



# EMBRİYOGENEZ VE KARSİNOGENEZ İLİŞKİSİ

**Doç. Dr. Uzay Görmüş**

Istanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Embriyogenez ve kanser oluşumu mekanizmaları arasında birçok moleküler ilişki söz konusudur. Embriyogenezde kontrollü hücre bölünmesi, farklılaşması, göçü ve programlanmış hücre ölümü olayları izlenmektedir. Embriyonik gelişim esnasında önem taşıyan bazı genler ve/veya faktörler ve hücre-hücre etkileşimleri tümör oluşumu esnasında da önem taşımaktadır. Ayrıca bazı embriyonik hücrelerde embriyogenez sürecinde normal olarak gerçekleşen apoptoz olayında yer alan bazı genler gelişmekte olan bu organizmaları tümör oluşumundan da korumaktadırlar.

Kanser kök hücre kavramı öne sürüldükten sonra kanser oluşumunun anlaşılabilmesi için genel kök hücre davranışlarının daha anlaşılır kılınması daha gerekli hale gelmiştir. Kök hücreler birden çok türde hücreye dönüşebilme kapasitesine sahip hücrelerdir, kanser

kök hücreleri ise tümörlerde asıl büyüme ve yayılmayı gerçekleştiren hücreler olarak belirlenmişlerdir. Anormal davranışlı hücrelere müdahale edilebilmesi için öncelikle normal hücresel davranışların moleküler düzeyde iyice anlaşılabilmesi gereklidir. Embriyonik hücrelerin davranışları, bölünme, farklılaşma ve göç mekanizmaları anlaşıldığı takdirde kanser hücrelerinde görülen kontrolsüz bölünmeler, farklılaşma sorunları ve metastaz olguları da daha iyi anlaşılır, dolayısıyla da müdahale edilebilir hale gelecektir. Fakat bu alanda henüz tam olarak yanıtlanamayan sorular mevcuttur: Embriyodaki hücreler nasıl farklılaşmaktadır? Hücrelerin doğru şekilde doğru yerde farklılaşmalarını sağlayan mekanizmalar nelerdir? Hücreler farklılaşma özelliklerini kaybederek nasıl kanserleşirler?

**Anahtar Kelimeler:** Embriyogenez, karsinogenez, kök hücre, sinyal yolları *Nobel Med 2011; 7(3): 5-9*

## THE RELATIONSHIP OF EMBRYOGENESIS AND CARCINOGENESIS

### ABSTRACT

There are many molecular links between the regulation of normal embryogenesis and the induction of cancer. Embryogenesis includes coordinated cell division, cell differentiation, cell migration and genetically programmed cell death. Some of genes and/or factors and cell-cell interactions are critical for embryonic development and also play roles in -or altered in- tumor development. Some of the genes that function during apoptosis process in the embryo also protect the organism from developing tumors. Genes identified as important in the development of human cancers are also active during embryonic development.

The hypothesis assuming a single stem cell as the source of cancer can only be confirmed by better understanding the

embryogenesis mechanisms. Stem cells are the ones having maximum capacity to differentiate into many kinds of cell types, they are also thought to be the cause for development of various kinds of tumors. We have to understand the normal behaviours of cells first to solve the problems of abnormal ones. Since we can understand the behaviours of embryonic cells and their division, differentiation and migration mechanisms, it will be more possible to control the 'uncontrollable' cancer cells. There are lots of questions to be answered: How an embryo acquires the correct shape as its cells divide? What are the factors that guides the cells to get the correct form in the correct place? Are there fixed body plans and organ forms in cell? And most important question for cancer development is how cells forget their organization plans and create tumors?

**Key Words:** Embryogenesis, carcinogenesis, stem cell, signaling pathways *Nobel Med 2011; 7(3): 5-9*

## GİRİŞ

### I - Proliferasyon ve Differensiasyon Dengesi

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar normal embriyogenez süreciyle kanser oluşumu (karsinogenez) esnasında aktive ya da inhibe olan mekanizmaların çoğunlukla aynı olduğunu ortaya koymuştur. Proliferasyon ve differensiasyon dengesinin çok önemli olduğu iki olguda da hücreler arası etkileşimlerle, sinyal ağlarıyla ilgili birçok mekanizmanın benzer şekilde düzenlendiği artık bilinmektedir;<sup>1-4</sup> bu durumda kanser oluşumu ve embriyogenez arasındaki ilginç bağlantıların daha ayrıntılı çalışılması sonucunda kansere yönelik tedavilerde daha başarılı ve etkin olunabilecek, hücre davranışlarını yönlendiren mekanizmalar irdelendikçe hücreyi istenen şekilde yönlendirebilmek de mümkün olabilecektir. Bu doğrultuda yapılan çalışmalar sonucunda yakın zamanda tümör kök hücrelerinin varlığı keşfedilmiş, bu da embriyonik progenitorlerle malign dönüşüme uğramış hücreler arasındaki ilişki konusunda ilginin artmasına sebep olmuştur.<sup>5,6</sup>

### II - Kanser Kök Hücreleri

Normal doku homeostazi hücre kaybıyla hücre yenilenmesi arasında güçlü bir denge gerektirir, bu dengenin sağlanabilmesi için hücrelerin kendilerini yenileyebilme ve farklılaşabilme kapasitesine sahip olmaları gereklidir, bu noktada oluşabilecek herhangi bir bozukluk malign dönüşüme doğru gidebilmektedir.<sup>7</sup> Kanser yalnızca bir tek hastalıktan ibaret değildir, her kanser türü ayrı birer hastalık gibi değerlendirilmelidir, fakat tüm kanserlerde rastlanan benzer davranış paternleri mevcuttur.<sup>8</sup> Kanserle ilgili araştırmalar daha önceleri "stokastik kanser modeli"ni esas almaktaydı, bu modele göre heterojen bir tümör hücre popülasyonunun herhangi bir hücresi yeni tümörlerin gelişimine ve metastazlara sebep olabilmektedir. Fakat son dönemlerde yapılan çalışmalar "hiyerarşik kanser model"inin öne sürülmesine sebep olmuştur ki buna göre tümör hücrelerinin yalnızca küçük bir bölümü kansere sebep olabilmektedir ve kanserleşme kapasitesindeki bu hücrelere "kanseri kök hücresi" denmektedir.<sup>7</sup> Kanser kök hücrelerinin keşfi sonrasında kök hücre davranışlarının araştırılması ve aydınlatılması kanser çalışmaları için önemli konulardan biri haline gelmiştir. Kök hücre davranışlarının daha iyi anlaşılabilmesi için embriyogenez dönemindeki kök hücre davranışlarının çözülebilmeye gereklidir; araştırmalar sonucunda gerçekten kanser hücreleriyle embriyo hücrelerinin morfojenik olarak benzer özellik ve davranışlar sergiledikleri belirlenmiştir. Bu konuda yapılan her çalışma hücre davranışları hakkında daha ayrıntılı fikir vermekte, hücrelere tedavi amaçlı yaklaşımları kolaylaştırmaktadır. Kanser oluşumu ve embriyogenez ilişkisini irdelemeden önce her iki olguyu ayrı ayrı değerlendirmek yerinde olacaktır. Her ne kadar bu iki olay birbirinden farklıysa da ortak özelliklerin çok olduğu gözden kaçmamalıdır. Her iki olayda da hücre kitlede yoğun artış, göç etme, invazyon olguları benzer mekanizmalarla

süregidecek şekilde mevcuttur.<sup>4</sup> Embriyoloji başlı başına bir bilim dalı olup her ayrıntının özetlenmesi mümkün olmadığından, burada sadece kanserle ilişkili özelliklere değinilecektir.

### III - Embriyo Gelişimi ile İlgili Hipotezler

Embriyogenezde henüz tam olarak yanıtlanmamış birçok soru mevcuttur, bunların başında gelen soru tamamen embriyoloji biliminin ana amacını temsil etmektedir: yalnızca bir tek hücre, yani döllenmiş yumurta, nasıl kompleks ve multisellüler bir canlıyı oluşturabilmektedir? Bu soru yaşamın en önemli mucizelerinden birine değinmektedir, yanıtlar tam olarak bulunamamış olsa da hayvan deneyleri ve insanlar üzerindeki gözlemlerle araştırmalar devam etmektedir.<sup>9</sup>

Basit olarak özetlendiğinde embriyogenez sürecinde, döllenmiş olan yumurta, yani zigot, bölünmelere uğrayıp (cleavage) bir hücre topu oluşturmakta (morula), daha sonra oluşturulan topun içinde bir boşluk meydana getirilerek blastokist aşamasına gelmekte; bu aşamadan sonra da gastrula evresine geçilerek üç primer germ tabakası (endoderm, mezoderm, ektoderm) oluşmaktadır.<sup>9,10</sup> Yetişkin insan vücudunda 200'den fazla farklı hücre tipi mevcuttur,<sup>10</sup> embriyoloji biliminin irdelemekte olduğu en önemli konu da daha önce değinildiği gibi yalnızca bir hücrenin çok sayıda özelleşmiş hücre tipine nasıl öncülük ettiği. Özelleşmiş hücrelerin ilk görülmeye başladığı embriyogenez evresi blastokist evresidir.<sup>11</sup> Sonuçta da özelleşmiş birçok farklı dokunun birbiriyle uyum içinde çalışması sonucunda ortaya çıkan organizmanın bütünü elde edilmektedir.<sup>11</sup> Embriyogenez esnasında normal gelişimin sürdürülebilmesi için koordine hücre bölünmesi, farklılaşması, göçü ve programlanmış hücre ölümü (apoptoz) gibi hücre olaylarının uygun bir denge içinde süregitmesi gerekmektedir.<sup>9</sup> Morfogenez esnasında hücrelerin ortak davranışlarını incelediğimizde 6 ortak davranışa rastlamaktayız: bölünme, büyüme, ölüm, şekil değişikliği, matris salınımı ve hareket (göç).<sup>10,11</sup>

Bu durumda olayı daha başından irdelemeye kalkarsak embriyo gelişimini başlatan ilk uyarının ne olduğunu incelememiz gerekir; embriyoya öncülük edecek hücre ne yönde farklılaşacağını nasıl bilebilmektedir? Bu konuda şu ana kadar iki farklı görüş öne sürülmüştür: birinci görüşe göre hücrenin ne yönde farklılaşacağını hücreye ait kalıtsal materyal ve sitoplazmik materyaller belirlerken (mozaik gelişim teorisi) diğer görüşe göre hücrenin farklılaşma sürecini belirleyen bulunduğu çevre ile etkileşimleridir (regülatif gelişim teorisi).<sup>12</sup> Yapılan deneylere göre her iki mekanizma da farklılaşmanın değişik evrelerinde etkin olabilmektedir. İlk teoriye göre hücreler asimetric bölünme sonrasında ana hücreden farklı iki yeni hücre oluşturabilmektedirler, yani sitoplazmik içerik eşit olmayacak şekilde dağılımaktadır. Hücreler birbiri ardına asimetric bölünmeye uğradıklarında da ortaya →

birbiriyle aynı olmayan farklı hücrelerin bir arada olduğu bir mozaik görüntüsü çıkacağından dolayı hücrelerin farklılaşmasını asimetric bölünmeyle açıklayan bu teoriye "mozaik teori" denmektedir.<sup>9,12</sup> Fakat yapılan bazı deneyler gelişimsel süreçte hücrelerin bölünmelerinin de farklılaşma için bu derece elzem olmadığını göstermiştir. 1940'larda Gerhard Fankhauser yaptığı hayvan deneylerinde ilginç sonuçlar bulmuştu. Bu deneylere göre polyploid embriyolarda ilk hücresele bölünmeler baskılandığında hücre sayısı azalmakta fakat büyüklükleri artarak yine aynı organları oluşturmakta, organizmanın tüm dokuları etkilenmesine rağmen organizma da yetişkin canlı da aynı kalmaktaydı; bu olgu özellikle iyi tanımlanan yapılarda açıkça izlenmekteydi; örneğin pronefrik duktustaki epitelyum hücreleri sayısı azalırken duktusun büyüklüğü de çapı da aynı kalmaktaydı.<sup>13</sup> Çok ilginç sonuçlanan bu deney, hücresele bölünme sonrasında oluşan sitoplazmik farklılaşmaların öne çıktığı mozaik teorisinin tek başına farklılaşmadan sorumlu olmayabileceğini göstermiştir. Regülatif teoriye göre ise hücrelerin birbirlerinden hücre zarlarıyla ayrıldığı hücre kümelerinde (embriyo gibi) hücre dışındaki bir gradyent farkı hücrelerin yüzeylerindeki reseptörlerin farklı şekillerde ve miktarlarda uyarılmalarına, dolayısıyla da farklı hücrelerde farklı gen bölgelerinin aktivasyonuna sebep olmaktadır.<sup>9,10</sup> Yani aynı ortamda bulunan hücreler farklı gradyentlerde kimyasal uyarılara maruz kaldıkları için verdikleri yanıtlar da farklı olacak, bir süre sonra da farklı davranışlar sergileyen hücrelere dönüşeceklerdir.

### Regülatif Değişim Hipotezini Destekleyen Kansere Çalışmaları:

Hücrelerin genetik materyalleri ve sitoplazmik içeriklerinden bağımsız olarak hücresele çevreye (mikroortama) göre davrandıklarını kanıtlayan ve farklılaşma faktörlerinin bol miktarda bulunduğu embriyonik ortamın kansere davranışları üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalarda malign hücrelerin normal mikroortamlarda normal fenotipli hücreler gibi davrandıkları belirlenmiştir, bu da hücrenin genomunda mutasyonlar bile olsa dış ortamla etkileşimlerin fonksiyonları düzenleyebildiğini göstermektedir.<sup>11</sup> Ayrıca bazı melanom türleri dışında annede bulunan kanserin fetüse aktarılması durumuna çok az rastlanmasının sebebinin de, kesin sebepleri tam olarak bilinmese de, fetüsteki mikroortamın malign kapasite taşıyan hücrelerin aktivitesini engellemesi olabileceği düşünülmektedir.<sup>14</sup> Fakat her ne kadar birçok çalışmada embriyodan elde edilen sinyallerin tümör hücreleri üzerindeki etkileri bu şekilde incelenmişse de tümör hücrelerinin embriyonik ortam üzerine etkileri yeterince çalışılmamıştır.<sup>5</sup> Bu amaçla yapılan ender çalışmalardan birinde metastatik melanoma hücreleri blastula dönemindeki embriyolara transfer edilmiş ve vücut aksının çift elde edilmesine sebep olduğu belirlenmiştir, bu da malign melanom hücrelerinin de komşu hücrelerin fenotipini yeniden programlayabilme özelliğinde olabileceğini göstermektedir.<sup>5</sup>

### Embriyoda Kemotaksis ve Hücrelerarası Etkileşim:

Bu durumda olayı en başından ele alırsak, yumurta hücresi için mozaik veya regülatif teorilerden hangisi geçerlidir? Yumurta hücresi, spermle döllenikten sonra zigot hücre haline gelmekte ve etrafında kendisine benzeyen herhangi bir hücre bulundurmamaktadır, fakat başlangıçta uyarılmamış bir hücre olarak tek başına duran yumurta hücresi tam da döllenme esnasında spermin giriş bölgesinden başlamak üzere kendi içinde polarite farkları göstermeye başlamaktadır, yani artık sitoplazmanın her yeri aynı içeriğe sahip olmamaktadır.<sup>10</sup> Spermin giriş bölgesi oluşacak canlının ventral ön çizgisini belirlerken zıt hücre kutbu gelişim sonunda ortaya çıkacak omurga aksının bulunduğu bölgeyi meydana getirmektedir.<sup>10</sup> Spermle yumurta hücresi birleştiği zaman yeni bir organizma oluşturmak üzere çekirdekdeki genetik materyalleri dışında sitoplazmalarında da gelişimin süregitmesini sağlayacak onlarca molekölü bulundurlar.<sup>9</sup> Memeli embriyolarında bu birleşme sonrasında ilk üç bölünme sonunda birbirine eşdeğer 8 hücre oluşur, bu aşamadan sonra gerçekleşen ilk asimetric bölünme sonrasında ise 8 büyük hücre dışında, 8 küçük hücre içeride olmak üzere 16 adet hücre meydana getirilir.<sup>9,10</sup> Bu ilk asimetric bölünme sonrasında artık hücrelerin farklılaşma süreci başlamış olmaktadır. Bu aşamaya kadar daha çok mozaik teoriyi destekleyecek şekilde süregiden gelişim süreci, regülatif teoriyi de kapsayacak şekilde süregitmektedir yani embriyonik gelişim sürecinde hücrelerin salgıladıkları maddeler de, ekstrasellüler matriks de çok büyük önem taşımaktadır.<sup>9</sup>

Embriyonik gelişim, hücre gruplarının fenotipik farklılaşmalarını ve morfojenik hareketlerini de gerektirmektedir, hücrelerin bu farklılaşma sürecinde göç hareketlerini nasıl yaptıkları, oluşturacakları organların bulunması gereken yerlere nasıl taşındıkları da derinlemesine araştırılan konular arasındadır.<sup>12</sup> Bilindiği gibi kemotaksis, hücrelerin (özellikle de bakterilerin) belli bir kimyasal maddenin az olduğu bölgeden yoğun olduğu bölgeye doğru hareketini ifade etmektedir, embriyonik hücrelerin göçlerini kemotaksisle yapıp yapmadıkları henüz yeterince açık değilse de hücre yüzeylerindeki adezyon moleküllerindeki gradyent farklarının hücresele göçe katkıda bulunduğu, hücre adezyonunun hücrelerin sadece şekillenmesine değil, bu bağlanma sonrasında hücre içinde meydana gelecek molekölü değişikliklere, dolayısıyla hücre bölünmesinin ve gen aktivitesinin düzenlenmesine etki ettiği bilinmektedir.<sup>9,11</sup> Embriyonik gelişim esnasında gerçekleşen en ilginç olaylardan biri göç edebilen mezenkimal hücrelerin oluşumudur, fakat epitelial-mezenkimal dönüşümün nasıl gerçekleştiği henüz tam olarak aydınlatılmamıştır.<sup>10</sup> Hücre yüzeyinde bulunan bu adezyon molekülleri organogenezde çok önemli bir yere sahiptir; farklı doku örneklerinden elde edilmiş hücreler bir araya getirilip süspansiyon şeklinde iyice karıştırıldıklarında bir süre sonra aynı organa →

ait hücrelerin kendi aralarında kümeleşme eğilimi gösterdikleri belirlenmiştir; farklı yüzey adezyon molekülleri hücrelerin bir arada bulunma kapasitelerini değiştirmiştir.<sup>11</sup> Bu deney embriyo döneminde gastrulasyon evresinde görülen tabakalanmaları (ektoderm, mezoderm, endoderm) andırmaktadır, bu deneyin sonuçlarına göre embriyonik tabakalanma genetik programlanmadan çok fiziksel bir ayırım sonucunda gerçekleşiyor gibi görünmektedir.<sup>11</sup>

Bir hücrenin fonksiyonlarına düzgün devam edebilmesi, uygun farklılaşma durumunda kalabilmesi ve ölmemesi için dışardan sürekli olarak sinyal alması gerekmektedir; eğer düzenleyici sinyallerden biri kesilirse ya da yanlış bir sinyal verilirse hücre ya ölecek, ya büyümeye başlayacak ya da yanlış fonksiyonlar sergilemeye başlayacaktır.<sup>11</sup> Ekstrasellüler matriks elemanlarının ve hücrel temaların kromatinler üzerinde histon asetilasyon/deasetilasyon paternlerini değiştirerek farklılaşmaya özel genlerin transkripsiyonunu düzenlediği bilinmektedir.<sup>10,11</sup> Hücrelerin yüzeyindeki ekstrasellüler matriks reseptörlerinin iki önemli özelliği hücre genomunun ekstrasellüler ortamla ilişkisini sağlamaktadır: birincisi intrasellüler sinyal elemanlarının hücre içi kontrolleri sağlarken aynı zamanda membrandaki reseptörlerin ligandlarına afinitesini düzenleyebilmeleri; ikincisi de ekstrasellüler matriks reseptörlerinin fonksiyonel olarak büyüme faktörü reseptörleriyle olan bağlantısıdır, ki bu şekilde hücre içi-hücre dışı etkileşimlerinin hücre bölünmesi üzerine düzenleyici etkisi sağlanmış olur.<sup>10</sup> Hücreler ekstrasellüler sinyaller alamadıklarında ne şekilde farklılaşmaya uğrayacaklarını bilememektedirler.

#### **IV-Kanserli Dokular ve Embriyo Gelişimindeki Benzerlikler**

**Hüresel Göçler ve Sinyal İleti Yolları Konusundaki Benzerlikler:** Morfojenik olarak aktif olan dokular (embriyo, rejenerasyon veya neoplazi) genellikle sıvı ortam davranışları sergilerler; örneğin morfojenik olarak aktif olan dokular göreceli olarak zayıf protein-protein etkileşimleriyle birbirlerine bağlıdır, dolayısıyla birbirleri üzerinde kayarak hareket edebilmekte, embriyoda hücre göçleri, neoplazi dokularında ise metastatik hücreler izlenebilmektedir; her iki durumda da hüresel göç mekanizmalarının birbirine benzediği düşünülmektedir.<sup>10</sup> Bu morfojenik aktivite azalıp hücre farklılaştıkça hücreler arası etkileşimler daha güçlü bir hale gelmektedir. Embriyogenezde de karsinogenezde de etkin olduğu belirlenmiş birçok sinyal yolu vardır; Wnt/beta-katenin, hedgehog, jagged/notch gibi sinyal yolları postnatal doku tamirinde görev alırlar ve bu sistemlerdeki herhangi bir bozukluğun karsinogenezi başlattığı bilinmektedir; bu sebeple akciğer, bağırsaklar ve kan gibi hızlı yenilenme kapasitesine sahip dokularda diğer organlara oranla daha yüksek oranda malignensi görüldüğü düşünülmektedir.<sup>7,15</sup> Kanser ve rejeneratif kapasitenin ters orantılı seyrettiğine dair bir başka kanıt

da kanser riskinin yaşla birlikte artıyor olmasıdır.<sup>7</sup> En yoğun çalışılan sinyal yollarından biri Wnt sinyal yoludur; Wnt sinyal yolunda görev alan proteinlere ait genlerinde meydana gelen değişikliklerin farelerin fenotipinde ciddi değişikliklere sebep olabildiği bilinmektedir.<sup>16</sup> Wnt proteinlerinin bilinen fonksiyonları arasında embriyonik indüklenme, hücre kutuplaşmalarının oluşumu ve hücrenin farklılaşma yönünün belirlenmesi gibi görevler olduğu bilinmektedir.<sup>16</sup> Aynı sinyal yolunun kanser oluşumu esnasında hücre proliferasyonunu ve gelişim aşamalarını düzenleyen genleri hedeflediği, apoptozu inhibe ettiği, büyüme faktörlerinin ve bunlara ait reseptörlerin ekspresyonunu artırarak, adhezyon ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin ekspresyonlarını etkileyerek tümörlerin metastaz kapasitesini artırdığı da bilinmektedir.<sup>1</sup> Embriyonik dönemdeki epitelyal-mezenkimal dönüşümlerde rol aldığı bilinen Wnt sinyal yolunun birçok mezenkimal kökenli tümörde de önemli roller aldığına dair kanıtlar mevcuttur.<sup>1,16</sup>

İnsan kanserlerinde en sık rastlanan genetik bozukluk p53 tümör baskılayıcısının inaktive edilmesidir; p53'ün ve yapısal homologları olan p63 ve p73'ün biyolojik fonksiyonları yönlendirdikleri, epitelyal kök hücre rejenerasyonunda, nörogenezde ve endodermal hücre fonksiyonlarının sürdürülmesinde görev aldıkları bilinmektedir.<sup>2,17</sup> Embriyogenezdeki farklılaşma olayının düzenlenmesinde görev aldığı, kanserleşme esnasında sorumlu tutulan hücre döngüsüyle, apoptozla, hücre adezyonu ve göçüyle, mikrotübül düzenlemesiyle ve kromozomal stabiliteyle ilgili olduğu bilinen bir başka gen de APC (adenomatosis polyposis coli) genidir.<sup>18</sup> Çeşitli genlerin ekspresyonlarını düzenleyen retinoik asit de omurgalılarda ekstremitte iskeletlerinin gelişiminde ve vücudun yüzey bölgelerinin sağlıklı gelişiminde önemli bir maddedir; neoplastik hücreleri farklılaşmaya yönlendirerek tümörigenezden koruyucu ajanlar olarak görev aldıkları belirlenmiştir.<sup>19</sup>

**Anjiyogenez Konusundaki Benzerlikler:** Yalnızca kanser oluşum mekanizmaları değil, kanserin ilerleyişinde de embriyogenezde görülen bazı değişiklikler izlenebilmektedir. Embriyogenez esnasında dokular oluşurken yeterli dolaşımın sağlanabilmesi için görülen damar oluşumu (anjiyogenez) olayına malign tümörlerde de rastlanmaktadır. Kanser başlangıcı birden fazla basamaktan oluşmaktadır, normal bir hücre kanserleşirken onkogen aktivasyonu, telomeraz kaybı, aneuploidi artışı gibi birkaç basamaklı olayın ardışık gerçekleşmesi gerekmektedir; fakat bunların dışında tümörün ilerlemesini sağlayan anjiyogenez de tümör gelişimi açısından çok önemlidir; anjiyogenezin olmadığı durumlarda tümör beslenemediği ve yayılamadığı için yeterince gelişmemektedir.<sup>8</sup> Tümörlerde proanjiyojenik gen ekspresyonunun hipoksiyle indüklendiği bilinmektedir. Tümör anjiyogenezisi fizyolojik anjiyogenezden farklı gelişmektedir, vasküler yapılanma daha düzensiz, endotel-hücre-→

perisit etkileşimleri düzensizdir, kan akımı anormaldır, geçirgenlik artmıştır ve daha geç olgunlaşmaktadır. Bunun sebebinin orantısız anjiyogenik sitokin ve sitokin inhibitörlerinin ekspresyonu olabileceği düşünülmektedir. Tümörün hipoksik olması p53 aracılığıyla anjiyogenik yanıtı karmaşıklaştırmaktadır, p53 anahtar anjiyogenik sitokinleri ve inhibitörlerini düzenleyebilmektedir.<sup>8</sup>

**İmmunsisteme Karşı Korunma Konusundaki Benzerlikler:** Ayrıca tıpkı malign hücreler gibi embriyonik kök hücrelerin immün rejeksiyona karşı diğer hücrelerden daha dayanıklı olduğu belirlenmiştir, oysa antijenite özeliğine en erken blastokist evresinde rastlanmaktadır.<sup>20</sup> Fetal hücreler anne hücrelerinden farklı genetik materyal kapsamalarına, dolayısıyla da farklı antijenik özelliklere sahip olmalarına rağmen normal koşullarda anne immün sistemi tarafından vücuttan atılmaya çalışılmazlar; fetüsün anne immün sisteminden nasıl korunduğunun aydınlatılmasına yönelik çalışmalar sonucunda amniyotik epitelyal hücrelerde FasL ekspresyonuna rastlanmıştır; FasL, hücre yüzeyinde bulunan T hücrelerinin yüzeyindeki Fas reseptörlerinin ligandlarıdır. Yetişkin insanlarda da göz, testis, uterus gibi immün-aynıcalıklı bölgelerde FasL eksprese edildiği bilinmektedir, bu sayede FasL aracılığıyla T-hücreleri bağlanarak apoptoza uğratılmakta ve hücreler immün sistemin etkilerinden korunmaktadır.<sup>21</sup> Maternal-fetal geçiş bölgelerinde fetüsün anne immün sisteminden koruyacak şekilde FasL

ekspresyonu olduğu görülmektedir.<sup>22</sup> Bazı tümörlerin de immün sistem rejeksiyonundan korunmak için aynı mekanizmayı kullandıkları belirlenmiştir.<sup>23,24</sup>

## V-Embriyogenez ve Karsinogenezle İlgili Çalışmalarda Son Durum

Embriyogenez ve karsinogenezdeki moleküler mekanizmaların karşılaştırmalı çalışılmasıyla kanserin, tedavide kullanılacak birçok zayıf noktası saptanmıştır. Her iki olayda da hücrenin çoğalma, farklılaşma dengelerinin önemi büyüktür; bu dengenin bozulmamasının sağlanabilmesi için öncelikle konu hakkında süregitmekte olan çalışmaların bir arada yorumlanması gerekmektedir. Her iki alanda da araştırmalar esnasında çeşitli zorluklarla karşılaşılma beraber, embriyogenez alanında daha fazla etik sorunla karşılaşmaktadır; bu sebeple şu ana kadar embriyogenezle ilgili çalışmalar çoğunlukla küçük bir yuvarlak solucan türü olan *Caenorhabditis elegans*, meyve sineği *Drosophila melanogaster* veya tavuk embriyoları üzerinde yapılmıştır, çünkü bu canlıların embriyoları fonksiyonel incelemeleri kolaylaştıracak şekilde şeffaf yapıdadır, böylece gelişim esnasındaki değişimler ve hücre göçleri daha rahat izlenebilmektedir. Memeli gelişimi esnasında genlerin ve onları düzenleyen faktörlerin değerlendirmesini ise eşzamanlı olarak yapmak da in vivo olarak erişmek de oldukça zordur; bu yüzden de konu hakkındaki çoğu çalışma fare embriyonik kök hücrelerinin in vitro ortamda incelenmesiyle yapılmaktadır.



İ	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Doç. Dr. Uzay Görüş İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Avrupa F. Nightingale Arş. ve Eğ. Hst. Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul <a href="mailto:druzay@gmail.com">druzay@gmail.com</a>
✓	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 08 / 01 / 2009 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 10 / 04 / 2009

## KAYNAKLAR

- Behrens J, Lustig B. The Wnt Connection to Tumorigenesis. *Int. J. Dev. Biol* 2004; 48: 477-487.
- Moll UM, Slade N. p63 and p73: Roles in Development and Tumor Formation. *Mol Cancer Res* 2004; 2: 371-386.
- Chen CM, Behringer RR. *Ovca1* regulates cell proliferation, embryonic development and Tumorigenesis. *Genes Dev* 2004; 18: 320-332.
- Stoker AW, Hatier C, Bissell MJ. The embryonic environment strongly attenuates v-src oncogenesis in mesenchymal and epithelial tissues, but not in endothelia. *J Cell Biol* 1990; 111: 217-228.
- John T Lee, Meenhard Herlyn. Embryogenesis meets tumorigenesis. *Nature Medicine* 2006; 12: 925-932.
- Tarnowski M, Sieron AL. Adult stem cells and their ability to differentiate. *Med Sci Monit* 2006; 12: 154-163.
- Perryman SV, Sylvester KG. Repair and regeneration: opportunities for carcinogenesis from tissue stem cells. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 292-308.
- Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 401-410.
- J. Michael Barry. *How Molecules Give Birth to Animals*, Molecular Embryology. Taylor & Francis, 2002.
- Edelman G. *An Introduction to Molecular Embryology*, Topobiology. Basicbooks, 1988.
- Müller GB, Newman SA. *Origination of Organismal Form. Beyond the Gene in Developmental and Evolutionary Biology*; Massachusetts Institute of Technology, 2003.
- Fraser SE, Harland RM. The molecular metamorphosis of experimental embryology. *Cell* 2000; 100: 41-55.
- Kirschner M, Gerhart J, Mitchison T. Molecular "vitalism". *Cell* 2000; 100: 79-88.
- Altman JF, Lowe L, Redman B, et al. Placental metastasis of maternal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 1150-1154.
- Hansson EM, Lendahl U, Chapman G. Notch signaling in development and disease. *Semin Cancer Biol* 2004; 14: 320-328.
- Ken M. Cadigan, Roel Nusse. Wnt Signalling: A common theme in animal development. *Genes Dev* 1997; 11: 3286-3305.
- Morgunkova AA. The p53 gene family: Control of cell proliferation and developmental programs. *Biochemistry [Mosc]* 2005; 70: 955-971.
- Gaspar C, Fodde R. APC dosage effects in tumorigenesis and stem cell differentiation. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 377-386.
- De Luca LM. Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *FASEB J* 1991; 5: 2924-2933.
- Drukker M, Katchman H, Katz G, et al. Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells. *Stem Cells* 2006; 24: 221-229.
- Li H, Niederkorn JY, Neelam S, et al. Immunosuppressive factors secreted by human amniotic epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 900-907.
- Bogovic Crncic T, Laskarin G, Juretic K, et al. Perforin and Fas/FasL cytolytic pathways at the maternal-fetal interface. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54: 241-248.
- Liu K, Caldwell SA and Abrams SI. Immune selection and emergence of aggressive tumor variants as negative consequences of Fas-mediated cytotoxicity and altered IFN- $\gamma$ -regulated gene expression. *Cancer Res* 2005; 65: 4376-4388.
- Bohana-Kashtan O, Civan CI. Commentary on Kim et al. Profiling Tumor Counterattack: Do Fas Ligand-Containing Microvesicles Reduce Anticancer Immunity? *Clin Cancer Res* 2005; 11: 968-970.