

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

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**MEME KANSERLİ HASTALARDA SCARA5 GENİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**DAMLA ÜLKER**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. AYŞE NUR BUYRU**

**GENETİK ANABİLİM DALI  
GENETİK PROGRAMI**

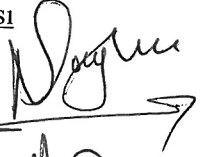


**İSTANBUL-2015**

## TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında Damla ÜLKER tarafından hazırlanan Meme Kanseri Hastalarda SCARA5 Geninin Araştırılması başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

24 / 12 / 2015

### Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. A.Nur BUYRU (İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A. D.)	
2.Prof. Dr. Hülya YAZICI ÖZBEK (İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji A. D.)	
3.Doç. Dr. Yeliz Emine ERSOY (Bezmialem Vakıf Üni. Genel Cerrahi Anabilim Dalı)	
4.	
5.	

**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 çalışmayla 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 olmadığını beyan ederim.

Damla ÜLKER



## İTHAF

Hayatımın her anında yanımda olduklarını bildiğim, attığım her adımda en büyük destekçilerim olan canım ailem;

Annem Ayşen ÜLKER'e

Babam Sadi ÜLKER'e

Ağabeyim Deniz ÜLKER'e ithaf ediyorum

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bir bilim insanının nasıl olması gerektiğini öğreten, ilgisini ve desteğini esirgemeyen, her yönden gelişimime katkıda bulunan tez danışman hocam Prof. Dr. Nur Buyru'ya,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nın tüm olanaklarını kullanma konusunda desteğini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Turgut Ulutin'e,

Hayatım boyunca attığım her adımda sevgilerini ve desteklerini hissettiren, beni her halimle kabul eden, varlıklarından güç aldığım annem Ayşen Ülker'e, babam Sadi Ülker'e ve ağabeyim Deniz Ülker'e,

Moleküler Genetik Laboratuvarı'na geldiğim ilk günden beri edindikleri bilgi ve tecrübelerini bana sabırla aktaran, yeri geldiğinde yol göstericim, yeri geldiğinde arkadaşım olan MSc. Filiz Özdemir'e, MSc. Seda Ekizoğlu'na ve Dr. Onur Baykara'ya,

Tez projemin gerçekleşebilmesi için gerekli dokuların sağlanmasında her türlü yardımı ve desteği esirgemeyen Doç. Dr. Yeliz Emine Ersoy'a ve Doç. Dr. Zuhâl Gücin'e,

Hiçbir sorumu yanıtızsız bırakmayan ve tezimin istatistiksel analiz kısımlarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Hikmet Köseoğlu'na,

Aynı zorluklara göğüs gerdiğimiz, birlikte karşılaştığımız can sıkıcı olayları gülüp eğlenilecek durumlara dönüştürebildiğimiz, bundan sonraki hayatımda da yanımda olacağını bildiğim BSc. İdil Turgut'a,

Zamanımızın çoğunu birlikte geçirdiğimiz, her birini sevip, her birinden farklı şeyler öğrendiğim; BSc. Elif Baltacı'ya, BSc. Soydan Doğan'a, BSc. Pelin Bulut'a, MSc. Asuman Çelebi'ye, MSc. Didem Seven'e, BSc. Betül Seyhan'a, BSc. Ceren Orhan'a ve BSc. Aslı Karacan'a

Sonsuz teşekkürler...

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 45027

## 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.....	3
2.1. Meme Kanseri .....	3
2.1.1. Görülme Sıklığı.....	4
2.1.2. Semptomlar ve Tanı .....	5
2.1.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler.....	6
2.1.3.1. Histolojik Derece.....	6
2.1.4. Meme Kanserinin Sınıflandırılması .....	7
2.1.4.1. Histopatolojik Sınıflandırma.....	7
2.1.4.2. Moleküler Sınıflandırma.....	9
2.1.5. Meme Kanserinin Evrelemesi.....	10
2.1.6. Meme Kanseri Oluşumuna Neden Olan Risk Faktörleri .....	15
2.1.6.1. Genetik Faktörler.....	15
2.1.6.2. Epigenetik Değişiklikler .....	16
2.1.6.3. Demografik Faktörler .....	17
2.1.6.4. Reprodüktif ve Hormonal Faktörler .....	18
2.1.6.5. Ekzojen Hormonlar .....	18
2.1.6.6. Fiziksel ve Çevresel Faktörler .....	19
2.1.7. Meme Kanseri Genetiği.....	20
2.1.7.1. Kalıtsal Meme Kanseri.....	21

2.1.7.2. Meme Kanserinde Somatik Değişiklikler.....	24
2.2. Zar Proteinleri ve Kanser .....	25
2.2.1. <i>Scavenger</i> Almaç Ailesi .....	27
2.2.2. <i>SCARA5</i> Geni ve Proteini.....	29
2.2.3. <i>SCARA5</i> ve Ferritin Alımı.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Gereç.....	35
3.1.1. Materyal.....	35
3.1.2. Kullanılan Cihazlar .....	35
3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler.....	36
3.1.3.1. RNA Eldesi.....	36
3.1.3.2. cDNA Sentezi .....	36
3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR.....	37
3.1.3.4. Gerçek Zamanlı PZR 'de Kullanılan Primer Dizisi .....	37
3.2. Yöntem.....	37
3.2.1. Dokudan RNA Eldesi.....	37
3.2.2. Spektrofotometrik Analiz .....	38
3.2.3. cDNA Eldesi.....	38
3.2.4. <i>SCARA5</i> Geninin İfade Analizi.....	39
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. <i>SCARA5</i> Geni İfade Değerleri.....	42
4.2. Hastalara Ait Klinik Parametreler .....	47
4.2.1. <i>SCARA5</i> Geninin İfade Değerlerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi.....	48
4.2.1.1. Yaş.....	49
4.2.1.2. Menopoz Durumu .....	50
4.2.1.3. Histolojik Tip .....	51
4.2.1.4. Histolojik Derece.....	52
4.2.1.5. TNM Evre.....	53
4.2.1.6. Lenfovasküler Tutulum .....	54
4.2.1.7. Perinöral Tutulum .....	55
4.2.1.8. Östrojen Reseptör Durumu .....	56
4.2.1.9. Progesteron Reseptör Durumu .....	57

4.2.1.10. CerbB-2 Durumu.....	58
5. TARTIŞMA .....	60
KAYNAKLAR .....	63
ETİK KURUL KARARI.....	77
ÖZGEÇMİŞ .....	78





## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Nottingham Dereceleme Sistemi .....	7
Tablo 2-2: Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması (WHO 2003) .....	8
Tablo 2-3: Primer Tümör (T) (National Cancer Institute).....	11
Tablo 2-4: Bölgesel Lenf Nodu (N) (National Cancer Institute).....	12
Tablo 2-5: Patolojik (pN) (National Cancer Institute) .....	12
Tablo 2-6: Uzak Metastaz (M) (National Cancer Institute).....	14
Tablo 2-7: Anatomik Evreleme/Prognostik Gruplar (National Cancer Institute).....	14
Tablo 2-8: Meme Kanserine Yatkınlık Yaratan Gen ve Lokuslar (DeVita ve ark. 2011, p.309).....	22
Tablo 3-1: cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler .....	36
Tablo 3-2: <i>SCARA5</i> Geninin Gerçek Zamanlı PZR Primeri .....	37
Tablo 3-3: Dokudan RNA Eldesi.....	38
Tablo 3-4: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları.....	39
Tablo 3-5: İfade Analizi İçin Karışımın Hazırlanması.....	40
Tablo 3-6: Gerçek Zamanlı PZR için Tepkime Koşulları .....	41
Tablo 4-1: Tümörlü ve Normal Örneklerin Hedef ve Refesans Gen Ct Değerleri .....	44
Tablo 4-2: <i>SCARA5</i> Geninin Tümör ve Normal Örneklerde Ortalama İfade Değerleri ..	47
Tablo 4-3: Hastalara Ait Klinik Parametreler .....	47
Tablo 4-4: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Yaş Olgusuyla İlişkisi .....	49
Tablo 4-5: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Menopoz Durumuyla İlişkisi .....	50
Tablo 4-6: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Histolojik Tip ile İlişkisi.....	51
Tablo 4-7: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Histolojik Derece ile İlişkisi .....	52
Tablo 4-8: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Gen İfadesinin TNM Evreleriyle İlişkisi .....	53
Tablo 4-9: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Lenfovasküler Tutulum Durumu ile İlişkisi .....	54
Tablo 4-10: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Perinöral İnvazyon Durumu ile İlişkisi .....	55
Tablo 4-11: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Östrojen Reseptör Durumu ile İlişkisi .....	56

Tablo 4-12: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Geninin Progesteron Reseptör Durumu ile İlişkisi .....	57
Tablo 4-13: Meme Kanserinde <i>SCARA5</i> Gen İfadesiyle cerbB-2 Durumu İlişkisi .....	58
Tablo 4-14: <i>SCARA5</i> Geni İfade Değerlerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi.....	59



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Meme Yapısı (PubMed Health) .....	4
Şekil 2-2: Zar Almaçları ve Meme Kanseri (DeVita ve ark. 2011, p.316) .....	27
Şekil 2-3: Scavenger Almaç Ailesi Üyeleri (Plüddemann ve ark. 2006).....	29
Şekil 2-4: <i>SCARA5</i> Geninin Kromozomdaki Yerleşimi (Genecards).....	30
Şekil 2-5: <i>SCARA5</i> Geninin Yapısı (Refgene).....	30
Şekil 2-6: <i>SCARA5</i> Proteininin Yapısal Alt Üniteleri (Huang ve ark. 2010).....	30
Şekil 2-7: <i>SCARA5</i> ve FAK İlişisini Gösteren Varsayımsal Şema (Huang ve ark. 2010).....	32
Şekil 2-8: <i>SCARA5</i> Aracılığıyla Ferritin Alımı (Troadec ve Kaplan 2009).....	33
Şekil 4-1: Tümör Dokuda <i>SCARA5</i> Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü X Düzleminde Işımanın Okunmaya Başlandığı Döngü Sayısı Görülmektedir	43
Şekil 4-2: Tümör Dokuda <i>G6PD</i> Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü.....	43
Şekil 4-3: Çalışılan Hastaların Yaş Dağılımı.....	49
Şekil 4-4: Çalışılan Hastaların Menopoz Durumu Dağılımı .....	50
Şekil 4-5: Çalışılan Hasta Grubunun Histolojik Tip Dağılımı .....	51
Şekil 4-6: Çalışılan Hastaların Histolojik Derecesine Göre Dağılımı.....	52
Şekil 4-7: Çalışılan Hastaların TNM Evrelerine Göre Dağılımı .....	53
Şekil 4-8: Hasta Grubunun Lenfovasküler Tutulum Durumu .....	54
Şekil 4-9: Hasta Grubunun Perinöral Tutulum Durumu .....	55
Şekil 4-10: Hasta Grubunun Östrojen Reseptör Durumu.....	56
Şekil 4-11: Hasta Grubunun Progesteron Reseptör Durumu.....	57
Şekil 4-12: Çalışılan Hasta Grubunun c-erbB2 Durumu.....	58

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

**AKT1:** v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1

**ATM:** ATM serine/threonine kinase

**BCAR (p130Cas):** Breast cancer anti-estrogen resistance 1

**BRCA1:** Breast cancer gene 1

**BRCA2:** Breast cancer gene 2

**BRIP1:** BRCA1 interacting protein c-terminal helicase 1

**CASP8:** Caspase 8, apoptosis-related cysteine peptidase

**CDH1:** Cadherin 1, type 1

**CHEK2:** Checkpoint kinase 2

**EGFR:** Epidermal growth factor receptor

**ERBB2:** Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2

**FGFR2:** Fibroblast growth factor receptor 2

**G6PD:** Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz

**LSP1:** Lymphocyte-specific protein 1

**MAP3K1:** Mitogen-activated protein kinase 1, E3 ubiquitin protein ligase

**MMP9:** Matrix metallopeptidase 9

**MTOR:** Mechanistic target of rapamycin (serine/threonine kinase)

**MYC:** v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog

**PALB2:** Partner and localizer of BRCA2

**PI3K:** Phosphoinositide 3 kinase

**PTEN:** Phosphatase and tension

**PZR:** Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

**SCARA5:** Scavenger receptor class a, member 5

**SRC:** SRC proto-oncogene, non-receptor tyrosine kinase

**STAT3:** Signal transducer and activator of transcription 3

**STK11:** Serine/threonine kinase 11

**TGFB1:** Transforming growth factor beta 1

**TOX3:** TOX high mobility group box family member 3

**TP53:** Tumor protein p53

**VEGFA:** Vascular endothelial growth factor A



## ÖZET

ÜLKER D. (2015). Meme Kanserli Hastalarda *SCARA5* Geninin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Genetik ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Sınıf A Scavenger reseptörlerinin 5. üyesi olan *SCARA5* geni, 8p21.1 kromozomal bölgesinde konumlanır. 8'i protein kodlamakla beraber toplam 9 ekzonu bulunur. Genin kodladığı *SCARA5* proteini, hücre zarında lokalize olur ve ferritin almacı olarak işlev görür. Buna ek olarak; tümör baskılamada, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde, epitel ve bağ doku homeostazında da işlevleri bulunmaktadır. *SCARA5* geni, bu güne kadar karaciğer, mide, kolorektal, beyin, akciğer kanserlerinde araştırılmış ve tümör baskılayıcı bir gen olduğu öne sürülmüştür.

Yaptığımız çalışmada 60 meme kanserli hastaya ait tümör ve normal doku örneklerinde Gerçek Zamanlı PZR yöntemi ile *SCARA5* geninin ifade seviyeleri tespit edildi. Elde edilen sonuçlar *G6PD* genine göre normalize edilip  $2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemi ile ifade analizi yapıldı. Sonuçlar SPSS programıyla değerlendirildi.

Tümörlü dokuların %91,7'sinde *SCARA5* ifadesinin normale göre azaldığı, %8,3'ünde ise arttığı saptanmıştır. Bu değişimler klinik parametrelerle karşılaştırıldığında, *SCARA5*'in hiçbir klinik bulguyla ilişkisi tespit edilmemiştir. Tümörlü dokularda *SCARA5* ifadesinde gözlediğimiz bu azalma, *SCARA5*'in belirtilen kanser türlerine ek olarak meme kanserinde de tümör baskılayıcı bir gen olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir

Anahtar Kelimeler : *SCARA5*, kanser, meme, gen, ifade

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 45027

## ABSTRACT

ULKER D. (2015). Investigation of *SCARA5* Gene in Breast Cancer Patients. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Genetics. Master thesis. Istanbul.

*SCARA5* gene, which is the fifth member of the class A scavenger receptors is located 8p21.1 chromosomal region. It contains total of 9 exons of which 8 are coding protein. The protein encoded by the gene is located in cell membrane and it functions as a ferritin receptor. In addition to this, it has functions in tumor suppression, regulation of innate immune responses, epithelial and connective tissue homeostasis. To this day, *SCARA5* gene has been investigated in liver, gastric, colorectal, brain, lung cancers and it has been suggested to be a tumor suppressor gene.

In our study, expression level of *SCARA5* gene in breast cancer patients was analyzed by Real-time PCR assay in 60 tumor and its corresponding non-cancerous tissue samples. The analysis of *SCARA5* expression data was performed with the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  method employing *G6PD* as reference gene. The results were evaluated in SPSS.

We found decrease in expression levels of *SCARA5* gene in 91.7% and increase in 8.3% of the patients in tumor tissue samples according to normal tissue samples. When we compared these changes with clinical parameters, we found no association between *SCARA5* expression and clinical findings. This decrease of *SCARA5* expression level in tumor tissue samples can show that *SCARA5* has the potential to be a tumor suppressor gene in breast cancer as well as other cancers.

Key Words: *SCARA5*, cancer, breast, gene, expression

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 45027

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi meme kanseridir. Kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Yaklaşık olarak tüm kanserlerin %15'ini, kadınlarda görülen kanserlerin ise %30'unu oluşturur (Barber ve ark. 2012, p.11).

Meme kanseri, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan son derece heterojen bir hastalıktır. Meme kanseri oluşumuna neden olan çevresel risk faktörleri arasında; yaş, menopoz durumu, ekzojen hormonlar, iyonize radyasyon, obezite, alkol ve sigara kullanımı yer almaktadır (Sauter ve Daly 2011, p.4-15). Çevresel etmenlerin yanısıra, genetik değişiklikler de meme kanseri oluşumu ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Meme kanserleri kalıtsal olabileceği gibi çoğunlukla somatik mutasyonlar sonucunda sporadik olarak ortaya çıkar (DeVita ve ark. 2011, p.306).

Meme kanserlerinin oluşumunda esas olarak 2 gen sınıfı etkili olmaktadır. Bunlar; onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir. Hücre bölünmesi ve göçü gibi önemli hücresel süreçlerde işlev gören tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini yitirmesi ya da onkogenlerin işlev kazanması sonucu meme kanseri oluşumuna zemin hazırlanır. Meme kanserinde rol oynayan önemli tümör baskılayıcı genler; *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*, *CHEK2*, *ATM*, *PALB2*, bazı onkogenler ise *HER2/neu*, *EGFR*, *RAS*, *PI3K* ve *MYC*'dir (American Cancer Society. Genes and Cancer 2014).

*SCARA5* geni, ilk olarak 2006 yılında Jiang ve ark. tarafından sınıf A scavenger reseptörlerinin 5. üyesi olarak tanımlanmıştır (Jiang ve ark. 2006). 2010 yılında ise Huang ve ark.'ın yaptıkları çalışmalar sonucunda *SCARA5* geninin 8p21.1 kromozomal bölgesinde konumlandığı gösterilmiş ve bu genin tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü öne sürülmüştür (Huang ve ark. 2010). *SCARA5* geni, 8'i protein kodlayan olmak üzere toplamda 9 ekzondan oluşur ve 4 farklı transkripti vardır. Bu gen, 495 amino asitten oluşan 62 kDa'luk bir protein kodlar (Ensembl). *SCARA5* proteini; hücre zarında yerleşik olan, trimerik tip II zar geçen glikoproteindir (Jiang ve ark. 2006). Bu proteinin ferritin almacı olarak işlev gördüğü bildirilmiştir (Li ve ark. 2009). Bunun yanısıra; tümör baskılamada, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde, epitel ve bağ doku



homeostazında işlev gördüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır (Jiang ve ark. 2006; Huang ve ark. 2010; Ojala ve ark. 2013).

SCARA5, tümör baskılayıcı etkilerini fokal adhezyon kinaza (FAK) bağlanarak gösterir. FAK'ın etkinlik kazanması, çeşitli tümörlerde malignite ve invazyon ile ilişkilidir. Etkinleşen FAK, Src ve p130Cas ile kompleks oluşturarak tümör büyümesi ve metastaz ile ilişkili olan diğer sinyal yollarını harekete geçirir. Yapılan çalışmalar sonucunda SCARA5'in FAK ve onunla ilişkili olan diğer proteinlerin fosforillenmesini engellediği gösterilmiştir. Ayrıca *SCARA5* ifadesi arttırıldığında *STAT3* ve onunla ilişkili olan *siklin B1*, *siklin D1*, *AKT*, *survivin*, *MMP-9* ve *VEGF-A* ifadesinin baskılandığı bildirilmiştir (Huang ve ark. 2010; Yan ve ark. 2012).

*SCARA5* geni ilk olarak karaciğer kanserinde çalışılmış ve ifadesinin promotör bölgenin metillenmesi ve allelik delesyon sonucu azaldığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, *SCARA5*'in çeşitli tümör hücre hatları ve mide, akciğer, beyin, kolon kanserli dokularda yapılan ifade analizleri sonucunda kontrol ve kanser olguları karşılaştırıldığında ifade düzeyinde azalmalar görülmüştür (Huang ve ark. 2010; Khamas ve ark. 2012; Yan ve ark. 2012).

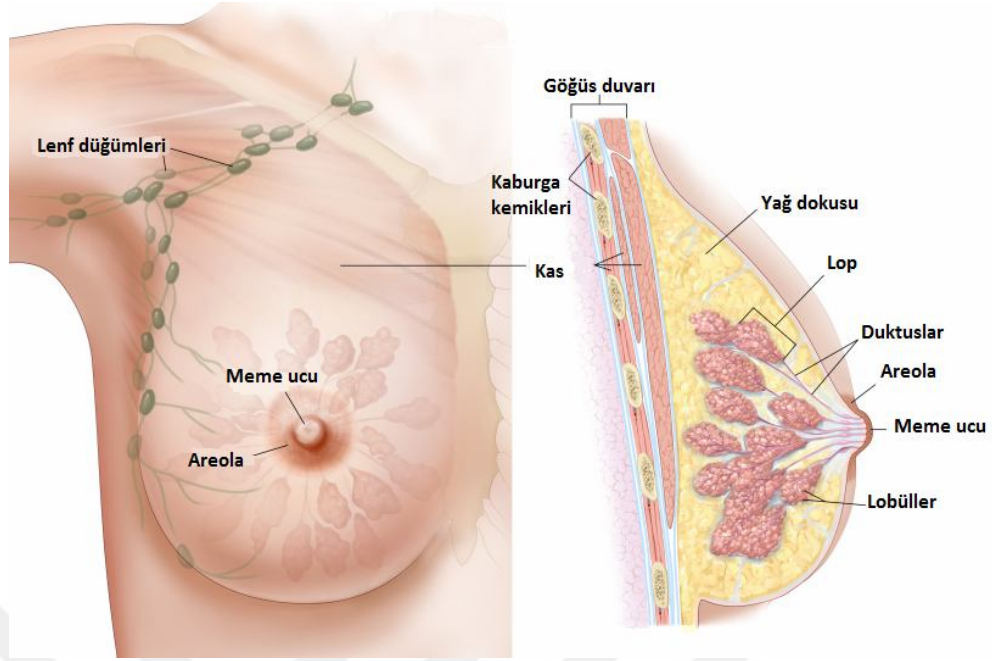
*SCARA5*'in meme karsinogenezine olan etkilerini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez projesinin amacı, *SCARA5* geninin meme kanserindeki yeri ve önemini belirlemek amacıyla *SCARA5*'in ifade düzeyini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme içerisindeki hücrelerde başlayarak çevre dokular içine yayılabilen (invazyon), ya da vücudun uzak bölgelerine metastaz yapabilen, hücrelerin bir dizi genetik ve genetik olmayan değişikliği sonucu ortaya çıkan habis bir oluşumdur. Hastalığın neredeyse tamamı kadınlarda görülmekle beraber erkeklerde de meme kanseri ortaya çıkabilmektedir.

Kadınlarda meme esas olarak süt üreten bezler olarak bilinen lobüllerden, sütü lobüllerden meme ucuna taşıyan duktuslardan ve lobüllerin, duktusların, kan ve lenf damarlarının etrafını saran yağ doku ile bağlayıcı dokudan oluşmaktadır (Şekil 2.1). Birçok meme tümörü duktuslarda oluşurken, daha az oranda lobüllerde ve diğer bölgelerde de görülür. Meme kanseri hücreleri, vücudun diğer kısımlarına ulaşmak için kan ve lenf damarlarını kullanır. Meme kanserinin yayılma şekillerinden biri lenf sistemi olduğu için genel yapısını anlamak önemlidir. Lenfatik damarlar aracılığı ile birbirlerine bağlı olan lenf düğümleri; içerisinde immün sistem hücrelerini barındıran, küçük fasülye şekilli topluluklardır. Lenf damarları; doku sıvısı, atık maddeler ve bağışıklık sistemi hücrelerini içeren lenf sıvısını memeden uzaklaştırır. Tümör hücreleri, lenf damarlarına girerek lenf bezlerinde gelişmeye başlayabilir. Kanseri hücreleri lenf bezlerine yayıldığı zaman, bu hücrelerin kan dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılma olasılığı artar. Lenf bezlerinde ne kadar çok tümör hücresi var ise, diğer organlara da o kadar çok yayılmış demektir. Ancak, lenf bezlerinde tümör hücreleri bulunan kadınların hepsinde metastaz görülmez. Bazı kadınlarda ise, lenf bezlerinde tümör hücreleri olmamasına rağmen sonradan metastaz gelişir. (American Cancer Society. Breast Cancer 2014).



**Şekil 2-1: Meme Yapısı (PubMed Health)**

### 2.1.1. Görülme Sıklığı

Meme kanseri, kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir ve kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır. Yaklaşık olarak tüm kanserlerin %15'ini, kadınlarda görülen kanserlerin ise %30'unu oluşturur (Barber ve ark. 2012, p.11). Erkeklerde ise bu oran çok daha düşük olup görülme sıklığı 1/100,000'den daha azdır (Ly ve ark. 2013).

Meme kanseri görülme sıklığı, ırk ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Meme kanseri vakaları, en yüksek oranda beyaz ırktan olan kadınlarda görülürken bunu siyah ve İspanyol kadınlar izler, en düşük oranda ise Asyalı kadınlarda görülür (Sauter ve Daly 2011, p.4-5).

Globocan verilerine göre 2012 yılında dünya çapında yaklaşık olarak 1,67 milyon kişiye meme kanseri tanısı konulmuştur. Bu rakam tüm kanserlerin %25'ini oluştururken kansere bağlı ölümler arasında ise meme kanseri beşinci sırada yer almıştır. 2012 yılında yaklaşık olarak 522,000 kişinin meme kanseri nedeniyle öldüğü bildirilmiştir (Globocan 2012).

Amerikan Kanser Derneği 2015 yılı tahminlerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 231,840 kadına invaziv meme kanseri tanısı konacağı, 2,350 erkekte ise

yeni meme kanseri vakası ortaya çıkacağı öngörülmüştür. Meme kanseri insidansına genel olarak bakıldığında, 2002-2003 yılları arasında görülen %7 oranındaki dikkat çekici azalma, hormon replasman tedavisi olarak da bilinen menopoza döneminde kullanılan hormon tedavisindeki azalmalara bağlanmıştır. 2006-2010 yılları arasında ise meme kanseri sıklığında bir değişiklik görülmemiştir. Ancak 2006-2010 yılları arasında meme kanserine bağlı ölümlerde, 50 yaş altı kadınlarda yılda %3 oranında, 50 yaş üstü kadınlarda ise yılda %1.8 oranında azalma olduğu saptanmıştır. Meme kanseri ölüm oranlarında görülen bu azalmanın, erken teşhis ve tedavideki gelişmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (American Cancer Society. Breast Cancer 2014).

### 2.1.2. Semptomlar ve Tanı

Tarama amaçlı mamografinin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla herhangi bir belirtiyeye neden olmadan tespit edilebilen meme tümörlerinin sayısı da artmıştır. Ancak mamografi, ideal koşullar altında yapılmış olsa bile bazı meme tümörlerini saptayamamaktadır.

Meme kanserinin en sık görülen belirtisi; yeni ortaya çıkmış, ele gelen bir kitledir. Düzensiz kenarlara sahip, ağrısız, sert bir kitlenin kanserli olma olasılığı daha yüksektir; ancak meme tümörleri, yumuşak ve yuvarlak da olabilmektedir. Bu nedenle, memede yeni ortaya çıkmış herhangi bir şişlik, kitle ya da değişikliğin, meme hastalıkları konusunda uzmanlaşmış kişiler tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir. Bazen meme dokusundaki tümör, hissedilebilecek kadar büyük olmamakla birlikte kol altındaki ya da köprücük kemiği etrafındaki lenf düğümlerine yayılmış ve burada bir kitle oluşturmuş olabilir. Bu nedenle şişmiş lenf nodlarının da dikkate alınması gerekmektedir.

Meme kanserinin diğer olası belirtileri:

- Memenin tamamının ya da bir kısmının şişmesi (hiçbir belirgin kitle hissedilmese bile)
- Deri tahrişi ya da çukurlaşması
- Meme ya da meme ucu ağrısı
- Meme ucunun içeriye doğru çekilmesi

- Meme ya da meme ucu derisinde kızarıklık, kalınlaşma ve pul pul görünüm
- Meme başı akıntısı (American Cancer Society. Breast Cancer 2014)

Meme kanseri tanısı; meme lezyonlarının klinik, radyolojik ve patolojik sonuçlarının üçlü değerlendirilmesi sonucu konmaktadır. Üçlü değerlendirmenin, şüphelenilen meme kitlesi ya da ilgili diğer semptomların bulunduğu tüm hastalara uygulanması önerilmektedir. Görüntüleme mamografi, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yöntemleri kullanılır. Son olarak biyopsi ile bir doku örneğinin mikroskopik incelenmesi sonucu meme kitlesinin değerlendirilmesinde kesin sonuca gidilir ve patolojik tanı konur (Barber ve ark. 2012, p.4-11).

### 2.1.3. Prognostik ve Prediktif Faktörler

Meme kanseri klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Son yıllarda prognostik ve prediktif belirteçlerin birlikte değerlendirilmesiyle hastalara daha bireyselleştirilmiş ve optimize edilmiş tedavi uygulanabilmektedir. Prognostik faktörler, tedaviden bağımsız olarak tanı anında klinik gidiş ile ilgili bilgi sağlarken; prediktif faktörler, tedaviye yanıt ile ilişkilidir (Stickeler 2011).

Aksiller lenf nodu durumu, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon, histolojik tümör tipi, histolojik derece, hücrelerin çoğalma hızı, yaş ve etnik köken meme kanseri için önemli prognostik faktörlerdir. Öte yandan, östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR), *HER2/neu*, *uPA/PAI* ve gen ifade profili meme kanserinde hem prediktif hem prognostik belirteç olarak kullanılmaktadır (Cianfrocca ve Goldstein 2004).

Son yıllarda, meme kanserinin moleküler özellikleri önem kazanmıştır (Perou ve ark. 2000). Çoklu gen analizi ile tümörle ilişkili yollarda prognostik ve prediktif genler saptanabilir (Sparano ve ark. 2010). Gen profillerini saptamada kantitatif reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve DNA mikroarray yöntemleri kullanılmaktadır (Cianfrocca ve Goldstein 2004).

#### 2.1.3.1. Histolojik Derece

Meme kanseri, histolojik derecesi ve histolojik tipine göre biyolojik ve klinik olarak anlamlı alt gruplara ayrılabilir. Meme kanserinde derecelendirme, tümörün farklılaşma derecesi ve çoğalma etkinliğinin birlikte değerlendirilmesidir. Bu şekilde tümörün agresiflik derecesi hakkında bilgi sağlanır. Günümüzde en çok kullanılan

dereceleme sistemi, Nottingham Dereceleme sistemi olarak da bilinen, Bloom–Richardson dereceleme sistemidir (Tablo 2.1) (Elston ve Ellis 1991; Ellis ve ark. 1992). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, meme kanserinin genetik ve transkriptomik özelliklerinin histolojik derecesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ivshina ve ark. 2006; Sotiriou ve ark. 2006; Weigelt ve ark. 2010)

**Tablo 2-1: Nottingham Dereceleme Sistemi**

	Skor (puan)
<b>Tubül oluşumu</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tümörün büyük kısmında (&gt;75)</li> <li>• Orta derecede (%10-75)</li> <li>• Minimal veya hiç yok (&lt;10)</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<b>Çekirdek özellikleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Küçük, uniform hücreler</li> <li>• Orta derecede boyut ve şekil farkı, nukleolus varlığı</li> <li>• Belirgin boyut ve şekil farkı, sıklıkla çok sayıda nukleolus</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>
<b>Mitoz sayısı (x25, alan çapı 0.59 mm-10 alan)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-9</li> <li>• 10-19</li> <li>• &gt;20</li> </ul>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p>

Toplam skor; 3-5: Grade I, 6-7: Grade II, 8-9: Grade III

## 2.1.4. Meme Kanserinin Sınıflandırılması

### 2.1.4.1. Histopatolojik Sınıflandırma

Meme kanserinin histopatolojik sınıflamasında en çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflamadır (Tablo 2.2) (Tavassoli ve Devilee 2003).

**Tablo 2-2: Meme Kanserinin Histopatolojik Sınıflaması (WHO 2003)**

<p>1. In situ Karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In situ duktal karsinom (DCIS)</li> <li>• In situ lobüler karsinom (LCIS)</li> </ul>
<p>2. Invaziv Karsinom</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duktal karsinom (% 70-80)</li> <li>• Lobüler karsinom (% 5-10)</li> <li>• Tübüler karsinom (% 2)</li> <li>• Kribriform karsinom (%1)</li> <li>• Medüller karsinom (% 1-5)</li> <li>• Müsinöz (kolloid) karsinom (% 1-2)</li> <li>• Invaziv papiller karsinom (% 1)</li> <li>• Invaziv mikropapiller karsinom</li> <li>• Apokrin karsinom</li> <li>• Sekretuar (juvenil) karsinom</li> <li>• Adenoid kistik karsinom</li> <li>• Metaplastik karsinom</li> <li>• Nöroendokrin tümör</li> <li>• İnflamatuar karsinom</li> </ul>

### 1. In Situ Karsinom

***In Situ Duktal Karsinom (DCIS):*** DCIS, meme kanalları (duktus) içerisinde bulunan hücrelerde meydana gelen değişikliklerdir. Kanserli hücreler oluştukları bölgenin dışına çıkamadığından meme kanserinin non-invaziv ya da pre-invaziv formu olarak kabul edilirler (American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2014). In situ duktal karsinomun invaziv kanserden farkı, kanser hücrelerinin kanal duvarlarından çevre meme dokusuna yayılmamış olmasıdır. Bu nedenle, hücreler meme dışına metastaz da yapamazlar. Yeni ortaya çıkmış meme kanseri vakalarının yaklaşık %20'si in situ duktal karsinomdur ve bu erken aşamada saptanan hastaların neredeyse tamamı tedavi edilebilir. In situ duktal karsinoma pre-invaziv denmesinin nedeni bazı durumlarda invaziv kansere dönüşebilmesidir (American Cancer Society. Breast Cancer 2014).

Yapılan çalışmalarda, DCIS vakalarının 1/3'ünden daha fazlasının tedavi edilmediği takdirde invaziv kansere dönüşebileceği öngörülmektedir (Allred 2010).

***In Situ Lobüler Karsinom (LCIS):*** Gerçek bir kanser ya da ön-kanser olmamakla birlikte invaziv kansere yakalanma riski olabileceğinin göstergesidir. In situ duktal karsinom kadar yaygın olmayıp tüm meme kanserlerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur (American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2014).

## 2. Invaziv Karsinom

***Invaziv Duktal Karsinom (IDC):*** En sık görülen meme kanseri tipidir. Invaziv (veya infiltratif) duktal karsinom, memenin süt kanalında başlar ve duktus duvarını aşarak yağ dokusu içerisine doğru büyür. Bu noktada, lenfatik sistem veya kan yolu aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine metastaz yapması olasıdır. Invaziv meme kanserlerinin yaklaşık %80'i invaziv duktal karsinomdur.

***Invaziv Lobüler Karsinom (ILC):*** Invaziv lobüler karsinom, süt üreten bezlerde (lobüllerde) başlar ve invaziv duktal karsinom gibi vücudun diğer bölgelerine metastaz yapabilir. Invaziv meme kanserlerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur (American Cancer Society. Breast Cancer 2014).

### 2.1.4.2. Moleküler Sınıflandırma

Gen ifade profillerinin çıkarılmasıyla, meme kanserinin farklı moleküler alt tipleri tespit edilmiştir. Ancak bu işlem oldukça karmaşık ve pahalıdır (Perou ve ark. 2000). Çeşitli biyolojik belirteçlerin kullanılması, moleküler sınıflandırma için daha uygun bir yaklaşım olmuştur. Bu belirteçler; östrojen almaçları (*ER*), progesteron almaçları (*PR*) ve insan epidermal büyüme faktörü alması 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 – *HER2*)'dir (Reis-Filho ve Pusztai 2011). cDNA microarray ve immünohistokimya çalışmalarıyla meme kanseri, moleküler farklılıklarına bağlı olarak beş alt gruba ayrılmıştır: luminal A, luminal B, bazal benzeri, aşırı *HER2* ifade eden ve normal meme benzeri (Boyle 2012).

***Luminal A:*** En yaygın görülen tiptir. Meme kanserlerinin yaklaşık olarak %40'ını oluşturur (Perou ve Borresen-Dale 2011). Luminal A'da, *ER* ve *PR* daha fazla ifade edilirken, *HER2* ifadesi normaldir. Bu tümörler yavaş büyür ve diğer alt tiplere göre daha az agresiftir. Hormon almaçlarını fazla ifade etmeleri, hormon tedavisine olumlu



yanıt vermelerini sağlar. Bu nedenle, hastalığın seyri kısa vadede diğer tiplere göre daha iyidir (Blows ve ark. 2010).

**Luminal B:** Meme kanserlerinin %10-20'sini oluşturur (Voduc ve ark. 2010; Perou ve Borresen-Dale 2011). Luminal B tümörlerinde *ER*, *PR* ve *HER2* fazla ifade edilir. *HER2*'nin fazla ifade edilmesinden dolayı çoğalma hızı yani aktif olarak bölünen kanser hücrelerinin sayısı fazladır. Bu nedenle hastalığın seyri luminal A kadar iyi değildir (Cheang ve ark. 2009).

**Bazal benzeri:** Meme kanserlerinin %10-20'si bazal benzeridir ve bu tip kanserler; *ER*, *PR* ve *HER2* negatif olduğundan sıklıkla "üçlü-negatif" olarak adlandırılır (Carey ve ark. 2006; Voduc ve ark. 2010). Bazal benzeri tümörler; Afrika-Amerikalı kadınlarda, menopoz öncesi kadınlarda ve BRCA1 gen mutasyonu taşıyanlarda daha sık görülür. Bazal benzeri meme kanseri tanısı alan kadınlarda tedaviye yanıt zayıf olduğundan, hastalığın seyri kısa vadede diğer tiplere göre daha kötüdür (Perou ve Borresen-Dale 2011).

**Aşırı HER2 ifade eden:** Meme kanserlerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturur. *HER2* ifadesi çok fazladır; ancak *ER* ve *PR* negatiftir (Perou ve Borresen-Dale 2011). Bazal benzeri kanserlere benzer ve diğer tiplere göre daha çok büyüme ve daha agresif bir şekilde yayılma eğilimi gösterir. Hastalığın kısa vadede seyri de *ER* pozitif olan tiplere göre daha kötüdür (Blows ve ark. 2010).

**Normal benzeri:** Meme kanserlerinin yaklaşık olarak %6-10'unu oluşturur. Hastalığın iyi seyrettiği bu tümörler genellikle küçüktür (Carey ve ark. 2006; Fan ve ark. 2006).

### 2.1.5. Meme Kanserinin Evrelemesi

Evreleme, kanserin vücuttaki boyutunu tanımlamak için kullanılır. Kanserin yayılma durumuna, tümörün büyüklüğüne, kaç lenf bezi tutulumu olduğuna ve vücudun diğer bölgelerine yayılma şekline dayanır. Kanser evresinin belirlenmesi, hastalığın seyri ve tedavi seçenekleri açısından önemlidir. Meme kanseri evreleri için en sık kullanılan sistem, AJCC (Amerikan Kanser Komitesi) tarafından hazırlanmış olan TNM sistemidir.

Meme kanseri evresi ya fiziksel muayene, biyopsi ve görüntüleme testlerine (klinik evreleme) ya da bu testler ve ardından uygulanan cerrahi müdahale sonuçlarına

(patolojik evreleme) bağı olarak belirlenebilir. Patolojik evreleme, klinik evrelemeden daha kesin sonuçlar verdiği için kanserin yayılma durumu hakkında daha güvenilirdir.

TNM evreleme sisteminde kanser; T, N ve M evrelerine bağı olarak sınıflandırılır. 0'dan 4'e kadar olan T harfi, tümörün büyüklüğünü ve cilde veya meme altındaki göğüs duvarına yayılma durumunu gösterir. Daha yüksek T numaraları, daha büyük tümör ve/veya meme yakınındaki dokulara daha geniş yayılma demektir. 0'dan 3'e kadar N harfi; kanserin meme yakınındaki lenf bezlerine yayılıp yayılmadığını, yayılmışsa kaç lenf bezinin etkilendiğini gösterir. 0 veya 1 ile ifade edilen M harfi, akciğerler veya kemikler gibi uzak organlara yayılma durumunu gösterir (American Cancer Society. Breast Cancer 2014).

**Tablo 2-3: Primer Tümör (T) (National Cancer Institute)**

TX	Değerlendirilemeyen birincil tümör
T0	Birincil tümör için kanıt yok
Tis	İn situ karsinom
Tis (DCIS)	İn situ duktal karsinom
Tis (LCIS)	İn situ lobüler karsinom
Tis (Paget)	Meme parankimasında in situ yada invaziv karsinom olmayan Paget Hastalığı. Parankimal hastalığın boyutu ve özelliklerine göre sınıflandırılır.
T1	En büyük çapı $\leq 2$ cm tümör
T1mi	En büyük çapı $\leq 0,1$ cm mikroinvaziv tümör
T1a	Tümör çapı $>0,1$ cm, ancak $\leq 0,5$ cm
T1b	Tümör çapı $>0,5$ cm, ancak $\leq 1$ cm
T1c	Tümör çapı $>1$ cm, ancak $\leq 2$ cm
T2	Tümör çapı $>2$ cm ancak, $\leq 5$ cm
T3	Tümör çapı $>5$ cm
T4	Göğüs duvarı veya deriye doğrudan yayılımı olan herhangi büyüklükte tümör
T4a	Pektoral kasa ulaşmamış göğüs duvarı yayılımı

T4b	Aynı memede satellit nodüller ve/veya meme cildinde ödem
T4c	T4a ve T4b birlikte
T4d	Enflamatuar karsinom

**Tablo 2-4: Bölgesel Lenf Nodu (N) (National Cancer Institute)**

NX	Daha önce çıkarıldığı için değerlendirilemeyen nodal tutulum
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı taraf aksillada (koltuk altında), hareketli lenf nodu metastazı
N2	Komşu dokulara yapışık aynı tarafta koltuk altı lenf nodu metastazı Veya Koltuk altı metastazı olmaksızın klinik veya radyolojik olarak görülebilen aynı tarafta internal mamaryal (meme içi) nodal metastaz
N2a	Birbirlerine veya diğer yapılara fikse olan aynı tarafta koltuk altı lenf nodlarında metastaz
N2b	Klinik olarak tesbit edilebilen aynı taraf internal mamaryal lenf nodlarında metastaz, klinik olarak aksiller lenf nodları tespit edilemiyor
N3	Aynı taraf infraklaviküler lenf nodları (düzey III koltuk altı) aksiller lenf nodu (düzey I, II) metastazı olarak veya olmaksızın metastazlı Veya Klinik olarak aynı taraf aksiller lenf nodları ve internal mamaryal lenf nodları metastazlı Veya Aynı taraf supraklaviküler lenf nodlarında aksiller ve internal mamaryal lenf nodu tutulumu olarak veya olmaksızın metastazlı
N3a	Aynı tarafta infraklaviküler lenf nodu metastazları
N3b	Aynı tarafta internal meme lenf nodu ve koltuk altı lenf nodu metastazları.
N3c	Aynı tarafta supraklaviküler lenf nodu metastazları

**Tablo 2-5: Patolojik (pN) (National Cancer Institute)**

pNX	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor (örneğin, daha önceden patolojik inceleme için çıkarılmış)
-----	--------------------------------------------------------------------------------------------------------

pN0	Histolojik olarak tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok
<p>Not: ITC'ler küçük hücre kümeleri (<math>\leq 0,2</math> mm), yada tek tümör hücreleri yada tek bir histolojik kesitte <math>&lt;200</math> olan hücre kümeleri olarak tanımlanır. ITC'ler rutin histoloji veya İHK(immunohistokimya) ile tespit edilebilir. Sadece ITC'leri içeren Dügümler N sınıflandırma amaçları için toplam pozitif düğüm sayısı dışındadır ama değerlendirilen toplam lenf nodu sayısına dahil edilmelidir.</p>	
pN0(i-)	Histolojik olarak tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif İHK
pN0(i+)	Bölgesel lenf düğümlerinde $\leq 0,2$ mm (ITC dahil, H & E veya İHK tarafından tespit) malign hücrelerin varlığı.
pN0(mol-)	Histolojik olarak tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok, negatif moleküler bulgular (RT-PCR)
pN0(mol+)	Pozitif moleküler bulgular, ancak histolojik olarak yada İHC ile tespit edilen bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN1	Mikrometastazlar Veya 1-3 Koltuk altı lenf düğümlerinde metastaz Ve/Veya Klinik olarak tespit edilmemiş fakat sentinel lenf düğümü biyopsisi ile tespit edilmiş meme içi lenf nodlarında metastaz
pN1mi	Mikrometastazlar ( $>0,2$ mm ve/veya $>200$ hücreler fakat hiç biri $>2$ mm)
pN1a	1-3 Koltuk altı lenf düğümlerinde metastaz, en az bir metastaz $>2.0$ mm
pN1b	Klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikrometastaz yada makrometastazlar
pN1c	1-3 aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilemeyen ancak sentinel lenf nodu incelemesinde tespit edilen internal mamaryal lenf nodlarında mikrometastaz yada makrometastazlar
pN2	4-9 aksiller lenf nodunda metastaz Veya Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın iç memede lenf nodu metastazının klinik tespiti
pN2a	4-9 aksiller lenf nodu metastazı (en az bir tanesinde çap $>2$ mm)
pN2b	Aksiller lenf nodu metastazı olmaksızın iç memede lenf nodu metastazının klinik tespiti
pN3	$\geq 10$ Koltuk altı lenf düğümlerinde metastaz Veya

	<p>Lenf düğümlerinde infraklaviküler metastaz (seviye III koltuk altı)</p> <p>Veya</p> <p>Klinik olarak tespit edilen aynı tarafta meme içi lenf nodlarında metastaz ve bununla birlikte bir yada daha fazla seviye I, II koltuk altı lenf nodu metastazı</p> <p>Veya</p> <p>3'den daha fazla aksiller lenf nodu metastazı ve bununla birlikte klinik olarak tespit edilememiş ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilen meme içi lenf nodlarında mikrometastaz yada makrometastazlar</p> <p>Veya</p> <p>Aynı tarafta supraklaviküler lenf nodlarında metastaz</p>
pN3a	<p>Aksiller lenf nodlarında 10 veya daha fazla metastaz (en az bir tanesi 2mm'den büyük)</p> <p>Veya</p> <p>infraklaviküler lenf nodlarında (seviye III koltuk altı) metastaz</p>
pN3b	<p>Klinik olarak tespit edilmiş aynı tarafta meme içi lenf nodu metastazı ve bununla birlikte bir veya daha fazla aksiller lenf nodu pozitifliği</p> <p>Veya</p> <p>3'den fazla aksiller lenf nodunda metastaz ve klinik olarak tespit edilmemiş ancak sentinel lenf nodu biopsisi ile tespit edilmiş meme içi lenf nodunda mikrometastaz yada makrometastazlar</p>
pN3c	<p>Aynı tarafta supraklaviküler lenf nodlarında metastaz</p>

**Tablo 2-6: Uzak Metastaz (M) (National Cancer Institute)**

M0	Uzak metastaza dair klinik ya da radyolojik bulgu yok
cM0(i+)	Uzak metastaza dair klinik yada radyografik bulgu yok fakat metastaz bulgusu olmayan ya da semptom göstermeyen hastalarda $\leq 0,2$ mm olan kan, kemik iliği ya da diğer bölgesel olmayan nodal doku dolaşımında moleküler veya mikroskopik tümör hücrelerinin tespiti
M1	Klinik yada radyolojik olarak saptanabilen ve/veya histolojik olarak kanıtlanmış $>0,2$ mm uzak metastazlar

**Tablo 2-7: Anatomik Evreleme/Prognostik Gruplar (National Cancer Institute)**

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1 <sup>b</sup>	N0	M0

Evre	T	N	M
IB	T0	N1mi	M0
	T1 <sup>b</sup>	N1mi	M0
IIA	T0	N1 <sup>c</sup>	M0
	T1 <sup>b</sup>	N1 <sup>c</sup>	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1 <sup>b</sup>	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Herhangi T	N3	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1

## 2.1.6. Meme Kanseri Oluşumuna Neden Olan Risk Faktörleri

### 2.1.6.1. Genetik Faktörler

#### Aile Öyküsü

Aile öyküsünde meme kanseri olanlar, hastalığın oluşması bakımından yüksek risk altındadır. Birinci derece akrabasında meme kanseri bulunan kadınlar için risk yaklaşık 2 kat artmıştır. Etkilenen aile bireyi sayısı arttıkça risk de artmaktadır. Meme kanserinin erken yaşta ortaya çıkmış olması da riski arttıran faktörlerdendir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2001).

### Genetik Yatkınlık

Meme kanseri vakalarının yaklaşık %20'si kalıtsal mutasyonlar sonucu ortaya çıkar. Özellikle de, meme kanseri yatkınlık genleri olan *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki mutasyonlar, kalıtsal meme kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur (Schwartz ve ark. 2008). *BRCA1* ya da *BRCA2* geninde mutasyon taşıyan kadınlarda risk, %20-80 arasındadır (DeVita ve ark. 2011, p.392). Buna ek olarak, *TP53* (Li-Fraumeni sendromu), *ATM* (Ataksi Telenjektazi), *PTEN* (Cowden Sendromu), *STK11* (Peutz-Jeghers sendromu) genlerindeki mutasyonların da meme kanserine yatkınlığı arttırdığı bildirilmiştir (Schwartz ve ark. 2008).

#### **2.1.6.2. Epigenetik Değişiklikler**

Epigenetik değişiklikler, kanser oluşumu ve ilerlemesinde genetik değişiklikler kadar önemli rol oynar. Epigenetik, birincil DNA dizisinde hiçbir değişiklik olmaksızın gen ifadesinde meydana gelen kalıtsal değişiklikleri ifade eder. Epigenetik olaylar, çevresel faktörlere duyarlıdır. Epigenetik değişimler; X kromozomu inaktivasyonu, genomik damgalama, büyüme ve farklılaşma sırasında genomun yeniden programlanması, RNA girişimi (RNAi) ile transkripsiyon sonrasında gen susturulması gibi önemli değişimlerdir. Bu süreçlerde meydana gelen değişimlerin meme kanseri de dahil olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (Holliday 1987). Epigenetik mekanizmalar; DNA metillenmesi, histon modifikasyonları ve RNA aracılı düzenlenmeler olmak üzere üç ana başlıkta toplanmaktadır. Bu mekanizmaların birlikte çalışması sonucu gen ifadesinde kalıtsal değişiklikler meydana gelir. Mekanizmaların herhangi birindeki hata, gen ifadesinin aşırı artmasına veya baskılanmasına neden olarak epigenetik değişimlere yol açar (Egger ve ark. 2004).

DNA metillenmesi en sık araştırılan epigenetik mekanizma olup, DNA üzerinde bulunan CpG adalarındaki sitozin bazlarına DNA metiltransferazlar tarafından metil grubunun eklenmesi sonucu gerçekleşir. Protein kodlayan genlerin yaklaşık %60'ı, promotör bölgelerinde CpG adacıklarına sahiptir. Aktif olan genlerin promotöründe bulunan CpG adacıkları normalde metillenmemiştir ve transkripsiyon faktörleri bu bölgelere bağlanarak ilgili genleri etkinleştirir. Kanser hücrelerinde ise tümör baskılayıcı genler, promotör bölgelerinin aşırı metillenmesi sonucu etkinliklerini kaybeder. Tümör baskılayıcı genlerde gözlenen aşırı metillenme, meme kanseri patogenezinde de önemli rol oynar (Dworkin ve ark. 2009). Meme tümörlerinde

anormal metillenme gösteren genlerin birçoğu; hücre döngüsünün düzenlenmesi, apoptoz, anjiyogenez, DNA tamiri, hormon sinyali, invazyon ve metastaz gibi önemli hücresel süreçlerde rol oynayan genlerdir (Rizzolo ve ark. 2013).

Histon modifikasyonları, kromatinin yapısını ve işlevini düzenleyen epigenetik değişimlerdir (Egger ve ark. 2004). Ökaryot hücrelerde DNA, beş tip histon proteini ile paketlenerek nükleozom yapısını oluşturur (Cooper ve Hausman 2006). Bir genin ifade edilmesi, histon proteinleri ile DNA arasındaki paketlenmenin gevşemesi ve nükleozom yapısının yer değiştirmesi olarak bilinen yeniden biçimlendirme sonucu mümkün olur (Klung ve Cummings 2002). Üzerinde en çok çalışılan histon modifikasyonu histon asetillenmesidir (Strahl ve Allis 2000). Kromatinin belli bir bölgesinde histonların asetillenmesi, o bölgenin yazılımsal olarak etkin olduğunu gösterirken; asetil grubunun uzaklaşması yazılımın baskılandığını gösterir (Grant 2001). Meme kanserinde DNA'nın aşırı metillenmesi ile birlikte anormal histon modifikasyonları, tümör baskılayıcı genlerin epigenetik olarak susturulmasına ve genomun kararsızlaşmasına neden olmaktadır (Jones ve Baylin 2007; Stearns ve ark. 2007).

### **2.1.6.3. Demografik Faktörler**

#### Yaş

Yaş, kadınlarda meme kanseri için güçlü bir risk faktörüdür. Yaş artışı ile birlikte meme kanseri görülme sıklığı da hızlı bir artış göstermektedir. En büyük artış ise menopoza sonrası kadınlarda görülür. Menopoza sonrası kadınlarda 80 yaşa kadar olan süreçte meme kanseri riski, yaşamın her 10 yılında 2 katına çıkmaktadır (Sauter ve Daly 2011, p.4).

#### Sosyoekonomik Durumlar

Genellikle yüksek sosyoekonomik durum, gelirin daha fazla olması ya da eğitim düzeyinin yüksek olması gibi özelliklerle tanımlanır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek olan ülkelerde meme kanseri görülme sıklığı daha yüksektir. Bunun nedeni, sosyoekonomik duruma bağlı olarak ortaya çıkan yaşam tarzlarındaki farklılıklardır. Örneğin; ilk doğumu geç yaşta yapmış olmak, daha az çocuğa sahip olmak, menopoza sürecinde hormon tedavisi, doğum kontrol hapı kullanımı ve alkol tüketimi (Yost ve ark. 2001; Braaten ve ark. 2004; Braaten ve ark. 2005; Fujino ve ark. 2008; Keegan ve ark. 2010; Larsen ve ark. 2011).



#### **2.1.6.4. Reprodüktif ve Hormonal Faktörler**

##### *Menarş ve Menopoz*

İlk adet görme yaşının erken olması (<12) ya da menopoza geç yaşta girilmiş olması (>55) meme kanseri riskini arttırmaktadır. Bu risk artışına yaşam süresince üreme hormonlarına daha fazla maruz kalmanın neden olduğu düşünülmektedir (Kelsey ve ark. 1993; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2012).

##### *Gebelik*

İlk gebeliğin genç yaşta olması ve daha fazla sayıda gebelik olması meme kanseri riskini uzun vadede azaltmaktadır (Kelsey ve ark. 1993; Lambe ve ark. 1994). Gebeliğe bağlı riskin özellikle hormon reseptör pozitif olan meme kanserleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Phipps ve ark. 2011; Yan ve ark. 2011).

##### *Emzirme*

1 sene ya da daha uzun süre emzirmenin meme kanseri riskini azalttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Bu koruyucu etkinin bazal benzeri meme kanserleri için daha yüksek olabileceği bildirilmiştir (Faupel-Badger ve ark. 2013). Bir çalışmada meme kanseri riskinin, her 12 aylık emzirme için %4,3 azaldığı gösterilmiştir (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer 2002).

#### **2.1.6.5. Ekzojen Hormonlar**

##### *Doğum Kontrol Hapları*

Doğum kontrol hapları, östrojen ve progesteron içerdiklerinden dolayı meme kanseri riskini arttırırlar (Bernstein 2002). Ancak bu artan riskin doğum kontrol hapi kullanımının kesilmesiyle ortadan kalktığı bildirilmiştir (IARC 2007).

##### *Postmenopozal Hormon Tedavisi*

Menopoz sonrası hormon tedavisinde östrojen ve progesteron hormonlarının birlikte kullanımı meme kanseri riskini ve meme kanserine bağlı ölümleri arttırmaktadır. Kullanım süresi uzadıkça risk daha çok artar (Rossouw ve ark. 2002; Chlebowski ve ark. 2010). Bu risk menopoz başlangıcının hemen sonrasında tedaviye başlayan kadınlarda daha fazladır. Tedavinin sonlanmasını takiben 5 yıl ya da daha uzun bir süre içerisinde artan risk ortadan kalkmaktadır (Prentice ve ark. 2008; Beral ve ark. 2011).

### Östrojen Antagonistleri

Östrojen antagonistleri gibi davranan ilaçların (seçici östrojen-reseptör modülatörleri veya SERM'ler) meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir (Jordan 1998).

#### **2.1.6.6. Fiziksel ve Çevresel Faktörler**

##### Obezite ve Kilo Alımı

Meme kanseri riski; fazla kilolu olan menopoz sonrası kadınlarda 1,5 kat, obez kadınlarda ise 2 kat artar. Yağ hücreleri östrojen üretir ve menopoz sonrası kadınlarda yağ dokusu en önemli östrojen kaynağıdır. Bu nedenle, obezitenin menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Menopoz öncesi kadınlarda ise obezitenin meme kanseri riskini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu koruyucu etkinin, ER pozitif meme kanseri ile sınırlı olduğu bildirilmiştir (American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2014).

##### Fiziksel Etkinlik

Düzenli fiziksel aktivitenin, özellikle menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskini azalttığına dair birçok çalışma bulunmaktadır. Düzenli egzersiz yapan kadınlarda riskin %20-40 azaldığı belirlenmiştir (Friedenreich ve Orenstein 2002; Monninkhof ve ark. 2007). Bu azalmaya, fiziksel aktivitenin vücut kitlesi, hormonlar ve enerji dengesi üzerindeki etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir (Neilson ve ark. 2009).

##### Alkol

Her gün 10 gr (yaklaşık 1 içki) alkol tüketen bir kadın için meme kanseri riskinin yaklaşık %7-12 arttığı bildirilmiştir. Doza bağlı olarak risk de artar. Buna neden olan mekanizmalardan biri, alkolün östrojen ve androjen seviyelerini arttırmasıdır (Hamajima ve ark. 2002; Allen ve ark. 2009; Chen ve ark. 2011).

##### Sigara

2009 yılında Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı tarafından sigara ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan kapsamlı çalışmalara rağmen net bir sonuç elde edilememiştir (Secretan ve ark. 2009). Amerikan Kanser Derneği araştırmacıları tarafından yapılan yeni bir çalışmada ise, sigara kullanan kadınlarda riskin içmeyenlere göre %12 arttığı bildirilmiştir (Gaudet ve ark. 2013).

### Radyasyon

Meme dokusu, radyasyonun zararlı etkilerine karşı oldukça hassastır. Meme kanseri riski; radyasyonun dozuna, yaşa, maruz kalınan zamana bağlı olarak değişmektedir. Özellikle ergenlik çağındakiler, iyonize radyasyonun zararlı etkilerine karşı çok daha duyarlıdır. Atom bombası atıldığı zaman Hiroshima'da yaşayan 20 yaşın altındaki kadınlarda meme kanseri riskinin neredeyse 15 kat arttığı tespit edilmiştir. Bu artış, aynı bölgede yaşayan 40 yaş üstü kadınlara kıyasla oldukça fazladır (Sauter ve Daly 2011, p.11).

### Mesleki Etmenler

Bazı meslek grupları, meme kanseri için risk teşkil etmektedir. Bir çalışmada, ticari sterilizasyon tesislerinde çalışan kadınlarda, yüksek seviyede etilen oksite maruz kalmalarından dolayı meme kanseri riskinin arttığı tespit edilmiştir (Steenland ve ark. 2003). Elektromanyetik alanlara (EMF) mesleki olarak maruz kalınması oldukça yaygın görülen bir durumdur. Yapılan çalışmalarda, yüksek seviyede EMF'ye maruz kalan kadınlarda meme kanseri riski için istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edilmiştir (McElroy ve ark. 2007). Gece vardiyalı işlerde çalışmanın da meme kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Hemşirelik ve uçuş görevliliği gibi meslek gruplarında yapılan çalışmalar bu düşünceyi doğrular niteliktedir (Jia ve ark. 2013; Kambar ve ark. 2013). Bu risk artışına, geceleri ışığa maruz kalınmasından dolayı melatonin seviyesindeki azalmanın ve buna bağlı olarak sirkadiyen ritmin bozulmasının neden olduğu düşünülmektedir (Straif ve ark. 2007).

### **2.1.7. Meme Kanseri Genetiği**

Meme kanseri, kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan son derece heterojen bir hastalıktır. Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu somatik mutasyonlar sonucunda sporadik olarak ortaya çıkar (DeVita ve ark. 2011, p.306).

Son yıllarda yapılan moleküler çalışmalar, kanserin genetik temelli bir hastalık olduğunu göstermiştir. Karsinogenezin en iyi şekilde anlaşılabilmesi için, kanser oluşumuna yol açan DNA'da meydana gelen değişikliklerin ve bu değişikliklerin büyüme, invazyon, metastaz gibi hücrel süreçleri nasıl etkilediklerinin anlaşılması gerekmektedir. DNA'dan RNA'ya ve RNA'dan proteine aktarılan genetik bilgi akışında

herhangi bir adımdaki bozukluk kanser oluşumuna neden olabilmektedir (DeVita ve ark. 2011, p.306).

Kanserin oluşumunda esas olarak 2 gen sınıfının etkili olduğu bilinmektedir. Bunlar; onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir. Proto-onkogenler; hücrenin nasıl çalışacağını, ne sıklıkla bölüneceğini kontrol eden genlerdir. Proto-onkogenler mutasyona uğrayarak onkogene dönüştüklerinde hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalmasına neden olurlar. Tümör baskılayıcı genler ise hücre çoğalmasını kontrol altında tutan ve düzenleyen genlerdir. Meme kanseri oluşumunda da bu 2 gen sınıfındaki mutasyonlar etkili olmaktadır (American Cancer Society. Genes and Cancer 2014).

### **2.1.7.1. Kalıtsal Meme Kanseri**

Kalıtsal kanserlerden eşey hücrelerinde meydana gelen mutasyonlar sorumludur. Kalıtsal mutasyonlar, yumurta ya da spermde bulunarak çocuğa geçen mutasyonlardır. Mutasyon en başından beri var olduğu için kişinin üreme hücreleri de dahil bütün hücrelerinde yer alır (American Cancer Society. Genes and Cancer 2014).

Kalıtsal meme kanserleri, tüm meme kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur ve kalıtılan gene bağlı olarak hastalığın seyri de farklılık gösterir (Apostolou ve Fostira 2013). Kalıtsal meme kanserine neden olan birçok gen yakın zamanda ortaya konmuştur. Meme kanseri yatkınlık genleri, oluşturdukları risk düzeyi ve görülme sıklıkları bakımından 3 sınıfa ayrılır: Nadir görülen, etkinliği (penetrans) yüksek genler; nadir görülen, orta derecede etkin genler ve sık görülen, etkinliği düşük genler (Turnbull ve Rahman 2008).

#### ***Nadir Görülen, Etkinliği Yüksek Genler:***

Kalıtsal meme kanserlerinin büyük bir kısmından meme kanseri yatkınlık genleri olan *BRCA1* ve *BRCA2* genlerindeki mutasyonlar sorumludur. 17q21 kromozom bölgesinde bulunan *BRCA1* geni, 24 ekzondan oluşur ve 1,863 amino asitlik *BRCA1* proteinini kodlar. *BRCA2* geni ise 13q12.3 bölgesinde yerleşiktir, 27 ekzondan oluşur ve 3,418 amino asitlik *BRCA2* proteinini kodlar (Karami ve Mehdipour 2013). Dominant geçişli ailevi meme kanseri olgularının yarısına yakınında *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyonları gözlenmektedir. *BRCA1* ya da *BRCA2* geninde mutasyon taşıyan kadınlarda meme kanseri riski, taşımayan kadınlara oranla 10-30 kat artmıştır. Bu

kadınlarda yaşamları boyunca meme kanseri oluşma olasılığı %85'e ulaşabilmektedir. *BRCA1* ve *BRCA2* mutasyon taşıyıcıları, genel nüfusta oldukça nadir görülmekle birlikte bazı toplumlarda, özellikle Aşkenazi Yahudilerinde önemli ölçüde yüksek oranda görülürler. Aşkenazi Yahudilerinde her 40 kişiden 1'i, *BRCA1* ya da *BRCA2* mutasyonu taşımaktadır (DeVita ve ark. 2011, p.306).

*BRCA1* ve *BRCA2* genlerinde 1000'den fazla kalıtsal mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonların birçoğu eksik protein ürünü oluşumuna neden olur (Foulkes 2008; Turnbull ve Rahman 2008). *BRCA1* ve *BRCA2* esasen tümör baskılayıcı genler olup; yazılım, hücre döngüsü kontrol noktalarının düzenlenmesi, DNA tamiri gibi önemli hücresel süreçlere katkıda bulunarak genomun kararlı olmasını sağlayan proteinleri kodlar. *BRCA1* ya da *BRCA2* genlerinde heterozigotluk kaybı (LOH) oluştuğunda DNA tamirinde hatalar oluşur ve kansere zemin hazırlanır (DeVita ve ark. 2011, p.306-307).

*BRCA1* genindeki mutasyonların neden olduğu tümörler, bazal-benzeri meme kanserlerine benzer. Bu tümörler daha çok büyüme ve daha agresif bir şekilde yayılma eğilimindedir. Genellikle *ER*, *PR* ve *HER2* ifade edilmez (Rakha ve ark. 2008). *BRCA2* genindeki mutasyonların neden olduğu tümörler ise daha çok sporadik meme kanserlerine benzer (Lakhani ve ark. 2002).

Bu sınıfa giren diğer genler *TP53*, *PTEN*, *STK11/LKB1* ve *CDHI* genleridir. Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar, meme kanseri riskini 8-10 kat arttırmaktadır. Hepsi de, *BRCA1* ve *BRCA2* genleri gibi otozomal dominant geçiş gösteren, tümör baskılayıcı işlevi olan genlerdir (Stratton ve Rahman 2008). Bu genler ve ilişkili oldukları sendromlar Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

**Tablo 2-8: Meme Kanseriine Yatkınlık Yaratan Gen ve Lokuslar (DeVita ve ark. 2011, p.309)**

Gen/Lokus	İlişkili Sendrom/Klinik Özellikler	Meme Kanseri Riski	Mutasyon/Minör Allel Sıklığı
<b>ETKİNLİĞİ YÜKSEK GENLER</b>			
<i>BRCA1</i> (17q21)	<b>Kalıtsal Meme/Over Kanseri:</b> bilateral/multifokal meme tümörü, prostat, kolon, karaciğer, kemik kanserleri	%60–%85 (yaşamboyu)	1/400

Gen/Lokus	İlişkili Sendrom/Klinik Özellikler	Meme Kanseri Riski	Mutasyon/Minör Allel Sıklığı
<i>BRCA2</i> (13q12.3)	<b>Kalıtsal Meme/Over Kanseri:</b> erkek meme kanseri, pankreas, safra kesesi, farenks, mide, prostat kanseri ve melanom	%60–%85 (yaşamboyu)	1/400
<i>TP53</i> (17p13.1)	<b>Li-Fraumeni Sendromu:</b> meme kanseri, yumuşak doku sarkomları, santral sinir sistemi tümörleri, adrenokortikal kanser, prostat kanseri, lösemi.	%50–%89 (50 yaş), 25%–50% (yaşamboyu)	<1/10,000
<i>PTEN</i> (10q23.3)	<b>Cowden Sendromu:</b> meme kanseri, hamartom, tiroid, oral mukoza, endometrial, beyin tümörleri.	%25–%50 (yaşamboyu)	<1/10,000
<i>CDH1</i> (16q22.1)	<b>Ailevi Diffüz Mide Kanseri:</b> lobüler meme kanseri, mide kanseri	göreceli risk 6.6	<1/10,000
<i>STK11/LKB1</i> (19p13.3)	<b>Peutz-Jeghers Sendromu:</b> meme, over, testis, pankreas, serviks, uterus, kolon kanserleri,	%30–% 50 (70 yaş)	<1/10,000
<b>ORTA DÜZEYDE ETKİN GENLER</b>			
<i>CHEK2</i> (22q12.1)	<b>Li-Fraumeni 2 Sendromu (?):</b> meme, prostat, kolorektal, beyin tümörleri, sarkomlar.	genel risk 2.6	1/100–200
<i>BRIP1</i> (17q22)	<b>Meme Kanseri:</b> ayrıca FA-J Fanconi anemisi (bialelik mutasyonlar)	göreceli risk 2.0	<1/1000
<i>ATM</i> (11q22.3)	<b>Ataksi-Telanjiektazi:</b> meme, over kanseri ,lösemi, lenfoma	göreceli risk 2.37	1/33–333
<i>PALB2</i> (16p12)	<b>Meme, Pankreas, Prostat Kanseri:</b> ayrıca FA-N Fanconi anemisi	göreceli risk 2.3	<1/1000
<b>ETKİNLİĞİ DÜŞÜK GEN ve LOKUSLAR</b>			
<i>FGFR2</i> (10q26)	Meme kanseri	genel risk 1.26	0.38
<i>TOX3</i> (16q12.1)	Meme kanseri	genel risk 1.14	0.46
<i>LSP1</i> (11p15.5)	Meme kanseri	genel risk 1.06	0.3
<i>TGFB1</i> (19q13.1)	Meme kanseri	genel risk 1.07	0.68
<i>MAP3K1</i> (5q11.2)	Meme kanseri	genel risk 1.13	0.28

Gen/Lokus	İlişkili Sendrom/Klinik Özellikler	Meme Kanseri Riski	Mutasyon/Minör Allel Sıklığı
<i>CASP8</i> (2q33-34)	Meme kanseri	genel risk 0.89	0.13
6q22.33	Meme kanseri	genel risk 1.41	0.21
2q35	Meme kanseri	genel risk 1.11	0.11–0.52
8q24	Meme kanseri	genel risk 1.06	0.4
5p12	Meme kanseri	genel risk 1.19	0.2–0.31

### ***Nadir Görülen, Orta Derecede Etkin Genler:***

Meme kanseri patogeneğinde orta derecede risk oluşturan dört adet gen bulunmaktadır. Bunlar; *CHEK2*, *ATM*, *BRIP1* ve *PALB2* genleridir (Tablo 2.8). Bu dört genden herhangi birinde mutasyon taşıyan kişilerde meme kanseri riski, taşımayan kişilere oranla yaklaşık 2-3 kat artmıştır (Foulkes 2008). Bu genlerin *BRCA1* ve *BRCA2* genleri ile etkileşerek sinyal iletimi ve DNA tamirinde rol oynadıkları bilinmektedir (Hirshfield ve ark. 2010).

### ***Sık Görülen, Etkinliği Düşük Genler:***

Aday gen ve genom çaplı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) sonucunda, meme kanseri için risk oluşturan yaklaşık 10 farklı allel ve lokus belirlenmiştir (Foulkes 2008). Bu genetik değişiklikler çok sık görülmelerine karşın (meme kanserli kadınların %15-40'ında) meme kanseri oluşturma riskleri oldukça düşüktür (Turnbull ve Rahman 2008). Buna karşın, bu allel ve lokuslar muhtemelen diğer orta ve yüksek risk yaratan genlerle etkileşerek klinik olarak önemli hale gelmektedir. Örneğin; *FGFR2*, *MAP3K1* genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNPs), *BRCA2* mutasyonu varlığında meme kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir (DeVita ve ark. 2011, p.310).

#### **2.1.7.2. Meme Kanserinde Somatik Değişiklikler**

Kalıtıl özelliğ göstermeyen, yani sporadik kanserlerin gelişiminde somatik mutasyonlar rol oynar. Somatik mutasyonlar, kişinin yaşamı boyunca oluşan DNA değişiklikleri sonucu meydana gelir ve sadece mutasyona uğramış hücreden köken alan hücrelerde görülür (American Cancer Society. Genes and Cancer 2014). Meme kanserlerinin büyük çoğunluğu sporadiktir ve çok sayıda somatik genetik değişikliğin

birikimi sonucu oluşur (Bell 2010). Meme kanserli bir bireyin genomunda herhangi bir gende 50-80 farklı somatik mutasyonun olduğu düşünülmektedir (Wood ve ark. 2007). Bu mutasyonların çoğu DNA'nın hatalı eşlenmesi sonucu oluşurken, bir kısmı da endojen ve ekzojen kaynaklı mutajenler nedeniyle oluşmuştur. Genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarının ışığında sporadik meme kanserlerinde işlev gösteren yüzlerce aday gen belirlenmiştir (Forbes ve ark. 2008; Stratton ve ark. 2009). Günümüzde, tüm somatik mutasyonların açığa çıkarılması amacıyla uluslararası çalışmalar yoğun bir şekilde sürdürülmektedir.

Tümörlerdeki somatik DNA mutasyonlarının çoğu; zararsız ve kanser oluşumuna katkısı olmayan, doğal biyolojik değişiklikler olan “passenger” mutasyonlardır (Wood ve ark. 2007; Bell 2010). Buna karşın, aday kanser genlerinde bulunan “driver” mutasyonlar, hücrelerin büyüme ve çoğalmasını tetikleyerek karsinogeneze katkıda bulunur (Stratton ve ark. 2009).

Meme tümörlerinde görülen somatik mutasyonlar, kişiler arasında oldukça farklılık göstermektedir. Buna bağlı olarak tümör davranışı ve tedaviye yanıt da farklı olmaktadır (DeVita ve ark. 2011, p.310-311). Meme kanserli hastalarda sıklıkla mutasyona uğrayan genler arasında *TP53*, *CDH1*, *PI3K*, *siklin D*, *PTEN* ve *AKT* genleri yer alır (Hirshfield ve ark. 2010). Genomun belirli bölgelerinde meydana gelen amplifikasyonların da meme kanserinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu bölgelerde kanser oluşumunu tetikleyen genler bulunur. Buna en iyi örnek, *HER2* onkogenini barındıran 17q12 amplikonudur. Bu amplikon tümörün daha agresif karakterli olmasına neden olur (Kao ve Pollack 2006). Buna ek olarak; 11q13 (*CCDN1*), 8q24 (*MYC*) ve 20q13 bölgelerinde meydana gelen amplifikasyonlar da meme kanserinde prognostik öneme sahiptir (Chin ve ark. 2006).

## 2.2. Zar Proteinleri ve Kanser

Hücre zarının temel yapısı, hücre içi ve hücre dışı arasında istikrarlı bir bariyer oluşturan çift katmanlı fosfolipid tabakadır. Bu çift katmanlı fosfolipid tabaka içine gömülü halde bulunan proteinler (almaçlar) ise hücre-hücre tanınması ve moleküllerin seçici olarak taşınması gibi hücre zarının belirli işlevlerini yerine getirirler. Hücreler arası sinyal iletiminden sorumlu ligandlar (nörotransmitterler, peptid hormonları ve büyüme faktörleri) hedef hücrelerinin yüzeyinde bulunan ilgili almaçlarına bağlanır. Almaç-ligand bağlanması, hücre içinde bir dizi reaksiyonlar zincirini başlatarak sinyalin

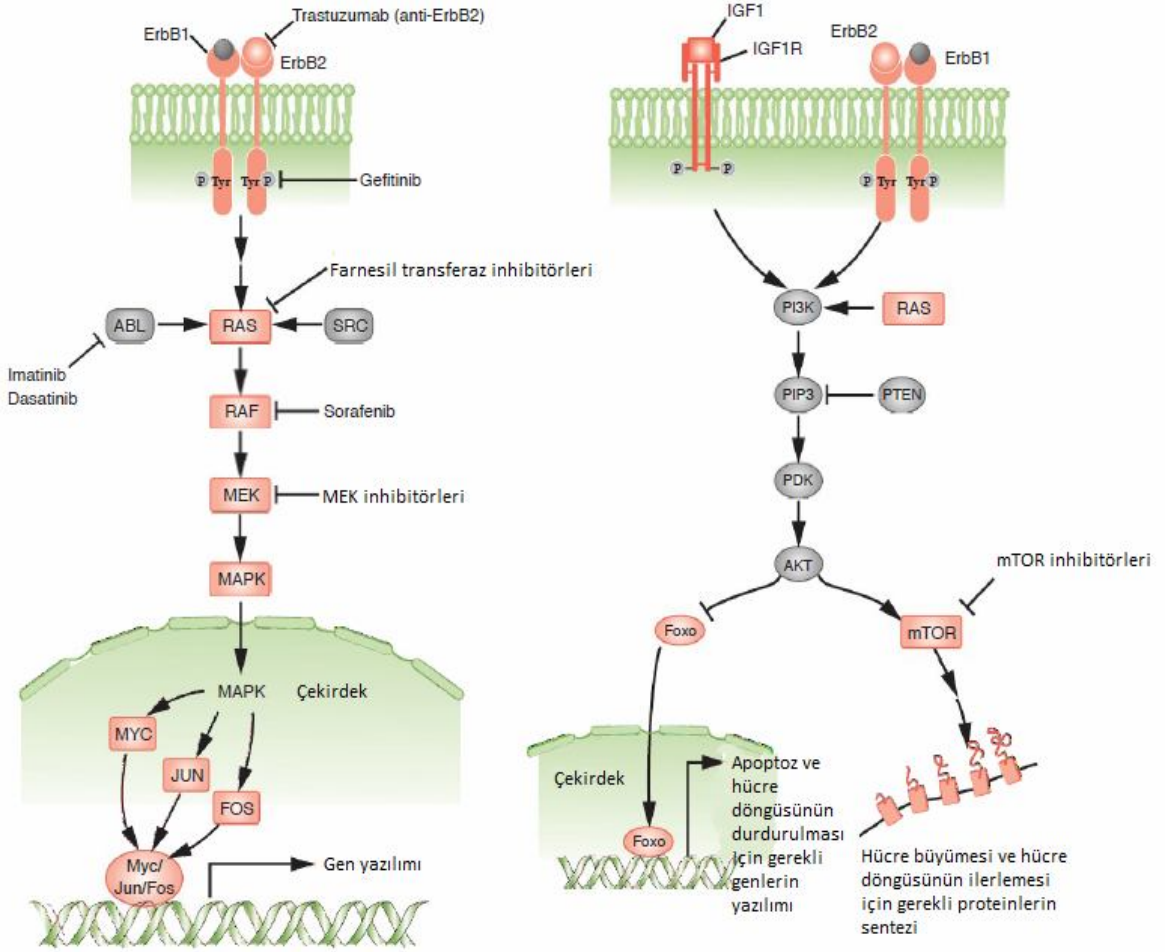


hedef hücre çekirdeğine ulaşmasına ve gen ifadesinde değişikliklerin meydana gelmesine neden olarak önemli hücresel süreçlerin düzenlenmesini sağlar (Cooper ve Hausman 2006, p.609).

Zar proteinleri, kanserde kritik öneme sahiptir. Bir kanser hücresinin özelliklerinin tanımlanmasını sağlar. Zar proteinleri, birçok kanser türünde prognostik öneme sahiptir. Fazla ifade edilen zar almaçları, kanser tedavisinde giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Zar proteinleri, buldukları hücreler ya da diğer hücreler tarafından üretilerek salgılanan faktörler aracılığıyla etkinleştirilirler. Hücre-hücre teması da zar proteinlerinin fosforillenerek etkinleşmesine neden olur. Bir çok durumda zar proteinlerinin etkinleşmesi, aşağı bölgelerinde bulunan kinazların fosforillenmesine yol açarak çeşitli sinyal yollarını harekete geçirir. Bunun sonucunda ise büyüme, çoğalma, hayatta kalma, apoptoz, invazyon, metastaz, anjiyogenez, gen regülasyonu ve transkripsiyonu gibi önemli hücresel süreçler düzenlenir. Reseptör tirozin kinazlar (RTK), integrinler, kemokin vericiler ve sitokin almaçlarının hepsi de hücreyi kontrol eden zar proteinlerindedir (Kampen 2011).

Reseptör tirozin kinaz sınıfına dahil olan büyüme faktörü almaçları meme karsinogenezinde önemli rol oynar. Meme kanserinde sıklıkla çalışılan büyüme faktörü almaçları; epidermal büyüme faktörü almaçları (EGFR'lar) ve insülin benzeri büyüme faktörü almaçlarıdır (Şekil 2.2) (DeVita ve ark. 2011, p.315). İnvaziv meme karsinomlarının %20-30'unda, *HER2* (*EGFR2*, *ErbB2*) ifadesinin yükseldiği gözlenmiştir. *HER2* geninin amplifikasyonu veya fazla ifadesi; hücrelerin büyüme, çoğalma yeteneklerinin artmasına ve tümörün daha agresif bir şekilde yayılmasına neden olur (Slamon ve ark. 1987). *HER2*'nin fazla ifade olması, meme kanserinde önemli yollardan olan PI3K/AKT/mTOR ve Ras/Raf/MEK/MAPK sinyal yollarını harekete geçirir (Steelman ve ark. 2011). İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1) ve almaç (IGF-1R) da, PI3-K ve *HER2*'yi de içeren çeşitli onkogenik kinazların fosforillenmesine ve etkinleşmesine neden olur (Şekil 2.2) (DeVita ve ark. 2011, p.315-316).



Şekil 2-2: Zar Almaçları ve Meme Kanseri (DeVita ve ark. 2011, p.316)

### 2.2.1. Scavenger Almaç Ailesi

Scavenger almaçları, modifiye olmuş ya da oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoproteinleri de içeren çok çeşitli ligandlara, apoptotik hücelere ve patojenlere bağlanan integral zar proteinleridir (Murphy ve ark. 2005). Bu almaçlar; apoptotik hüceleri, anyonik fosfolipidleri, amiloid ve patojen bileşenleri de içeren istenmeyen bir takım molekülleri belirleyerek ortadan kaldırır. Bu nedenle scavenger (radikal temizleyici, çöpçü, leşçil) adını almışlardır (Wilkinson ve El Khoury 2012).

Makrofajlar olarak adlandırılan bağışıklık sistemi hüceleri çoğunlukla tümörlerde bulunur ve tümör ile ilişkili makrofaj (TİM) olarak adlandırılır. Normalde makrofajlar antijeni T lenfositlere sunan hüceler olarak enfeksiyon kontrolünde önemli rol oynarlar. TİM'ler ise lenfosit fonksiyonlarını baskılamak üzere programlanmışlardır. Birçok kanser çeşidinde TİM sayısının fazla olması kötü prognozla ilişkilidir. Meme

kanserinde ise TİM'lerin hem tümör oluşumunu tetikleyen hem de baskılayan işlevleri bulunmaktadır. Epidermal büyüme faktörü gibi meme kanseri oluşumunu tetikleyen proteinleri salgılayarak anjiyogenez ve metastazı uyarırlar. Buna karşın TİM'ler tümör antijenlerini sitotoksik T hücrelerine sunarak meme tümör hücrelerine karşı savaşırlar. Yapılan çalışmalarda meme kanserinde TİM'lerin tümörü teşvik edici özelliklerinin daha baskın olduğu gösterilmiştir. Invaziv meme kanserli hastalarda TİM sayı artışı, yaşam süresinin azalmasına neden olmuştur (Leek ve ark. 1996; Leek ve Harris 2002)

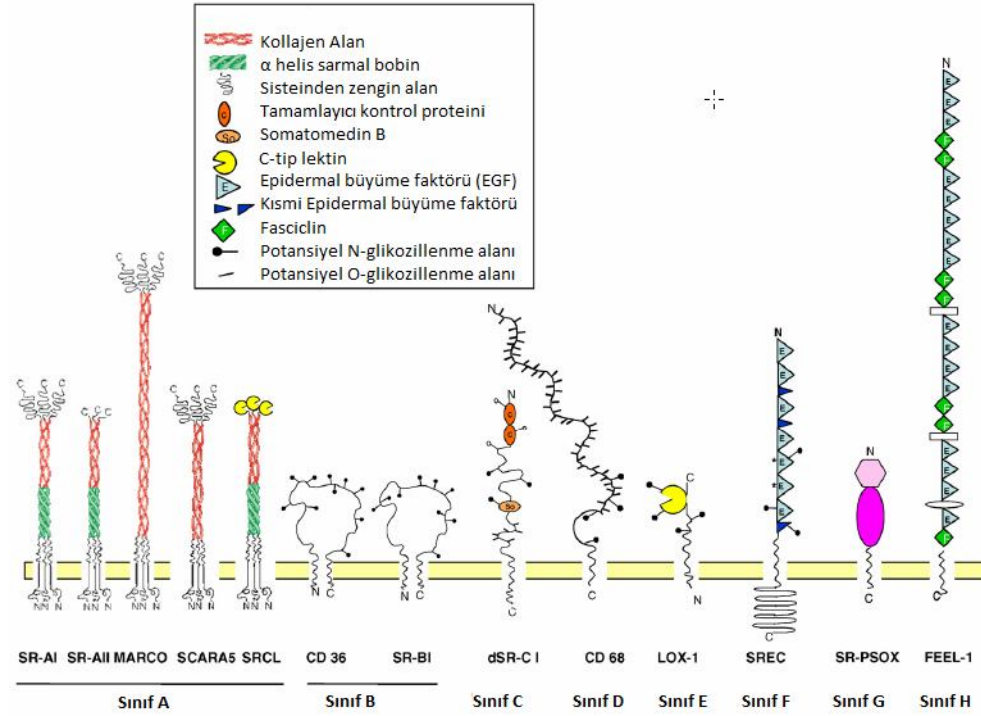
Scavenger almaçları, ilk olarak 1979 yılında Brown ve Goldstein tarafından modifiye ya da okside düşük yoğunluklu lipoproteinlerin hücre içerisine alınarak yıkılmasına aracılık eden makrofaj almaçları olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, serumda modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein birikimi ve vasküler hastalıklar arasındaki ilişki nedeniyle scavenger almaçlarının ateroskleroz patogeneğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Goldstein ve ark. 1979; Ashraf ve Gupta 2011).

Günümüzde scavenger almaçlarının; poliribonükleotidler, proteinler, polisakkaritler ve lipidler de dahil olmak üzere çok daha geniş bir ligand bağlama kapasitesine sahip olduğu bilinmektedir. Bu ligandların ortak özellikleri polianyonik özellikte olmalarıdır (Martínez ve ark. 2011). Scavenger almaçları, ligandlarına elektrostatik etkileşimler aracılığıyla bağlanır (Li ve ark. 2009). Kollajenöz (Doi ve ark. 1993) ve sistein açısından zengin (Ojala ve ark. 2007) alanlarında bulunan pozitif yüklü kalıntıları kullanarak negatif yüklü moleküllerin tanınmasını ve endositozunu sağlarlar (Martínez ve ark. 2011).

Scavenger almaçlarının makrofajlara ek olarak endotel hücreleri, dendritik hücreler, düz kas hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücrelerde de ifade edildiği gözlenmiştir (Ezzat ve ark. 2012). Scavenger almaçları; patojen tanınmasında, antijen sunumunda, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde, makrofaj etkinleşmesini düzenleyen sinyal yollarının başlatılmasında, lipid metabolizmasında, apoptozun uyarılmasında, apoptotik hücrelerin temizlenmesinde, adhezyon ve doku onarımında işlev görürler (Moore ve Freeman 2006; Plüddemann ve ark. 2007).

Scavenger almaç ailesinin en az 8 üyesi (A-H) olduğu bilinmektedir. Bu üyeler dizi bakımından çok az benzerlik göstermekle birlikte bağlandıkları ligandlar ortaktır (Şekil 2.3). Scavenger almaç ailesinin ilk sınıfı olan sınıf A scavenger almaçları (SR-A); homotrimerler oluşturan, tip II zargeçen glikoproteinlerdir (Murphy ve ark. 2005).

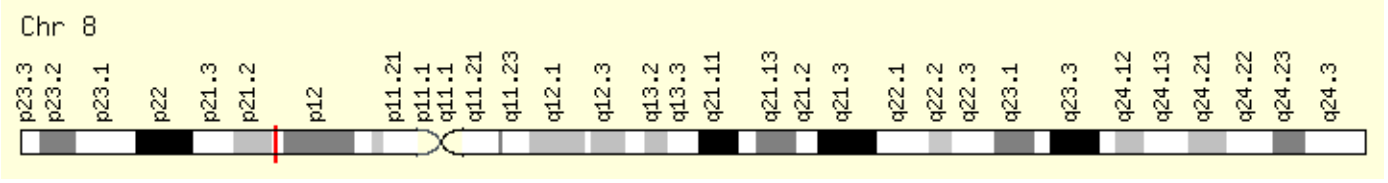
Kollajenöz alanı bulundurmaları ile tanınırlar. Sınıf A scavenger almaçlarının 5 üyesi bulunmaktadır: *SR-AI/II/III* (*SCARA1*), *MARCO* (*SCARA2*), *SCARA3*, *SCARA4* ve *SCARA5* (Ezzat ve ark. 2012).



Şekil 2-3: Scavenger Almaç Ailesi Üyeleri (Plüddemann ve ark. 2006)

### 2.2.2. *SCARA5* Geni ve Proteini

*SCARA5* geni; ilk olarak 2006 yılında Jiang ve ark. tarafından yapılan moleküler klonlama analizleri sonucunda sınıf A scavenger reseptörlerinin 5. üyesi olarak tanımlanmıştır (Jiang ve ark. 2006). 2010 yılında Huang ve ark. tarafından *SCARA5* geninin 8p21.1 kromozomal bölgesinde konumlandığı gösterilmiş (Şekil 2.4) ve bu genin tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü öne sürülmüştür (Huang ve ark. 2010).

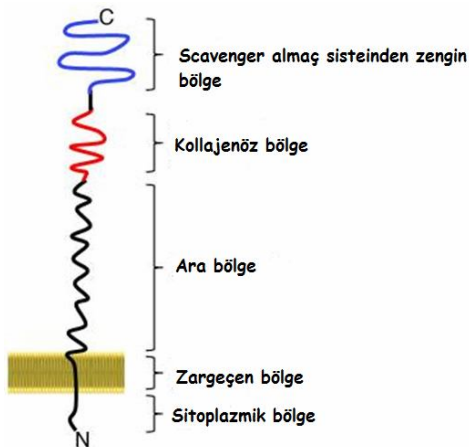


Şekil 2-4: *SCARA5* Geninin Kromozomdaki Yerleşimi (Genecards)



Şekil 2-5: *SCARA5* Geninin Yapısı (RefGene)

*SCARA5* geninin, 8'i protein kodlayan olmak üzere toplam 9 ekzonu bulunmaktadır (Şekil 2.5). 4 farklı transkripti vardır. *SCARA5* geni; 495 amino asitten oluşan, 62 kDa'luk bir protein kodlar (Ensembl). *SCARA5* proteini; hücre zarında yerleşik olan, trimerik tip II zar geçen glikoproteindir. Proteinin yapısında 5 önemli motif bulunmaktadır: sitoplazmik N-terminal bölge, zar geçen bölge, ara bölge, kollajenöz bölge ve C-terminal scavenger almaç sisteinden zengin (SRCR) bölge (Şekil 2.6). Protein dizisinin analizi sonucunda, 7 N-glikozillenme bölgesi bulunduğu belirlenmiştir. Sitoplazmik bölge, serin (Ser-18, Ser-28, Ser-30, Ser-54, and Ser-56) ve treonin (Thr-10) kalıntıları içerir. Bu rezidülerin, kazein kinaz II ve protein kinaz C için fosforillenme bölgeleri olduğu düşünülmektedir (Jiang ve ark. 2006).

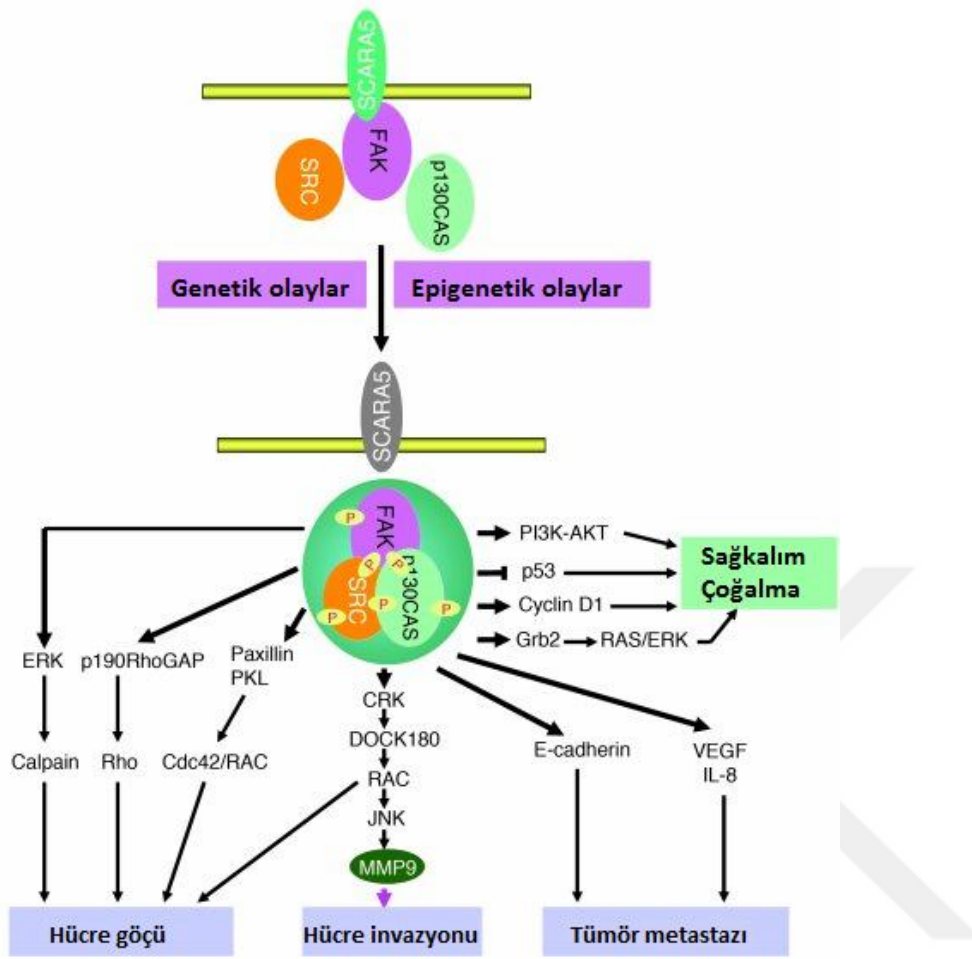


Şekil 2-6: *SCARA5* Proteininin Yapısal Alt Üniteleri (Huang ve ark. 2010)

SCARA5 proteini diğer scavenger almaçlarından farklı olarak modifiye ya da okside düşük yoğunluklu lipoproteinlerin hücre içine alımına ve yıkımına aracılık etmez. Bu durumun SCARA5 proteininin kollajenöz bölgesinde bulunan lizin ve arginin amino asitlerindeki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Jiang ve ark. 2006). SCARA5 proteini esas olarak ferritin almaçısı olarak işlev görür (Li ve ark. 2009). Ayrıca tümör baskılamada, doğal immün yanıtın düzenlenmesinde, epitel homeostazda ve bağ doku homeostazında işlev gördüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır (Jiang ve ark. 2006; Huang ve ark. 2010; Ojala ve ark. 2013).

Mukozada yerleşik olan epitel hücreler, patojenlere karşı mekanik bir bariyer oluşturmalarının yanı sıra mukozal inflamasyonun başlatılmasına katkıda bulunarak bağışıklık tepkilerinin oluşturulmasını sağlar. Yapılan çalışmalarda SCARA5'in çoğunlukla epitel hücrelerde ifade olduğu; gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere bağlanabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle SCARA5'in epitel homeostazda ve doğuştan gelen bağışıklık faaliyetlerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (Jiang ve ark. 2006). Buna ek olarak, *SCARA5* geni bağ doku hücrelerinde de ifade edilmektedir. Bir çalışmada, fibroblastların; yüzeylelerinde yer alan SCARA5 almaçlarının temizleyici işlevi yoluyla bağ doku homeostazına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Fibroblast SCARA5 almaçlarında meydana gelen bozuklukların ise, fare bağ dokularında ekzojen ve endojen maddelerin birikimine yol açarak otoimmün hastalıklara benzer semptomlara neden olduğu gözlenmiştir (Ojala ve ark. 2013).

SCARA5, tümör baskılayıcı etkilerini fokal adhezyon kinaza (FAK) bağlanarak gösterir. FAK'ın etkinlik kazanması, çeşitli tümörlerde malignite ve invazyon ile ilişkilidir. FAK'ın etkinleşebilmesi için 397. tirozin amino asidinin fosforillenmesi gerekmektedir. Etkinleşen FAK, Src ve p130Cas ile kompleks oluşturarak tümör büyümesi ve metastaz ile ilişkili olan diğer sinyal yollarını harekete geçirir. Karaciğer ve beyin kanserlerinde yapılan çalışmalar sonucunda SCARA5'in FAK ve onunla ilişkili olan diğer proteinlerin fosforillenmesini engellediği gösterilmiştir (Şekil 2.7). Ayrıca glioblastoma hücre hatlarında *SCARA5* ifadesi arttırıldığında, *STAT3* ve onunla ilişkili olan *siklin B1*, *siklin D1*, *AKT*, *survivin*, *MMP-9* ve *VEGF-A* ifadesinin baskılandığı gösterilmiştir (Huang ve ark. 2010; Yan ve ark. 2012).

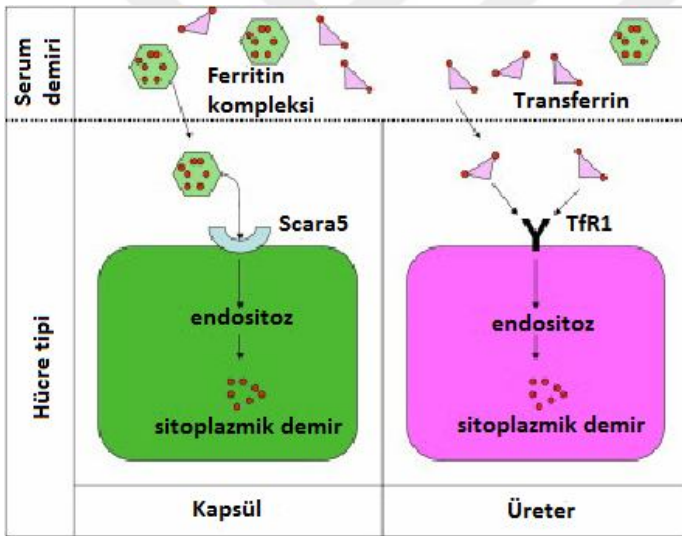


Şekil 2-7: SCARA5 ve FAK İlişisini Gösteren Varsayımsal Şema (Huang ve ark. 2010)

### 2.2.3. SCARA5 ve Ferritin Alımı

Demir, tüm ökaryotik hücreler için temel bir elementtir. Hücreler, büyüme için gerekli olan proteinleri etkinleştirebilmek amacıyla kolay bir şekilde elektron alıp verebilen demire ihtiyaç duyar. Bu nedenle, indirgenme-yükseltgenme tepkimelerinde yer alan enzimler için kofaktör olarak işlev görür. Ayrıca, oksijen taşınması için gerekli olan hem sentezinde kullanılan bir substrattır. Birçok memeli hücresinde demir, demir içeren serum proteini olan transferrin (Tf) ve onun almacı (TfR1) aracılığıyla elde edilir (Ponka ve ark. 1998). Li ve ark. embriyonik ve yetişkin renal hücrelerde yaptıkları çalışmalar sonucunda, ferritinin SCARA5 almacına bağlanması yoluyla da hücre içerisine demir taşındığını göstermişlerdir (Şekil 2.8). Ferritin, demir deposu işlevi gören bir proteindir. Hücre içinde bulunan ferritin, farklı dokularda sayıları değişiklik gösteren toplamda 24 ağır (H) ve hafif (L) alt zincirden oluşur (Li ve ark. 2009).

H-ferritin, ferooksidaz aktivitesine sahiptir ve demir oksidasyonunu sağlar. L-ferritin ise hücre çekirdeği içerisinde demir nükleasyonunu teşvik eder. Bu şekilde 4,500'e kadar demir atomu, toksik olmayan ve biyolojik olarak kullanılabilir şekilde hücre çekirdeğinde depolanır (Han ve ark. 2011). Hücre dışında bulunan ferritin daha yüksek oranda L-ferritinden oluşur. Serum transferrin yalnızca 2 demir atomuna bağlanırken, serum ferritin 4,500 demir atomunu depolayabilmektedir. SCARA5 alması, serumda bulunan L-ferritine bağlanarak ferritin hücre zarından endositozunu düzenler ve hücre içerisine demir taşınmasını sağlar. Elde edilen demir, hücrede yaşamsal önem taşıyan ve demire gereksinim duyan işlevlerde kullanılır. Buna ek olarak, SCARA5 alması hemoglobin-haptogloblin (Hb-Hp) komplekslerine de bağlanabilmektedir (Li ve ark. 2009).



**Şekil 2-8: SCARA5 Aracılığıyla Ferritin Alımı (Troadec ve Kaplan 2009)**

Meme kanserinde sıklıkla demir metabolizmasında bozukluklar meydana gelmektedir. Demirin fazla olması; meme tümörü oluşumunu, büyümesini ve metastazı tetikler (Torti ve Torti 2013). Kadınlarda, menopozu takip eden süreçte vücuttaki demir miktarı artmaktadır. Demir fazlalığı ve demir homeostazında meydana gelen değişikliklerin zaman içinde serbest demir birikimine yol açarak meme kanseri gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Normal hücre metabolizması tarafından üretilen reaktif oksijen türleri de, ferritinden serbest demir salınımına neden olabilir. Süperoksit radikali ve hidrojen peroksit varlığında, depolanmış ferrik demir (Fe<sup>3+</sup>)



ferröz demire (Fe(2+)) indirgenir ve hidroksil radikal (\*OH) oluşumunu katalizler. Hidroksil radikaller; lipid peroksidasyonuna, mutasyon oluşumuna, DNA zincirinde kırıklara, onkogenlerin etkinleşmesine ve tümör baskılayıcı genlerin engellenmesine neden olarak meme kanseri riskini arttırabilmektedir. Buna ilaveten serbest demirin yüksek olması, meme kanseri için risk oluşturan estradiol, etanol ve iyonize edici radyasyonun etkilerini güçlendirebilir (Kabat ve Rohan 2007).

Ferritin, demir ile uyarılan oksidatif hasarı önlemek amacıyla hücre çekirdeğinde bulunmaktadır. Birçok dokuda, hücre çekirdeğinde ağırlıklı olarak H-ferritin bulunmaktadır. Bununla birlikte retinal hücrelerle yapılan bir çalışmada, bu hücrelerin çekirdeklerinde L-ferritin ve almacı SCARA5'in de mevcut olduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak, SCARA5 almacı aracılığıyla çekirdek içerisine alınan L-ferritin, demir nükleasyonu işlevi sayesinde serbest demirin neden olduğu DNA hasarına karşı koyabileceği öne sürülmüştür (Mendes-Jorge ve ark. 2014).

Literatürde *SCARA5*'in tümör baskılayıcı bir gen olarak işlev gördüğünü gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu güne kadar karaciğer, mide, kolorektal, beyin ve akciğer kanserlerinde çalışılan *SCARA5*'in kanser oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir işlevi olduğu gösterilmiştir. *SCARA5* geninin meme karsinogenezine olan etkilerini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmaya, Bezmi Alem Vakif Üniversitesi Hastanesi'nde meme kanseri teşhisi ile ameliyat olan 60 hasta dahil edildi. Çalışmada cerrahi işlem esnasında alınan meme tümör dokuları ve kontrol olarak yine aynı hastalardan alınan tümörlü olmadığı kanıtlanmış normal meme dokuları kullanıldı. Dokular 05/2014 ve 05/2015 tarihleri arasında toplandı ve sonraki aşamalar için  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Doku alımından sonraki tüm işlem basamakları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında gerçekleştirildi.

##### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar

- LightCycler 480-II Gerçek zamanlı PZR cihazı (Roche, Almanya)
- Applied Bio Systems 9700 Termal Döngü Cihazı (PCR) (ABI, Singapur)
- $-20^{\circ}\text{C}$  Derin Dondurucu (İndesit, TÜRKİYE)
- $-80^{\circ}\text{C}$  Derin Dondurucu (Sanyo, JAPONYA)
- Hassas Teraziler (Shimadzu, JAPONYA)
- Bullet Blender Storm. Homojenizatör (Avarill Park. NY, ABD)
- Otomatik Pipetler (Eppendorf, ABD)
- Soğutmalı Mikrosantrifüj (Hettich, ALMANYA)
- Vorteks (Velp Scientifica, ABD)
- Etüv (Hybaid, İNGİLTERE)
- Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, ABD)
- Distile Su Cihazı (Nüve, TÜRKİYE)
- Otoklav (Hirayama, JAPONYA)

### 3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler

#### 3.1.3.1. RNA Eldesi

##### PureLink™ RNA Mini Kit (Ambion, USA)

- Parçalama tamponu
- Yıkama tamponu I
- Yıkama tamponu II
- RNaz içermeyen su
- Spin kartuşu
- Toplama tüpleri
- Geri kazanım tüpleri

#### 3.1.3.2. cDNA Sentezi

##### RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Fermentas, Lithuania)

- Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu 5X
- Dietil pirokarbonatlı (DEPC) su
- Oligo (dT) primer
- RNA engelleyici (20U/μL)
- Deoksinükleotid karışımı (dNTP) (10mM)
- Ters Transkriptaz enzimi (200U/μL)

cDNA sentezinde kullanılan tampon ve çözeltiler Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 3-1: cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon ve Çözeltiler**

<b>Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu 5X:</b>	250mM Tris-HCl (pH 8,3)
	250mM KCl
	20mM MgCl <sub>2</sub>
	50mM DTT

### 3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR

#### LightCycler 480 Probes Master (Roche, ALMANYA)

- 2X LightCycler 480 Probes Tepkime Karışımı
- Su

#### Human G6PD Gene Assay (Roche, ALMANYA)

- 20 µM primer karışımı
- 10 µM prob solüsyonu

#### LightCycler 480 Multiwell Plate, White (Roche, ALMANYA)

### 3.1.3.4. Gerçek Zamanlı PZR 'de Kullanılan Primer Dizisi

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere Evrensel Prob Kütüphanesi (Universal Probe Library)'den 24 numaralı prob dizisi kullanılmıştır (Tablo 3.2).

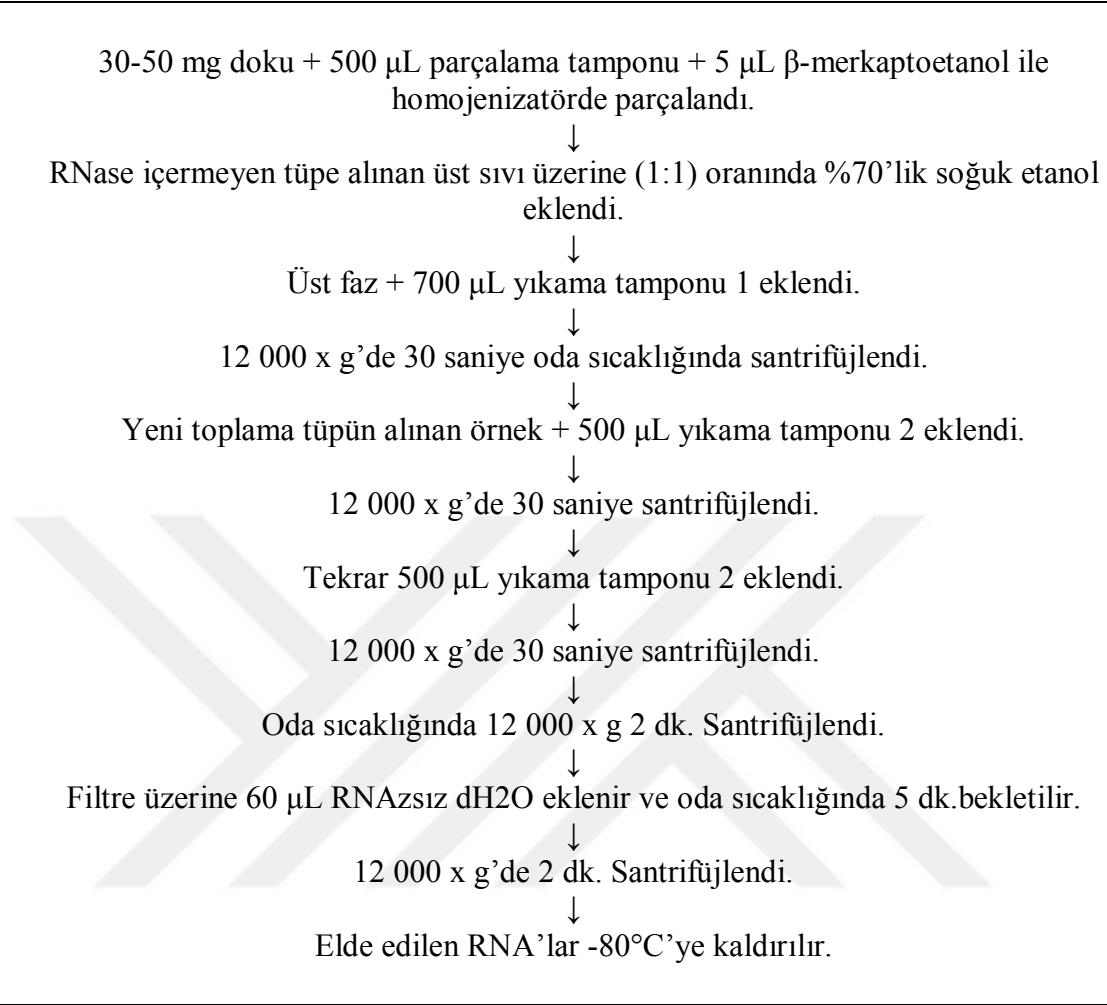
**Tablo 3-2: SCARA5 Geninin Gerçek Zamanlı PZR Primeri**

Primer	Tm	%GC	Dizi
İleri	60	48	5'-TGTGGGCATCTTCATCTTAGC-3'
Geri	60	55	5'-CTCTCATTTCAGCCGGTTCAC-3'

## 3.2. Yöntem

### 3.2.1. Dokudan RNA Eldesi

*SCARA5* geninin ifadesinin gerçek zamanlı PZR yöntemi ile araştırılabilmesi için, 60 tümör ve buna komşu olan 60 normal doku kullanıldı. PureLink<sup>TM</sup> RNA Mini Kit (Ambion, USA) kullanılarak total RNA elde edildi. Bu yöntemin akış şeması Tablo 3.3'te gösterilmektedir.

**Tablo 3-3: Dokudan RNA Eldesi****3.2.2. Spektrofotometrik Analiz**

RNA'ların miktarı ve saflığı ND-1000 NanoDrop spektrofotometrede ölçüldü. RNA örneklerinin 260nm / 280nm oranlarından saflık değerleri yaklaşık 2 olarak bulundu.

**3.2.3. cDNA Eldesi**

RNA miktarı ve saflığına uygun olarak cDNA derişimleri 400 ng/ $\mu$ L olacak şekilde ayarlandı ve 'RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit' kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. cDNA tepkime karışımı ve koşulları Tablo 3.4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-4: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları**

cDNA Sentezi Tepkime İçeriği	İlk Derişim	Son Derişim
Random Hexamer Primer (0,2 µg/µL)	100 µM	5 µM
Kalıp RNA (50ng/µL)	12 µL’de 400 ng içerir.	
Dietil Pirokarbonat muamele edilmiş su	12 µL’ye tamamlandı.	
Elde Edilen 12µL’lik karışım 80°C’de 3 dk inkübe edildi.		
Ters Transkriptaz Tepkime Tamponu 5X	5X	1X
Deoksinükleotid karışımı (dNTP)	10 mM	1 mM
RNA engelleyici	20 U/µL	1 U/µL
Ters Transkriptaz	200 U/µL	10 U/µL
37°C’de 90 dakika inkübe edildi.		
94°C’de 2 dakika inkübe edilen örnekler -80’de muhafaza edildi.		

### 3.2.4. SCARA5 Geninin İfade Analizi

Meme kanserli hastaların tümör ve normal dokularındaki *SCARA5* gen ifadesi, gerçek zamanlı PZR (Real Time PCR) yöntemi ile analiz edildi. Bu yöntem, floresan boyalar kullanılarak gerçek zamanlı olarak DNA’nın belirlenmesi ve miktarının gösterilmesine dayanmaktadır. Floresan sinyali ile PCR ürün miktarı doğru orantılı olarak artmakta olup sonuçlar sentez aşamasında elde edilir. Çalışma, Light Cycler 480 cihazı ile yapıldı ve cihazın kendi yazılımı ile analiz edildi. Hedef gen olarak kullanılan *SCARA5* geninin ifade analizi için Roche kütüphanesinden seçilmiş #24 numaralı Roche prob kullanıldı. Hedef gen probunun 5’ ucu floresan ışığa yapabilen ‘FAM’ boyası ile

boyalı iken, 3' ucu ise 'DARK QUENCHER' ile işaretlidir ve 465-510 nm dalga boyu aralığında ışıma yapabilme özelliğine sahiptir.

*SCARA5* geninin ifade oranını saptamak için her dokuda aynı seviyede ifade edilen bir gen olan Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (*G6PD*) geni, tümörlü ve normal meme dokularında referans gen olarak kullanıldı. *G6PD* probunun 5' ucu 'VIC/Hex/Yellow 555', 3' ucu ise 'DARK QUENCHER' ile işaretlidir ve 555-580 nm dalga boyu aralığında ışıma yapabilir. *SCARA5* ve *G6PD* genlerindeki ışımının dalga boyları farklı aralıklarda olduğu için hedef ve referans gen aynı kuyuda çoğaltılabildi. İfade analizi karışımı Tablo 3.5 'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-5: İfade Analizi İçin Karışımın Hazırlanması**

	İlk Derişim	Hacim	Son Derişim
LC 480 Probe Master Karışımı	2X	10 µL	1X
<i>SCARA5</i> İleri Primer	10 µM	0.4 µL	200nM
<i>SCARA5</i> Geri Primer	10 µM	0.4 µL	200nM
<i>SCARA5</i> prob #24	10 µM	0.4 µL	200nM
<i>G6PD</i> Primer Karışımı	20 µM	0.4 µL	400 nM
<i>G6PD</i> Prob	10 µM	0.4 µL	200nM
dH2O		3 µL	
+cDNA	~400 ng	+5 µL	
	Toplam:	20 µL	

Karışım, 96'lık plate içerisine dağıtılarak LightCycler 480 cihazına yerleştirildi. İfade analizi koşulları Tablo 3.6'da gösterilmiştir.

**Tablo 3-6: Gerçek Zamanlı PZR için Tepkime Koşulları**

Analiz Moldu	Döngü	Bölüm	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/s)	Hedef Sıcaklık	Süre	Ölçüm Sayısı
Denatürasyon						
Yok	1	-	4,4 (°C/s)	95 °C	10 dk.	Yok
Çoğalma						
Miktar Ölçümü	45	Bozunma	4,4 (°C/s)	95 °C	10 sn.	Yok
		Bağlanma	2,2 (°C/s)	60 °C	30 sn.	Yok
		Uzama	4,4 (°C/s)	72 °C	1 sn.	Tek
Soğuma						
Yok	1	2,2 (°C/s)	40 °C	30 sn.	Yok	Yok

### 3.2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Elde edilen tüm sonuçlar ve karşılaştırma yapılacak tüm parametreler, lisanslı IBM SPSS Statistics 20.0 programı ile değerlendirildi.



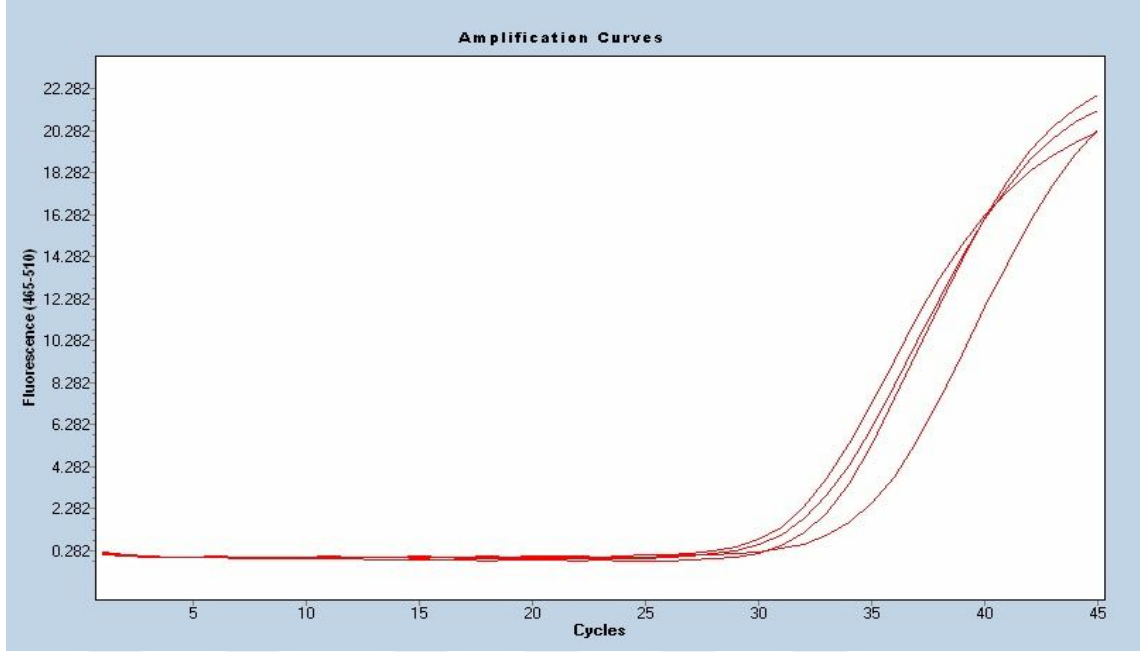
## 4. BULGULAR

Çalışmamızda; SCARA5 geninin ifade analizi, Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na 2014-2015 yıllarında başvuran meme kanseri tanısı konmuş 60 hastanın ameliyatı esnasında alınan tümör ve bu bölgeye komşu normal dokuları kullanılarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD'da yapıldı.

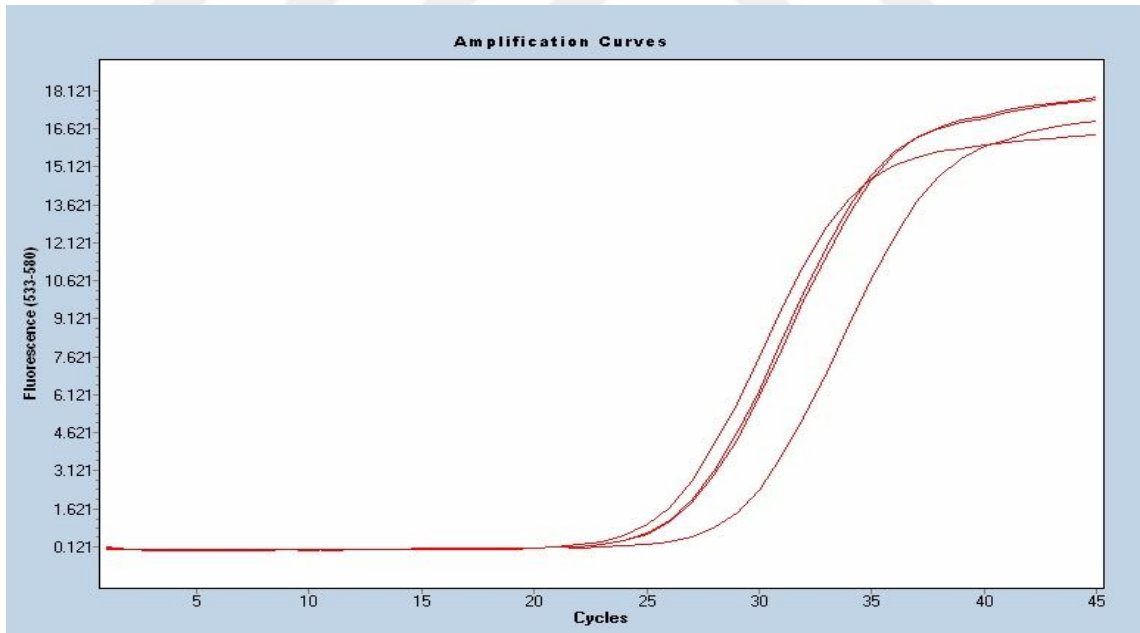
### 4.1. SCARA5 Geni İfade Değerleri

SCARA5 geni ifadesi, çalışmamıza dahil edilen toplamda 60 hastanın her birine ait bir tümörlü bir normal doku örneğinden cDNA eldesini takiben LightCycler 480 cihazında çalışılmıştır. SCARA5 geni ve referans olarak kullanılan G6PD geninin Ct (Cycle Threshold) değerleri,  $2^{-\Delta\Delta CT}$  değerlerini hesaplamak için kullanıldı. Buna ek olarak, hastalara ait klinik parametreler ile ifade değişimleri istatistiksel olarak değerlendirildi.

$2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemi, gen ifadelerinin karşılaştırılmasında yaygın olarak başvuru olan bir yöntem olup, karşılaştırmalı Ct hesabına dayanır.  $2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemine göre ilk olarak tümör ve normal dokulardan elde edilen cDNA'ların gerçek zamanlı PZR ile çoğaltılması sonucu yoğunlaşan cDNA miktarına paralel olarak artan floresan ışımaya sonucunda örneklerin miktar farklılıklarını gösteren Ct değerleri elde edilir. Ct değeri, polimeraz zincir tepkimesindeki ampikon miktarı ile ters orantılıdır. Daha düşük bir Ct değeri, daha yüksek miktarda ampikon varlığını gösterirken, Ct değeri arttıkça ampikon miktarı da azalmaktadır (Şekil 4.1, Şekil 4.2).



**Şekil 4-1: Tümör Dokuda *SCARA5* Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü X Düzleminde Işımanın Okunmaya Başlandığı Döngü Sayısı Görölmektedir**



**Şekil 4-2: Tümör Dokuda *G6PD* Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü**

Tablo 4.1’de Gerçek Zamanlı PZR tepkimeleri sonucu elde edilen tümör ve normal dokularındaki *SCARA5* ve *G6PD* genlerinin Ct ve  $2^{-\Delta\Delta CT}$  değerleri gösterilmiştir.  $2^{-\Delta\Delta CT}$  hesaplanmasında Schmittgen ve Livak’ın 2008’de önerdiği denklem kullanılmıştır (Schmittgen ve Livak 2008).

$$2^{-\Delta\Delta CT} = 2^{-[(CT \text{ hedef gen} - CT \text{ referans gen}) \text{ Tümör} - (CT \text{ hedef gen} - CT \text{ referans gen}) \text{ Normal}]}$$

Bu hesaplama göre elde edilen değerler 0,9’dan düşük ise normal dokuya göre *SCARA5* gen ifadesinin azaldığı, 0,9-1,1 aralığında ise normal dokuya göre *SCARA5* gen ifadesinin değişmediği ve 1,1 değerinden yüksek ise normal dokuya göre *SCARA5* gen ifadesinin artmış olduğu kabul edildi.

**Tablo 4-1: Tümörlü ve Normal Örneklerin Hedef ve Referans Gen Ct Değerleri**

HASTA NO	Ct <i>SCARA5</i> Tümör	Ct <i>G6PD</i> Tümör	Ct <i>SCARA5</i> Normal	Ct <i>G6PD</i> Normal	$2^{-\Delta\Delta CT}$
1	34,2	29,66	32,28	28,92	0,44
2	36,22	26,99	39,21	29,58	1,32
3	32,79	25,83	30,21	28,32	0,03
4	33,64	27,7	31,6	29,79	0,06
5	29,23	27,68	27,19	26,96	0,40
6	34,18	28,26	33,14	28,19	0,51
7	32,55	23,58	30,18	27,68	0,01
8	31,12	24,84	26,89	26,61	0,02
9	31,04	25,93	27,22	25,5	0,10
10	30,59	24,49	27	25,3	0,05
11	38,51	25,19	29,45	26,4	0,00
12	36,83	25,71	28,87	26,2	0,00
13	31,82	25,91	28,15	26,58	0,05
14	30,73	27,93	33,2	29,97	1,35

HASTA NO	Ct <i>SCARA5</i> Tümör	Ct <i>G6PD</i> Tümör	Ct <i>SCARA5</i> Normal	Ct <i>G6PD</i> Normal	2 <sup>-ΔΔCT</sup>
15	32,85	26,63	40	29,59	18,25
16	34,93	29,61	33,56	33,52	0,03
17	30,08	26,75	29,14	26,52	0,61
18	36,15	26,49	37,97	36,49	0,00
19	35,34	26,98	32,03	27,13	0,09
20	29,15	26,35	28,49	26,65	0,51
21	36,01	27,55	31,98	28,75	0,03
22	35,05	28,77	33,13	29,13	0,21
23	32,59	23,6	31,05	27,59	0,02
24	İfade yok	27,53	36,85	27,5	-
25	36,8	29	33,03	28,4	0,11
26	İfade yok	28,48	36,36	26,75	-
27	33,49	27,8	28,89	26,9	0,08
28	36,78	25,44	30,63	27,42	0,00
29	37,04	29,05	29,39	28,95	0,01
30	38,25	28,06	29,78	26,46	0,01
31	31,21	26,24	30,87	27,48	0,33
32	35,35	28,23	33,43	27,95	0,32
33	34,97	28,08	27,74	27,33	0,01
34	36,46	29,7	26,73	26,39	0,01
35	37,34	27,8	29,68	26,16	0,02
36	35,72	26,2	33,21	27,54	0,07
37	36,99	28,66	31,8	27,81	0,05

HASTA NO	Ct <i>SCARA5</i> Tümör	Ct <i>G6PD</i> Tümör	Ct <i>SCARA5</i> Normal	Ct <i>G6PD</i> Normal	$2^{-\Delta\Delta CT}$
38	37,91	28,7	32,24	27,88	0,03
39	İfade yok	28,61	30,08	28,14	-
40	İfade yok	26,89	29,51	27,64	-
41	34,85	28,21	31,7	27,78	0,15
42	37,13	27,09	31,78	28,46	0,01
43	32,47	26,9	30,83	28,23	0,13
44	İfade yok	30,43	25,81	26,96	-
45	35,07	26,22	35,71	31,14	0,05
46	32,9	30,8	30,57	28,91	0,74
47	36,14	26,18	24,89	25,5	0,00
48	36,42	25,38	34,03	27,56	0,04
49	29,8	23,58	27,99	22,8	0,49
50	35,13	26,97	40	28,14	13,00
51	38,34	29,16	37,49	27,33	1,97
52	37,21	26,13	37,17	32,93	0,01
53	38,89	25,42	29,47	26,37	0,00
54	35,6	27,91	26,41	25,22	0,01
55	33,49	32,08	35,49	36,01	0,26
56	33,19	27,03	36,24	34,08	0,06
57	37,23	29,05	25,38	25,14	0,00
58	34,15	24,76	30,27	26,3	0,02
59	38,15	23,71	35,75	30,3	0,00
60	İfade yok	24,33	29,01	26,52	-

**Tablo 4-2: SCARA5 Geninin Tümör ve Normal Örneklerde Ortalama İfade Değerleri**

	<i>SCARA5</i> Ct (Ort±Ss)	<i>G6PD</i> Ct (Ort±Ss)	$\Delta$ Ct (Ort±Ss)	$\Delta\Delta$ Ct	$2^{-\Delta\Delta$ Ct}
<b>Tümör</b>	34,66±2,66	27,08±1,88	7,57±2,93	4,53	0,04
<b>Normal</b>	31,16±3,34	28,13±2,63	3,04±2,21	0	1

#### 4.2. Hastalara Ait Klinik Parametreler

Hastaların klinik parametreleri, başvurdukları cerrahi bölüm ve patoloji bölümünden alınan bilgilerle tamamlanmıştır (Tablo 4.3).

**Tablo 4-3: Hastalara Ait Klinik Parametreler**

Klinik Parametreler	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
<b>Yaş</b>		
≤50	22	%36,7
>50	38	%63,3
<b>Menopoz Durumu</b>		
Premenopoz	36	%60
Postmenopoz	24	%40
<b>Histolojik Tip</b>		
İnvaziv	58	%96,7
In Situ	2	%3,3
<b>Histolojik Derece</b>		
I -II	30	%50
III	30	%50

Klinik Parametreler	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
<b>TNM Evre</b>		
IA, IB	14	%23,3
IIA, IIB	38	%63,3
IIIC, IV	8	%13,3
<b>Lenfovasküler İnvazyon</b>		
Var	20	%33,3
Yok	40	%66,7
<b>Perinöral İnvazyon</b>		
Var	13	%21,7
Yok	47	%78,3
<b>Östrojen Reseptör Durumu</b>		
Pozitif	48	%80
Negatif	12	%20
<b>Progesteron Reseptör Durumu</b>		
Pozitif	44	%73,3
Negatif	16	%16,7
<b>cerbB-2 (Her-2) Durumu</b>		
Pozitif	23	%38,3
Negatif	37	%61,7

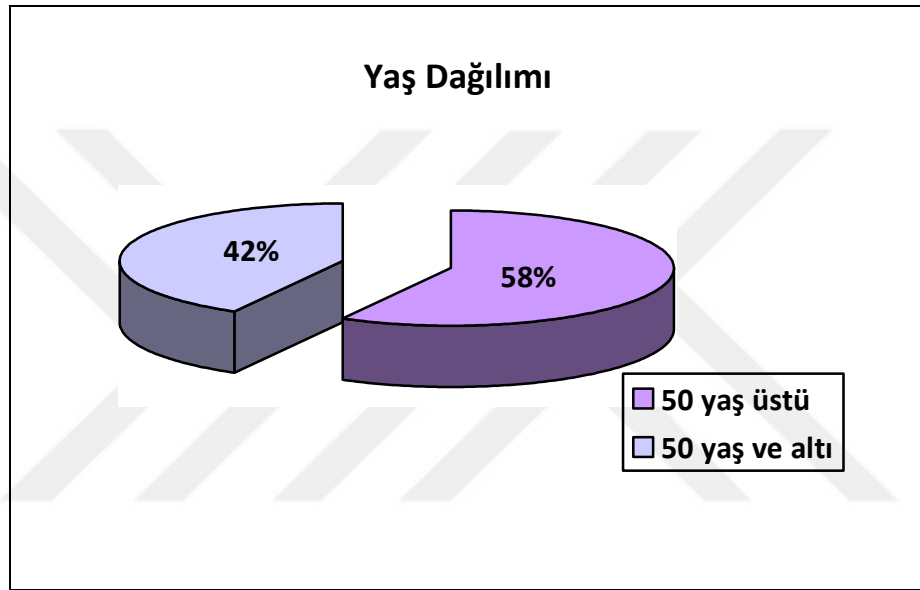
#### 4.2.1. SCARA5 Geninin İfade Değerlerinin Klinik Parametrelerle İlişkisi

Çalışmamızda kullandığımız 60 hasta örneğinin SCARA5 geni ifade değeri  $2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemi ile değerlendirildiğinde toplam çalışma grubundaki 55 kişide (%91,7) tümör dokusunda SCARA5 ifadesinin normal dokuya göre azaldığı, azalanlar arasında 5 kişide SCARA5 ifadesinin hiç olmadığı, 5 örneğin (%8,3) tümöründe ise SCARA5

ifadesinin arttığı saptanmıştır. *SCARA5* ifadesi hiç olmayan hastalarda ortak olan klinik özellikler; invaziv tipte olmaları, östrojen ve progesteron reseptör durumlarının pozitif olmasıdır.

#### 4.2.1.1. Yaş

Şekil 4-3'te görüldüğü gibi çalışmamıza dahil edilen 60 hastanın 22 (%42)'si 50 yaş ve altında, 38 (%58)'i ise 50 yaş üzerindedir.



Şekil 4-3: Çalışılan Hastaların Yaş Dağılımı

Yapılan Ki-kare analizi sonucunda yaş ile tümör ve normal dokularda *SCARA5* geni ifade seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,076$ ). Tablo 4.4'te meme kanserinde *SCARA5* gen ifadesi ile yaş olgusu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

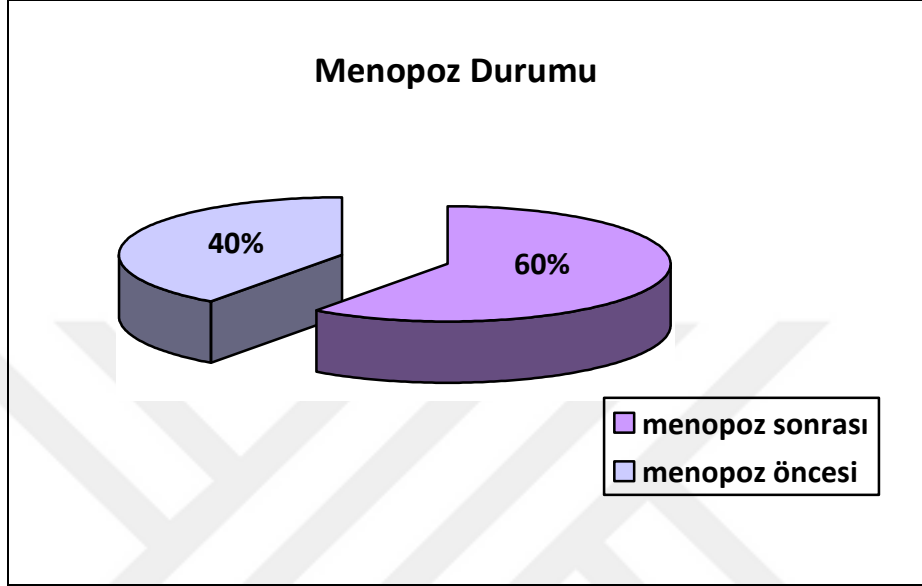
Tablo 4-4: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Yaş Olgusuyla İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	≤50 yaş	>50 yaş	Toplam
Azalmış (<0,9)	22	33	55
Artmış (>1,1)	0	5	5



#### 4.2.1.2. Menopoz Durumu

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 24'ü (%40) menopoz öncesi, 36'sı (%60) ise menopoz sonrası hastasından oluşmaktadır (Şekil 4.4).



Şekil 4-4: Çalışılan Hastaların Menopoz Durumu Dağılımı

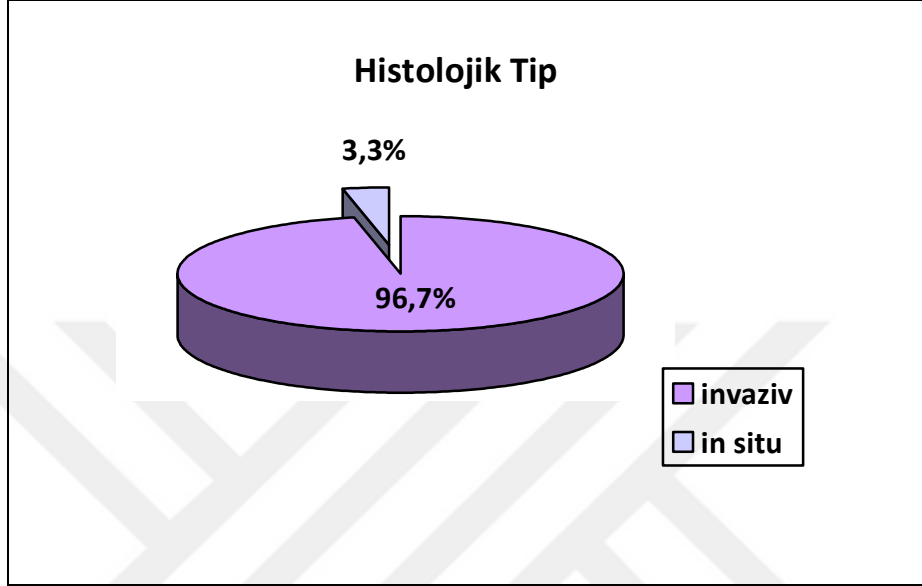
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda menopoz durumu ile *SCARA5* geni ifadesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,340$ ). Tablo 4.5'te meme kanserinde *SCARA5* gen ifadesi ile menopoz durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4-5: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Menopoz Durumuyla İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	Menopoz Öncesi	Menopoz sonrası	Toplam
Azalmış (<0,9)	23	32	55
Artmış (>1,1)	1	4	5

#### 4.2.1.3. Histolojik Tip

Çalışmamıza dahil edilen 60 hastanın 2 (%3,3) tanesi in situ karsinom, 58 (96,7) tanesi ise invazif karsinom olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 4.5).



Şekil 4-5: Çalışılan Hasta Grubunun Histolojik Tip Dağılımı

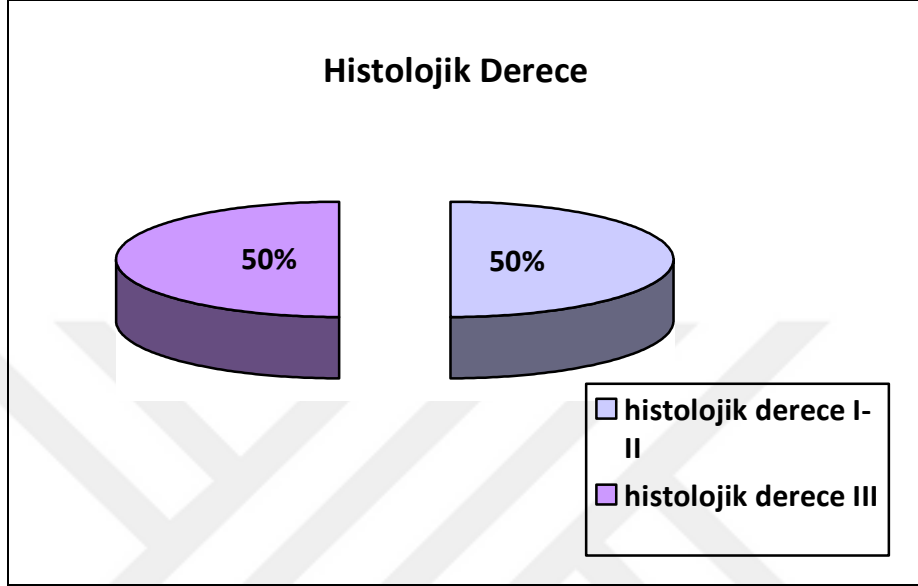
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda tümörün histolojik tipi ile *SCARA5* ifadesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0,665$ ). Tablo 4.6'da meme kanserinde *SCARA5* gen ifadesinin histolojik tip ile ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-6: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Histolojik Tip ile İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	In Situ	Invaziv	Toplam
Azalmış (<0,9)	2	53	55
Artmış (>1,1)	0	5	5

#### 4.2.1.4. Histolojik Derece

Çalışma kapsamına alınan 60 hastadan 30 tanesi (%50) düşük-orta histolojik dereceye (I-II), 30 (%50) tanesi yüksek histolojik dereceye (III) sahiptir (Şekil 4.6).



Şekil 4-6: Çalışılan Hastaların Histolojik Derecesine Göre Dağılımı

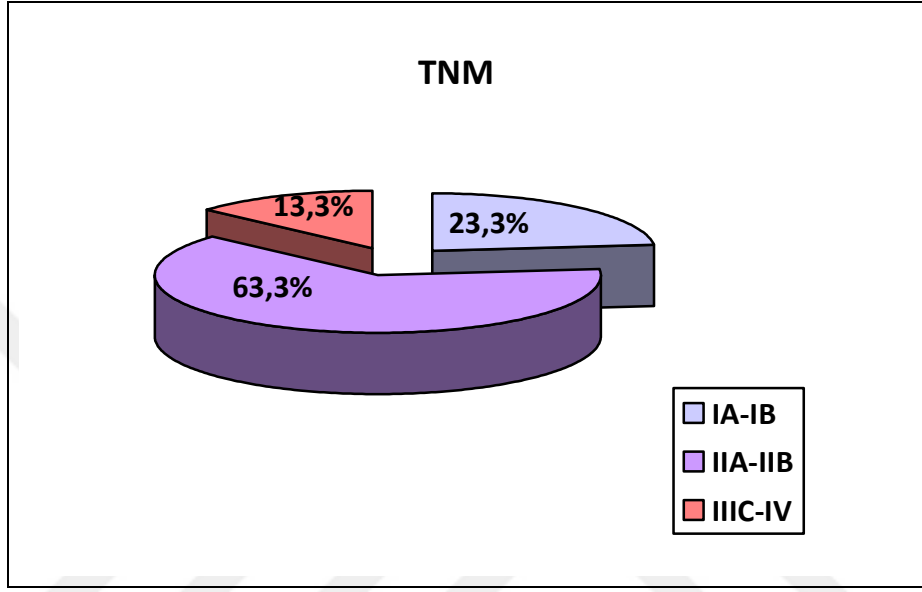
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda histolojik derece ile *SCARA5* geninin ifade azalması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,161$ ). Tablo 4.7’de *SCARA5* gen ifadesi ile histoloji derece ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-7: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Histolojik Derece ile İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	HD1-2	HD3	Toplam
Azalmış (<0,9)	26	29	55
Artmış (>1,1)	4	1	5

#### 4.2.1.5. TNM Evre

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın, Şekil 4.7’de görüldüğü gibi 14 (%23,3) tanesinin evresi I (IA, IB), 38 (%63,3) tanesinin evresi II (IIA, IIB), 8 (%13,3) tanesinin evresi ise III-IV (IIIC, IV) olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 4-7: Çalışılan Hastaların TNM Evrelerine Göre Dağılımı

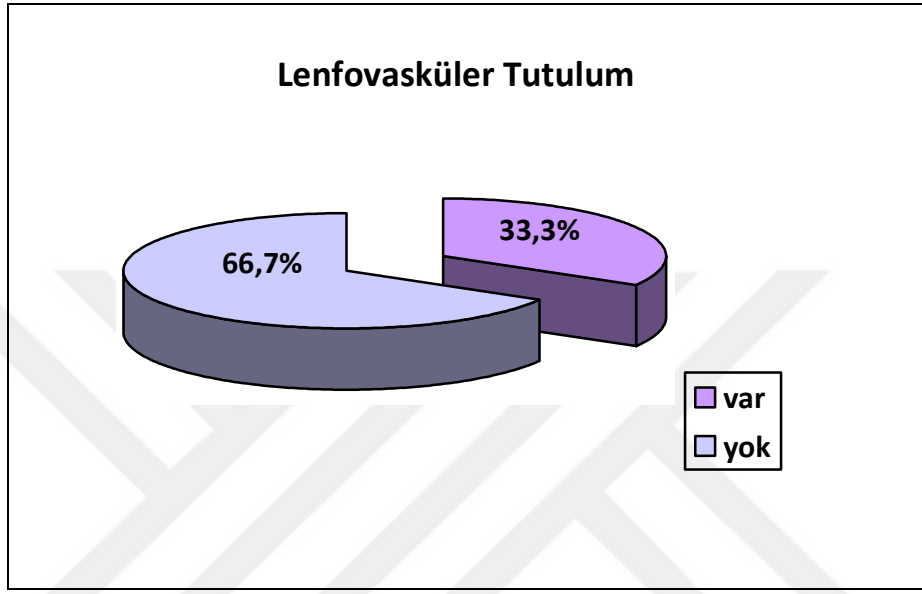
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda TNM evresi ile *SCARA5* geninin ifadesindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ( $p=0,5$ ). Tablo 4.8’de *SCARA5* ifadesinin TNM evreleriyle ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-8: Meme Kanserinde *SCARA5* Gen İfadesinin TNM Evreleriyle İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	IA-IB	IIA-IIB	IIIC, IV	Toplam
Azalmış (<0,9)	12	35	8	55
Artmış (>1,1)	2	3	0	5

#### 4.2.1.6. Lenfovasküler Tutulum

Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 20'sinde (%33,3) lenfovasküler tutulum bulunurken, 40 (%66,7) tanesinde lenfovasküler tutulumun olmadığı saptanmıştır (Şekil 4.8).



Şekil 4-8: Hasta Grubunun Lenfovasküler Tutulum Durumu

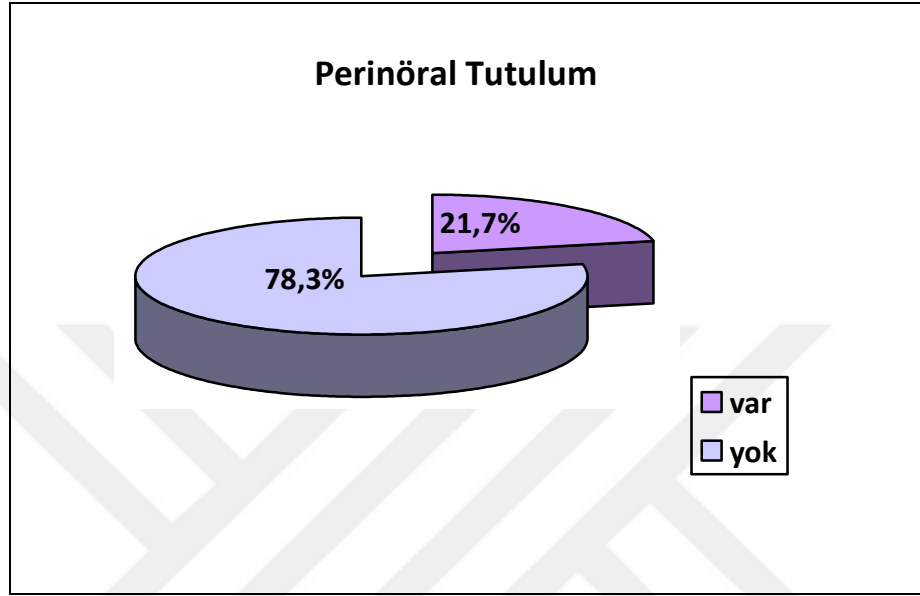
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda lenfovasküler tutulum durumu ile *SCARA5* geninin ifadesinin azalması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,741$ ). Tablo 4.9'da *SCARA5* ifadesi ile lenfovasküler tutulum ilişkisi gösterilmiştir.

Tablo 4-9: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Lenfovasküler Tutulum Durumu ile İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	Lenfovasküler Tutulum +	Lenfovasküler Tutulum -	Toplam
Azalmış (<0,9)	18	37	55
Artmış (>1,1)	2	3	5

#### 4.2.1.7. Perinöral Tutulum

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 13 (%21,7) tanesi perinöral tutulumu olan, 47 (78,3) tanesi ise perinöral tutulumu olmayan hastadan oluşmaktadır (Şekil 4.9).



Şekil 4-9: Hasta Grubunun Perinöral Tutulum Durumu

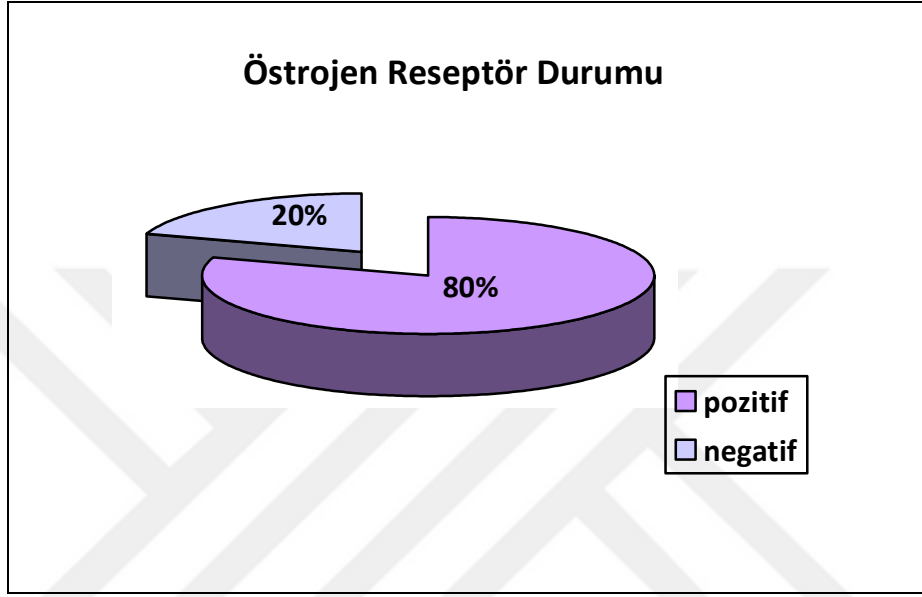
*SCARA5* geni ifadesi ve perinöral tutulum durumu ilişkisi Ki-kare analizi ile değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,219$ ). Tablo 4.10'da *SCARA5* ifadesi ile perinöral tutulum durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4-10: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Perinöral İnvazyon Durumu ile İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	Perinöral Tutulum +	Perinöral Tutulum -	Toplam
Azalmış ( $p<0,9$ )	13	42	55
Artmış ( $p>1,1$ )	0	5	5

#### 4.2.1.8. Östrojen Reseptör Durumu

Çalışma kapsamına alınan 60 hasta, Şekil 4.10'da görüldüğü gibi 48 (%80) tanesi östrojen reseptörü pozitif, 12 (%20) tanesi östrojen reseptörü negatif olan hastadan oluşmaktadır.



Şekil 4-10: Hasta Grubunun Östrojen Reseptör Durumu

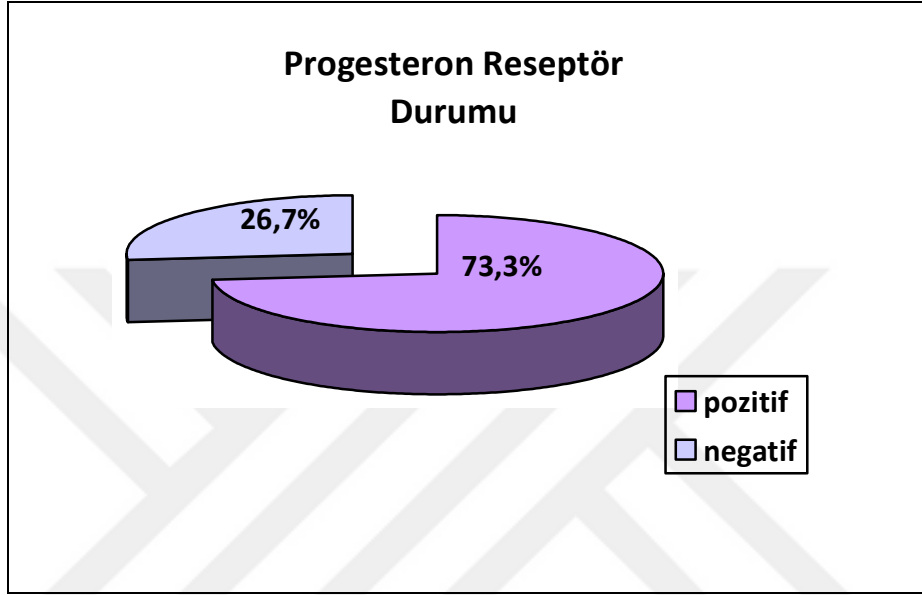
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda östrojen reseptörü durumu ile *SCARA5* geninin ifadesindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,243$ ). Tablo 4.11'de meme kanserinde *SCARA5* gen ifadesi ile östrojen reseptör durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4-11: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Östrojen Reseptör Durumu ile İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	Östrojen Reseptör +	Östrojen Reseptör -	Toplam
Azalmış ( $p<0,9$ )	43	12	55
Artmış ( $p>1,1$ )	5	0	5

#### 4.2.1.9. Progesteron Reseptör Durumu

Çalışma kapsamına alınan 60 hasta, Şekil 4.11’de görüldüğü gibi 44 (%73,3) tanesi progesteron reseptörü pozitif, 16 (%26,7) tanesi progesteron reseptörü negatif olan hastalardan oluşmaktadır.



Şekil 4-11: Hasta Grubunun Progesteron Reseptör Durumu

Yapılan Ki-kare analizi sonucunda progesteron reseptörü durumu ile *SCARA5* geninin ifadesindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,725$ ). Tablo 4.12’de meme kanserinde *SCARA5* gen ifadesi ile progesteron reseptör durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

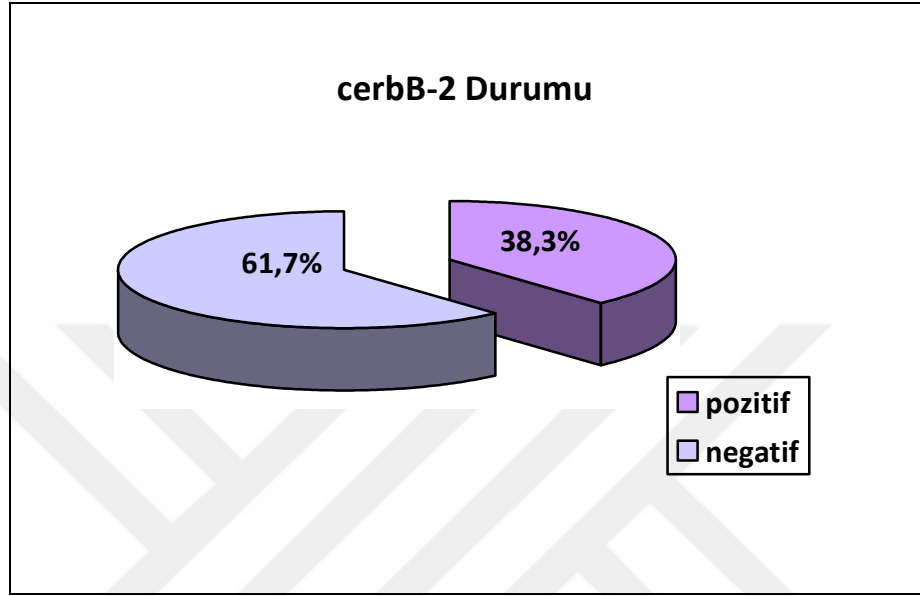
Tablo 4-12: Meme Kanserinde *SCARA5* Geninin Progesteron Reseptör Durumu ile İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	Progesteron Reseptör +	Progesteron Reseptör -	Toplam
Azalmış ( $p<0,9$ )	40	15	55
Artmış ( $p>1,1$ )	4	1	5



#### 4.2.1.10. CerbB-2 Durumu

Çalışma kapsamına alınan 60 hasta, Şekil 4.12’de görüldüğü gibi 23 (%38,3) tanesi c-erbB2 pozitif, 37 (%61,7) tanesi cerbB-2 negatif olan hastalardan oluşmaktadır.



Şekil 4-12: Çalışılan Hasta Grubunun c-erbB2 Durumu

Yapılan Ki-kare analizi sonucunda c-erbB2 durumu ile *SCARA5* geninin ifadesindeki azalma arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,936$ ). Tablo 4.13’te meme kanserinde *SCARA5* gen ifadesi ile c-erbB2 durumu arasındaki ilişki gösterilmiştir.

Tablo 4-13: Meme Kanserinde *SCARA5* Gen İfadesiyle cerbB-2 Durumu İlişkisi

<i>SCARA5</i> Geni İfadesi	c-erbB2 Pozitif	c-erbB2 Negatif	Toplam
Azalmış ( $p<0,9$ )	21	34	55
Artmış ( $p>1,1$ )	2	3	5

**Tablo 4-14: SCARA5 Geni İfade Değerlerinin Klinik Parametreler ile İlişkisi**

Klinik Parametreler	Değişkenler	n=60	Artmış	Azalmış	p
Yaş	≤50	22	0	22	0,076
	>50	38	5	33	
Menopoz Durumu	Menopoz öncesi	24	1	23	0,340
	Menopoz sonrası	36	4	32	
Histolojik Tip	In situ karsinom	2	0	2	0,665
	İnvaziv karsinom	58	5	53	
Histolojik Derece	HD1-2	30	4	26	0,161
	HD3	30	1	29	
TNM	IA, IB	14	2	12	0,5
	IIA, IIB	38	3	35	
	IIIA, IV	8	0	8	
Lenfovasküler Tutulum	Var	20	2	18	0,741
	Yok	40	3	37	
Perinöral Tutulum	Var	13	0	13	0,219
	Yok	47	5	42	
Östrojen Reseptörü	Pozitif	48	5	43	0,243
	Negatif	12	0	12	
Progesteron Reseptörü	Pozitif	44	4	40	0,725
	Negatif	16	1	15	
cerbB-2	Pozitif	23	2	21	0,936
	Negatif	37	3	34	

## 5. TARTIŞMA

Kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olan meme kanseri, kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu oluşan son derece heterojen bir hastalıktır. Kadınlarda, kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (DeVita ve ark. 2011, p.306; Barber ve ark. 2012, p.11).

Sınıf A scavenger reseptörlerinin 5. üyesi olan *SCARA5* geni, 8p21.1 kromozomal bölgesinde bulunur ve kodladığı protein; hücre zarında yerleşik, trimerik tip II zar geçen glikoproteindir. *SCARA5* proteini, esas olarak ferritin almaçısı olarak işlev görmekle birlikte; tümör baskılama, doğal immün yanıtın düzenlenmesi, epitel ve bağ doku homeostazında da işlev gördüğüne dair bilgiler bulunmaktadır (Jiang ve ark. 2006; Auclair ve ark. 2009; Mansouri-Attia ve ark. 2009; Huang ve ark. 2010).

*SCARA5*'in tümör baskılayıcı etkileri ilk olarak, Huang ve ark. tarafından, tümör baskılayıcı genlerin yerleşik olduğu bilinen 8p11-23 kromozomal bölgesine yönelik yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada, 15 karaciğer kanserli hücre hattı demetile edici ajan (DAC) ile muamele edilerek bölgede yerleşik olan genlerin ifade analizi yapıldığında *SCARA5* ifadesinin 6 hücre hattında da arttığı saptanmıştır. Buna dayanarak, karaciğer kanserli dokular ve bunlara komşu olan normal dokularda *SCARA5* gen ifade seviyeleri incelenmiş ve *SCARA5* ifadesinin tümörde normale göre %80 azaldığı ve bu azalmanın vasküler invazyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. *SCARA5* ifadesinde görülen azalmaya ise, promotör bölgenin aşırı metillenmesi ve heterozigotluk kaybının katkıda bulunduğu belirlenmiştir (Huang ve ark. 2010). Bu çalışmaya ek olarak *SCARA5* geni; mide, kolorektal, beyin ve akciğer kanserlerinde de araştırılmış ve *SCARA5* ifadesinin önemli oranlarda (%76-80) azaldığı tespit edilmiştir (Huang ve ark. 2010; Khamas ve ark. 2012; Yan ve ark. 2012). Ayrıca, karaciğer ve beyin kanseri hücre hatları ve xenograft fare modellerinde *SCARA5* ifadesi arttırıldığında; tümör oluşumu, invazyon ve metastazın baskılandığı gözlenmiştir. Bu tümör baskılayıcı etkilere neden olan moleküler mekanizmaları belirlemek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda ise *SCARA5*'in fokal adhezyon kinaz (FAK) ile etkileşime geçerek FAK ve onunla ilişkili olan diğer proteinlerin fosforillenmesini ve etkinleşmesini engellediği gösterilmiştir. Literatürde, FAK-Src-Cas kompleksinin etkinleşmesinin; hücre hareketliliğini, invazyonu, hücre döngüsünün ilerlemesini,

anjyogenezi ve epitelyal-mezenkimal geçişi teşvik ederek tümör büyümesi ve metastaza yol açtığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Schlaepfer ve ark. 2004; Mitra ve Schlaepfer 2006; Tilghman ve Parsons 2008; Zhao ve Guan 2009).

*SCARA5* geninin kanser ile ilişkisini araştıran tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, *SCARA5*'in tümör baskılayıcı bir gen olarak işlev gördüğünü göstermektedir. *SCARA5* ifadesinin tümörde önemli oranda azalması, ifade azalmasına promotör metillenmesi ve heterozigotluk kaybının katkıda bulunması, bu azalma ile tümör invazyonu ve metastazi arasında pozitif ilişki bulunmuş olması bu ihtimali güçlendirmektedir. Buna dayanarak biz yaptığımız çalışmada literatürde daha önce çalışılmamış olan *SCARA5* geni ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu bağlamda, meme kanseri tanısı konmuş 60 hastadan alınan tümör ve tümöre komşu sağlıklı dokularda *SCARA5* geni ifade analizi yaptığımızda, tümörlü dokuların %91,7'sinde *SCARA5* ifadesinin normale göre azaldığını, %8,3'ünde ise ifadenin arttığını saptadık. Bu değişimler klinik parametrelerle karşılaştırıldığında, *SCARA5*'in hiçbir klinik bulguyla ilişkisi tespit edilmedi. *SCARA5* ifadesinde görülen %91,7 oranında azalma, diğer kanserlerde elde edilen bulguları destekler niteliktedir. Bu durum *SCARA5*'in belirtilen kanser türlerine ek olarak meme kanserinde de tümör baskılayıcı bir gen olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir. *SCARA5* ifadesindeki azalma ile *ER*, *PR* ve *cerbB-2* durumu arasında herhangi bir ilişki bulunmamış olması *SCARA5*'in meme kanseri üzerine olan etkilerinin hormonal yollardan bağımsız olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda, karaciğer kanseri ve glioblastomada *SCARA5*'in tümör oluşumunu FAK-Src-Cas sinyal yolağı aracılığıyla baskıladığı gösterilmiştir. FAK etkinleşmesinin meme kanseri gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir (Luo ve ark. 2009). Bu durum *SCARA5*'in meme kanseri üzerine olan etkilerinin FAK-Src-Cas yolağı aracılığıyla olabileceğini düşündürmektedir.

Buna ek olarak, renal hücrelerde yapılan çalışmalarda *SCARA5* proteininin ferritin almacı olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. *SCARA5* serumda bulunan L-ferritine bağlanarak ferritinin hücre içerisine alınmasına aracılık eder (Li ve ark. 2009). L-ferritin, serbest demirin neden olduğu oksidatif hasarı önlemek amacıyla demirin hücre çekirdeği içerisinde güvenli bir şekilde depolanmasını sağlar (Mendes-Jorge ve ark. 2014). Meme kanserinde serum ferritin düzeyinin normale göre anlamlı olarak arttığı ve bu artışın da kötü prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir (Ulbrich ve ark.

2003). Bu durum, SCARA5 proteininin meme dokusunda bulunan hücrelerde de ferritin almacı işlevi görerek demirin toksik olmayan bir şekilde depolanmasına aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Yaptığımız çalışmada saptadığımız SCARA5 ifadesinde görülen azalmanın ise, bu hücrelerde serbest demir birikime yol açarak meme kanseri gelişimini tetikleyebileceği de ihtimal dahilindedir.

SCARA5 ifadesinde görülen azalmaya neden olan genetik ve epigenetik değişikliklerin ve bu değişikliklerin protein yapısı ve diğer proteinler ile etkileşimi üzerine olan etkilerinin tam olarak anlaşılması amacıyla ileri çalışmaların yapılması, SCARA5'in meme kanserindeki yeri ve öneminin belirlenmesi açısından faydalı olacaktır.



## KAYNAKLAR

Allen, N.E., Beral, V., Casabonne, D., Kan, S.W., Reeves, G.K., Green, J. (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*, 101: 296-305.

Allred D.C. (2010). Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 134-8.

American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures. (2014). Erişim: 06.03.2015, <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042725.pdf>.

American Cancer Society. Breast Cancer. (Eylül, 2014). Erişim: 25.02.2015, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003090-pdf.pdf>

American Cancer Society. Genes and Cancer. (2014). Erişim: 13.03.2015, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002550-pdf.pdf>

Apostolou, P., Fostira, F. (2013). Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int*, 747318

Ashraf, M.Z. ve Gupta, N. (2011). Scavenger receptors: implications in atherothrombotic disorders. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 43: 697–700.

Auclair, S., Milenkovic, D., Besson, C., Chauvet, S., Gueux, E., Morand, C. (2009) Catechin reduces atherosclerotic lesion development in apo E-deficient mice: a transcriptomic study. *Atherosclerosis*, 204: e21–27.

Bachman, K.E., Argani, P., Samuels, Y., Silliman, N., Ptak J., Szabo, S. (2004). The PIK3CA gene is mutated with high frequency in human breast cancers. *Cancer Biol Ther*, 3: 772.

Barber, M.D., Thomas, J.S.J., Dixon, J.M. (2012). *Breast Cancer, Visual Guide for Clinicians*. Oxford, UK: Clinical Publishing.

Bell, D.W. (2010). Our changing view of the genomic landscape of cancer. *J Pathol*, 220: 231.

Beral, V., Reeves, G., Bull, D., Green, J. (2011). Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*, 103: 296-305.

Bernstein, L. (2002). Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland BiolNeoplasia*, 7: 3–15.

Blows, F.M., Driver, K.E., Schmidt, M.K., Broeks, A., van Leeuwen, F.E., Wesseling, J. ve ark. (2010). Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: a collaborative analysis of data for 10,159 cases from 12 studies. *PLoS Med*, 7: e1000279.

Boyd, N.F., Dite, G.S., Stone, J., Gunasekara, A., English, D.R., McCredie, M.R. ve ark. (2002). Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*, 347: 886-94.

Boyd, N.F., Guo, H., Martin, L.J., Sun, L., Stone, J., Fishell, E. ve ark. (2007). Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*, 356: 227-36.

Boyle, P. (2012). Triple-negative breast cancer: epidemiological considerations and recommendations. *Ann Oncol*, 6: vi7-12.

Braaten, T., Weiderpass, E., Kumle, M., Adami, H.O., Lund, E. (2004). Education and risk of breast cancer in the Norwegian-Swedish women's lifestyle and health cohort study. *Int J Cancer*, 110: 579-83.

Braaten, T., Weiderpass, E., Kumle, M., Lund, E. (2005). Explaining the socioeconomic variation in cancer risk in the Norwegian Women and Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2591-7.

Carey, L.A., Perou, C.M., Livasy, C.A., Dressler, L.G., Cowan, D., Conway, K. ve ark. (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295: 2492-502.

Cheang, M.C., Chia, S.K., Voduc, D., Gao, D., Leung, S., Snider, J., Watson, M. ve ark. (2009). Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 101: 736-50.

Chen, W.Y., Rosner, B., Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Willett, W.C. (2011). Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. *JAMA*, 306: 1884-90.

Chin, K., DeVries, S., Fridlyand, J., Spellman, P.T., Roydasgupta, R., Kuo, W.L. ve ark. (2006). Genomic and transcriptional aberrations linked to breast cancer pathophysiologies. *Cancer Cell*, 10: 529.

Chlebowski, R.T., Anderson, G.L., Gass, M., Lane, D.S., Aragaki, A.K., Kuller, L.H. ve ark. (2010). Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*, 304: 1684-92.

Cianfrocca, M., Goldstein, L.J. (2004). Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*, 9: 606-1

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2001). Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*, 358: 1389–1399.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*, 360: 187-95.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2012). Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant metaanalysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol*, 13: 1141-51.

Cooper, M.G., Hausman, E.R. (2006). *The cell a molecular approach*. (4th ed.). USA: Sinauer Associates.

DeVita, V.T., Lawrence, T.S., Rosenberg, S.A. (2011). *Cancer: Principles & Practice of Oncology: Primer of the Molecular Biology of Cancer*. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.



Doi, T., Higashino, K., Kurihara, Y., Wada, Y., Miyazaki, T., Nakamura, H. ve ark. (1993). Charged collagen structure mediates the recognition of negatively charged macromolecules by macrophage scavenger receptors. *J. Biol. Chem*, 2126–2133

Dworkin, A.M., Huang, T.H., Toland, A.E. (2009). Epigenetic alterations in the breast: Implications for breast cancer detection, prognosis and treatment. *Semin Cancer Biol*, 19(3):165-71.

Egger, G., Liang, G., Aparicio, A., Jones, A.P. (2004). Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature*, 429: 457-63

Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., Elston, C.W. (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20: 479-89.

Ellis, I.O., Galea, M., Broughton, N., Locker, A., Blamey, R.W., Elston, C.W. (1992). Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 20, pp. 479–489.

Elston, C.W., Ellis, I.O. (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 403–410.

Erişim: 17.04.2015, <http://refgene.com/gene/286133#toc-rna-plot>.

Erişim: 17.04.2015,  
[http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000168079;r=8:27869882-27992727](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000168079;r=8:27869882-27992727)

Erişim: 17.04.2015,  
<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCARA5&search=b6b065926cebb1045ff76aa845d3e7fc>

Ezzat, K., Helmfors, H., Tudoran, O., Juks, C., Lindberg, S., Padari, K. ve ark. (2012). Scavenger receptor-mediated uptake of cell-penetrating peptide nanocomplexes with oligonucleotides. *FASEB J*, 26: 1172-80.

Fan, C., Oh, D.S., Wessels, L., Weigelt, B., Nuyten, D.S., Nobel, A.B. ve ark. (2006). Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med*. 355: 560-9.

Faupel-Badger, J.M., Arcaro, K.F., Balkam, J.J., Eliassen, A.H., Hassiotou, F., Lebrilla, C.B. ve ark. (2013). Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop. *J Natl Cancer Inst*, 105: 166-74.

Forbes, S.A., Bhamra, G., Bamford, S., Dawson, E., Kok, C., Clements, J. ve ark. (2008). The catalogue of somatic mutations in cancer (COSMIC). *Curr Protoc Hum Genet*, chapter 10: unit 10.11.

Foulkes, W.D. (2008). Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med*, 359: 2143.

Friedenreich, C.M., Orenstein, M.R. (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*, 132: 3456S–3464S.

Fujino, Y., Mori, M., Tamakoshi, A., Sakauchi, F., Suzuki, S., Wakai, K. ve ark. (2008). A prospective study of educational background and breast cancer among Japanese women. *Cancer Causes Control*, 19: 931-7.

Gaudet, M.M., Gapstur, S.M., Sun, J., Diver, W.R., Hannan, L.M., Thun, M.J. (2013). Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*, 105(8):515-25.

GLOBOCAN. (2012). Cancer Fact Sheets: Breast cancer. Erişim: 25.02.2015, <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>

Goldstein, J.L., Ho, Y.K., Basu, S.K., Brown, M.S. (1979). Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 76, no. 1, pp. 333–337.

Grant, A.P. (2001). A tale of histone modifications. *Genome Biol*, 2:1-6.

Hamajima, N., Hirose, K., Tajima, K., Rohan, T., Calle, E.E., Heath, C.W. Jr. ve ark. (2002). Alcohol, tobacco and breastcancer–collaborative reanalysis of individual

data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer*, 87(11):1234-45.

Han, J., Seaman, W.E., Di, X., Wang, W., Willingham, M., Torti, F.M. ve ark. (2011). Iron uptake mediated by binding of H-ferritin to the TIM-2 receptor in mouse cells. *PLoS One*, 6(8):e23800.

Harris, H.R., Tamimi, R.M., Willett, W.C., Hankinson, S.E., Michels, K.B. (2011). Body size across the life course, mammographic density, and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*, 174(8):909-18.

Hartmann, L.C., Sellers, T.A., Frost, M.H., Lingle, W.L., Degnim, A.C., Ghosh, K. ve ark. (2005). Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*, 353(3):229-37.

Hirshfield, K.M., Rebbeck, T.R., Levine, A.J. (2010). Germline mutations and polymorphisms in the origins of cancers in women. *J Oncol*, 297671.

Holliday, R. (1987). The inheritance of epigenetic defects. *Science*, 238: 163–170.

Huang, J., Zheng, D.L., Qin, F.S., Cheng, N., Chen, H., Wan, B.B. ve ark. (2010). Genetic and epigenetic silencing of SCARA5 may contribute to human hepatocellular carcinoma by activating FAK signaling. *J Clin Invest*, 120(1):223-41.

IARC. (2007). Combined Estrogen-Progestogen Contraceptives and Combined Estrogen Progestogen Menopausal Therapy. Lyon, France: WHO/IARC.

Ivshina, A.V., George, J., Senko, O., Mow, B., Putti, T.C., Smeds, J. ve ark. (2006). Genetic reclassification of histologic grade delineates new clinical subtypes of breast cancer. *Cancer Res.*, 66 pp. 10292–10301.

Jia, Y., Lu, Y., Wu, K., Lin, Q., Shen, W., Zhu, M. ve ark. (2013). Does night work increase the risk of breast cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Epidemiol*, 37(3):197-206.

Jiang, Y., Oliver, P., Davies, K.E., Platt, N. (2006). Identification and characterization of murine SCARA5, a novel class A scavenger receptor that is expressed by populations of epithelial cells. *J Biol Chem*, 281(17):11834-45.

Jones, P.A., Baylin, S.B. (2007). The epigenomics of cancer. *Cell*, 128:683-692.

Jordan, V.C. (1998). Antiestrogenic action of raloxifene and tamoxifen: today and tomorrow. *J Natl Cancer Inst*, 90(13):967–971.

Kabat, G.C., Jones, J.G., Olson, N., Negassa, A., Duggan, C., Ginsberg, M. ve ark. (2010). A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes Control*, 21(6):821-8.

Kabat, G.C., Rohan, T.E. (2007). Does excess iron play a role in breast carcinogenesis? An unresolved hypothesis. *Cancer Causes Control*, 18(10):1047-53.

Kamdar, B.B., Tergas, A.I., Mateen, F.J., Bhayani, N.H., Oh, J. (2013). Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 138(1):291-301.

Kampen, K.R. (2011). Membrane proteins: the key players of a cancer cell. *J Membr Biol*, 242(2):69-74.

Kao, J., Pollack, J.R. (2006). RNA interference-based functional dissection of the 17q12 amplicon in breast cancer reveals contribution of coamplified genes. *Genes Chromosomes Cancer*, 45(8):761.

Karami, F., Mehdipour, P. (2013). A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *Biomed Res Int*, 928562.

Keegan, T.H., John, E.M., Fish, K.M., Alfaro-Velcamp, T., Clarke, C.A., Gomez, S.L. (2010). Breast cancer incidence patterns among California Hispanic women: differences by nativity and residence in an enclave. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(5):1208-18.

Kelsey, J.L., Gammon, M.D., John, E.M. (1993). Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15(1):36–47.

Khamas, A., Ishikawa, T., Shimokawa, K., Mogushi, K., Iida, S., Ishiguro, M. ve ark. (2012). Screening for epigenetically masked genes in colorectal cancer Using 5-Aza-2'-deoxycytidine, microarray and gene expression profile. *Cancer Genomics Proteomics*, 9(2):67-75.

Klung, S.W., Cummings, R.M. (2002). *Concepts Of Genetics*. (6th ed). USA: Prentice Hall.

Lakhani, S.R., Van De Vijver, M.J., Jacquemier, J., Anderson, T.J., Osin, P.P., McGuffog, L. ve ark. (2002). The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*, 20: 2310–2318.

Lambe, M., Hsieh, C., Trichopoulos, D., Ekbom, A., Pavia, M., Adami, H.O. (1994). Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*, 331(1):5-9.

Larsen, S.B., Olsen, A., Lynch, J., Christensen, J., Overvad, K., Tjønneland, A. ve ark. (2011). Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women: a prospective cohort study, Denmark, 1993-2006. *Cancer Epidemiol.* 35(5):438-41.

Leek, R.D., Harris, A.L. (2002). Tumor-associated macrophages in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 7(2):177-89.

Leek, R.D., Lewis, C.E., Whitehouse, R., Greenall, M., Clarke, J., Harris, A.L. (1996). Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res*, 56: 4625-4629.

Li, J.Y., Paragas, N., Ned, R.M., Qiu, A., Viltard, M., Leete, T. ve ark. (2009). Scara5 is a ferritin receptor mediating non-transferrin iron delivery. *Dev Cell*, 16(1):35-46.

Liu, J., Hu, G., Chen, D., Gong, A.Y., Soori, G.S., Dobleman, T.J. ve ark. (2013). Suppression of SCARA5 by Snail1 is essential for EMT-associated cell migration of A549 cells. *Oncogenesis*, 23;2:e73.

Luo, M., Fan, H., Nagy, T., Wei, H., Wang, C., Liu, S. ve ark. (2009). Mammary epithelial-specific ablation of the focal adhesion kinase suppresses mammary tumorigenesis by affecting mammary cancer stem/progenitor cells. *Cancer Res*, 15;69(2):466-74.

Ly, D., Forman, D., Ferlay, J., Brinton, L.A., Cook, M.B. (2013). An international comparison of male and female breast cancer incidence rates. *Int J Cancer*, 132(8):1918-26.

Mansouri-Attia, N., Aubert, J., Reinaud, P., Giraud-Delville, C., Taghouti, G., Galio, L. ve ark. (2009). Gene expression profiles of bovine caruncular and intercaruncular endometrium at implantation. *Physiol Genomics*, 39: 14–27.

Martínez, V.G., Moestrup, S.K., Holmskov, U., Mollenhauer, J., Lozano, F. (2011). The conserved scavenger receptor cysteine-rich superfamily in therapy and diagnosis. *Pharmacol Rev*, 63(4):967-1000.

McElroy, J.A., Egan, K.M., Titus-Ernstoff, L., Anderson, H.A., Trentham-Dietz, A., Hampton, J.M. ve ark. Occupational exposure to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med*, 49(3):266–274.

Mendes-Jorge, L., Ramos, D., Valença, A., López-Luppo, M., Pires, V.M., Catita, J. ve ark. L-ferritin binding to scara5: a new iron traffic pathway potentially implicated in retinopathy. *PLoS One*, 9(9):e106974.

Mitra, S.K., Schlaepfer, D.D. (2006). Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells. *Curr Opin Cell Biol*, 18(5):516–523.

Monninkhof, E.M., Elias, S.G., Vlems, F.A., van der Tweel, I., Schuit, A.J., Voskuil, D.W. ve ark. (2007). Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*, 18(1):137–157.

Moore, K.J., Freeman, M.W. (2006). Scavenger receptors in atherosclerosis: beyond lipid uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(8):1702-11.

Murphy, J.E., Tedbury, P.R., Homer-Vanniasinkam, S., Walker, J.H., Ponnambalam, S. (2005). Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors. *Atherosclerosis*, 182(1):1-15.

National Cancer Institute. Stage Information for Breast Cancer. (Ocak, 2015).

Erişim: 09.03.2015,

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page3>

Neilson, H.K., Friedenreich, C.M., Brockton, N.T., Millikan, R.C. (2009). Physical activity and postmenopausal breast cancer: proposed biologic mechanisms and areas for future research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(1):11-27.

Ojala, J.R., Pikkarainen, T., Elmberger, G., Tryggvason, K. (2013). Progressive reactive lymphoid connective tissue disease and development of autoantibodies in scavenger receptor A5-deficient mice. *Am J Pathol*, 182(5):1681-95.

Ojala, J.R., Pikkarainen, T., Tuuttila, A., Sandalova, T., Tryggvason, K. (2007). Crystal structure of the cysteine-rich domain of scavenger receptor MARCO reveals the presence of a basic and an acidic cluster that both contribute to ligand recognition. *J. Biol. Chem.*, 282, pp. 16654–16666.

Perou, C.M., Borresen-Dale, A.L. (2011). Systems biology and genomics of breast cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 3(2).

Perou, C.M., Sørlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A. ve ark. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406:747-52.

Phipps, A.I., Buist, D.S., Malone, K.E., Barlow, W.E., Porter, P.L., Kerlikowske, K. ve ark. (2011). Reproductive history and risk of three breast cancer subtypes defined by three biomarkers. *Cancer Causes Control. Mar*, 22(3):399-405.

Plüddemann, A., Mukhopadhyay, S., Gordon, S. (2006). The interaction of macrophage receptors with bacterial ligands. *Expert Rev Mol Med*, 8(28):1-25.

Plüddemann, A., Neyen, C., Gordon, S. (2007). Macrophage scavenger receptors and host-derived ligands. *Methods*, 43(3):207-17.

Ponka, P., Beaumont, C., Richardson, D.R. (1998). Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol*, 35(1):35-54.

Prentice, R.L., Chlebowski, R.T., Stefanick, M.L., Manson, J.E., Pettinger, M., Hendrix, S.L. ve ark. (2008). Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 167(10):1207-16.

PubMed Health. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Erişim: 25.02.2015,  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032825/figure/CDR0000062955\\_\\_281/?report=objectonly](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032825/figure/CDR0000062955__281/?report=objectonly)

Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Ellis, I.O. (2008). Basal-like breast cancer: a critical review. *J Clin Oncol*, 26: 2568–2581.

Reis-Filho, J.S., Pusztai, L. (2011). Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. *Lancet. Nov*, 378(9805):1812-23.

Rizzolo, P., Silvestri, V., Tommasi, S., Pinto, R., Danza, K., Falchetti, M. ve ark. (2013). Male breast cancer: genetics, epigenetics, and ethical aspects. *Ann Oncol*, 24 Suppl 8:viii75-viii82.

Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L., LaCroix, A.Z., Kooperberg, C., Stefanick, M.L. ve ark. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3):321-33.

Sauter, E., Daly, M.B. (2011). *Breast Cancer Risk Reduction and Early Detection*. New York, USA: Springer.

Schlaepfer, D.D., Mitra, S.K., Ilic, D. (2004). Control of motile and invasive cell phenotypes by focal adhesion kinase. *Biochim Biophys Acta*, 1692(2-3):77–102.

Schmittgen, T.D., Livak, K.J. (2008). Analyzing real-time PCR data by the comparative C(T) method. *Nat Protoc*, 3(6):1101-8.

Schwartz, G.F., Hughes, K.S., Lynch, H.T., Fabian, C.J., Fentiman, I.S., Robson, M.E. ve ark. (2008). Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007. *Cancer*, 113(10):2627-37.

Secretan, B., Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Bouvard, V. ve ark. (2009). A review of human carcinogens– Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*, 10(11):1033-4

Slamon, D.J., Clark, G.M., Wong, S.G., Levin, W.J., Ullrich, A., McGuire, W.L. (1987). Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER2/neu oncogene. *Science*, 235(4785):177.

Sotiriou, C., Wirapati, P., Loi, S., Harris, A., Fox, S., Smeds, J. ve ark. (2006). Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J. Natl. Cancer Inst.*, 98, pp. 262–272.

Sparano, J.A., Fazzari, M., Kenny, P.A. (2010). Clinical application of gene expression profiling in breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 19:581-606.



Stearns, V., Zhou, Q., Davidson, N.E. (2007). Epigenetic regulation as a new target for breast cancer therapy. *Cancer Invest*, 25:659-665.

Steelman, L.S., Chappell, W.H., Abrams, S.L., Kempf, R.C., Long, J., Laidler, P. ve ark. (2011). Roles of the Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR pathways in controlling growth and sensitivity to therapy-implications for cancer and aging. *Aging (Albany NY)*, 3(3):192-222.

Steenland, K., Whelan, E., Deddens, J., Stayner, L., Ward, E. (2003). Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer Causes Control*, 14(6):531-9.

Stickeler, E. (2011). Prognostic and Predictive Markers for Treatment Decisions in Early Breast Cancer. *Breast Care (Basel)*, 6:193-198.

Strahl, D.B., Allis, D. (2000). The language of covalent histone modifications. *Nature*, 403:41-5.

Straif, K., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Bouvard, V. ve ark. (2007). Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol*, 8(12):1065-6.

Stratton, M.R., Campbell, P.J., Futreal, P.A. (2009). The cancer genome. *Nature*, 458(7239):719.

Stratton, M.R., Rahman, N. (2008). The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet*, 40(1):17.

Tamimi, R.M., Byrne, C., Colditz, G.A., Hankinson, S.E. (2007). Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.*, 99(15):1178-87

Tavassoli, F.A., Devilee, P. (2003). *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, IARC Press.

Tilghman, R.W., Parsons, J.T. (2008). Focal adhesion kinase as a regulator of cell tension in the progression of cancer. *Semin Cancer Biol.*, 18(1):45-52.

Torti, S.V., Torti, F.M. (2013). Cellular iron metabolism in prognosis and therapy of breast cancer. *Crit Rev Oncog.*, 18(5):435-48.

Troadee, M.B., Ward, D.M., Kaplan, J. (2009). A Tf-independent iron transport system required for organogenesis. *Dev Cell.*, 16(1):3-4.

Turnbull, C., Rahman, N. (2008). Genetic predisposition to breastcancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics HumGenet.*, 9:321.

Ulbrich, E.J., Lebrecht, A., Schneider, I., Ludwig, E., Koelbl, H., Hefler, L.A. (2003). Serum parameters of iron metabolism in patients with breast cancer. *Anticancer Res.*, 23(6D):5107-9.

Ursin, G., Lillie, E.O., Lee, E., Cockburn, M., Schork, N.J., Cozen, W. ve ark. (2009). The relative importance of genetics and environment on mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 18(1):102-12.

Voduc, K.D., Cheang, M.C., Tyldesley, S., Gelmon, K., Nielsen, T.O., Kennecke, H. (2010). Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.*, 28(10):1684-9.

Weigelt, B., Baehner, F.L., Reis-Filho, J.S. (2010). The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J. Pathol.*, 220, pp. 263–280.

Wilkinson, K., El Khoury, J. (2012). Microglial scavenger receptors and their roles in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.*, 489456.

Wood, L.D., Parsons, D.W., Jones, S., Lin, J., Sjöblom, T., Leary, R.J. ve ark. (2007). The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*, 318(5853):1108.

Yan, N., Zhang, S., Yang, Y., Cheng, L., Li, C., Dai, L. ve ark. (2012). Therapeutic upregulation of Class A scavenger receptor member 5 inhibits tumor growth and metastasis. *Cancer Sci.*, 103(9):1631-9.

Yang, X.R., Chang-Claude, J., Goode, E.L., Couch, F.J., Nevanlinna, H., Milne, R.L. ve ark. (2011). Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst.*, 103(3):250-63.

Yost, K., Perkins, C., Cohen, R., Morris, C., Wright, W. (2001). Socioeconomic status and breast cancer incidence in California for different race/ethnic groups. *Cancer Causes Control.*, 12: 703-11.

Zhao, J., Guan, J.L. (2009). Signal transduction by focal adhesion kinase in cancer. *Cancer Metastasis Rev.*, 28(1-2):35–49.



## ETİK KURUL KARARI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/604/02-12470  
Konu:

İstanbul ...../...../.....


12 Mayıs 2014

Temel Tıp Bilimleri Bölümü  
Başkanlığına

İlgi: 15.04.2014 tarih, 76624604/302.14.06-574 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr. Ayşe Nur BUYRU** 'nun danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi **Biyolog Damla ÜLKER**'in yürütücülüğünde **Prof.Dr.Mahmut MÜSLÜMANOĞLU**, **Doç.Dr.Yeliz Emine ERSOY** ve **Doç.Dr.Zuhal GÜCİN**'in yardımcılıklarında "**Meme Kanseri SCARAS Geninin Araştırılması**" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **06 Mayıs 2014** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup;Bilimsel Araştırma Projeleri ( BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim

  
Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Klinik Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkanı

Eki:  
1 dosya

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Damla	<b>Soyadı</b>	Ülker
<b>Doğ.Yeri</b>	Bakırköy	<b>Doğ.Tar.</b>	13.01.1990
<b>Uyruğu</b>	T.C	<b>TC Kim No</b>	12137686408
<b>Email</b>	damlaulker90@gmail.com	<b>Tel</b>	05057098016

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi	
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi	2012
<b>Lise</b>	Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi	2008

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	İyi	Çok iyi		

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>LES Puanı</b>			
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	İyi

**Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri**

- N. Dalay, S. Ekizoğlu, S. Dogan, E. Karaman, D. Ulker, N. Buyru. LKB1 loss is associated with Akt1 phosphorylation in head and neck cancer. AACR (American Association for Cancer Research), 14-17 Eylül 2014. p.36
- Ekizoglu S, Dogan S, Ulker D, Seven D, Gozen ED, Karaman E, Buyru N. The Effect of LKB1 on the PI3K/Akt Pathway Activation in Association with PTEN and PIK3CA in HNC. Clin Otolaryngol. 2015 Apr 8. doi: 10.1111/coa.12427.
- P4 Sertifikası, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi (13 – 16 Eylül 2012)
- 12. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Bahçeşehir Üniversitesi (28-31 Mayıs 2014)
- Uluslararası Moleküler Biyoloji ve Genetik Kongresi, Arel Üniversitesi (11-12 Mayıs 2013)
- Evrim Bilim ve Eğitim Sempozyumu, Boğaziçi Üniversitesi (21-22 Aralık 2013)
- Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı yaz stajı (İstanbul Üniversitesi, 01.08.2012 – 15.09.2012)

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Piyano ve gitar çalmak, fotoğrafçılık, yamaç paraşütü, snowboard, kitap okumak, mesleki araştırma yapmak, sinema, tiyatro, konser.