

Pankreatik Kanserin Moleküler Patogenezi

MOLECULAR PATHOGENESIS OF PANCREATIC CANCER: REVIEW

Dr. Fikret ŞAHİN,^a Mehmet TAŞPINAR,^b Dr. Asuman SUNGUROĞLU^b

^aMikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, ^bTıbbi Biyoloji ABD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

Pankreatik kanser, tanı ve tedavisinde yaşanan güçlükler nedeniyle ölüm oranı en yüksek olan kanser tiplerinden biridir. Pankreatik kanser tanı ve tedavi protokolünün belirlenmesinde, moleküler patogenezinin anlaşılması önemli yer tutmaktadır. Pankreatik kanserin değişik evrelerinde nokta mutasyonlardan kromozomal değişikliklere kadar genetik ve epigenetik birçok değişiklik meydana gelmektedir. Pankreatik kanser gelişiminde öncelikle *K-Ras2* mutasyonu, *HER2/Neu* gen aşırı ekspresyonu ve bunlara ilaveten *CDKN2A/p16* gen delesyonu, mutasyonu ve hipermetilasyonu, *BRCA2*, *MADH4/SMAD4/DPC4* genlerinin inaktivasyonu, *STK11* ve *p53* gen ekspresyon değişiklikleri tanımlanmıştır. Bu derlemenin amacı, bugüne kadar pankreatik kanserde meydana gelen moleküler değişiklikleri özetlemek ve bu moleküler değişiklikleri hedefleyen yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarını sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, moleküler biyoloji, etioloji

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:560-566

Abstract

Pancreatic cancer is among the most fatal cancer types due to the difficulty in diagnosis and treatment. Better understanding of the molecular pathogenesis of pancreatic cancer will facilitate early diagnosis and treatment. Recently, numerous genetic and epigenetic alterations ranging from point mutations to chromosomal changes have been described. Such changes involved in the pathogenesis of the disease include *K-Ras2* mutation, *Her2/Neu* gene overexpression, *CDKN2A/p16* gene deletion, mutation and hypermethylation, inactivation of *BRCA2*, *MADH4/SMAD4/DPC* genes and changes in expression of *STK11* and *p53* genes. In this review, we aimed to outline the molecular pathogenesis of pancreatic cancer and describe new diagnosis and treatment approaches with in the light of new findings.

Key Words: Pancreatic neoplasms, molecular biology, etiology

Pankreatik kanser, Amerika'da en sık rastlanan tümörler içerisinde 5. sırada gösterilmektedir ve 5 yıllık yaşam süresi %5 olarak tanımlanmıştır. Bu kadar tehlikeli olan pankreatik kanserin erken tanı ve tedavisinin yapılabilmesi için, pankreatik kanserin moleküler patogenezinin detaylı olarak anlaşılması gerekmektedir.

En sık rastlanılan pankreatik kanser tipi olan duktal adenokarsinomunun anlaşılmasında son 10 yıl içerisinde çok önemli bilgiler ortaya çıkarılmış-

tır. Diğer kanserlerde olduğu gibi pankreatik kanserde de, kromozomal değişikliklerden nokta mutasyonlarına kadar çok çeşitli genetik ve epigenetik değişiklikler saptanmıştır. Saptanan bu heterojenik moleküler değişiklikler hücrenin kontrolsüz çoğalmasına yol açarak kanser olgusunu oluşturmaktadır.

Pankreatik kanserin moleküler patogenezinin anlaşılmasında biyoteknolojideki hızlı gelişmenin yeri çok önemlidir. Pankreatik kanserlerde hücre düzeyinde ki moleküler farklılıkların anlaşılması için, kromozomal değişikliklerin tayininde kullanılan karyotip, komparatif genomik hibridizasyon ve allotipleme, gen ekspresyonları ve ürünlerindeki farklılıkları göstermede "Nükleotid" "Microarray", "Serial Gene Expression Analysis (SAGE)", "Proteomics" gibi teknikler kullanılmış ve çok önemli bilgiler elde edilmiştir. Ayrıca gen mutas-

Geliş Tarihi/Received: 20.07.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 16.10.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Mehmet TAŞPINAR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ABD, ANKARA
mtaspinar@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Pankreatik kanserin oluşum süreci içerisindeki genetik değişiklikler.

Pankreatik doku	Genetik değişiklikler
Normal doku	Genetik değişiklik yok
PanIN-1A	<i>HER-2/Neu</i> artan ekspresyonu, <i>K-Ras</i> mutasyonu
PanIN-1B	<i>HER-2/Neu</i> artan ekspresyonu, <i>K-Ras</i> mutasyonu,
PanIN-2	<i>HER-2/Neu</i> artan ekspresyonu, <i>p16</i> inaktivasyonu
PanIN-3	<i>HER-2/Neu</i> artan ekspresyonu, <i>p16</i> , <i>p53</i> , <i>DPC4</i> ve <i>BRCA2</i> inaktivasyonu

PanIN: Pancreatic intraepithelial neoplasia.

yon analizlerindeki gelişmelerle; tümör baskılayıcı genler, onkogenler ve genomu koruyan bir dizi genlerdeki nokta değişikliklerin ortaya çıkarılması sağlanmıştır.

Hücre proliferasyonunda rol oynayan birçok genin promotör bölgesinde ki CpG adacıklarında meydana gelen epigenetik değişiklikler (metilasyon), telomer kısalması, telomeraz enzim aktivitesinin artması ve mikrosatellit instabilitesi gibi farklı mekanizmaların, pankreatik kanserlerde önemli rol oynadıkları ortaya konmuştur. Biyoteknolojinin sağladığı tek hücreye kadar ulaşabilme kolaylığı, yukarıda bahsedilen değişiklikleri kanser oluşum evrelerinde izleme kolaylığı sağlamıştır. Bu sayede histopatolojik olarak pankreatik kanser oluşum modelleri ortaya çıkmıştır (Tablo 1).¹

Belirlenen genetik ve epigenetik değişikliklerin fonksiyonel araştırmaları gerek hücre düzeyinde gerekse hayvan modelleri üzerinde yoğun bir biçimde yapılmaktadır. Bu konuda geliştirilen ve dokuya spesifik hedeflenen bir genin kesip çıkarılmasını (knock out) sağlayan fare modelleri, pankreatik kanserin oluşumu ve progresyonu hakkında çok önemli bilgiler ortaya çıkarmaktadır.

Pankreatik kanserin erken tanı ve tedavisi için, pankreatik kanserin başlangıcında ve progresyonunda rol alan moleküler değişikliklerin ve fonksiyonlarının tanımlanması önemli hedefler arasında yer almaktadır.

Epidemiyoloji

Pankreatik kanser, dünya genelinde ölüm oranı en yüksek kanser türlerinden biridir. Son verilerde 4. sırada olduğu bildirilmektedir.² Pankreatik kanserin ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri; erken tanı zorluğu, hızlı metastaz kabiliyeti, radyoterapi ve kemoterapiye cevap vermemesi şeklinde sıralanmaktadır. Pankreatik kanseri erken dönemde saptamak, pankreasın anatomik konumu, sınırsız gelişmesi ve tümör belirteçlerinin olmaması nedeniyle oldukça güçtür.³ Ülkemizde, pankreatik kanserin sıklığı hakkında net bir bilgi yoktur. Amerika'da her yıl ortalama 30.000 pankreatik kanser tanısı konduğu ve aynı oranda pankreatik kanserden ölüm gerçekleştiği saptanmıştır.⁴

Pankreatik kansere neden olan faktörler arasında başta sigara olmak üzere, folat eksikliği, obezite, şeker hastalığı ve farklı karsinojenler yer almaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, pankreatik kanser hastalarında, otozomal dominant kalıtım kalıbına uyumlu kalıtsal bir riskin varlığından (%10) söz edilmektedir. Pankreatik kanser tanısı alan bireylerin birinci dereceden akrabalarında pankreatik kanser riski artmaktadır. Aynı aile içerisinde iki pankreatik kanserli hasta varlığında birinci dereceden akrabalarda pankreatik kanser riski 18 kat, eğer 3 birey varsa 57 kat arttığı tanımlanmaktadır.⁵ Ayrıca pankreatik kanser erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir.⁴

Genetik

Artmış pankreatik kanser riskinin 5 genetik sendromla ilişkili olduğu tanımlanmıştır. Bunlar herediter pankreatit, herediter nonpolipozis kolorektal kanser lynch varyant II, herediter ovaryum ve meme kanseri, ailesel atipik multipl mol melanoma sendrom ve Peutz-Jeghers sendromudur.⁶ Adı geçen genetik sendromların bir çoğunda kromozomal ve genetik değişiklikler tanımlanmıştır (Tablo 2). Ailesel olguların değerlendirilmesi pankreatik kanserin anlaşılması ve tedavisi açısından çok değerli bilgiler vermektedir.^{7,8}

Kromozomal Değişiklikler

Pankreatik kanser olgularında çeşitli kromozomal değişikliklerin saptandığı bildirilmektedir. Bu

Tablo 2. Ailesel pankreatik kanser ile birlikte seyreden genetik hastalıklar ve germline genetik değişimler.⁶

Hastalık	Gen	Pankreatik kanser riski
Hereditör pankreatit	<i>PRSS1(7q35)</i>	50X
Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser lynch varyant tip II	<i>MSH2, MLH1</i>	?
Hereditör meme ve ovaryum kanser	<i>BRCA2 (13q12-q13)</i>	3,5-20X
Ailesel atipik multipl mol melanoma sendrom	<i>p16(9p21)</i>	12-20X
Peutz-jeghers sendrom	<i>STK11/LKB1 (19p13)</i>	130X

değişiklikler içerisinde en sık görülenlerin kromozom 1, 4, 6, 9, 12, 17, 18, 21, Y ve nadir olarak da diğer kromozomal kayıpların varlığı bildirilmiştir. Yapısal anomaliler içerisinde ise translokasyonlar, kırıklar ve amplifikasyonların saptandığı belirtilmektedir. Primer ve metastatik lezyonlarda spesifik kromozom kırıkları bulunabilmektedir.^{9,10,11}

Gen Düzeyinde Değişiklikler

Tümör baskılayıcı genler

Birçok çalışma, tümör baskılayıcı genlerin ve onkogenlerin pankreatik kanser olgularında çok etkin rollerinin bulunduğunu göstermektedir.¹ Tümör baskılayıcı genler, hücrede proliferasyonu ve apoptozisi düzenlemektedir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, hücrenin kontrolsüz proliferasyonuna neden olmaktadır. Pankreatik kanserde mutasyonu saptanan en önemli tümör baskılayıcı genler *CDKN2A/p16/MTS1* (%95), *TP53* (%50-75), *MADH/SMAD4/DPC4* (%55), Frajil histidin triad geni (FHIT) (%70) ve matriks metalloproteinazların doku inhibitör (TIMP) genidir.^{9,12-16}

CDK2A/p16/MTS1 tümör supresör proteini, siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinin *INK4* ailesi üyelerinden biridir. *p16* proteininin inaktivasyonu pankreatik kanserde en sık rastlanılan moleküler bulgudur. *p16* geni, kromozom 9p'de lokalizedir. *p16*, *CDK4*'e bağlanarak, *siklin D/CDK* kompleksi-

sinin Retinoblastom (*Rb*) proteininin fosforlanmasını engellenmektedir. Fosforlanmamış *Rb* proteini *E2F* transkripsiyon faktörüne bağlanarak hücre siklusunu G1/S fazında bloke eder. Ancak, hücre içi *p16* proteini *siklin D/CDK* kompleksine bağlanamaz ise, bu kompleks *Rb* proteinini fosforlayarak inaktif hale getirir. Bunun sonucunda ise hücre bölünmesi kontrolsüz bir biçimde devam eder.¹⁷ Pankreatik kanser olgularında saptanan *p16* mutasyon tipleri, genin homozigot delesyonu (%40), ikinci alede meydana gelen intragenik mutasyonla birlikte tek alel kaybı (%40) ve promotor hipermetilasyonu (%14) şeklinde tanımlanmıştır.^{18,19} *CDK2A/p16/MTS1* inaktivasyonunun pankreatik kanser "Pancreatic intraepithelial neoplasia-2 (PanIN-2)" ve PanIN-3 lezyonlarında görülmektedir (Tablo 1).¹

p53 tümör baskılayıcı geni kromozom 17p2'de lokalizedir. Birçok kanser türünde olduğu gibi pankreatik kanserde de *p53* gen ürünü inaktivasyonlarına oldukça sık rastlanılmaktadır. Bu genin ürünü 53kD molekül ağırlığında bir fosfoproteindir. Bu fosfoprotein transkripsiyon faktörü olarak birçok genin ekspresyonunu düzenlemektedir. Bu fonksiyonuyla *p53* proteini, hücre döngüsü, duraklaması, farklılaşma, apoptozis, DNA'nın denetimi (surveillance) ve DNA tamir mekanizmaları gibi hücre için hayati önem taşıyan noktalarda görev yapmaktadır.¹⁷ Pankreatik kanser olgularında saptanan *p53* geni mutasyon tipi, ikinci alede meydana gelen intragenik mutasyonla birlikte tek alel kaybıdır.²⁰ *p53* inaktivasyonunun PanIN-3 lezyonlarında görülmeye başladığı gösterilmiştir (Tablo 1).^{1,21}

MADH4/SMAD4/DPC4 gen delesyonu, pankreatik kanserde saptanan önemli mutasyonlardan biridir.^{6,9} *MADH4/SMAD4/DPC4* geni kromozom 18q21'de lokalizedir ve ilgili gen ürününün, "Transforming Growth Factor- β (TGF- β)" hücre yüzey reseptörleriyle başlayan sinyal iletiminde rol aldığı düşünülmektedir.¹⁷ Pankreatik kanser olgularında saptanan *MADH4/SMAD4/DPC4* mutasyonlarının, homozigot delesyon (~%30) veya ikinci alede meydana gelen intragenik mutasyonla birlikte tek alel kaybı (~%25) şeklinde tanımlanmıştır.^{9,22} *MADH4/SMAD4/DPC4* gen mutasyonu

sonucu *TGFβR* ile başlayan sinyal yolağında inhibisyon gerçekleşmektedir.⁹ *MADH4/SMAD4/DPC4* inaktivasyonunun, PanIN-3 lezyonlarında görülmeye başlandığı rapor edilmektedir.¹

FHIT geni kromozom 3'te lokalizedir. Pankreatik kanser olgularının %70'inde *FHIT* geninin mutasyona uğramaktadır. Dumon ve ark.nın yaptığı bir çalışmada *FHIT* geni aktarılan pankreatik kanser hücrelerinde apoptozis saptandığı bildirilmektedir.²³

“Peutz-Jeghers syndrome (PJS)” nedeni olarak belirtilen ve bir tümör baskılayıcı gen olduğu kabul edilen *STK11/LKB1*'in gen ve gen ekspresyonundaki değişiklikler pankreatik adenokarsinoma olgularının küçük bir bölümünde tarafımızdan gösterilmiştir ve pankreatik kanser oluşumunda rol oynayabilecekleri düşünülmektedir.²⁴

Tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen inaktivasyon sadece mutasyonla değil aynı zamanda genlerin promotor bölgelerindeki CpG adacıklarının metilasyonu da meydana gelmektedir. Daha önce Knudson'un çift vuruş “two-hit” hipotezine göre, tümör baskılayıcı genin inaktivasyonu için gerekli iki allelin de inaktivasyonuna neden olan bir alelin kromozomal kayıp (LOH) ile ortadan kalkması ve diğer alelin mutasyon sonucu genin tam olarak inaktivasyonuna neden olması veya tek alelin metilasyon sonucu inaktivasyonu pankreatik kanserlerde oldukça sık ortaya çıkan bir olgu olarak görülmektedir.^{25,26} Pankreatik kanser olgularında hipermetilasyonla inaktive olan genler, “Retinoic Acid Receptor-β (*RAR-β*)” (%20), *CDK2A/TP16* (%43,2), *CACNA1G* (%16), *TIMP3* (%11), *CDH1* (%7), *THBS1* (%7) ve *MLH1* (%4), “Ras association domain family 1A (*RASSF1A*)”, “heparan sulfate D-glucosaminyl 3-O-sulfotransferase-2 (*3-OST-2*)”, Cyclin D2, “supressor of cytokine signalling-1 (*SOCS-1*)”, “adenomatous polyposis coli (*APC*)”dir. Ayrıca pankreatik duktal adenokarsinomların %90'ından fazlasında preproenkefalin (*PENK*) lokusu hipermetilasyonu saptanmıştır. İnvaziv hastalarda, *CDK2A/TP16* ve *PENK* genlerindeki hipermetilasyon oranının non-invaziv hastalara göre daha yüksek bulunuşu ve yukarıda belirtilen genlerdeki metilasyon oranının

hastalığın seyrinin takibine yardımcı olabileceğini desteklemektedir.²⁶

Onkogenler ve ekspresyon düzeyindeki değişiklikler

Birçok kanserde olduğu gibi pankreatik kanserin oluşumunda da rol alan önemli onkogenlerden biri de *Ras* gen grubudur. *Ras* gen ailesinin *H-Ras*, *N-Ras* ve *K-Ras* olmak üzere 3 üyesi bulunmaktadır. Pankreatik kanser araştırmalarında, *K-Ras* onkogen ürünü ve ilgili sinyal yolağı yoğun olarak çalışılan en önemli konulardan biridir.⁶ Pankreatik kanserde *H-Ras* ve *N-Ras* gen mutasyonları çok nadir saptanmasına karşın, *K-Ras* gen mutasyonunun %95'lik oranla pankreatik kanserinde saptanan en sık mutasyon olduğu bildirilmektedir.³ *K-Ras* geni kromozom 12p3'te lokalizedir. Bu gende meydana gelen mutasyon tipi nokta mutasyondur. Mutasyonun, *K-Ras* geninin genellikle 12. kodonunda nadir olarak ta 13 ve 61. kodonunda meydana gelmektedir. *K-Ras* genindeki mutasyon pankreatik adenokarsinomun ilk evresinde meydana gelmektedir.^{9,3} *Ras* proteini, membranla ilişkili bir guanin nükleotit bağlanma sinyal iletim yolu proteinidir. Bu sinyal iletim yolu; hücrenin gelişim, proliferasyon ve farklılaşma gibi fonksiyonlarını düzenlemektedir.^{18,21,27} Mutant *K-Ras* ekspresyonunun artmış mikro damarlanmayla birliktelik göstermektedir. *K-Ras* inaktivasyonunun PanIN-1A ve PanIN-1B lezyonlarında görülmeye başlandığı gösterilmiştir.¹

Pankreatik kanser olgularında, içerisinde büyüme hormonları ve onların reseptörlerinin olduğu bazı genlerin ekspresyon seviyeleri artmaktadır. Bu genlerden ilki, *HER2/Neu/ERBB* genidir. Bu gen, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir glikoproteini kodlamaktadır. *HER2/Neu/ERBB* normal duktal epitel hücrelerde eksprese olmazken pankreatik endokrin ve ekzokrin bezlerde eksprese olduğu ve ekspresyon seviyesi PanIN lezyonlarda displazinin şiddeti ile ilişkilendirilmektedir.^{9,28-30} Ribozim kullanılarak *HER2* onkogeni hedeflenen bir çalışmada, in vivo olarak pankreatik kanser hücrelerinin inhibe edildiği gösterilmiştir.²⁶ *HER2* geninin artmış ekspresyonunun PanIN-1A lezyonlarında görülmeye başlandığı ve tüm tümör dokusu geliş-

mi boyunca ekspresyonun devam ettiği gösterilmiştir (Tablo 1).¹

Pankreatik kanser olgularında görülen “Epidermal Growth Factor (EGF)”, “Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)”, TGF- α ve amfiregulin seviyesinde artışın azalan yaşam süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, “Fibroblast Growth Factor (FGF)”, “Insulin-like Growth Factor (IGF-1)”, IGF-1 reseptör, “Nerve Growth Factor (NGF)” ve “Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)” genlerindeki ekspresyon artışının artan tümörjenite ile ilişkili olduğu tanımlanmaktadır. Yukarıda adı geçen genlerin, gen tedavisi yaklaşımlarında, potansiyel birer hedef olduğu önerilmektedir.^{28,31,32}

FGF ailesi, 19 homolog üyeden oluşmaktadır. *FGF* üyeleri, hücrenin doku tamiri sırasındaki farklılaşmasında, mitogenez ve anjiyogenez gibi önemli olaylarda rol oynamaktadır. *FGF1* ve 7'nin pankreatik kanser olgularında yüksek ekspresyon seviyeleri tespit edilmiştir.³³

TGF- β reseptörü 3 izoformunun artan ekspresyon miktarının pankreatik kanser olgularında kötü prognozla ilişkili olduğu ve *TGF* aracılı sinyal yolunda *SMAD 6,7* ekspresyonun arttığı gösterilmiştir. *TGF- β* sinyal yolu, normal şartlarda epiteliyal gelişimi inhibe etmektedir. Ancak, *TGF- β* aracılı inhibisyon mekanizmasına pankreatik kanser hücrelerinde yanıt alınmadığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar, *TGF- β* sinyalinin, metastazı arttırdığı, anjiyogenez uyardığı ve immün yanıtı kurtulmayı sağladığını göstermişlerdir. *TGF α* 'nın artan ekspresyonunun tübüler yapılanma ve fibröz gelişiminde önemli rolü olduğu bulunmaktadır.^{12,14} Ayrıca serin treonin kinazlardan *PKC* ailesi üyelerinin, pankreatik kanserin oluşum ve gelişiminde önemli rolü olabileceği önerilmektedir.³⁴

Pankreatik kanser olgularında rol alabileceği düşünülen diğer büyüme faktörlerini trombosit kaynaklı büyüme faktörü (*PDGF*) ve hepatosit büyüme faktörü (*HGF*) olarak sıralayabiliriz.⁴

Pankreatik kanserlerin yaklaşık olarak %50'inde, apoptozis inhibe eden *BCL-2* geninin aşırı ekspresyonu olduğu ve pankreatik kanser tedavilerinde

kullanılacak gen tedavisi yaklaşımlarında bu genin terapötik hedef olabileceği önerilmektedir.²⁷

Pankreatik Kanserdeki Son Gelişmeler

Son yıllarda, yeni uygulamalar kullanılarak pankreas ve kanserine spesifik birçok gen ve gen ekspresyon ürünleri tanımlanmıştır.^{13,35-37} SAGE analizi datalarını kullanarak yaptığımız çalışmada *RPL38*, *FOSL1* ve *UPP1* genlerinin pankreasın duktal epitelyumunda diğer dokulara göre çok daha fazla ekspresyon edildiğini gösterdik.³⁸ Bu bulguların pankreasa spesifik gen tedavisinde ve pankreatik kanser ile ilgili hayvan modellerinin hazırlanmasında çok yararlı olacağına inanıyoruz.³⁸ Belirlenen pankreatik kanser hastalığının seyri içinde rol alan moleküllerin belirlenmesi ve bunların pankreatik kanserin klinik-patolojik bulguları ile kıyaslanması, hastalığın, daha iyi anlaşılması, prognozu, tanınması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından çok önemlidir.^{5,34} Pankreatik kanserin oluşumunda rol aldığı gösterilen bazı moleküllerin hastalığın seyri ile olan ilgileri belirlenmiş ve klinikte kullanılmaktadır.^{3,39,40}

Pankreatik kanser tedavisinde, özellikle gen tedavisinde, tümör oluşumunda rol alan spesifik komponentleri ve sinyal sistemlerini hedef alarak metastaz ve tümör gelişimini inhibe etmek tedavinin temel yaklaşımı olarak ortaya çıkmaktadır.^{6,9,34} Buna ek olarak, tümörün metastaz kabiliyetini kolaylaştıran “matriks metalloproteinazlar” ve anjiyogenez mekanizması pankreatik kanser tedavisinde kullanılabilecek yeni hedefler olarak gösterilmektedir.^{13,16}

İmmün tedavi, pankreatik kanser için uygulanmak istenen başka bir tedavi yaklaşımıdır.^{41,42} Ancak, pankreatik kanserin zayıf bir immünolojik yanıtı olması ve tümör antijenlerinin tam olarak saptanamaması, tedavi protokollerinin belirlenmesini güçleştirmektedir.^{9,16} Antikor temelli ve kanser aşısı üretimi şeklinde yapılan immün tedavi yaklaşımlarının sonuçları bugüne kadar kliniğe yansımamıştır.¹⁶ İmmün tedavinin başarılı olmasını sağlayacak temel araştırma konularının başında, pankreatik kansere spesifik tümör antijenlerinin saptanması yer almaktadır. İmmün tedavi yaklaşımlarından biri de, yüzey molekülleri

ve sitokin ekspresyone edebilen tümör hücreleri oluşturmaktadır. Bu sayede, killer T hücrelerinin aktivasyonunun sağlanması amaçlanmaktadır. Aynı zamanda *IL2*, *IL4*, *IL6*, *IL12*, *IL15* ve *TNF-α* ekspresyone eden tümör hücreleri oluşturarak, tümör gelişiminin inhibe edilmek istendiği çalışmalar bulunmaktadır.^{19,41} Kanser hücrelerinde aktif olan sinyal sistemlerinde rol alan moleküllere spesifik immünojenik aktivasyon sağlanması immün tedavinin araştırma konularındandır. Ayrıca hayvan modellerinde üretilen kanser aşlarının diğer tedavi yaklaşımlarıyla (kemoterapi, radyoterapi) birlikte uygulanabileceği önerilmektedir.¹²

Sonuç

Pankreatik kanser, birçok diğer kanser türünde olduğu gibi hem ailesel hem de sporadik olarak ortaya çıkan, genetik ve epigenetik değişikliklerin bir araya gelmesi sonucu görülen klinik bir tablodur. Son yıllarda ailesel sendromlarla ilişkili ve/veya sporadik olarak ortaya çıkan ve kanser oluşumunda rol aldığı tespit edilen birçok molekül belirlenmiştir. Özellikle erken evre lezyonlarda olmak üzere, bu moleküller değişikliklerin pankreatik kanser oluşumundaki rollerinin ayrıntılı olarak tanımlanması, pankreatik kanser prognozunun belirlenmesi, erken tanı ve tedavisinin geliştirilmesi açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- Arnold MA, Goggins M. BRCA2 and predisposition to pancreatic and other cancers. *Expert Rev Mol Med* 2001;2001:1-10.
- Brand R. Pancreatic cancer. *Dis Mon* 2004;50:545-55.
- Yoshida T, Ohnami S, Aoki K. Development of gene therapy to target pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2004;95:283-9.
- Tamada K, Wang XP, Brunnicardi FC. Molecular targeting of pancreatic disorders. *World J Surg* 2005;29:325-33.
- Adler G. Has the biology and treatment of pancreatic diseases evolved? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18(Suppl):83-90.
- Jaffee EM, Hruban RH, Canto M, Kern SE. Focus on pancreas cancer. *Cancer Cell* 2002;2:25-8.
- Cowgill SM, Muscarella P. The genetics of pancreatic cancer. *Am J Surg* 2003;186:279-86.
- McWilliams RR, Rabe KG, Olswold C, De Andrade M, Petersen GM. Risk of malignancy in first-degree relatives of patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 2005;104:388-94.
- Hansel DE, Kern SE, Hruban RH. Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2003;4:237-56.
- Harada T, Okita K, Shiraishi K, Kusano N, Furuya T, Oga A, et al. Detection of genetic alterations in pancreatic cancers by comparative genomic hybridization coupled with tissue microdissection and degenerate oligonucleotide primed polymerase chain reaction. *Oncology* 2002;62:251-8.
- Sato N, Mizumoto K, Nakamura M, Maehara N, Minamishima YA, Nishio S, et al. Correlation between centrosome abnormalities and chromosomal instability in human pancreatic cancer cells. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;126:13-9.
- Derynck R, Zhang Y, Feng XH. Smads: Transcriptional activators of TGF-beta responses. *Cell* 1998;95:737-40.
- Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ, Steward WP, Berry DP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 2005;41:2213-36.
- Liu F. SMAD4/DPC4 and pancreatic cancer survival. Commentary re: M. Tascilar et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2001;7:4115-21.
- Ghaneh P, Kawesha A, Evans JD, Neoptolemos JP. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:1-11.
- Ramirez PJ, Vickers SM. Current status of gene therapy for pancreatic cancer. *Curr Surg* 2004;61:84-92.
- Goldstein AM. Familial melanoma, pancreatic cancer and germline CDKN2A mutations. *Hum Mutat* 2004;23:630.
- Aguirre AJ, Bardeesy N, Sinha M, Lopez L, Tuveson DA, Horner J, et al. Activated Kras and Ink4a/Arf deficiency cooperate to produce metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2003;17:3112-26.
- Ghiorzo P, Pastorino L, Bonelli L, Cusano R, Nicora A, Zupo S, et al. INK4/ARF germline alterations in pancreatic cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:70-8.
- Moore PS, Beghelli S, Zamboni G, Scarpa A. Genetic abnormalities in pancreatic cancer. *Mol Cancer* 2003;2:7.
- van Heek T, Rader AE, Offerhaus GJ, McCarthy DM, Goggins M, Hruban RH, et al. K-Ras, p53, and DPC4 (MAD4) alterations in fine-needle aspirates of the pancreas: A molecular panel correlates with and supplements cytologic diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2002;117:755-65.
- Ijichi H, Otsuka M, Tateishi K, Ikenoue T, Kawakami T, Kanai F, et al. Smad4-independent regulation of p21/WAF1 by transforming growth factor-beta. *Oncogene* 2004;23:1043-51.
- Dumon KR, Ishii H, Vecchione A, Trapasso F, Baldassarre G, Chakrani F, et al. Fragile histidine triad expression delays tumor development and induces apoptosis in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 2001;61:4827-36.
- Sahin F, Maitra A, Argani P, Sato N, Maehara N, Montgomery E, et al. Loss of Stk11/Lkb1 expression in pancreatic and biliary neoplasms. *Mod Pathol* 2003;16:686-91.
- Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes, and anti-oncogenes. *Cancer Res* 1985;45:1437-43.

26. Kuroki T, Tajima Y, Kanematsu T. Role of hypermethylation on carcinogenesis in the pancreas. *Surg Today* 2004;34:981-6.
27. Mangray S, King TC. Molecular pathobiology of pancreatic adenocarcinoma. *Front Biosci* 1998;3:D1148-60.
28. Hermanova M, Lukas Z, Nenutil R, Brazdil J, Kroupova I, Kren L, et al. Amplification and overexpression of HER-2/neu in invasive ductal carcinomas of the pancreas and pancreatic intraepithelial neoplasms and the relationship to the expression of p21(WAF1/CIP1). *Neoplasma* 2004;51:77-83.
29. Lemoine NR, Hughes CM, Barton CM, Poulson R, Jeffery RE, Kloppel G, et al. The epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer. *J Pathol* 1992;166:7-12.
30. Yamanaka Y, Friess H, Kobrin MS, Buchler M, Kunz J, Beger HG, et al. Overexpression of HER2/neu oncogene in human pancreatic carcinoma. *Hum Pathol* 1993;24:1127-34.
31. Korc M. Role of growth factors in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:25-41.
32. Shi X, Friess H, Kleeff J, Ozawa F, Buchler MW. Pancreatic cancer: Factors regulating tumor development, maintenance and metastasis. *Pancreatol* 2001;1:517-24.
33. Kobrin MS, Funatomi H, Friess H, Buchler MW, Stathis P, Korc M. Induction and expression of heparin-binding EGF-like growth factor in human pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;202:1705-9.
34. Stoll V, Calleja V, Vassaux G, Downward J, Lemoine NR. Dominant negative inhibitors of signalling through the phosphoinositol 3-kinase pathway for gene therapy of pancreatic cancer. *Gut* 2005;54:109-16.
35. Cao D, Hustinx SR, Sui G, Bala P, Sato N, Martin S, et al. Identification of novel highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas through a bioinformatics analysis of expressed sequence tags. *Cancer Biol Ther* 2004;3:1081-9.
36. Hustinx SR, Cao D, Maitra A, Sato N, Martin ST, Sudhir D, et al. Differentially expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas identified through serial analysis of gene expression. *Cancer Biol Ther* 2004;3:1254-61.
37. Iacobuzio-Donahue CA, Ashfaq R, Maitra A, Adsay NV, Shen-Ong GL, Berg K, et al. Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: A comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. *Cancer Res* 2003;63:8614-22.
38. Sahin F, Qiu W, Wilentz RE, Iacobuzio-Donahue CA, Grosmark A, Su GH. RPL38, FOSL1, and UPP1 are predominantly expressed in the pancreatic ductal epithelium. *Pancreas* 2005;30:158-67.
39. Brandt R, Grutzmann R, Bauer A, Jesnowski R, Ringel J, Lohr M, et al. DNA microarray analysis of pancreatic malignancies. *Pancreatol* 2004;4:587-97.
40. Rodriguez JA, Li M, Yao Q, Chen C, Fisher WE. Gene overexpression in pancreatic adenocarcinoma: Diagnostic and therapeutic implications. *World J Surg* 2005;29:297-305.
41. Laheru D, Biedrzycki B, Thomas AM, Jaffee EM. Development of a cytokine-modified allogeneic whole cell pancreatic cancer vaccine. *Methods Mol Med* 2005;103:299-327.
42. Laheru D, Jaffee EM. Immunotherapy for pancreatic cancer-science driving clinical progress. *Nat Rev Cancer* 2005;5:459-67.