

# Mide Kanserinde p53 Tümör Supresör Geninin Rolü

## ROLE OF THE p53 TUMOR SUPPRESSOR GENE IN GASTRIC CANCER

Ali KARAMAN\*

\* Uz.Dr., Erzurum Numune Hastanesi Genetik Bölümü, ERZURUM

### Özet

Gastrik kanserin dünyadaki halen en yaygın malignansilerden biri olmasına rağmen, gastrik karsinogenezin moleküler temeli son zamanlarda araştırılmaktadır. Gastrik kanserde normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşümü çok aşamalı bir prosese ihtiyaç duyar. Bu durum onkogenleri ve tümör supresör genleri içeren multipl gen değişikliklerinin akümüasyonu ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Bunların içinden p53 geni gastrik kanserlerde geniş ölçüde incelenmiştir. Gastrik hücre dizileri ve erken gastrik kanserlerde olduğu gibi ilerlemiş gastrik kanserlerde de kromozom 17p üzerinde heterozigosite kaybı (LOH) ve p53 gen mutasyonu sıklıkla gözlenmektedir. Şimdi p53 genindeki değişikliğin gastrik karsinogenezin erken evresinde gözlemlendiği iyi biliniyor.

p53 tümör supresör geni kanser araştırmalarında sıkça incelenmiştir, çünkü insan kanserlerinde p53 mutasyonları yaygındır ve bu kanserlerde p53 mutasyonlarının spektrumu kanserin moleküler patogenezi ve etiyojisi hakkında ipuçları sağlamaktadır. p53 anomalilerinin saptanması diagnostik, prognostik ve terapötik imkanlar sağlayabilir. Son araştırmalar p53'ün biyolojik aktivitesi altında yatan mekanizmanın, gen transkripsiyonu, DNA sentezi ve tamiri, genetik düzenlenme ve programlanmış hücre ölümü ile ilgili olduğunu göstermiştir.

Bir çok çalışma kromozom 17p'deki LOH'un gastrik karsinomada yaygın olduğunu ve erken evrede ortaya çıktığını gösterir (%60). İlaveten, p53 geninde allel kaybı olan çoğu tümörün aynı lokusunda bulunan diğer p53 allelinde (delesyona uğramamış allel) nokta mutasyonları tespit edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, p53 geni, Hücre siklusu, Heterozigosite kaybı

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:67-73

### Summary

Although gastric cancer is still one of the most common malignancies in the world, the molecular basis of gastric carcinogenesis is currently being explored. The conversion of normal cells to cancer cells in gastric cancer is also needed for a multistage process, that is intimately associated with an accumulation of multiple gene changes including oncogenes and tumor suppressor genes. Among them, p53 gene was widely examined in gastric cancers. Loss of heterozygosity (LOH) on chromosome 17p (p53 locus) and mutation of the p53 gene are frequently observed in gastric cancer cell lines and advanced gastric cancer as well as in early gastric cancer. Now it is well known that this p53 change occurs from the early stage of gastric carcinogenesis.

The p53 tumor suppressor gene has come to the forefront of cancer research because it is commonly mutated in human cancer and the spectrum of p53 mutations in these cancers is providing clues to the etiology and molecular pathogenesis of neoplasia. Detection of p53 abnormalities may have diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. Recent studies investigating the mechanisms underlying the biological activity of p53 indicate that the protein is involved in gene transcription, DNA synthesis and repair, genomic plasticity, and programmed cell death.

A lot of studies indicate that LOH on chromosome 17p is a common event of gastric carcinoma and takes place from an earlier stage (60%). Additionally, recent evidence indicates that most tumors with allel loss at the p53 gene contain point mutation in the remaining (nondeleted allel) p53 gene.

**Key Words:** Gastric cancer, p53 gene, Cell cycle, Loss of heterozygosity

T Klin J Med Sci 2003, 23:67-73

### Tümör Supresör Gen, p53

17. kromozomun p kolunda yerleşen p53 geni (17p13.1), 53 Kd ağırlığında 393 aminoasitlik bir nükleer fosfoproteini kodlar (1, 3, 21, 22, 36). 11 exonu ve 10 intronu bulunan p53 geni, 5 ve 8 exonlarına karşı gelen protein bölgesi ile DNA'ya bağlanır (16,33). Bu genin ürünü olan protein 393 aminoasit ihtiva eden p53 proteinini, 50-60 aminoasitten oluşan asidik amino terminal bölgeyi oluşturur ve transkripsiyon aktive edici sekansa sahiptir. 91

ile 301 aminoasitler arasındaki kısım prolin bakımından zengin DNA bağlanma bölgesidir. 300-350 aminoasitler arasında nükleer lokalizasyon sinyal bölgesi (NLS) bulunur. Karboksi terminali 319-393 aminoasitler arasındaki bölge bazik özelliktedir, p53 proteinin işlevsellik kazanmasını sağlar. Yaban tip p53 proteini normalde G1 fazı boyunca kısa süre için sitoplazmada bulunur ve S fazında nükleusa girer. Yaban tip p53'ün tümör supresör etkisini gösterebilmesi için nükleus

içinde olması gerekir. p53 proteininin nükleer yerleşimi nükleer yerleşim sinyalleri (NLS) ile belirlenir (24, 50, 59).

p53 molekülü normalde inaktif halde bulunur, DNA hasarı ile aktif hale geçer. Molekülün aktif hale geçmesi için düzenleme bölgesindeki (karboksi terminali) 371, 376, 378'inci kodonlardaki serin aminoasitlerinden fosforillenip, aktif hale gelmektedir. Bu bölgenin fosforilasyonundan kazein kinazII ve protein kinaz-C enzimleri sorumludur (59). P53 proteinin N (amino) terminalinin ilk 43 aminoasitlik bölgesi, molekülün transkripsiyonel aktivasyon bölgesidir. DNA transkripsiyonu üzerinde etkileri bulunan bir çok genin ekspresyonu, p53 geni tarafından düzenlenir. Yaban tip p53 geni, p53 bağlanma bölgesi (PBS) içeren genlere bağlanır ve büyümeyi inhibe eden genlerin ekspresyonunu uyarır. p53 geninde mutasyon olduğunda, büyümeyi inhibe eden genlerin ekspresyonunda azalma ya da engelleme meydana gelmektedir. Bu genlerin bazıları; GADD-45 (Growth arrest and DNA damage: hücre büyümesinde duraklamada rolü vardır), bcl-2, p21 ve bax genleridir (25,34,43,49,60).

Hücre proliferasyonu hücre siklusu boyunca kontrol edilir (43,49). Hücre siklusunun kontrolü özelleşmiş proteinler ile sağlanmakta olup, genelde protein kinazlar ve siklinler olarak iki grupta incelenirler. Hücre siklusunda görev alan protein kinazlar, siklin'e bağımlı kinazlar (cyclin-dependent kinases) olarak adlandırılır ve kısaca Cdk ile gösterilir. Ancak siklin'e bağlı olduklarında aktif hale geçebilen protein kinazlar, hedef protein yapısındaki serin ve threonin veya tirozin aminoasitlerine fosfat grubu bağlayarak aktivitesini değiştirir. Böylece Cdk-siklin kompleksi hedef proteinleri fosforlayarak hücre siklusunun kontrolünü sağlamaktadır. Aktif hale geçen protein görevini tamamladıktan sonra protein fosfataz enzimi ile defosforile edilerek kendisindeki fosfor ayrılır ve böylece inaktif hale geçer (27,43,59,60). Memeli hücrelerinde her bir kontrol noktası için de farklı Cdk molekülleri vardır. Yüksek yapıllarda ve insan hücrelerinde A,B,C,D,E, ve F olmak üzere 6 tip siklin olduğu belirlenmiştir.

Siklin A ve B1-2, siklusta maksimum düzeye ulaşır ve S ve G2 fazları esnasında ve mitozu geçişi regüle ederler.

Siklin D1-Cdk4 kompleksi G1 progresyonunu idare eder.

Siklin E-Cdk2 kompleksi S faza girişi kontrol eder.

Siklin A-Cdk2 kompleksi S fazının regülasyonunu düzenler.

Siklin B-Cdk1 kompleksi mitozu kontrol eder.

Siklin D1, E ve A p21'in G1→S geçişindeki engelleyici etkisini kontrol eder (35).

Cdk ile birleşen mitotik siklinler bu kontrol noktasında aktif olan M-phase-promoting faktör (MPF)'ü

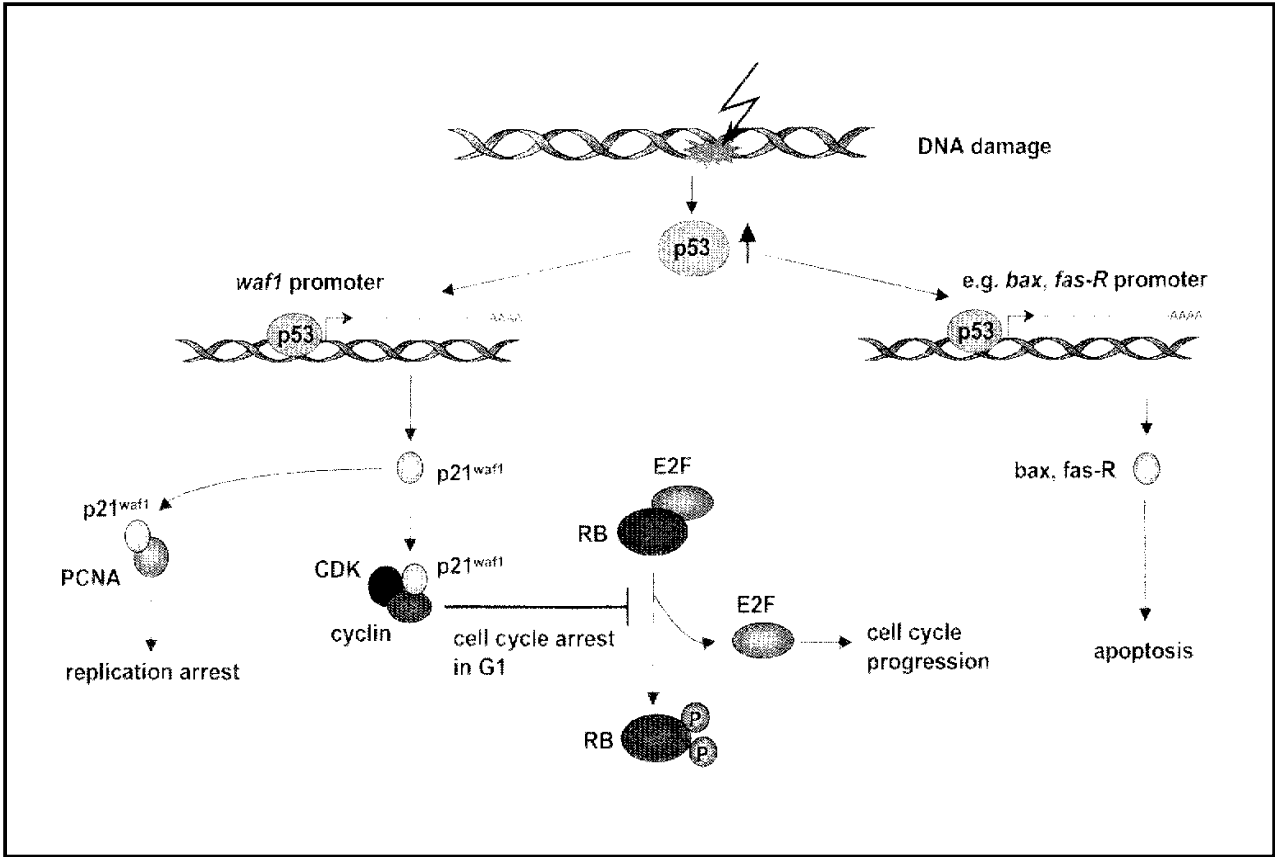
oluşturur. MPF (siklin-cdk kompleksi), hücre siklusu boyunca gözlenen fosforilasyon ve defosforilasyon olaylarını kontrol eder (43). Başlangıçta inaktif olan MPF Cdk'nın fosforillenmesi ile aktif hale gelir. MPF aktivitesinin artması, hücrenin mitozu girmesini sağlayan olayların tetiklenmesini sağlar (41,43).

Yaban tip p53'ün yarı ömrünün çok kısa olması nedeniyle normal hücrelerde az bulunur. Ancak kimyasal madde, radyasyon, ultraviyole gibi mutajenlere maruz kalınca Yaban tip p53 stabil hale gelir ve nükleusta birikir. Yarı ömrü uzar ve DNA'nın spesifik bölgelerine bağlanarak hücre siklusunun G1 fazında duraklamasına neden olur. Böylece tamir için hücreye zaman tanınmış olur (34,49). Growth faktör bulunması halinde hücrelerin G1 fazında durduğu; bulunmaması halinde de apoptozise girdiği saptanmıştır (43).

p53 proteinin posttranskripsiyonel artması ile artan growth faktörler; PDGF (Platelet Derived Growth factor), TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor), NGF (Nerve Growth Factor) ve FGF (Fibroblast Growth Factor) aileleridir. Büyüme faktörlerinin hücrede etkili olması için özel reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörler proto-onkogenler tarafından kodlanırlar. Proto-onkogenler büyüme faktörleri ve diğer ürünleri aracılığıyla hücrede, sinyal iletimini ve kontrolü sağlamaktadır (21, 25, 62).

DNA üzerinde meydana gelebilecek hasarlara karşı p53 proteinin fonksiyonu A veya B yolu ile gerçekleşmektedir (Şekil 1).

**A yolu :** p53, WAF1 geninin ürünü olan p21 siklin dependent kinazları (cdk) regüle eder. p21, siklin-cdk kompleksine bağlanarak G1'den S'e geçişteki hücre siklusunu yavaşlatır. E2F ise bir transkripsiyon faktörüdür. E2F bölgeleri S fazının indüksiyonunda uyarılan genlerde bulunur (Timidin kinaz, myc, myb, dihidrofolat redüktaz ve DNA polimeraz). Bu da gösteriyor ki, E2F ailesi üyeleri hücre siklusunun G1-S restriksiyon noktasını geçmesinde sorumludur. Eğer E2F, p53 olmadan aktive oluyorsa tümör formasyonuna izin vererek hücre proliferasyonunu stimüle eder. Bağlanmamış E2F transkripsiyon faktörleri hücre genlerin transkripsiyonunu stimüle edebilir. Buradaki hücre döngüsünde cdk-siklin kompleksi pRB'yi fosforlar ve pRB+E2F kompleksinin ayrılmasını sağlar. Serbest kalan E2F ise hücre döngüsünün S fazına girer ve hücre genlerin transkripsiyonunu stimüle ederek tümör formasyonuna neden olur. Eğer cdk, cdk inhibitörü ile bağlanacak olursa fosforilasyon gerçekleşmez. E2F de pRB ile oluşturduğu kompleksten ayrılamaz. Sonuç olarak hücre G1 fazında bekleyerek S fazındaki proliferasyonu gerçekleştirmemiş olur. Hücrede şayet yüksek düzeyde DNA hasarı varsa E2F serbest halde olup, hücreleri S evresine sokarak normal p53 fonksiyonu tarafından kontrol edilen



apoptotik hücre ölümü ile dengelenir (59,60).

**B yolu:** Eğer DNA hasarı ciddi ve tamiri mümkün değilse p53, hücreyi apoptozise yönlendirir. p53 apoptozisin iki ana elemanı olan bax ve bcl-2 ile etkileşime girer. Bax apoptozisi artırır; bcl-2 ise baskılar. Yani p53, bax'ın ekspresyonunu artırır; bcl-2'nin ekspresyonunu azaltır. Böylece defektli genetik materyalin bir sonraki hücreye aktarılması engellenmiş olur (59,60).

p53 genini kapsayan allel kayıpları ve mutasyonlar proteinin tümör baskılayıcı etkinliğini ortadan kaldırırken, bazı mutasyonlar da proteine onkogenik özellik ve aktiviteler de kazandırabilir. Bu mutasyonlar genellikle genin belirli korunmuş bölgelerinde gerçekleşir, p53 proteininde yapısal değişiklikler oluşur, işlevi olmayan ancak stabil bir nükleer protein üretilir (27, 53, 55).

Günümüzde en yaygın kanser tiplerini gözden geçirecek olursak kolorektal kanserlerin %70'inden daha çoğunda, mide kanserlerinin %30-50'sinde ve akciğer kanserlerinin %50'sinde p53 geninde homozigot kayıp saptanmıştır (28). mdm-2, hücrel transkripsiyon faktörü p53 proteinine bağlanır ve onun transkripsiyonel aktivitesini inhibe eder. Kromozom 12'nin(12q12-13)

üzerindeki mdm-2 amplifikasyonu ve bunun neticesinde bu gen ürünündeki artış, p53 tümör supresör fonksiyonunu inaktive eder. mdm-2 onkogen hücrel bir fosfoproteindir. Bu süreç yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %30'unda gözlenmiştir (34, 61).

Bazı onkogenik virüs proteinleri de p53 proteinine bağlanarak inaktive etmektedir. DNA tümör virüslerinin onkoproteinleri, normal hücrede bulunmayan proteinlerdir. SV 40 büyük T antijeni, Adenovirus E1A ve E1B proteini, bazı HPV tiplerinde bulunan E6 ve E7 proteini de p53'e bağlanarak p53 yıkımına neden olmak suretiyle işlevini engeller (27).

### p53 Mutasyonlarının Kanserler İle İlişkisi

p53 mutasyonları tümörden tümöre farklılık göstermektedir. Etiyolojik ajana bağlı olarak, aynı tümörde farklı coğrafik bölgelerde farklı mutasyonlar görülmüştür.. Epidemiyolojik olarak sigara ile yakın ilişkili kanser tiplerinden olan akciğer kanserleri ve skuamoz tipteki baş boyun kanserlerinde en sık rastlanan p53 nokta mutasyon paterni G'den T'e olan transversiyonlardır(2, 7, 12, 23, 26, 28).

Kolon kanserlerinin 2/3'sinde saptanan missens

mutasyonlar CpG dinükleotid bölgelerinde G'den A'e olan transizyonlardır. Bu mutasyon paterni, kolon kanserlerinin patogenezinde metillenmemiş C rezidülerinin deaminasyonu ile oluşan endojen bir mekanizmanın bulunduğunu düşündürmektedir (30).

Görüldüğü gibi, CpG dinükleotid yapısı nokta mutasyonlar açısından DNA'nın hassas bölgeleridir. p53 türör supresör geni, yapısında 42 bç uzunluğunda CpG dinükleotidi bulunur. p53 geninde görülen mutasyonların büyük çoğunluğu DNA' a bağlandığı bölgelerde meydana gelmektedir (13, 14, 15).

Meme ve mide kanserlerinde ise p53 mutasyonları coğrafik bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin meme kanserlerinde CG dinükleotidlerinde transizyonlar orta ve batı Amerika'da sık iken, eksojen mekanizmalarla oluşan mutasyonlar Kuzey Karolina ve İskoçya popülasyonlarında siktir (17).

p53 mutasyonları sadece epitelyal türörlere has olmayıp, deri epidermoid karsinomları, sarkomlar, lösemi, lenfomalar ve nörojenik kökenli türörleri de kapsamaktadır (27, 30, 32).

### Mide Kanseri

Mide kanseri, dünyada yaygın olarak görülen malignitelerden biridir (16,19,45). Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen mide kanseri, kanserden ölüm nedenleri arasında ilk sıralardaki yerini korumaktadır. Batı ülkelerinde mide kanseri sıklığında azalma görülmesine rağmen Japonya, Çin, İzlanda, Finlandiya, Avusturya, Güney Amerika ve Doğu Avrupa'da endemik olarak görülmektedir. Ülkemizde de mide kanseri en sık görülen kanserler arasındadır. Sindirim sistemi kanserleri arasında ise ilk sırada yer almaktadır (16,17). Mide kanseri sıklığının bazı endüstrüleşmiş batı ülkelerinde son yıllarda hem erkeklerde, hem de kadınlarda azaldığı bildirilmiştir (9,10). Günümüzde, 30 yaşın altında mide kanseri nadiren görülmektedir. Yedinci dekatta ise pik yapmaktadır. ABD'nde yapılan çalışmalarda Afrika asıllılarda ve yerli Amerikalı kabilelerde, beyaz Amerikalı vatandaşlara göre mide kanserinin 1.5-2.5 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (9). Mide kanseri erkeklerde yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir (10). Ülkemizde ise mide kanseri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1990 yılında 3136 kanser olgusu üzerinde yapılan bir çalışmada, mide kanseri erkeklerde %9.43 görülme oranı ile akciğer kanserinden sonra 2., kadınlarda ise %6.70 görülme oranı ile meme kanseri ve lenfomalardan sonra 3. sıklıkta bulunduğu gösterilmiştir(16). Mide kanserinden ölüm ABD'de 100.000 kişide 13, Türkiye'de 28 , Japonya'da ise 67' dir (4,5,16).

### Etiyoloji

Mide kanserleri birçok faktörle ilişkilendirilmiştir

**Tablo 1.** Mide kanseriyle ilişkili başlıca risk faktörleri

Yüksek kanser riski oluşturan faktörler	Düşük kanser riski oluşturan faktörler
A kan grubu olanlar	O kan grubu olanlar
Aklorhidri	Kadınlar, Gençler
Erkekler, Yaşlılar	Yüksek C vitamini alımı
Düşük A ve C vitamini alımı	Posasız diyet
Tütsülenmiş yiyecekler	Düşük lahana diyeti
Tuzlu ve baharatlı yiyecekler	Yüksek sosyoekonomik düzey
Yüksek lahana diyeti	
Sigara, Alkol	
Pernisiyöz anemi	
Helikobacter pylori	
Ailede mide kanseri olması	
Premaling lezyonlar(atrofik gastrit, İntestinal metaplazi, displazi, mide Polipi)	
Düşük sosyoekonomik düzey	

(Tablo 1). Epidemiyoloji ve patoloji çalışmaları sonucunda mide karsinogenezindeki olaylar dizisinin; kronik gastrit atrofi, intestinal metaplazi, displazi ve karsinom şeklinde olduğu kabul edilmektedir (16-17).

Mide kanseri etiyojisinde en çok suçlanan faktörlerin başında prekanseröz mide lezyonları gelmektedir. Kanser gelişimindeki etkileri kesin olarak bilinmemekle birlikte, yüksek nitratri ve tuzlu yiyeceklerin aşırı yenmesi, askorbik asit ve karotenoidlerin az alınması, ile H.pylori suçlanan diğer başlıca etiyojik faktörlerdir (16, 17, 56). Atrofik gastrit ve/veya pernisiyöz anemili hastalarda, çapı 2 cm'den büyük mide polipleri ve peptik ülser nedeniyle parsiyel gastrektomi geçirmiş olanlarda hastalığın insidansı artar (4- 6).

### Mide kanserinin histopatolojisi

Mide kanserlerinin çoğu adenokarsinom, yaklaşık %5'i primer lenfomadır (5, 17). Gastrik adenokarsinomlar histopatolojik olarak intestinal ve diffüz tip olmak üzere 2 ayrı gruba ayrılırlar.

İntestinal tip mide adenokarsinomlarının sıklıkla ülserlerle karakterize prekanseröz bir dönemleri vardır, yaşlılarda daha sık görülür (16). Diffüz karsinomlar ise genç hastalarda daha sık görülür, özellikle kardiya başta olmak üzere midenin her tarafında görülebilirler ve prognozları daha kötüdür. Mide kanseri prevalansının yüksek olduğu coğrafik bölgelerde intestinal tip predominantlığı vardır. Oysa diffüz tip mide kanserleri dünyanın her tarafında eşit prevalansa sahiptir. İntestinal tip mide kanserlerinin sıklığındaki azalmaya bağlı olarak, içinde bulunduğumuz yüzyıl boyunca gastrik kanser sıklığında da azalma gözlenmiştir (4, 16, 17).

### Genetik ve çevresel risk faktörleri

Kanser üzerindeki araştırmalar son yıllarda özellikle moleküler genetik sahada yoğunlaşmıştır. Bu güne kadar yapılan araştırmalarda kanserlerin önemli bir kısmında primer nedenin genetik faktörler olduğu ileri sürülmüştür (7, 8).

Mide kanseri patogeneğinde genetik faktörlerin rolünü gösteren önemli göstergeler vardır. Mide kanserinin bazı ailelerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ayrıca, mide kanserli hastaların birinci derece yakınlarında da mide kanserine yakalanma riski 2-3 kat fazladır. Ancak, bunlarda daha çok diffüz tip mide kanserinin görüldüğü bildirilmektedir (4, 5, 6). Mide kanseri erkeklerde kadınlara oranla, beyazlarda zencilere oranla, kuvvetli aile öyküsü olanlarda ve A kan grubuna sahip bireylerde daha sık görülmektedir. Düşük sosyoekonomik durum ile yüksek mide kanseri riski arasında ilişki vardır. Ancak, kalabalık aile, kötü hijyen şartları ve yetersiz beslenme gibi faktörler ile kanser arasındaki ilişki yeterince açıklanamamıştır (16,17).

Sigara içenlerde mide kanseri gelişiminin 1.5-2 kat arttığı pekçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak, içilen miktar ile ilişkisi açık olarak ortaya konamamıştır. Benzer şekilde sigara içenler arasında gastrik displazi ve diğer potansiyel prekanseröz lezyonlarında daha fazla görüldüğü gösterilmiştir. Sigaranın yanısıra alkolün de mide kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir (16, 17).

Son zamanlarda p53 genindeki mutasyonların pek çok insan kanserinde olduğu gibi mide kanserinin oluşumunda da önemli rol oynadığı belirlenmiştir (18).

p53 tümör süpresör geninin yanısıra, mide kanserinin etiolojisinde yeri olan diğer genler ve kromozomal anomaliler şunlardır:

**Tümör supresör genler:** Rb, DCC, APC ve erb-A genlerinde mutasyonlar tesbit edilmiştir.

**Onkogenler:** C-Ki-ras, c-erb-B2/neu, y-erb-B, K-sam, c-myc, yes, akt-1 ve hst-1 onkogenler.

**Kromozomal anomaliler:** 1q, 1p, 5p, 7q, 7p, 12q, 13q ve 17q kromozom bölgelerinde allel kayıpları görülür (18, 19, 20, 22).

### p53 Geninin Mide Kanseri ile İlişkisi

Kanser, çevresel faktörlerle de oluşabilir, fakat hücrenin genetik materyalini ilgilendirmesi nedeniyle genetik bir hastalıktır (1). Karsinogenezdeki genetik hasarın hedefi, hücre bölünmesini kontrol eden regülatör genler olan; büyümeyi destekleyen-indükleyen proto-onkogenler ve büyümeyi engelleyen genler (tümör süpresör genler)'in yanısıra programlı hücre ölümünde rol oynayan genlerdir (5, 6).

Mide kanserine yönelik tümör süpresör genleri tespit etmek üzere yapılan çalışmalarda, p53 mutasyonları primer lezyonların yanısıra metastaz yapmış hücrelerde de gösterilmiştir (11, 20, 29, 31, 37, 39). Mide kanserinde p53 genindeki mutasyonların en iyi korunan bölgeler olan 5-8 ekzonlar üzerinde olduğu belirlenmiştir. p53 mutasyonu içeren tümörler özellikle midenin proksimalinde bulunur. p53 mutasyonları bulunan bütün tümörler lenf nodlarına metastaz yapmış ileri evrelerde (38).

Mide kanserlerinde p53 geninde gösterilen değişiklikler şunlardır; p53 proteini amplifikasyonu, kromozomal heterozigozite kaybı (LOH), nokta mutasyonları ve delesyonlardır (20, 21,28). Mide kanserinde p53 genindeki nokta mutasyonlarının çoğunluğu G veya C bazında görülmektedir ve mide kanserinde tespit edilen p53 mutasyonlarının major tipi GC→AT transisyonudur (2, 21, 23, 38, 48) (Tablo 2).

Kromozom 17'nin p kolundaki heterozigozite kaybının, mide kanserlerinin histolojik tipine, stage'ine bakılmaksızın, yaygın olduğu, ilaveten p53 geninde allel kaybı olan çoğu tümörün diğer p53 allelinde (aynı lokusta bulunan p53 alleli) nokta mutasyonları taşıdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (3,11-13,19,20, 29,31,33,38,40,42,47).

Kromozomal heterozigozite kaybının insan kanser gelişiminde önemli olduğu belirtilmiş ve allelik kayıp tespit edilen vakalarda tümör görülmeye insidansının, allelik kayıp tespit edilmeyen vakalardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (21,28,35,41, 43, 44-46,48, 51, 52,54,57,58).

Tamura ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada mide kanserlerinde, p53 mutasyonları tümör progresyonu sırasında, diploid hücrelerden meydana gelen anöploid tümörler de tespit edilmiştir. Anöploid tümörlerde

**Tablo 2.** Mide Kanserinde Görülen p53 Mutasyonlarından Bazıları

Ekzon	Kodon	Nükleotid değişikliği	Amino Asit Değişikliği	Allelik Değişiklik
4	72	CGC/CCC	Arg-Pro	Heterozigot
5	175	CGC/CAC	Arg-Hist	Heterozigot
6	196	CCA/TGA	Arg-Stop	Heterozigot.
6	220	TAT/TCT	Try-Ser	Homozigot
7	248	CGG/CAG	Arg-Gln	Homozigot
8	273	CGT/TGT	Arg-Cys	Heterozigot

p53 geninin kalan allelinde, tümörlerin en az % 64'ünde (14 tümörün 9'unda) ekzon 4-8'de mutasyon olduğu gösterilmiş, ancak incelenen 10 diploid tümörün hiç birinde p53 mutasyonu görülmemiştir (11).

İmazeki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mide kanserlerinde sekans analizi ile 15 anöploid (LOH tespit edilen) tümörün 10'unda (%66.6) p53 mutasyonu tespit ederken, 10 diploid tümörün hiçbirinde mutasyon bulunamamıştır (29). Yine Sano ve arkadaşları çalışmalarında PCR/RFLP tekniği ile 19 mide kanseri vakasının 12'sinde (%68) p53 geninde allelik kayıp tespit etmiştir (20). Diğer bir çalışmada PCR/RFLP yöntemiyle mide kanserinde 19 vakanın 13'ünde tümör histolojik tipine ve stage'ine bakılmaksızın, p53 geninde heterozigozite kaybı (LOH) gösterilmiştir (31).

Bazı çalışmalarda mide lenfomasında karsinogenez sürecinin, mide adenokanserine göre farklılık arz ettiği ve p53 mutasyonlarının, mide adenokanserinde daha sık bulunduğu belirtilmiştir (2,3,11,19,20,27,29,33,38,47).

#### KAYNAKLAR

- Başaran N. Tıbbi Genetik. Eskişehir, Bilim teknik yayınevi 1996; 357-68.
- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, and Harris CC.. Mutations in the p53 Tumor Suppressör Gen: Clues to Cancer Etiyoloji and Moleculer Pathogenesis. *Cancer Research* 1994; 54:4855-78.
- Yukishige Yamada, Teruhiko Yoshida, Kenshi Hayashi, p53 Gene Mutations in Gastric Cancer Metastases And in Gastric Cancer Cell Lines Derived from Metastases. *Cancer Research* 1991; 51:5800-5.
- İlçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları. Ankara, Güneş Kitabevi 1996; 1385-437.
- Sayek İ. Temel Cerrahi. Ankara, Güneş Kitabevi 1991; 829-40.
- Sherman CD. Klinik Onkoloji. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları, 1990; 3-9.
- Truszkowski JA, Summers RW. Colorectal Neoplasms. *Postgraduate Medicine* 1996; 98(5): 20-25.
- Aka D, Güllü İ, Batalı E. Kolorektal Kanserler THOD 1992; 3(2): 176-81.
- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW, Harper's Biochemistry. California, Lange Medical Publications 1993; 710-29.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL :Basic Pathology, Temel Patoloji: Patroglu TE, çev. ED. Çevikbaş U : Neoplazi. Nobel ve Yücel Yayınevi 1995; 171-215.
- Gen Tamura, Toshimasa Kihana, Kazuhiro Nomura, Masaaki Terada. Detection of Frequent p53 Gene Mutations in Primary Gastric Cancer by Cell Sorting and Polymerase Chain Reaction Single- Strand Conformation Polymorphism Analysis. *Cancer Research* 1991; 51:3056-8.
- Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Letters To Nature* 1991; 350: 427-8.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genetics In Medicine. W.B. Saunders Company, Fifth ed 1991.
- Özdemir Ö. Kanser Gelişiminde DNA Metilasyonunun Moleküler Etkisi. *Sendrom (Mayıs)* 1999; 42-6.
- Gurwitz D. p53 gene polymorphism and cancer risk: the debate continues. *Clinic Genetics* 1999; 55: 305-8.
- Yaşa MH. Mide Kanserlerinde Epidemiyoloji. *Sendrom(Mart)* 1999; 92-4.
- Andreoli E, Charles CJ, Carpenter, Fred Plum. *Cecil essentials of medicine* 1990; 429-431.
- Setsuo Hirohashi and Takashi Sugimura. Genetic Alterations in Human Gastric Cancer. National Cancer Center Research Institute 1991; 49-52.
- Jeong – Hee Cho, Masayuki Noguchi, Atsushi Ochiai, Loss of Heterozygosity of Multiple Tumor Suppressör Genes in Human Gastric Cancers by Polymerase Chain Reaction. *Laboratory Investigation* 1996; 74: 835-41.
- Toshiaki Sano, Tetsuhiro Tsujino, Kazuhiro Yoshida, Hirofumi Nakayama, Ken Haruma. Frequent Loss of Heterozygosity on Chromosomes 1q, 5q, and 17p in Human Gastric Carcinomas. *Cancer Research* 1991; 51: 2926-31.
- Mueller RF. Young ID. *Emery's Elements of Medical Genetics* 1998; 196-207.
- Criss WE. Kanserle İlişkili Genler- Onkogenler. *Doktor (2/3 Mayıs)* 1994; 228-33.
- Yutaka Yasunaga, Hirofumi Nakanishi, Norifumi Naka, Tsuneharu Miki, Alterations of the p53 Gene in Occupational Bladder Cancer in Workers Exposed to Aromatic Amines, *Laboratory Investigation*. December 1997; 77(6): 677-83.
- Saraçoğlu OF. Özet Temel ve Klinik Bilimler cilt I . Güneş kitapevi yayınları Ankara 1996; 382- 5.
- Dr. Y.Gökçe – Kutsal, Dr. M. Çakmakçı, Dr. S. Ünal, Protoonkogen-Onkogen transmutasyonu ve tümör baskılayıcı genlerle etkileşim. *Geriatrî-1; Hekimler Yayın Birliği*. Ankara 1997.
- Robert A. Weinberg. *Tumor Suppressör Genes*. *Science* 1991; 1138-43.
- Curtis C. Harris, M.D. and Monica Hollstein. Clinical Implications of The p53 Tumor- Suppressör Gene. *The New England Journal of Medicine* 1993; 329 (18): 1318-25.
- Cathy A. Finlay, Philip W. Hinds, and Arnold J. Levine. The p53 Proto- Oncogene Can Act as a Suppressör of Transformation. *Cell* 1989; 57: 1083-1093.
- Fumio İmazeki. Masao Omata, Haruhiki 2.:307-312. Nose, Masao Ohto, p53 Gene Mutations in Gastric and Esophageal Cancers. *Gastroenterology* 1992; 103: 892-896.
- Kensei Yamaguchi, M.D., Kokichi Sugano, M.D., Noriko Fukayama, Yuki Nakashima. Polymerase Chain Reaction- Based Approaches for Detection of Allelic Loss in the p53 Tumor Suppressör Gene in Colon Neoplasms. *The American Journal of Gastroenterology* 1997; 92(2):307-12.
- Enrico Ricevuto, Corrado Ficorella, Carlo Fusco, Katia Cannita, Moleculer Dagnosis of p53 Mutations in Gastric Carcinoma by Touch Preparation, *American Journal of Pathology* 1996; 148(2):405-13.
- Solak M, Şengil AZ, Öztas S. Rekombinant DNA Teknolojisi Temel İlkeleri ve Uygulama Alanları. *Bilim Teknik Yayınevi* 1997; 101-24.
- Janice M. Nigro, Suzanne J. Baker, Antonette C. Preisinger, J. Milburn Jessup. Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumour types. *Nature* 1989; 342:705-7.
- Lane DP. p53, guardian of the genome, *Nature* 1992; 358.:15-6.
- Teruyuki Sakaguchi, M.D. Akihiko Watanabe, M.D. Hidetomo Sawada, M.D. Yukishige Yamada, Prognostic Volue of Cyclin E and p53 Expression in Gastric Carcinoma. *Cancer* 1998; 82 (7): 1238-42.
- Buchman VL, Chumakov PM, Ninkina NN, Samarina OP and Georgiev GP. A variation in the structure of the protein-coding region of the human p53 gene. *Gene Elsevier* 1988; 70: 245-52.

37. Yukishige Yamada, Teruhiko Yoshida, Kenshi Hayashi, Takao Sekiya. p53 Gene Mutations in Gastric Cancer Metastases and in Gastric Cancer Cell Lines Derived From Metastases. *Cancer Research* 1991; 5800-5.
38. John G. Strickler. Jian Zheng, Qiuping Shu, Lawrence J. Burgart, p53 Mutations and Microsatellite In Sporadic Gastric Cancer: When Guardians Fail. *Cancer Research* 1994; 4750-4.
39. Luinetti O. Fiocca R. Villani L. Alberizzi P. Ranzani GN. Genetic pattern, histological structure, and cellular phenotype in early and advanced gastric cancers: evidence for structure-related genetic subsets and for loss of glandular structure during progression of some tumors. *Human Pathology* 1998; 29(7):702-9.
40. Park JG. Yang HK. Kim WH. Chung JK. Kang MS. Establishment and characterization of human gastric carcinoma cell lines. *International Journal of Cancer*. 1997; 70(4): 443-9.
41. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM. P53 Gene Mutations Occur in Combination with 17p Allelic Deletions as Late Events in Colorectal Tumorigenesis. *Cancer Research* 1990; 50:7717-22.
42. Alfred G. Knudson, Jr. Hereditary Cancer, Oncogenes, and Antioncogenes. *Cancer Research* 1985; 45:1437-1443.
43. Xiaoling Zhou, Xin Wei Wang, Lixin Xu, Koichi Hagiwara, COOH-Terminal Domain of p53 Modulates p53-mediated Transcriptional Transactivation, Cell Growth, and Apoptosis. *Cancer Research* 1999; 59:843-8.
44. Takashi Matozaki, Choitsu Sakamoto, Toshiya Suzuki, Kohei Matsuda, p53 Gene Mutations in Human Gastric Cancer: Wild-Type p53 but not Mutant p53 Suppresses Growth of Human Gastric Cancer Cells. *Cancer Research* 1992; 52:4335-41.
45. Yoshihiko Maehara, M.D. 45. Yoshihiko Maehara, M.D. Yoshihiro Kakeji, M.D. Akihiro Watanabe, M.D. Hideo Baba, Clinical Implications of Serum Anti-p53 Antibodies for Patients With Gastric Carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (2): 302-7.
46. Alan G. Casson, Tapas Mukhopadhyay, Karen R. Cleary, Jae Y. Ro, p53 Gene Mutation in Barrett's Epithelium and Esophageal Cancer. *Cancer Research* 1991; 51: 4495- 9.
47. Monica Hollstein, David Sidransky, Bert Vogelstein, Curtis C. Harris, p53 Mutations in Human Cancers. *Science* 1991; 253:49-53.
48. Beatrice Renault, Marianne van den Broek, Riccardo Fodde, Juul Wijnen, Base Transitions Are the Most Frequent Genetic Changes at p53 in Gastric Cancer. *Cancer Research* 1993; 53:2614-7.
49. Michael B. Kastan, Onyinyen Onyekwere, David Sidransky, Bert Vogelstein, Participation of p53 Protein in the Cellular Response to DNA Damage. *Cancer Research* 1991; 51:6304-11.
50. Arnold J. Levine, Jamil Momand, Cathy A. Finlay. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351:453-6.
51. Stephen J. Meltzer, Jing Yin, Ying Huang, Timothy K. McDaniel. Reduction to homozygosity involving p53 in esophageal cancers demonstrated by the polymerase chain reaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991; 88: 4976-80.
52. Masami Fujita, Masaki Inoue, Osamu Tanizawa, Seiichi Iwamoto. Alterations of the p53 Gene in Human Primary Cervical Carcinoma with and without Human Papillomavirus Infection. *Cancer Research* 1992; 52:5323-8.
53. Özçelik N. Tıbbi Biyoloji, Isparta 1999; 162-3.
54. Behn M. Schuermann M. Sensitive detection of gene mutations by a 'mutant enriched' PCR-SSCP technique. *Nucleic Acids Research* 1998; 26(5):1356-8.
55. Jan M. Friedman. Fred J. Dill Michael R. Hayden Barbara C. McGillivray. *NMS, Medical Genetics* 1995:130-4.
56. Türkdöğän MK, Alıcı S, İlhan M, Dilek H. Helicobacter pylori infection in gastric carcinoma in the Van region of Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology* 1999; 36-9.
57. David Gurwitz, p53 gene polymorphism and cancer risk: the debate continues. *Clinic Genetics* 1999; 55: 305-8.
58. Lim BH. Soong R. Grieru F. Robbins PD. House AK. Iacopetta BJ. P53 accumulation are prognostic indicators of poor survival in human gastric carcinoma. *International Journal of Cancer* 1996; 69(3): 200-4.
59. Janus F, Albrechtsen N, Dornreiter I, Wiesmüller L. The dual role model for p53 in maintaining genomic integrity. *CMLS. Cell. Mol. Life Sci* 1999; 55:12-27.
60. Bates S, and Vousden KH. Mechanisms of p53- mediated apoptosis. *CMLS. Cell. Mol. Life Sci* 1999; 55: 28-37.
61. McDonnell TJ, De Oca Luna RM, Song Cho, Lisa L. Amelse, Loss of one but not two mdm 2 null alleles alters the tumour spectrum in p53 null mice. *Journal of Pathology* 1999; 188: 322-8.

---

**Geliş Tarihi:** 07.02.2002

**Yazışma Adresi:** Dr.Ali KARAMAN  
Erzurum Numune Hastanesi  
Genetik Bölümü, ERZURUM