yıllarda tanımlanmıştır (7).

1991 yılında Strecth ve arkadaşlarının 53 primer ve metastatik melanoma vakasında mutant p53 proteinine spesifik pAb 240 antikorunu kullanarak yaptıkları araştırmada vakaların %85'inde p53 immünreaktivitesi saptanmıştır. Bunların %70'inden fazlasında hücrelerde homojen ve güçlü bir boyanma görülmüş olup, %20'sinde ise odaksal bir boyanma saptanmıştır. Çalışmaya alınan yaklaşık 10 benign melanositik lezyonun ise hiçbirisinde immünreaktivite tespit edilememiştir (7). Bu çalışmada melanomalarda saptanan pozitivite oranı diğer birçok malignitede saptanandan daha fazla olup, bunun ultraviolenin mutasyonları artırıcı etkisine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Melanomalarla ilgili daha önce yapılan çalışmalarda (özellikle 1980'li yıllarda) ras onkogenlerinin de melanomalarda sıklıkla saptanmış olması, bu iki onkogenin melanoma gelişiminde birbirleriyle ilişkili olabileceğini ve p53 mutasyonunun diğer onkogenlerin aktivasyonunu kolaylaştırabileceği fikrini desteklemektedir (7,8).

Bu konudaki bir başka çalışma 1993 yılında Mc Gregor ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada malign melanoma ve benign melanositik nevüslerde CM-1 antikorları kullanılarak p53 im-

münreaktivitesi araştırılmıştır. 36 melanoma lezyonunun %63'ünde pozitifite saptanmış olup, 27 benign melanositik nevüsün hiçbirisi immünreaktivite göstermemiştir. Ayrıca insitu melanomalarda güçlü immünreaktivite vakaların sadece %20'sinde görülürken, invaziv ve metastatik melanomalarda bu oranın %67'ye yükseldiği tespit edilmiştir (12).

Bu sonuçlar primer kutanöz melanomaların gelişiminde p53 gen mutasyonunun ciddi bir rol oynadığını, ayrıca daha önce meme ve mide karsinomlarında kanıtlanmış olduğu gibi p53 immünreaktivitesinin melanomalarda da invazyon derecesi ve prognostik yönden önemi olabileceğini ortaya koymaktadır (12).

Öte yandan 1993 yılında Cristofolini ve arkadaşları 75 benign nevüs ve 47 melanoma vakasında pAb 1801, D07, CM-1 ve pAb 240 gibi çeşitli antikoları kullanarak p53 immünreaktivitesini araştırmışlar ve literatürdeki diğer bir çok çalışmanın tersine melanomalarda p53 pozitiflik düzeyini ve immünreaktif hücre oranını belirgin derecede düşük bulmuşlardır. Aynı zamanda nevüslerde ve epidermal hücrelerde de düşük oranda bile olsa p53 pozitifliği saptanmıştır. Melanomalarda saptanan bu düşük immünreaktivite oranının çalışmalar arasındaki örnekleme ve lezyon seçiminin yapıldığı popülasyondaki farklılıklar ve fiksasyon tekniğindeki değişiklikler gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünülmekle birlikte, diğer çalışmalarla bu çalışma arasındaki önemli bir benzerlik invaziv ve metastatik melanomalarda p53 immünreaktivitesinin yüzeysel lezyonlara oranla çok daha belirgin oranda olmasıdır (10). Benign lezyonlarda ve normal deride saptanan p53 pozitifliği ise araştırmacılar tarafından normal tip p53 proteinin DNA onarımı, apoptozis veya diferansiyasyon gibi fizyolojik yükselmelerine bağlanmıştır. Ancak tabii ki benign lezyonlardaki bu düşük pozitiflik oranları bile p53 immünreaktivitesinin malign lezyonlar için güvenilir bir diagnostik kriter olması görüşünü tehlikeye sokmaktadır (10).

Yassı Hücreli Karsinoma ve p53 Proteinini

Yassı hücreli karsinomalarda p53 protein ekspresyonu ile ilgili en önemli çalışmalardan biri 1992 yılında Stephenson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 25 keratoakantoma olgusundan 4'ünde, iyi diferansiye 22 yassı hücreli

karsinoma olgusundan 8'inde, orta diferansiye 19 olgudan 10'unda ve kötü diferansiye 18 olgudan 14'ünde p53 immünreaktivitesi saptanmıştır (14). Görüldüğü gibi p53 immünreaktivitesi keratoakantomadan, kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinomaya doğru belirgin bir artış göstermektedir. Her ne kadar pozitiflik gösteren keratoakantoma sayısı az da olsa, pozitif lezyonlarda p53 immünreaktivitesi gösteren hücrelerin değişik dağılım özellikleri göstermeleri dikkati çekmiştir. Keratoakantoma lezyonlarında reaktif hücreler genellikle lezyonu çevreleyen normal stromaya yakın bölgelerde yoğunlaşmış olup, tümörün regresyon gösteren merkezinde pozitifite görülmemiştir. Oysa yassı hücreli karsinomada immünreaktivite gösteren hücreler lezyonun tümünde homojen bir yayılım göstermişlerdir. Ancak bu ufak ayrıntı histopatolojik açıdan birbirleriyle oldukça fazla benzerlik gösteren keratoakantoma ve iyi diferansiye yassı hücreli karsinoma ayırımında yeterli kabul edilmemiştir (14).

1993 yılında Campbell ve arkadaşları yassı hücreli karsinoma gelişiminde p53 mutasyonunun rolünü belirlemek amacıyla 20 Bowen lezyonunda PCR yöntemiyle p53 ekspresyonunu araştırmışlardır. 20 lezyondan 8'inde mutant p53 proteinini saptamaları, p53 mutasyonunun yassı hücreli karsinoma gelişiminde erken ve önemli bir olay olabileceği fikrini gündeme getirmiştir (15).

Bazal Hücreli Karsinoma ve p53 Proteinini

Bazal hücreli karsinoma insanlarda en sık görülen kanser tipi olup moleküler genetik patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Shea ve arkadaşları 1992 yılında bazal hücreli karsinomada p53 ekspresyonunu araştırmışlardır. Bu çalışmada tedavi amacıyla eksize edilmiş olan 41 bazal hücreli karsinoma lezyonu incelenmiştir. Mutant p53 proteinine yönelik çeşitli monoklonal antikoların kullanıldığı immünohistokimyasal incelemelerde ortalama %83 oranında immünreaktivite saptanmıştır (16).

Benzer çalışmalar 1993 yılında Mc Gregor ve arkadaşları ile Campbell ve arkadaşları tarafından da yapılmış olup ortalama %45 oranında immünreaktivite saptanmıştır (12,15). Gibson ve arkadaşlarının renal transplantasyon yapılmış hastalardaki bazal hücreli karsinoma lezyonlarında

yaptıkları incelemede ise p53 immünreaktivitesi ortalama %59 oranında bulunmuştur (4). Bu çalışmalardaki oran farklılıkları kullanılan antikor ve boyama tekniği farklılıklarına bağlanmıştır.

Ultraviole ve p53 Proteini

Deri tümörlerinde yüksek oranlarda p53 immünreaktivitesi saptanması deri tümörlerinin gelişiminde önemli etkenlerden biri olan ultraviole ile p53 geni arasındaki ilişkiyi gündeme getirmiştir. Hem *invivo* hem de hücre kültürlerinde yapılan çalışmalardan sonra p53 düzeylerindeki yükselmelerin ultravioleye karşı primer cevaplardan birisi olduğu görülmüştür. Bu artışın ultravioleyle bağlı olarak DNA'da meydana gelen hasara karşı tamir mekanizmasının devreye girmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yani burada düzeyi artmış olan normal tip p53 proteini, hücreleri ultravioleyle bağlı oluşan stres durumuna karşı korumaya yöneliktir. Ancak ultraviole, kendisinin oluşturduğu hasara karşı koruyucu olan p53 genini de direkt tahrip etme özelliğine sahiptir (9). Shea ve arkadaşları bazal hücreli karsinoma lezyonlarında yaptıkları çalışmada lezyon kenarındaki ultravioleyle maruz kalan deri bölgelerini de incelemişler ve fokal p53 pozitiflikleri saptamışlardır, oysa ultravioleden korunmuş olan bölgelerde herhangi bir immünreaktivite gösterilememiştir (16). Benzer bir gözlem Nagano ve arkadaşlarının yassı hücreli karsinomaları inceledikleri çalışmada da karşımıza çıkmaktadır. Bu çalışmada kseroderma pigmentosumlu ve sağlıklı kişilerde güneşe maruz kalan bölgelerdeki yassı hücreli karsinoma lezyonları incelenmiş ve %54 oranında p53 immünreaktivitesi saptanmıştır. Diğer yandan skarlar üzerinde veya oral, genital mukoza gibi ultraviolelenin etkili olmadığı düşünülen bölgelerdeki yassı hücreli karsinoma lezyonlarında p53 immünreaktivitesi %19 oranında bulunmuştur (11). Bu sonuçlar ultraviolelenin p53 geni için önemli bir mutagen olduğunu ortaya koymaktadır.

Tüm bu çalışmalar p53 geni ile ilgili genel bir fikir vermekle birlikte hala yanıtlanmayı bekleyen bir çok soru vardır. Bunlardan birkaçını şöyle sıralayabiliriz (2):

* p53 mutasyonunun görülmediği tümörler var mı? Varsa neden?

* Neden doku tiplerine göre p53 mutasyonlarının lokalizasyonları değişiklik gösteriyor?

* Hem mutant hem de normal tip allel içeren hücrelerde anormal mitoz artışı söz konusu mu? Eğer söz konusu ise hangi lokalizasyonlardaki mutant alleller buna neden oluyor?

* Değişik lokalizasyonlardaki mutasyonların prognoza etkileri nelerdir?

* p53 mutasyonu ile kanser prognozu arasında ilişki var mı?

Bu soruların da ötesinde belki de en ilgi çekici konu DNA hasarında kontrol noktası görevi gören p53 aktivasyonunun neoplazilerde terapötik yararı olup olmayacağıdır.

1993 yılında 'Cell' dergisinde yayınlanan Lowe ve arkadaşlarının bir makalesinde p53 proteininin indüklediği apoptozisin antitümöral ajanların sitotoksik etkilerini artırdığı öne sürülmüştür (17). Bu makalede normal tip p53 proteini içermeyen hücrelerin antitümöral ajanlara rezistan olduğu, normal tip p53 proteini içerenlerin ise apoptozis yoluyla hücre ölümüne uğradıkları belirtilmiştir. Bu araştırmalar p53 gen mutasyonunun ilaç rezistansına karşı genetik bir zemin oluşturduğu şeklinde heyecan verici bir fikri ortaya koymaktadır. Nitekim p53 mutasyonunun sık görüldüğü tümörlerin tedaviye kötü cevap verdiği oysa testiküler tümörler, Wilms' tümörü, ALL gibi nadiren p53 gen mutasyonları görülen malignitelerin tedaviye genellikle iyi cevap verdikleri gözlenmiştir (18).

Bu konuyla ilgili bir başka ilginç hipotez de Lane ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Bu hipotezde tümör tedavisinde p53 proteininin dışarıdan toksik olmayan bir ajanla indüklenmesi yolu ile normal hücrelerin G1-S fazında duraklamalarının sağlanması ve daha sonra yüksek doz kemoterapötik ajanlarla tümör tedavisi etkinliğinin artırılması fikri savunulmaktadır (5).

Tüm bu soruların ve hipotezlerin açıklığa kavuşturulabilmesi için dikkatli bir klinik izlemin eşlik ettiği gen ve protein analizlerine ihtiyaç vardır. Bu analizler için de deri geniş lezyon kapasitesi ile ideal bir sistem oluşturmaktadır. Şüphesiz ki bu sistemde yapılacak detaylı çalışmalar malignitelerin genetik zemini konusunda bir çok karanlık noktadan biri olan p53 gen mutasyonlarını aydınlığa kavuşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ro S, Cooper PN, Lee JA, Quinn AG et al. p53 protein expression in benign and malign skin tumours. *British Journal of Dermatology* 1993; 128; 237-41.
2. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour supressor gene. *Nature* 1991; 351; 453-6.
3. Harris AL. Mutant p53 - The commonest genetic abnormality in human cancer? *Journal of Pathology* 1990; 162; 5-6.
4. Gibson GE, O'Grady A, Kay EW, Leader M et al. P53 tumor supressor gene protein expression in premalignant and malignant skin lesions of kidney transplant recipients. *Journal of American Academy of Dermatology* 1997.; 36; 924-31.
5. Lane DP. p53, Guardian of the genome. *Nature* 1992; 358; 15-6.
6. Gusterson BO, Anbazhagan R, Warren W, Midgely C et al. Expression of premalignant and malignant squamous epithelium. *Oncogene* 1991; 6; 1785-9.
7. Stretch JR, Gatter KC, Rlfkiaer E, Lane DP et al. Expression of mutant p53 in melanoma. *Cancer Research* 1991; 51; 5976-9.
8. Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a supressor of transformation. *Cell* 1990; 63; 1083-93.
9. Öztürk M. p53, UV light and carsinogenesis. *European Journal of Dermatology* 1994; 4: 503-5.
10. Cristofolini M, Nboi S, Girlando S, Zumiani G et al. p53 expression in nevi and melanomas. *Archives of Dermatology* 1993; 129; 739-43.
11. Nagano T, Ueda M, Ichihashi M. Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Archives of Dermatology* 1993; 129, 1157-61.
12. Mc Gregor JM, Yu CCW, Dublin EA, Barnes DM et al. p53 immunoreactivity in human malign melanoma and dysplastic naevi. *British Journal of Dermatology* 1993; 128; 606-11.
13. Sim CS, Slater S, Mc Kee P. Mutant p53 expression in solar keratozosis: an immunohistochemical study. *Journal of Cutaneous Pathology* 1992; 19; 302-8.
14. Stephenson J, Royds J, Silcicks P, Bleehen SS. Mutant p53 oncogene expression in keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 1992; 127; 566-70.
15. Campbell C, Quinn AG, Ro Y, Angus B et al. p53 mutations are common and early events that precede tumor invasion in squamous cell neoplasia of the skin. *Journal of Investigative Dermatology* 1993; 100; 746-8.
16. Shea CR, Scott mc Nutt N, Volkenandt M, Lugo J et al. Overexpression of p53 protein in basal cell carcinomas of human skin. *American Journal of Pathology* 1992; 141; 25-8.
17. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, Housman DE. p53 dependent apoptozis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993; 74; 957-67.
18. Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer therapy meets p53. *The New England Journal of Medicine* 1994; 133; 49-50.