

ELİF DARBÜKA

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA TCEAL7
GENİNİN ARAŞTIRILMASI**

ELİF DARBUKA

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ NUR TURGUT ULUTİN**

**GENETİK ANABİLİM DALI
GENETİK PROGRAMI**

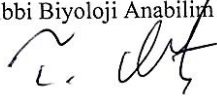
İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı, Genetik Programında Yüksek Lisans öğrencisi Elif DARBUKA tarafından Prof. Dr. Turgut ULUTİN'in danışmanlığında hazırlanan **“Kolonorektal Kanseri Hastalarda TCEAL7 Geninin Araştırılması”** başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 18.12.2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Turgut ULUTİN

İ.Ü. -Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı



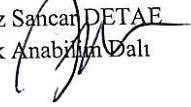
Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU

İ.Ü.- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı



Doç. Dr. Sema SIRMA EKMEKÇİ

İ.Ü. Aziz Sancar DETAE
Genetik Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Elif DARBUKA



İTHAF

Tez çalışmamı;
Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

Tez süresince ilgisini ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr.Turgut ULUTİN'e,

Tez çalışmam ve yüksek lisans eğitimim boyunca değerli bilgilerini, katkılarını ve sabrını esirgemeyen, her konuda tecrübesine sonuna kadar güvendiğim değerli hocam Prof. Dr. Nur BUYRU'ya,

Tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli dokuların temin edilmesini sağlayan ve bu süreçte bana destek olan Uzm. Dr. Süleyman DEMİRYAS'a ve patolojik incelemelerde uzmanlığından faydalandığım Uzm. Dr. Nuray KEPİL'e

Moleküler Genetik Laboratuvarı'na ilk adımımı attığımdan beri her konuda yardımcı olan, yol gösteren ve sabırla destek veren Doç Dr. Onur BAYKARA'ya, Dr. Seda Ekizoğlu ERATAK'a, Dr. Filiz ÖZDEMİR'e, MSc. Asuman ÇELEBİ'ye ve Dr. Didem SEVEN'e, Doç Dr. Hikmet KÖSEOĞLU'na,

Laboratuvar ve yüksek lisans eğitim arkadaşlığından öte benim için dost olan, MSc. Aslı KARACAN'a, BSc. Pelin BULUT'a, BSc. Ceren ORHAN'a, MSc. Betül SEYHAN'a ve BSc. Ayşegül SOYSAL'a,

Hayatıma girdiklerinden beri dünyaya bakışımı değiştiren, saf sevginin ne demek olduğunu öğreten yeğenlerim Zeynep Nur BAY, Azra Lina BAY, Muhammed Yusuf PARLAK ve Ahsen Mina PARLAK'a,

Hayatım boyunca daima sevgiyle yanımda olan, attığım her adımda en büyük destekçilerim annem Semra DARBUKA'ya, babam Ahmet DARBUKA'ya, ablalarım Neslihan PARLAK ve Aslı BAY'a, hayatı benim için daha güzel yapan tüm aileme ve arkadaşlarıma

Sonsuz teşekkür ederim...

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28691

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektal Kanserler	3
2.1.1. Semptomlar	4
2.1.2. Sıklığı ve Ölüm Oranları.....	5
2.1.3. Evreleme	7
2.1.4. Histolojik Tip ve Derece	8
2.1.5. Kolorektal Kanser Çeşitleri.....	8
2.1.5.1. Ailesel Kolorektal Kanser	8
1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)	10
2. Kalıtsal Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)	11
3. MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP)	13
4. Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)	13
5. Juvenil Polipozis Sendromu (JPS)	14
6. Serrated (Tırtıklı) Polipozis Sendrom (SPS).....	14
7. PTEN Hamartoma Tümör Sendromları	15
2.1.5.2. Sporadik Kolorektal Kanserler.....	15
1. Çevresel Etmenler	15
2. Epigenetik Etmenler.....	17
a. Anormal DNA Metillenmesi	17

b. Histon Değişimleri	18
c. Kodlama Yapmayan RNA'lar	19
3. Genetik Etmenler	20
2.2. Yazılım Etmenleri ve Kanser	28
2.2.1. TCEAL Gen Ailesi.....	31
2.2.1.1. TCEAL7 Geni ve Proteini.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Gereç	35
3.1.1. Hasta Grubu	35
3.1.2. Kullanılan Cihazlar	35
3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler	36
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	36
3.2.1. Dokudan RNA Eldesi.....	36
3.2.2. RNA'nın Spektrofotometrik Analizi.....	38
3.2.3. Toplam RNA'dan cDNA eldesi.....	38
3.2.4. TCEAL7 Geninin İfade Analizi.....	39
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Kolorektal Kanserli Dokularda TCEAL7 Gen İfade Analizi	42
4.2. Hastalara Ait Klinik Parametre Verileri	47
4.2.1. TCEAL7 Geninin İfade Değerlerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi.....	49
4.2.1.1. Cinsiyet	49
4.2.1.2. Yaş.....	50
4.2.1.3. Tümör Yeri.....	52
4.2.1.4. Evre	53
4.2.1.5. Histolojik Derece	54
4.2.1.6. Histolojik Tip	56
4.2.1.7. Lenfatik İnvazyon	57
4.2.1.8. Kan Damarı İnvazyonu	58
4.2.1.9. Perinöral İnvazyon	60
5. TARTIŞMA	62
KAYNAKLAR	65
ETİK KURUL KARARI	74

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	75
ÖZGEÇMİŞ	76



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Kolorektal Kanserde TNM evreleme ve Sağ kalım oranları – (13,23).....	7
Tablo 2-2: Bazı Ailesel Kolorektal Kanser Sendromlarının Özellikleri (29).....	9
Tablo 2-3: Amsterdam Kriterleri (35)	12
Tablo 2-4: Kolorektal Kanser Gelişiminde Rol Alan Bazı Genlerin Kolorektal Kanser Tümörlerinde Görülme Sıklığı (65).....	21
Tablo 2-5: Kolorektal Kanser Oluşumunda Rol Alan DNA Tamir Genleri ve Sınıflandırılması (74).....	25
Tablo 2-6: TCEAL Gen Ailesindeki Genlerin Diğer Adlandırmaları ve Bulundukları Bölgeler (116).....	31
Tablo 3-1: Dokudan RNA Eldesi Aşamaları	37
Tablo 3-2: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları	38
Tablo 3-3: Gerçek Zamanlı PZT yönteminin içeriği	40
Tablo 3-4: Gerçek Zamanlı PZT deneyi Tepkime Koşulları.....	40
Tablo 4-1: Kolorektal kanserli hastaların tümör ve normal doku örneklerinde <i>TCEAL7</i> ve <i>B2M</i> genlerinin Ct ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değerleri.....	42
Tablo 4-2: Kolorektal kanserli hastaların tümörlü ve normal doku örneklerinde <i>TCEAL7</i> ve <i>B2M</i> genlerinin ortalama ifade düzeyi	45
Tablo 4-3: Kolorektal Kanserli Hastalara Ait Klinik Veriler	47
Tablo 4-4: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin cinsiyet ile karşılaştırılması.....	50
Tablo 4-5: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin yaş ile karşılaştırılması.....	51
Tablo 4-6: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin tümör yeri verisi ile karşılaştırılması....	52
Tablo 4-7: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin kanser evresi ile karşılaştırılması	54
Tablo 4-8: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin histolojik derece verisi ile karşılaştırılması	55
Tablo 4-9: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin tümörün histolojik tipi ile karşılaştırılması.....	57
Tablo 4-10: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin lenfatik invazyon verisi ile karşılaştırılması.....	58
Tablo 4-11: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin kan damarı invazyonu ile karşılaştırılması.....	59

Tablo 4-12: <i>TCEAL7</i> geninin ifade değişiminin perinöral invazyon ile karşılaştırılması	
.....	61



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Normal Epitelin Mutasyon Birikimleri Sonucu Kansere Dönüşümü (13)	4
Şekil 2-2: Amerika Birleşik Devletlerinde yaşa ve cinsiyete göre Kolorektal Kansere insidans ve ölüm grafikleri (21).....	6
Şekil 2-3: Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılının Yeni Kolorektal Kansere Olgularının ve Ölümlerinin Yaşa Göre Tahmini Sayıları (21)	6
Şekil 2-4: Erken Dönemdeki FAP Adenomlarının (Solda) ve Yerleşik, Çoklu FAP Adenomlarının (Sağda) Endoskopik Görünümü (32).....	10
Şekil 2-5: Histon Oktomer yapı (62)	19
Şekil 2-6: Kolorektal Kansere oluşumunun başlangıç modeli (5).....	21
Şekil 2-7: Wnt Sinyal Yolağının Wnt Ligandı yokluğunda ve varlığındaki işleyişi (89)	27
Şekil 2-8: Bilinen veya Aday Onkogenik Yazılım Etmeni ve Yazılımı Düzenleyen 294 Genin Listesi (97)	30
Şekil 2-9: <i>TCEAL7</i> Geninin X Kromozomu Üzerindeki Yeri (118)	32
Şekil 2-10: <i>TCEAL7</i> Geninin Transkriptleri (119)	32
Şekil 2-11: <i>TCEAL7</i> 'nin <i>TCEAL7-201</i> Transkriptinin Ekzon ve İntron Bölgeleri (121)	32
Şekil 2-12: <i>TCEAL7</i> Proteininin muhtemel 3 Boyutlu Yapıları (126)	33
Şekil 2-13: <i>TCEAL7</i> Geninin Protein Etkileşimleri (128)	34
Şekil 3-1: Çift İplikli DNA'ya bağlanan SYBR Green I Boyası (131)	39
Şekil 4-1: Hedef Gen <i>TCEAL7</i> 'ye ait Gerçek Zamanlı PZT Görüntüsü	46
Şekil 4-2: Referans Gen <i>B2M</i> 'ye ait Gerçek Zamanlı PZT Görüntüsü	46
Şekil 4-3: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.....	49
Şekil 4-4: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı	51
Şekil 4-5: Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör yeri dağılımı	52
Şekil 4-6: Çalışmaya dahil edilen hastaların kansere evrelerine göre dağılımı.....	53
Şekil 4-7: Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik derecesine göre dağılımı	55
Şekil 4-8: Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik tip dağılımı	56
Şekil 4-9: Çalışmaya dahil edilen hastaların lenfatik invazyon durumu	57
Şekil 4-10: Çalışmaya dahil edilen hastaların kan damarı invazyonu durumu.....	59
Şekil 4-11: Çalışmaya dahil edilen hastaların perinöral invazyon durumu	60

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADP	: Adenozin difosfat
AFAP	: Attenuated Familial Adenomatous Polyposis (Zayıflatılmış Ailesel Adenomatöz Polipozis)
AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Birliği)
B2M	: Beta-2-mikroglobülin
cDNA	: Complementary DNA (Tamamlayıcı DNA)
CIMP	: CpG Island Methylator Phenotype (CpG Adası Metillenme Fenotipi)
CIN	: Chromosome Instability (Kromozom Kararsızlığı)
CK1	: Kazein Kinaz 1
CpG	: Cytosine-phosphate-guanine (Sitozin fosfat guanin)
Ct	: Cycle threshold (Döngü Eşik Değeri)
DNA	: Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)
ENCODE	: Encyclopedia of DNA Elements (DNA Elementlerinin Ansiklopedisi)
FAP	: Familial Adenomatous Polyposis (Ailesel Adenomatöz Polipozis)
FZD	: Frizzled (Kıvrılmış)
GAPPS	: Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (Mide Adenokarsinomu ve Midenin Proksimal Polipozisi)
GSK3	: Glikojen Sentaz Kinaz 3
HAT	: Histon Asetil Transferaz
HDAC	: Histon deasetilaz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü)
HNPCC	: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (Kalıtsal Nonpolipozis Kolorektal Kanseri)
JPS	: Juvenil Polipozis Sendromu
LINE	: Long Interspersed Nuclear Element (Uzun Serpiştirilmiş Elementler)
lncRNA	: Uzun kodlama yapmayan RNA
LOH	: Loss of heterozygosity (Heterozigotluk Kaybı)
LRP5/6	: Low density lipoprotein receptor-related protein 5/6 (düşük yoğunluklu lipoprotein alması ile ilişkili protein 5/6)

M	: Molar
MAP	: MUTYH-associated polyposis (MUTYH ile ilişkili polipozis)
MCR	: Mutation cluster region (Mutasyon küme bölgesi)
MIS	: Microsatellite Instability (Mikrosatellit kararsızlığı)
miRNA	: mikro RNA
mM	: mili molar
MMR genleri:	Mismatch Repair genleri (Yanlış eşleşme tamir genleri)
ncRNA	: Kodlamaya yapmayan RNA
ng	: Nanogram
PI3K yolağı:	fosfatidilinositol 3-kinaz yolağı
piRNA	: Piwi etkileşimli RNA
PJS	: Peutz-Jeghers Sendromu
PZT	: Polimeraz Zincir Tepkimesi
RNA	: Ribonucleic Acid (Ribonükleik Asit)
SINE	: Short Interspersed Nuclear Element (Kısa Serpiştirilmiş Elementler)
siRNA	: small interfering RNA (küçük interferans RNA)
snoRNA	: küçük nükleolar RNA
SPS	: Tırtıklı (Serrated) Polipozis Sendromu
TCEAL gen ailesi:	Transcription elongation factor A like family (Yazılım uzama etmeni A benzeri gen ailesi)
TGFβ	: Transforming growth factor beta (Dönüştürücü Büyüme Etmeni beta)
TNM	: Tümör-Nod-Metastaz
U	: Ünite
UICC	: Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Savaş Örgütü)
WCRF	: World Cancer Research Fund (Dünya Kanser Araştırma Fonu)
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
μL	: mikrolitre
μM	: mikromolar

ÖZET

Darbuka E. Kolorektal Kanserli Hastalarda TCEAL7 Geninin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2018.

Yazılım etmenleri, kanser yolaklarındaki onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin ifade düzeylerini değiştirdiğinden kanser oluşumunda oldukça önemlidir. *TCEAL7* geni X kromozomunun q22.2 bölgesinde yer alan bir yazılım uzama etmenidir. *TCEAL7* geni yumurtalık kanserinde tanımlanmış ve tümör baskılayıcı özellik gösterdiği bildirilmiştir. Glioblastoma, serviks, prostat, meme, mide, beyin ve akciğer kanserinde *TCEAL7* geninin rolü olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yazılım etmenlerinin kolorektal karsinogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.

Bu çalışmada *TCEAL7* geninin kolorektal kanserdeki olası işlevinin araştırılması amaçlandı ve 50 kolorektal kanserli hastadan alınan tümörlü ve normal dokudan RNA ve ardından cDNA sentezlendi. Gerçek Zamanlı PZT analizi yöntemi ile *B2M* referans geni kullanılarak tümörlü ve normal dokudaki *TCEAL7* gen ifade düzeyi analiz edildi. Elde edilen sonuçlar $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi ile değerlendirildi ve çalışmaya dahil edilen hastaların %72'sinde *TCEAL7* geninin ifade düzeyinde azalma tespit edildi. Bu azalma yapılan Wilcoxon Signed Rank Testi sonucu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$) ve literatürdeki çalışmaları destekler nitelikte *TCEAL7* geninin kolorektal kanserde tümör baskılayıcı bir gen özelliği gösterdiği saptandı. İfade analizi verisi, Pearson's Ki-Kare testi kullanılarak histolojik tip ve derece, TNM evresi, yaş, cinsiyet, invazyon varlığı ve tümörün kolondaki yerleşimi gibi klinik ve patolojik verilerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Yapılan çalışmanın sonuçları; *TCEAL7* geninin, literatürde bildirilen diğer kanserlerdeki gibi kolorektal kanserde de tümör baskılayıcı bir özellik gösterdiğine işaret etmektedir.

TCEAL7 geninin tümör baskılayıcı işlevinin aydınlatılması için ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler : *TCEAL7*, yazılım etmenleri, kolorektal kanser, tümör baskılayıcı gen, gerçek zamanlı PZT

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 28691

ABSTRACT

Darbuka E. Investigation of *TCEAL7* Gene in Colorectal Cancer. İstanbul University, Institute of Health Science, Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine Department of Genetics. Master of Science Thesis. İstanbul. 2018.

Transcription factors play a key role in cancer development by changing expression levels of the oncogens and tumor suppressor genes. One of the transcription factors is *TCEAL7* gene located in the q22.2 region of the X chromosome. *TCEAL7* gene has been described in ovarian cancer and has been reported as a tumor suppressor gene. It has been shown that *TCEAL7* gene has a role in glioblastoma, cervix, prostate, breast, stomach, brain and lung cancer. It is also known transcription factors has a role in colorectal carcinogenesis.

The aim of this study was to investigate the possible effect of *TCEAL7* gene in colorectal cancer. After RNA extraction, cDNA was obtained from tumors and normal tissues of 50 colorectal cancer patients. *B2M* was used for normalization to measure expression levels of *TCEAL7* in tumor compared to normal tissue samples by using Real-Time PCR. The results were analyzed by $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method and 72% of tumor samples showed significantly low expression level for *TCEAL7* gene. The Wilcoxon Signed Rank Test result was significant ($p=0.000$) and it was concluded that *TCEAL7* gene is a tumor suppressor gene in colorectal cancer. According to Pearson's Chi-Square test, the expression level of *TCEAL7* gene was not associated with clinical and pathological datas such as histological type and grade, TNM stage, age, gender, presence of invasion and tumor location by using.

The results of the study indicate that *TCEAL7* gene, has a tumor suppressor characteristic in colorectal cancer as previously shown in other cancer types.

Further analysis should be done to enlighten the tumor suppressor function of *TCEAL7* gene.

Key Words: *TCEAL7*, transcription factors, colorectal cancer, tumor supressor gene, Real Time PCR

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 28691

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünyada en sık görülen üçüncü kanserdir ve ABD’de kansere bağlı ölümlerin ikinci nedenidir. Bu durum kolorektal kanserin önemli bir sağlık sorunu olduğunu vurgulamaktadır (1,2).

Kolorektal kanserin oluşumunda rol oynayan birçok risk etmeni bulunur. Bunlar; genetik değişimler, epigenetik değişimler ve yaş, beslenme, alkol ve tütün kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı gibi çevresel etmenlerdir (3,4).

Kolorektal kanser poliplerin tümöre dönüşümü ile ortaya çıkan çok aşamalı bir süreçtir. Bu süreçte rol oynayan genetik değişimler heterozigotluk kaybı, mikrosatellit kararsızlığı, kromozom kararsızlığı, tümör baskılayıcı genlerin mutasyonları ya da ifade kayıpları ve protoonkogenlerin etkinleşmesidir (5). Kolorektal karsinogenezinde iyi bilinen genetik değişimlerden bazıları ise bir protoonkogen olan *K-RAS* geninin etkinleşmesi, tümör baskılayıcı genler olan *APC* ve *p53* genlerinin etkinliğini kaybetmesi, *DCC* gen bölgesinin kaybı ve *TGFβ* sinyal iletimine hücresel cevabın kaybına neden olan mutasyonlardır (6).

Yazılım etmenleri onkogenik yolların çoğunda yer alır ve tümör büyümesinde önemli rolleri olduğu saptanmıştır. Bir yazılım etmeni yolaktaki bir genin yazılımını değiştirdiğinde, o genle ilişkili diğer genlerin ifadelerini zincirleme olarak değiştirebileceğinden çok sayıda geni etkileyebilir (7). *TCEAL7* geni *TCEAL* gen ailesine ait bir yazılım uzama etmeni geni olup Chien ve arkadaşları tarafından yumurtalık kanserinde yapılan bir çalışmada aday bir tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (8). Prostat, meme, glioblastoma, beyin ve akciğer tümörlerinde ya da kanser hücre hatlarında da *TCEAL7* gen ifadesinde azalma olduğu ve genin tümör baskılayıcı özellik gösterdiği bildirilmiştir (8,9).

Literatürde *TCEAL7* geni ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, *TCEAL7* geninin ifade düzeyinin, kolorektal tümör ve normal dokularında yapılan ifade analizi sonuçları kıyaslanarak, *TCEAL7* geninin kolorektal kanserdeki olası işlevinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

19. yy ortalarına kadar hücre farklılaşması anlaşılamamış ve döllenmiş bir yumurtadan karmaşık yapıda bir organizmanın nasıl oluştuğu bilinmemekteydi. Tümörlerin ise hastanın vücudunda dallanıp budaklanabilen bir yabancı cisim olduğu düşünülmekteydi. Histoloji biliminin gelişmesi ile kanserli dokunun hücre kitlelerinden oluştuğu ve aslında normal dokudan köken aldığı anlaşılmıştır. Günümüzde, kanserin; normal bir hücrenin tümör virüsleri, tümör baskılayıcı genlerde işlev kaybı, hücrel onkogenlerin etkinleşmesi, büyüme etmenleri ve bunlara özgü almaçlardaki değişiklikler sonucunda tümör hücresine dönüşmesiyle oluştuğu bilinmektedir.

Tümörler vücuttaki çeşitli özelleşmiş hücrelerden köken alabilir. Epitel hücrelerden köken alan kanserler karsinom olarak adlandırılır ve hangi hücre grubundan köken aldığına göre, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom ve diğer tip karsinomlar olmak üzere 3 grupta toplanabilir. Karsinomlar insanlarda en yaygın görülen kanser tipidir ve tüm kanserlerin %80'ini oluştururlar.

Epitel kanserlerin dışında epitel kökenli hücrelerden kaynaklanmayan kanserler vardır. Bunlar sarkomalar, hematopoetik kanserler ve merkezi ve çevresel sinir sistemi kanserleri olarak sınıflandırılır.

Sıklığı %1 olan sarkomalar mezoderm kaynaklı tümörlerdir. Sarkoma oluşumunda fibroblast, bazı bağ dokusu hücreleri, sitoplazmada yağ depolayan adipositler, kemik yapısını oluşturan osteoblastlar ve kasları meydana getiren miyositler gibi mezenkimal hücreler rol oynar. Bir diğer kanser türü olan hematopoetik kanserler kan hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerinden gelişir. Epitel kökenli olmayan üçüncü kanser grubunu ise merkezi ve çevresel sinir sistemini oluşturan hücrelerin kanserleşmesi oluşturur. Gliomlar, glioblastomalar, nöroblastomalar, schwannomalar ve medulloblastomalar bu gruba girer.

Melanoma ve küçük hücreli akciğer kanseri gibi ana sınıflandırmaya girmeyen kanser türleri de vardır. Vakaların %1-2'sinde tümör hücreleri normal hücrenin hiçbir özelliğini yansıtmadığı için histopatolojik incelemeye olanak vermez ve hiçbir sınıfa sokulamaz (10).

2.1. Kolorektal Kanserler

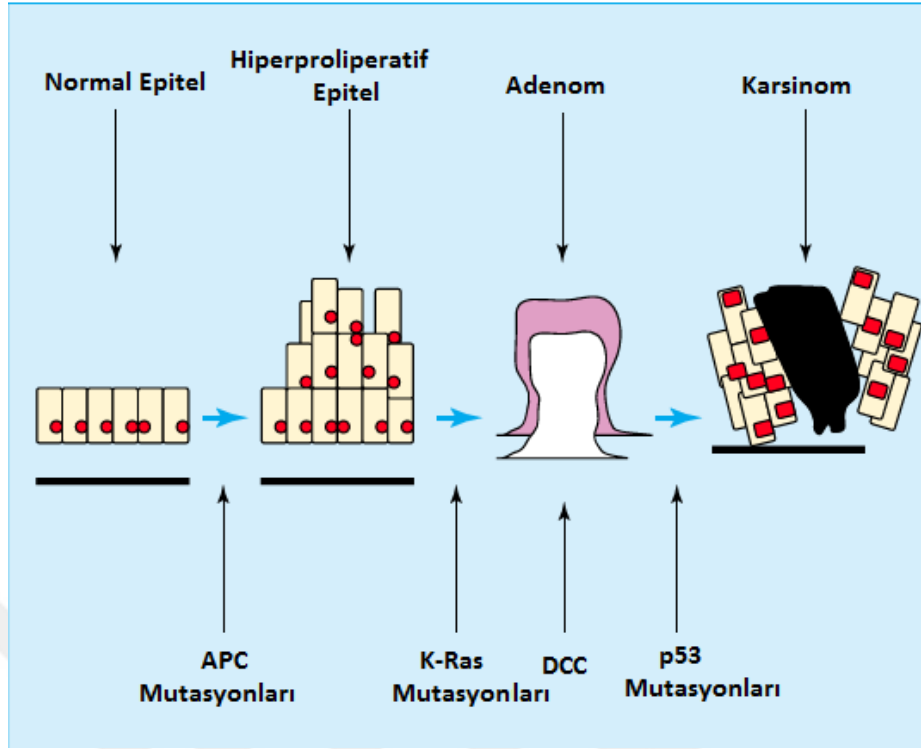
Kolorektal kanserler, nereden köken aldıklarına bağlı olarak kolon kanseri veya rektum kanserleri olarak da adlandırılabilir. Kolon kanseri ve rektum kanseri birçok ortak özellik barındırmaları nedeni ile genellikle kolorektal kanser adı altında birlikte gruplandırılır.

Kolorektal kanserler, kanser sınıflandırmasında epitel hücre grubundan köken alan adenokarsinom sınıfına girer (10).

Kolorektal kanser genellikle kolon veya rektumun iç tabakasında gelişen ve polip olarak adlandırılan kanser olmayan büyümeler ile başlar. Polipler, 10 ile 20 yıllık bir süre zarfında yavaşça oluşan anormal doku büyümeleridir (11,12). Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu sporadik adenomatöz poliplerden (adenom) gelişir. Habis olmayan bu polipler ve kanser arasındaki ilişki Morson tarafından polip-kanser dizisi olarak adlandırılmıştır (12). Genellikle birden fazla olan polipler semptom göstermez. Polip gibi çıkıntı oluşturmeyen düz adenomlar ise kansere dönüşmeye daha meyilli olup kolonoskopide saptanmaları daha zordur (13).

Kolorektal kanser, diğer kanserlerde olduğu gibi genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu, normal kolon mukozasının invaziv kansere dönüşmesi ile sonlanan çok aşamalı bir süreçtir (14). Karsinogeneze, dış etmenler, beslenme, yaşam tarzı, karsinogen maddeye maruziyet gibi çevresel etmenlerin yanı sıra bir hücrede meydana gelen ardışık mutasyonlar sonucu oluşan genetik bozulmaların da katkı sağladığı kanıtlanmıştır (15).

Poliplerin tümöre dönüşümünde rol alan genler iyi bilinmektedir. Bu kanserle ilişkili gen değişimlerinden bazıları mutasyon sonucu *K-RAS* geninin etkinleşmesi, Adenomatöz polipozis coli'nin (*APC*) ve *p53* genlerinin etkinliğini kaybetmesi, *DCC* gen bölgesinin kaybı ve *TGFβ* sinyal iletisine hücresel cevap verilememesine neden olan mutasyonlardır (6).



Şekil 2-1: Normal Epitelin Mutasyon Birikimleri Sonucu Kansere Dönüşümü (13)

İlk aşamada Adenomatöz polipozis coli (*APC*) geninde mutasyon ya da aşırı metillenme görülür ve bunu *K-RAS* mutasyonları izler. Kesin sıralama değişebilse de, *DCC* ve *p53* genlerindeki kayıplara daha sonraki aşamalarda rastlanır (13).

1980-1990 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri “Ulusal Polip Çalışmaları” kapsamında Winawer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kolonoskopik polipektomi yöntemiyle adenomlar alınarak adenomları alınmayan hastalarla karşılaştırılmış ve adenopoliplerin adenokarsinomlara dönüştüğü ve aynı zamanda adenopoliplerin alınmasının kolorektal kanser gelişmesini büyük ölçüde önleyebileceği gösterilmiştir (16).

2.1.1. Semptomlar

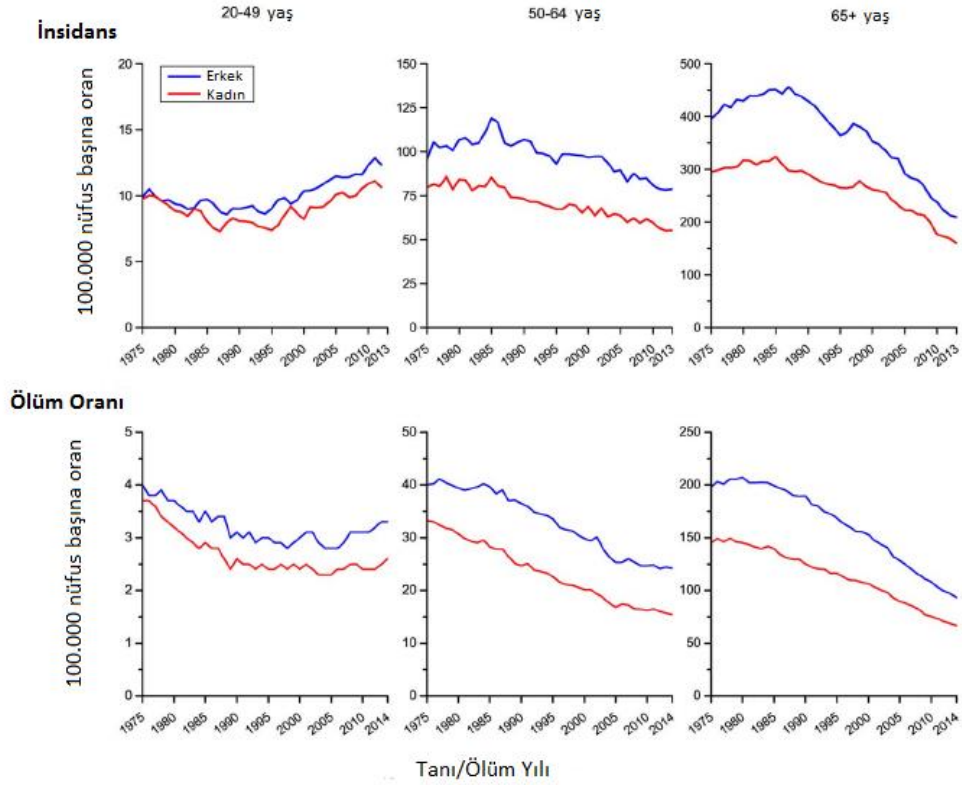
Kolorektal kanser, hastaların çoğunda semptomlarla birlikte görülmektedir (17). Kolorektal kanserde en yaygın semptom rektal kanamadır. Rektal kanama, sancı, rahatsızlık, kaşıntı, topaklar, prolapsus ve ağrı gibi anal semptomlarla birlikte değil tek başına görülür. Kilo kaybı, kansızlık, rektal ağrı veya karın ağrısı, rektal veya abdominal kitle, 6 haftadan uzun bir süre boyunca kabızlık veya diyare, dışkıda kan,

koyu renkli ya da siyah dışkı, alt karın bölgesinde rahatsızlık veya kramp, bağırsak boş olsa bile tuvalete gitme isteği ve şişkinlik gibi durumlar kolorektal kanserin diğer semptomları arasındadır (17,18,19).

2.1.2. Sıklığı ve Ölüm Oranları

2012 yılında dünya genelinde yaklaşık 1.4 milyon yeni kolorektal kanser vakası tanımlanmış ve yaklaşık 693.900 kişi hayatını kaybetmiştir (20). Yıllık olarak 1.2 milyondan fazla yeni vaka tanısı konan kolorektal kanser, dünya çapında en yaygın üçüncü kanser olması nedeni ile büyük bir sağlık sorunu oluşturmaktadır (2).

Dünyada kolorektal kanser, sıklığı açısından bölgelere göre farklılıklar gösterir. Doğu Avrupa, Latin Amerika ve Asya'daki birçok ülkede önceki yıllar ile kıyaslandığında kolorektal kanser sıklığı artmaktadır (20). ABD'de ise hem kadınlarda hem erkeklerde tanısı konulan en yaygın 3. kanserdir. ABD'de sigaranın azaltılması, et tüketimi ve aspirin kullanımındaki artış gibi beslenmede ve yaşam şartlarındaki iyileşmeler, tarama testleri ve tıptaki gelişmeler nedeni ile kolorektal kanser sıklığı ve buna bağlı ortaya çıkan ölüm oranında her geçen gün azalma görülmektedir (21).



Şekil 2-2: Amerika Birleşik Devletlerinde yaşa ve cinsiyete göre Kolorektal Kanser insidans ve ölüm grafikleri (21)

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında yeni kolorektal kanser tanısı konan 135.430 kişi ve bu kansere bağlı 50.260 ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Yeni vakaların büyük çoğunluğu (%58) 65 yaş ve üzeri olup, erkeklerin %45'inin ve kadınların %38'inin tanı yaşı 65'ten küçüktür.

YAŞ	YENİ VAKALAR				ÖLÜMLER			
	ERKEK		KADIN		ERKEK		KADIN	
	Kişi Sayısı	%	Kişi Sayısı	%	Kişi Sayısı	%	Kişi Sayısı	%
Yenidoğan - 49	7,550	11	6,650	10	2,000	7	1,490	6
50-64	24,410	34	18,030	28	7,600	28	4,840	21
65-79	26,950	38	22,230	35	10,120	37	7,480	32
≥80	12,510	18	17,100	27	7,430	27	9,300	40
Tüm Yaşlar	71,420	100	64,010	100	27,150	100	23,110	100

Şekil 2-3: Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılının Yeni Kolorektal Kanser Olgularının ve Ölümünün Yaşa Göre Tahmini Sayıları (21)

Kadınlarda olguların %27'si ve ölümlerin %40'ı 80 ve üzeri yaşlarda görülürken erkeklerde bu durum %18 ve %27'dir (21).

2.1.3. Evreleme

Kanser evrelemesi yapılırken büyük ölçüde tümörün patolojisinden yararlanılmaktadır (13). Kolorektal kanserde kullanılan evreleme sistemi AJCC (Amerikan Kanser Birliği - American Joint Committee on Cancer) ve UICC (Union for Cancer Control - Uluslararası Kanser Savaş Örgütü) tarafından birlikte geliştirilen TNM (Tümör-Nod-Metastaz) evreleme sistemidir (Tablo 2-1) (22).

Tablo 2-1: Kolorektal Kanserde TNM evreleme ve Sağ kalım oranları – (13,23)

TNM evreleme sistemi	Sağ kalım (%)
Evre 0 – Karsinom in situ	
Evre I – Nodal Tutulum yok, Metastaz yok, Tümör submukozayı işgal eder (T1, N0, M0), Tümör muscularis propria invazyonu yapar (T2, N0, M0)	90-100
Evre II - Nodal Tutulum yok, Metastaz yok, Tümör subserosayı işgal eder (T3, N0, M0), tümör diğer organları işgal eder (T4, N0, M0)	75-85
Evre III - Bölgesel lenf düğümleri dahil olur (herhangi bir T, N1, M0)	30-40
Evre IV – Uzak metastaz (herhangi bir T, herhangi bir N, M1)	<5

Kolorektal kanserde en yaygın kullanılan 2. evreleme sistemi de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) özet evreleme sistemidir. “Bu sistemde kolon veya rektum duvarını henüz işgal etmemiş kanserler “in situ”, kolon veya rektum duvarına kadar büyümüş ancak yakın dokuları istila etmek için duvar boyunca genişlememiş olan kanserler “lokal”, kolon veya rektum duvarından yayılan ve yakın dokuları istila eden veya yakın lenf düğümlerine yayılan kanserler “bölgesel”, karaciğer veya akciğer gibi vücudun diğer bölgelerine yayılan kanserler “uzak kanserler” olarak sınıflandırılır.” (18,24).

2.1.4. Histolojik Tip ve Derece

%90'ından fazlası kolorektal mukozaların epitel hücrelerinden kaynaklanan adenokarsinomlar olmakla birlikte, nöroendokrin, skuamöz hücre, medüller, mikropapiller, tırtıklı, kribriform komedo, adenoskuamöz, içsi hücre, taşlı yüzük hücre ve farklılaşmamış karsinomlar gibi nadir karsinomlar kolorektal kanser tipleri arasındadır (25).

Histolojik derece; kanser hücrelerinin ve kanser dokusunun bir mikroskop altında incelenip ne kadar anormal görüldüğüne dayanarak, tümörün ne kadar hızlı büyüyüp yayılacağına dair tahminde bulunmak üzere kullanılan bir ölçüdür (26).

Derece belirlenmesi öznel bir kavram olarak görülür. Bazı çalışmalarda, düşük ve yüksek derece olmak üzere 2'li bir derecelendirme sistemi kullanılırken, iyi, orta, az farklılaşmış ve hiç farklılaşmamış hücreleri barındıran tümörleri sırasıyla 1., 2., 3. ve 4. derece olarak niteleyen 4 evreli bir başka sistem de yaygın olarak kullanılmaktadır (25,27).

2.1.5. Kolorektal Kanser Çeşitleri

Kolorektal kanserler ailesel ve sporadik kanserler olmak üzere 2 grupta toplanır. Ailesel kolorektal kanserler tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur. Sporadik kolorektal kanserler ise %90-95 gibi büyük bir bölümü kapsar ve oluşumunda genetik etmenler yer alır (2,28).

2.1.5.1. Ailesel Kolorektal Kanser

Yapılan araştırmalar bir bireyin kolorektal kansere yakalanma riskinin %35 oranında ailesel kalıtsal faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada, ABD'de her yıl kolorektal kanser tanısı konulan hastalardan 50.000 tanesinin aile üyelerinden en az birinin kolorektal kansere yakalandığı bildirilmiştir. Kalıtsal kanser sendromlarına sebep olan mutasyonlar kolorektal kanser riskini arttırmaktadır (29). Ailesel kolorektal kanser sendromlarını, Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP), Kalıtsal Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC), MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP), Peutz-Jeghers sendromu (PJS), Juvenil Polipozis Sendromu (JPS), *PTEN* Hamartoma Sendromları ve Tırtıklı (Serrated) Polipozis Sendromu (SPS) oluşturur.

Tablo 2-2: Bazı Ailesel Kolorektal Kanseri Sendromlarının Özellikleri (29)

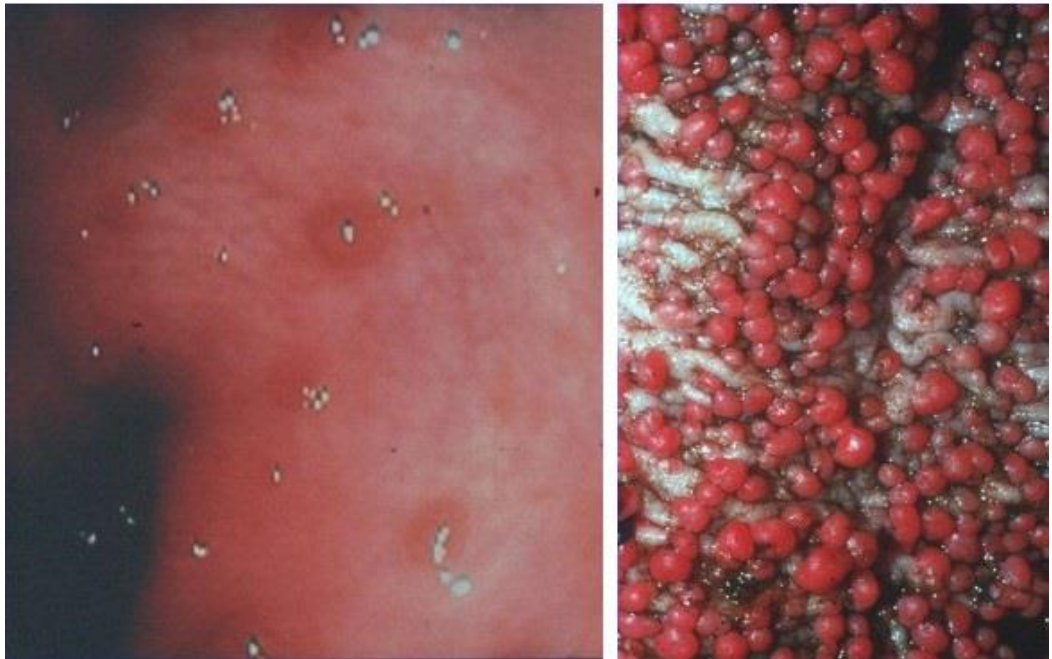
Sendrom:	Kolorektal Kanser Riski:	Karakteristik Özelliği:	Diğer Özellikleri:	Gen/Genler:
FAP	%99	Yüzlerce polip	Desmoid, hepatoblastoma ve papiller tiroid kanseri, CHRPE (Retinal Pigment Epitelinin Konjenital Hipertrofisi)	<i>APC</i>
HPNCC	%20-75*	Tümörlerde mikrosatellit kararsızlığı	Endometriyal, mide, over, ince bağırsak, safra ve üretral kanser	<i>MSH2, MLH1, PMS2, MSH6, EPCAM</i>
PJS	%39	Hamartomatöz polipler	Mide, meme ve over kanseri, seks kord tümörleri, mukokutan hiperpigmentasyon	<i>LKB1 (STK11)</i>
MAP	%80	Çekinik kalıtım, çok sayıda adenomatöz polip	Kuzey Avrupa atalarına sahip bireylerde iki yaygın mutasyon: Y179C ve G396D	<i>MUTYH (MYH)</i>
Juvenile Polipozis	%39	Hamartomatöz polipler	Gastrointestinal polipler, mide kanseri	<i>SMAD4, BMPR1A</i>
Cowden	Yoktur	Hamartomatöz polipler	Makrosefali, iyi huylu ve kötü huylu tiroid, meme ve uterus tümörleri	<i>PTEN</i>

*HPNCC'nin kolorektal kanser riski geliştirmede geniş bir aralığa sahip olmasının sebebi, kanser riskinin mutasyonun hangi gende olduğuna göre değişkenlik göstermesidir.

1. Ailesel Adenomatöz Polipozis (FAP)

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ilk olarak 1925 yılında Lockhart-Mummery tarafından tanımlanan otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır (28). FAP, kolorektal kanserlerin %1'ini oluşturan ve yüzler hatta binlerce adenomatöz polip ile karakterize genetik bir hastalıktır. Sıklığı 10.000-30.000 doğumda 1'dir. Otozomal dominant kalıtılmasından dolayı hastalığa yakalanma riski kadınlarda ve erkeklerde aynıdır (2).

Polipler hasta ergenlik çağına ya da 20'li yaşlara geldikten sonra ortaya çıkmaya başlar (28). Kanser ise poliplerin başlangıcından 10 yıl sonra görülür ve erken dönemde teşhis edilip tedavi edilmezse 40 yaşına kadar kolorektal kanser gelişme riski neredeyse %100'e ulaşır (2). Kanser riski genellikle polip sayısı ile ilişkilidir (28). FAP kolorektal kanser dışında; ince bağırsak kanseri, papiller tiroid kanseri ve daha nadir olmakla birlikte pankreas, medullablastoma, hepablastoma ve mide gibi kanserlere de yol açabilir (30). Ayrıca FAP sendromlu bireylerde sıklıkla retina lezyonları, osteomalar, deride desmoidler ve beyin tümörleri geliştiği de bildirilmiştir (31). FAP hastalarının çoğu, adenomlar sayıca artıp büyüyerek rektal kanamaya, anemiye veya kansere neden olana kadar FAP hastası olduklarını bilmeden yaşarlar (32).



Şekil 2-4: Erken Dönemdeki FAP Adenomlarının (Solda) ve Yerleşik, Çoklu FAP Adenomlarının (Sağda) Endoskopik Görünümü (32)

FAP, *Adenomatöz Polipozis Coli* genindeki (APC geni) eşey kökenli mutasyondan kaynaklanan genetik bir hastalıktır. Çoğu FAP hastasında aile öyküsü bulunmakla birlikte, vakaların %25-30 kadarı *de novo*'dur. Bunun bir kısmının eşey kökenli mozaiklikten kaynaklandığı düşünülmektedir.

APC geni 5. kromozomun uzun kolu üzerinde q21 bandında yer alan, β -katenin yıkımını düzenleyen proteini kodlayan ve Wnt sinyal iletilisinde yer alan tümör baskılayıcı bir gendir. Genin kodlama bölgesi 15 ekzondan oluşur ve 309 kD'luk büyük bir protein kodlar. APC proteini, hücre yapışması, sinyal iletilisi ve yazılımı etkinleştirme gibi önemli işlevlere sahip olan çeşitli hücre içi proteinlere bağlanma bölgesi olan bir proteindir (32).

FAP'a yol açan 300'den fazla farklı APC gen mutasyonu bulunmaktadır. İnsersiyon, delesyon ve anlamsız mutasyon gibi mutasyonların çoğu eksik bir protein yapımı ile sonuçlanır. APC gen mutasyonlarının %60'ından fazlası mutasyon küme bölgesi (MCR) olarak adlandırılan ve proteinin merkezi bölgesini (kodon 1284 ve 1580 arasında) kodlayan bölgede bulunur (33). FAP hastalarının yaklaşık %10'unda meydana gelen en yaygın mutasyon, kodon 1309'daki kayıp, en sık görülen ikinci mutasyon ise hastaların %5'inde meydana gelen, kodon 1061'deki bir kayıptır (23).

FAP'ın bir de AFAP (Zayıflatılmış FAP) diye adlandırılan daha hafif bir formu bulunmaktadır. Bu formunda polip sayısı çok daha az (yaklaşık 30), poliplerin ortaya çıkma yaşı daha geç ve kanser riski daha düşüktür. AFAP da FAP gibi APC mutasyonu sonucu ortaya çıkmakla birlikte, AFAP'ta FAP için gerekli olan özgün mutasyonlara ihtiyaç duyulmaz. APC genindeki mutasyon sonucu oluşan bir diğer genetik sendrom GAPPS (Mide Adenokarsinomu ve Midenin Proksimal Polipozisi)'dir. Bu sendromda proksimal midede fundus ile sınırlı olmak üzere 100'den fazla gastrik polip görülür. GAPPS da FAP gibi otozomal dominant kalıtılır.

Genetik tanı için APC geni dizilenebilir ve genin delesyon/duplikasyon analizi yapılabilir, çoklu gen panelleri ile APC ve ilgili genler analiz edilebilir (30).

2. Kalıtsal Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC)

Kalıtsal Nonpolipozis Kolorektal Kanser aynı zamanda Lynch Sendromu olarak da bilinir. Otozomal dominant bir kalıtım gösteren, penetransı çok yüksek olan, tüm kolorektal kanserlerin %2-3'lük bir kısmını oluşturan ve ailesel kanserler arasında en

yaygın görülen kolorektal kanser sendromudur (34,35). Genel toplumda görülme sıklığı 500'de 1'dir (35). Lynch Sendromu'nun yaşam boyu kolorektal kansere yakalanma riski yaklaşık %80'dir (16).

Lynch Sendromu DNA yanlış eşleşme tamir sistemindeki 4 genden birinde ortaya çıkan mutasyon sonucu oluşur ve kolorektum ve endometriyum başta olmak üzere, mide, over, üretra, renal pelvis, beyin ve cilt gibi çeşitli kanser türleri için riskin artmasına neden olur. Erken yaşta başlayan kanser sonucunda çoklu kanser görülebilir (34). Tek bir allelde mutasyon taşıyan heterozigot bireylerde tek somatik mutasyon sağlam alleli etkileyene kadar kanser riski oluşmaz (16).

HNPCC hastaları FAP hastalarının aksine genellikle tek bir adenom ya da habis tümöre sahiptir. Bu durumun, sendromun sporadik kanserlerden klinik olarak ayırt edilmesini imkansız kılması nedeniyle HNPCC hastalarını tanımlayabilmek için Amsterdam Kriterleri hazırlanmıştır. Bu kriterler Tablo 2-3'te gösterilmiştir.

Tablo 2-3: Amsterdam Kriterleri (35)

Amsterdam Kriterleri
1- 3 veya daha fazla akrabanın kolorektal kanser veya endometrium, ince bağırsak, üretra ya da renal pelvis kanseri olması, etkilenen akrabalarından birinin diğer ikisinin 1. dereceden akrabası olması ve FAP'ın dışlanması gerekmektedir.
2- 2 ya da daha fazla ardışık neslin etkilenmesi gerekmektedir.
3- Akrabalardan birine 50 yaşından önce kanser tanısı koyulmalıdır.

Lynch Sendromu tanısı konulabilmesi için bu kriterlerin tamamının var olması gerekir (35).

Lynch Sendromu'na yol açan mutasyonlar *MLH1*, *MSH2* ve *MSH6* ve *PMS2* genlerinde işlev kaybına yol açan mutasyonlardır. *MLH1*, *MSH2* ve *MSH6* genlerinde mutasyon bulunduğu zaman bir sonraki nesilde de çok yüksek olasılıkla sendrom ortaya çıkar. Öte yandan, *PMS2* geninde mutasyon bulunan ailelerde hastalık sıklıkla kuşak

atlar. *PMS2* mutasyonunda da otozomal dominant bir kalıtım bulunmakla birlikte penetrans farklıdır (34). Eşey soylu kayıp mutasyonları sonucu *EPCAM* geninin uç kısmının kaybolması, komşu *MSH2 MMR* geninin epigenetik olarak sessizleşmesine neden olur. Dolaylı olarak *MMR* genini susturan bu mekanizma Lynch sendromuna yol açan yeni bir mekanizma olarak bildirilmiştir (16).

Yanlış eşleşme tamir mekanizmaları bozulduğunda mikrosatellitlerdeki tekrar sayıları değişir ve mikrosatellit kararsızlığı (MSI) olarak adlandırılan bu durum, HPNCC'li hastaların %90'ında, sporadik kolorektal kanserli hastaların %15'inde görülür (28).

3. MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP)

MUTYH ilişkili polipozis otozomal çekinik geçişli bir hastalıktır. Polip sayısı açısından FAP'ın zayıflatılmış formu olan AFAP'a benzemektedir. 50'li yaşlarda oluşmaya başlayan polip sayısı 10'lara 100'lere ulaşabilir (36). Klinik olarak FAP veya AFAP tanısı konulan hastalarda aile hikayesi yok ise genellikle *APC* mutasyonu da görülmez. Bu durumdaki hastaların MAP hastası olma ihtimali oldukça yüksektir (2). MAP hastalarında aynı zamanda sapsız tırtıklı adenom, hiperplastik polip ve karışık polip gibi farklı polip tiplerinin de geliştiği bildirilmiştir (37).

Baz kesip-çıkarma tamir geni olan MUTYH'nin iki allelinin de mutasyona uğraması sonucu MAP gelişir (2). Hastaların %30'unda gastrointestinal (mide-bağırsak) polipler de oluşur ve MAP duodenal kanser, yumurtalık, mesane, meme, endometriyum kanseri gibi diğer habis oluşumlarla ilişkili olabilir. (2,36). 40-60 yaş aralığındaki hastalarda kolorektal kanser riski %80'dir. Tanı konulduktan sonra poliplerin takip edilip belirli büyüklüğün üzerinde olanların alınması kanseri önlemek için önemlidir (2). Fakat birçok hasta kolorektal kanser olana kadar tanı almamaktadır (37).

4. Peutz-Jeghers Sendromu (PJS)

PJS ilk olarak 22 aile üyesinden 17'si etkilenmiş bir Hollandalı ailede tanımlanmıştır (38). Çok nadir görülen ve otozomal dominant kalıtılan genetik kanser sendromudur. PJS'de polipler, çoğunluğu ince bağırsakta olmak üzere çok sayıda ve 0,1 ile 5 cm çap aralığında neoplastik özelliği olmayan hamartomatöz polipler olarak gözlenir (2).

Kolondaki hamartomatöz polipler haricinde görülen en karakteristik belirtiler, vakaların %95'inde gözlenen genellikle bebeklik çağında ortaya çıkıp ergenlik çağının sonlarına doğru solan; ağızda, burun deliklerinde, ellerde ve ayaklarda pigment artışına neden olan muköz zarlara ve deriye ait olan (mukokutonöz) lezyonlardır (2,39).

Semptomları gastrointestinal kanama, bağırsak ve kolorektal kanser dışındaki kanserlerdir. PJS hastalarının, %70 oranında mide-bağırsak kanseri ve %50 oranında meme kanseri olmak üzere diğer kanserlere yakalanma riski yaklaşık %90'dır (38).

PJS hastalarında bir tümör baskılayıcı gen olan *Serin Treonin Kinaz 11*'de (*STK-11/LKB1*) eşey soylu mutasyon bulunur. Bu sendromda doğrudan bir genotip-fenotip ilişkisi olmamakla beraber *STK-11*'deki mutasyonun PJS'nin ileri dönemlerinde gastrointestinal sistem kanserlerine yatkınlık sağladığı bildirilmiştir (38,40).

5. Juvenil Polipozis Sendromu (JPS)

Juvenil Polipozis Sendromu, mide, ince bağırsak, kolon ve rektum gibi gastrointestinal sistem organlarında hamartomatöz polip oluşumuna yol açan juvenil polipler ile tanımlanan otozomal dominant geçişli genetik bir sendromdur (38,41,42). Juvenil (çocuk) kelimesi poliplerin ortaya çıkma zamanını değil tipini ifade eder. Bazı hastalarda polipler az sayıda olabildiği gibi (4-5) bazı hastalarda 100'ü bulabilir ve tedavi edilmedikleri sürece kanamaya ve anemiye yol açabilir. Hastalık aile bireyleri arasında farklı şiddette gözlenebilir. Bireylerin yaşam boyu kansere yakalanma riski %9-50 arasındadır (41). En yüksek risk %17-22'lik oran ile kolorektal kanserde olmakla birlikte mide ve pankreas gibi sindirim sistemi kanserlerinde de risk artışı olduğu bildirilmiştir (38,41). JPS ile ilişkili olarak, *SMAD4* genindeki işlev kaybına neden olan mutasyonlar da dahil olmak üzere TGFβ sinyal yolağının baskılanmasında yer alan bir dizi gendeki eşey soylu mutasyon olduğu bildirilmiştir (43).

6. Serrated (Tırtıklı) Polipozis Sendrom (SPS)

Eskiden hiperplastik polipozis sendromu olarak bilinen ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından SPS olarak adlandırılan bu nadir genetik sendrom, kolondaki çok sayıda tırtıklı polip ile kendini gösterir. Kolorektal kanser risk artışı ile ilişkilendirilmekle birlikte genetik temeli tam olarak bilinmemektedir. Kalıtım şeklinin hem otozomal çekinik hem de otozomal baskın olduğuna dair fikirler öne sürülmüş olmakla birlikte SPS oluşumunda birden fazla genetik etmenin rol oynaması daha muhtemeldir (2,38).

7. *PTEN* Hamartoma Tümör Sendromları

Hamartoma Tümör Sendromları, Cowden Sendromu ve Bannaya-Riley-Ruvalcaba Sendromu'dur. Bu sendromların nedeni 10. kromozom üzerinde bulunan ve bir tümör baskılayıcı gen olan *PTEN* geninde görülen mutasyonlardır. İki sendromda da Juvenil Polipozis Sendromu'ndaki gibi gastrointestinal sistem organlarında hamartomatöz polipler oluşmakla birlikte onları JPS'den ayıran farklı özellikler bulunur. Cowden Sendromu'nda genellikle meme ve tiroid bezinde habis veya selim lezyonlar görülmesi, Bannaya-Riley-Ruvalcaba Sendromu'nda makrosefali, lipomatozis (yağ hücrelerinden oluşan bezeler), anjiomatozis (damar dokusundan oluşan bezeler) onları JPS'den ayırır (44).

2.1.5.2. Sporadik Kolorektal Kanserler

Tüm kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunu oluşturan sporadik kolorektal kanserlerin oluşumunda genetik ve epigenetik değişimlerin birikimi ve çevresel etmenler etkilidir (45,46).

1. Çevresel Etmenler

Kolorektal kanserin gelişiminde yaş, beslenme, yaşam tarzı, bireyin tıbbi geçmişi, ilaçlar gibi birçok çevresel etmen yer almaktadır (18).

Yaş

Kolorektal kanser riski yaşa bağlı olarak artar. Tanı konulan kişilerin %90'ından fazlası 50 yaşın üzerinde olup tanı sırasındaki ortalama yaş 64'tür. ABD'de 75 yaş üzerindeki bireyler arasındaki en yaygın kanser türü kolorektal kanserdir. 65 ve 85 yaş arasındaki bireylerin kolorektal kanser riski, 50 yaşın altındakilere göre altı kat daha fazladır (47).

Beslenme

Beslenmenin de kolorektal kanser oluşması üzerine etkileri bulunmaktadır. Et ve hayvansal yağ tüketiminin kolorektal kanser riskini arttırdığı bildirilmiştir. Lifli gıdalar olan sebze ve meyvelerin ise kolorektal kanserden koruyabileceği öne sürülmektedir (48). D vitamini, folat, lif, süt, tam tahıl ve kalsiyumca zengin beslenme kolorektal kanser riskini azaltmaya yardımcı olabilir. Beslenmenin, bağışıklık ve inflamasyon, aşırı beslenme ve obezitenin dolaylı etkileriyle bağırsak mikrobiyotalarını etkileyerek

kolorektal karsinogenezini etkilediği düşünülmektedir. Dolayısıyla uygun bir diyet ile kolorektal kanser olasılığının azaltılması beklenebilir (49).

Alkol ve Tütün Kullanımı

Alkol kullanımının da kolorektal kanser üzerine etkisi olduğu bildirilmiştir. Alkolün DNA onarımını engellemesinin yanı sıra bir alkol metaboliti olan asetaldehit DNA eklentileri oluşturur. Dünya Kanser Araştırma Fonu (WCRF), “yüksek alkol tüketiminin muhtemelen kolon ve rektum kanserleri riskini artırdığı”nı bildirmiş ve bu durumun “içecek türüne bakılmaksızın toplam etanol alımı ile ilişkili” olduğunu rapor etmişlerdir.

Tütün kullanımının erken yaşta başlaması ve uzun süreli olması da kolorektal kanser riski ile ilişkili bulunmuştur. Tütün kullanımı aynı zamanda, kolorektal tümörlerde mikrosatellit kararsızlığı ve *MLH1* genindeki ifade kaybı ile de ilişkilidir (50).

Tıbbi Geçmiş ve Kullanılan İlaçlar

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı olan ve kolonun uzun süre iltihaplandığı bir rahatsızlığa sahip olan kişilerin, kolorektal kansere yakalanma riski topluma kıyasla iki kat daha fazladır (51).

Kolorektal kanser gibi hareketsiz bir yaşam tarzı ve obezite gibi ortak risk etmenleri taşıyan Tip 2 diyabeti (erişkin başlangıçlı diyabet) olan bireylerin de kolorektal kanser riskinde artış vardır (18,52).

Her ne kadar mide kanaması, kalp krizi gibi yan etkileri sebebiyle doktorlar tarafından olabildiğince önerilmese de Aspirin ve benzeri steroid yapıda olmayan antienflamatuvar ilaçların uzun süreli kullanımının kolorektal kanser riskini azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar sonucunda, osteoporozun tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan oral bifosfonatların da kolorektal kanser riskini azalttığı düşünülmektedir (18).

Hareketsiz Yaşam Tarzı

Hareketsiz yaşam tarzı yapılan kohort çalışmaları sonucunda rektum kanseri ile olmasa da kolon kanseri ile ilişkili bulunmuştur (53). Kronik hastalıklar ve ölümlerle de ilişkili olan hareketsiz yaşam tarzının aşırılığı kolorektal kanser riskini %25-50 oranında artırır (54).

Kolorektal kanser riskini azaltan etmenler arasında özetle fiziksel etkinlik, hormon replasman tedavisi (bazı çalışmalarda (18)), aspirin kullanımı ve en önemlisi endoskopi ile henüz kanserleşmemiş olan lezyonların çıkarılması yer alır (55).

2. Epigenetik Etmenler

Epigenetik, DNA dizisinde herhangi bir değişiklik olmaksızın gerçekleşen kalıtsal değişiklikler olarak tanımlanır. Kolorektal kanserin başlamasını ve ilerlemesini sağlayan temel süreçlerden biri, kolon epitel hücrelerinde çeşitli genetik değişikliklerin yanında epigenetik değişikliklerin birikmesidir. Bu epigenetik değişiklikler, anormal DNA metillenmesi, mikroRNA (miRNA) ve kodlayıcı olmayan RNA'ların düzenlenmesinin bozulması ve histon değişimleridir (56).

a. Anormal DNA Metillenmesi

DNA metillenmesi, gen ifadesini düzenleyen epigenetik bir mekanizmadır. Memeli hücrelerinde DNA metillenmesi, DNA metil transferazlar (DNMT'ler) olarak bilinen enzimler tarafından katalizlenen, CpG dinükleotidleri içindeki sitozin halkasının 5' konumuna, 5-metil sitozin oluşturulması için bir metil grubunun eklenmesi sonucunda oluşur (57). Çok hücreli ökaryotlarda DNA metillenmesi, ağırlıklı olarak CpG ikili nükleotidleri içerisindeki sitozinler üzerinden oluşur (58). DNA metillenmesi ilk olarak sentromer, telomer, inaktif X-kromozomları ve tekrar dizilerinde belirlenmiştir (59).

DNA metillenmesi embriyonik gelişim, yazılım, X-kromozom inaktivasyonu, kromatin yapısı, genomik imprinting ve kromozom kararlılığı gibi birçok hücresel süreci düzenler. Kanserlerde bu DNA metillenme düzeyi değişir ve bu değişimler kanserin moleküler patolojisine önemli ölçüde katkıda bulunur (58).

DNA'nın farklı şekilde metillenmesi sonucu kolorektal kanserli hastalarda DNA yanlış eşleşme tamir genlerinde (MMR genleri) işlev kaybına yol açabilecek gen sessizleşmesi olur. Kolorektal tümörlerinin genomunda, promotöre bağlı CpG adalarında gen ifadesinin susturulmasına neden olan metillenme farklılığı gözlenmiştir. Kolorektal kanserlerinin yaklaşık %15'inde görülen ve CpG adalarını içeren promotörlerin aşırı metillenmesi, CpG adası metillenme fenotipi (CIMP) olarak adlandırılır. Bu metillenme bozukluğu genellikle bir MMR geni olan *MLH1* genini etkiler ve bu genin ifadesinin kaybolmasına neden olur (16). MMR genlerinin ifadesinin

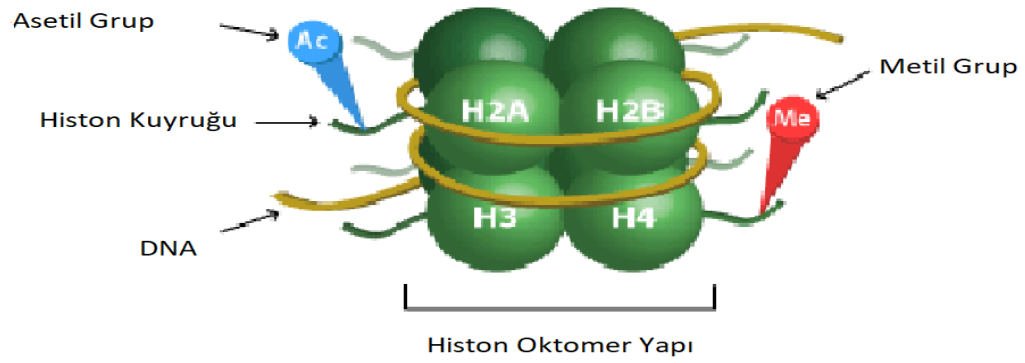
azalması mikrosatellit kararsızlığı (MIS) ile sonuçlanır (60). Genin kodlama bölgesinde bulunan mikrosatellitler, proteinin işlevini bozabileceğinden daha büyük bir öneme sahiptir (61).

DNA metillenme düzeyindeki azalmanın kromozomal kararsızlık ve global imprinting kaybına neden olarak kolorektal kanser oluşumunu etkilediği düşünülmektedir. Kolorektal kanser de dahil olmak üzere birçok kanserde tüm genomun metillenme düzeyindeki azalma, LINE'ler (Long Interspersed Nuclear Element) ve SINE'ler (Short Interspersed Nuclear Element) gibi genomda serpiştirilmiş halde bulunan yer değiştirebilen DNA ögelerinde görülür. LINE/SINE dizilerinin metillenme düzeyindeki azalmanın, olası protoonkogenlerin etkinleşmesini sağladığı ve bu yolla kolorektal kanser oluşumunda bir rolü olduğu öne sürülmektedir (56).

b. Histon Değişimleri

Kolorektal kanser oluşumu, DNA'nın doğrudan metillenmesine ilaveten, kromatin yapısı, gen düzenlenmesi ve karsinogeneizde önemli rol oynayan histon değişimlerinden etkilenir.

Histon proteinleri, DNA'nın, yazılım etmenlerinin bağlanmasına ve düzenlenmesine açık şekli olan ökromatin ya da erişilemeyen, sıkı paketlenmiş yapı olan heterokromatin yapısına geçişini düzenler. Bu değişiklikler nükleozomdaki histon proteinlerinin N-uçlarının çevirim sonrası değişiklikleridir. Bu değişiklikler, asetillenme, metillenme, fosforillenme, ADP-ribozillenme, ubikitinlenme, sümolinlenme ve biyotinlenmedir. Sonradan geri dönüştürülen ve enzim grupları tarafından kontrol edilen bu değişikliklerin çoğu H3 ve H4 çekirdek proteinlerinin histon kuyruklarında bulunan lizin, arjinin ve serin kalıntıları üzerinde gerçekleşir. Bu değişimlerden sorumlu olan enzimler histon deasetilazlar (HDAC'ler) ve histon asetil transferazlar'dır (HAT'ler). HDAC'ler ve HAT'ler, hücrelerin çeşitli fizyolojik işlevlerini kontrol eden büyük bir enzim grubunu içermektedir. (57).



Şekil 2-5: Histon Oktomer yapı (62)

Kolorektal kanserde histon değişimindeki bozulmaların gen ifadelerini değiştirdiği ortaya koyulmuştur. Yapılan çalışmalarda, kolorektal kanserde H3'ün 56. konumundaki lizinin asetillenmesi, 9 ve 27. konumdaki lizinlerin 2 veya 3 kez metillenmesi ve H4'ün 20. konumundaki lizinin üçlü metillenmesi gibi histon değişimleri olduğu gösterilmiş ve bu değişimlerin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (56).

c. Kodlama Yapmayan RNA'lar

Gen ifadesinin düzenlenmesinde, DNA metillenmesi ve histon kuyruklarındaki çevirim sonrası değişim mekanizmalarının yanı sıra, kodlayıcı olmayan RNA'lar da görev alır (63).

ENCODE projesi ile, başlangıçta %98'inden fazlası çöp DNA olarak adlandırılan genom ile ilgili bilgi sağlanmaya başlanmış ve genomun yaklaşık %80'lik kısmının kodlamayan RNA'lardan (ncRNA) oluştuğu anlaşılmıştır. ncRNA'ların kanserde onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin düzenlenmesi de dahil olmak üzere birçok önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar bulunmaktadır.

Kodlama yapmayan RNA'lar mikro RNA'lar (miRNA), Piwi etkileşimli RNA'lar (piRNA), küçük nükleolar RNA'lar (snoRNAs) ve uzun ncRNA (lncRNA)'lardır (56).

Kodlayıcı olmayan RNA'ların başlangıçta mRNA kırılmasını kolaylaştıran bir görevi olduğu düşünülmüş, ancak daha sonra epigenetik düzenlemelerde daha önemli işlevleri olduğu anlaşılmıştır.

21-23 nükleotid uzunluğunda olan miRNA genlerinden insan genomunda yaklaşık 1.000 tane olduğu düşünülmekte ve her miRNA'nın birden fazla protein kodlayan RNA'yı hedeflediği bilinmektedir. miRNA normal hücre fizyolojisi için hayati öneme sahip olsa da bunların ifadelerindeki değişiklikler karsinogenez ile ilişkilendirilmektedir (57).

Prekanseroz ve neoplastik kolorektal kanser dokularında miR-143 ve miR-145'in ifade düzeylerinin azaldığı saptandıktan sonra, çeşitli miRNA'ların ifade düzeylerindeki farklılaşmaların, kolorektal kanser gelişimi ve ilerlemesinin tüm aşamalarında yer aldığı gösterilmiştir. Kolorektal kanserde aşırı ifade edilen miRNA'ların tümör baskılayıcı genlerin ifadesinin azalmasına, ifade düzeyi azalan miRNA'ların ise protoonkogenlerin ifadesinin artmasına yol açtığı düşünülmektedir. miR135a/b'nin ifadesindeki artışın, Wnt sinyal yolağının etkinleşmesine yol açarak APC geninin ifadesinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. *K-RAS* gen ifadesinin düzenlenmesinde rol alan miR-18a ve miR-143'ün, fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K) yolağını düzenlemede rol oynayan miR-21 ve miR-126'nın ve *c-Myc* düzenlenmesinde rol alan miR-17, miR-18a, miR-19a, miR-20a, miR-19b ve miR-92a'nın kolorektal kanser oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (63). Ek olarak, miR-34b/34c'nin *p53* gen ifadesini azaltarak genin işlev kaybına yol açması bu miRNA'ların da adenomun tümöre dönüşümündeki rolünü göstermektedir (57).

miRNA'lar dışında, diğer kodlayıcı olmayan RNA'lardan lncRNA'ların da kolorektal kanser oluşumunda rol oynayabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. CCAT2, PRNCR1, MALAT1, CCAT1, CCAT1-L, HOTAIR, CRNDE, ncNRFR, H19 ve PVT-1 çeşitli genleri etkileyerek onkogen gibi davranırken, GAS5, lincRNA-p21 ve ncRuPAR tümör baskılayıcı işlev gösterir (64).

3. Genetik Etmenler

Kolorektal kanserlerin ortaya çıkmasında rol oynayan genetik etmenler heterozigotluk kaybı, kromozom kararsızlığı, mikrosatellit kararsızlığı gibi genomik kararsızlıklar ve onkogenler, tümör baskılayıcı genler, bazı sinyal yolları ve tamir mekanizmalarındaki bozulmalardır.

Kolorektal tümörlerinde, *APC*, *TP53*, *BRAF*, *KRAS* ve *PIK3CA* gibi genlerde değişimler tanımlanmıştır (65). Kolorektal kanserde en sık mutasyona uğrayan genler ve görülme sıklıkları Tablo 2-4'te gösterilmiştir.

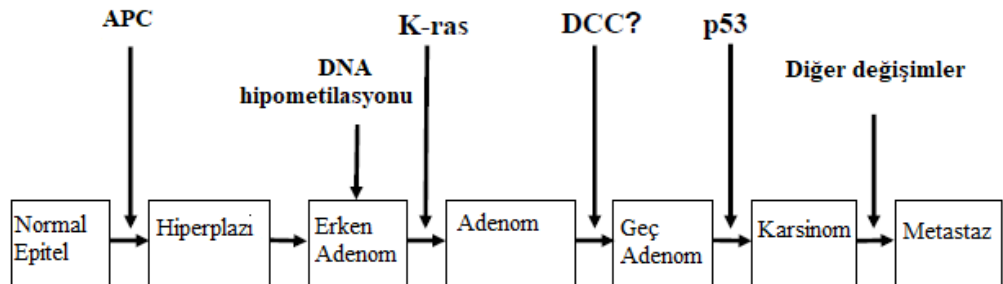
Gen Adı	Kolorektal Kanserde Görülme Sıklığı
APC	> %90
KRAS	%45
TP53 (p53)	> %50
EPHA3 ve EPHA6	%10
Diğer Mutasyonlar	< %5-10

Tablo 2-4: Kolorektal Kanseri Gelişiminde Rol Alan Bazı Genlerin Kolorektal Kanseri Tümörlerinde Görülme Sıklığı (65)

Heterozigotluk Kaybı (LOH)

Tümör baskılayıcı genlerin, her iki allelinin de işlevini kaybetmesine yol açan değişikliklerin kansere neden olduğu bilinmektedir. Bu işlev kayıpları, genellikle bir allelde genin kodlayıcı bölgesinde mutasyonlar bulunurken (heterozigotluk durumu), diğer sağlam allelin kaybı sonucu ortaya çıkar (66).

Kolorektal kanserlerin %20'sinden fazlasında 1p, 4p, 5q, 6p, 6q, 8p, 9q, 17p, 18p, 18q ve 22q kromozom kollarında allel kayıplarına rastlanılmaktadır. Fearon ve Vogelstein, *K-RAS* onkogenindeki sık görülen etkinleştirici mutasyonlar, 17. kromozomun p kolunda bulunan *p53* genindeki mutasyonlar ve 5. Kromozomun q kolu üzerindeki FAP aday bölgesindeki kayıpları dikkate alarak kolorektal kanser oluşumu için bir model önermişlerdir (Şekil 2-6) (5).



Şekil 2-6: Kolorektal Kanseri oluşumunun başlangıç modeli (5).

Bu modelde kolorektal kanser oluşumunun çok aşamalı ve birikimli bir süreç olduğu vurgulanmaktadır. Tümör oluşumunun ilk aşamasında epitel hücresinde *APC* geninde mutasyon gerçekleşir. Bir tümör baskılayıcı gen olan *APC* geninin işlevini kaybetmesi sonucu epitel hücresi hızla çoğalmaya başlar. DNA metillenmesindeki azalmalar ve *K-RAS* onkogenindeki etkinleştirici mutasyonlar adenom oluşumuna neden olur. *DCC* bölgesindeki henüz tam aydınlatılamamış genetik değişimler ve *p53* geninin mutasyonları ise adenomun karsinoma dönüşmesine neden olur (5,67).

APC Geni

15 ekzondan oluşan *Adenomatöz polipozis coli* geni (*APC*) 5q21-q22'de bulunur ve insan kolorektal tümör oluşumunun erken aşamalarında önemli bir rol oynar. Bu gen Wnt sinyal yolağı içindeki hücre içi β -*katenin* düzeyinin düzenlenmesini sağlayarak tümör baskılayıcı olarak işlev görür (68).

APC geni, FAP hastalarının çoğunda eşey soylu mutasyon içeren ve FAP'tan sorumlu olan gendir. Bununla beraber, sporadik kolorektal kanserlerin %70'inden fazlasında *APC* geninde somatik mutasyon bulunduğu tespit edilmiştir (69). Sporadik tümörlerdeki, çerçeve kayması veya anlamsız mutasyon olarak gözlenen somatik mutasyonların çoğu, ekzon 15'in 1286. ve 1513. kodonları arasında yer alan mutasyon bölgesinde (MCR) bulunur ve eksik bir *APC* proteininin üretilmesi ile sonuçlanır (70). İşlev göremeyen bu protein, β -*katenin* birikimine ve kolorektal tümör oluşumunu yönlendiren bir dizi genin düzensiz ifade edilmesine (bazı genlerde ifade artışı, bazı genlerde ifade azalmasına) yol açar (16).

Somatik mutasyonlara, yaban tipi allel kaybının eşlik etmesi, *APC*'nin her iki allelin kaybolmasının tümör gelişimi için önemli olduğunu ve Knudson'un "çift vuruş hipotezi" ile uyumlu olduğunu gösterir. FAP'ta küçük adenomlarda bile somatik mutasyonlar tespit edildiğinden, *APC*'nin kolorektal tümör oluşumunun çok erken aşamasında yer aldığını göstermektedir (5).

APC tümör baskılayıcı geninin her iki allelinin etkinliğini kaybetmesi sonucu gelişen adenomlarda sıklıkla kromozom kararsızlığı (CIN) görülür (71).

Kromozom Kararsızlığı (CIN)

Kolorektal kanser ile ilişkili 3 moleküler mekanizma; Kromozom Kararsızlığı (CIN), Mikrosatellit Kararsızlığı (MSI) ve epigenetik değişimlerden kaynaklardan Sitozin Fosfat Guanin (CpG) Adası Metillenme Fenotipi (CIMP)'dir (72).

Genomik kararlılığın kaybı kolorektal kanser oluşumuna yol açan mutasyonların oluşmasını kolaylaştırır (16). En yaygın genomik kararsızlık formu, kolorektal kanserlerin %85'inde görülen CIN'dır. Kromozomlardaki sayısal ve yapısal değişiklikler ile sonuçlanan CIN, anöploidi veya poliploidi varlığı ile tanımlanır (71).

Kromozom kararsızlığı (CIN) hem sporadik hem de kalıtsal kolorektal kanserde yaygın olarak görülse de sporadik kolorektal kanserdeki CIN'e neden olan genetik alt yapı tam aydınlatılamamıştır. Kalıtsal kolorektal kanserde temel olarak APC ve WNT sinyalindeki bozulmalar CIN ile ilişkili bulunmuştur (73). CIN, KRAS gibi onkogenlerde ve *beta katenin* (3p21), APC (5q21), p16 ve p15 (9p), Rb (13q), p53 (17p), BRCA1 (17q), DCC ve SMAD4 (18q) ve E-kaderin (16q) gibi tümör baskılayıcı genlerde mutasyon birikimi ile ortaya çıkar (74).

Mikrosatellit Kararsızlığı (MSI)

Bir diğer genomik kararsızlık formu MSI'dır. MSI olan tümörler normal karyotip gösterdikleri için CIN'li tümörlerden farklıdır (60).

MSI; HNPCC vakalarının çoğunda ve sporadik kolorektal kanserin %15'inde görülür. MMR genleri olan MLH1, MSH2, PMS2 ve MSH6'nın eşey soylu mutasyon sonucu işlevini kaybetmesi MSI'ya neden olur. MSI fenotipine sahip hücre, BAX geni gibi bazı onkogenler veya TGF- β tip II almacını kodlayan gen gibi tümör baskılayıcı genlerde mutasyon oluşumuna yatkınlık sağlar. MSI olan kanserlerde mutasyonların sıralaması bilinmemektedir (75).

K-RAS ve BRAF Geni

Hücre zarının sitoplazma tarafında bulunan K-Ras proteini, hücre bölünmesinde, hücre farklılaşmasında ve apoptozda önemli rol oynayan GTPaz etkinliğine sahip bir proteindir.

K-RAS'ın işlev kazandırıcı mutasyonları, kontrol ettiği proteinleri kalıcı olarak etkinleştirdiği için kolorektal kanser gelişiminde önemli rol oynar (76). Mutant

onkogenik *RAS* geni taşıyan sağlıklı insanların, kolon, pankreas ve akciğer kanserine yakalanma risklerinin topluma oranla çok yüksek olduğu bildirilmiştir (77). Bir tümör oluşumu ve farklılaşması modelinde, *K-RAS*'ın kök hücre çoğalmasında yer alan bir mekanizma yoluyla tümör başlangıcında rol oynadığı bildirilmiştir (78).

K-RAS mutasyonları, kolorektal kanser oluşumunun erken evresinde görülen ve genellikle tek alleli etkileyen somatik nokta mutasyonlarıdır. Mutasyonların büyük çoğunluğu, ekzon 1'de 12. (yaklaşık %82) ve 13. (yaklaşık %17) kodonları etkilemesinin yanı sıra 61. ve 64. kodonda da oluşabilir. Bu mutasyonlar kolorektal kanserde önemli olduğu bilinen fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) dahil olmak üzere birçok sinyal ileti yolağını etkinleştirir (76,79).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %10'unda *BRAF* geninde somatik mutasyonlar bulunur. Bu mutasyonların %80'ini *BRAF* proteininin kinaz etkinleştirici alanında bulunan 600. konumdaki valinin glutamik asite (V600E) dönüşmesidir (80).

PI3K/AKT Sinyal Yolağı

PI3K/AKT sinyal yolağı apoptozun azalmasına yol açan, büyümeyi uyaran ve çoğalmayı arttıran bir yolaktır. Normal koşullar altında bu yolağın uyarılması hücre dışı büyüme sinyalleri, amino asit ve glikozun varlığı ile sıkı bir şekilde kontrol edilir. *PTEN* kaybı, *AKT* mutasyonu veya *RTK* etkinleşmesi gibi PI3K yolağı bileşenlerindeki değişimler, tümör oluşumuna yol açan bu yolağın etkinleşmesine neden olur (81).

Kolorektal kanserde en sık gözlenen değişiklikler; *IGF2* geninin aşırı ifade edilmesi, *PIK3CA* geninin mutasyonları, *PTEN* genindeki mutasyonlar ve kayıplardır. Bu değişimler büyük bağırsak tümörlerinin yaklaşık %40'ında bulunur (82).

PI3K mutasyonlarının metastatik veya ileri evre kanserlerde yaygın olarak bulunması nedeni ile kanserin yayılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada *PIK3CA* ifadesinin ileri evre kanserlerde yeni oluşan lezyonlara göre daha fazla gözlendiği bildirilmiştir. Bu durum PI3K yolağında yer alan genlerin ifade artışının mutasyonların yanı sıra başka sinyallerle de ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (83).

TP53 Geni

TP53, kolorektal kanser de dahil olmak üzere çeşitli kanserlerin oluşumunda rol oynayan bir tümör baskılayıcı genidir (84). “Genomun gardiyanı” olarak bilinen bu gen genomda bir hata olması durumunda hücre döngüsünü G1 evresinde durdurarak DNA’nın onarılmasına, hata tamir edilemeyecek boyuttaysa hücreyi apoptoza yönlendirir. Kromozom 17’nin kısa kolunda (17p13.1) bulunan *TP53* geni mutasyona uğradığında hücre kanser hücreğine dönüşmeye başlar. Kolorektal kanser vakalarının %60-80’inde *TP53* geninde mutasyon gözlenir (85). Mutasyonların çoğu *TP53* proteininin bağlanma bölgelerinde meydana gelir. Normal koşullar altında bu bağlanma bölgeleri sayesinde hücre döngüsü, anjiyogenez, apoptoz ve DNA onarımı ilgili genlerle uzlaşma bağlanma motifi yoluyla ilişki kurulur ancak iki allelin de bozulması halinde bu düzen bozulur ve kontrolsüz hücre büyümesine, hücrenin daha uzun süre hayatta kalmasına ve genomun bozulmuş bütünlüğünün kardeş hücrelere yayılmasına neden olur (5).

DNA Tamir Genleri

Kolorektal kanserde yanlış eşleşme tamir (MMR) genlerindeki değişimlerde (ifade kaybı, mutasyon, sessizleşme) hem genetik hem de epigenetik etmenlerin görev aldığı açık olsa da bu iki yönün birbiriyle nasıl bağlantılı olduğu hala tam anlaşılamamıştır (72).

Kolorektal kanser oluşumunda Lynch Sendromu’ndaki etkisi nedeni ile iyi bilinen MMR genlerinin yanında farklı DNA tamir genleri de yer alır (Tablo 2-5).

Tablo 2-5: Kolorektal Kanser Oluşumunda Rol Alan DNA Tamir Genleri ve Sınıflandırılması (74)

Baz Kesip Çıkarma Tamir Genleri	<i>APE/Ref-1, Gadd45a, XRCC1, MUTYH, SMUG1, MED1</i>
Nükleotid Kesip Çıkarma Tamir Genleri	<i>ERCC1, XPD</i>
Homolog Rekombinasyon	<i>Chk1/2, ATM/RAD3, ATR, XRCC3, RAD54, RAD54B</i>

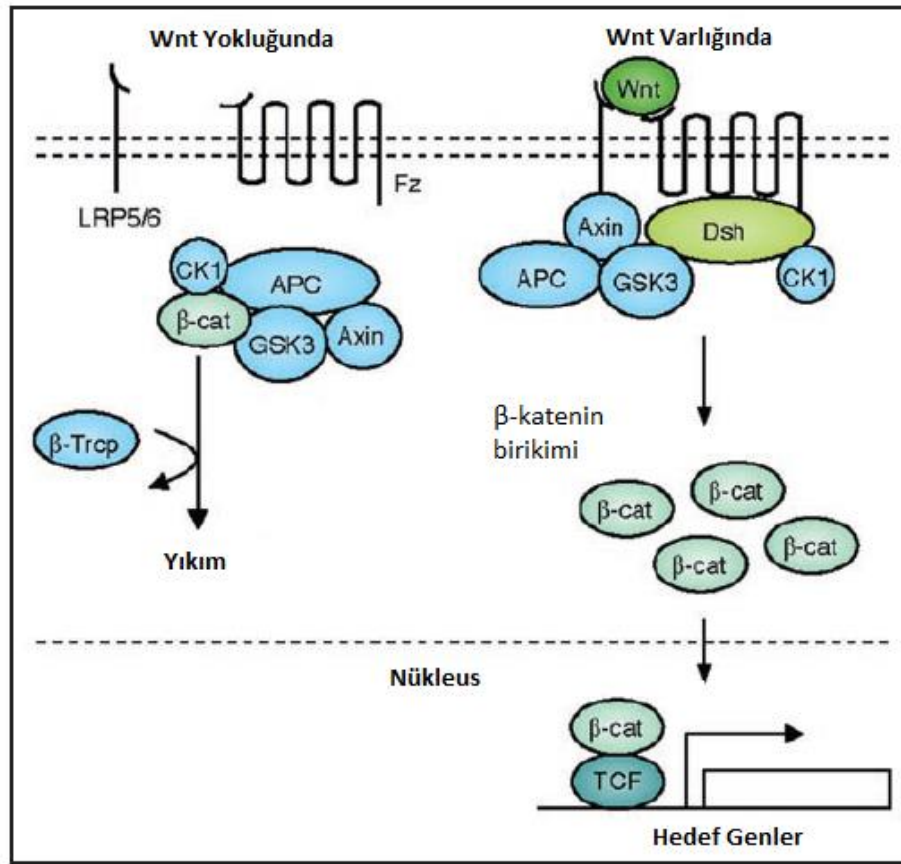
Homolog Olmayan Rekombinasyon	<i>Ku86</i>
Yanlış Eşleşme Tamir Genleri	<i>MLH1, MLH3, PMS1, PMS2</i>

DNA yanlış eşleşme tamiri sistemi, DNA homeostazında rol oynayan önemli enzim sistemlerinden biridir ve DNA eşleşmesi sırasında ortaya çıkan belirli hataların onarımında görevlidir. Bu DNA'nın yapısını ve işlevini sürdürmede anahtar görevi gören onarım mekanizmasının kaybı sonucu eşleşme aşamasında hata oranı 100-1.000 katına çıkar ve bu durum potansiyel mutasyonların hızlıca birikmesine neden olur. Biriken mutasyonlar kolorektal kanser de dahil olmak üzere birçok kanser türüne yatkınlık oluşturur (74). 4 MMR proteininden herhangi birinin yokluğu, MMR işlevinin tehlikeye girmesi için yeterlidir (86).

WNT Sinyal Yolağı

Wnt sinyal yolağı, embriyonik gelişim ve kök hücre farklılaşması, hücre çoğalması, hücrenin kaderinin belirlenmesi, hücre göçü ve hücre polaritesinin sağlanması olmak üzere birçok hücresel düzenlenmede önemli işleve sahiptir (87).

Wnt ligandının yokluğunda, FZD (kıvrılmış, frizzled) ve LRP5/6 (düşük yoğunluklu lipoprotein alması ile ilişkili protein 5/6) tarafından oluşturulan zar almaç karmaşımı yıkım karmaşımına bağlanmaz ve β -katenin, yıkım karmaşımındaki CK1 (Kazein Kinaz 1) ve GSK3 (Glikojen Sentaz Kinaz 3) tarafından fosforillenir. Bu fosforillenme sonucu E3 ligaz β -TrCP karmaşımının yapısına girer ve β -katenin ubiquitinlenerek proteozomal yıkıma uğrar (88). Wnt ligandı FZD ve LRP5/6 almaçlarına bağlandığında ise, β -katenin yıkılmaz, hücre çekirdeğine gider ve TCF (T hücre faktörü) ile birleşerek β -kateninin hedef genlerinin yazılımını etkinleştirir (87) (Şekil 2-7) (89)



Şekil 2-7: Wnt Sinyal Yolağının Wnt Ligandı yokluğunda ve varlığındaki işleyişi (89)

İnsan kolorektal kanserlerinin çoğunun başlangıç aşamasında Wnt/ β -katenin sinyal yolağında bozulma olur (90). Bu sinyal iletilişinin bozulmasının temel nedeni APC tümör baskılayıcı genindeki işlev kaybettirici mutasyonlar ve β -katenin genindeki mutasyonlardır (91). β -katenin yapısı itibarıyla, yazılım etmenleri, α -katenin, kaderin, Axin, Rho ailesi GTPazları, Bcl9 gibi birçok etmen ve ligand ile etkileşime girebilir ve bu etkileşimler sayesinde hücrede birden çok işleve katılır. Kolon, prostat, tiroid ve karaciğer kanserinde β -katenin ifadesinde değişiklikler (92), *AXIN2* geninde de mutasyonlar olduğu bildirilmiştir. Wnt sinyal iletilişinin, kolorektal kanserlerde arttığı ve bu artışın sadece genetik nedenlerle değil, Wnt engelleyicilerini kodlayan genlerin aşırı metillenmesi sonucu epigenetik olarak susturulması ile ortaya çıktığı öne sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda bu varsayımı destekleyecek şekilde, yıkım karmaşımının ve *SFRP1-5*, *WIF1*, *DKK1*, *DKK3* gibi hücre dışı Wnt engelleyicilerinin epigenetik olarak sustuğu görülmüştür (93).

DCC/SMAD - TGFβ/SMAD Sinyal Yolağı

18q21 kromozomal bölgesinin kaybı kolorektal kanserde en sık gözlenen sitogenetik olay olup bir veya birden çok tümör baskılayıcı genin bu bölgede yer aldığı düşünülmektedir. Bu tür aday genler için yapılan araştırmalar sonucunda *DCC (Deleted in Colon Cancer)* tanımlanmıştır. Kolorektal kanserde *DCC*'nin işlevi henüz aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda kanserle ilişkili olduğu bilinen TGFβ aile üyelerinden *SMAD2* ve *SMAD4* geni *DCC* ile aynı kromozomal bölgeye haritalanmıştır (94).

TGFβ aile üyeleri, hücrelerin çoğalması, farklılaşması, hareketi ve apoptozunun düzenlenmesinde rol oynar. TGFβ, hücre büyümesinin güçlü bir engelleyicisidir ve tümör hücreleri genellikle bu engellemeye karşı direnç gösterir. Hücre içi sinyal düzenlenmelerinin bozulması ile ilişkili bulunan TGFβ'ye karşı hücrel duyarlılığın kaybı, kolorektal kanser oluşumunda önemlidir. Smad proteinleri, TGFβ aile üyelerinin hücre içi sinyal iletiliminde ana proteinler olarak tanımlanmıştır (95). Kolorektal kanserli hastalarda SMAD genlerinin kayıplarının araştırıldığı bir çalışmada, TGFβ sinyal iletilimini engelleyen *SMAD7* gen kaybının kolorektal kanserle ilişkili olduğu rapor edilmiştir (96).

2.2. Yazılım Etmenleri ve Kanser

İnsanda, DNA eşlenmesi, DNA onarımı, DNA yazılımı ve kromozom paketlenmesinde görevli olan ve kromatine bağlanarak işlev gören 2500'den fazla protein olduğu tahmin edilmektedir. Bu proteinlerin 1500'den fazlasının ise yazılım etmeni olarak görev yaptığı düşünülmektedir (97). Yazılım etmenleri, genlerin ifadesini, bu genlerin promotörlerinde veya güçlendiricilerindeki 'yanıt ögeleri' olarak bilinen belirli kısa DNA dizilerine bağlanarak düzenleyebilen hücrel proteinlerdir (7). Yazılım etmenleri ve DNA arasındaki bu etkileşim sonucu hücrenin gelişimi, dış uyarılara tepkisi ve çekirdekteki hücrel olaylar düzenlenir (98). Yazılım içten ya da dışarıdan gelen uyarılar ile etkinleşebilir. Tüm hücrel proteinler gibi, yazılım etmenlerinin ifadesi de yazılım etmenleri tarafından kontrol edilir (97).

İnsanlarda ve diğer ökaryotlarda RNA polimeraz, sadece “genel yazılım etmenleri” yardımıyla promotere bağlanmasına rağmen yazılım etmenlerinin büyük çoğunluğu gene özgüdür.

Yazılım etmeni, DNA'daki belirli bir hedef diziye bağlandığında, RNA polimerazın genin promotörüne bağlanma düzeyini değiştirir. Etkinleştirici olan yazılım etmenleri bir genin ifadesini artırırken, engelleyici olanlar genin ifade edilmesini engeller. Arttırıcılar ve susturucular olarak adlandırılan bu yazılım etmenleri, bu şekilde belli dokularda bulunan bir geni açıp kapatabilir (99).

Bir yazılım etmeni diğer yazılım etmenleri ile birlikte çalışarak farklı genlerin yazılımını düzenleyebildiği gibi, tek başına da birden çok genin yazılımını düzenleyebilir. Ayrıca bir yazılım etmeni diğeri ile etkileşerek onun hedef genini belirleyebilir (100).

Yazılım etmenlerinin insan hastalıklarıyla ilişkisine dair birçok çalışma yapılmıştır. 2009'da yapılan bir çalışmada 277 hastalığın 164 yazılım etmeni ile birebir ilişkili olduğu bildirilmiştir (101). Hastalıklarla ilişki olmasının yanı sıra, yazılım etmenleri onkogenik yolların çoğunda yer alır. Bir yazılım etmeninin bir genin yazılımını değiştirmesi yolaktaki o genle ilişkili diğer genlerin ifadelerini zincirleme olarak değiştirebileceğinden çok sayıda geni etkileyebilir. Çeşitli yazılım etmenlerinin tümör büyümesinde önemli rolleri olduğu saptanmıştır (7).

Network of Cancer Genes NCG5.0 veritabanında yer alan verilere göre bilinen yaklaşık 1600 onkogenik proteinin 294'ü yazılım etmeni ve yazılım düzenleyici proteindir. Yani bilinen tüm onkogenlerin yaklaşık %19'u yazılım etmenleridir (Şekil 2-8) (97).

ABL1	CEBPA	ERCC3	HIST1H2BE	MDM4	PAX7	SMARCA4	TFPT
AFF1	CHD1	ERCC6	HIST1H2BG	MED12	PAX8	SMARCB1	THRAP3
AFF3	CHD2	ERF	HLF	MEF2B	PBX1	SMARCD1	TLX1
AFF4	CHD4	ERG	HMGA1	MEF2C	PEG3	SMARCE1	TLX3
APC	CHD5	ESPL1	HMGA2	MEN1	PER1	SMURF2	TNFAIP3
AR	CHD7	ESR1	HOXA11	MITF	PHF3	SOX2	TP53
ARID1A	CIC	ETS1	HOXA13	MKL1	PHF6	SOX5	TRIM24
ARID1B	CIITA	ETV1	HOXA7	MLLT1	PHOX2B	SOX9	TRIM33
ARID3B	CNOT3	ETV4	HOXA9	MLLT10	PLAG1	SRCAP	TRIP11
ARID5B	CREB1	ETV5	HOXC11	MLLT3	PML	SS18L1	TRPS1
ARNT	CREB3L1	ETV6	HOXC13	MLLT6	PMS1	SSB	TRRAP
ARNT2	CREBBP	EWSR1	HOXD11	MYB	PNN	SSX1	TSC22D1
ASB15	CRTC1	EYA4	HOXD13	MYBL1	POU2AF1	SSX2	TSHZ3
ASXL1	CSDE1	EZH2	ID3	MYC	POU2F2	SSX4	VHL
ATF1	CTCF	FEV	IRF2	MYCN	POU5F1	STAT3	WHSC1
ATF7IP	CTNBN1	FLI1	IRF4	MYOD1	PPARG	STAT4	WHSC1L1
ATM	DACH1	FOXA1	IRF6	NCOA1	PRDM1	STAT5B	WT1
ATRX	DACH2	FOXO1	IRF8	NCOA2	PRDM16	STAT6	WWP1
BAZ2B	DAXX	FOXO2	IRX6	NCOA4	PRDM9	SUFU	WWTR1
BCL11A	DDB2	FOXP1	JUN	NCOR1	PRRX1	SUZ12	XBP1
BCL11B	DDIT3	FOXQ1	KHDRBS2	NCOR2	PSIP1	TAF1	XPC
BCL3	DDX5	FUBP1	KHSRP	NEUROG2	RARA	TAF15	ZBTB16
BCL6	DEK	FUS	KLF2	NFE2L2	RB1	TAL1	ZBTB20
BCLAF1	DIP2C	FXR1	KLF4	NFE2L3	RBM15	TAL2	ZFP36L1
BCOR	DNMT1	GATA1	KLF5	NFIB	RBMX	TBX18	ZFX
BRCA1	DNMT3A	GATA2	KLF6	NFKB2	REL	TBX22	ZHX2
BRCA2	DOT1L	GATA3	LDB1	NFKBIA	RUNX1	TBX3	ZIC3
BRD7	EED	GLI3	LMO1	NONO	RUNX1T1	TCEA1	ZIM2
BRD8	EGR2	GTF2I	LMO2	NOTCH2	RXRA	TCEB1	ZNF208
BRIP1	ELAVL2	HDAC9	LMX1A	NOTCH3	SALL3	TCERG1	ZNF226
BRPF3	ELF3	HEY1	LYL1	NPM1	SATB2	TCF12	ZNF331
BTG1	ELF4	HIST1H1B	LZTR1	NR3C2	SETBP1	TCF3	ZNF384
BTG2	ELK4	HIST1H1C	MAF	NR4A3	SFPQ	TCF7L2	ZNF469
CBFA2T3	ELL	HIST1H1D	MAFA	NSD1	SIN3A	TFAP2D	ZNF595
CBFB	EP300	HIST1H1E	MAFB	OLIG2	SMAD2	TFDP1	ZNF638
CDX2	EPC1	HIST1H2BC	MAML1	PAX3	SMAD4	TFE3	
CDX4	ERCC2	HIST1H2BD	MAX	PAX5	SMARCA1	TFEB	

Şekil 2-8: Bilinen veya Aday Onkogenik Yazılım Etmeni ve Yazılımı Düzenleyen 294 Genin Listesi (97)

Literatürde yazılım etmenlerinin kolorektal kanser ile ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, bir yazılım etmeni olan *HEY1* geninin ifadesindeki artışın kolorektal kanserli hastaların ağır klinik tablo sergilemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (102). *STAT3*, *ATF7* ve *LSF* yazılım etmenlerini kodlayan genlerin etkinleşmesinin kolorektal tümör oluşumunda rol oynadığı bildirilmiştir (103,104,105). *HOXD8*, *ATF1* ve *ATF3* yazılım etmenlerini kodlayan genler ise kolorektal kanser oluşumunu engelleyen tümör baskılayıcı işleve sahiptir (106,107,108). Vonlanthen ve arkadaşlarının kolorektal adenomlarında yaptığı yazılım etmenlerinin ifade değişimlerinin araştırıldığı çalışmada, 250'den fazla yazılım etmeni kodlayan genin ifadelerinde normal dokuya göre anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda daha önce kolorektal kanserle ilişkisi hiç araştırılmamış birçok gen saptanmıştır (109).

miRNA'lar da yazılım etmenleri gibi gen ifadesini düzenleyerek kanser oluşumunda rol oynarlar. Yazılım etmenlerinin miRNA'lar ile etkileşerek kolorektal karsinogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (110).

2.2.1. TCEAL Gen Ailesi

TCEAL gen ailesi (*Transcription elongation factor A like family*); *TCEAL1*, *TCEAL2*, *TCEAL3*, *TCEAL4*, *TCEAL5*, *TCEAL6*, *TCEAL7*, *TCEAL8* ve *TCEAL9* genlerinden oluşmaktadır. Bu gen ailesine ait tüm genler “yazılım uzama etmeni proteini” kodlamaktadır. TCEAL gen ailesi ile ilgili ayrıntılı bilgi bulunmamakla birlikte aileye dahil olan genlerin çoğunun tümör baskılayıcı işlev gösterdiği bildirilmiştir (111,112,113,114,115). Genlerin diğer adlandırmaları ve X kromozomu üzerinde bulundukları bölgeler Tablo 2-6’da gösterilmektedir (116).

Tablo 2-6: TCEAL Gen Ailesindeki Genlerin Diğer Adlandırmaları ve Bulundukları Bölgeler (116)

Gen Adı	Genin diğer adlandırılış(lar)ı	Genin bulunduğu bölge
<i>TCEAL1</i>	<i>p21, pp21, SIIR, P21, WEX9</i>	Xq22.2
<i>TCEAL2</i>	<i>my048, MY0876G05, WEX1</i>	Xq22.1
<i>TCEAL3</i>	<i>MGC15737, WEX8</i>	Xq22.2
<i>TCEAL4</i>	<i>FLJ21174, WEX7</i>	Xq22.2
<i>TCEAL5</i>	<i>WEX4</i>	Xq22.1
<i>TCEAL6</i>	<i>WEX2</i>	Xq22.1
<i>TCEAL7</i>	<i>MGC23947, WEX5</i>	Xq22.2
<i>TCEAL8</i>	<i>MGC45400, WEX3</i>	Xq22.1
<i>TCEAL9</i>	<i>DKFZp313K1940, WEX6</i>	Xq22.2

2.2.1.1. TCEAL7 Geni ve Proteinini

Bir TFA (yazılım uzama etmeni A) alanına sahip olan ve insan genomunda 9 üye içeren TCEAL ailesinin bir üyesi olan *TCEAL7* (117), “*transcription elongation factor (SII) A like 7*”, *MGC23947* ve *WEX5* olarak da adlandırılır. *TCEAL7*, X kromozomunun q22.2 bölgesinde, 103.330.196-103.332.326 bazları arasına yerleşik, 2130 baz uzunluğunda bir gendir.



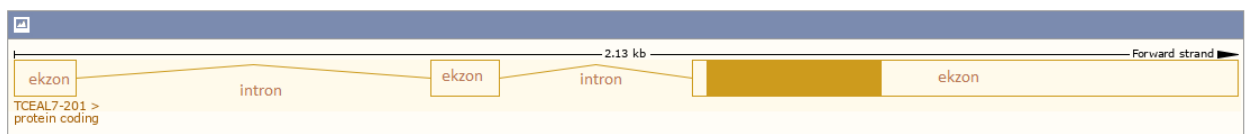
Şekil 2-9: *TCEAL7* Geninin X Kromozomu Üzerindeki Yeri (118)

TCEAL7 geni 3 ekzondan oluşur ve *TCEAL7-201* ve *TCEAL7-202* olmak üzere iki farklı transkript oluşturur (Şekil 2-10).

Name	Transcript ID	bp	Protein	Biotype	CCDS	UniProt	RefSeq	Flags
<i>TCEAL7-201</i>	ENST00000332431.4	1177	100aa	Protein coding	CCDS14506	Q9BRU2	NM_152278 NP_001335187 NP_689491	TSL:1 GENCODE basic APPRIS P1
<i>TCEAL7-202</i>	ENST00000372666.1	852	100aa	Protein coding	CCDS14506	Q9BRU2	NP_001335187	TSL:2 GENCODE basic APPRIS P1

Şekil 2-10: *TCEAL7* Geninin Transkriptleri (119)

3 ekzondan oluşan her iki transkript 100 amino asit’lik protein kodlar (119,120). *TCEAL7-201* transkriptinin uzunluğu 1177 baz çiftidir. *TCEAL7-202* transkriptinin uzunluğu ise 852 baz çiftidir (121,122). *TCEAL7-201* transkriptinin ekzon ve intron bölgeleri Şekil 2-11’de gösterilmiştir.

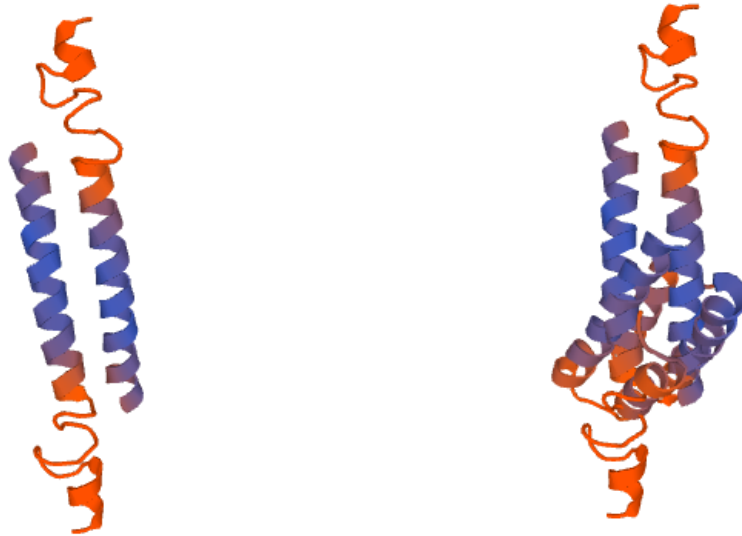


Şekil 2-11: *TCEAL7*'nin *TCEAL7-201* Transkriptinin Ekzon ve İntron Bölgeleri (121)

TCEAL1 (*p21/SIIR/pp21*), *TCEAL6* (*WBP5*) ve hücre ölümünden sorumlu *NADE* geni ile yüksek oranda dizi benzerliği gösteren *TCEAL7* geni diğerleri ile birlikte bir X kromozomu inaktivasyon bölgesi olan Xq22.1-22.2’de yerleşiktir. Erkeklerde tek X kromozomu bulunması ve dişilerde bir X kromozomunun epigenetik olarak sessizleşmesinden dolayı bu genlerin ifadeleri tek allel üzerinden olur (115).

TCEAL7 geni kanserle ilişkili bir gendir. *TCEAL7* geninin ifadesindeki azalma, NF-kB etkinliğinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Bu azalma aynı zamanda hücre büyümesinde görevli genler olan *siklin D1* ve *c-Myc* ile damarlanmada görevli genler *IL-6*, *IL-8* ve *VEGF*’nin ifadesinin artmasına neden olur ve bu genlerin geniş etkileri sayesinde tümör oluşumu ve gelişimi devam eder (123). Kanserle ilişkili olduğu bilinen telomeraz etkinliğinin artışı *c-Myc* geninin ifade düzeyindeki azalma ile ilişkilidir ve *TCEAL7*’nin *c-Myc* genini baskıladığı birden fazla makalede bildirilmiştir (124). *TCEAL7* geninin kanserin yanı sıra kas farklılaşması ve kas yenilenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (117,125).

TCEAL7 geninin *TCEAL7-201* transkriptinin kodladığı proteinin moleküler ağırlığı 12.3 kD’dur. *TCEAL7* proteinindeki çevirim sonrası değişimler hakkında bilgi bulunmamaktadır (118). *TCEAL7* proteinin 3 boyutlu yapısı hakkında herhangi bir veri bulunmamakla birlikte, protein dizisine göre “Swiss-model” kullanılarak modelleme yapıldığında Şekil 2-12’deki iki muhtemel yapı ortaya çıkmaktadır (126).

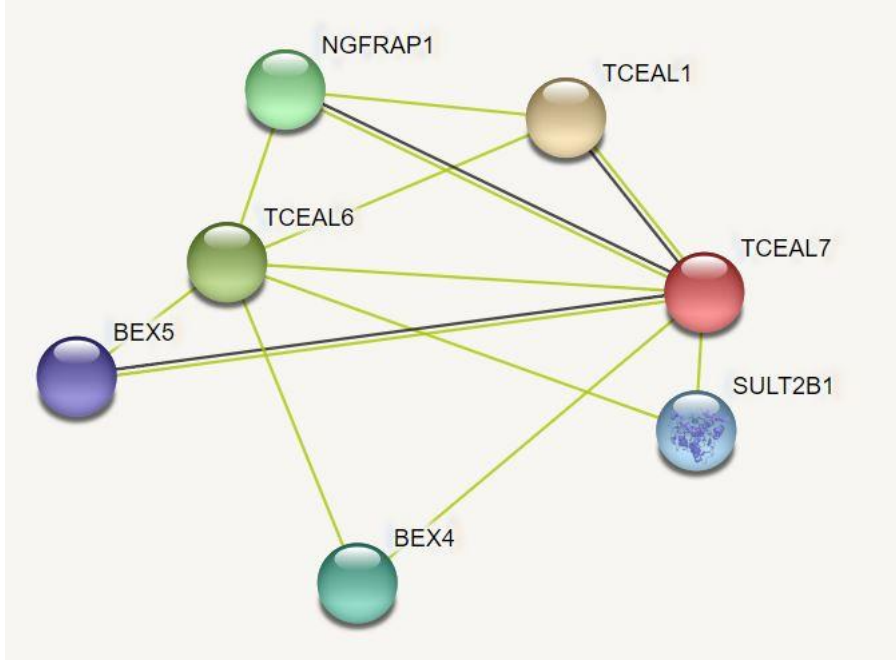


Model 1: %23.68 dizi benzerliği içermektedir.

Model 2: %12.20 dizi benzerliği içermektedir.

Şekil 2-12: TCEAL7 Proteininin muhtemel 3 Boyutlu Yapıları (126)

TCEAL7 proteini bir proapoptotik nükleer proteindir (127). *TCEAL7* proteininin herhangi bir yolak ile ilişkisi bildirilmemiş olup, protein-protein etkileşimlerini gösteren STRING veritabanında (Şekil 2-13) gösterilen protein ilişkilerinin çoğu dizi benzerliğine dayanmaktadır. *TCEAL7* geninin *TCEAL1*, *BEX5* ve *NGFRAP1* genleri ile birlikte ifade edildiğine dair veriler bulunmaktadır (128).



Şekil 2-13: TCEAL7 Geninin Protein Etkileşimleri (128)

Yazılım etmenlerinin kanser oluşumu ile ilişkisi olduğunu kanıtlayan birçok çalışma yapılmıştır (7). Literatürde *TCEAL7* geninin birçok kanserde tümör baskılayıcı özellik gösterdiği bildirilmiş fakat kolorektal kanser ile arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı *TCEAL7* geninin, kolorektal kanserli hastaların tümör ve normal dokularında yapılan ifade analizi sonuçları kıyaslanarak, bu genin kolorektal kanserdeki olası işlevinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hasta Grubu

Bu çalışmada, “11/10/2017 tarihli ve 380459 sayılı etik kurul başvurusu yapılan ve 08/11/2017 tarihli ve 419800 sayılı dekanlık kabul yazısı ile etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiş olan”, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından kolorektal kanser tanısı konmuş hastalardan elde edilen ve uygun koşullarda saklanmış 50 hastaya ait tümörlü ve normal doku örnekleri kullanıldı.

Bu çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda kolorektal kanser tanısı konmuş 50 hastadan alınan tümör doku ve kontrol olarak tümör dokuya komşu olan normal doku dahil edilmiştir. Hastanın HIV, Hepatit B, Hepatit C taşıması, kemoterapi ya da radyoterapi tedavisi almış olması çalışmadan dışlanma sebepleridir. Alınan dokular RNA eldesi ve cDNA sentez aşamalarından sonra -80 °C’de saklanmıştır. Çalışmaların tamamı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- Derin Dondurucu (-20°C) (Beko, Türkiye)
- Ultra derin dondurucu (-80°C) (Sanyo, Japonya)
- Güç Kaynağı (E. C. Apparatus, ABD)
- Otoklav (Hirayama, Japonya)
- Light-cycler gerçek zamanlı PZT cihazı (Roche, Almanya)
- Hassas Terazî (Shimadzu, Japonya)
- Applied BioSystems 9700 Termal Döngü Cihazı (PZT) (ABI, Singapur)
- Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, ABD)
- Vorteks (Velp Scientifica, İtalya)
- Light-cycler gerçek zamanlı PZT cihazı 480 II (Roche, Almanya)

- Otoklav (Hirayama, Japonya)
- Distile Su Cihazı (Nüve, Türkiye)
- Etüv (Hybaid, İngiltere)
- Soğutmalı Mikrosantrifüj (Hettich, Almanya)
- Otomatik pipetler (Eppendorf, Almanya)
- Homojenizatör (Next Advance, ABD)
- Yatay Elektroforez Sistemi (Biometra, Almanya)
- Manyetik Karıştırıcı (Velp Scientifica, İtalya)

3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler

RNA eldesinde, PureLink mRNA Mini Kit (Ambion, ABD) kullanılmıştır.

cDNA eldesinde, RevertAid First Strand cDNA Sentez Kiti (Thermo Scientific, ABD) kullanılmıştır.

Gerçek zamanlı PZT analizinde, PowerUP SYBR Green Master Mix Kiti kullanılmıştır.

TCEAL7 ifade analizinde kullanılan ileri primer ve geri primer dizisi olarak,

İleri primer: 5'-AAGGGAAGGAAGAGCTGGTTGAT- 3'

Geri primer: 5'-AGATGTCTGTGAACACAGATCCT- 3' kullanılmıştır.

Referans gen olarak kullanılan *Beta-2-mikroglobulin (B2M)*'in ileri ve geri primer dizisi,

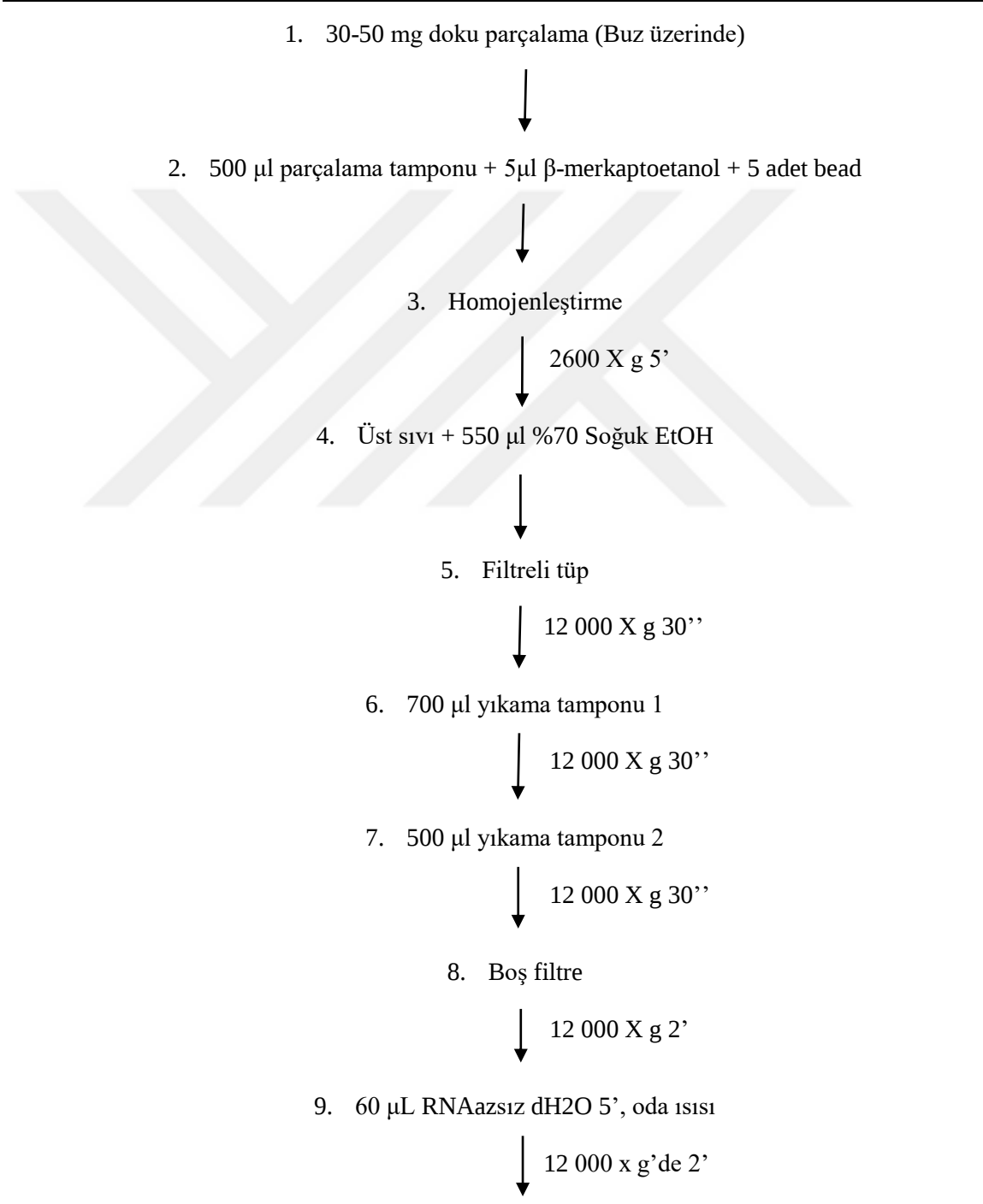
İleri primer: 5'- CTCGCGCTACTCTCTCTTTCTGG- 3'

Geri primer: 5'- GCTTACATGTCTCGATCCCACTTAA- 3' şeklindedir.

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Dokudan RNA Eldesi

Gerçek zamanlı PZT analizi yapabilmek için 50 hastanın tümör ve ona komşu olan normal dokudan cDNA sentezlemek üzere PureLink mRNA Mini Kiti kullanılarak RNA izole edilmiştir. RNA eldesinin tüm aşamaları buz üzerinde gerçekleştirilmiş olup aşamalar Tablo 3-1'de gösterilmiştir.

Tablo 3-1: Dokudan RNA Eldesi Aşamaları

10. Elde edilen toplam RNA -80°C’de muhafaza edilir.

3.2.2. RNA’nın Spektrofotometrik Analizi

RNA’ların miktar ve saflık ölçümleri ND-1000 NanoDrop spektrofotometre cihazında yapıldı. Tüm RNA örneklerinin saflık değerleri 260 ve 280 nanometredeki absorbans değerlerinin oranlarından (A260/280) hesaplandı. A260/280 oranı 2 olduğunda RNA saf olarak kabul edildi (129).

3.2.3. Toplam RNA’dan cDNA eldesi

RevertAid First Strand cDNA Sentez Kiti kullanılarak cDNA sentezlendi. Tepkime için kullanılan karışımlar ve koşullar Tablo 3-2’de gösterilmiştir.

Tablo 3-2: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları

Karışım İçeriği	İlk Derişim	Son Derişim
Random Primer (0,2 µg/ µL)	100 µM	5 µM
RNA	400 ng	20 ng
dH2O	Karışımı 12 µL’ye tamamlayacak kadar	
Karışımı içeren PZT tüpleri 80°C’de 3 dakika inkübe edilir. Ardından 5 dakika buzda bekletilir.		
5X Tepkime Tamponu	5X	1X
10 mM dNTP	10 mM	1 mM
RNAaz inhibitör (20U)	20U	1U
Ters Transkriptaz (200U)	200U	10U
Son hacim 20 µL		

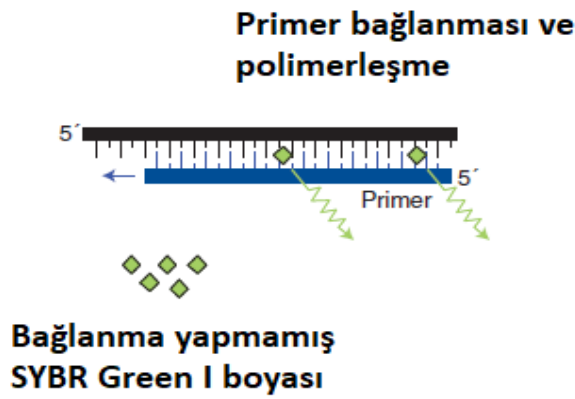
Isı döngü cihazında 37°C 90' , 94°C 2' inkübasyon

cDNA'lar -20°C'de saklanır.

3.2.4. *TCEAL7* Geninin İfade Analizi

TCEAL7 geninin ifade analizi LightCycler 480 II Gerçek Zamanlı PZT cihazında, Syber Green Floresan Bazlı Gerçek Zamanlı PZT yöntemiyle, *B2M* geni referans alınarak yapıldı. Negatif kontrol olarak hem *TCEAL7* tepkime karışımına hem de *B2M* tepkime karışımına cDNA yerine, cDNA hacmi kadar nükleaz içermeyen su ilave edilmiştir.

Gerçek zamanlı bir PZT okuması, belirli bir floresan seviyesine ulaşmak için döngü eşiği (Cycle threshold - Ct) adı verilen gerekli PZT döngü sayısı olarak verilir (130). Çift zincirli DNA'nın küçük oluşuna bağlanma özellikli bir boya olan Syber Green, PZT ürününe bağlanarak floresan bir ışığa yapar (Şekil 3-1). Bu yöntemde, bu ışımaların ölçümleri alınarak çoğalan DNA izlenir. Syber Green Floresan Bazlı Gerçek Zamanlı PZT yöntemi, hızlı ve hassas olmasının yanında ucuz ve etkili bir yöntemdir (131).



Şekil 3-1: Çift İplikli DNA'ya bağlanan SYBR Green I Boyası (131)

Deneyde kullanılan yöntemin içeriği ve koşulları Tablo 3-3 ve 3-4'te gösterilmiştir.

Tablo 3-3: Gerçek Zamanlı PZT yönteminin içeriği

<i>TCEAL7 Geni</i>				<i>B2M Geni</i>			
	İlk Derişim	Hacim	Son Derişim	İlk Derişim	Hacim	Son Derişim	
SYBR Green Master Mix	2X	7,5 µl	1X	2X	7,5 µl	1X	
Nükleaz İçermeyen Su	-	2,5 µl	-	-	2,5 µl	-	
İleri Primer	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	0,5 µl	200 nM	
Geri Primer	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	0,5 µl	200 nM	
cDNA	-	3 µl	-	-	3 µl	-	
Toplam Hacim	-	15 µl	-	-	15 µl	-	

Tablo 3-4: Gerçek Zamanlı PZT deneyi Tepkime Koşulları

Analiz Modu	Döngü	Bölüm	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/s)	Hedef Sıcaklık	Süre	Okuma Modu
Yok	1	Denatürasyon	4,4 °C/sn	95 °C	15 dk.	Yok
Çoğalma						
Miktar Ölçümü	40	Bozunma	4,4 °C/sn	95 °C	15 sn.	Yok
		Bağlanma	2,2 °C/sn	59 °C	30 sn.	Yok
		Uzama	4,4 °C/sn	72 °C	30 sn.	Tek
Yok	1	Soğuma	2,2 °C/sn	50 °C	10 sn.	Yok
Erime Eğrisi	1	Erime Eğrisi	0,11 °C/sn	95 °C	-	Kesintisiz

		Analizi				
--	--	---------	--	--	--	--

3.2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Kolorektal kanserli hastaların tümörlü ve normal doku örneklerinin gerçek zamanlı PZT yöntemi ile elde edilen hedef gen *TCEAL7* geni ve referans gen *B2M* geninin C_t değerleri analiz edildi. Tümörlü ve normal doku örneklerinden elde edilen *TCEAL7* ve *B2M* ifadesinin karşılaştırmalı analizi için $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi kullanıldı. Aşağıda formülü gösterilen ve gen ifadelerindeki bağıl değişimleri analiz etmek için kullanılan $2^{-\Delta\Delta C_t}$ yöntemi (132) ile bulunan sonuçların 0,9'dan küçük olması durumunda tümörlü dokudaki *TCEAL7* geninin ifadesinin normal dokuya göre azalmış, 1,1'den büyük olması ise artmış ve 0,9 ile 1,1 aralığında bulunan değerler ise ifadenin değişmemiş olduğu kabul edildi.

$$2^{-\Delta\Delta C_t} = 2^{-[\text{Tümörlü Doku (Hedef Gen } C_t\text{'si} - \text{Referans Gen } C_t\text{'si}) - \text{Normal doku (Hedef Gen } C_t\text{'si} - \text{Referans Gen } C_t\text{'si})]}$$

Elde edilen tüm değerlerin istatistiksel analizi SPSS Programı ile yapılmıştır (SPSS 21, IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY:IBM Corp.)

4. BULGULAR

4.1. Kolorektal Kanserli Dokularda TCEAL7 Gen İfade Analizi

TCEAL7 geninin ifade analizi, 50 kolorektal kanserli hastadan elde edilen tümör ve normal doku örnekleri kullanılarak gerçek zamanlı PZT yöntemi ile yapıldı. *TCEAL7* geninin ifade analizi çalışmasının sonuçları, hastaların histolojik tip ve dereceleri, TNM evreleri, yaş, cinsiyet, invazyon varlığı ve tümörün kolondaki yerleşimi gibi klinik ve patolojik parametreler ile birlikte değerlendirildi.

İfade analizi sonuçlarında, normal doku örnekleri ile kıyaslandığında tümörlü doku örneklerinin %72'sinde (36/50) *TCEAL7* geninin ifadesinde azalma, %22'sinde (11/50) artma olduğu ve %6'sında (3/50) değişim olmadığı saptandı. Tümörlü dokulardaki gen ifadesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Çalışmaya dahil edilen tümörlü ve normal doku örneklerinin Ct ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değerleri Tablo 4-1'de ve ΔCt ortalaması Tablo 4-2'de gösterilmiştir. 1 hastanın *TCEAL7* ve *B2M* geninin gerçek zamanlı PZT analiz sonucuna ait görüntüler Şekil 4-1 ve Şekil 4-2'de örnek olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-1: Kolorektal kanserli hastaların tümör ve normal doku örneklerinde *TCEAL7* ve *B2M* genlerinin Ct ve $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değerleri

Hasta No	Tümör Ct Değeri		Normal Ct Değeri		TCEAL7 İfadesi	
	TCEAL7	B2M	TCEAL7	B2M	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Değişim
1	31,85	22,5	30,34	26,22	0,03	Azalmış
2	32,41	24,61	31,83	23,88	1,11	Değişim Yok
3	23,59	20,52	23,1	20,81	0,58	Azalmış
4	33,8	29,59	29,68	28,19	0,15	Azalmış
5	31,79	25,98	33,89	26,2	3,68	Artmış

6	33,86	26,85	33,88	25,85	2,03	Artmış
7	29,13	26,87	31,14	28,48	1,32	Artmış
8	34,24	24,45	31,91	30,87	0,00	Azalmış
9	32,9	21,29	31,54	22,94	0,12	Azalmış
10	31,93	26,91	34,49	30,16	0,62	Azalmış
11	30,89	20,42	32,54	23,94	0,27	Azalmış
12	32,44	23,09	34,23	23,86	2,03	Artmış
13	33,77	24,94	33,5	24,59	1,06	Değişim Yok
14	33,98	26,5	34,79	26,86	1,37	Artmış
15	32,05	23,31	34,47	25,36	1,29	Artmış
16	33,17	27,86	32,94	30,21	0,17	Azalmış
17	30,49	28,32	32,35	29,4	1,72	Artmış
18	30,65	26,97	32,41	29,15	0,75	Azalmış
19	28,19	23,93	33,7	30,03	0,66	Azalmış
20	31,6	26,96	32,91	28,6	0,80	Azalmış
21	35,89	25,53	36,95	30,88	0,05	Azalmış
22	33,06	29,43	34,45	30,23	1,51	Artmış
23	36,94	26,9	34,75	30,36	0,02	Azalmış
24	27,8	20,75	26,41	22,87	0,09	Azalmış
25	25,47	19,09	25,33	21,23	0,21	Azalmış

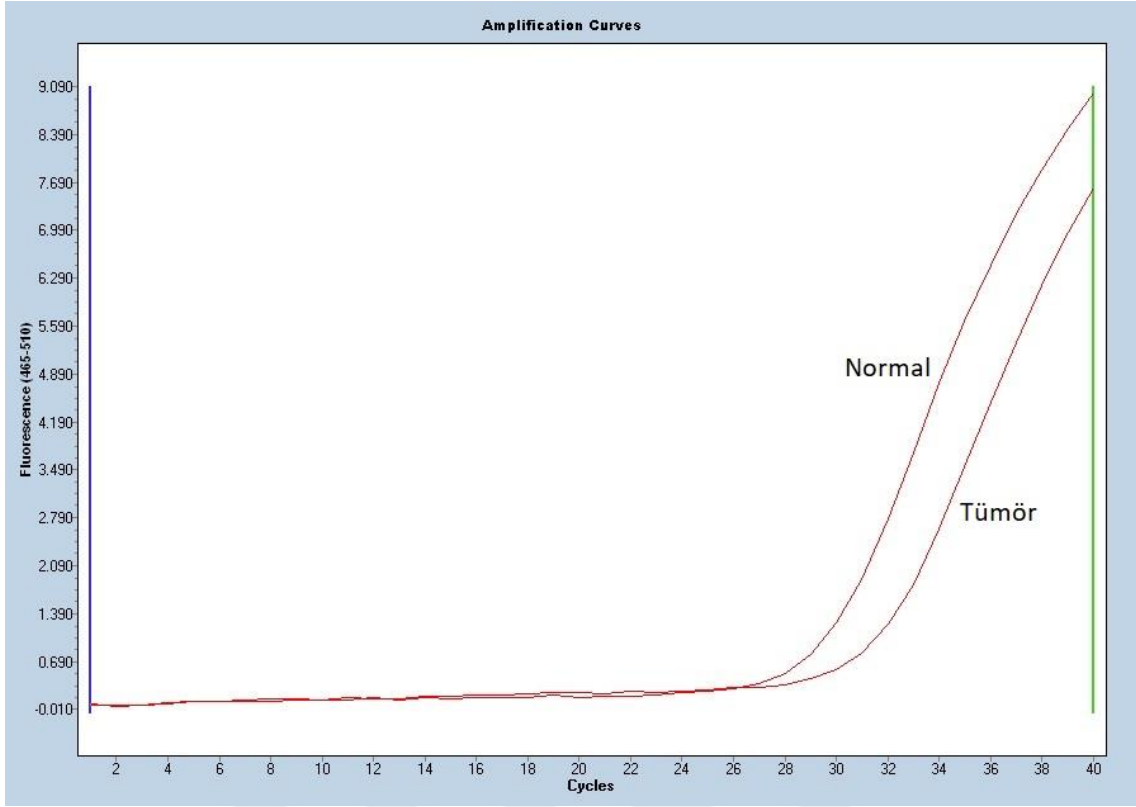
26	33,37	24,51	35,87	30,89	0,07	Azalmış
27	33,77	25,29	35,67	31,54	0,05	Azalmış
28	30,47	22,38	35,67	28,95	0,39	Azalmış
29	33,69	24,74	29,71	28,08	0,01	Azalmış
30	34,55	30,93	35,83	31,25	1,95	Artmış
31	32,66	27,71	27,97	27,94	0,03	Azalmış
32	31,95	27,81	34,39	30,93	0,62	Azalmış
33	32,56	24,48	37,7	33,43	0,07	Azalmış
34	28,59	23,88	29,58	27,24	0,19	Azalmış
35	31,92	22,55	26,95	26,45	0,00	Azalmış
36	30,42	24,98	30,75	30,3	0,03	Azalmış
37	26,89	25,32	30,05	28,33	1,11	Değişim Yok
38	31,78	30,29	33,28	28,95	7,16	Artmış
39	32,59	29,41	35,25	29,55	5,74	Artmış
40	32,65	26,28	37,07	31,91	0,43	Azalmış
41	33,17	24,55	33,58	30,26	0,03	Azalmış
42	33,23	27,46	29,23	27,82	0,05	Azalmış
43	30,73	23,98	27,28	25,61	0,03	Azalmış
44	29,26	24,4	27,58	27,64	0,03	Azalmış
45	31,15	24,05	34,41	30,62	0,10	Azalmış

46	31,84	24,63	24,96	25,11	0,01	Azalmış
47	34,6	29,08	27,72	25,63	0,09	Azalmış
48	31,37	28,61	29,99	28,96	0,30	Azalmış
49	28,85	21,3	35,22	29,71	0,24	Azalmış
50	31,5	24,89	29,62	27,97	0,03	Azalmış

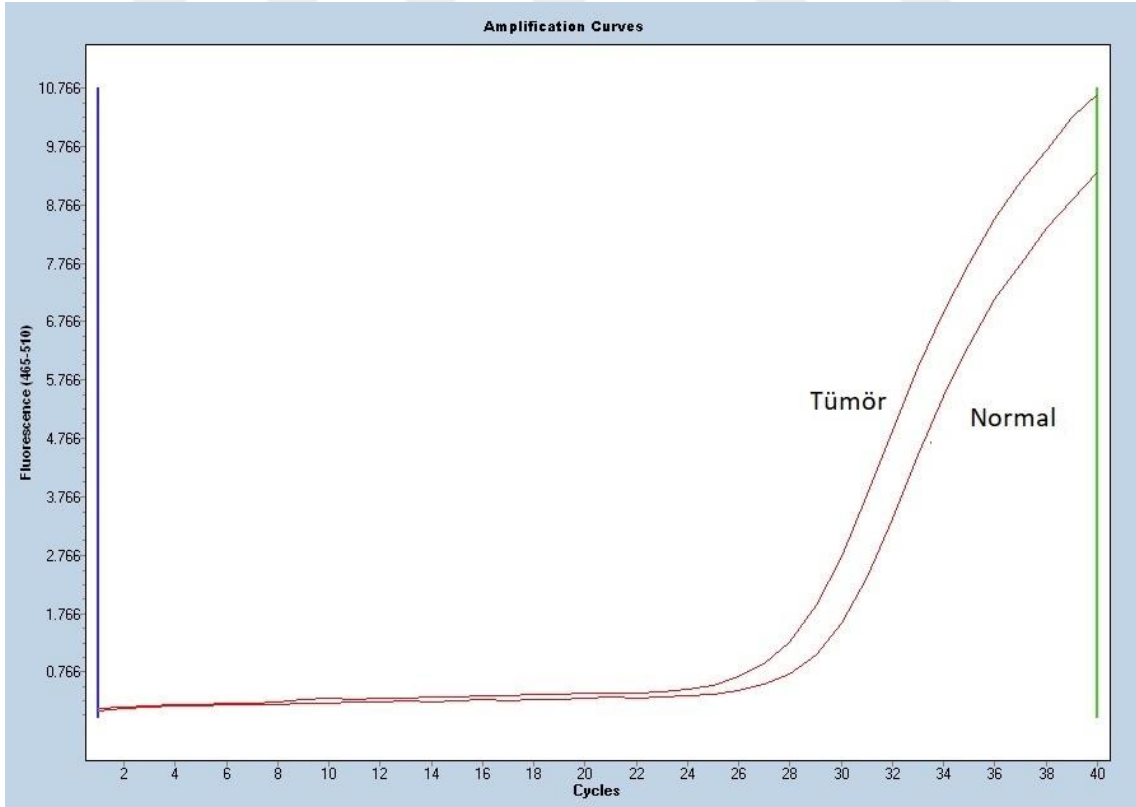
Tablo 4-2: Kolorektal kanserli hastaların tümörlü ve normal doku örneklerinde *TCEAL7* ve *B2M* genlerinin ortalama ifade düzeyi

	<i>TCEAL7</i> Ct Ortalama $\pm$ SS	<i>B2M</i> Ct Ortalama $\pm$ SS	Δ Ct Ortalama $\pm$ SS	$\Delta\Delta$ Ct	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	*p
Tümör	31,71 $\pm$ 2,50	25,34 $\pm$ 2,74	6,37 $\pm$ 2,58	2,32	0,20	0,000
Normal	31,98 $\pm$ 3,44	27,92 $\pm$ 2,89	4,05 $\pm$ 2,70	0	1	

*İstatistiksel Analizler “Wilcoxon Signed Rank Test” kullanılarak yapılmıştır.



Şekil 4-1: Hedef Gen *TCEAL7*'ye ait Gerçek Zamanlı PZT Görüntüsü



Şekil 4-2: Referans Gen *B2M*'ye ait Gerçek Zamanlı PZT Görüntüsü

4.2. Hastalara Ait Klinik Parametre Verileri

Tez çalışmasına dahil edilen hastalara ait klinik parametre verileri Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Kolorektal Kanserli Hastalara Ait Klinik Veriler

Klinik Veriler	Hasta Sayısı (n=50)	Yüzdelik Oran (%)
Cinsiyet		
Kadın	22	44
Erkek	28	56
Yaş		
< 50	10	20
≥ 50	40	80
Tümör Yeri		
Kolon	26	52
Sigmoid Kolon	13	26
Rektum	8	16
Çekum	3	6
Evre		
Evre 0	2	4
Evre I	1	2
Evre II	26	52

Evre III	17	34
Evre IV	1	2
Bilinmiyor	3	6
Histolojik Derece		
Düşük Dereceli - I	30	60
Orta Derece – II	15	30
Yüksek Dereceli - III	3	6
Bilinmiyor	2	4
Histolojik Tip		
Adenokarsinom	45	90
Müsinöz Adenokarsinom	5	10
Lenfatik İnvazyon		
Var	34	68
Yok	12	24
Bilinmiyor	4	8
Kan Damarı İnvazyonu		
Var	28	56
Yok	18	36
Bilinmiyor	4	8
Perinöral İnvazyon		

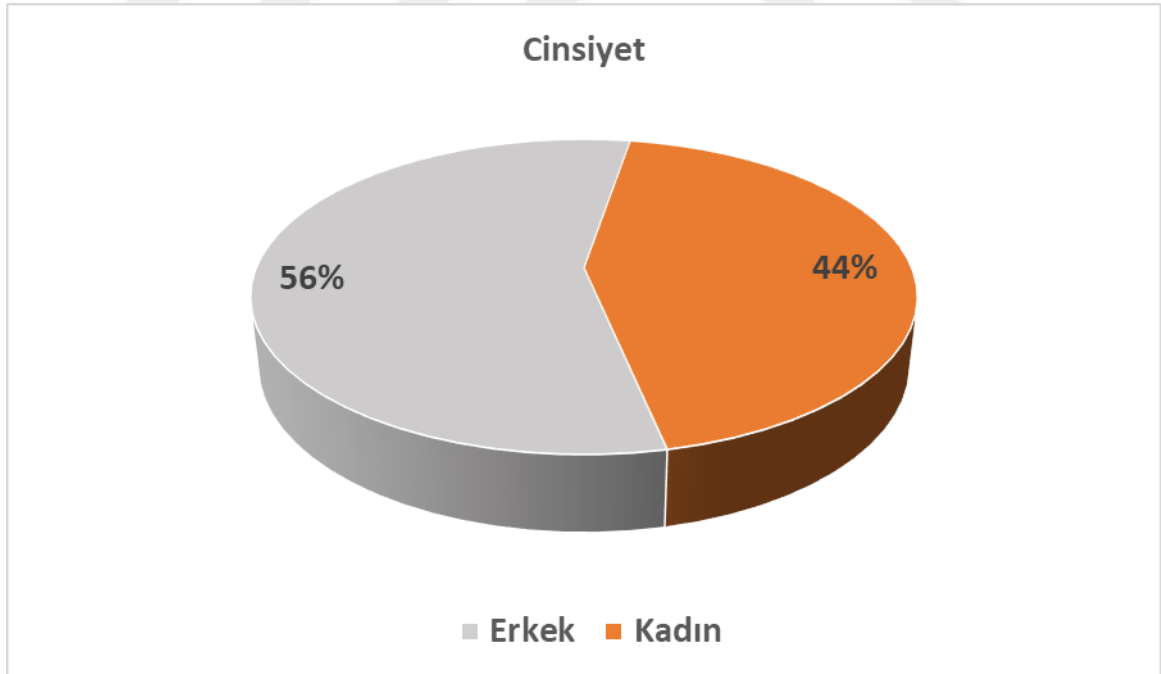
Var	27	54
Yok	16	32
Bilinmiyor	7	14

4.2.1. TCEAL7 Geninin İfade Değerlerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın tümörlü ve normal doku örneklerinde ifade düzeyi araştırılan TCEAL7 geninin; cinsiyet, yaş, tümör yeri, evre, histolojik derece, histolojik tip, lenfatik invazyon, kan damar invazyonu ve perinöral invazyon klinik ve patolojik verileriyle karşılaştırılması Pearson's Ki-Kare testi uygulanarak yapılmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır.

4.2.1.1. Cinsiyet

Şekil 4-3'te belirtildiği gibi çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 22'si (%44) kadın, 28'i (%56) ise erkektir.



Şekil 4-3: Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

TCEAL7 geninin ifadesi ile cinsiyet arasındaki ilişki Tablo 4-4'te gösterilmiştir. Pearson's Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile hastaların cinsiyeti arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0,700$).

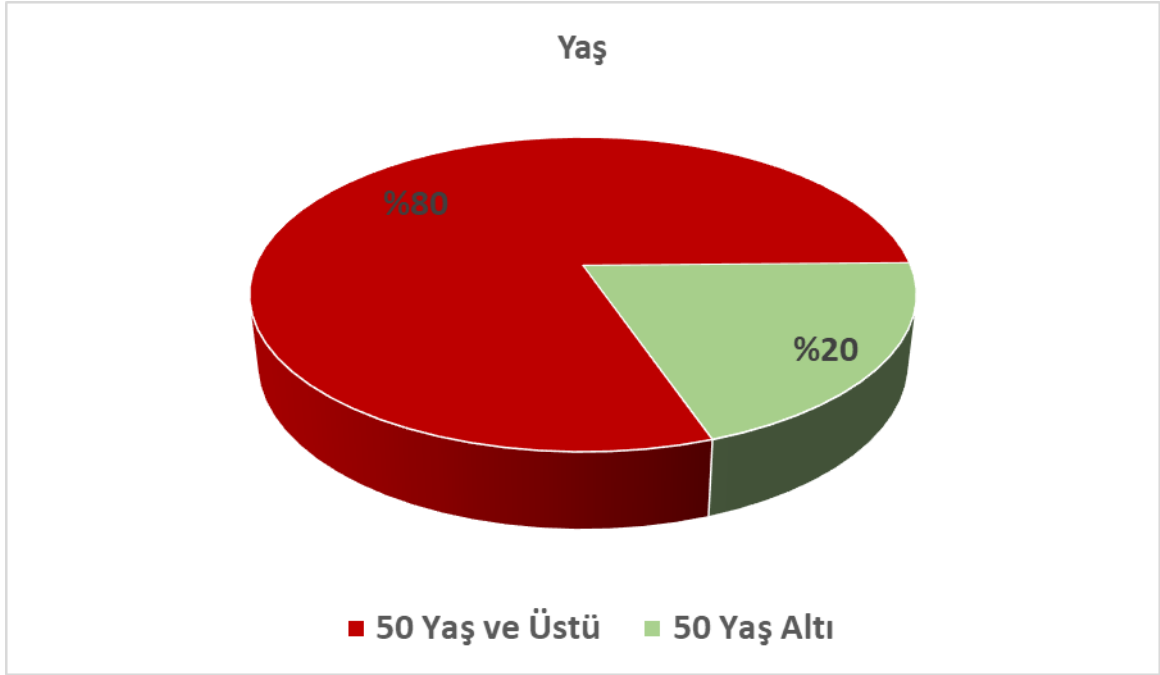
Tablo 4-4: *TCEAL7* geninin ifade değişiminin cinsiyet ile karşılaştırılması

		TCEAL7 Geni İfadesi				*p
		Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Cinsiyet						0,700
	Kadın	15 (30)	1 (2)	6 (12)	22 (44)	
	Erkek	21 (42)	2 (4)	5 (10)	28 (56)	

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.2. Yaş

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 40'ı 50 yaş ve üzerinde olup yaş dağılımı Şekil 4-4'te gösterilmiştir.



Şekil 4-4: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı

TCEAL7 geninin ifadesi ile yaş arasındaki ilişki Tablo 4-5'te gösterilmiştir. Pearson's Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile hastaların yaşı arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0,643$).

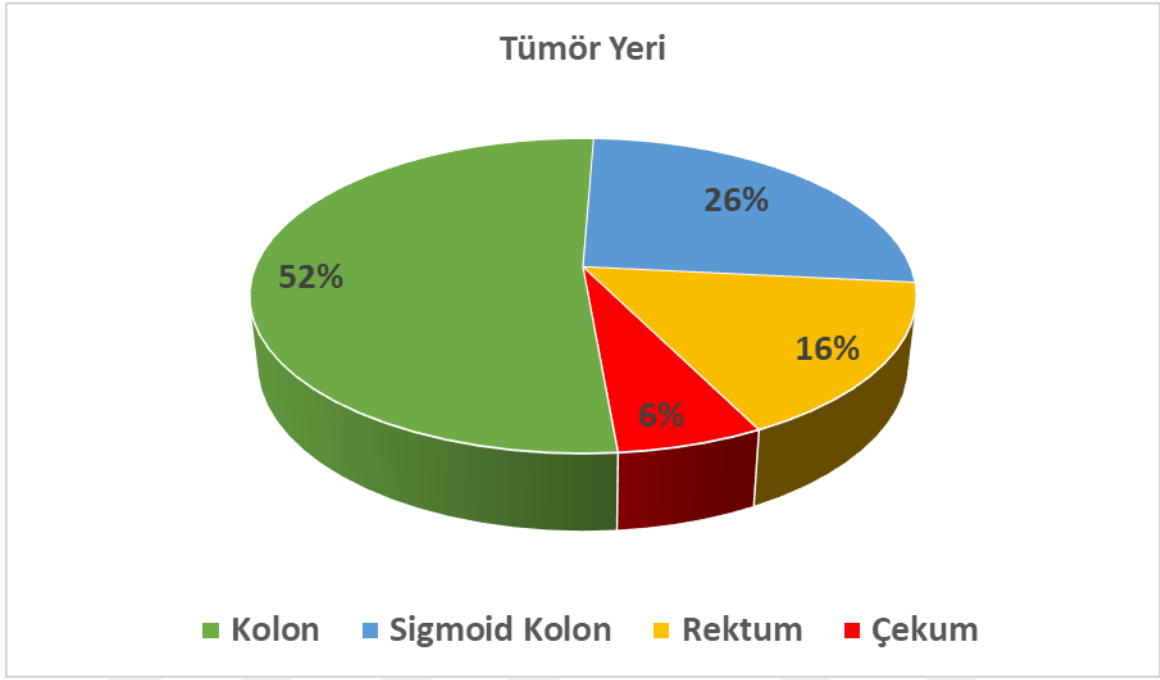
Tablo 4-5: *TCEAL7* geninin ifade değişiminin yaş ile karşılaştırılması

	TCEAL7 Geni İfadesi				*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Yaş					0,643
≥50	28 (56)	3 (6)	9 (18)	40 (80)	
<50	8 (16)	0 (0)	2 (4)	10 (20)	

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.3. Tümör Yeri

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümörlü doku örneklerinin %52'si kolon, %26'sı sigmoid kolon, %16'sı rektum ve %6'sı çekum tümörü dokusudur (Şekil 4-5).



Şekil 4-5: Çalışmaya dahil edilen hastaların tümör yeri dağılımı

TCEAL7 geninin ifadesi ile tümör yeri verisi arasındaki ilişki Tablo 4-6'da gösterilmiştir. Pearson's Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile tümör yeri arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p = 0,284$).

Tablo 4-6: *TCEAL7* geninin ifade değişiminin tümör yeri verisi ile karşılaştırılması

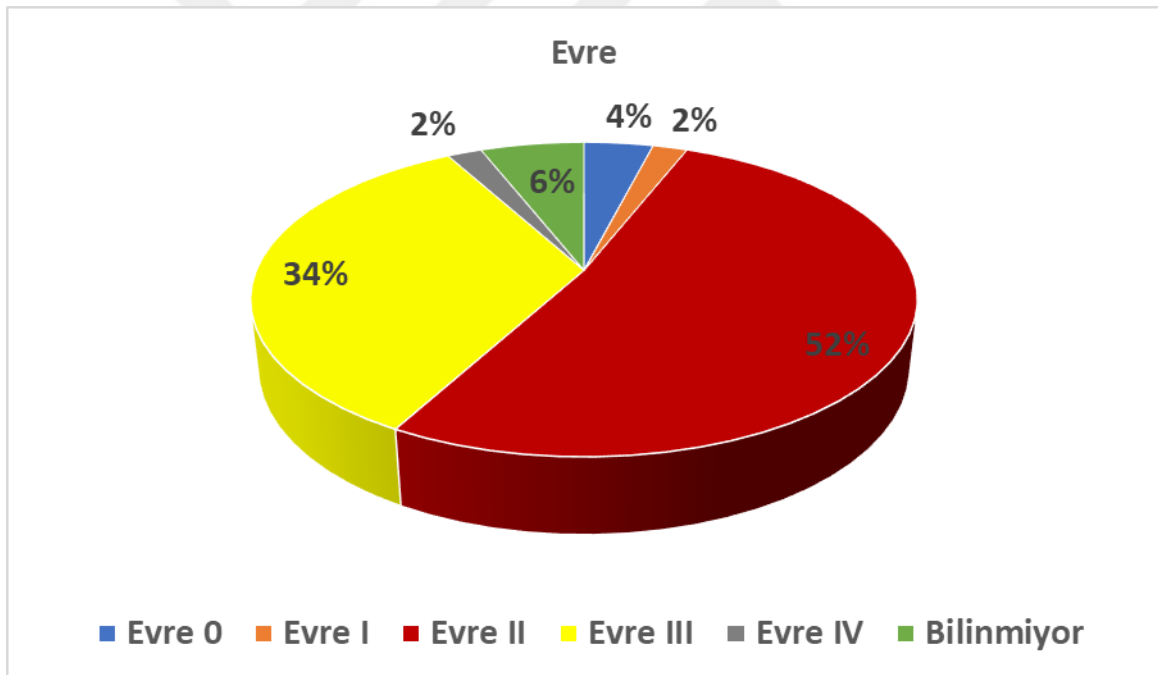
	TCEAL7 Geni İfadesi				*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Tümör Yeri					0,284
Kolon	21 (42)	2 (4)	3 (6)	26 (52)	

Sigmoid Kolon	8 (16)	0 (0)	5 (10)	13 (26)
Rektum	4 (8)	1 (2)	3 (6)	8 (16)
Çekum	3 (6)	0 (0)	0 (0)	3 (6)

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.4. Evre

Tez çalışmasında kullanılan 50 kolorektal kanserli hastanın kanser evresine göre dağılımı Şekil 4-6'da belirtilmiştir. Hastaların yarısından fazlası kanserin II. evresindeyken, yaklaşık 3'te 1'i ise III. evresindedir.



Şekil 4-6: Çalışmaya dahil edilen hastaların kanser evrelerine göre dağılımı

Tablo 4-7'de görüldüğü gibi Pearson's Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile evre arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,860$).

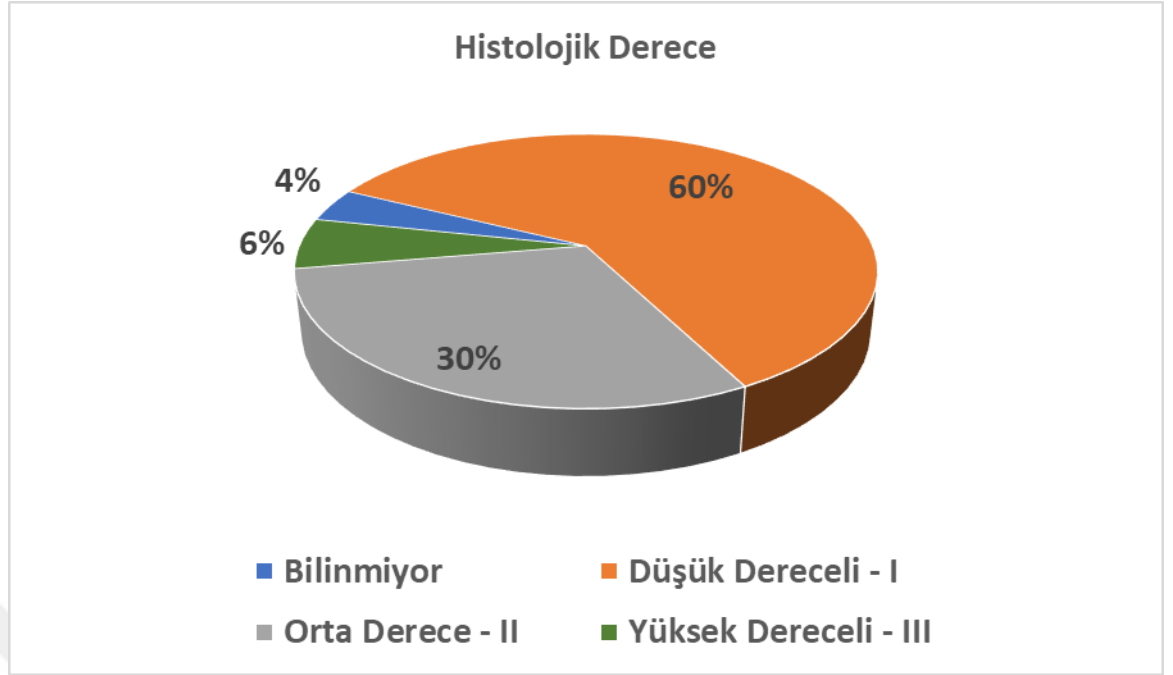
Tablo 4-7: TCEAL7 geninin ifade değişiminin kanser evresi ile karşılaştırılması

TCEAL7 Geni İfadesi					*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Evre					0,860
Evre 0	2 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (4)	
Evre I	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	
Evre II	18 (36)	2 (4)	6 (12)	26 (52)	
Evre III	13 (26)	1 (2)	3 (6)	17 (34)	
Evre IV	0 (0)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	
Bilinmiyor	2 (4)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.5. Histolojik Derece

Tez çalışmasında kullanılan tümör dokularının histolojik derecelerine göre dağılımı Şekil 4-7'de gösterilmiştir. 50 dokunun 30'u Düşük Dereceli – I tümör iken 15'i Orta Derece – II, 3'ü Yüksek Dereceli - III tümördür.



Şekil 4-7: Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik derecesine göre dağılımı

Tablo 4-8’de görüldüğü gibi Pearson’s Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucu *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile evre arasında bir istatistiksel anlamlılık bulunmadığı tespit edilmiştir ($p=0,962$).

Tablo 4-8: *TCEAL7* geninin ifade değişiminin histolojik derece verisi ile karşılaştırılması

	TCEAL7 Geni İfadesi				*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Histolojik Derece					0,962
Düşük Dereceli - I	22 (44)	2 (4)	6 (12)	30 (60)	
Orta Derece – II	11 (22)	1 (2)	3 (6)	15 (30)	
Yüksek Dereceli - III	2 (4)	0 (0)	1 (2)	3 (6)	

Bilinmiyor	1 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (4)
-------------------	-------	-------	-------	-------

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.6. Histolojik Tip

Tez çalışmasına dahil edilen 50 tümör dokusunun 45'inin histolojik tipi adenokarsinom, 5'inin ise müsinöz adenokarsinomdur. Histolojik Tip yüzdeleri Şekil 4-8'de gösterilmiştir.



Şekil 4-8: Çalışmaya dahil edilen hastaların histolojik tip dağılımı

TCEAL7 geninin ifadesi ile tümörün histolojik tipi arasındaki ilişki Tablo 4-9'da gösterilmiştir. Pearson's Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile histolojik tip arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,532$).

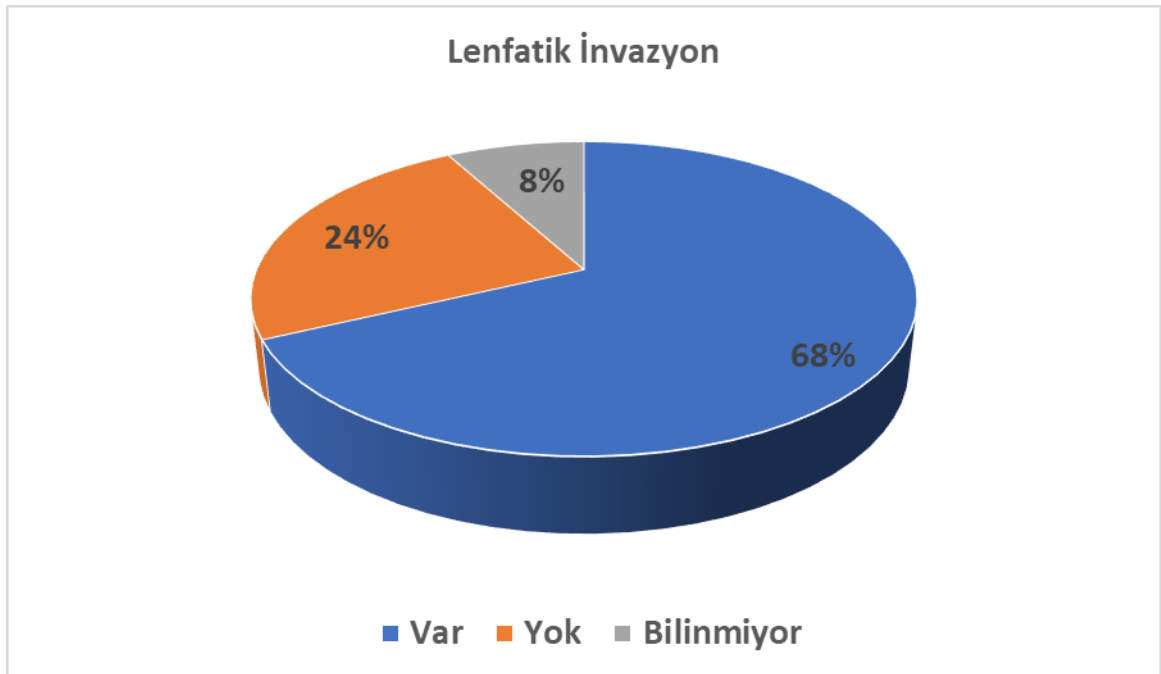
Tablo 4-9: TCEAL7 geninin ifade değişiminin tümörün histolojik tipi ile karşılaştırılması

	TCEAL7 Geni İfadesi				*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Histolojik Tip					0,532
Adenokarsinom	33 (66)	3 (6)	9 (18)	45 (90)	
Müsinöz Adenokarsinom	3 (6)	0 (0)	2 (4)	5 (10)	

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.7. Lenfatik İnvazyon

Tez çalışmasına dahil edilen kolorektal kanserli hastaların çoğunda lenfatik invazyon olup tüm hastalardaki durum Şekil 4-9'da gösterilmiştir.



Şekil 4-9: Çalışmaya dahil edilen hastaların lenfatik invazyon durumu

TCEAL7 geninin ifadesi ile lenfatik invazyon arasındaki ilişki Tablo 4-10'da gösterilmiştir. Pearson's Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile lenfatik invazyon arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,965$).

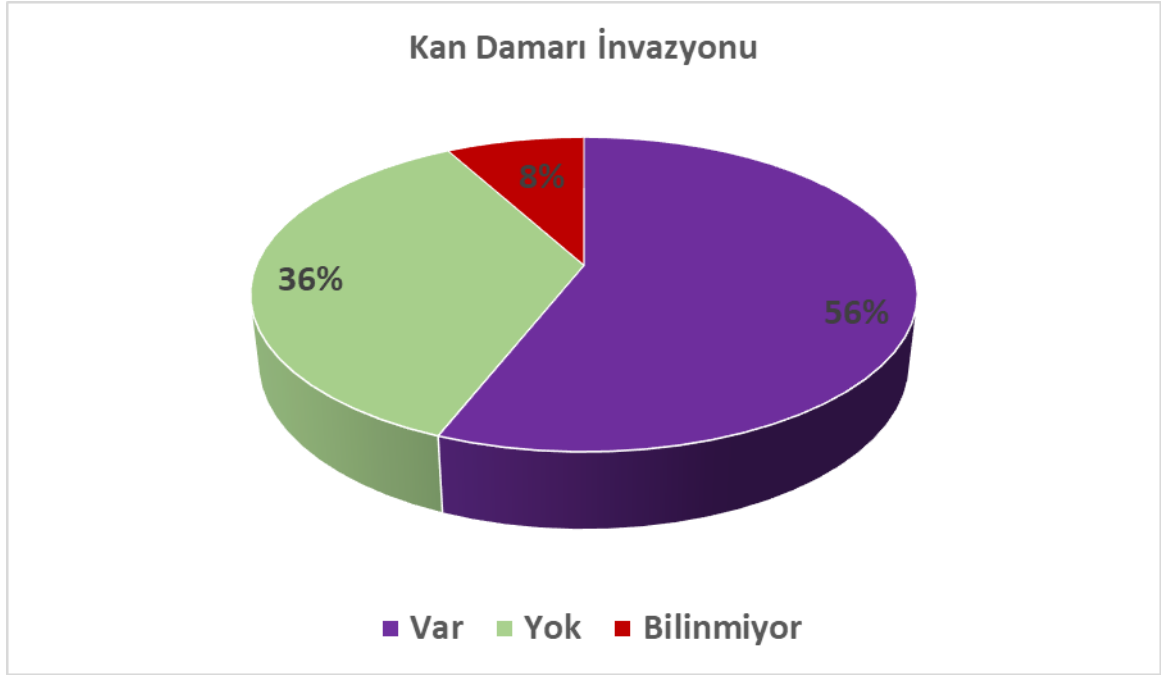
Tablo 4-10: *TCEAL7* geninin ifade değişiminin lenfatik invazyon verisi ile karşılaştırılması

TCEAL7 Geni İfadesi					*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Lenfatik İnvazyon					0,965
Var	24 (48)	2 (4)	8 (16)	34 (68)	
Yok	9 (18)	1 (2)	2 (4)	12 (24)	
Bilinmiyor	3 (6)	0 (0)	1 (2)	4 (8)	

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.8. Kan Damarı İnvazyonu

Tez çalışmasına dahil edilen 50 hastanın 28'inde kan damarı invazyonu vardır, 18'inde yoktur. 4 hastanın durumu bilinmemektedir. Bu durum Şekil 4-10'da yüzdelik oran olarak gösterilmiştir.



Şekil 4-10: Çalışmaya dahil edilen hastaların kan damarı invazyonu durumu

TCEAL7 geninin ifadesi ile kan damarı invazyonu arasındaki ilişki Tablo 4-11’de gösterilmiştir. Pearson’s Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile kan damarı invazyonu arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,935$)

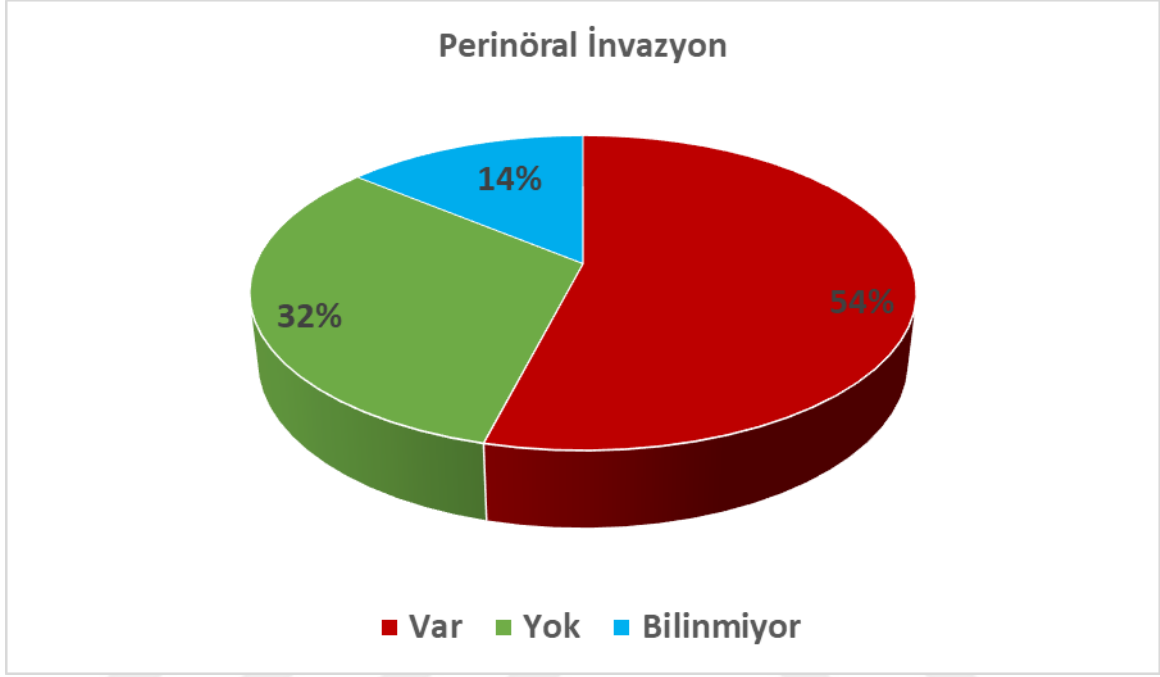
Tablo 4-11: *TCEAL7* geninin ifade değişiminin kan damarı invazyonu ile karşılaştırılması

	TCEAL7 Geni İfadesi				*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Kan Damarı İnvazyonu					0,935
Var	19 (38)	2 (4)	7 (14)	28 (56)	
Yok	14 (28)	1 (2)	3 (6)	18 (36)	
Bilinmiyor	3 (6)	0 (0)	1 (2)	4 (8)	

* İstatistiksel analizler Pearson’s Ki-Kare testi ile yapıldı.

4.2.1.9. Perinöral İnvazyon

Tez çalışmasına dahil edilen hastaların yarısından fazlasında bulunan perinöral invazyonun 50 hastadaki yüzdesi Şekil 4-11’de belirtilmiştir.



Şekil 4-11: Çalışmaya dahil edilen hastaların perinöral invazyon durumu

TCEAL7 geninin ifadesi ile perinöral invazyon arasındaki ilişki Tablo 4-5’te gösterilmiştir. Pearson’s Ki-Kare testi ile yapılan istatistiksel analiz sonucunda *TCEAL7* geninin ifadesindeki değişim ile perinöral invazyon arasında bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,315$).

Tablo 4-12: TCEAL7 geninin ifade değişiminin perinöral invazyon ile karşılaştırılması

TCEAL7 Geni İfadesi					*p
	Azalmış n (%)	Değişmemiş n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Perinöral İnvazyon					0,315
Var	18 (36)	2 (4)	7 (14)	27 (54)	
Yok	14 (28)	1 (2)	1 (2)	16 (32)	
Bilinmiyor	4 (8)	0 (0)	3 (6)	7 (14)	

* İstatistiksel analizler Pearson's Ki-Kare testi ile yapıldı.

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünyada en yaygın görülen 3. kanser olup, gelişiminde genomik kararsızlık, tamir mekanizması genlerindeki sessizleşmeler, onkogenlerin etkinleşmesi ve tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesi gibi genetik etmenlerin yanı sıra, anormal DNA metillenmesi, histon değişimleri ve kodlama yapmayan RNA'lar gibi epigenetik etmenler de rol oynar (2,45,46). Yaş, beslenme, alkol ve tütün kullanımı, hareketsiz yaşam tarzı, bireyin tıbbi geçmişi ve kullandığı ilaçlar gibi çevresel etmenler de kolorektal kanserin gelişiminde etkilidir (18,50).

Yazılım etmenleri onkogenik yolların çoğunda, yolaklarda yer alan genlerin yazılımını değiştirerek tümör oluşumunda önemli bir rol oynar. Yazılım etmenlerinin kanserle ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (7). 9 adet yazılım etmeni kodlayan genden oluşan TCEAL gen ailesi üyeleri; *TCEAL1*, *TCEAL2*, *TCEAL3*, *TCEAL4*, *TCEAL5*, *TCEAL6*, *TCEAL7*, *TCEAL8* ve *TCEAL9*'dur (116). Literatürde TCEAL Gen Ailesine ait detaylı bilgi bulunmamakla birlikte, *TCEAL1* geninin özofagus ve prostat kanserinde etkili olduğu öne sürülmüştür (111,112). *TCEAL2* geni oral kanserde yapılan bir gen taramasında bu kanserin oluşumunda rol oynayan önemli bir gen olarak tanımlanmıştır (113). *TCEAL4* geninin ifadesindeki azalmanın anaplastik tiroid kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (114). Fare beyin adenomunda yapılan bir çalışmada, *TCEAL5* geninin bir onkogen gibi davrandığı ve ifadesinin artmasıyla adenomdaki hücrelerin bölünme hızında da artış olduğu rapor edilmiştir (133). TCEAL gen ailesinin diğer bir üyesi olan *TCEAL7* geni, yumurtalık kanserinde aday bir tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (127).

Chien ve arkadaşlarının yumurtalık kanseri hücre hattı kullanarak yaptığı çalışmada, *TCEAL7*'ye çok yakın konumda olan *pp21*, *NADE* ve *TCEAL8* genlerinin ifadelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken *TCEAL7* ifadesinin tüm hücre hatlarında tamamen kaybolduğu gösterilmiştir. Primer yumurtalık tümörlerinde %90'dan fazla ifade kaybı tespit edilen *TCEAL7* geninin aday bir tümör baskılayıcı gen olduğu bildirilmiştir (115).

TCEAL7 geninin ifadesinde azalma olduğunda, NF-kB etkinliğinde artma, *siklin D1*, *c-Myc*, *IL-6*, *IL-8* ve *VEGF*'nin ifade düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu genlerin, sitokinler, büyüme faktörleri, anjiyogenik ve anti-apoptotik etmenler üzerindeki geniş

etkileri sayesinde tümör oluşumu ve gelişimine katkıda bulunurlar (123). *TCEAL7*'nin *siklin D1* ifadesini yazılımsal olarak baskılama işlevini, Myc E-box dizisi içeren *siklin D1* promotörü ile birleşerek gerçekleştirdiği rapor edilmiştir (8).

Hücre büyümesinin düzenlenmesinde ve deubikitinlenmede görevli bir enzim olan *BRCA1 ilişkili protein 1 (BAP1)*'in *TCEAL7* ile birlikte insan özofagus skuamoz hücreli kanserde etkili olabileceği bildirilmiştir. *BAP1* genindeki mutasyonların *TCEAL7* ifadesini azaltarak bu kanserin oluşumunda etkili olabileceği öne sürülmüştür (134).

Yumurtalık kanserinde yapılan kapsamlı çalışmalardan birinde; *TCEAL7* geninde hiç mutasyon saptanmamış ancak tümörlerin çoğunluğunda *TCEAL7* geninin promotör bölgesindeki bazı CpG adacıklarının metillenme düzeylerinde artış saptanmıştır. Bu nedenle *TCEAL7* ifade düzeyindeki azalmaların epigenetik nedenlerden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bu epigenetik sessizleştirme mekanizması tersine çevrilebilir bir durum olduğundan, klinik açıdan bakıldığında hedef tedavide kullanımı mutasyondan daha umut vericidir (115). Endometriyal kanser hücre hatları ile yapılan bir çalışmada ise miR-182'nin ifadesindeki artışın *TCEAL7*'nin ifadesini azalttığı belirlenmiştir (127). Epitel kökenli yumurtalık kanserinde yapılan bir başka çalışmada *TCEAL7* genindeki tek nükleotid değişimlerinden hiçbirinin genel olarak bu kanser riskiyle ilişkili bulunmadığı rapor edilmiştir (135).

TCEAL7 geninin, kanserin yanı sıra kas gelişimi ve yenilenmesini yönlendiren moleküler mekanizmada da rol oynadığı bildirilmiştir. *TCEAL7*'nin ifade değişimleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda kas yenilenmesinde ve kas farklılaşmasında önemli görevler aldığı düşünülmektedir (117,125).

TCEAL ailesinden *TCEAL1*, *TCEAL3*, *TCEAL4*, *TCEAL5*, *TCEAL7* ve *TCEAL8* genlerinin mide kanserinde incelendiği bir çalışmada *TCEAL7* ifade düzeyinin, mide kanseri hücre hatlarında diğer aile üyelerine göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. *TCEAL7* üzerine araştırmalar yoğunlaştırıldığında mide kanseri tümör dokularında da mRNA ve protein ifadesinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca *TCEAL7* geninin ifadesindeki azalma; tümörlerin büyüklüğü, yüksek histolojik derece, kötü nodal durum ve kanserin ağır seyri ile ilişkili bulunmuştur (9).

Glioblastoma, serviks, prostat, meme, beyin ve akciğer tümörleri ve/veya kanser hücre hatlarında da *TCEAL7* geninin ifadesinde azalma olduğu bildirilmiştir (8,9).

Literatürde *TCEAL7* geni ile kolorektal kanserin ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürdeki çalışmalar *TCEAL7*'nin bir aday tümör baskılayıcı gen olduğunu destekler niteliktedir. *TCEAL7* geni ile ilgili yapılan tüm bu çalışmalara rağmen bu genin işlevi hakkında hala çok az bilgi bulunmaktadır (117). Yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak *TCEAL7* geninin kolorektal kanserde de tümör baskılayıcı bir gen olarak işlevi olduğunu saptadık.

Yapılan tüm çalışmalar doğrultusunda, bu tez çalışmasında daha önce araştırılmamış olan *TCEAL7* geninin kolorektal kanserdeki işlevinin araştırılması amaçlandı. 50 kolorektal kanserli hastanın tümörlü ve normal dokusu alınarak Gerçek Zamanlı PZT Yöntemi ile analiz edildiğinde *TCEAL7* ifade düzeyinin, tümörlü dokularda normal dokuya kıyasla oldukça anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p=0,000$). Genin ifade düzeyindeki %72'lik azalma, *TCEAL7* geninin, literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi kolorektal kanserde de tümör baskılayıcı özellik gösterdiğine işaret etmektedir. Çalışmada elde edilen ifade bulgular yaş, cinsiyet, tümör yeri, histolojik tip ve derece, evre ve invazyonlar gibi klinik ve patolojik parametreler ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Yapılan çalışmalarda özetle, bir yazılım etmeni olan *TCEAL7* geninin ifade düzeyindeki azalmanın, kanserle ilişkili bazı genlerin ifade düzeylerini etkileyerek kanser oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. *TCEAL7* geninin hangi yolaklardaki genler ile etkileşime girdiğini detaylı olarak araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde bildirilmiş diğer çalışmalarla uyumlu olarak *TCEAL7* geninin kolorektal kanserde de tümör baskılayıcı özelliği olduğunu vurgulamaktayız. *TCEAL7* geninin kolorektal kanserdeki tümör baskılayıcı rolünün tam olarak anlaşılması için, hangi mRNA'lar ve proteinlerle etkileşerek kolorektal kanser oluşumuna neden olduğu, *TCEAL7* proteinin yapısı ve diğer proteinlerle olan ilişkisinin araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clinics in colon and rectal surgery* 2005; 18(3), 133.
2. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Annals of gastroenterology* 2014; 27(1), 9.
3. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery* 2009; 22(4), 191.
4. Engeland Mv, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal Cancer Epigenetics: Complex Simplicity. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(10), 1382-1391. doi:10.1200/jco.2010.28.2319
5. Furukawa Y. Molecular Mechanisms Underlying Colorectal Carcinogenesis. İçinde Muto T, Mochizuki H ve Masaki T, editor. *Tumor Budding In Colorectal Cancer: Recent Progress In Colorectal Cancer Research*. New York: Nova Science Publishers; 2006. pp. 29-49.
6. Vatandoost N, Ghanbari J, Mojaver M, Avan A, Ghayour-Mobarhan M, Nedaeinia R ve ark. Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2016; 142(2), 341-351.
7. Fitzgerald KA, Evans JC, McCarthy J, Guo J, Prencipe M, Kearney M ve ark. The role of transcription factors in prostate cancer and potential for future RNA interference therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18(6), 633-649. doi:10.1517/14728222.2014.896904
8. Chien J, Narita K, Rattan R, Giri S, Shridhar R, Staub J ve ark. A role for candidate tumor-suppressor gene TCEAL7 in the regulation of c-Myc activity, cyclin D1 levels and cellular transformation. *Oncogene* 2008; 27(58), 7223-7234. doi:10.1038/onc.2008.360
9. Huang CY, Chen YM, Zhao JJ, Chen YB, Jiang SS, Yan SM ve ark. Decreased expression of transcription elongation factor A-like 7 is associated with gastric adenocarcinoma prognosis. *PLoS One* 2013; 8(1), e54671. doi:10.1371/journal.pone.0054671
10. Weinberg RA. The Nature of Cancer. İçinde Weinberg RA, editor. *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science; 2007. pp. 25-57.
11. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93(5), 1009-1013.
12. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics* 2002; 12(1), 1-9.
13. Hardy RG, Stephen MJ, Jankowski JA. Molecular basis for risk factors İçinde Kerr DJ, Young AM ve Hobbs FDR, editor. *ABC of Colorectal Cancer*. London: BMJ Publishing Group; 2001. pp. 5-9.
14. Bahrami A, Amerizadeh F, Hassanian SM, ShahidSales S, Khazaei M, Maftouh M ve ark. Genetic variants as potential predictive biomarkers in advanced colorectal cancer patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy. *Journal of cellular physiology* 2017.
15. Migliore L, Coppedè F. Genetic and environmental factors in cancer and neurodegenerative diseases. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research* 2002; 512(2), 135-153.

16. Ewing I, Hurley JJ, Josephides E, Millar A. The molecular genetics of colorectal cancer. *Frontline Gastroenterology* 2014; 5(1), 26-30.
17. Hobbs FDR. The role of primary care İçinde Kerr DJ, Young AM ve Hobbs FDR, editor. *ABC of Colorectal Cancer*. London: BMJ Publishing Group; 2001. pp. 16-19.
18. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. (internette) 2017. Atlanta. Erişim 08.04.2018, <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2017-2019.pdf>
19. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011; 61(586), e231-e243.
20. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends—an update. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2016; 25(1), 16-27.
21. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A ve ark. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians* 2017; 67(3), 177-193.
22. Chen VW, Hsieh MC, Charlton ME, Ruiz BA, Karlitz J, Altekruse SF ve ark. Analysis of stage and clinical/prognostic factors for colon and rectal cancer from SEER registries: AJCC and collaborative stage data collection system. *Cancer* 2014; 120 Suppl 23, 3793-3806. doi:10.1002/cncr.29056
23. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, Benson III AB, Brierley JD, Chang JG ve ark. Colon and Rectum. İçinde Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Jessup JM, Brierley JD, Schilsky RL ve Balch CM, editor. *AJCC Cancer Staging Manual*. Springer; 2017. pp. 8th Edition;251-269.
24. *SEER Summary Staging Manual: Digestive System* (2000). Erişim Tarihi 08.04.2018 National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: <https://seer.cancer.gov/tools/ssm/>
25. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: pathologic aspects. *Journal of gastrointestinal oncology* 2012; 3(3), 153.
26. *NCI Dictionary of Cancer Terms*. Erişim Tarihi 08.04.2018 National Cancer Institute: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/histologic-grade>
27. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. 2005
28. Fearnhead NS, Wilding JL, Bodmer WF. Genetics of colorectal cancer: Hereditary Aspects and Overview of Colorectal Tumorigenesis. *Br Med Bull* 2002; 64, 27-43.
29. Toland AE. Germline Genetics in Colorectal Cancer Susceptibility and Prognosis. İçinde Ettarh R, editor. *Colorectal Cancer Biology – from Genes to Tumor*. Rijeka, Croatia; 2012. pp. 11-37.
30. Jasperson KW, Patel SG, Ahnen DJ. (2017). APC-associated polyposis conditions Trans.). In Adam MP, Ardinger HH ve Pagon RA (Ed.),^(Eds.), (ed., Vol. pp.). Seattle. (Reprinted from.
31. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87(2), 159-170.
32. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4, 22. doi:10.1186/1750-1172-4-22

33. De Rosa M, Scarano MI, Panariello L, Morelli G, Riegler G, Rossi GB ve ark. The mutation spectrum of the APC gene in FAP patients from southern Italy: detection of known and four novel mutations. *Hum Mutat* 2003; 21(6), 655-656. doi:10.1002/humu.9151
34. Hans FA, Hardwick V, Hardwick JCH. An Overview of the Lynch Syndrome (Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer) İçinde Rodriguez-Bigas MA, Cutait R, Lynch PM, Tomlinson I ve Vasen HFA, editor. *Hereditary Colorectal Cancer*. London: Springer Science+Business Media; 2010. pp. 271-301.
35. Steinke V, Engel C, Buttner R, Schackert HK, Schmiegel WH, Propping P. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC)/Lynch syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2013; 110(3), 32-38. doi:10.3238/arztebl.2013.0032
36. McVeigh TP, Duff M, Carroll C, O'Shea R, Bradley L, Farrell M ve ark. MUTYH-Associated Polyposis: The Irish Experience>. *Ir Med J* 2016; 109(10), 485.
37. Kantor M, Sobrado J, Patel S, Eiseler S, Ochner C. Hereditary Colorectal Tumors: A Literature Review on MUTYH-Associated Polyposis. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017, 8693182. doi:10.1155/2017/8693182
38. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology* 2018; 50(1), 49-59. doi:10.1016/j.pathol.2017.09.004
39. Choudhury S, Das A, Misra P, Ray U, Sarangi S. Peutz-Jeghers Syndrome: A Circumventable Emergency. *Indian J Dermatol* 2018; 63(2), 168-171. doi:10.4103/ijd.IJD_563_16
40. Bouraoui S, Azouz H, Kechrid H, Lemaïem F, Mzabi-Regaya S. [Peutz-Jeghers' syndrome with malignant development in a hamartomatous polyp: report of one case and review of the literature]. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32(3), 250-254. doi:10.1016/j.gcb.2008.01.009
41. Larsen Haidle J, Howe JR. (1993). Juvenile Polyposis Syndrome Trans.). In Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K ve Amemiya A (Ed.),^(Eds.), (ed., Vol. pp.). Seattle (WA): University of Washington. (Reprinted from.
42. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Juvenile polyposis syndrome: a study of genotype, phenotype, and long-term outcome. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(10), 1038-1043. doi:10.1097/DCR.0b013e31826278b3
43. Kastrinos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer J* 2011; 17(6), 405-415. doi:10.1097/PPO.0b013e318237e408
44. Calva D, Howe JR. Clinical Aspects of Juvenile Polyposis İçinde Rodriguez-Bigas MA, Cutait R, Lynch PM, Tomlinson I ve Vasen HFA, editor. *Hereditary Colorectal Cancer*. London: Springer Science+Business Media; 2010. pp. 375-401.
45. Grady WM, Markowitz SD. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3, 101-128. doi:10.1146/annurev.genom.3.022502.103043
46. Jeon J, Du M, Schoen RE, Hoffmeister M, Newcomb PA, Berndt SI ve ark. Determining Risk of Colorectal Cancer and Starting Age of Screening Based on Lifestyle, Environmental, and Genetic Factors. *Gastroenterology* 2018. doi:10.1053/j.gastro.2018.02.021
47. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg* 2005; 18(3), 133-140. doi:10.1055/s-2005-916274

48. Boyle P, Langman MJS. Epidemiology. İçinde Kerr DJ, Young AM ve Hobbs FDR, editor. *ABC of Colorectal Cancer*. London: BMJ Publishing Group; 2001. pp. 1-5.
49. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology* 2015; 148(6), 1244-1260.e1216. doi:10.1053/j.gastro.2014.12.035
50. Potter JD, Hunter D. Colorectal Cancer: Epidemiology. İçinde Potter JD ve Lindor NM, editor. *Genetics of Colorectal Cancer*. New York: Springer Science + Business Media; 2009. pp. 5-27.
51. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(4), 789-799. doi:10.1097/MIB.0b013e31828029c0
52. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes Care* 2005; 28(7), 1805-1807.
53. Robsahm TE, Aagnes B, Hjartaker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev* 2013; 22(6), 492-505. doi:10.1097/CEJ.0b013e328360f434
54. Schmid D, Leitzmann MF. Television viewing and time spent sedentary in relation to cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(7). doi:10.1093/jnci/dju098
55. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383(9927), 1490-1502. doi:10.1016/s0140-6736(13)61649-9
56. Okugawa Y, Grady WM, Goel A. Epigenetic Alterations in Colorectal Cancer: Emerging Biomarkers. *Gastroenterology* 2015; 149(5), 1204-1225.e1212. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.011
57. Kanwal R, Gupta S. Epigenetics and cancer. *J Appl Physiol (1985)* 2010; 109(2), 598-605. doi:10.1152/japplphysiol.00066.2010
58. Meng H, Cao Y, Qin J, Song X, Zhang Q, Shi Y ve ark. DNA methylation, its mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci* 2015; 11(5), 604-617. doi:10.7150/ijbs.11218
59. Dawson MA, Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 2012; 150(1), 12-27. doi:10.1016/j.cell.2012.06.013
60. Pritchard CC, Grady WM. Colorectal cancer molecular biology moves into clinical practice. *Gut* 2011; 60(1), 116-129. doi:10.1136/gut.2009.206250
61. Kastanos F, Syngal S. Inherited colorectal cancer syndromes. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* 2011; 17(6), 405.
62. *Advanced Epigenetic Overview of Histone Modifications*. Erişim Tarihi 29.08.2018 <https://www.epigentek.com/catalog/advanced-epigenetic-overview-of-histone-modifications-n-5.html?currency=tr>
63. Coppede F. The role of epigenetics in colorectal cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8(8), 935-948. doi:10.1586/17474124.2014.924397
64. Han D, Wang M, Ma N, Xu Y, Jiang Y, Gao X. Long noncoding RNAs: novel players in colorectal cancer. *Cancer Lett* 2015; 361(1), 13-21. doi:10.1016/j.canlet.2015.03.002
65. Casey G, Conti D, Haile R, Duggan D. Next generation sequencing and a new era of medicine. *Gut* 2012, gutjnl-2011-301935.
66. Takagi Y, Koumura H, Futamura M, Aoki S, Ymaguchi K, Kida H ve ark. Somatic alterations of the SMAD-2 gene in human colorectal cancers. *Br J Cancer* 1998; 78(9), 1152-1155.

67. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61(5), 759-767.
68. Liang J, Lin C, Hu F, Wang F, Zhu L, Yao X ve ark. APC polymorphisms and the risk of colorectal neoplasia: a HuGE review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2013; 177(11), 1169-1179. doi:10.1093/aje/kws382
69. Kinzler KW, Nilbert MC, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, Smith KJ ve ark. Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colorectal cancers. *Science* 1991; 251(4999), 1366-1370.
70. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Horii A, Ichii S, Nakatsuru S ve ark. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet* 1992; 1(4), 229-233.
71. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci* 2015; 60(3), 762-772. doi:10.1007/s10620-014-3444-4
72. Vymetalkova VP, Slyskova J, Korenkova V, Bielik L, Langerova L, Prochazka P ve ark. Molecular characteristics of mismatch repair genes in sporadic colorectal tumors in Czech patients. *BMC Med Genet* 2014; 15, 17. doi:10.1186/1471-2350-15-17
73. Druliner BR, Ruan X, Sicotte H, O'brien D, Liu H, Kocher JPA ve ark. Early genetic aberrations in patients with sporadic colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2018; 57(1), 114-124.
74. Sameer AS, Nissar S, Fatima K. Mismatch repair pathway: molecules, functions, and role in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23(4), 246-257. doi:10.1097/cej.0000000000000019
75. Amira AT, Mouna T, Ahlem B, Raoudha A, Majid BH, Amel H ve ark. Immunohistochemical expression pattern of MMR protein can specifically identify patients with colorectal cancer microsatellite instability. *Tumour Biol* 2014; 35(7), 6283-6291. doi:10.1007/s13277-014-1831-2
76. Dobre M, Comanescu M, Arsene D, Iosif C, Bussolati G. K-ras gene mutation status in colorectal cancer: comparative analysis of pyrosequencing and PCR-RFLP. *Rom J Morphol Embryol* 2013; 54(3), 567-574.
77. Huang H, Daniluk J, Liu Y, Chu J, Li Z, Ji B ve ark. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity. *Oncogene* 2014; 33(4), 532-535. doi:10.1038/onc.2012.619
78. Wang MT, Holderfield M, Galeas J, Delrosario R, To MD, Balmain A ve ark. K-Ras Promotes Tumorigenicity through Suppression of Non-canonical Wnt Signaling. *Cell* 2015; 163(5), 1237-1251. doi:10.1016/j.cell.2015.10.041
79. Szpon L, Stal A, Zawadzki M, Lis-Nawara A, Kielan W, Grzebieniak Z. K-ras gene mutation as an early prognostic marker of colon cancer. *Pol Przegl Chir* 2016; 88(1), 15-19. doi:10.1515/pjs-2016-0021
80. Coppede F, Lopomo A, Spisni R, Migliore L. Genetic and epigenetic biomarkers for diagnosis, prognosis and treatment of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 20(4), 943-956. doi:10.3748/wjg.v20.i4.943
81. Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Dual Inhibition of MEK and PI3K Pathway in KRAS and BRAF Mutated Colorectal Cancers. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9), 22976-22988. doi:10.3390/ijms160922976
82. Danielsen SA, Eide PW, Nesbakken A, Guren T, Leithe E, Lothe RA. Portrait of the PI3K/AKT pathway in colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1855(1), 104-121. doi:10.1016/j.bbcan.2014.09.008

83. Papadatos-Pastos D, Rabbie R, Ross P, Sarker D. The role of the PI3K pathway in colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 94(1), 18-30. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.12.006
84. Pietrantonio F, Biondani P, Perrone F, Di Bartolomeo M, Pacifici M, Milione M ve ark. TP53 mutations in advanced colorectal cancer: the dark side of the moon. *Oncology* 2014; 86(5-6), 289-294. doi:10.1159/000360088
85. Scalise JR, Pocas RC, Caneloi TP, Lopes CO, Kanno DT, Marques MG ve ark. DNA Damage Is a Potential Marker for TP53 Mutation in Colorectal Carcinogenesis. *J Gastrointest Cancer* 2016; 47(4), 409-416. doi:10.1007/s12029-016-9846-0
86. Burgart LJ. Testing for defective DNA mismatch repair in colorectal carcinoma: a practical guide. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(11), 1385-1389. doi:10.1043/1543-2165(2005)129[1385:tfddmr]2.0.co;2
87. Jung YS, Jun S, Lee SH, Sharma A, Park JI. Wnt2 complements Wnt/beta-catenin signaling in colorectal cancer. *Oncotarget* 2015; 6(35), 37257-37268. doi:10.18632/oncotarget.6133
88. de Sousa EM, Vermeulen L, Richel D, Medema JP. Targeting Wnt signaling in colon cancer stem cells. *Clin Cancer Res* 2011; 17(4), 647-653. doi:10.1158/1078-0432.ccr-10-1204
89. Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4(2), 68-75.
90. Bordonaro M, Lazarova DL. CREB-binding protein, p300, butyrate, and Wnt signaling in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2015; 21(27), 8238-8248. doi:10.3748/wjg.v21.i27.8238
91. Song L, Li Y, He B, Gong Y. Development of Small Molecules Targeting the Wnt Signaling Pathway in Cancer Stem Cells for the Treatment of Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015; 14(3), 133-145. doi:10.1016/j.clcc.2015.02.001
92. Isaeva AV, Zima AP, Shabalova IP, Ryazantseva NV, Vasil'eva OA, Kasoayn KT ve ark. beta-Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2015; (4), 475-483.
93. Novellasademunt L, Antas P, Li VS. Targeting Wnt signaling in colorectal cancer. A Review in the Theme: Cell Signaling: Proteins, Pathways and Mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2015; 309(8), C511-521. doi:10.1152/ajpcell.00117.2015
94. Boulay JL, Mild G, Reuter J, Lagrange M, Terracciano L, Lowy A ve ark. Combined copy status of 18q21 genes in colorectal cancer shows frequent retention of SMAD7. *Genes Chromosomes Cancer* 2001; 31(3), 240-247. doi:10.1002/gcc.1140
95. Korchynskiy O, Landstrom M, Stoika R, Funa K, Heldin CH, ten Dijke P ve ark. Expression of Smad proteins in human colorectal cancer. *Int J Cancer* 1999; 82(2), 197-202.
96. Boulay JL, Mild G, Lowy A, Reuter J, Lagrange M, Terracciano L ve ark. SMAD7 is a prognostic marker in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2003; 104(4), 446-449. doi:10.1002/ijc.10908
97. Lambert M, Jambon S, Depauw S, David-Cordonnier MH. Targeting Transcription Factors for Cancer Treatment. *Molecules* 2018; 23(6). doi:10.3390/molecules23061479
98. Badis G, Berger MF, Philippakis AA, Talukder S, Gehrke AR, Jaeger SA ve ark. Diversity and complexity in DNA recognition by transcription factors. *Science* 2009; 324(5935), 1720-1723. doi:10.1126/science.1162327
99. *GENE REGULATION IN EUKARYOTES: Transcription factors*. Erişim Tarihi 18.10.2018 <https://www.khanacademy.org/science/biology/gene-regulation/gene-regulation-in-eukaryotes/a/eukaryotic-transcription-factors>

100. Hobert O. Gene regulation by transcription factors and microRNAs. *Science* 2008; 319(5871), 1785-1786.
101. Vaquerizas JM, Kummerfeld SK, Teichmann SA, Luscombe NM. A census of human transcription factors: function, expression and evolution. *Nat Rev Genet* 2009; 10(4), 252-263. doi:10.1038/nrg2538
102. Candy PA, Phillips MR, Redfern AD, Colley SM, Davidson JA, Stuart LM ve ark. Notch-induced transcription factors are predictive of survival and 5-fluorouracil response in colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109(4), 1023-1030. doi:10.1038/bjc.2013.431
103. Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, Peng D, Zhao L, Zhao E ve ark. IL-22(+)CD4(+) T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity* 2014; 40(5), 772-784. doi:10.1016/j.immuni.2014.03.010
104. Guo HQ, Ye S, Huang GL, Liu L, Liu OF, Yang SJ. Expression of activating transcription factor 7 is correlated with prognosis of colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* 2015; 11(2), 319-323. doi:10.4103/0973-1482.148688
105. Jiang H, Du J, Jin J, Qi X, Pu Y, Fei B. LSF expression and its prognostic implication in colorectal cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(9), 6024-6031.
106. Park GH, Park JH, Song HM, Eo HJ, Kim MK, Lee JW ve ark. Anti-cancer activity of Ginger (*Zingiber officinale*) leaf through the expression of activating transcription factor 3 in human colorectal cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14, 408. doi:10.1186/1472-6882-14-408
107. Huang GL, Guo HQ, Yang F, Liu OF, Li BB, Liu XY ve ark. Activating transcription factor 1 is a prognostic marker of colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(3), 1053-1057.
108. Mansour MA, Senga T. HOXD8 exerts a tumor-suppressing role in colorectal cancer as an apoptotic inducer. *Int J Biochem Cell Biol* 2017; 88, 1-13. doi:10.1016/j.biocel.2017.04.011
109. Vonlanthen J, Okoniewski MJ, Menigatti M, Cattaneo E, Pellegrini-Ochsner D, Haider R ve ark. A comprehensive look at transcription factor gene expression changes in colorectal adenomas. *BMC Cancer* 2014; 14, 46. doi:10.1186/1471-2407-14-46
110. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Stevens JR, Samowitz W, Slattery ML. Transcription factor-microRNA associations and their impact on colorectal cancer survival. *Mol Carcinog* 2017; 56(11), 2512-2526. doi:10.1002/mc.22698
111. Makino H, Tajiri T, Miyashita M, Sasajima K, Anbazhagan R, Johnston J ve ark. Differential expression of TCEAL1 in esophageal cancers by custom cDNA microarray analysis. *Dis Esophagus* 2005; 18(1), 37-40. doi:10.1111/j.1442-2050.2005.00432.x
112. Sun Y, Jia X, Hou L, Liu X. Screening of Differently Expressed miRNA and mRNA in Prostate Cancer by Integrated Analysis of Transcription Data. *Urology* 2016; 94, 313.e311-316. doi:10.1016/j.urology.2016.04.041
113. Bundela S, Sharma A, Bisen PS. Potential therapeutic targets for oral cancer: ADM, TP53, EGFR, LYN, CTLA4, SKIL, CTGF, CD70. *PLoS One* 2014; 9(7), e102610. doi:10.1371/journal.pone.0102610
114. Akaishi J, Onda M, Okamoto J, Miyamoto S, Nagahama M, Ito K ve ark. Down-regulation of transcription elongation factor A (SII) like 4 (TCEAL4) in anaplastic thyroid cancer. *BMC Cancer* 2006; 6, 260. doi:10.1186/1471-2407-6-260
115. Chien J, Staub J, Avula R, Zhang H, Liu W, Hartmann LC ve ark. Epigenetic silencing of TCEAL7 (Bex4) in ovarian cancer. *Oncogene* 2005; 24(32), 5089-5100. doi:10.1038/sj.onc.1208700

116. (HGNC) HGNC. *Gene Family: Transcription elongation factor A like family (TCEAL)*. Erişim Tarihi 17.10.2018 <https://www.genenames.org/cgi-bin/genefamilies/set/1216>
117. Shi X, Garry DJ. Myogenic regulatory factors transactivate the Tceal7 gene and modulate muscle differentiation. *Biochem J* 2010; 428(2), 213-221. doi:10.1042/bj20091906
118. *Gene Cards*. Erişim Tarihi 21.10.2018 <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=TCEAL7>
119. *Ensembl Veritabanı GRCh38:CM000685.2 sürümü*. Erişim Tarihi 21.10.2018 https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000182916;r=X:103330196-103332326
120. *NCBI Veritabanı*. Erişim Tarihi 25.04.2018 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/56849>
121. *Ensembl Veritabanı*. Erişim Tarihi 21.10.2018 https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG00000182916;r=X:103330196-103332326;t=ENST00000332431
122. *Ensembl Veritabanı*. Erişim Tarihi 21.10.2018 https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000182916;r=X:103330196-103332326;t=ENST00000372666
123. Rattan R, Narita K, Chien J, Maguire JL, Shridhar R, Giri S ve ark. TCEAL7, a putative tumor suppressor gene, negatively regulates NF-kappaB pathway. *Oncogene* 2010; 29(9), 1362-1373. doi:10.1038/onc.2009.431
124. Lafferty-Whyte K, Bilsland A, Hoare SF, Burns S, Zaffaroni N, Cairney CJ ve ark. TCEAL7 inhibition of c-Myc activity in alternative lengthening of telomeres regulates hTERT expression. *Neoplasia* 2010; 12(5), 405-414.
125. Rana K, Lee NK, Zajac JD, MacLean HE. Expression of androgen receptor target genes in skeletal muscle. *Asian J Androl* 2014; 16(5), 675-683. doi:10.4103/1008-682x.122861
126. *Swiss Model*. Erişim Tarihi 03.09.2018 <https://swissmodel.expasy.org/interactive/hKkCBu/models/>
127. Guo Y, Liao Y, Jia C, Ren J, Wang J, Li T. MicroRNA-182 promotes tumor cell growth by targeting transcription elongation factor A-like 7 in endometrial carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2013; 32(3), 581-590. doi:10.1159/000354462
128. *STRING versiyon 10.5*. Erişim Tarihi 21.10.2018 <https://string-db.org/cgi/network.pl?taskId=MfGkDl4ptPJp>
129. Thermo. 260/280 and 260/230 Ratios Erişim Tarihi 06.11.2018 Wilmington, Delaware USA <http://www.nhm.ac.uk/content/dam/nhmwww/our-science/dpts-facilities-staff/Corereseearchlabs/nanodrop.pdf>
130. Ponchel F, Toomes C, Bransfield K, Leong FT, Douglas SH, Field SL ve ark. Real-time PCR based on SYBR-Green I fluorescence: an alternative to the TaqMan assay for a relative quantification of gene rearrangements, gene amplifications and micro gene deletions. *BMC Biotechnol* 2003; 3, 18. doi:10.1186/1472-6750-3-18
131. Arya M, Shergill IS, Williamson M, Gommersall L, Arya N, Patel HR. Basic principles of real-time quantitative PCR. *Expert Rev Mol Diagn* 2005; 5(2), 209-219. doi:10.1586/14737159.5.2.209
132. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 2001; 25(4), 402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262

133. Gergics P, Christian HC, Choo MS, Ajmal A, Camper SA. Gene Expression in Mouse Thyrotrope Adenoma: Transcription Elongation Factor Stimulates Proliferation. *Endocrinology* 2016; 157(9), 3631-3646. doi:10.1210/en.2016-1183
134. Mori T, Sumii M, Fujishima F, Ueno K, Emi M, Nagasaki M ve ark. Somatic alteration and depleted nuclear expression of BAP1 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2015; 106(9), 1118-1129. doi:10.1111/cas.12722
135. Peedicayil A, Vierkant RA, Shridhar V, Schildkraut JM, Armasu S, Hartmann LC ve ark. Polymorphisms in TCEAL7 and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2009; 114(2), 260-264. doi:10.1016/j.ygyno.2009.03.038



ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 08/11/2017-419800



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
 Konu :Yüks.Lis. Öğrencisi Elif
 DARBUKA'nın etik kurul karar A-
 11

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 11.10.2017 tarih, 66018902-050.99-380459 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi Prof.Dr.A.N.Turgut ULUTİN'nin danışmanlığında yürütücülüğünde Prof.Dr.Nur BUYRU, Prof.Dr.Ihsan TAŞCI, Uzm.Dr.Süleyman DEMİRYAŞ ve Uzm.Dr.Nuray KEPİL'in yardımcılıklarında "Kolorektal Kanseri Hastalarda TCEAL7 Geninin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 07 Kasım 2017 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalı
 Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK
 Başkan V.

e-İmzalı
 Prof. Dr. Emine Gülderen ŞAHİN
 Bölüm Başkanı

NOT:Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun ve Bilimsel Araştırma Projeleri Desteği onay belgesinin Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
 1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için:<http://194.27.128.66/envielon.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENNA05F9>

Aynıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA TCEAL7 GENİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 3	% 2	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 1
2	tbgder.org İnternet Kaynağı	<% 1
3	preview-hccpjournai.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	jisikworld.co.kr İnternet Kaynağı	<% 1
5	"Encyclopedia of Signaling Molecules", Springer Nature, 2018 Yayın	<% 1
6	lra.le.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.tcmb.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	ÇOBAN, Neslihan, GEYİK, Filiz Güçlü, YILDIRIM, Bio Özlem and ÜNALTUNA, Nihan	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Elif	Soyadı	Darbuka
Doğ.Yeri	Burhaniye	Doğ.Tar.	09.04.1993
Uyruğu	Türk	TC Kim No	14449643780
Email	elifdarbuka@gmail.com	Tel	+90 555 397 41 06

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İ.Ü. Aziz Sancar Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı	2018
Lisans	İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	2015
Lise	Ayvalık Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Araştırma Görevlisi	Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik Bölümü	2017 - Günümüz
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YÖKDİL Puanı	YDS Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	88,75	71,25

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	86,25310	80,38295	72,48365

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Ulusal Kongre Bildirisi: Keriman Günaydın, Ayşe Daut Özdemir, Elif Darbuka. *Umbelliferone: A Small and Bioactive molecule (Sözel Bildiri)*, 5th International BAU Drug Design Congress, Ekim 2017, İstanbul, TÜRKİYE

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Edebiyat, Resim, Seyahat, Satranç ve yap-boz.