

Mesane Kanseri Gelişiminde Moleküler Mekanizmaların Rolü

The Role of Molecular Mechanisms in the Development of Bladder Carcinoma: Review

Dr. Ertan ALTAYLI,^a
Dr. Sezgin GÜNEŞ^b

^aTSK Sağlık Komutanlığı GATA,
Ankara

^bTıbbi Biyoloji AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Samsun

Geliş Tarihi/Received: 04.05.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ertan ALTAYLI
TSK Sağlık Komutanlığı GATA,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKIYE
ertanaltayli@yahoo.com

ÖZET Kanser türleri içinde önemli bir yer tutan mesane kanseri, Batı ülkelerinde yapılan çalışmalara göre sıklık sıralamasında erkeklerde dördüncü sırayla tüm kanserlerin %5-10'unu, kadınlardaysa sekizinci sıradaki yeriyle % 4'ünü oluşturmaktadır. Mesane kanserinin etiolojisi, büyük oranda bilinmemekle birlikte, çevresel, demografik ve genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Mesane kanserinin gelişiminde rol oynayan çevresel faktörler; sigara, mesleki karsinojenler, sistozomiyazis, kronik sistit, tedavi amaçlı siklofosfamid kullanımı ve pelvik radyoterapidir. Mesane kanserinin gelişiminde rol oynayan demografik faktörler cinsiyet, ırk ve yaşdır. Mesane kanserinin gelişiminde çok sayıda onkogenlerin ve tümör süpresör genlerin çeşitli seviyelerdeki mutasyonları önemli rol oynamaktadır. Onkogenler, hücre seviyede dominant etkiye sahip genlerdir; yani aktive edildiklerinde veya ekspresyon seviyeleri arttığında tek bir mutant allel, bir hücreyi normal fenotipten malign fenotipe dönüştürmeye yetebilir. Mesane kanseriyle ilişkili en iyi bilinen onkogenler; *H-ras*, *erb-B2* ve *c-myc*'dir. Tümör baskılayıcı genlerse onkogenlerin tersine hücre çoğalmasını inhibe edici özelliktedir. Tümör baskılayıcı genlerin, kanser gelişiminde etkili olabilmesi için her iki allelinin fonksiyonunu yitirmesi gerekir ve dolayısıyla bu genler, kanser gelişimindeki etkileri bakımından resesif özelliktedirler. Kromozom 13q'daki retinoblastoma geni (Rb) ve kromozom 17p'deki p53 geni, en iyi çalışılmış tümör baskılayıcı genlerdir. Kanser ilerlemesinde anjiyogenez gelişimi, hücre dışı matris ve hücre adezyon moleküllerindeki çeşitli anormallikler etkili olmaktadır. Ayrıca mesane kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde, mikrosatellit kararsızlığıyla çeşitli epigenetik faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Mesane kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynayan karmaşık mekanizmaların anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane tümörleri; onkojenler; genler, tümör baskılayıcı; karsinojenler; mutasyon; hücre yapışma molekülleri; çok biçimlilik, genetik

ABSTRACT Studies performed in Western countries has proven that the bladder carcinoma, which occupies an important place among all cancers, constitutes 5-10% of all male cancers and is the fourth most common cancer in males, while it is eighth most common cancer in females and constitutes 4% of all female cancers. Although etiology of bladder carcinoma is not clearly known, environmental, demographic and genetic factors are thought to be influential. The environmental factors that play role in the development of bladder carcinoma are smoking, occupational carcinogens, schistosomiasis, chronic cystitis, administration of cyclophosphamide for therapeutic purposes and pelvic radiotherapy. Demographic factors that play a role in the development of bladder carcinoma are gender, race and age. The mutations on the different levels of tumor suppressor genes and oncogenes have an important role in the development of bladder carcinomas. Oncogenes have dominant effects on cellular levels i.e. when they are activated or their expression levels are increased, even a single mutant allele may be sufficient to convert a cell from normal phenotype to malignant phenotype. Well known oncogens that are related to bladder carcinoma are *H-ras*, *erb-B2* and *c-myc*. On the contrary, tumor suppressor genes are inhibitors of cell proliferation. To be influential in the development of bladder carcinoma, both alleles of tumor suppressor genes must lose their functions so that these genes are recessive in respect to their effects in the development of bladder carcinoma. The retinoblastoma gene (Rb) on chromosome 13q and p 53 gene on chromosome 17p are the most widely studied tumor suppressor genes. Abnormalities on angiogenesis, extracellular matrix and adhesion molecules are effective in progression of cancer. In addition, microsatellite instability as well as various epigenetic factors are also shown to be effective in the progression and development of bladder carcinoma. Further studies are required for enlightening the complicated mechanisms of the development and the progression of bladder carcinoma.

Key Words: Urinary bladder neoplasms; oncogenes; genes, tumor suppressor; carcinogens; mutation; cell adhesion molecules; polymorphism, genetic

doi:10.5336/medsci.2009-13192

Copyright © 2011 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011;31(1):191-205

Mesane kanseri, mesanedeki normal transisyonel hücrelerin “malign” veya “kötü huylu” fenotip kazanarak kontrolsüz bir şekilde çoğalması sonucu oluşur. Mesane kanserlerinin %95’i ürotelyal kanserlerdir.¹ Batı ülkelerinde yapılan çalışmalara göre, mesane tümörleri, sıklık sıralamasında erkeklerde dördüncü sırada yer almakta ve tüm kanserlerin %5-10’unu, kadınlardaki kanser sıralamasında sekizinci sırada yer almakta ve tüm kanserlerin %4’ünü oluşturmaktadır.² Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise mesane kanseri, ülke genelinde ölüme neden olan hastalıklar arasında, 60 yaş üstü erkeklerde onuncu (%1.6), aynı yaş grubundaki kadınlarda ise on dokuzuncu (%0.4) sırada yer almaktadır.³

Mesane kanserinin etiolojisinde sigara, mesleki karsinojenler, şistozomiyazis, kronik sistit, tedavi amaçlı siklofosamid kullanımı, pelvik radyoterapi, genetik faktörler, cinsiyet, ırk ve yaş önemli yer tutmaktadır.⁴ Patogeneizde tümör baskılayıcı genler ve onkogenler, önemli rol oynamakla birlikte; çeşitli metabolizma enzimlerinin polimorfizmlerinin mesane kanseriyle ilişkisini ortaya koyan birçok araştırma yapılmıştır. Normal ürotelyal hücrenin malign hücreye dönüşümü ve sonrasında metastazı, içerisinde birçok farklı genin, proteinin ve diğer moleküllerin etkileşiminin rol oynadığı yolların yer aldığı kompleks bir mekanizmadır.^{5,6}

Mesane kanseri, karışık ve henüz tam olarak bilinmeyen moleküler mekanizmalarla normal transisyonel hücrelerde malign fenotip gelişimi sonucunda oluşmaktadır. Bu çalışmada mesane kanseri gelişiminde çeşitli seviyelerde rol oynadığı ortaya konulan ve sıklıkla karşılaşılan genetik mekanizmalar derlenmiştir.

MESANE KANSERİNİN ETİYOLOJİSİ

Mesane kanserinin etiolojisinde rol oynayan çok çeşitli karsinojenler ortaya konulmuştur. Bunların en iyi bilineni ve en başta geleni sigaradır.⁴ Sigara içenlerde, mesane tümörü gelişme riskinin ortalama 3-7 kat arttığı bildirilmiştir.¹ Mesane tümörünün etiopatogenezinde tütünde yer alan benzo(a)piren, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve aromatik aminlerin (2-naftilamin, 4-aminobifenil) önemli rol oynadığı belirlenmiştir.⁷

Mesane kanseri etiolojisinde mesleki karsinojenler ikinci sıradadır. Boya, lastik, deri, kağıt, kozmetik ve petrol sanayisinde çalışanların maruz kaldıkları mesleki karsinojenler arasında anilin boyaları, 2-naftilamin, 4-aminobifenil ve benzidin yer almaktadır.⁸ Mesane kanserinin, endüstriyel karsinojenlere uzun yıllar maruz kalındıktan sonra uzun bir latent periyodun ardından gelişebileceği değerlendirilmektedir.⁴

Bazı metabolizma enzimlerindeki gen polimorfizmlerinin, enzimlerin “in vivo” ifade seviyelerinde ve dolayısıyla ksenobiyotik metabolizmasında oluşan değişikliklere bağlı olarak, hastalık gelişiminde ve ilerlemesinde, kişisel risk farklılıklarına neden olduğu bildirilmektedir.^{9,10} Sitokrom p450 ve glutatyon s-transferaz genlerinin polimorfizmleri, endojen metabolitlerin ve ksenobiyotiklerin metabolizmasında bireyler arasındaki farklılıktan sorumlu olması nedeniyle çeşitli kanser araştırmalarında moleküler epidemiyoloji çalışmalarının ilgi odağı olmuştur.¹¹⁻¹⁵

Bakteriyel enfeksiyon ve uzun süre kalıcı üreter kateter takılması gibi çeşitli nedenler yüzünden oluşan kronik inflamasyonların etkisiyle, salgılanan nitrit ve nitrozaminlerin çeşitli yollarla etkileyerek hücre proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir.^{16,17}

Yapılan çeşitli çalışmalarda, pelvise uygulanan radyoterapinin mesane kanserine neden olabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmalarda mesane kanserinin, alınan radyoterapinin dozu ile orantılı olarak 5-10 yıl sonra gelişme eğiliminde olduğu ve tümörün genellikle yüksek evre gösterdiği ortaya konmuştur.^{18,19} Ayrıca radyoterapinin, mesane kanseri insidansını yaklaşık 1.5-4 kat artırdığı gösterilmiştir. Yüksek doz radyoterapinin, kemoterapiyle birlikte verilmesi bu riski daha da artırmaktadır. Mesane kanseri gelişiminde, myeloproliferatif ve lenfoproliferatif malignitelere kullanılan ve bir alkilleyici ajan olan siklofosamid alımının, dokuz kat risk artışına neden olduğu gösterilmiştir.²⁰ Bu risk artışı, alınan toplam siklofosamid dozu ile ilişkili bulunmuştur.²¹

Ailesel mesane kanserleri, tüm mesane kanserlerinin çok az bir kısmını oluşturmaktadır. Ailesel

mesane kanserlerinin daha çok genç insanlarda görülmesi, kanser gelişimindeki genetik komponentin varlığını desteklemektedir.²² Ancak bu konuda tutarlı sonuçlar yoktur. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda; pozitif aile öyküsü olanlarda mesane kanseri riskinin 1.5-2 kat arttığı gösterilirken^{23,24} diğer bazı çalışmalarda mesane kanseri riski ikinci derece akrabalarda, birinci derece akrabalarından daha fazla bulunması²⁵ bu konudaki tutarsızlığı desteklemektedir.

MESANE KANSERİNİN MOLEKÜLER BİYOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

Kanserin temelinde, hücre döngüsünde rol oynayan mekanizmalarda meydana gelen değişiklikler yatmaktadır. Söz konusu genetik mekanizmalarda meydana gelen değişikliklerden en önemlilerinden biri, genlerin ifadesini değiştiren mutasyonlardır.²⁶ Kanserin birçoğunda mutasyonlar, somatik hücrelerde meydana gelir; dolayısıyla bunlar, gelecek nesillere aktarılmaz. Kanser patogeneğinde, zaman içerisinde tek bir somatik hücrede bir ya da birden fazla genin mutasyona uğraması, bunu takiben art arda oluşan mutasyonlar sonucunda kontrolsüz hücre çoğalması görüşü yaygın bir şekilde kabul edilmektedir.^{27,28}

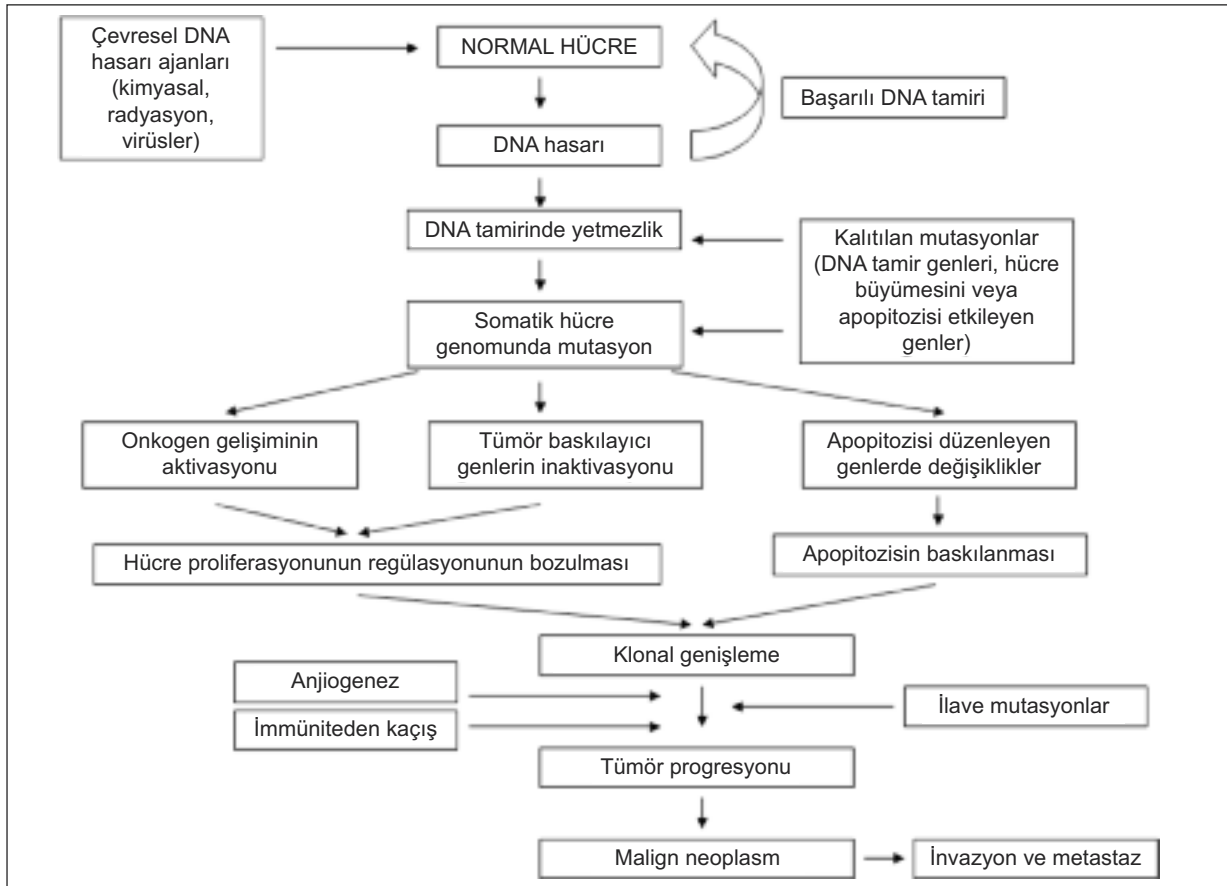
DNA hasarına neden olan çeşitli çevresel ajanlar, normal hücre üzerinde karsinojen etkide bulunarak hücre genomunda DNA hasarına ve mutasyonlara neden olmaktadır. Bu şekilde DNA hasarına uğrayan normal hücreler, hasarlı DNA'yı başarılı bir şekilde tamir ederler ve hücre döngüsündeki regülasyon bozulmaz. Ancak karsinojenlere uzun süre ve artan miktarda maruz kalma sonucunda meydana gelen mutasyonlar veya ailesel olarak kalıtılan çeşitli mutasyonlar gibi nedenlerle hasarlı DNA'nın tamirindeki yetmezlikler, somatik hücre genomunda çok sayıda biriken mutasyonlara neden olmaktadır. Somatik hücre genomunda bu şekilde biriken mutasyonlar; çeşitli onkogenlerin aktivasyonu ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna ve apoptozisin regülasyonunun bozulmasına neden olmaktadır. Bu gelişmelerden ilk ikisi hücre proliferasyonundaki regülasyonun bozulmasına neden olurken sonuncusu apoptozisin baskılanmasına neden olmaktadır.

Bu olaylar sonucunda kontrolsüz hücre çoğalması ve klonal genişleme meydana gelmektedir. Yani, genomunda birçok mutasyon meydana gelmiş bulunan tek bir somatik hücreden, kontrolsüz hücre çoğalması sonrasında, çok sayıda ve atasal tek bir hücre ile aynı mutasyonları taşıyan hücreler ortaya çıkmaktadır. Bu noktadan itibaren kanser hücrelerinde ilave mutasyonlar oluşması, bu hücrelerin immün sistemden kurtulması ve anjiyogenezle yeni damarlar oluşturulması; tümör progresyonuna, malign neoplazm oluşmasına ve sonuçta invazyon ve metastaza neden olmaktadır (Şekil 1).¹

Hücre döngüsü ile ilişkili olarak kanser gelişiminde rol oynayan genler başlıca iki gruba ayrılmaktadır: Protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler. Birinci grupta bulunan protoonkogenler, çoğunlukla normal hücrelerde de bulunan, hücre siklus ve proliferasyonu ile ilgili normal hücre olaylarından sorumlu olan genlerdir. Protoonkogenler; gen amplifikasyonu, kromozomal translokasyon ve nokta mutasyonu gibi çeşitli mutasyonlar sonucu anormal yapıdaki onkogenlere dönüşürler.²⁶ Onkogenler, aşırı ekspresyon veya mutant onkoproteinlerin üretimi yoluyla kanser gelişimi ve ilerlemesine yol açarlar. Onkogenler hücre seviyede dominant etkiye sahip genlerdir; yani aktive edildiklerinde veya ekspresyon seviyeleri arttığında tek bir mutant allel, bir hücreyi normal fenotipten malign fenotipe dönüştürmeye yetebilir. Ancak neoplastik transformasyonun ortaya çıkması için genellikle çok sayıda onkogenin ifade edilmesi gerekmektedir.²⁹ Mesane kanseriyle ilişkili çeşitli onkogenler ve tümör baskılayıcı genler ile çeşitli kromozom bölgeleri tespit edilmiştir (Tablo 1).⁵

İkinci grupta bulunan tümör baskılayıcı genlerse onkogenlerin tersine hücre çoğalmasını inhibe edici özelliktedir. Bu genler, kanser gelişimine etkileri bakımından resesif özelliktedirler. Yani tümör baskılayıcı genlerin kanser gelişiminde etkili olabilmeleri için, her iki allelinin fonksiyonunu yitirmesi gerekir (çift vuruş hipotezi).³⁰

Kromozom 13q'daki retinoblastoma geni (*Rb*) ve kromozom 17p'deki *p53* geni en iyi çalışılmış tü-



ŞEKİL 1: Mesane kanseri patogenezi.¹

mör baskılayıcı genlerdir. Mesane kanserinin başlangıcında ve ilerlemesinde de bu genlerin önemli rol oynadıkları gösterilmiştir. Mesane kanseriyle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle kromozom 9'da delesyon bulunması, bu kromozom üzerinde daha başka tümör baskılayıcı genlerin olduğunu düşündürmektedir.³¹ Ayrıca, tümör baskılayıcı genlerle ilgili yapılan çalışmalar; 3, 4, 8, 11 ve 14. kromozomlarda da tümör baskılayıcı genlerin olabileceğini göstermiştir.¹

Tümör baskılayıcı genler, son derece heterojendir; hücre büyümesini doğrudan düzenleyebilecekleri gibi DNA hasarının onarımı veya genomik bütünlüğü sağlamada rol alarak dolaylı yoldan da etkili olabilirler. Son yıllarda kanserle ilgili yapılan yoğun araştırmalar, hücre çoğalmasını kontrol eden genlerin yanısıra apoptozisi kontrol eden genlerin mutasyonlarının da kanserden sorumlu olduğunu göstermiştir.⁴⁻⁶

Bu mutasyonlar içinde kromozom ve gen delesyonları, nokta mutasyonları ve insersiyonlar sıklıkla yer almaktadır ve bunların sonucunda, genlerin fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak hücre proliferasyonunun kontrolü ortadan kalkarak, karsinogenez için uygun koşullar ortaya çıkmaktadır.⁶ Polimorfik belirteçler kullanılarak yapılan heterozigote kaybı analizi ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon yöntemiyle yapılan çalışmalar, mesane kanserinde normal dokuların DNA'sında gösterilemeyen spesifik allelik delesyonlar olduğunu ortaya koymuştur.³²

ONKOGENLER

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (*ErbB*: Epidermal Growth Factor Receptor)

Epidermal büyüme faktörü reseptörü ailesi, Ras-MAPK yolağıyla bağlantılı olarak hücre döngüsünü regülasyonunda önemli rol oynar (Şekil 2).³³

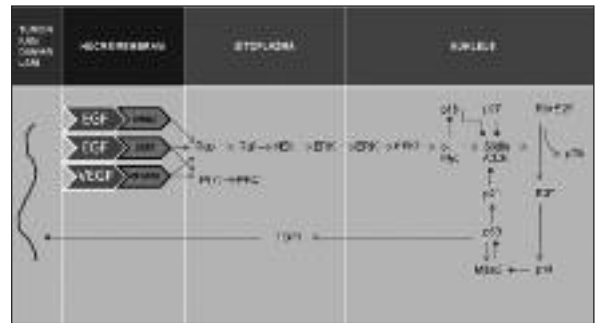
TABLO 1: İnvaziv mesane tümöründe ($\geq T2$) bulunan genetik değişiklikler.⁵

Gen (sitogenetik lokasyon)	Değişiklik	Sıklık
Onkogenler		
<i>HRAS</i> (11p15)/ <i>NRAS</i> (1p13)/ <i>KRAS2</i> (12p12)	Aktive edici mutasyonlar	%10-15
<i>FGFR3</i> (4p16)	Aktive edici mutasyonlar	%0-34
<i>ERBB2</i> (17q)	Amplifikasyon/aşırı ekspresyon	%10-14
<i>CCND1</i> (11q13)	Amplifikasyon/aşırı ekspresyon	%10-20
<i>MDM2</i> (12q13)	Amplifikasyon/aşırı ekspresyon	%4
<i>E2F3</i> (6p22)	Amplifikasyon/aşırı ekspresyon	%9-11
Tümör baskılayıcı genler		
<i>CDKN2A</i> (9p21)	Homozigot delesyon/metilasyon/mutasyon	Homozigot Delesyon %20-30 LOH <% 60
<i>PTCH</i> (9q22)	Delesyon/mutasyon	LOH <%60 Düşük mutasyon sıklığı
<i>DBC1</i> (9q32-33)	Delesyon/metilasyon	LOH <%60
<i>TSC1</i> (9q34)	Delesyon/mutasyon	LOH <%60 Mutasyon <%12
<i>PTEN</i> (10q23)	Homozigot delesyon/mutasyon	LOH %30-35 Mutasyon %17
<i>RB1</i> (13q14)	Delesyon	%37
<i>TP53</i> (17p13)	Delesyon/mutasyon	%70
DNA kopya sayısındaki değişiklikler*, **		
8p	Delesyon	%29-34
9p	Delesyon	%21-30
11p	Delesyon	%18-24
11q	Delesyon	%22
17q	Artış	%30
5p	Artış	%24-37
8q	Artış	%23
20q	Artış	%26-28

* Komparativ Genom Hibridizasyon Yöntemi ile değerlendirilmiştir.

** Daha sık karşılaşılanlar seçilmiştir.

ErbB gen ailesi, tirozin kinaz reseptörleri süper ailesine ait olan transmembran reseptör proteinleri kodlar. Bunlar, normal hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli rol oynarlar. *ErbB* reseptör gen ailesinin dört üyesi vardır: *ErbB1*, *ErbB2* (*HER2*: “human epidermal growth factor receptor”), *ErbB3* ve *ErbB4*.³⁴ Mesane kanserinin başlangıç ve ilerlemesinde *ErbB* sinyal regülasyonundaki değişikliklerin, reseptörün kendisiyle ve/veya onun ligandıyla ilgili olabileceği bildirilmiştir.³⁵ Mesane tümürlü hastalarda yapılan çalışmalarda, *ErbB2*'nin aşırı ifade edilmesiyle tümör derece (grade) ve evresi (stage) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.³⁶⁻³⁸ Ancak bu sonuç diğer bazı çalışmalarda doğrulanamamıştır.^{39,40} Sistoskopik olarak normal ürotelyumlu kişilerde EGFR'nin anormal seviyede ifade edilmesinin, EGFR'nin mesane kanseri tümörögenезisinin erken belirleyicisi



ŞEKİL 2: Hücre döngüsünün regülasyonundaki sinyal aktarımı.³³

EGFR; epidermal büyüme faktörü reseptörü, VEGFR2; vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2, PLC; fosfolipaz C, PKC; protein kinaz C, ERK; ekstrasellüler sinyal-regüle edici kinase-1, MEK; mitojen-active edici protein kinaz/ERK kinase, MSK1; mitojen ve stres active edici kinaz 1, CDK; siklin-bağımlı kinaz, pRb; fosforile retinoblastoma protein, TSP-1; thrombospondin-1, mdm2; “murine double minute”

olabileceğini düşündürmektedir.^{41,42} Bu konuda çelişkili sonuçlar alınmış olsa da *ErbB* reseptörleri malign transformasyonda önemli rol oynamakta ve

mesane kanserinde tespit edilmesi prognostik açıdan değer taşımaktadır.⁴³

Büyüme faktörü reseptörlerinin anormal ekspresyonları ve anormal fonksiyonları malign hücrelerin proliferatif kapasitesini artırabilir. Epidermal büyüme faktörünün (Epidermal Growth Factor: EGF) biyolojik olarak aktif formu, insan idrarında yüksek konsantrasyonda bulunan potent bir mitojendir.⁴⁴ Yapılan çalışmalarda EGF, mesane kanserli hastaların idrarında düşük konsantrasyonda bulunmuş ve bu durumun mesane kanserli hastaların ürotelyumunda ligant bağlayan EGFR'lerdeki artmaya karşı refleks olarak gelişmiş olabileceği değerlendirilmiştir.⁴⁵

Ayrıca EGFR'lere bağlanan ligandlar, yalnızca mitojeniteyi uyarmakla kalmaz aynı zamanda hücreysel motiliteyi ve EGFR'lerin stimülasyonunu da uyarak transepitelyal motiliteyi ve tümör invazyonunu da sağlamaktadırlar.⁴⁶

Harvey Rat Sarkoma Onkogeni (*H-ras*)

H-ras geni, hücre zarının sitoplazmik kısmında yer alan ve sinyal aktarımında görev üstlenen bir proteini kodlamaktadır. Mesane kanserli hastalarda yapılan çalışmalar, bu genin kanser gelişiminde önemli rol oynadığını ve *H-ras* mutasyonlarının mesane kanserlerinin %36'sında bulunduğunu göstermiştir.⁴⁷ Mutasyonların büyük kısmı, 12. kodondaki nokta mutasyonları (G→A) olmakla birlikte, 13. kodonda (G→T) ve 61. kodonda (A→T) da çeşitli nokta mutasyonları bulunmuştur.^{48,49} Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında, yüzeysel mesane kanserlerinde *H-ras*'ın aşırı ifade edildiği⁵⁰ ve hastalığın erken tekrarlaması arasında ilişki bulunduğu gösterilirken,⁵¹ diğer bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir.^{52,53} Ancak *H-ras* aktivitesi; mesane kanserinin takibinde kullanılan ve hastalığın ilerlemesini gösteren belirteçlerden biridir.⁴³

Hücreyel Myelositomatozis

(*c-myc*: Cellular-Myelocytomatosis)

myc gen ailesi, DNA'ya bağlanma aktivitesi gösteren ve hücreyel proliferasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan çeşitli çekirdek fosfoproteinleri kodlar. *c-myc* gen ailesinde, kromozomal translokasyon ve gen amplifikasyonu nedeniyle oluşan

mutasyonlar, hücre çoğalmasındaki kontrolün bozulmasına neden olmaktadır.⁵⁴⁻⁵⁶ *c-myc* aktivitesi; Max (*myc*-associated factor X) ve Mad (max dimerization protein) adlı diğer bazı proteinlerle birleşerek heterodimerik bir kompleks oluşturmasıyla sağlanır.⁵⁷⁻⁵⁹ Yapılan çalışmaların bir kısmında, *c-myc*'nin aşırı ifade edilmesi, mesane kanserini de içeren birçok kanserle ilişkili bulunurken^{60,61} bir kısmında ilişkisiz bulunmuştur.⁶² Mesane kanserinde *c-myc* gen ailesiyle ilgili veriler, tartışmalı olsa da prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır.⁴³

TÜMÖR BASKILAYICI GENLER

p53

p53 geni, kromozom 17p13'te lokalizedir ve hücre döngüsünün durdurulmasında hayati önemi olan bir protein kodlamaktadır.⁶³ *p53* geni tarafından kodlanan ve bir transkripsiyon faktörü olan p53 proteini, anjiyogenez, DNA onarımı ve apoptoziste önemli bir role sahiptir.⁶⁴ Genomu zarar görmüş hücrelerin hayatta kalma süresinin uzaması ve apoptoza direnç gelişmesi; tümör dokusunun genişlemesine ve hücre proliferasyonunun artmasına neden olur.⁶⁵ Apoptotik yolak, DNA hasarına cevap olarak aktive edilir ve onkogen aktivasyonuyla hipoksi gibi faktörler apoptozisin devreye girmesini engelleyerek, DNA hasarlı hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olarak bu dengeyi bozar.²⁶ *p53* apoptozisi ve DNA onarımını uyarır; bu nedenle genomun gardiyanı olarak tanımlanır.⁶⁶⁻⁶⁸ DNA hasarından sonra p53 proteini seviyesinin yükselmesi, p21'in transkripsiyonel aktivasyonunun artmasına neden olur ve hücre döngüsü durdurulur.^{69,70} Sonuçta preapoptotik sinyal mitokondride sitokrom c'nin salınmasına neden olur ve böylece apoptozisi yöneten kaspazların aktivasyonu sağlanır.⁷¹ Bcl-2 (B-cell CLL/lymphoma 2) protein ailesi, sitokrom c ve kaspazların salınımını kontrol ederek apoptozisin regülasyonunu sağlar. Bax (Bcl2 associated protein X), Bak (Bcl2 homologous antagonist/killer), Bid (Bcl2 interacting domain death agonist) ve Bim (Bcl2 interacting mediator of cell death) proapoptotik proteinlerdir. Bcl-2, Bcl-XL ve Bcl-W ise antiapoptotik proteinlerdir.⁶⁵ Mutant p53 proteinin yarılanma ömrü, yabancıl tip p53 proteininden daha uzun olduğundan, mutant

p53 proteini, immünohistokimyasal olarak kolaylıkla tanımlanabilmektedir. Mesane kas dokusuna invazyon gösteren transisyonel hücreli karsinomların yaklaşık olarak %50'sinde *p53*'ün çekirdekte aşırı ifade edilmesine bağlı oluşan mutant proteinin varlığı gösterilmiştir. Mutant proteinin varlığı, tümör dokusunun derecesinin ve klinik evresinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.⁷² Yüzeysel kanser türünde mutant *p53*'ün ifade edilmesi daha azdır ve *p53* proteini seviyelerindeki değişiklikler, hastanın prognozu ve sağ kalımın tahmin edilmesiyle ilişkili bulunmuştur.⁷³⁻⁷⁵ *p53* tarafından yapımı uyarılan mdm2 proteinin aşırı üretimi "feed back" mekanizmayla *p53*'ün kontrolünü sağlamaktadır.³³

Mesane kanserinin tekrarlamasında ve ilerlemesinde *p53*'ün yanında *p21* de önemli rol oynamaktadır.^{63,76} *p53*, *p21*'in ifade edilmesini düzenlemek yoluyla da hücre döngüsünü etkilemektedir. *p53* değişiklikleri, *p21* ifadesinin azalmasına ve sonuçta hücre bölünmesinin düzenlenme mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır.^{77,78} Araştırmacıların bir kısmı, *p21*'in ekspresyonunun azalmasını, hastalığın tekrarlama hızında artışla ve hayatta kalmanın azalmasıyla ilişkili bulurken⁷⁸ diğerleri bu konunun yeterince açıklıklandımadığını belirtmişlerdir.^{79,80}

Retinoblastoma Geni (*Rb*)

Rb geni, kromozom 13q14'de lokalizedir ve nükleer bir fosfoprotein olan pRb'yi kodlar. pRb'nin regülasyonu, hücre döngüsünün G1/S kısmında önemli bir kontrol noktası oluşturur.⁸¹⁻⁸³ Defosforile haldeki pRb'nin, hücre döngüsündeki fonksiyonu, bir transkripsiyon faktörü olan E2F adlı proteine bağlanarak hücre döngüsünü durdurmaktadır.⁸⁴ pRb, siklin/Cdk kompleksi tarafından fosforile edildiğinde E2F-1 salınarak timidin sentetaz gibi genlerin transkripsiyonunu sağlar. Böylece hücre döngüsünde, DNA sentez fazını (S) yürütecek olan ürünler üretilir. pRb proteininin, *Rb* geninin mutasyonu ya da delesyonları nedeniyle azalması, pRb'nin ifade edilmemesine neden olur. Ya da bazı tümörlerde pRb'nin yapısal hiperfosforilasyonu Cdk p16'nın ekspresyon kaybından ve/veya siklin D1'in aşırı ekspresyonundan meydana gelmektedir.⁸⁵ Sonuçta transkripsiyon faktörü E2F-1'in ser-

best kalması kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olmaktadır. Ayrıca *Rb* lokusundaki heterozigotluk kaybıyla pRb'nin ifadesinin olmaması arasında kuvvetli bir ilişkili vardır. Mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %30'unda *Rb* geni mutasyonları görülmüştür.⁸⁶ Özellikle kasa invaze tümörlerde pRb'nin immünohistokimyasal olarak tespit edilememesi, tümör derece ve evresinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.^{87,88}

KANSERİN İLERLEMESİ

Mesane kanserinin ilerlemesi ve malign fenotip gelişmesi sırasında, hücreler normal hücrelerde olmayan bazı özellikler daha kazanır. Bunlar, hücre hareketlilik, anjiogenez gelişmesi, invazyon ve metastazdır. Malign fenotip gelişimi sırasında kazanılan bu özellikler karsinogenezin çeşitli evrelerinde ve çeşitli seviyelerde ortaya çıkmaktadır. Malign fenotip, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), çeşitli hücre adezyon moleküllerinin ekspresyon seviyesinin artması/azalmasıyla ve anjiogenik faktörlerin aşırı üretilmesiyle kazanılmaktadır.⁸⁹

KROMOZOM 9'DA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

Mesane kanserlerinin tüm derece ve evrelemlerinin %60'ından fazlasında kromozom 9 delesyonları görülmektedir. Yapılan moleküler ve sitogenetik çalışmalara göre kromozom 9 aberasyonları, hastalığın başlangıcında vardır ve hastalığın erken yaşta görülmesiyle ilişkilidir.⁹⁰

Yalnız başına kromozom 9 delesyonları, hastalığın ilerlemesiyle nadiren fakat tekrarlamasıyla sıklıkla ilişkilidir. Mesane kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda kromozom 9'un uzun kolunda, en azından bir bölgenin delesyonlu olduğunun bulunması, bu bölgede başka tümör baskılayıcı genler olabileceğini düşündürmektedir.¹ Çeşitli kanserlerde kromozom 9p21 bölgesinin mutasyona uğramış olması, bir tümör baskılayıcı genin varlığı görüşünü desteklemektedir.⁹¹ Eldeki veriler, bu kromozom üzerindeki siklin bağımlı kinaz 2 (Cdk2: cyclin dependent kinase 2) ya da p16 lokusunu işaret etmektedir ve bu lokuslarda siklin bağımlı kinaz inhibitör proteinleri kodlanmaktadır.⁹² Bunlar, pRb'nin fosforilasyonunu önleyerek pRb'nin

aktif kalmasını ve hücre döngüsünün G1 fazından çıkışını bloke etmektedir. pRb fosforilasyonu ile birlikte p16'nın fonksiyon kaybı, hücrenin S fazına geçmesini sağlayarak hücre büyümesindeki düzenlenmenin bozulmasına neden olur. Ayrıca mesane kanserli hastalarda 9p21'de yer alan INK4A (inhibitör kinaz 4A)/ARF (alternate reading frame) ve INK4B lokuslarında da delesyon olduğu gösterilmiştir. Bu kompleks genomik bölge, hücre döngüsünün negatif kontrolünde görev yapan p16, p14 ARF ve p15 adlı üç farklı proteini kodlamaktadır.⁹³⁻⁹⁵

MİKROSATELLİT KARARSIZLIĞI

Mikrosatellit kararsızlığı, genom içerisinde yer alan ve belirli sayılarda tekrarlayan küçük nükleotit dizilerinin tekrar sayılarındaki anormal değişikliklere denir. Mikrosatellit dizilerinin tekrar sayılarındaki bireysel farklılıklar, kalıtsal olarak sonraki nesillere aktarılabilir. Birçok kanser çeşidinde olduğu gibi mesane kanserinde de 1-4 baz uzunluğundaki nükleotit tekrar dizilerinin sayıları genellikle artmıştır. Kanser hücrelerinde birçok gende sıklıkla var olan mikrosatellit değişiklikleri, DNA replikasyon hatalarına neden olmaktadır. Mikrosatellit kararsızlığının neden olduğu DNA replikasyon hatalarının, ekzonların içinde olması halinde, tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerde meydana gelen değişiklikler nedeniyle tümör gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir.¹

Mikrosatellit kararsızlığının mesane kanserleriyle ilişkisini ortaya koymak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mao ve ark.,⁹⁶ mesane kanseri tanısı konulan 20 hastanın 19'unda idrar sedimentlerinde mikrosatellit kararsızlığını tanımlamışlardır. Aynı çalışmada, 15 hastada yapılan tümör biyopsisi sonucunda da mikrosatellit kararsızlığı tespit edilmiştir.⁹⁶ Ayrıca diğer bazı çalışmalarda, mikrosatellit kararsızlığının kanser gelişiminde ve ilerlemesinde etkili olduğu ortaya konmuştur.^{97,98}

EPIGENETİK FAKTÖRLER

Epigenetik düzenlenmeler, aynı gen ve genom dizisine sahip kişilerin hücrelerinin, farklı yapı ve fonksiyon göstermeleri olarak tanımlanabilir. Böy-

lece DNA içeriğinde veya sekansında (genotipte) değişiklik olmaksızın, bireylerde farklı fenotiplerin görülmesi mümkün olabilmektedir. DNA'nın modifikasyonu (metilasyonu ve histon asetilasyonu), kromatin ve kromozomların düzenlenmesi ve transkripsiyonun kontrol edilmesi epigenetik kontrol mekanizmaları olarak kabul edilmektedir. Epigenetik düzenlemeler, hücrede gen fonksiyonlarının seçici olarak aktif ya da inaktif edilmesine neden olmaktadır. Bu mekanizmalarda rol oynayan faktörler; DNA metil transferazlar, metil-CpG bağlayan proteinler, histon modifiye eden enzimler, kromatin modelleyen faktörler, transkripsiyon faktörleri ve onların düzenleyicileriyle çeşitli kromozomal proteinlerdir.^{99,100}

ANJİYOGENEZ GELİŞİMİ

Tümör büyümesi ve metastaz; "neovaskülarizasyon" veya "anjiyogenez" olarak da ifade edilebilen "yeni damar oluşumu"nu gerektirmektedir.¹⁰¹ Anjiyogenezde; vasküler endotelial büyüme faktörü, çeşitli anjiyoproteinler, fibroblast büyüme faktörü, endotelinler, platelet kaynaklı büyüme faktörü, karbonik anhidraz IX, epidermal büyüme faktörü ve "transforming" büyüme faktörü rol oynar.¹⁰² Anjiyogenez, bazal membranın proteolitik enzimlerle yıkılmasıyla başlar; endotel hücre aktivasyonu, proliferasyonu ve göçüyle devam ederek tubul oluşumu, olgunlaşması, damar stabilizasyonu ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesiyle sonuçlanır. Tümör dokusunun hızlı klonal genişlemesi ve makroskopik olarak büyümesi, tümörün anjiyogenez ve neovaskülarizasyon yeteneğine bağlıdır. Anjiyogenezin gelişimi, anjiyogenezi uyaran ve engelleyen faktörlerin arasındaki dengeye bağlıdır.¹⁰³ Anjiyogenezi uyaran faktörler arasında VEGF, asidik fibroblast büyüme faktörü (FGF1) ve temel fibroblast büyüme faktörü (FGF2) vardır.¹⁰⁴ Yapılan bir çalışmada yüksek VEGF serum seviyelerinin; yüksek tümör derece ve evresi, vasküler invazyonla karsinoma in situ, metastaz ve kötü sağ kalımla önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁵ Aynı şekilde trombospondin-1 seviyesindeki düşmelerin hastalığın artan tekrarlanma hızı, sağ kalma süresinin kısalması ve p53'ün ifadesinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁶

Ayrıca diğer anjiyogenik faktörler olan otokrin hareketlilik faktörü (AMF),¹⁰⁷ AMF reseptörü,¹⁰⁸ siklooksijenaz-2 (COX-2), hyalüronik asit ve bunların parçalanma ürünlerinin¹⁰⁹ üriner salınımı, mesane kanserli hastalarda artmaktadır. Bu nedenle sözü edilen bu faktörlerin tespit edilmesi, tümörün takibinde önemli olacağını düşündürmektedir. Aynı zamanda, bekleneneği gibi, anjiyogenezin potent inhibitörü olan trombospondin-1'in mesane kanserli hastalarda düşük olduğu görülmüştür. Trombospondin-1, aynı zamanda p53 proteini tarafından pozitif olarak düzenlenir ve normal p53 fonksiyonunun kaybı, anjiyogenezin inhibisyonunun ortadan kalkmasına neden olur. Bu konuda yapılan bir çalışmada mesane kanserinde, anjiyogenezin normal ürotelyuma göre daha fazla uyarıldığı, mikrodamar yoğunluğunun arttığı ve bu durumun hastalığın ilerlemesiyle ilgili önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir.^{110,111} Yapılan bir çalışmada trombospondin-1'in, mesane kanserli hastaların mesanesinde düşük bulunması, hastalığın yüksek tekrarlama hızı ve kısa hayatta kalma süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur.¹¹²

Hipoksi ilişkili protein olan karbonik anhidraz IX (carbonic anhydrase: CA IX), doku pH'sını düzenler ve mesane kanserinde hipoksi belirteci olarak kullanılır. CA IX'in ifadesi, mesane kanserinde VEGF'nin ifadesi ile ilişkilidir ve Ta/T1 tümörlerde, kasa invaze tümörlerden önemli derecede daha fazladır. Ancak yine de CA IX'in önemli bir prognostik değeri yoktur.^{113,114}

HÜCRE DIŞI MATRİKS VE HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Hücre dışı matriks ve hücre adezyon molekülleri, dokularda normalde var olan ve tümör hücrelerinin metastazını önleyen bir çeşit doğal bariyer olarak tanımlanabilir.¹¹⁵ Hücre adezyon molekülleri ve diğer hücre dışı matriks komponentleri, ürotelyal hücrelerle bazal laminayı birbirine bağladığından buradaki anormallikler, hücresel kümelenmeye ve lokal motilitede değişikliklere neden olabilir. Ayrıca hücrelerarası haberleşmede yer alan birçok molekül, hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol oynayan büyüme faktörü reseptörlerinin ifade edilmesini ve işlevlerini etkileyerek ürotelyal

karsinogeneziste önemli bir yer tutmaktadır.¹ Matriks metalloproteinler (MMP), hücre dışı matriksin ve bazal membranın proteolitik olarak parçalanmasını sağlayan ve insan tümörlerinde genellikle fazla ifade edilen bir protein ailesidir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, mesane kanserlerinde MMP-2 ve MMP-9 ifadesinin, tümörün artan derece ve evresiyle birlikte arttığı gösterilmiştir.^{116,117} CD44, ras aracılığıyla hyalüronik asit cevabı oluşturarak sinyal iletiminde ve hücre-hücre, hücre-matriks etkileşiminde rol oynayan ve hücre yüzeyinde yaygın olarak ifade edilen bir adezyon molekülüdür.¹¹⁸ CD44 ifadesi, yüzeysel mesane kanserlerinde yüksek olmasına rağmen tümör mesane kas dokusuna invaze olduğunda CD44 seviyesinin düştüğü görülmüş ve bunun alternatif "splicing"e bağlı olduğu değerlendirilmiştir.¹¹⁹ Son verilere göre CD44v6-10'un (alternatif "splicing" ürünü) standart CD44'e oranının, ürotelyal kanserlerde, açık olarak tümör progresyonuyla ilişkili olduğu görülmüştür.¹¹⁹⁻¹²²

Kaderinler, transmembran glikoprotein ailesidir ve kalsiyuma bağımlı hücre adezyonunda görev yaparlar. Epitel dokuda hücre-hücre adezyonunda önemli rol oynayan kaderinler, hücrelerarası bağlantı ve desmozomların her ikisinin de yapısında yer alır.¹²¹ Hücreler arasındaki birleşme, hücre dışında yer alan E, P ve N kaderinler arasında gerçekleştirilir.¹²³ E-kaderin, bir tümör baskılayıcıdır ve genel olarak epitelyal tümörlerde ifadesi azalmaktadır. E-kaderinin ifadesinin azalması, mesane kanserli hastaların tamamında; yaşam süresinin kısalması, tümörün tekrarlama riskinin artması ve invazyon yeteneğinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.^{124,125} Bazı mesane kanserli hastalarda, E-kaderin genindeki mutasyon ve hipermetilasyona bağlı olarak E-kaderin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür.¹²⁶ Hücre iskeletinde kaderinlere yapışan; alfa, beta ve gama kaderinler adlı protein moleküllerinin kaybı da tümörün evre ve derecesinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur.¹²⁷

İntegrinler, heterodimerik transmembran bir protein ailesidir ve reseptör fonksiyonu görürler. İntegrinler de tıpkı laminin, fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks komponentleridir.¹ Alfa-6 beta-4 integrin, normalde ürotelyumun alt membranında yer alır ve hücre göçünde etkili bir

bariyer oluşturan hemidesmozomal yapışma kompleksindeki kollojen VII ile ilişkilidir. Mesane tümörü hücrelerinde kollajen VII ile alfa-6 beta-4 integrin ilişkisinin kaybolması belki de kanser dokusunda görülen ürotelyal bariyer fonksiyonun kaybolmasını açıklamaktadır.¹²⁸

MESANE KANSERİ VE POLİMORFİZM

Son yirmi yıldır kansere yatkınlık oluşturan genetik faktörleri belirlemeye yönelik yoğun emek sarfedilmiştir. Mesane kanseri oluşumunda çevre, beslenme, yaşam biçimi, cinsiyet gibi faktörlere ek olarak kişinin genetik yapısı da önemli rol oynamaktadır. Toplumda %1'den daha fazla sıklıkla bulunan ve varyasyon (polimorfizm) içeren genlere allel genler denir. Uluslararası İnsan Genomunu Dizileme Projesi ve Uluslararası HapMap (Haplotype Map) Projesi, genetik farklılıkların yeri, sayısı, çeşitleri ve sıklığı konusunda çok sayıda veri kazandırmıştır. Elde edilen veriler, bireysel genotipik ve fenotipik farklılıktan, genomun %0.1'inin sorumlu olduğunu göstermiştir. Mesane kanserli hastaların genomlarındaki farklılıkların çoğunlukla; tek nükleotit, ikili ve üçlü nükleotit tekrarları, delesyonlar veya insersiyonlar şeklinde olduğu gösterilmiştir. Hızlı ve ucuz genotiplemeyi sağlayan teknolojilerdeki ilerlemeler sayesinde, çok sayıda aday genlerdeki varyantların kanser riski ile bağlantıları araştırılmaktadır.¹²⁹ Mesane kanseri ilişkilendirme çalışmalarında daha çok karsinojen metabolize edici genler, DNA onarım genleri, hücre döngüsünde rol alan genler ve inflamasyon yolğında görevli genler çalışılmıştır.

KARSİNOJEN METABOLİZE EDİCİ GENLER VE POLİMORFİZM

Karsinojenlerin metabolize edilmesi iki fazda oluşmaktadır. Faz I enzimleri genellikle karsinojenleri aktive ederken, Faz II enzimleri genellikle detoksifiye etmektedir. Bu enzimlerin aktivitesi genetik ve çevresel faktörlerce düzenlenmekte olup kanser oluşumunda kişisel farklılıklara neden olmaktadır.^{9,10} Faz I enzimlerinden sitokrom P-450 ailesi polimorfizmleri yoğun olarak çalışılmıştır ancak elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Diğer yandan, Faz II genlerinden, N-asetil transferaz2 (*NAT2*) ve glutat-

yon S-transferaz (*GST*) Mu 1 (*GSTM1*) polimorfizmi ile mesane kanseri arasındaki anlamlı ilişki bildirilmiştir.¹³⁰

NAT'lar aromatik ve heterosiklik aminlerin metabolik aktivasyonu katalizler. *NAT1* ve *NAT2* olmak üzere iki farklı *NAT* izozimi bulunmaktadır. Genetik varyantlar arasındaki farklılıklar karsinojen metabozmasında bireysel farklılıklara yol açmaktadır. *NAT1* polimorfizmi ve mesane kanseri arasında arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.¹³¹ *NAT2* geni çok sayıda polimorfizmi içermekte ve hızlı, orta derece ve yavaş asetilleyiciler olmak üzere üç fenotipe yol açar. Yapılan çalışmalar *NAT2* yavaş asetilleyicilerinde mesane kanseri riskinin arttığı ve *NAT2* genotipleri ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir.^{132,133}

Faz II enzimlerinin önemli bir grubu olan *GST*'ler; ksenobiyotikler, çevresel kimyasallar ve karsinojen bileşiklerin detoksifikasyonunda önemli role sahiptir. *GSTM1* benzopüren gibi polisiklik aromatik hidrokarbonların detoksifikasyonunu gerçekleştirir. *GSTM1* null genotipli bireylerde, mesane kanseri gelişim riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹³³ *GSTT1*, etilen oksit gibi küçük reaktif hidrokarbonları detoksifiye eder. *GSTT1* null genotipi ve mesane kanseri ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{11,131,133} *GSTP1* Ile105Val polimorfizmi, enzimin katalitik aktivitesini değiştirmektedir. Yapılan çalışmalar, *GSTP1* Ile105Val polimorfizminin mesane kanseri riskini orta derecede artırdığı yönündedir.^{11,134} Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kuinin oksiredüktaz1 (NQO1), kuinoid bileşiklerini daha az zararlı hidrokuoninlere dönüştüren sitozolik bir enzimdir. Pro187Ser tek nükleotit polimorfizmi artan mesane kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.^{135,136}

"Epoxide hidrolase-1" (*EPHX1*) geni polisiklik aromatic hidrokarbonların detoksifikasyonu veya aktivasyonunu gerçekleştirir. *EPHX1* varyantları uzun sağkalımla ilişkilendirilmiştir.¹³⁷

Miyeloperosidaz (MPO), sulfotransferazlar (SULT), UDP-glukoronosiltransferazlar (UGT), katekol-o-metiltransferaz (COMT), manganaz süpe-

roksit dismutaz (MnSOD) ve glutation peroksidaz 1 (GPX1) gibi karsinojen metabolizmasıyla ilişkilendirilebilecek genlerdeki polimorfizmler de çalışılmıştır. Ancak elde edilen sonuçlar çelişkilidir ve herhangi bir sonuca götürmemektedir.¹³⁰ Bu polimorfizminin mesane kanseri ile ilişkisini tam olarak orta koymak için farklı populasyonlarda ve daha geniş olgu-kontrol gruplarında çalışılması gerekmektedir.

DNA ONARIMI VE POLİMORFİZM

DNA onarımında görevli genlerin polimorfizmlerinin, bireylerin DNA onarım yeteneklerini değiştirebilme kapasiteleri nedeniyle, mesane kanseri riskini modifiye edebilecekleri düşünülmektedir. Son zamanlarda yayınlanan iki meta analizde, nükleotit eksizyon onarımında rol alan Xeroderma pigmentosum C (*XPC*) geni Ala499Val varyantının mesane kanseri riskini artırdığı bildirilmiştir.^{138,139} Wu ve ark.,¹⁴⁰ *XPD* Asp312 allelinin, mesane kanseri riskini %28 artırdığını bildirmiştir. Gao ve ark.¹⁴¹ ise *XPD* 751 Gln allelinin, mesane kanseri gelişimi ile ilişkisini göstermiştir. Sak ve ark.¹⁴² *XRCC1* geni 280His allelinin sigara içenlerde homozigot varyant ile karşılaştırıldığında mesane kanseri riskini artırdığı belirtmiş; ancak, son zamanlarda yayınlanan bir meta analizde, mesane kanseri ve *XRCC1* polimorfizmleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Wang ve ark.¹⁴³ 3086 mesane kanserli hasta ve 2140 kontrolün dahil edildiği bir meta analizde, *XRCC3* Thr241Met homozigot varyantı ile mesane kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır.

HÜCRE DÖNGÜSÜ VE POLİMORFİZM

Hücre döngüsü kontrol noktaları, kanser gelişiminde önemli rol almaktadır. Hücre döngüsünün en önemli denetleyicilerinden biri tümör baskılayıcı *p53* genidir. DNA hasarına yanıt olarak *p53* gen ürünü aktive olur ve hücre döngüsünü durdurur. *p53* Arg72Pro polimorfizmi mesane kanseri riski ilişkisi açısından en yoğun çalışılan hücre döngüsü kontrol geni polimorfizmlerinden biridir ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^{131,140,144} *p53* geni 3. intronunda yer alan 16 bç'lik duplikasyon polimorfizminin mesane kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir.^{140,144} *MDM2* geni *p53*'e bağlanan ve inhibe eden çekirdek fosfolipoproteindir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada *MDM2* SNP309 GG genotipinin mesane kanseri riskini önemli derecede artırdığı gösterilmiştir.¹⁴⁵

rilmıştır.^{140,144} *MDM2* geni *p53*'e bağlanan ve inhibe eden çekirdek fosfolipoproteindir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada *MDM2* SNP309 GG genotipinin mesane kanseri riskini önemli derecede artırdığı gösterilmiştir.¹⁴⁵

İNFLAMASYON İLİŞKİLİ GENLER VE POLİMORFİZM

Kronik inflamasyonun bazı kanserlerde rol oynadığı gösterilmiştir. *COX/PTGS2* 3'UTR bölgesinde yer alan tek nükleotit polimorfizminin mesane kanseri için koruyucu olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁶ *IL8RB* varyantlarının normal varyantlarla karşılaştırıldığında mesane kanserini azalttığı bildirilmiştir.¹³⁷

APOPTOTİK GENLER VE POLİMORFİZM

Tümöral hücrelerde apoptozis mekanizmalarındaki denetimin bozulması, malign özellikteki kanser oluşumunda önemli aşamalardan birisidir. Andrew ve arkadaşları yaptığı geniş bir çalışmada, *CASP9* gen varyantları ile kısa sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulmuşlardır.¹³⁷

Özetle, bireylerdeki genetik polimorfizmlere bağlı farklılıklar, mesane kanseri gelişme riskini değiştirebilmektedir. Bazı polimorfik alleller mesane kanseri riskini arttırmakta, bazıları bu riski azaltmakta, bazıları yalnızca çevresel bir faktörün (kimyasal maddeler, sigara vb.) etkisi altında iken bu riski modifiye edebilmekte, bazılarının ise mesane kanseri geliştikten sonra sağkalım üzerine etkisi olabilmektedir. Mesane kanseri gelişimi ve sağkalım üzerine etkili genlerin ve polimorfizmlerinin bilinmesi, erken tanı ve tedavide yol gösterici olabilir.

SONUÇ

Mesane kanserinin gelişiminde ve ilerlemesinde onkogenler ve tümör süpresör genler önemli rol oynamaktadır. Nokta mutasyonları, insersiyonlar ve kromozom delesyonları (sıklıkla 9. kromozom) sonucu bu genlerin fonksiyonlarının bozulmasına bağlı olarak hücre proliferasyonunun kontrolü ortadan kalkar. Ayrıca mikrosatellit kararsızlığı ve epigenetik değişikliklerin de onkogenler ve tümör süpresör genler üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. Mesanede kanser oluşumu başladıktan

sonra, kanserin ilerlemesinde çeşitli anjiyogenez faktörlerinin, hücre dışı matriks ve hücre adezyon moleküllerinin rol oynadığı ortaya konmuştur. Ancak mesane kanserinin gelişiminde ve ilerle-

mesinde rol oynayan karmaşık mekanizmaların tam olarak anlaşılıp hastalığın kesin nedenlerinin ortaya konması için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Robbins SL, Kumar V, Abbas AK, Cotran RS, Fausto N. The lower urinary tract and male genital system. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p.971-1004.
- Sanyal S, Festa F, Sakano S, Zhang Z, Steineck G, Norming U, et al. Polymorphisms in DNA repair and metabolic genes in bladder cancer. *Carcinogenesis* 2004;25(5):729-34.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. [National Burden of Diseases and Cost-Effectiveness Final Report 2000]. Ankara: TUSAK; 2004;110.
- Jung I, Messing E. Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control* 2000;7(4):325-34.
- Knowles MA. Molecular pathogenesis of bladder cancer. *Int J Clin Oncol* 2008;13(4):287-97.
- Quek ML, Quinn DI, Daneshmand S, Stein JP. Molecular prognostication in bladder cancer-a current perspective. *Eur J Cancer* 2003;39(11):1501-10.
- Cao W, Cai L, Rao JY, Pantuck A, Lu ML, Dalbagni G, et al. Tobacco smoking, GSTP1 polymorphism, and bladder carcinoma. *Cancer* 2005;104(11):2400-8.
- Stadler WM. Molecular events in the initiation and progression of bladder cancer. *Int J Oncol* 1993;3:549-57.
- Miller MC 3rd, Mohrenweiser HW, Bell DA. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. *Toxicol Lett* 2001;120(1-3):269-80.
- Rodriguez-Antona C, Ingelman-Sundberg M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006;25(11):1679-91.
- Altaylı E, Gunes S, Yılmaz AF, Goktas S, Bek Y. CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphisms in patients with bladder cancer in a Turkish population. *Int Urol Nephrol* 2009;41(2):259-66.
- Gago-Dominguez M, Bell DA, Watson MA, Yuan JM, Castela JE, Hein DW, et al. Permanent hair dyes and bladder cancer: risk modification by cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* 2003;24(3):483-9.
- Sobti RC, Al-Badran AI, Sharma S, Sharma SK, Krishan A, Mohan H. Genetic polymorphisms of CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genes and bladder cancer risk in North India. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;156(1):68-73.
- Srivastava DS, Mishra DK, Mandhani A, Mittal B, Kumar A, Mittal RD. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1, T1, P1 and susceptibility to bladder cancer. *Eur Urol* 2005;48(2):339-44.
- Karagas MR, Park S, Warren A, Hamilton J, Nelson HH, Mott LA, et al. Gender, smoking, glutathione-S-transferase variants and bladder cancer incidence: a population-based study. *Cancer Lett* 2005;219(1):63-9.
- Badawi AF. Molecular and genetic events in schistosomiasis-associated human bladder cancer: role of oncogenes and tumor suppressor genes. *Cancer Lett* 1996;105(2):123-38.
- Stonehill WH, Dmochowski RR, Patterson AL, Cox CE. Risk factors for bladder tumors in spinal cord injury patients. *J Urol* 1996;155(4):1248-50.
- Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B, Pettersson F, Langmark F, Pedersen D, et al. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. *Int J Cancer* 1995;63(1):1-6.
- Neugut AI, Ahsan H, Robinson E, Ennis RD. Bladder carcinoma and other second malignancies after radiotherapy for prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79(8):1600-4.
- Tuttle TM, Williams GM, Marshall FF. Evidence for cyclophosphamide-induced transitional cell carcinoma in a renal transplant patient. *J Urol* 1988;140(5):1009-11.
- Travis LB, Curtis RE, Glimelius B, Holowaty EJ, Van Leeuwen FE, Lynch CF, et al. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(7):524-30.
- Kiemeny LA, Schoenberg M. Familial transitional cell carcinoma. *J Urol* 1996;156(3):867-72.
- Kramer AA, Graham S, Burnett WS, Nasca P. Familial aggregation of bladder cancer stratified by smoking status. *Epidemiology* 1991;2(2):145-8.
- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(21):1600-8.
- Kiemeny LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland. *J Urol* 1997;157(5):1649-51.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100(1):57-70.
- Nussbaum RL, Roderick RM, Huntington FW, Cornelius FB. Genetics and cancer. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 6th ed. Revised Reprint. Philadelphia: Saunders; 2004. p.311-3.
- Çal Ç, Şimşir A. [Molecular genetics in urogenital system tumours]. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2005;1(9):1-11.
- Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. [Regulation of the cell cycle and cancer]. In: Fişkin K, Translator ed. *Genetik Kavramlar*. 8th ed. Ankara: Palme Press; 2009. p. 434-56.
- Knudson AG Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1971;68(4):820-3.
- Cairns P, Shaw ME, Knowles MA. Initiation of bladder cancer may involve deletion of a tumour-suppressor gene on chromosome 9. *Oncogene* 1993;8(4):1083-5.
- Louhelainen J, Wijkström H, Hemminki K. Initiation-development modelling of allelic losses on chromosome 9 in multifocal bladder cancer. *Eur J Cancer* 2000;36(11):1441-51.
- Youssef RF, Mitra AP, Bartsch G Jr, Jones PA, Skinner DG, Cote RJ. Molecular targets and targeted therapies in bladder cancer management. *World J Urol* 2009;27(1):9-20.
- Amsellem-Ouazana D, Bièche I, Tozlu S, Botto H, Debré B, Lidereau R. Gene expression profiling of ERBB receptors and ligands in human transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):1127-32.
- Thøgersen VB, Sørensen BS, Poulsen SS, Orntoft TF, Wolf H, Nexø E. A subclass of HER1 ligands are prognostic markers for survival in bladder cancer patients. *Cancer Res* 2001;61(16):6227-33.
- Kramer C, Klasmeyer K, Bojar H, Schulz WA, Ackermann R, Grimm MO. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor isoforms and epidermal growth factor receptor/ErbB1 expression in bladder cancer and their relation to clinical outcome. *Cancer* 2007;109(10):2016-24.

37. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, et al. Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. *Int J Oncol* 2002;21(5):981-7.
38. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, et al. HER2 overexpression in muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. *Int J Cancer* 2002;102(5):514-8.
39. Lipponen P, Eskelinen M. Expression of epidermal growth factor receptor in bladder cancer as related to established prognostic factors, oncoprotein (c-erbB-2, p53) expression and long-term prognosis. *Br J Cancer* 1994;69(6):1120-5.
40. Mellon JK, Lunec J, Wright C, Home CH, Kelly P, Neal DE. C-erbB-2 in bladder cancer: molecular biology, correlation with epidermal growth factor receptors and prognostic value. *J Urol* 1996;155(1):321-6.
41. Rao JY, Hemstreet GP 3rd, Hurst RE, Bonner RB, Jones PL, Min KW, et al. Alterations in phenotypic biochemical markers in bladder epithelium during tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(17):8287-91.
42. Theodorescu D, Laderoute KR, Calaoagan JM, Guilding KM. Inhibition of human bladder cancer cell motility by genistein is dependent on epidermal growth factor receptor but not p21ras gene expression. *Int J Cancer* 1998;78(6):775-82.
43. Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, Hemstreet GP 3rd, Grossman HB, Schalken JA, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005;66(6 Suppl 1):64-74.
44. Hirata Y, Orth DN. Epidermal growth factor (urogastrone) in human fluids: size heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48(4):673-9.
45. Messing EM, Murphy-Brooks N. Recovery of epidermal growth factor in voided urine of patients with bladder cancer. *Urology* 1994;44(4):502-6.
46. Messing EM. Clinical implications of the expression of epidermal growth factor receptors in human transitional cell carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2530-7.
47. Czerniak B, Deitch D, Simmons H, Etkind P, Herz F, Koss LG. Ha-ras gene codon 12 mutation and DNA ploidy in urinary bladder carcinoma. *Br J Cancer* 1990;62(5):762-3.
48. Kroft SH, Oyasu R. Urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression. *Lab Invest* 1994;71(2):158-74.
49. Nagata Y, Abe M, Kobayashi K, Saiki S, Kotake T, Yoshikawa K, et al. Point mutations of c-ras genes in human bladder cancer and kidney cancer. *Jpn J Cancer Res* 1990;81(1):22-7.
50. Birkhahn M, Mitra AP, Williams AJ, Lam G, Ye W, Datar RH, et al. Predicting recurrence and progression of noninvasive papillary bladder cancer at initial presentation based on quantitative gene expression profiles. *Eur Urol* 2010;57(1):12-20.
51. Fontana D, Bellina M, Scoffone C, Cagnazzi E, Cappia S, Cavallo F, et al. Evaluation of c-ras oncogene product (p21) in superficial bladder cancer. *Eur Urol* 1996;29(4):470-6.
52. Bittard H, Descotes F, Billerey C, Lamy B, Adessi GR. A genotype study of the c-Ha-ras-1 locus in human bladder tumors. *J Urol* 1996;155(3):1083-8.
53. Olderøy G, Daehlin L, Ogreid D. Low-frequency mutation of Ha-ras and Ki-ras oncogenes in transitional cell carcinoma of the bladder. *Anticancer Res* 1998;18(4A):2675-8.
54. Hipfner DR, Cohen SM. Connecting proliferation and apoptosis in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5(10):805-15.
55. Sears RC, Nevins JR. Signaling networks that link cell proliferation and cell fate. *J Biol Chem* 2002;277(14):11617-20.
56. Mitra AP, Lin H, Cote RJ, Datar RH. Biomarker profiling for cancer diagnosis, prognosis and therapeutic management. *Natl Med J India* 2005;18(6):304-12.
57. Amati B, Land H. Myc-Max-Mad: a transcription factor network controlling cell cycle progression, differentiation and death. *Curr Opin Genet Dev* 1994;4(1):102-8.
58. Västrik I, Mäkelä TP, Koskinen PJ, Alitalo K. Determination of sequences responsible for the differential regulation of Myc function by delta Max and Max. *Oncogene* 1995;11(3):553-60.
59. Hurlin PJ, Quéva C, Koskinen PJ, Steingrímsson E, Ayer DE, Copeland NG, et al. Mad3 and Mad4: novel Max-interacting transcriptional repressors that suppress c-myc dependent transformation and are expressed during neural and epidermal differentiation. *EMBO J* 1995;14(22):5646-59.
60. Kotake T, Saiki S, Kinouchi T, Shiku H, Nakayama E. Detection of the c-myc gene product in urinary bladder cancer. *Jpn J Cancer Res* 1990;81(12):1198-201.
61. Berns EM, Klijn JG, van Putten WL, van Staveren IL, Portengen H, Foekens JA. c-myc amplification is a better prognostic factor than HER2/neu amplification in primary breast cancer. *Cancer Res* 1992;52(5):1107-13.
62. Zaharieva B, Simon R, Ruiz C, Oeggerli M, Mihatsch MJ, Gasser T, et al. High-throughput tissue microarray analysis of CMYC amplification in urinary bladder cancer. *Int J Cancer* 2005;117(6):952-6.
63. Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, Chernova OB, Stark GR. The p53 network. *J Biol Chem* 1998;273(1):1-4.
64. Mitra AP, Lin H, Datar RH, Cote RJ. Molecular biology of bladder cancer: prognostic and clinical implications. *Clin Genitourin Cancer* 2006;5(1):67-77.
65. Bryan RT, Hussain SA, James ND, Jankowski JA, Wallace DM. Molecular pathways in bladder cancer: part 1. *BJU Int* 2005;95(4):485-90.
66. Kelly JD, Williamson KE, Irvine AE, Hamilton PW, Weir HP, Anderson NH, et al. Apoptosis and its clinical significance for bladder cancer therapy. *BJU Int* 1999;83(1):1-10.
67. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358(6381):15-6.
68. Özdemir E. [P53 as a key in the understanding of urothelial carcinogenesis]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1998;18(5):277-84.
69. Mitra AP, Datar RH, Cote RJ. Molecular staging of bladder cancer. *BJU Int* 2005;96(1):7-12.
70. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kapralos P, Exarchakos M, Bisbiroula A, Hadjiyannakis M, et al. The role of p53, MDM2 and c-erb B-2 oncoproteins, epidermal growth factor receptor and proliferation markers in the prognosis of urinary bladder cancer. *Pathol Res Pract* 1997;193(11-12):767-75.
71. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998;281(5381):1309-12.
72. Mitra AP, Datar RH, Cote RJ. Molecular pathways in invasive bladder cancer: new insights into mechanisms, progression, and target identification. *J Clin Oncol* 2006;24(35):5552-64.
73. Esrig D, Elmajian D, Groshen S, Freeman JA, Stein JP, Chen SC, et al. Accumulation of nuclear p53 and tumor progression in bladder cancer. *N Engl J Med* 1994;331(19):1259-64.
74. Sarkis AS, Dalbagni G, Cordon-Cardo C, Zhang ZF, Sheinfeld J, Fair WR, et al. Nuclear overexpression of p53 protein in transitional cell bladder carcinoma: a marker for disease progression. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(1):53-9.
75. Lacombe L, Dalbagni G, Zhang ZF, Cordon-Cardo C, Fair WR, Herr HW, et al. Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guérin therapy: correlation to clinical outcome. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2646-52.
76. Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators. Biological and clinical implications for human neoplasia. *Am J Pathol* 1995;147(3):545-60.
77. Parker SB, Eichele G, Zhang P, Rawls A, Sands AT, Bradley A, et al. p53-independent expression of p21Cip1 in muscle and other terminally differentiating cells. *Science* 1995;267(5200):1024-7.
78. Stein JP, Ginsberg DA, Grossfeld GD, Chatterjee SJ, Esrig D, Dickinson MG, et al. Effect of p21WAF1/CIP1 expression on tumor progression in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(14):1072-9.

79. Lipponen P, Aaltoma S, Eskelinen M, Ala-Opas M, Kosma VM. Expression of p21(waf1/cip1) protein in transitional cell bladder tumours and its prognostic value. *Eur Urol* 1998;34(3):237-43.
80. Liukkonen T, Lipponen P, Raitanen M, Kaasinen E, Ala-Opas M, Rajala P, et al. Evaluation of p21WAF1/CIP1 and cyclin D1 expression in the progression of superficial bladder cancer. Finbladder Group. *Urol Res* 2000;28(5):285-92.
81. Bookstein R, Lee EY, To H, Young LJ, Sery TW, Hayes RC, et al. Human retinoblastoma susceptibility gene: genomic organization and analysis of heterozygous intragenic deletion mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988;85(7):2210-4.
82. Mihara K, Cao XR, Yen A, Chandler S, Driscoll B, Murphree AL, et al. Cell cycle-dependent regulation of phosphorylation of the human retinoblastoma gene product. *Science* 1989;246(4935):1300-3.
83. Aydın S, Çaylak E, Yıldırım S, Kılıç N, Erman F, Kabakuş N. [The retinoblastoma susceptibility gene, and retinoblastoma]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(2):173-7.
84. Mitra AP, Birkhahn M, Cote RJ. p53 and retinoblastoma pathways in bladder cancer. *World J Urol* 2007;25(6):563-71.
85. Chatterjee SJ, George B, Goebell PJ, Alavi-Tafreshi M, Shi SR, Fung YK, et al. Hyperphosphorylation of pRb: a mechanism for RB tumour suppressor pathway inactivation in bladder cancer. *J Pathol* 2004;203(3):762-70.
86. Cordon-Cardo C, Wartinger D, Petrylak D, Dalbagni G, Fair WR, Fuks Z, et al. Altered expression of the retinoblastoma gene product: prognostic indicator in bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84(16):1251-6.
87. Grossman HB, Liebert M, Antelo M, Dinney CP, Hu SX, Palmer JL, et al. p53 and RB expression predict progression in T1 bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4(4):829-34.
88. Cote RJ, Dunn MD, Chatterjee SJ, Stein JP, Shi SR, Tran QC, et al. Elevated and absent pRb expression is associated with bladder cancer progression and has cooperative effects with p53. *Cancer Res* 1998;58(6):1090-4.
89. Bryan RT, Hussain SA, James ND, Jankowski JA, Wallace DM. Molecular pathways in bladder cancer: part 2. *BJU Int* 2005;95(4):491-6.
90. Tsai YC, Nichols PW, Hiti AL, Williams Z, Skinner DG, Jones PA. Allelic losses of chromosomes 9, 11, and 17 in human bladder cancer. *Cancer Res* 1990;50(1):44-7.
91. Keen AJ, Knowles MA. Definition of two regions of deletion on chromosome 9 in carcinoma of the bladder. *Oncogene* 1994;9(7):2083-8.
92. Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, Harshman K, Tavtigian SV, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science* 1994;264(5157):436-40.
93. Gonzalgo ML, Hayashida T, Bender CM, Pao MM, Tsai YC, Gonzales FA, et al. The role of DNA methylation in expression of the p19/p16 locus in human bladder cancer cell lines. *Cancer Res* 1998;58(6):1245-52.
94. Hopman AH, Kamps MA, Speel EJ, Schapers RF, Sauter G, Ramaekers FC. Identification of chromosome 9 alterations and p53 accumulation in isolated carcinoma in situ of the urinary bladder versus carcinoma in situ associated with carcinoma. *Am J Pathol* 2002;161(4):1119-25.
95. Kim WY, Sharpless NE. The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 2006;127(2):265-75.
96. Mao L, Schoenberg MP, Scicchitano M, Erozan YS, Merlo A, Schwab D, et al. Molecular detection of primary bladder cancer by microsatellite analysis. *Science* 1996;271(5249):659-62.
97. Gylling AH, Nieminen TT, Abdel-Rahman WM, Nuorva K, Juhola M, Joensuu EI, et al. Differential cancer predisposition in Lynch syndrome: insights from molecular analysis of brain and urinary tract tumors. *Carcinogenesis* 2008;29(7):1351-9.
98. van Oers JM, Zwarthoff EC, Rehman I, Azouzou AR, Cussenot O, Meuth M, et al. FGFR3 mutations indicate better survival in invasive upper urinary tract and bladder tumours. *Eur Urol* 2009;55(3):650-7.
99. Nakao M. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin. *Gene* 2001;278(1-2):25-31.
100. Yavaş Ata Ö. [Histon deasetilaz inhibitörleri ve demetilezyon ajanları]. *Türkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2(1):44-7.
101. Ataergin AS, Özet A, Arpacı F. [The place of angiogenesis inhibitors in cancer therapy]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(2):100-5.
102. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(4):633-43.
103. Streever EH, Harris AL. Angiogenesis in bladder cancer--prognostic marker and target for future therapy. *Surg Oncol* 2002;11(1-2):85-100.
104. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1999;9(3):211-20.
105. Bernardini S, Fauconnet S, Chabannes E, Henry PC, Adessi G, Bittard H. Serum levels of vascular endothelial growth factor as a prognostic factor in bladder cancer. *J Urol* 2001;166(4):1275-9.
106. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, et al. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(21):1603-12.
107. Guirguis R, Schiffmann E, Liu B, Birkbeck D, Engel J, Liotta L. Detection of autocrine motility factor in urine as a marker of bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(15):1203-11.
108. Korman HJ, Peabody JO, Cerny JC, Farah RN, Yao J, Raz A. Autocrine motility factor receptor as a possible urine marker for transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1996;155(1):347-9.
109. Lokeshwar VB, Obek C, Soloway MS, Block NL. Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer. *Cancer Res* 1997;57(4):773-7.
110. Goddard JC, Sutton CD, Furness PN, O'Byrne KJ, Kockelbergh RC. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9(7):2583-6.
111. Canoğlu A, Gögüş C, Bedük Y, Orhan D, Tulunay O, Baltacı S. Microvessel density as a prognostic marker in bladder carcinoma: correlation with tumor grade, stage and prognosis. *Int Urol Nephrol* 2004;36(3):401-5.
112. Grossfeld GD, Ginsberg DA, Stein JP, Bochner BH, Esrig D, Groshen S, et al. Thrombospondin-1 expression in bladder cancer: association with p53 alterations, tumor angiogenesis, and tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(3):219-27.
113. Turner KJ, Crew JP, Wykoff CC, Watson PH, Poulson R, Pastorek J, et al. The hypoxia-inducible genes VEGF and CA9 are differentially regulated in superficial vs invasive bladder cancer. *Br J Cancer* 2002;86(8):1276-82.
114. Hussain SA, Palmer DH, Ganesan R, Hiller L, Gregory J, Murray PG, et al. Carbonic anhydrase IX, a marker of hypoxia: correlation with clinical outcome in transitional cell carcinoma of the bladder. *Oncol Rep* 2004;11(5):1005-10.
115. Saygılı Ö, Gültekin F. [Intercellular adhesion molecules]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 1999;19(6):362-5.
116. Kanayama H. Matrix metalloproteinases and bladder cancer. *J Med Invest* 2001;48(1-2):31-43.
117. Vihinen P, Kähäri VM. Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets. *Int J Cancer* 2002;99(2):157-66.
118. Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res* 1997;71:241-319.
119. Takada S, Namiki M, Matsumiya K, Park N, Kondoh N, Uchida K, et al. Expression of CD44 splice variants in human transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 1996;29(3):370-3.

120. Matsumura Y, Sugiyama M, Matsumura S, Hayle AJ, Robinson P, Smith JC, et al. Unusual retention of introns in CD44 gene transcripts in bladder cancer provides new diagnostic and clinical oncological opportunities. *J Pathol* 1995;177(1):11-20.
121. Miyake H, Eto H, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Over expression of CD44V8-10 in urinary exfoliated cells as an independent prognostic predictor in patients with urothelial cancer. *J Urol* 2002;167(3):1282-7.
122. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991;251(5000):1451-5.
123. Shapiro L, Fannon AM, Kwong PD, Thompson A, Lehmann MS, Grübel G, et al. Structural basis of cell-cell adhesion by cadherins. *Nature* 1995;374(6520):327-37.
124. Popov Z, Gil-Diez de Medina S, Lefrere-Belda MA, Hoznek A, Bastuji-Garin S, Abbou CC, et al. Low E-cadherin expression in bladder cancer at the transcriptional and protein level provides prognostic information. *Br J Cancer* 2000;83(2):209-14.
125. Byrne RR, Shariat SF, Brown R, Kattan MW, Morton RA JR, Wheeler TM, et al. E-cadherin immunostaining of bladder transitional cell carcinoma, carcinoma in situ and lymph node metastases with long-term followup. *J Urol* 2001;165(5):1473-9.
126. Ribeiro-Filho LA, Franks J, Sasaki M, Shiina H, Li LC, Nojima D, et al. CpG hypermethylation of promoter region and inactivation of E-cadherin gene in human bladder cancer. *Mol Carcinog* 2002;34(4):187-98.
127. Shimazui T, Schalken JA, Girolodi LA, Jansen CF, Akaza H, Koiso K, et al. Prognostic value of cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120cas) in bladder tumors. *Cancer Res* 1996;56(18):4154-8.
128. Liebert M, Washington R, Wedemeyer G, Carey TE, Grossman HB. Loss of co-localization of alpha 6 beta 4 integrin and collagen VII in bladder cancer. *Am J Pathol* 1994;144(4):787-95.
129. Lin BK, Clyne M, Walsh M, Gomez O, Yu W, Gwinn M, et al. Tracking the epidemiology of human genes in the literature: the HuGE Published Literature database. *Am J Epidemiol* 2006;164(1):1-4.
130. Horikawa Y, Gu J, Wu X. Genetic susceptibility to bladder cancer with an emphasis on gene-gene and gene-environmental interactions. *Curr Opin Urol* 2008;18(5):493-8.
131. Wu X, Lin X, Dinney CP, Gu J, Grossman HB. Genetic polymorphism in bladder cancer. *Front Biosci* 2007;12:192-213.
132. Gu J, Liang D, Wang Y, Lu C, Wu X. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians. *Mutat Res* 2005;581(1-2):97-104.
133. Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366(9486):649-59.
134. Vineis P, Veglia F, Garte S, Malaveille C, Matullo G, Dunning A, et al. Genetic susceptibility according to three metabolic pathways in cancers of the lung and bladder and in myeloid leukemias in nonsmokers. *Ann Oncol* 2007;18(7):1230-42.
135. Park SJ, Zhao H, Spitz MR, Grossman HB, Wu X. An association between NQO1 genetic polymorphism and risk of bladder cancer. *Mutat Res* 2003;536(1-2):131-7.
136. Chao C, Zhang ZF, Berthiller J, Boffetta P, Hashibe M. NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) Pro187Ser polymorphism and the risk of lung, bladder, and colorectal cancers: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):979-87.
137. Andrew AS, Gui J, Sanderson AC, Mason RA, Morlock EV, Schned AR, et al. Bladder cancer SNP panel predicts susceptibility and survival. *Hum Genet* 200;125(5-6):527-39.
138. Zhang D, Chen C, Fu X, Gu S, Mao Y, Xie Y, et al. A meta-analysis of DNA repair gene XPC polymorphisms and cancer risk. *J Hum Genet* 2008;53(1):18-33.
139. Francisco G, Menezes PR, Eluf-Neto J, Chammas R. XPC polymorphisms play a role in tissue-specific carcinogenesis: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2008;16(6):724-34.
140. Wu X, Gu J, Grossman HB, Amos CI, Etzel C, Huang M, et al. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cycle-control genes. *Am J Hum Genet* 2006;78(3):464-79.
141. Gao W, Romkes M, Zhong S, Nukui T, Persad RA, Smith PJ, et al. Genetic polymorphisms in the DNA repair genes XPD and XRCC1, p53 gene mutations and bladder cancer risk. *Oncol Rep* 2010;24(1):257-62.
142. Sak SC, Barrett JH, Paul AB, Bishop DT, Kiltie AE. DNA repair gene XRCC1 polymorphisms and bladder cancer risk. *BMC Genet* 2007;8:13.
143. Wang C, Sun Y, Han R. XRCC1 genetic polymorphisms and bladder cancer susceptibility: a meta-analysis. *Urology* 2008;72(4):869-72.
144. Ye Y, Yang H, Grossman HB, Dinney C, Wu X, Gu J. Genetic variants in cell cycle control pathway confer susceptibility to bladder cancer. *Cancer* 2008;112(11):2467-74.
145. Onat OE, Tez M, Özçelik T, Törüner GA. MDM2 T309G polymorphism is associated with bladder cancer. *Anticancer Res* 2006;26(5A):3473-5.
146. Yang H, Gu J, Lin X, Grossman HB, Ye Y, Dinney CP, et al. Profiling of genetic variations in inflammation pathway genes in relation to bladder cancer predisposition. *Clin Cancer Res* 2008;14(7):2236-44.