

**PELİN BUĞUT**

**AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA  
TCEAL7 GENİNİN ARAŞTIRILMASI**

**İSTANBUL, 2019**



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



YÜKSEK LİSANS

AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TCEAL7 GENİNİN ARAŞTIRILMASI

PELİN BULUT

DANIŞMAN  
PROF. DR. AYŞE NUR BUYRU

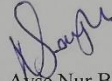
II. DANIŞMAN  
DOÇ. DR. ONUR BAYKARA

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ BİYOLOJİ TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

İSTANBUL-2019

**TEZ ONAYI**

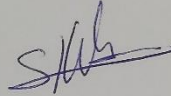
Bu çalışma 30.09.2019 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Biyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans  
Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ

Prof. Dr. Ayşe Nur BUYRU  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakülte



Prof. Dr. Turgut ULUTİN  
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi




Dr. Öğr. Üyesi Süreyya BOZKURT  
İstinye Üniversitesi – Tıp  
Fakültesi

**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.

Ad Soyadı(İmza)

Rein Bulut  


## İTHAF

Hayatımın her anında yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme;

Annem Hatice BULUT'a

Babam Turan BULUT'a

Kardeşlerim Emre BULUT ve Emir BULUT'a ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca emeğini ve desteğini eksik etmeyen tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Nur Buyru' ya

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Onur Baykara' ya

Yüksek lisansa başladığım ilk günden itibaren büyük bir sabırla beni dinleyen, sorularımı yanıtlayan, tecrübelerini benimle paylaşan Arő. Gör Seda Ekizođlu Eratak ve Filiz Özdemir'e

Tezimin istatistiksel analizi kısmında yardımını esirgemeyen Dr. Hikmet Köseođlu'na

Vaktimizin çoğunu birlikte geçirdiğimiz, birlikte gülüp birlikte ağladığımız laboratuvar arkadaşlarım; MSc. Asuman Çelebi'ye, MSc. İdil Turgut'a, MSc. Damla Ülker'e, MSc. Elif Darbuka'ya, MSc. Aslı Karacan'a, MSc. Betül Seyhan'a, BSc. Ceren Orhan'a

Sonsuz teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:21387

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	İİ
İTHAF .....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VI
TABLolar LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	X
ÖZET .....	XI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kanserin Tanımı.....	2
2.2. Akciğer Kanseri .....	2
2.2.1. Giriş.....	2
2.2.2. Etiyoloji.....	2
2.2.2.1. Tütün kullanımı:.....	2
2.2.2.2. Hava kirliliği: .....	3
2.2.2.3. Mesleki faktörler: .....	4
2.2.2.4. Diyet ve Obezite:.....	4
2.2.2.5. Enfeksiyonlar: .....	4
2.2.3. Akciğer Kanserinin Yerleşim Yerleri: .....	5
2.2.4. Akciğer Kanserinin Histopatolojisi:.....	6
2.2.5. Akciğer Kanserinde Evreleme: .....	8
2.3. Kanser ve Epigenetik .....	11
2.4. Akciğer Kanseri Genetiği: .....	12
2.4.1. Akciğer Kanseri ile İlişkili Genler: .....	14
2.4.2. Büyüme Etmenleri ve D-Tipi Siklinler .....	18
2.4.3. Yazılım Etmenleri .....	20
2.4.4. TCEAL7 Geni .....	22
2.4.5. TCEAL7 Proteini .....	22

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. GEREÇ .....	26
3.1.1. Materyal .....	26
3.1.2. Kullanılan Cihazlar: .....	26
3.1.3. Kullanılan Malzemeler ve Kimyasal Maddeler: .....	27
3.1.3.1. RNA Eldesi .....	27
3.1.3.2. cDNA Sentezi.....	27
3.1.3.3. Gerçek Zamanlı PZR.....	28
3.1.3.4. Gerçek Zamanlı PZR’de Kullanılan Primer Dizisi: .....	28
3.2. YÖNTEM .....	28
3.2.1. Dokudan RNA Eldesi: .....	28
3.2.2. Spektrofotometrik Analiz:.....	30
3.2.3. cDNA Sentezi .....	30
3.2.4. TCEAL7 Geninin İfade Analizi.....	31
3.2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi .....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. TCEAL7 Geni İfade Değerleri.....	34
4.2. TCEAL7 Geninin Klinik Parametrelerle İlişkisi .....	38
4.2.1. Cinsiyet ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki .....	39
4.2.2. Sigara ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki.....	40
4.2.3. Yaş ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki.....	41
4.2.4. TNM Evresi ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki.....	42
4.2.5. Histolojik Sınıflandırma ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki.....	43
5. TARTIŞMA .....	45
KAYNAKLAR .....	48
ETİK KURUL KARARI .....	53
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	54
ÖZGEÇMİŞ .....	55



## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Anatomik Evreleme/ Prognostik Gruplar (National Cancer Institute).....	9
Tablo 2-2: Primer Tümör (T) (National Cancer Institute).....	10
Tablo 2-3: Bölgesel Lenf Nodu (N) (National Cancer Institute).....	11
Tablo 2-4: Uzak Metastaz (M) (National Cancer Institute).....	11
Tablo 3-1: cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon Çözeltiler.....	28
Tablo 3-2: TCEAL7 Geninin Gerçek Zamanlı PZR Primerleri .....	28
Tablo 3-3: cDNA Tepkime Karışımı ve Koşulları .....	30
Tablo 3-4: TCEAL7 ve B2M (Beta-2-Mikroglobulin) gen ifade analiz karışımı .....	32
Tablo 3-5: Gerçek Zamanlı PZR İçin Tepkime Koşulları .....	33
Tablo 4-1: Tümör ve Normal Örneklerin Hedef ve Referans Gen Ct Değerleri .....	35
Tablo 4-2: TCEAL7 Geninin Tümör ve Normal Örneklerde Ortalama İfade Değerleri	37
Tablo 4-3: Hastalara Ait Klinik Parametreler .....	38
Tablo 4-4: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Cinsiyet ile İlişkisi.....	40
Tablo 4-5: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Sigara Kullanımı ile İlişkisi .....	41
Tablo 4-6: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Yaş Olgusu ile İlişkisi .....	42
Tablo 4-7: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin TNM Evresi ile İlişkisi.....	43
Tablo 4-8: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Histolojik Sınıf ile İlişkisi .....	44

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Türleri .....	8
Şekil 2-2: EGF etmeni ailesi ve ligandları (50) .....	15
Şekil 2-3: TCEAL7 Geninin Kromozomdaki Yerleşimi (Genecards).....	22
Şekil 2-4: TCEAL7 proteininin yapısı üç boyutlu görünüşü .....	23
Şekil 2-5: TCEAL7 proteininin diğer proteinlerle etkileşimi .....	24
Şekil 2-6: TCEAL7 Proteininin Homolog proteinlerle dizi uyumluluğu (79).....	25
Şekil 4-1: Tümör ve Normal Dokuda TCEAL7 Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü X Düzleminde Işımanın Okunmaya Başlandığı Döngü Sayısı Görülmektedir .....	34
Şekil 4-2: Tümör ve Normal Dokuda B2M (Beta-2-Mikroglobulin) Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü.....	35
Şekil 4-3: Çalışılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	39
Şekil 4-4: Çalışılan Hastaların Sigara Kullanım Dağılımı.....	40
Şekil 4-5: Çalışılan Hastaların Yaş Dağılımı.....	41
Şekil 4-6: Çalışılan Hastaların TNM Evre Dağılımı .....	42
Şekil 4-7: Çalışılan hastaların Histolojik sınıf dağılımı.....	43

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ**

- PTEN: Fosfataz ve tensin
- TP53: Tümör protein 53
- LKB1: Karaciğer kinaz B1
- EGFR: Epidermal büyüme etmeni alması
- ALK: Anaplastik lenfoma kinazı
- NO: Nitrik oksit
- NO2: Nitrojen dioksit
- KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
- EBV: Epstein-Barr virüsü
- HPV: Human papillomavirüs
- HBV: Hepatit B virüsü
- HCV: Hepatit C virüsü
- KHDAK: Küçük hücre dışı akciğer kanseri
- KHAK: Küçük hücreli akciğer kanseri
- TNM: Tümör, lenf nodu ve metastaz
- FGF: Fibroblast büyüme etmeni
- TGFB: Dönüştürücü büyüme etmeni beta
- PDGF: Trombosit türevli büyüme etmeni
- PI3K/AKT: fosfatidil inositol 3-kinase/protein kinase B
- TNF: Tümör nekroz etmeni
- DHFR: Dihidrofolat redüktaz
- GDNF: Glial hücreden türemiş nörotrofik etmen
- VEGF: Vasküler endotelyal büyüme etmeni

## ÖZET

BULUT P. (2019). Akciğer Kanserli Hastalarda *TCEAL7* Geninin Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

**Amaç:** Akciğer kanseri ölüme neden olan kanserler arasında birinci sırada yer almaktadır. Xq22.2 bölgesinde yerleşik olan *TCEAL7* geni yazılım uzama etmeni olarak iş görmektedir. Bu çalışma, akciğer kanserinde *TCEAL7* geninin rolünü araştırmak amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi tarafından akciğer kanseri tanısı konulmuş 50 hastadan alınan tümör ve normal doku örneklerinde *TCEAL7* geninin ifade düzeyleri Gerçek Zamanlı PZR yöntemiyle araştırıldı ve *B2M (Beta-2-Mikroglobulin)* geni, internal kontrol olarak kullanıldı.

**Bulgular:** 50 hastanın tümör dokusundaki *TCEAL7* geninin ifadesi normal doku örnekleri ile karşılaştırıldığında, tümörlü dokuların 34(%68) tanesinde *TCEAL7* geninin ifadesi azalmış, 13(%26) tanesinde ise *TCEAL7* geninin ifadesi artmış olarak saptanmıştır. Bu değişimler klinik parametrelerle karşılaştırıldığında *TCEAL7*'nin hiçbir klinik bulgu ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** *TCEAL7* geninde gözlenen bu azalma diğer kanser türlerine ilave olarak akciğer kanserinde de tümör baskılayıcı bir gen olma potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler :** *TCEAL7*, akciğer, kanser, ifade, gen

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 21387

## ABSTRACT

Bulut P. (2019). Investigation of *TCEAL7* gene in patients with lung cancer. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Medical Biology. İstanbul. 2019.

**Objective:** Lung cancer is the leading cause of death. The “*TCEAL7*” gene, located in the Xq22.2 region, functions as a transcription elongation factor. This study was planned to investigate the role of “*TCEAL7*” gene in lung cancer.

**Material and Method:** The expression levels of “*TCEAL7*” gene were investigated by real-time PCR method and “*B2M (Beta-2-Mikroglobulin)*” gene was used as internal control in the tumor and normal tissue samples taken from 50 patients diagnosed with lung cancer by “İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Thoracic Surgery”.

**Results:** The expression of the “*TCEAL7*” gene in the tumor tissue of 50 patients compared with normal tissue samples decreased the expression of “*TCEAL7*” gene in 34 (68%) of the tumor tissues and the expression of the “*TCEAL7*” gene was increased in 13 (26%). When these changes were compared with clinical parameters, no association was found between “*TCEAL7*” and any clinical parameters.

**Conclusion:** This decrease in the “*TCEAL7*” gene indicates that in addition to other types of cancer, it also has the potential to be a tumor suppressor gene in lung cancer.

**Key Words:** *TCEAL7*, lung, cancer, expression, gene

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No: 21387

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

20. yy'ın başından itibaren görülme sıklığında artış meydana gelen akciğer kanseri, dünya çapında kansere bağlı ölümlerin başlıca nedenidir (1).

Akciğer kanseri hem çevresel hem de genetik etmenlerin etkileşimi sonucu meydana gelen heterojen bir hastalıktır. Akciğer kanserine neden olan çevresel etmenler arasında; sigara, hava kirliliği, mesleki etmenler, enfeksiyonlar, diyet ve obezite yer almaktadır.

Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler akciğer kanserlerinin oluşumunda etkili olan 2 gen grubudur. Hücre çoğalmasının kontrolünde onkogenlerin işleyişinin tam tersi bir yol izleyen tümör baskılayıcı genler, hücre çoğalmasını ve tümör gelişimini baskılar. Akciğer kanserinde etkili olduğu bilinen onkogenler; *EGFR*, *RAS*, *ROS1*, *MYC*, bazı tümör baskılayıcı genler ise; *PTEN*, *TP53*, *LKB1* 'dir.

Xq22.2 bölgesinde yerleşik olan TCEAL7 geni, Chien ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan çalışma sonucu yazılım uzama etmeni olarak tanımlanmış ve bir tümör baskılayıcı gen olduğu öne sürülmüştür (2). 3 eksondan oluşan ve 2 farklı yazılım ürünü kodlayan TCEAL7 geni 100 aminoasitten oluşan 12,34 kDa'luk bir çekirdek proteini kodlar (3)

TCEAL7 geni ilk olarak over kanserinde çalışılmış ve ifadesinin 1. Ekson ile 1.Intron arasında yer alan CpG adacıklarının metillenmesi ve heterozigotluk kaybı sonucu azaldığı gösterilmiştir (2).

TCEAL7 geninin akciğer kanserindeki yerini belirleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı, akciğer kanserinde TCEAL7 ifadesini göstermek, normal ve tümörlü dokulardaki TCEAL7 ifade düzeylerini karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanserin Tanımı

Kanser makro ve mikro çevredeki çeşitli etmenlerin genetik materyal üzerinde yaptığı değişiklikler sonucu hücrenin farklılaşma ve çoğalma kontrolünün kaybolduğu klonal bir hastalık olup çok basamaklı bir süreç sonucunda gelişir. Karsinogenez olarak adlandırılan bu süreçte hücrenin çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar önemli rol oynamaktadır (4).

### 2.2. Akciğer Kanseri

#### 2.2.1. Giriş

Akciğer kanseri dünya genelinde en yaygın kötü huylu tümördür ve küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserinin % 80-85'ini oluşturan en yaygın akciğer kanseri türüdür (5). 2016 yılında görülme sıklığı açısından hem erkeklerde hem kadınlarda ikinci sırada yer alan akciğer kanseri, ölüme neden olma açısından her iki cinsten de birinci sırada yer almaktadır (6).

#### 2.2.2. Etiyoloji

Akciğer kanseri oluşumuna neden olan bazı çevresel etmenler; aşırı tütün ve tütün ürünleri kullanımı, insan faaliyetleri sonucu veya doğal kaynaklı kirleticilerin neden olduğu hava kirliliği, madencilik, baca süpürme gibi bazı kimyasallara ve radyoaktif gazlara maruz kalınan meslek grupları, doğal olmayan vitamin takviyeleri ve enfeksiyonlardır (7).

##### 2.2.2.1. Tütün kullanımı:

Akciğer kanseri oluşumuna neden olan en önemli risk faktörü olarak tütün kullanımı gösterilmektedir. Akciğer kanserine bağlı ölümlerin erkeklerde %83'ünün, kadınlarda ise %76'sının tütün ve tütün ürünleri kullanımına bağlı olduğu öne sürülmektedir (8). Amerika'nın 1492 yılında Christoph Columbus tarafından keşfedilmesiyle tütün kullanımı kıta geneline, daha sonra ise Avrupa'ya yayılmıştır. Tütün kullanımı özellikle iki önemli dönemde yaygınlaşmıştır. İlk dalga I. Dünya Savaşı sırasında Batı ülkelerinde, ikinci dalga ise; 1940'lı yılların başında Asya ülkelerinde gerçekleşmiştir. Günümüzde Amerika'da 40 milyon, dünyada ise 1 milyar

yetişkin sigara içicisi bulunduğu tahmin edilmektedir. 2012 yılında dünya çapında akciğer kanserine bağlı olarak 1.6 milyon kişinin öldüğü düşünülmektedir. Puro ve pipo gibi tütün kullanımlarının farklı şekillerinin de akciğer kanseriyle ilişkili olduğu gösterilmiş, fakat riskin sigara kullanımından daha düşük olduğu bildirilmiştir. Sigarayı bırakmış olan insanlardaki akciğer kanserine yakalanma riski, sigara içen insanların akciğer kanserine yakalanma riskine kıyasla %30 ila %50 arasında azalmaktadır. Herhangi bir yaşta sigara kullanımını bırakmak akciğer kanserine yakalanma riskini azaltmaktadır. Akciğer kanserine yakalanma riski, günde içilen sigara miktarı, sigaraya başlama yaşı, sigara içilen yılların süresine bağlı olarak değişmektedir. İkinci el duman olarak adlandırılan, başkalarının sigara veya puro dumanlarını solumak da akciğer kanserine neden olmaktadır (9). Her yıl yaklaşık 7300 kişi ikinci el dumana maruz kalmasından dolayı akciğer kanserinden ölmektedir.

Sigara dumanı 7.000'den fazla kimyasaldan oluşan bir karışımdır. Bunlardan en az 70 tanesinin insanlarda ve hayvanlarda kansere neden olduğu bilinmektedir (10). Sigara dumanı parçacık içeren faz ve gaz faz olmak üzere ikiye ayrılır. Sigara dumanında bulunan başlıca kanserojen maddeler polisiklik aromatik hidrokarbonlar, karboksil bileşikler, birincil aromatik aminler ve tütüne özgü nitrozaminlerdir. Gaz fazındaki organik radikaller, nitrik oksidin (NO) yavaş oksitlenmesiyle organik bileşenlere karşı daha tepkin olan nitrojen dioksit (NO<sub>2</sub>) dönüşür. Gaz fazındaki radikaller kısa ömürlüken katran fazda bulunanlar oldukça kararludur ve yüksek derişimlerde bulunur. Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılan deneylerde sigara dumanındaki tütüne bağlı nitrozaminlerden 4-(metilnitrozamin)-1-(3- piridil)-1-bütanonun (NNK) pulmoner karsinojen madde olduğu kanıtlanmıştır. NNK, nitrozaminlere komşu karbon atomlarının sitokrom P450 ile katalizlenen hidroksillenme sonucu etkinleşir. Bu da DNA üzerinde hasarlara yol açarak, mutasyonlara ve kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olur (11).

#### **2.2.2.2. Hava kirliliği:**

Hava kirliliği astım, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra akciğer kanserinin görülme sıklığını da arttırmaktadır. Hava kirliliğine; evsel ısınma için kullanılan katı yakıtlar, trafik, kömürlü termik santraller, endüstri kaynaklı kirlilik gibi insan faaliyetleri sonucu oluşan kirleticiler ile orman yangını, yanardağ patlaması, çöl kumları gibi doğal kaynaklı



kirleticiler neden olmaktadır. Karbon monoksit, sülfürdioksit, dizel yakıtlar, nitrojen dioksit gibi parçacıkların yüksek yoğunluklarda bulunması hava kirliliğinin oluşmasında ve akciğer kanserinde artışa neden olmaktadır (12).

#### **2.2.2.3. Mesleki faktörler:**

Bazı meslek grupları akciğer kanseri için risk oluşturmaktadır. Brezilya'da yapılan akciğer kanseri incelemesinde yüksek oranda karsinojenlerin bulunduğu madencilik, metal işleme, kimya sanayi, asfaltlama, baca süpürme gibi meslek gruplarında çalışan işçilerde akciğer kanserine yakalanma riskinin arttığı gösterilmiştir (13). Radon, asbest, arsenik, silika akciğer kanserine neden olan diğer etmenler arasındadır. Radon, toprakta ve kayalardaki uranyumun parçalanmasından kaynaklanan, doğal olarak bulunan kokusuz, renksiz radyoaktif bir gazdır. Dış mekanlarda tehlikeli olma ihtimali az olan radon gazı, iç mekanlarda yoğunlaşır birikme özelliğine sahiptir. Biriken radon gazını solunması ise akciğerlerin az da olsa radyasyona maruz kalmasına neden olmakla birlikte akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. ABD Çevre Ajansı'na göre her yıl radona bağlı olarak yaklaşık 20.000 akciğer kanseri vakası görülmektedir (14).

#### **2.2.2.4. Diyet ve Obezite:**

Günlük E vitamini alımı ve beta karoten takviyelerinin akciğer kanseri üzerine etkisini araştırmak üzere yapılan bir çalışmada, karotenoidli meyve ve sebze tüketiminin akciğer kanseri oranını azalttığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada sentetik olarak beta-karoten takviyesi kullanımında akciğer kanseri oranının arttığı, bu artışın sigara içenlerde ölüm oranını arttırdığı gösterilmiştir (15).

#### **2.2.2.5. Enfeksiyonlar:**

Kanserlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olan Epstein-Barr (EBV), Human Papillomavirüs (HPV), Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) gibi onkogenik virüslerin, akciğer kanserine de neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda Asyalılarda daha yüksek olmakla birlikte akciğer kanserli dokuların yaklaşık %20'sinde Human Papillomavirüs (HPV) DNA'sı tespit edilmiştir. Özellikle HPV-16 ve HPV-18'in Asya'da sigara içmeyenlerde görülen akciğer kanserinde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir. Artan kanıtlar, HPV onkoproteinlerinin akciğer tümörü oluşumuna ve hücre dönüşümüne katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır. HPV 16/18 E6 ve E7 onkoproteinlerinin, p53 / pRb, VEGF, HIF-1 $\alpha$ , cIAP-2 ve hTERT gibi

birçok hedef gen ve proteinlerin ifadesini etkileyerek hücre büyümesine, anjiyogenez ve hücre ölümsüzleşmesine katkıda bulunur (16).

Yapılan çalışmalar akut solunum enfeksiyonuna neden olan *Chlamydia pneumoniae*'nin, skuamöz veya küçük hücreli akciğer kanseri için yüksek risk oluşturduğunu göstermiştir (17).

HIV enfeksiyonu olan kanser hastalarında prognozun, aynı evredeki HIV enfeksiyonu olmayan hastalardan daha kötü olduğu bildirilmiştir (18).

### 2.2.3. Akciğer Kanserinin Yerleşim Yerleri:

Akciğer kanserleri, tümörün yerleşim yerine göre yüzeysel ve merkezi olmak üzere iki gruba ayrılır.

#### ***Yüzeysel yerleşimli akciğer tümörleri:***

Yüzeysel akciğer tümörleri tüm akciğer kanserlerinin %42'sini oluşturur. Bronşiyal karsinomların %40'ı büyük segmenter bronşlardan köken alır (19). Her boyutta olabilen kitle ancak 1 cm'nin üzerine çıktığı zaman göğüs grafilerinde görülebilir. Nodül şeklinde ortaya çıkan, çapı 1-3 cm arasında değişen yüzeysel akciğer tümörü, genellikle düzgün sınırlı, oval şekilli ya da yuvarlak lezyonlardır. Nodülün farklı yerlerinin farklı büyümesi nedeniyle kenarlarında lobülleme görülebilir. Bu özellik kimi zaman nodülün bir yerinde daha belirgin olup umblikasyon denilen çentiklenme oluşması sonucunda halter şeklinde iki parça haline dönüşür. Nodülün kenarlarında kimi zaman "korona radiata" denen, çevre dokuya uzanan ışınal çıkıntılar görülebilir. Bu çıkıntılar tümörün akciğer dokusuna yayılımını gösterebileceği gibi, parankimin fibröz doku yanıtını da temsil edebilir. Bazen bu ışınal uzanımlar plevral kuyruk olarak anılan plevral çekintiler oluşturabilir (19-21).

Segmenter ve subsegmenter bronşlardan köken alan tümörler, bronşda tıkanmaya ve mukus birikimine yol açarak mukozal veya bronkosel olarak da anılan, V veya Y şeklinde dallanan kalın tubüler yapılar oluşturabilir (19-21). Bu tıkaçlar katılaşmış bronşiyal sekresyona veya tümörün kendisine bağlı olabilir. Özellikle küçük adenokarsinomlarda, invaziv müsinöz adenokanserin %25'inde bu durum görülür (22).

### ***Merkezi yerleşimli akciğer tümörleri:***

Merkezi yerleşimli akciğer tümörleri bronş içi veya perihiler kitle olarak kendini gösterir. Bronş içi tümörü, polipoid lezyon, bronş duvar kalınlaşması, lümeninde daralma ve mukus tıkaçı şeklinde bulgu oluşturabilir. Perihiler kitlenin ana bulgusu ise sıklıkla hilusun genişleme ve tümörün periferinde bronş tıkanmasına bağlı çöküntü ve sertleşmedir. Lipid içeren alveoler makrofajlar hava boşluklarında birikerek endojen lipoid pnömoni görünümü oluşturabilir (23). Yapılan çalışmalar merkezi tümörlerin sıklıkla skuamöz hücreli kanserler olduğunu göstermektedir. Diğer türlerde %15-37 oranında tıkanma bulguları izlenirken, skuamöz hücreli tümörlerde bu oranın %50'yi aştığı belirtilmektedir (20,23). Merkezi kitlenin en önemli bulgularından biri, akciğerde solunum yollarının girişinin tıkanmasıdır (24).

### **2.2.4. Akciğer Kanserinin Histopatolojisi:**

Akciğer kanseri patolojisine göre tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %80-85'lik kısmını oluşturan küçük hücre dışı akciğer kanseri (KHDAK) ve geri kalan %15-20'lik kısmı oluşturan küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) olmak üzere 2'ye ayrılır. Akciğer sıklıkla göğüs dışı organ kanserlerinin metastaz yeri olmasına rağmen primer akciğer kanserleri de oldukça sık görülür. Primer akciğer tümörlerinin %95'i bronşiyal epitelden kaynaklanır (bronkojenik karsinomlar). Kalan %5'i içinde bronşiyal karsinoidler, mezoteliomalar, bronşial gland neoplazmları, mezenkimal habis oluşumlar (fibrosarkomlar, leiomyomalar), lenfomalar ve selim lezyonlar bulunur.

Bronkojenik karsinomun; skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, büyük hücreli karsinom ve küçük hücreli karsinom olmak üzere dört histolojik alt tipi vardır. Günümüzde tedavi açısından değerlendirme yapılırken ilk 3 tip tek başlık altında Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) olarak adlandırılır.

#### **1. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK):**

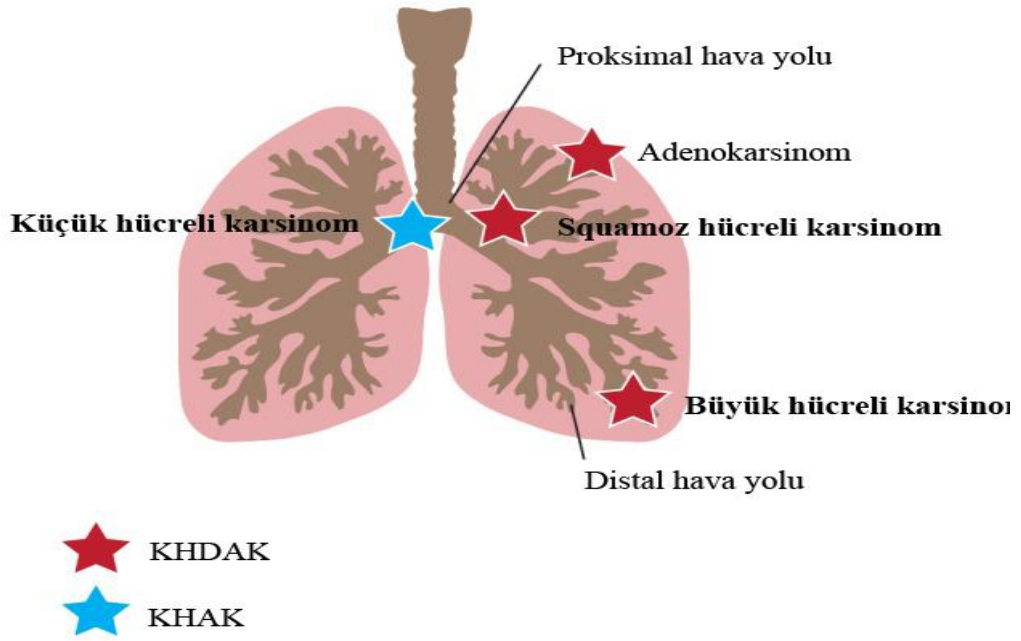
- a) **Skuamöz hücreli karsinom:** Özellikle yoğun sigara kullanımı olan bireylerde gözlenen skuamöz hücreli karsinom, akciğer kanserleri arasında %25-40 oranında görülür (18). Büyük bronşların merkezine yerleşik olmakla birlikte, lokal hiler lenf nodlarına kolay yayılmasına rağmen toraks dışına diğer akciğer tümörlerinde olduğundan daha geç yayılır. Skuamöz hücreli karsinomlar, metastaz yapmadan önce

büyük ve bronşları tıkayan semptomatik kitle yaptıklarından diğer tiplere göre daha iyi bir prognoza sahiptir (25).

- b) Adenokarsinom:** Tüm KHDAK türleri arasında %30-35 oranında görülür. Erkek ve kadında görülme sıklığı hemen hemen aynı olup genellikle akciğerin dış kısmında yer alır. Akciğer kanserinin diğer türlerinden daha yavaş büyüme eğilimi gösterir ve akciğer dışına yayılmadan önce teşhis edilebilme ihtimali daha yüksektir. Özel bir adenokarsinom tipi olan bronkoalveolar (BAC) karsinomun da iki alt tipi bulunur. Birinci tipi çok odaklı müsinöz tümörler olup bazen tek başlarına kitle oluştururken, bazen de birbirleri ile birleşen kitleler oluşturur. Histolojik görünüm yanıtıcı olarak selim olup mitoz görülmez. İkinci tip ise 10 cm çapa kadar ulaşabilen, gri-beyaz tek bir nodül şeklinde olur. Üst lob içinde ve yüzeye yakın yerleşimlidir. BAC'ın prognozu diğer bronkojenik karsinomlara göre daha iyidir.
- c) Büyük hücreli karsinom:** Görülme sıklığı %10-20 arasında değişmektedir. Genellikle yüzeye yerleşik olmakla birlikte merkez yerleşimli de olabilir ve nekroz içerebilir. Erken evrede uzak yerlere yayılma eğiliminden dolayı kötü prognozludur (26).

## 2. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK):

Akciğer kanserlerinin yaklaşık %15-20'si hızlı büyüme ve erken metastaz özelliğine sahip olan küçük hücreli akciğer kanseridir (27). Sitoplazmada nöroendokrin salgı özelliği bulunan yoğun granüller görülür. Kemoterapi ve radyoterapiye duyarlıdır.



**Şekil 2-1: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Türleri**

### 2.2.5. Akciğer Kanseri Evreleme:

Akciğer kanseri ölüm oranı yüksek olup habis oluşumlar arasında en yaygın görülen hastalıktır. Akciğer kanserinin tedavisinde hastalığın evrelemesinin doğru yapılması birincil adımdır. Tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sistemi küçük hücre dışı akciğer kanserinde, hastalığın evresini belirlemek için kullanılan uluslararası kabul görmüş bir sistemdir. Hastalığın evrelendirilmesi tedavi biçimini ve sağkalımı belirlemek için önemli ve gereklidir. TNM evreleme sisteminde T tümörün boyutunu ve yerleşimini, N bölgesel olan ve olmayan lenf nodu tutulumunu ve M ise metastazı varlığını belirtmek için kullanılır (28,29).

Uluslararası Akciğer Kanseri Çalışma (IASCL) grubu, 1997 yılında tanımladığı kılavuzun, yeni kanıtlar doğrultusunda eksikliklerini ve yetersizliklerini gidermek amacıyla 2002 yılında güncellemiştir. 1990-2000 tarihleri arasında akciğer kanseri tanısı konularak takip ve tedavisi yapılan 20 ülkeden 100.869 hasta verisi incelenerek oluşturulan 7. TNM evreleme sistemi 2009 yılında yeniden güncellenmiştir. TNM evrelemesinde kullanılan bir diğer sistem olan American Joint Committee on Cancer (AJCC) evreleme sisteminde ise halen 7. sürüm kullanılmakta olup, 1 Ocak 2018 tarihinden itibaren 8. sürüme geçilmiştir (30).

**Tablo 2-1: Anatomik Evreleme/ Prognostik Gruplar (National Cancer Institute)**

<b>Evre</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	N0	M0
1A	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
II	T2b	N0	M0
	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N3	M0
	T4	N2	M0
IV	Herhangi T	Herhangi N	M1a
	Herhangi T	Herhangi N	M1b

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

Tx	Değerlendirilmeyen primer tümör
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ
T1	Çapı en fazla 3 cm veya daha küçük, akciğer veya viseral plevra ile çevrili, lobar bronş proksimaline invazyonun bronkoskopik bulusu olmayan tümör
T1a	Çapı en fazla 2 cm veya daha küçük tümör
T1b	Çapı en fazla 2 cm'den büyük ancak 3 cm veya daha küçük tümör
T2	Çapı en fazla 3 cm'den büyük ancak 7 cm veya daha küçük, veya şu özelliklerden birini içeren tümör (bu özelliklerden birine sahip bir T2 tümör eğer 5 cm veya daha küçük ise T2a olarak sınıflandırılır); Ana bronşu tutan, distal karınaya 2 cm'den fazla uzaklıkta, viseral plevraya invaze (PL1 veya PL2), hiler bölgeye uzanan ancak tüm akciğeri içermeyen atelektazi veya obstrüktif pnömoni.
T2a	Çapı en fazla 3 cm'den büyük ancak 5 cm veya daha küçük tümör
T2b	Çapı en fazla 5 cm'den büyük ancak 7 cm veya daha küçük tümör
T3	Çapı en fazla 7cm'den büyük ve pariyetal plevra (PL3), göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafram, frenik sinir, mediastinal plevra ve pariyetal perikarddan herhangi birine invaze veya ana bronş tümörü (distal karınaya 2 cm'den daha yakın ancak invaze olmayan) veya tüm akciğeri etkileyen atelektazi ya da obstrüktif pnömoni veya aynı lobta nodül(ler)
T4	Herhangi bir büyüklükteki ve mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren laringeal sinir, özefagus, vertebra korpusu, karından herhangi birine invaze tümör veya ipsilateral farklı lobta tümör nodülü

**Tablo 2-3: Bölgesel Lenf Nodu (N) (National Cancer Institute)**

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral peribronşial ve/veya subkarinal lenf nodlarına metastaz veya intrapulmoner nodlar, direkt uzanım ile tutulumlar dahil
N2	İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodu metastazı
N3	Kontralateral mediastinal, hiler, ipsilateral veya kontralateral skalen veya supraklavikular lenf nodu metastazı

**Tablo 2-4: Uzak Metastaz (M) (National Cancer Institute)**

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Kontralateral lobta ayrı tümör nodül veya nodülleri, tümör ile birlikte plevral nodüller veya habis plevral (veya perikardiyal) efüzyon
M1b	Uzak metastaz

### 2.3. Kanser ve Epigenetik

Epigenetiğin şu anki tanımı 'birincil DNA dizisindeki değişikliklerden bağımsız olarak ortaya çıkan gen ifadesindeki kalıtsal değişiklikler'dir. Bu kalıtsal değişikliklerin çoğu farklılaşma esnasında meydana gelir ve aynı genetik bilgiyi içeren hücrelerin farklı kimliklere sahip olmasını sağlayan hücre bölünmesinin çoklu döngüleri ile istikrarlı bir şekilde sürdürülür.



Gen ifadesinin kalıtımı, DNA'daki sitozin bazlarının metillenmesi, histon proteinlerine yan grupların eklenmesi ve nükleozomların DNA boyunca konumlandırılmasını içeren epigenetik değişimler aracılığı ile gerçekleşir. Kalıtsal epigenetik izlerin düzgün bir şekilde korunamaması, çeşitli sinyal yollarının uygun olmayan bir şekilde etkinleşmesine veya engellenmesine neden olarak kanser gibi hastalıklara yol açabilir (31,32). Genlerin promotör dizisindeki DNA metillenmesi, insan akciğer kanserlerinde tümör baskılayıcı genlerin susmasında yer alan mekanizmalardan biridir.

#### 2.4. Akciğer Kanseri Genetiği:

Kanser oluşumunda iki gen grubunun etkili olduğu bilinmektedir. Bunlar;

- Onkogenler
- Tümör baskılayıcı genlerdir.

Kanser ve epigenetik, büyüme ve gelişimde rol oynayan, önemli hücresel yolları etkileyen, genetik değişiklikleri yansıtan çok adımlı bir süreçtir. Tümör baskılayıcı genlerin etkinliğini kaybetmesi ve onkogenlerin etkinlik kazanmasını içeren bu süreç, kontrol edilemeyen hücre çoğalmasına yol açar.

**Onkogenler:** Etkinleştiğinde kanser gelişimine neden olan genlerdir. Onkogenler, hücre çoğalması, apoptoz ya da her ikisini kontrol eden proteinleri kodlar (32). Onkogenlerin ürünleri birkaç başlık altında incelenebilir. Bunlar; kromatin yeniden modelleyicileri, sinyal iletiliciler ve apoptoz düzenleyicileridir (33).

- *Kromatin yeniden modelleyicileri*

Kromatin yapısında meydana gelen değişiklikler, gen ifadesinin, eşlenmenin ve onarımın, kromozomal ayırımın kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Kromatini yeniden şekillendiren iki çeşit enzim vardır; nükleozomların yerlerini değiştiren ATP'ye bağlı enzimler ve DNA'nın etrafında sarılı halde bulunan histonların alt birimleri ve histonların N-terminal kuyruklarını değiştiren enzimler. Histon modifikasyonu, nükleozomlar ve kromatin ile ilişkili proteinler arasındaki etkileşimi belirleyen epigenetik bir kod oluşturur. Bu etkileşimler sırasıyla kromatin yapısını ve yazılımsal kapasitesini belirler SWItch/Sucrose Non-Fermentable (SWI-SNF) kromatin yeniden

modelleme karmaşımının bir üyesi olan SMARCA4 (BRG1) ‘ün histon-DNA ilişkisini bozarak akciğer kanserinde yazılımsal düzenlemeyi bozduğu, ayrıca yine kromatin yeniden düzenlenmesinde etkin olan SMARCA5, SMARCC2, SMARCD2, ARID1A, NR3C1 ve SATB1’in de akciğer kanserinin oluşmasında etkin rol oynadığı gösterilmiştir (34,35).

- *Sinyal ileticiler*

Tirozin kinaz almaçlarının uygun ligandla bağlanması, moleküllerin hücre içi kısmındaki almaçların yeniden düzenlenmesine ve tirozinlerin kendilerini fosforillemelerine neden olur (36). Kendini fosforilleme, almacın kinaz etkinliğini artırır veya almacın, hücre içi sinyal iletisinin bileşenleri olan sitoplazmik proteinlerin alanlarıyla etkileşimini teşvik eder (37). İnsanlarda, fosforillenmiş tirozinler tarafından başlatılan sinyallere verilen yanıtlara aracılık eden 100 farklı proteinde yaklaşık 120 SRC homoloji 2 alanı vardır. Bu proteinlerin bazıları enzimatik etki gösterirken bazıları etkinleşmiş almaçları hedeflere bağlar. Birçok onkogen, sinyal ileti yolağında yer alan proteinlerin üyelerini kodlar. Bunlar iki ana gruba ayrılır: Almaç olmayan protein kinazlar ve guanozin-trifosfat-bağlayıcı proteinlerdir. Almaç olmayan protein kinazlar iki alt tipe ayrılır. Bunlar; tirozin kinazlar (ör., ABL, LCK ve SRC) ve serin ve treonin kinazlar.

Sinyal iletisinde yer alan proteinler kontrolsüz etkinleştikleri zaman onkogen haline dönüşürler (38,39).

- *Apoptoz düzenleyicileri*

Hemen hemen tüm foliküler lenfomaların ve bazı dağınık büyük B hücreli lenfomaların başlatılmasında yer alan BCL2 geni (40,41), mitokondriye yerleşen ve apoptozu baskılayarak hücre sağkalımını arttıran bir sitoplazmik protein kodlar (42-44). BCL2, kronik lenfositik lösemi ve akciğer kanserinde de önemlidir. BCL2 ailesi üyeleri olan BCL-XL ve BCL2, apoptozu engeller ve birçok kanser türünde ifadelerinde artış görülür. Stres ve ölüm-almaç yolu apoptoza neden olan iki temel yoldur.

Stres yolu; BCL2 homoloji 3 alanını içeren proteinler tarafından tetiklenir; bu alan BCL2 ve BCL-XL'yi (normalde apoptozu engeller) etkisiz hale getirir ve böylece apoptozu tetikleyen kaspazları etkinleştirerek apoptozu başlatır.

Ölüm-almaç yolu ise; Fas ligandı, TRAIL ve tümör nekroz faktörü  $\alpha$ 'nın (TNF- $\alpha$ ) hücre yüzeyi üzerinde bulunan ölüm almaçlarına bağlanmasıyla etkinleşir. Ölüm almaçlarının etkileşmesi, hücre ölümüne neden olan kaspazları etkinleştirir ve apoptozu başlatır.

Büyümeyi uyaran proteinleri kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlara ilaveten, normal ürünleri hücre bölünmesini engelleyen genlerdeki değişiklikler de kanser oluşumuna katkı yapar. Bu genlere tümör baskılayıcı adı verilir. Bu genlerin kodladıkları proteinler, normalde, hücre büyümesini önlemeye yardım eder. Tümör baskılayıcı proteinin normal işlevini azaltan herhangi bir mutasyon, kanserin başlamasına yol açar. Tümör baskılayıcı genlerin protein ürünleri farklı işlev gösteren proteinlerdir. Örneğin; bazı tümör baskılayıcı proteinler DNA onarımı proteinleridir. Bunun sonucunda da, kansere neden olan mutasyonların hücrede birikmesi önlenir. Diğer tümör baskılayıcı proteinler, hücrelerin birbirlerine ya da hücre dışı matrikse yapışmasını kontrol eder. Hücrelerin uygun bir şekilde bağlanması, normal dokular için çok önemlidir. Bazı tümör baskılayıcı proteinler ise, hücre döngüsünü kontrol eden hücre-sinyalleme yollarının bileşenleridir (45).

#### 2.4.1. Akciğer Kanseri ile İlişkili Genler:

##### *EGFR (Epidermal Büyüme Etmeni Almacı)*

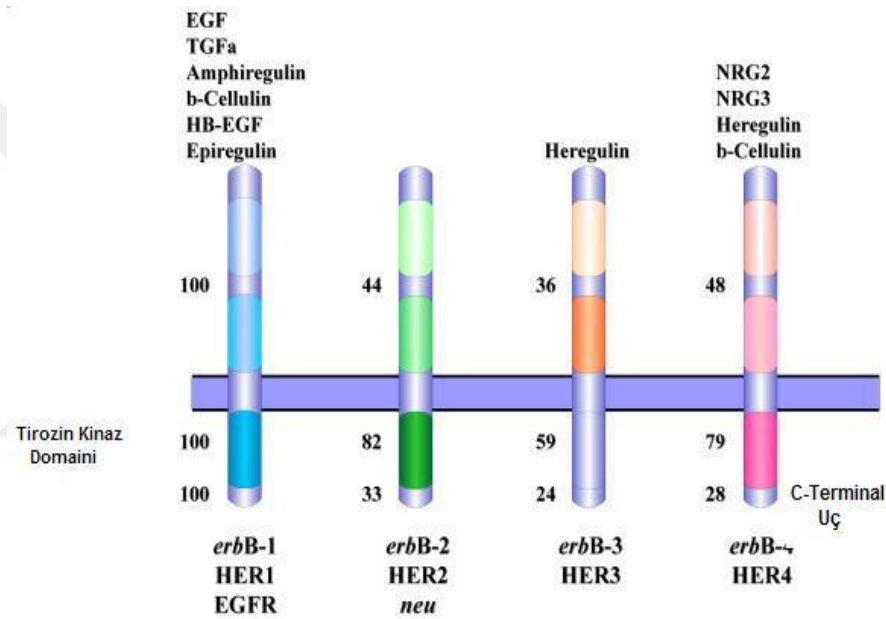
c-erb-B veya insan EGFR (HER) ailesi olarak da bilinen ErbB reseptör ailesi, dört üyeye sahiptir. EGFR (c-erb-B1 veya HER-1), c-erb-B2 (HER-2 / neu), c-erb-B3 (veya HER-3), ve c-erb-B4 (veya HER-4) (46,47).

Epidermal büyüme etmeni almacı (EGFR, ErbB-1, Her-1) ilk keşfedilen almaç tirozin kinazdır (48). *EGFR* geni, insanda 7. kromozomun 7p11.2 bölgesinde bulunur. 28 eksondan oluşan gen, 170 kDA' luk bir glikoprotein kodlar. 17. kromozomun 17q11-q21 bölgesinde yer alan ErbB-2 geni 27 eksondan oluşmuştur ve 185 kDA'luk zargeçen bir glikoproteini kodlar.

İlk olarak 1960'da Cohen tarafından tarif edilen EGFR ailesi üç önemli alana sahiptir:

- Hücre dışında ligandların bağlandığı bölge (N-uç kısmı),
- Hidrofobik zar geçiş alanı,
- Hücre içinde tirozin kinaz etkinliği olan alan (C-uç kısmı)

Tirozin kinaz etkinliğine sahip olan EGFR bir zar geçiş proteindir ve hücre dışı sinyalleri hücre içine iletir. Sinyal yollarının etkinliğinin kontrolünde görev alan EGFR ailesi, normal gelişim sürecinde rol oynamakla beraber, kanserde etkinliğinin veya ifadelerinin aşırı arttığı görülmektedir (49).



**Şekil 2-2: EGF etmeni ailesi ve ligandları (50)**

EGFR proto-onkogeni hücre zarına yerleşik, tirozin kinaz etkinliği olan EGFR proteinini kodlar. EGFR proteinine ligandının bağlanması; almanın dimerleşmesi, kendini fosforilleme, sitoplazmik proteinlerin etkinleşmesi ve DNA senteziyle sonuçlanır. EGFR'nin normalden fazla ifade edilmesi ya da tirozin kinaz bölgesindeki etkinleştirici mutasyonlar, tümör oluşumu ve büyümesine yol açar. EGFR bu özelliğinden dolayı kanser tedavisinde ilaç hedeflerinden biri haline gelmiştir. EGFR proteininin Erlotinib ya da Gefitinib gibi tirozin kinaz engelleyicileri (TKI) aracılığıyla susturulması mümkündür. EGFR'ın etkinleşmesine yol açan mutasyondan en sık görülenleri ekson 19 kaybı ve L858R mutasyonlarıdır (51,52).

Spontan EGFR mutasyonları sıklıkla onkojeniktir; yani, ligand yokluğunda EGFR sinyal yolunu etkinleştirirler ve hücre çoğalması, hayatta kalım ve anti-apoptotik sinyalleri teşvik ederler.

Hücre dışı alan L1, CR1, L2 ve CR2 olmak üzere dört farklı bölgeden oluşur. ErbB-1'de L1 ve L2 bölgeleri arasına ligand bağlanırken, ErbB-2'de bu bölgeler arasında güçlü bir etkileşim bulunduğundan ErbB-2'nin ligand bağlama yeteneği kaybolmuştur. Bu nedenle ErbB-2'nin işlevsel olabilmesi için ailenin diğer üyeleriyle heterodimer oluşturması gerekmektedir. Hücre içi alan ise C-uç düzenleyici bölge ve tirozin kinaz bölgesine sahiptir. TK bölgesi N ve C olmak üzere iki lobtan oluşur. N-uç lob ve daha büyük C-uç lob arasında ATP bölgeleri yer alır (53). EGFR'nin C-uç lobu tirozin aminoasitleri içerir. Almaç üzerindeki bu alıcı tirozin aminoasitlerine ATP'nin  $\gamma$ -fosfat gruplarından ATP aktarılır. Bu şekilde EGFR aracılığıyla sinyal iletimi tirozin aminoasitlerinin fosforillenmesini sağlar (54).

İnsan epidermal büyüme faktörü almacını kodlayan HER2 / ERBB2 geni, EGFR ile birlikte bir proto-onkogen olan ERBB almaç ailesinin bir üyesi olan bir zar-bağlı almaç tirozin kinazı kodlar. HER2; MAPK, PI3K/Akt, fosfolipaz c, protein kinaz c (PKC) gibi yollar ile etkinleşmekte ve hücre çoğalmasını tetikleyip apoptozu baskılayarak etkisini gösterir. HER2 mutasyonlarının KHDAK'de etkin olduğu gösterilmiştir (55). Diğer ERBB almaçlarından farklı olarak HER2, ligandı doğrudan bağlamaz. Bu nedenle almaç ailesinin diğer ligand bağlı üyeleri ile heterodimerler oluşturarak etkisini gösterir (56).

### **Ras ailesi**

Ras ailesi, *H-ras*, *K-ras* ve *N-Ras*'tan oluşur. Kanser gelişimine özellikle gende oluşan nokta mutasyonu neden olur. Zarda GTPaz etkinliğini düzenleyen Ras proteinleri, hücre zarından çekirdeğe sinyalin iletilmesini sağlayarak hücre büyümesini kontrol eder (57).

*H-ras*, *K-ras* ve *N-ras* genleri 11. kromozom 11p15.5 bölgesinde yer alır ve mutasyon en sık 12, 13 ve 61. Kodonlarda görülür. *K-ras*'ta en sık görülen mutasyon 12. Kodonu etkileyen mutasyonlardır. *H-ras* ve *N-ras* mutasyonları ise nadirdir. Mutasyon sonucu *K-ras* etkinleşmesi, KHDAK' lerinin %15-50'sinde görülür. *K-ras*

mutasyonu görülenlerde sağkalımda azalma, erken nüks ve kötü prognoz görülür (58-60).

*K-ras* mutasyonu sigara kullanımını ile ilişkili olup, sigara kullanan akciğer kanserli olgularda hiç kullanmayan olanlara göre daha sıktır (58).

### ***ALK (Anaplastik Lenfoma Kinazı)***

Alk, insulin almaç süperailisi üyesi olan, beyin gelişiminde önemli rol oynayan ve sinir sistemi üzerinde etkileri olan bir reseptör tirozin kinazdır. ALK'nın etkinleşmesi hücre çoğalmasına ve RAS / RAF / MAPK1, PI3K / AKT ve JAK3-STAT3 sinyal yollarının yer aldığı apoptozun engellenmesine neden olarak akciğer kanserinin ilerlemesine neden olur (61). Alk 3 farklı şekilde onkogenik özellik kazanır. Bunlar farklı genlerle oluşturulan füzyon genler, kopya sayısının artması ve DNA'daki mutasyonlardır. Bu enzimi kodlayan gen, ALK genindeki translokasyonlar KHDAK'nde anormal hücre büyümesi ile ilişkilendirilmiştir. Hücre içi kinaz alanının, ekinoderm mikrotübül ilişkili protein benzeri 4 (EML4)'ün amino ucuyla kaynaşması sonucunda oluşan almaç tirozin kinaz, akciğer kanserlerinin alt grubunda görülen genetik düzenlemelerden biridir (62-64). EML4-ALK füzyon geni KHDAK'ların %3-5'inden sorumlu olup çoğunlukla adenokarsinom ile ilişkili bulunmuştur. Yeniden düzenleme, kromozom 2p'deki kısa bir ters dönmeden kaynaklanır. ALK/EML4 dışında ALK/RANBP2, ALK/ATIC, ALK/TFG, ALK/NPM1, ALK/KIF5B gibi kromozomal yeniden düzenlemeler sonrasında oluşan füzyon genlerin tümörigenezinde rol oynadığı bilinmektedir (61).

### ***RET***

RET (Rearranged during transfection) proto-onkogeni glial hücreden türemiş nörotrofik faktör (GDNF) ailesinin üyesi olan bir reseptör tirozin kinazdır. RET proteininin farklı kanser türlerinde işlev kazandığı bildirilmiştir (65).

RET geninin, adenokarsinomlu akciğer kanseri hastalarının %1,3'ünde CCDC6, KIF5B ve TRIM33 genleri ile füzyon yaptığı bildirilmiştir. RET füzyonunu hedef alan bir tedavi henüz bulunmamakla birlikte, Vandetanib14, Sorafenib15, Sunitinib16 gibi mevcut bazı tirozin kinaz almaç engelleyicileri klinik çalışma aşamasındadır (66,67).

### 2.4.2. Büyüme Etmenleri ve D-Tipi Siklinler

Büyüme etmenleri, kendilerine özgü hücre zarında yer alan almaçlara özgü olarak bağlanan, normal hücre büyümesini uyararak, ağırlıkları 4000-60000 dalton arasında değişen, çok az miktarları bile hücrenin etkinliği değiştirebilen polipeptitler olarak tanımlanır. Büyüme etmenleri hücre tiplerine göre farklılıklar gösterirler. Hematopoetik sistemle ilişkili büyüme etmenleri sadece bir veya birkaç hücre tipini uyarırken somatomedin C ve EGF gibi diğer tipleri hem epitel hem mezankimal kökenli birçok hücre tipini uyarır. Büyüme etmenleri etkilerini hücre yüzey almaçlarına bağlanarak gösterirler. Polipeptit büyüme etmenlerinin hücre büyümesi kontrolündeki kritik rollerinden dolayı büyüme etmeni sinyal iletilişindeki bozukluklar pek çok kanser tipini de içeren çok sayıda hastalık ile ilişkili bulunmuştur (68).

Neoplastik hücrelerin birçok büyüme etmeninin salınımı ile kendilerine çoğalma avantajı sağlayarak kendi büyümelerini uyardıkları bilinmektedir. Birçok büyüme etmeni ve almaç meme, prostat gibi çeşitli tiplerdeki kanserlerde olduğu gibi akciğerde de kanser hücreleri ve normal hücreler tarafından ifade edilmektedirler. Bu büyüme etmenleri otokrin, parakrin ve juktakrin yollarla kanser büyümesinde rol oynarlar. Eğer bir tümör hücresi, hem bir büyüme etmeni salgılıyor hem de almaçını taşıyorsa kendisini uyararak büyüme halkasına sahip demektir. Buna 'otokrin büyüme halkası' denir. Normal hücrelerde bulunan otokrin döngüler sadece fizyolojik uyarılara yanıt verir. Dengeli büyüme için karşılıklı düzenleyici sistemler bir arada bulunur. Kanser hücrelerinde ise bu dengeler bozulmuştur. Metastaz ve invazyonun da bu büyüme etmenleri ve almaçlarının etkileşimi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir.

Polipeptit büyüme etmenlerinin hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eden çeşitli tipleri vardır. Büyüme etmenlerinin en önemlilerinden biri epidermal büyüme etmeni (EGF)' dir. İnsanda birçok dokuda bulunan EGF, 53 aminoasitten oluşan mitojenik bir polipeptittir. Hücre çoğalmasında kritik rollere sahiptir. EGF, yüzey almaç aracılığıyla etkilerini gösterir. Başka bir büyüme etmeni, yara iyileşmesinde aktivitesi olan platelet kökenli büyüme etmeni (PDGF)'dir. Trombositlerde depolanmakta ve yara bölgesindeki kan pıhtılaşması sırasında salınmaktadır. Salındığında pıhtı yakınındaki fibroblastların çoğalmasını uyarır. Transforme edici büyüme etmeni alfa (TGF- $\alpha$ ), görevi EGF'ye benzemekle beraber, daha otokrin çalışabilen EGF, uyarılmış makrofajlar, trombositler ve keratinositler ve vücuttaki diğer bazı hücrelerce sentezlenir ve biyolojik etkilerini EGF almaçlarına bağlanarak

gösterir. Endotel hücre çoğalmasını sağlaması açısından EGF ile aynı güçte olup anjiogenezi uyarması açısından 10 kat daha güçlüdür. Transforme edici büyüme etmeni beta (TGF- $\beta$ ) ise, hücre işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynayan bir polipeptit olup, normal epitel hücrelerin büyümesini engeller. TGF- $\beta$ , *in vitro* koşullarda kanser hücre çoğalmasını baskımlarken *in vivo* koşullarda engelleyici etkinin baskımlandığı ve kanser büyümesini uyardığı gösterilmiştir. Vasküler endotel büyüme etmeni (VEGF), endotel hücre büyümesinde rol oynayan anjiogenik bir etmendir. Damar geçirgenliğini arttırarak ve endotele özgü mitojenik etmen olarak etki gösterir. Kanser hücrelerinin daha iyi beslenmesini ve uzak bölgelere metastaz yapmasına olanak sağlayan anjiyogenezi uyarır. Fibroblast büyüme etmeni (FGF), mezenkim, nöron ve epitel kökenli hücreler üzerine mitojenik etki gösterir. Tümör anjiogenezisini uyarır. İnterlökinlerin de bazı tipleri büyüme etmeni olarak görev yaparlar. İnterlökin-I fibroblast çoğalması, kollajen sentezi, kollajenaz, hyalüronidaz sentezini etkinleştirir. İnterlökin-II' nin ise esas görevi T hücre büyüme etmeni olarak davranmasının yanı sıra yara iyileşmesinde rol oynayabilir (69).

Büyüme etmenlerinin herhangi bir hücreyi etkileyebilmesi, o hücrenin, o etmen için almaca sahip olup olmamasına bağlıdır. Almaca bağlanma sonucu hücre içinde özgün bir cevaba neden olan bir seri sinyal ortaya çıkar. Etki, çoğunlukla tirozin kinaz uyarılarak sağlanır ve her hücrenin farklı büyüme etmenleri için farklı sayıda almaçları bulunmaktadır.

Büyüme etmeni sinyali ve hücre döngüsünün işleyişi arasında önemli bağ D-tipi siklinler aracılığı ile sağlanır. Siklin D sentezi Ras/Raf/ERK yolağıyla iletilen büyüme etmeni uyarısına yanıt olarak başlar ve büyüme etmeni varlığı süresince sentez devam eder. Ancak D-tipi siklinler çok çabuk parçalandıkları için, büyüme etmenleri ortamdan çekildiğinde hücre-içi derişimleri hızla azalır. Yani, G<sub>1</sub>'de, büyüme etmenleri bulunduğu sürece Cdk4,6/siklin D karmaşimleri hücrelerin kesim noktasından geçişini sağlar. Diğer yandan eğer hücre döngüsünün bu kilit düzenlenme noktasından önce büyüme etmenleri ortamdan uzaklaşırsa, siklin D düzeyleri hızla düşer ve hücreler G<sub>1</sub>'den S evresine geçemeyerek G<sub>0</sub>'a girerek durağan hale geçer. D-tipi siklinlerin uyarılabilirliği ve hızlı dönüşüm özelliği, hücre döngüsü mekanizması ile büyüme etmeni sinyali arasında bağlantı kurar ve böylece, hücre-dışı büyüme etmenlerinin, hücrelerin G<sub>1</sub>'den ilerlemesini kontrol etmelerine olanak sağlar (69).



Siklin D düzenlenmesindeki bozukluklar, kanser hücrelerinin karakteristik özelliği olan kontrolsüz çoğalmaya neden olur. İnsan kanserlerinin çoğunun, hücre döngüsü düzenlenmesindeki bozukluklar sonucu, diğer büyük kısmının da büyüme etmeni almaçları tarafından etkinleştirilen hücre-içi sinyal yollarındaki bozukluklardan kaynaklandığı gösterilmiştir (69).

p16-siklinD1/CDK 4-6-RB yolu hücre döngüsünün G1'den S evresine geçişinde görevlidir. Bu yoldaki proteinlerin işlevlerinde ortaya çıkan bozukluk hücre bölünmesinin artması ile sonlanır (69). Bu yolda yer alan başka bir önemli protein de 9. kromozomun p21 bölgesinde bulunan gen tarafından kodlanan p16'tır. Bu gen genellikle akciğer kanserinde mutasyona yada allel kaybına uğrar. KHDAK' lerinin % 10-40'ında p16 için homozigot delesyonlar ve nokta mutasyonları saptanır (68).

İşlevsel Rb proteininde eksikliğe yol açan mutasyonların, sadece retinoblastom ile sınırlı olmadığı yaygın insan kanserlerinin çoğunda da yer aldığı gösterilmiştir.

Büyüme etmeni almaçları bir büyüme etmenine bağlanarak hücre büyümesinde ve farklılaşmasında ilk adımın gerçekleşmesini sağlayan özelleşmiş proteinlerdir. Büyüme etmeni almaçları birçok kanser türünde değişime uğrar. Birçok tümörde tirozin kinaz etkinliğine sahip bir zargeçen protein olan epidermal büyüme etmeni almacının (EGFR) ligand bağlama alanındaki kaybı ya da silinmesi, almacın yapısal olarak uyarılmasına neden olur. Uyarılmış almaç, almacın hücre içi alanındaki tirozinleri fosforilleyerek SRC homoloji alanını ve diğer bağlanma alanlarını içeren sitoplazmik proteinler için etkileşim yerleri sağlar. Bu etkileşimler çeşitli yolaklardaki sinyal iletisini düzenler. Etkinleştirici mutasyonlar, EGFR ailesinin üç üyesinin (ERBB2, ERBB3 ve ERBB4 ve HER2 / neu ve KIT) almaçlarının kinaz alanlarında oluşur. Bu tür mutasyonlara, akciğer ve meme kanseri tümörlerinde sık rastlanır (70) .

### **2.4.3. Yazılım Etmenleri**

Yazılım etmenleri sıklıkla ortak yapısal alanları paylaşan çoklu gen ailelerinin üyesi olup, özgün bir DNA dizisine bağlanarak DNA'dan mRNA ifadesini kontrol eden bir proteindir. Yazılım etmenleri hücre bölünmesi, hücre büyümesi ve ölümünde önemli rol oynamaktadır. Yazılım etmenlerinin harekete geçmesi için birçok farklı protein ile etkileşime girmesi gerekmektedir. Bunun sonucunda bir etkinleştirici (aktivatör) veya bir baskılayıcı (represör) olarak görev yapar. Akciğer kanserlerinde NFIC, BRCA1, NFATC2, YY1, Fox gen ailesinden FOXA1 ve diğer birçok yazılım etmeninin

rol oynadığı gösterilmiştir (71,72). Yazılım etmenlerinin etkinliğinin artması veya azalmasına bağlı olarak genlerin ifadesindeki değişimler akciğer kanseri patogenezi etkilemektedir.

### ***Yazılım Etmenlerinin Rolü***

Ökaryotik RNA polimeraz, bir genin yazılımını yalnız başına başlatamaz, yazılım etmenlerine bağımlıdır. Yazılım etmenleri, protein şifreleyen genlerinin tümünün yazılımı için gereklidir. Bu yazılım etmenlerinden sadece bir tanesi, promotor içerisindeki TATA kutusu denen DNA dizisini, bağımsız olarak tanır; diğer yazılım etmenleri aslında, RNA polimeraz ve diğer proteinleri kapsayan proteinleri tanır. Protein-protein etkileşimleri, yazılımın başlatılması için son derece önemlidir. Yalnız tam bir başlatma karmaşımı olduğunda, polimeraz, DNA kalıp zinciri boyunca hareket etmeye başlayarak komplementer RNA zinciri üretebilir (73).

Fakat, yazılım etmenlerinin ve RNA polimerazın promotor ile etkileşimi, genellikle yazılımı etkin olmayan bir şekilde başlatır; sadece düşük hızlı bir başlatma ve çok az miktarda RNA transkripti yaratır. Ökaryotik yazılımın yüksek düzeylerde olmasını sağlayan, kontrol elemanlarıdır. Bu DNA dizileri, ilave yazılım etmenleri bağlamak suretiyle promotorların etkinliğini büyük ölçüde artırır (73,74) .

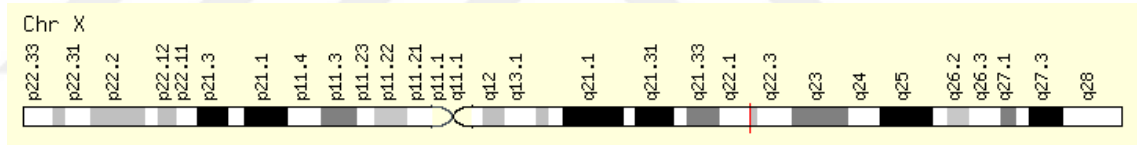
DNA üzerindeki kontrol elemanlarının bazıları, promotora yakındır (proksimal kontrol elemanları). Enhancers (kuvvetlendiriciler) adı verilen daha uzaktaki “distal kontrol elemanları”, promotordan uzakta yer alan binlerce nükleotitten oluşabilir ve hatta genin aşağı kısmında ya da bir intron içinde bulunabilir. Yazılım etmenleri ve kuvvetlendiriciler arasında oluşturulan birlikler, ökaryotlarda gen ifade edilmesinin kontrolünde önemli rol oynar. DNA ‘nın bükülmesi, promotorda yer alan yazılım başlatma karmaşımının proteinleriyle temas halindeki kuvvetlendiricilere, yazılım etmenlerinin bağlanmasını sağlar. Bir kuvvetlendiriciye bağlanan ve bir genin yazılımını uyaran yazılım etmenine “aktivatör” denir. Aktivatörler, promotor üzerindeki başlatma karmaşımının pozisyon almasına yardım eder (74).

Seçici olarak DNA kontrol elemanlarına bağlanan “sessizleştiriciler”, ökaryotik genleri sessizleştirmekten sorumlu olan mekanizmalarda, çoğunlukla DNA metilasyonu gibi, kromatin farklılaştırma düzeyinde çalışmaktadır.

Bir yazılım etmeni, genellikle, DNA-bağlanma bölgesine sahiptir; bu bölge onun üç boyutlu yapısının DNA'ya bağlanan kısmıdır. Bu bağlanma bölgelerinin, sadece bir kaç ana tipi vardır. Ayrıca her bir yazılım etmeni, bir diğer yazılım etmenini tanıyan protein-bağlanma bölgesine sahiptir (73).

#### 2.4.4. TCEAL7 Geni

*TCEAL7* geni (Transcription Elongation Factor A Like 7, Entrez Gene 56849, Ensembl ENSG00000182916) X kromozomu üzerinde 103.330.186 bç ve 103.332.326 bç arasında bulunan ve 2141 bç büyüklüğüne sahip bir genidir. Üç eksondan oluşan *TCEAL7* geninin 2 yazılım ürünü bulunur ve en uzun baz çifti içeren proteine dönüşür. *TCEAL7* geni; ilk olarak 2005 yılında Chien ve ark. tarafından yapılan moleküler klonlama çalışmaları sonucunda yazılımsal uzama etmeni olarak tanımlanmıştır. *TCEAL7* geninin X kromozomunun q22.2 bölgesinde yerleşik olduğu gösterilmiş ve tümör baskılayıcı gen olarak işlev gördüğü ileri sürülmüştür (2). NFκB sinyal iletiminde NFκB'nin hedef gen promotörü üzerindeki yazılımsal etkinliğini düzenlemede negatif etkisi vardır.

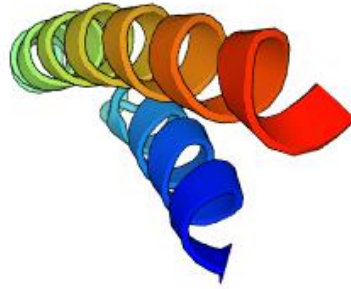


**Şekil 2-3: TCEAL7 Geninin Kromozomdaki Yerleşimi (Genecards)**

*TCEAL7* geni, yazılım uzama etmeni A benzeri (TCEAL) gen ailesinin bir üyesini kodlar. Bu ailenin üyeleri TFA alanlarını içerir ve bir promotör bağlamında bağımlı bir şekilde yazılımı modüle eden çekirdeksel fosfoproteinler olarak işlev görür. Birden fazla aile üyesi X kromozomunda bulunur (75).

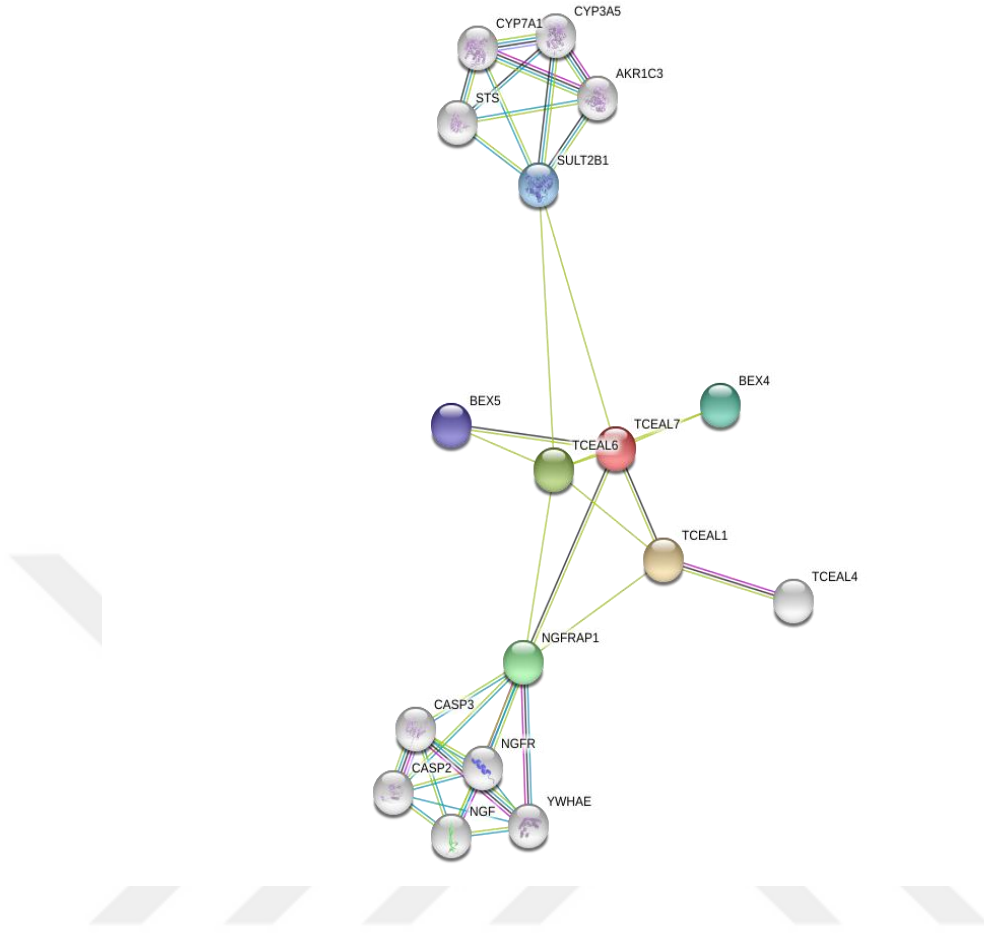
#### 2.4.5. TCEAL7 Proteinini

*TCEAL7* geninin kodladığı protein, 12.3 kDa ağırlığında 100 aminoasitten oluşan bir proteindir. *TCEAL7* proteininin 3 boyutlu yapısı Şekil:2-4'te gösterilmiştir. Moleküler düzeyde hedef proteinin 20 WW bölgesi iki kovalent olmayan şekilde etkileştiği bilinmektedir. Normal ve fetal beyin dokusunda yüksek oranda, uterus ve overde düşük oranda ifade edilmektedir. Over, serviks, prostat, meme, beyin ve akciğer kanseri hücre hatlarında ve beyin ve over tümörlerinde ifadesinin azaldığı gösterilmiştir (75).



**Şekil 2-4: TCEAL7 proteininin yapısı üç boyutlu görünüşü**

Protein-protein etkileşim çalışmaları sonucu TCEAL7 proteininin X kromozomunda yer alan gen tarafından kodlanan ve beyinde ifade edilen Bex proteinleri ile benzer diziyeye sahip olduğu gösterilmiştir (76). (Şekil 2-3). Bex ailesi; bex1 (77), bex2 ve bex3 (78) proteinlerinden oluşur. X22.1-22.2'de, bex2 ve bex3 arasında yerleşik bulunan yeni bir gen tanımlanmış ve bu gene bex4 adı verilmiştir. Dört bex geninin tümü X kromozomuyla yakından ilişkilidir ve beyinde ifade edilir. Ancak yakın zamanda HGNC (HUGO Gene Nomenclature Committee) bex1'in adını *TCEAL8* ve bex4'ün adını ise *TCEAL7* olarak değiştirmiştir. Bex3'ün doku dağılımı iyi tanımlanmış olmasa da, p75 nevrotrin etmeni (p75<sup>NTR</sup>) ile ilişkili ölüm uygulayıcı (NADE) olarak da bilinir (79).



**Şekil 2-5: TCEAL7 proteininin diğer proteinlerle etkileşimi**

CLUSTALW analizini kullanarak yapılan çoklu dizi hizalaması, *TCEAL7* geninin, tümü X kromozomu ile eşleştirilen diğer yazılım uzama etmeni A benzeri (TCEAL) ailesi üyeleri ile benzer aminoasit dizisi taşıdığını göstermektedir. Varsayılan nükleer işleviyle tutarlı olarak, hem endojen hem de eksojen olarak ifade edilen *TCEAL7*, çekirdeklere lokalize olur (75).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. GEREÇ

##### 3.1.1. Materyal

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahis Anabilim Dalı'na başvurmuş ve akciğer kanseri tanısı konmuş 50 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada cerrahi işlem esnasında alınan akciğer tümör dokuları ve kontrol olarak yine aynı hastalardan alınan tümörlü olmadığı kanıtlanmış normal akciğer dokuları kullanıldı. Dokular 05/2016 ve 05/2017 tarihleri arasında toplandı ve patolojik inceleme sonrasında çalışmaya uygun örnekler belirlendi. Doku alımından sonraki tüm işlem basamakları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Dokulardan RNA elde edildikten sonra cDNA sentezi yapılmış ve örnekler gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Tepkimesi'nde (Real Time PCR) incelenerek TCEAL7 geninin akciğer kanserindeki ifade oranları belirlenmiştir.

##### 3.1.2. Kullanılan Cihazlar:

- LightCycler 480-II Gerçek zamanlı PZR cihazı (Roche, Almanya)
- -20°C Derin Dondurucu (İndesit, TÜRKİYE)
- -80°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<sup>TM</sup> 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/ $\mu$ L)
- Deoksinükleotid karışımı (dNTP) (10mM)
- Ters Transkriptaz enzimi (200U/ $\mu$ L)

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



**Tablo 3-1: cDNA Sentezinde Kullanılan Tampon 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  $\beta$ -ACTIN Gene Assay (Roche, ALMANYA)**

- 20  $\mu$ M primer karışımı

**LightCycler 480 Multiwell Plate, White (Roche, ALMANYA)****3.1.3.4. Gerçek Zamanlı PZR'de Kullanılan Primer Dizisi:**

Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak ileri ve geri TCEAL7 primerleri tasarlanmıştır (Tablo 3-2). İnternal control olarak ise B2M (Beta-2-Mikroglobulin) geni kullanılmıştır.

**Tablo 3-2: TCEAL7 Geninin Gerçek Zamanlı PZR Primerleri**

Primer	Tm	%GC	Dizi
İleri	61	48	5'-AAGGGAAGGAAGAGCTGGTTGAT-3'
Geri	60	55	5'-TG TAGAGATGCGGTGGTCCT-3'

**3.2. YÖNTEM****3.2.1. Dokudan RNA Eldesi:**

TCEAL7 geninin ifadesinin gerçek zamanlı PZR yöntemi ile araştırılabilmesi için, 50 tümör ve buna komşu olan 50 normal doku kullanılmıştır. PureLink<sup>TM</sup> RNA Mini Kit

(Ambion, USA) kullanılarak total RNA elde edilmiştir. Bu yöntemin akış şeması aşağıda gösterilmektedir.

30-50 mg Dokudan + 500 µl Parçalama Tamponu + 5 µl β-merkaptolanol ile homojenizatörde parçalandı.



Lizat 26000 x g' de 5 dakika santrifüjlendi.



RNase içermeyen tüpe alınan üst sıvı üzerine (1:1) oranında % 70' lik soğuk etanol eklendi. Filtreli tüpe aktarılır.



12000 x g' de 30 saniye oda sıcaklığında santrifüjlendi.



Üst Faz + 700 µl Yıkama tamponu I eklendi.



12000 x g' de 30 saniye oda sıcaklığında santrifüjlendi.



Yeni toplama tüpüne alınan örnek + 500 µl Yıkama tamponu II eklendi.



12000 x g' de 30 saniye oda sıcaklığında santrifüjlendi.



Tekrar 500 µl Yıkama tamponu II eklendi.



12000 x g' de 30 saniye oda sıcaklığında santrifüjlendi.



12000 x g' de 2 dakika oda sıcaklığında santrifüjlendi.



Filtre üzerine 80 µl RNazsız dH<sub>2</sub>O eklenir ve oda sıcaklığında 5 dakika bekletilir.



12000 x g' de 2 dakika oda sıcaklığında santrifüjlendi.



Elde edilen RNAlar -80°C' de saklandı.

### 3.2.2. Spektrofotometrik Analiz:

RNA'ların miktarı ve saflığı ND-1000 NanoDrop spektrofotometrede ölçülmüştür. 260 nm/280 nm değerleri yaklaşık 2.0 olan örnekler saf olarak kabul edilmiştir.

### 3.2.3. cDNA Sentezi

RNA miktarı ve saflığına uygun olarak cDNA derişimleri 400 ng/µL olacak şekilde ayarlanmış ve 'RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit' kullanılarak cDNA sentezi yapılmıştır. cDNA tepkime karışımı ve koşulları Tablo 3-3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3-3: 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 12 $\mu$ L'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/ $\mu$ L	1 U/ $\mu$ L
Ters Transkriptaz	200 U/ $\mu$ L	10 U/ $\mu$ L
37°C'de 90 dakika inkübe edildi.		
94°C'de 2 dakika inkübe edilen örnekler -80'de muhafaza edildi.		

#### 3.2.4. TCEAL7 Geninin İfade Analizi

Akciğer kanserli hastaların tümör ve normal dokularındaki TCEAL7 gen ifadesi, gerçek zamanlı PZR yöntemi ile analiz edildi. Bu yöntem, floresan boyalar kullanılarak gerçek zamanlı olarak DNA'nın belirlenmesi ve miktarının gösterilmesine dayanmaktadır. Floresan sinyali ile PZR ürün miktarı doğru orantılı olarak artmakta olup sonuçlar sentez aşamasında elde edilir. Çalışma, Light Cyclers 480 cihazı ile yapıldı ve cihazın kendi yazılımı ile analiz edildi.

**Tablo 3-4: TCEAL7 ve B2M (Beta-2-Mikroglobulin) gen ifade analiz karışımı**

	TCEAL7 geni			B2M geni		
	İlk Derişim	Hacim	Son Derişim	İlk Derişim	Hacim	Son Derişim
SolGent™ 2X Real-Time PCR Smart Karışımı	2X	7,5 µl	1X	2X	7,5 µl	1X
İleri primer	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	1 µl	200 nM
Geri primer	10 µM	0,5 µl	200 nM	10 µM	1 µl	200 nM
dH <sub>2</sub> O	-	3,5 µl	-	-	3,5 µl	-
cDNA		3 µl			3 µl	
Toplam Hacim:		15 µl		Toplam Hacim:		15 µl

$2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemi, gen ifadelerinin karşılaştırılmasında yaygın olarak başvurulan 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 amplicon miktarı ile ters orantılıdır. Daha düşük bir Ct değeri, daha yüksek miktarda amplicon varlığını gösterirken, artan Ct değeri amplicon miktarının azaldığını gösterir.

Tablo 4-1'de Gerçek Zamanlı PZR tepkimeleri sonucu elde edilen tümör ve normal dokularındaki TCEAL7 ve B2M (Beta-2-Mikroglobulin) genlerinin Ct ve  $2^{-\Delta\Delta CT}$  değerleri gösterilmiştir

Değer 0,9'dan düşük ise normal dokuya göre TCEAL7 gen ifadesinin azaldığı, 0,9-1,1 aralığında ise normal dokuya göre TCEAL7 gen ifadesinin değişmediği ve 1,1 değerinden yüksek ise normal dokuya göre TCEAL7 gen ifadesinin artmış olduğu kabul edildi.

**Tablo 3-5: Gerçek Zamanlı PZR İçin Tepkime Koşulları**

Analiz Modu	Döngü	Bölüm	Sıcaklık Değişim Hızı (°C/s)	Hedef Sıcaklık	Süre	Ölçüm Sayısı
Denatürasyon						
Yok	1	-	4,4	95 °C	15 dk	Yok
Çoğalma						
Miktar Ölçümü	40	Bozunma	4,4	95 °C	15 sn	Yok
		Bağlanma	2,2	59 °C	30 sn	Yok
		Uzama	4,4	72 °C	30 sn	Tek
Soğuma						
Yok	1	-	2,2	50 °C	10 sn	Yok
Melting						
Yok	1	-	95 °C	Sürekli	-	-

**3.2.5. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi**

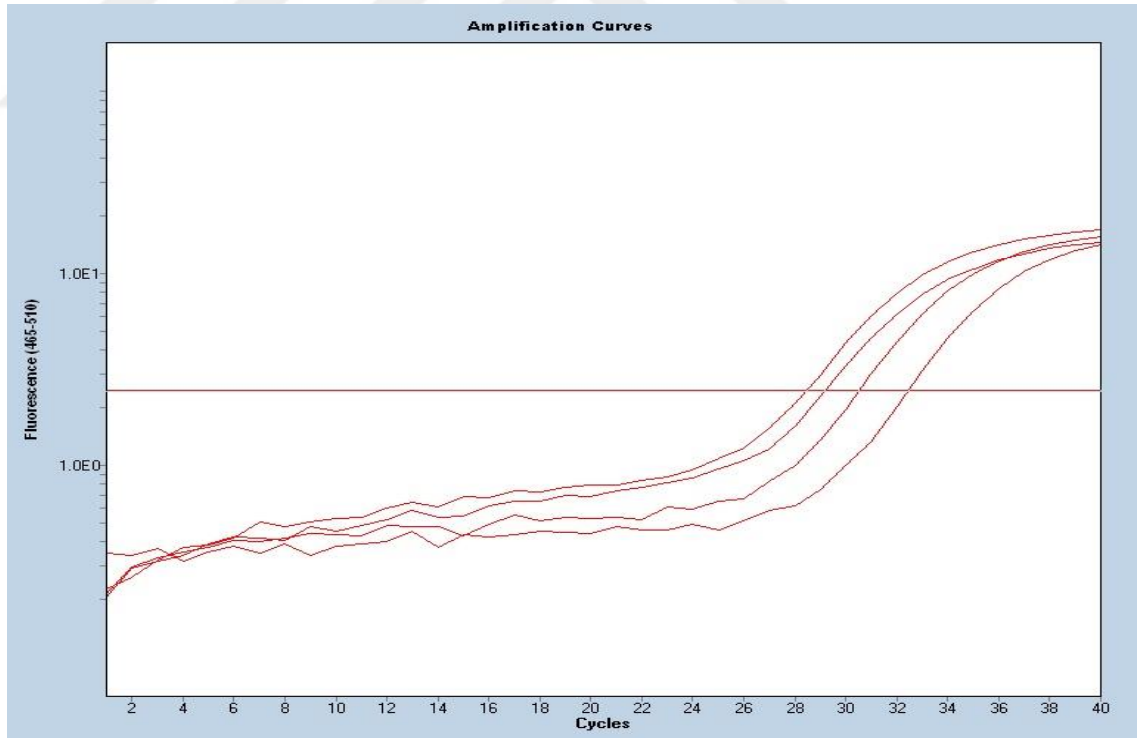
Elde edilen tüm sonuçlar ve karşılaştırma yapılacak tüm parametreler, lisanslı IBSS SPSS Statistics 20.0 Armark, NY, USA programı ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

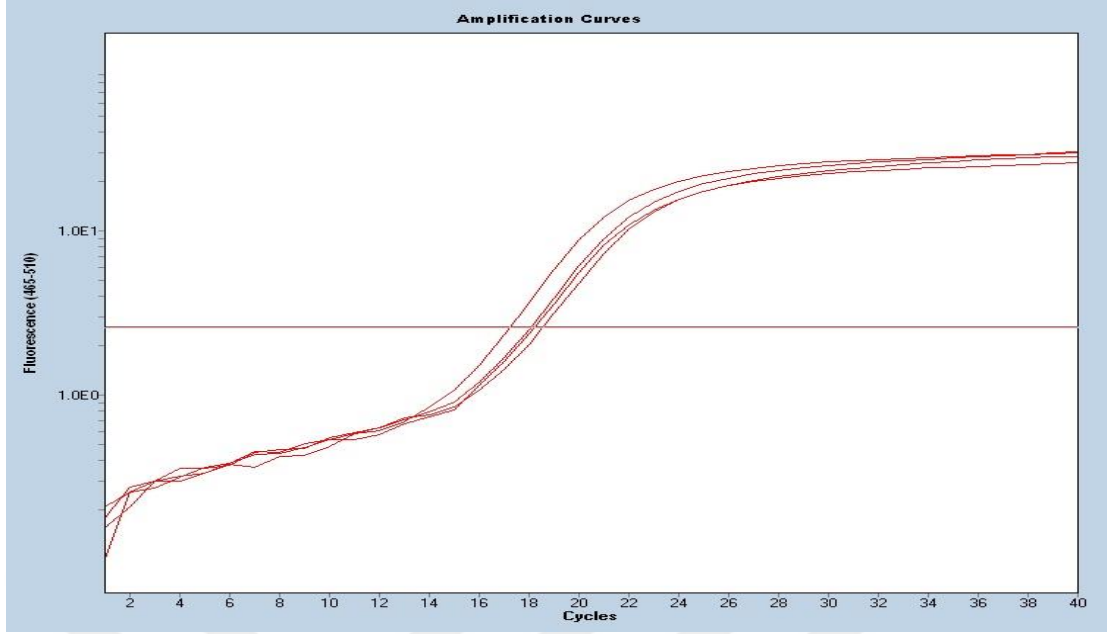
Çalışmamızda; TCEAL7 geninin ifade analizi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'na 2016-2017 yıllarında başvuran akciğer kanseri tanısı konmuş 50 hastanın ameliyatı esnasında alınan tümör ve bu bölgeye komşu normal dokuları kullanılarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD'da qRT-PCR kullanılarak yapıldı.

### 4.1. TCEAL7 Geni İfade Değerleri

TCEAL7 gen ifadesi, çalışmamıza dahil edilen toplamda 50 hastanın her birine ait bir tümörlü bir normal doku örneğinden cDNA eldesini takiben LightCycler 480 cihazında çalışılmıştır. TCEAL7 geni ve referans olarak kullanılan B2M (Beta-2-Mikroglobulin) 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.



**Şekil 4-1: Tümör ve Normal Dokuda TCEAL7 Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü X Düzleminde İşmanın Okunmaya Başlandı Döngü Sayısı Görülmektedir**



**Şekil 4-2: Tümör ve Normal Dokuda B2M (Beta-2-Mikroglobulin) Genine Ait Gerçek Zamanlı PZR'de Elde Edilen Görüntü**

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

Hasta No	Ct TCEAL7 Tümör	Ct B2M Tümör	Ct TCEAL7 Normal	Ct B2M Normal	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
1	33,81	21,66	32,02	26	0,01
2	31,05	18,91	33,37	26,93	0,02
3	32,89	22,7	33,64	23,96	0,70
4	32,09	18,11	33,48	25,93	0,01
5	33,04	25,24	33,3	25,23	1,21
6	34,23	22,87	32,18	27,12	0,01
7	34,38	21,66	33,19	25,76	0,03
8	30,8	19,99	32,84	24,68	0,16
9	30,39	16,97	31,76	21,72	0,10
10	31,5	24,88	33,76	28,37	0,43
11	32,7	23,73	34,99	27,68	0,32
12	34,24	23,98	33,51	24,96	0,31



13	31,74	20,25	34,08	26,4	0,07
14	33,02	23,57	33,85	27,62	0,11
15	31,6	19,04	34,88	30,32	0,00
16	35,7	30,45	33,27	26,22	3,48
17	34,29	26,42	32,19	27,71	0,10
18	31,71	24,74	34,05	27,74	0,63
19	27,99	21,9	34,73	31,71	0,12
20	31,12	21,27	34,95	28,51	0,09
21	34,55	26,7	36,2	31,58	0,11
22	34,46	20,87	35,78	27,92	0,02
23	36,86	26,28	36,56	30,65	0,04
24	32,99	19,78	37,1	32,93	0,00
25	31,52	19,67	36,4	26,47	0,26
26	30,43	19,58	34,5	28,26	0,04
27	30,74	20,23	34,86	33,93	0,00
28	33,35	18,47	34,57	30,14	0,00
29	32,67	31,74	33,39	30,34	4,35
30	27,89	15,77	28,53	16,47	0,96
31	33,53	20,08	34,4	21,68	0,60
32	33,96	23,07	33,07	22,15	1,02
33	32,1	23,91	33,3	24,64	1,39
34	33,92	22,52	32,38	20,98	1,00
35	28,1	16,27	27,98	14,96	2,28
36	30,54	18,89	28,94	17,61	0,80
37	37,93	21,64	34,92	22,83	0,05
38	37,38	26,29	35,81	22,5	4,66
39	36,61	20,92	33,62	21,84	0,07

40	34,43	21,17	34,52	21,97	0,61
41	35,17	27,84	28,96	18,44	9,13
42	34,44	21,82	32,8	23,94	0,07
43	32,96	19,58	31,51	16,76	2,58
44	31,39	21,31	29,76	18,61	2,10
45	34,95	20,64	30,97	19,68	0,12
46	31,89	20,22	30,81	18,07	2,10
47	31,27	17,89	28,14	16,99	0,21
48	28,09	19,79	26,99	17,07	3,07
49	34,19	27,38	32,48	21,22	21,86
50	36,04	36,98	32,98	25,76	286,03

Çalışmamızda kullandığımız 50 hasta örneğinin TCEAL7 geni ifade değeri  $2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemi ile değerlendirildiğinde toplam çalışma grubundaki 34 kişide (%68) tümör dokusunda TCEAL7 ifadesinin normal dokuya göre azaldığı, 3 kişide (%6) TCEAL7 ifadesinin hiç olmadığı, 13 örneğin (%26) tümöründe ise TCEAL7 ifadesinin arttığı saptanmıştır. TCEAL7 geni ifadesindeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,007$ ).

**Tablo 4-2: TCEAL7 Geninin Tümör ve Normal Örneklerde Ortalama İfade Değerleri**

	<b>TCEAL7 Ct (Ort±Ss)</b>	<b>B2M Ct (Ort±Ss)</b>	<b><math>\Delta Ct</math> (Ort±Ss)</b>	<b><math>\Delta\Delta Ct</math></b>	<b><math>2^{-\Delta\Delta CT}</math></b>
<b>Tümör</b>	32,85±2,34	22,31±4,01	10,54±2,92	3,36	0,23
<b>Normal</b>	33,05±2,33	24,62±4,75	8,43±3,20	0	1

50 hasta incelendiğinde, hasta tümör dokularında ortalama ifade değeri 0,23 olarak bulunmuştur. Bu değer TCEAL7 ifadesinin tümör dokularda normal dokuya kıyasla 5,5 kat azaldığını göstermektedir.

#### 4.2. TCEAL7 Geninin Klinik Parametrelerle İlişkisi

Hastalara ait klinik parametreler, başvurdukları cerrahi birim ve patoloji bölümünden alınan bilgilerle tamamlanmıştır (Tablo 4-3).

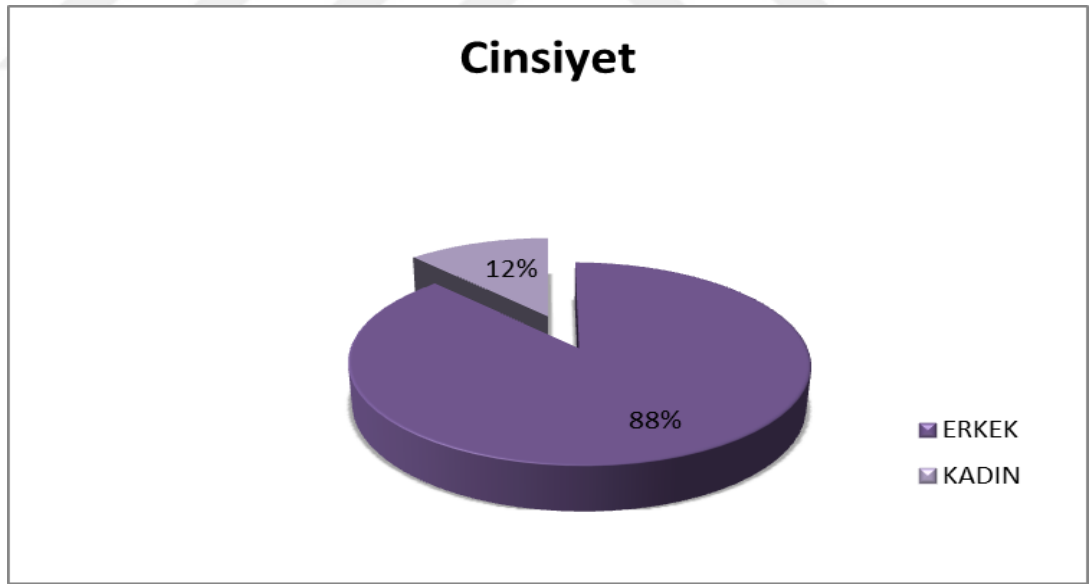
**Tablo 4-3: Hastalara Ait Klinik Parametreler**

Klinik Parametreler	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	44	%88
Erkek	6	%12
<b>Yaş</b>		
≤50	5	%10
>50	45	%90
<b>Sigara</b>		
Sigara kullanan	45	%90
Sigara kullanmayan	5	%10
<b>TNM Evre</b>		
IA	7	%14
IB	22	%44
IIA	3	%6
IIB	7	%14
IIIA	6	%12

IV	2	%4
Bilgisi olmayan	3	%6
<b>Histolojik Tip</b>		
Skvamöz Hücreli Karsinom (SCC)	21	%42
Adenokarsinom	21	%42
Diğer	8	%16

#### 4.2.1. Cinsiyet ve *TCEAL7* geninin ifadesi arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 44'ü (%88) erkek, 6'sı (%12) kadındır (Şekil 4-3).



**Şekil 4-3: Çalışılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı**

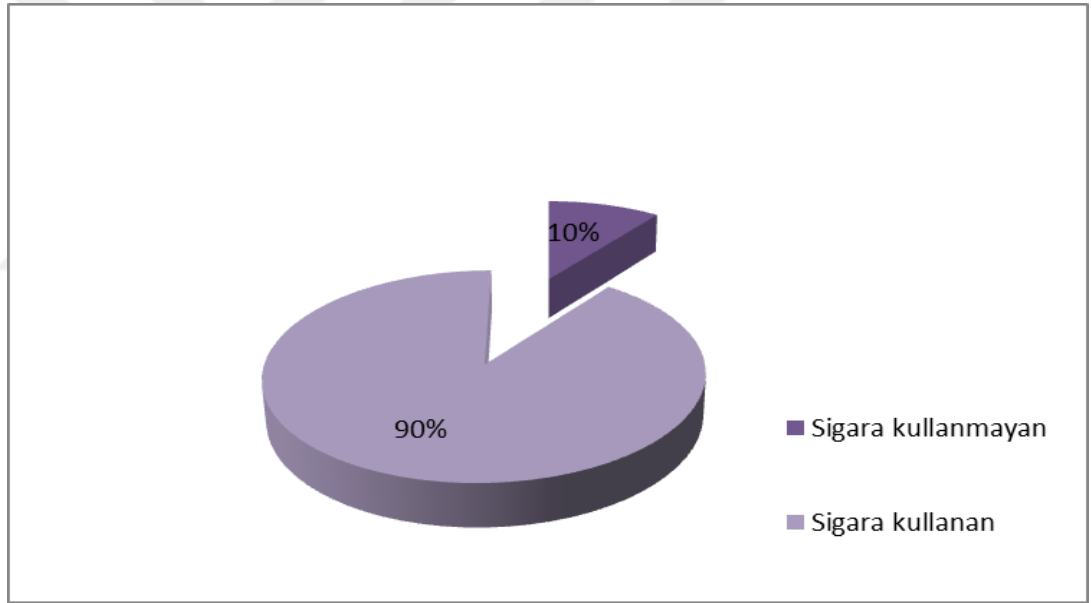
Yapılan Ki-kare analizi sonucu cinsiyet ile *TCEAL7* ifadesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,76$ ). Tablo 4.4'te akciğer kanserinde *TCEAL7* gen ifadesi ile cinsiyet arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir.

**Tablo 4-4: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Cinsiyet ile İlişkisi**

TCEAL7 Gen İfadesi	Kadın	Erkek	Toplam	p
Azalan (<0,9)	4	30	34	0,76
Artan (>1,1)	2	11	13	
Değişmeyen	0	3	3	

**4.2.2. Sigara ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki**

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 45'i (%90) sigara kullanmakta, 5'i (%10) ise sigara kullanmamaktadır. Sigara kullanan 32 kişide *TCEAL7* gen ifadesinin azaldığı, 11 kişide arttığı, 2 kişide ise değişmediği görülmüştür. (Şekil 4-4 ve Tablo 4-5)

**Şekil 4-4: Çalışılan Hastaların Sigara Kullanım Dağılımı**

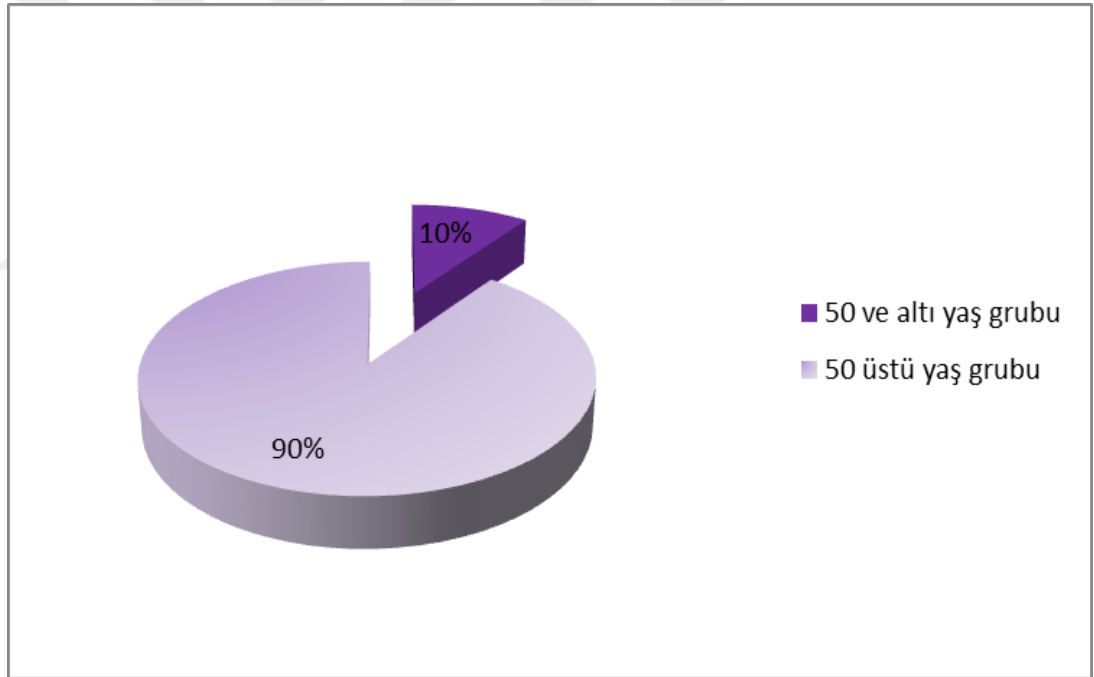
Yapılan Ki-kare analizi sonucu sigara kullanımı ile *TCEAL7* ifadesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p=0,24) (Tablo 4-5).

**Tablo 4-5: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Sigara Kullanımı ile İlişkisi**

TCEAL7 Gen İfadesi	Sigara Kullanan	Sigara Kullanmayan	Toplam	p
Azalan (<0,9)	32	2	34	0,24
Artan (>1,1)	11	2	13	
Değişmeyen	2	1	3	

**4.2.3. Yaş ve TCEAL7 geninin ifadesi arasındaki ilişki**

Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 5 (%10)'i 50 yaş ve altında, 45 (%90)'i ise 50 yaş üzerindedir. 50 yaş ve üstündeki 30 kişide TCEAL7 ifadesinin azaldığı, 12 kişide arttığı, 3 kişide ise değişmediği görülmüştür (Şekil 4-5).

**Şekil 4-5: Çalışılan Hastaların Yaş Dağılımı**

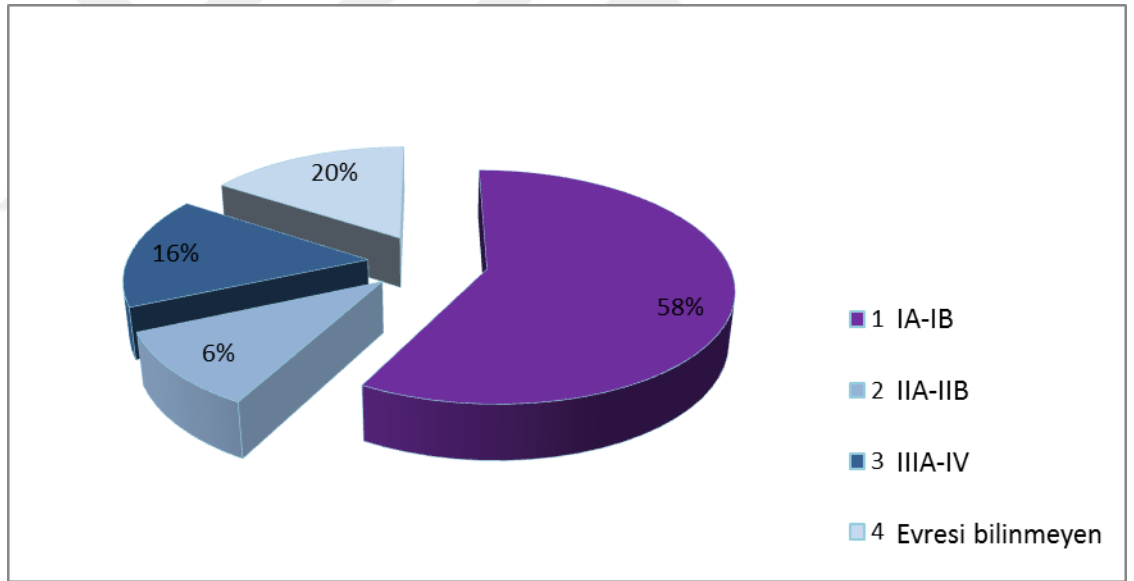
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda yaş ile tümör ve normal dokularda TCEAL7 geni ifade seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. (p=0,76) (Tablo 4-6)

**Tablo 4-6: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Yaş Olgusu ile İlişkisi**

<i>TCEAL7</i> Gen İfadesi	≤50 yaş	>50 yaş	Toplam	P
Azalan (<0,9)	4	30	34	0,76
Artan (>1,1)	1	12	13	
Değişmeyen	-	3	3	

#### 4.2.4. TNM Evresi ve *TCEAL7* geninin ifadesi arasındaki ilişki

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 7'si (%14) IA, 22'si (%44) IB, 3'ü (%6) IIA, 7'si (%14) IIB, 6'sı (%12) IIIA, 2'si (%4) IV evresi olup, 3'ünün (%6) ise TNM bilgisi bilinmemektedir. Şekil 4.7'de görüldüğü gibi hastaların 29'u (%58) evre I (IA, IB), 10'u (%20) evre II (IIA, IIB), 8'i (%16) evre IIIA ve IV olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 4-6).

**Şekil 4-6: Çalışılan Hastaların TNM Evre Dağılımı**

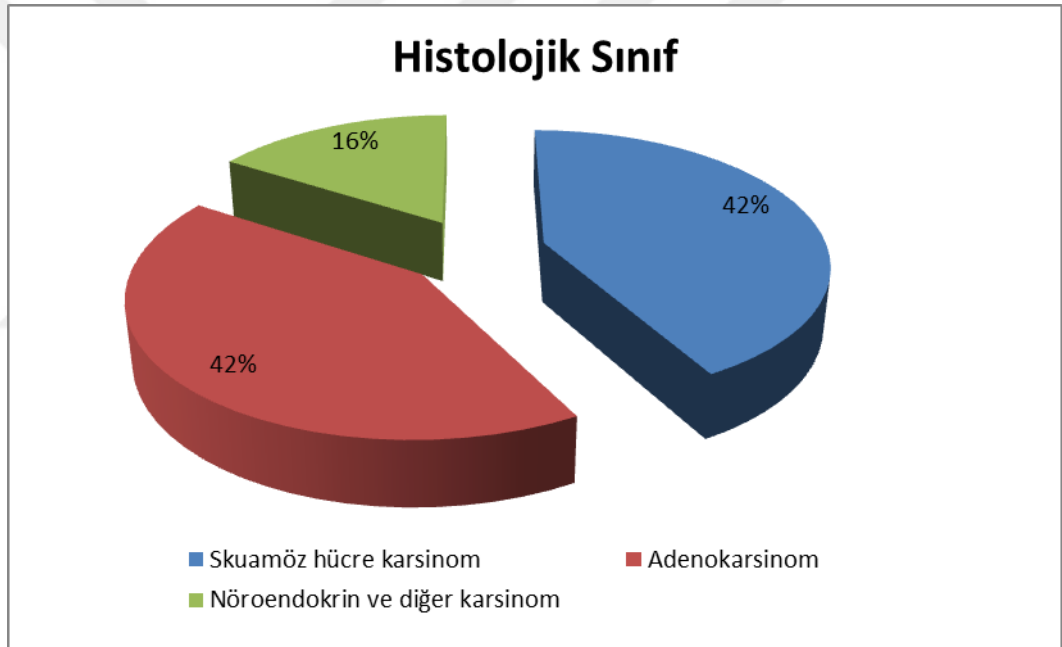
Yapılan Ki-kare analizi sonucunda TNM evresi ile tümör ve normal dokularda *TCEAL7* geni ifade seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p=0,3) (Tablo 4-7).

**Tablo 4-7: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin TNM Evresi ile İlişkisi**

<i>TCEAL7</i> Gen İfadesi	IA-IB	IIA-IIB	IIIA-IV	Toplam	p
Azalan (<0,9)	22	4	6	32	0,3
Artan (>1,1)	6	5	1	12	
Değişmeyen	1	1	1	3	

#### 4.2.5. Histolojik Sınıflandırma ve *TCEAL7* geninin ifadesi arasındaki ilişki

Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 21'i (%42) skuamöz hücreli karsinom, 21'i (%42) adenokarsinom, 8'i (%16) nöroendokrin ve diğer hücre karsinomları olarak sınıflandırılmıştır (Şekil 4-7).

**Şekil 4-7: Çalışılan hastaların Histolojik sınıf dağılımı**

Yapılan Ki-kare analizi sonucunda histolojik sınıf ile *TCEAL7* geninin ifade azalması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ( $p=0,102$ ). Tablo 4-8'de *TCEAL7* gen ifadesi ile histolojik sınıfların ilişkisi gösterilmiştir.



**Tablo 4-8: Akciğer Kanserinde TCEAL7 Geninin Histolojik Sınıf ile İlişkisi**

<b>TCEAL7 Gen İfadesi</b>	<b>Skuamöz hücre karsinom</b>	<b>Adenokarsinom</b>	<b>Nöroendokrin ve diğer karsinomlar</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
Azalan (<0,9)	15	11	8	34	0,102
Artan (>1,1)	4	9	-	13	
Değişmeyen	2	1	-	3	

## 5. TARTIŞMA

Yazılım etmeni kodlayan *TCEAL* gen ailesi *TCEAL1*, *TCEAL2*, *TCEAL3*, *TCEAL4*, *TCEAL5*, *TCEAL6*, *TCEAL7*, *TCEAL8*, *TCEAL9* olmak üzere 9 üyeden oluşmaktadır. X kromozomu üzerinde bulunan *TCEAL7* geninin bir ürünü olan *TCEAL7* proteini yazılımın uzama aşamasında işlev görür. Ailenin üyelerinden olan *TCEAL1* özofagus ve prostat kanseri ile ilişkilendirilirken *TCEAL4*'ün ifadesindeki azalmanın anaplastik tiroid kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak tümör baskılayıcı olduğu öne sürülen ailenin bu 2 üyesi yanında *TCEAL5*'in fare beyin adenomunda onkogenik işlevi olduğu bildirilmiştir.

Ailenin bir diğer üyesi olan *TCEAL7* geni ise ilk kez 2005 yılında Chien ve ark. tarafından epitel kökenli over kanserinde moleküler klonlama çalışmaları sonucu tanımlanmıştır. Bundan sonra yapılan çalışmalar *TCEAL7*'nin glioblastoma, serviks, prostat, meme, beyin tümörleri ve/veya kanser hücre hatlarında ifadesinin azaldığı ve bir tümör baskılayıcı olabileceği öne sürülmüştür.

*TCEAL7*'nin ilk olarak yumurtalık kanserinde epigenetik olarak sessizleşmiş bir gen olduğu gösterilmiştir. Tümörlerin büyük bir kısmında *TCEAL7*'nin promotör bölgesinde yer alan CpG adacıklarının metillenme düzeyinde artışa bağlı olarak ifadesinde azalma olduğu belirlenmiştir. *TCEAL7* geninin epigenetik olarak düzenleniyor olması, ilgili kanserde klinik öneme sahip olduğunu göstermektedir. CpG adacıklarındaki metillenme DNA metil transferaz inhibitörleri ile geriye döndürülebileceğinden *TCEAL7* geninin, yumurtalık kanserinde epigenetik tedavi hedefi olmaya aday bir gen olabileceği öne sürülmüştür (2).

*TCEAL7* kaybıyla modüle edilmiş yazılım etmenlerini tanımlamak için, *TCEAL7* ifadesi olan klonal hat ile *TCEAL7* ifadesi olmayan klonal hatta protein/DNA array kullanılarak 54 yazılım etmeninin DNA-bağlama aktivitesi analiz edilmiştir. Analiz edilen 54 yazılım etmeni arasında NF-kB, DNA-bağlama aktivitesini *TCEAL7* aşağı düzenlenmesi ile modüle eden yazılım etmenlerinden biri olarak tanımlanmıştır. *TCEAL7* ifadesinde azalma meydana geldiğinde, *siklin-D1*, *c-Myc*, *IL-6*, *IL-8* ve *VEGF*'nin ifade düzeylerinde artış, NF-kB etkinliğinde artma olduğu saptanmıştır. Bu genlerin, büyüme etmenleri, sitokinler ve anjiyogenik etmenler üzerindeki etkileri sayesinde tümör oluşumu devam etmektedir (80). *TCEAL7*'nin *myc*-hedef geninin

*siklin-D1*'in E-box dizileri ile etkileşerek *siklin-D1* ifadesini yazılımsal olarak baskıladığı bildirilmiştir (75).

Chien ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma sonucunda *TCEAL7* ifadesinin azalarak düzenlenmesinin spesifik olup olmadığını belirlemek için, *TCEAL7* genine 21 ve 45 kb uzaklığında haritalanan 2 gen (pp21 homolog ve p75NTR ölüm gözetmeni (NADE)) gerçek zamanlı polimeraz zincir tepkimesi yöntemi ile çeşitli hücre hatlarında test edilmiştir. Analiz sonrasında, kanser hücre soylarında pp21 homolog ve NADE ifadesinin minimal kaybı gösterilmiştir. *TCEAL7*'nin kanserde özgün şekilde azalarak düzenlendiğini göstermektedir (2).

Hücre büyümesinin düzenlenmesinde ve deubikitinlenmede görevli bir enzim olan *BRCAl ilişkili protein 1 (BAP1)*'in *TCEAL7* ile birlikte insan özofagus skuamoz hücreli kanserde etkili olabileceği bildirilmiştir. *BAP1* genindeki mutasyonların *TCEAL7* ifadesini azaltarak bu kanserin oluşumunda etkili olabileceği öne sürülmüştür (81).

Literatürde *TCEAL7* geninin işlevi hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda; kas gelişimi ve farklılaşması, kanser oluşumunun moleküler mekanizmada da rol oynadığı bildirilmiştir. Yapılan tüm çalışmalar doğrultusunda, *TCEAL7*'nin ifade değişimleri üzerinde yapılan inceleme sonucunda kas yenilenmesinde ve kas farklılaşmasında önemli görevler aldığı düşünülmektedir (82,83).

Yapılan tüm çalışmalar doğrultusunda, bu tez çalışmasında daha önce araştırılmamış olan *TCEAL7* geninin akciğer kanserindeki işlevinin araştırılması amaçlandı. Akciğer kanserli 50 hastadan alınan tümörlü ve normal doku örnekleri Gerçek Zamanlı PZT Yöntemi ile analiz edildiğinde *TCEAL7* ifade düzeyinin, tümörlü dokularda normal dokuya kıyasla oldukça anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ( $p=0,007$ ). Genin ifade düzeyindeki %68'lik azalma, *TCEAL7* geninin, yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi akciğer kanserinde de tümör baskılayıcı özellik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çalışmada elde edilen ifade yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, TNM evre ve histolojik tip gibi klinik ve patolojik parametreler ile kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç bulunamadı.

Yapılan çalışmalarda özetle, bir yazılım etmeni olan *TCEAL7* geninin ifade düzeyindeki azalmanın, kanserle ilişkili bazı genlerin ifade düzeylerini etkileyerek

kanser oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. *TCEAL7* geninin hangi yollardaki genler ile etkileşime girdiğini detaylı olarak araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde bildirilmiş diğer çalışmalarla uyumlu olarak *TCEAL7* geninin akciğer karsinogenezinde aday tümör baskılayıcı gen olabileceğini ve prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Akciğer kanserinde görülen *TCEAL7* ifadesindeki azalmanın ardındaki genetik ve epigenetik değişikliklerin ve bu değişikliklerin protein yapısı ve diğer proteinler ile etkileşimi üzerine olan etkilerinin tam olarak anlaşılması amacıyla ileri çalışmaların yapılması, *TCEAL7*'nin akciğer kanserindeki yeri ve öneminin belirlenmesi açısından faydalı olacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6), 394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Chien J, Staub J, Avula R, Zhang H, Liu W, Hartmann LC ve ark. Epigenetic silencing of TCEAL7 (Bex4) in ovarian cancer. *Oncogene* 2005; 24(32), 5089-5100. doi:10.1038/sj.onc.1208700
3. Genecards. Erişim 11.03.2017, <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=tceal7>
4. Parsa N. Environmental factors inducing human cancers. *Iran J Public Health* 2012; 41(11), 1-9.
5. Liu Y, Tian P. [Progress of Bevacizumab in Malignant Pleural Effusion Caused by Non-small Cell Lung Cancer]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2019; 22(2), 118-124. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2019.02.07
6. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Adv Exp Med Biol* 2016; 893, 1-19. doi:10.1007/978-3-319-24223-1\_1
7. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl), 29s-55s. doi:10.1378/chest.07-1347
8. Society AC. *Lung Cancer*(2016). Erişim 20.01.2018, <http://www.google.com>
9. Institute of Medicine Committee on Secondhand Smoke E, Acute Coronary E. İçinde, editor. *Secondhand Smoke Exposure and Cardiovascular Effects: Making Sense of the Evidence*. Washington (DC): National Academies Press (US) Copyright 2010 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2010. pp.
10. Shapiro JA, Jacobs EJ, Thun MJ. Cigar smoking in men and risk of death from tobacco-related cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(4), 333-337. doi:10.1093/jnci/92.4.333
11. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect* 1985; 64, 111-126. doi:10.1289/ehp.8564111
12. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32(4), 605-644. doi:10.1016/j.ccm.2011.09.001
13. Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L ve ark. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 2009; 48(5), 646-790. doi:10.1080/02841860902913546
14. American Cancer Society, *Lung Cancer*. (2016). Erişim 14.07.2017, <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/radiation-exposure/radon.html>
15. Buring JE, Hennekens CH. beta-carotene and cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22, 226-230.
16. Zhang EY, Tang XD. Human papillomavirus type 16/18 oncoproteins: potential therapeutic targets in non-smoking associated lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(11), 5363-5369.
17. Littman AJ, Jackson LA, Vaughan TL. Chlamydia pneumoniae and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(4), 773-778. doi:10.1158/1055-9965.epi-04-0599
18. Mitsuyasu RT. Non-AIDS-defining cancers. *Top Antivir Med* 2014; 22(3), 660-665.

19. Auerbach O, Garfinkel L. The changing pattern of lung carcinoma. *Cancer* 1991; 68(9), 1973-1977.
20. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. *Eur Respir J* 2002; 19(4), 722-742.
21. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Kodama K, Tatsuta M, Matsuda M ve ark. CT-pathologic correlation in small peripheral lung cancers. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149(6), 1139-1143. doi:10.2214/ajr.149.6.1139
22. Kuriyama K, Tateishi R, Doi O, Higashiyama M, Kodama K, Inoue E ve ark. Prevalence of air bronchograms in small peripheral carcinomas of the lung on thin-section CT: comparison with benign tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156(5), 921-924. doi:10.2214/ajr.156.5.2017952
23. Burke M, Fraser R. Obstructive pneumonitis: a pathologic and pathogenetic reappraisal. *Radiology* 1988; 166(3), 699-704. doi:10.1148/radiology.166.3.3340764
24. Vincent JM, Ng YY, Norton AJ, Armstrong P. CT "angiogram sign" in primary pulmonary lymphoma. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16(5), 829-831.
25. Scarpatetti M, Tsybrovskyy O, Popper HH. Cytokeratin typing as an aid in the differential diagnosis of primary versus metastatic lung carcinomas, and comparison with normal lung. *Virchows Arch* 2002; 440(1), 70-76.
26. Travis WD, Rush W, Flieder DB, Falk R, Fleming MV, Gal AA ve ark. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(8), 934-944.
27. Fan Z, Schraeder R. The changing pathology of lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2011; 20(4), 637-653. doi:10.1016/j.soc.2011.07.004
28. Dettnerbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. *Chest* 2009; 136(1), 260-271. doi:10.1378/chest.08-0978
29. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH ve ark. The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8), 694-705. doi:10.1097/JTO.0b013e31812d05d5
30. Abdel-Rahman O. Outcomes of Surgery as Part of the Management of Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: A Surveillance, Epidemiology and End Results Database Analysis. *Cancer Invest* 2018; 36(4), 238-245. doi:10.1080/07357907.2018.1466895
31. Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 2004; 429(6990), 457-463. doi:10.1038/nature02625
32. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3(6), 415-428. doi:10.1038/nrg816
33. JM. B. *Cell* 1991
34. Geng L, Zhu M, Wang Y, Cheng Y, Liu J, Shen W ve ark. Genetic variants in chromatin-remodeling pathway associated with lung cancer risk in a Chinese population. *Gene* 2016; 587(2), 178-182. doi:10.1016/j.gene.2016.05.013
35. Medina PP, Carretero J, Fraga MF, Esteller M, Sidransky D, Sanchez-Cespedes M. Genetic and epigenetic screening for gene alterations of the chromatin-remodeling factor, SMARCA4/BRG1, in lung tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2004; 41(2), 170-177. doi:10.1002/gcc.20068

36. Pawson T, Warner N. Oncogenic re-wiring of cellular signaling pathways. *Oncogene* 2007; 26(9), 1268-1275. doi:10.1038/sj.onc.1210255
37. Sicheri F, Moarefi I, Kuriyan J. Crystal structure of the Src family tyrosine kinase Hck. *Nature* 1997; 385(6617), 602-609. doi:10.1038/385602a0
38. Kaziro Y, Itoh H, Kozasa T, Nakafuku M, Satoh T. Structure and function of signal-transducing GTP-binding proteins. *Annu Rev Biochem* 1991; 60, 349-400. doi:10.1146/annurev.bi.60.070191.002025
39. Salgia R, Skarin AT. Molecular abnormalities in lung cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(3), 1207-1217. doi:10.1200/jco.1998.16.3.1207
40. Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, Croce CM. Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228(4706), 1440-1443.
41. Tsujimoto Y, Yunis J, Onorato-Showe L, Erikson J, Nowell PC, Croce CM. Molecular cloning of the chromosomal breakpoint of B-cell lymphomas and leukemias with the t(11;14) chromosome translocation. *Science* 1984; 224(4656), 1403-1406.
42. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene* 2007; 26(9), 1324-1337. doi:10.1038/sj.onc.1210220
43. Tsujimoto Y, Croce CM. Analysis of the structure, transcripts, and protein products of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83(14), 5214-5218. doi:10.1073/pnas.83.14.5214
44. Tsujimoto Y, Ikegaki N, Croce CM. Characterization of the protein product of bcl-2, the gene involved in human follicular lymphoma. *Oncogene* 1987; 2(1), 3-7.
45. Reece NAC-JB. BIOLOGY. İçinde, editor.; 2008. pp. 370-371.
46. Cheng L, Zhang S, Alexander R, Yao Y, MacLennan GT, Pan CX ve ark. The landscape of EGFR pathways and personalized management of non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2011; 7(4), 519-541. doi:10.2217/fon.11.25
47. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR ve ark. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* 2006; 366(1), 2-16. doi:10.1016/j.gene.2005.10.018
48. Prenzel N, Fischer OM, Streit S, Hart S, Ullrich A. The epidermal growth factor receptor family as a central element for cellular signal transduction and diversification. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(1), 11-31.
49. Cohen S. The stimulation of epidermal proliferation by a specific protein (EGF). *Dev Biol* 1965; 12(3), 394-407.
50. CancerPublications. Erişim 11.03.2017, [http://www.cancerpublications.com/newsletter/hematolgical/amger\\_slide/article1/2](http://www.cancerpublications.com/newsletter/hematolgical/amger_slide/article1/2)
51. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S ve ark. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res* 2006; 66(16), 8163-8171. doi:10.1158/0008-5472.can-06-0453
52. Yun CH, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M ve ark. Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* 2007; 11(3), 217-227. doi:10.1016/j.ccr.2006.12.017
53. Stamos J, Sliwkowski MX, Eigenbrot C. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor. *J Biol Chem* 2002; 277(48), 46265-46272. doi:10.1074/jbc.M207135200
54. Zhang X, Gureasko J, Shen K, Cole PA, Kuriyan J. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell* 2006; 125(6), 1137-1149. doi:10.1016/j.cell.2006.05.013

55. Mazieres J, Peters S, Lepage B, Cortot AB, Barlesi F, Beau-Faller M ve ark. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives. *J Clin Oncol* 2013; 31(16), 1997-2003. doi:10.1200/jco.2012.45.6095
56. Tzahar E, Waterman H, Chen X, Levkowitz G, Karunakaran D, Lavi S ve ark. A hierarchical network of interreceptor interactions determines signal transduction by Neu differentiation factor/neuregulin and epidermal growth factor. *Mol Cell Biol* 1996; 16(10), 5276-5287. doi:10.1128/mcb.16.10.5276
57. Karnoub AE, Weinberg RA. Ras oncogenes: split personalities. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9(7), 517-531. doi:10.1038/nrm2438
58. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(1), 11-22. doi:10.1038/nrc969
59. Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA ve ark. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008; 14(18), 5731-5734. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-0646
60. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; 52(9 Suppl), 2665s-2669s.
61. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8), 2081-2086. doi:10.1158/1078-0432.ccr-10-1591
62. Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S ve ark. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2008; 68(13), 4971-4976. doi:10.1158/0008-5472.can-07-6158
63. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, Murphy C, Lifshits E, Holmes AJ ve ark. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(13), 4275-4283. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-0168
64. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S ve ark. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448(7153), 561-566. doi:10.1038/nature05945
65. Wells SA, Jr., Santoro M. Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(23), 7119-7123. doi:10.1158/1078-0432.ccr-08-2742
66. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T ve ark. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012; 18(3), 375-377. doi:10.1038/nm.2644
67. Lipson D, Capelletti M, Yelensky R, Otto G, Parker A, Jarosz M ve ark. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med* 2012; 18(3), 382-384. doi:10.1038/nm.2673
68. Geoffrey M. Cooper RE, Hausman. Cell. İçinde Atabey DN, editor.; pp. 605 - 607.
69. Geoffrey M. Cooper RE, Hausman. Cell. İçinde Atabey DN, editor.; pp. 607.
70. Pawson T. Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine-SH2 domain interactions to complex cellular systems. *Cell* 2004; 116(2), 191-203.
71. Huang CY, Chen YM, Zhao JJ, Chen YB, Jiang SS, Yan SM ve ark. Decreased expression of transcription elongation factor A-like 7 is associated with gastric adenocarcinoma prognosis. *PLoS One* 2013; 8(1), e54671. doi:10.1371/journal.pone.0054671
72. Li J, Zhang S, Zhu L, Ma S. Role of transcription factor FOXA1 in nonsmall cell lung cancer. *Mol Med Rep* 2018; 17(1), 509-521. doi:10.3892/mmr.2017.7885
73. Hahn S. Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11(5), 394-403. doi:10.1038/nsmb763



74. Shandilya J, Roberts SG. The transcription cycle in eukaryotes: from productive initiation to RNA polymerase II recycling. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1819(5), 391-400. doi:10.1016/j.bbagr.2012.01.010
75. Chien J, Narita K, Rattan R, Giri S, Shridhar R, Staub J ve ark. A role for candidate tumor-suppressor gene TCEAL7 in the regulation of c-Myc activity, cyclin D1 levels and cellular transformation. *Oncogene* 2008; 27(58), 7223-7234. doi:10.1038/onc.2008.360
76. Altschul SF, Madden TL, Schaffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W ve ark. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res* 1997; 25(17), 3389-3402. doi:10.1093/nar/25.17.3389
77. Faria TN, LaRosa GJ, Wilen E, Liao J, Gudas LJ. Characterization of genes which exhibit reduced expression during the retinoic acid-induced differentiation of F9 teratocarcinoma cells: involvement of cyclin D3 in RA-mediated growth arrest. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 143(1-2), 155-166.
78. Rapp G, Freudenstein J, Klaudiny J, Mucha J, Wempe F, Zimmer M ve ark. Characterization of three abundant mRNAs from human ovarian granulosa cells. *DNA Cell Biol* 1990; 9(7), 479-485. doi:10.1089/dna.1990.9.479
79. Yeh CH, Zong WX, Shatkin AJ. The Ser36-Ser37 pair in HeLa nuclear protein p21/SIIR mediates Ser/Thr phosphorylation and is essential for Rous sarcoma virus long terminal repeat repression. *J Biol Chem* 1995; 270(43), 25313-25315. doi:10.1074/jbc.270.43.25313
80. Rattan R, Narita K, Chien J, Maguire JL, Shridhar R, Giri S ve ark. TCEAL7, a putative tumor suppressor gene, negatively regulates NF-kappaB pathway. *Oncogene* 2010; 29(9), 1362-1373. doi:10.1038/onc.2009.431
81. Mori T, Sumii M, Fujishima F, Ueno K, Emi M, Nagasaki M ve ark. Somatic alteration and depleted nuclear expression of BAP1 in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2015; 106(9), 1118-1129. doi:10.1111/cas.12722
82. Shi X, Garry DJ. Myogenic regulatory factors transactivate the Tceal7 gene and modulate muscle differentiation. *Biochem J* 2010; 428(2), 213-221. doi:10.1042/bj20091906
83. Rana K, Lee NK, Zajac JD, MacLean HE. Expression of androgen receptor target genes in skeletal muscle. *Asian J Androl* 2014; 16(5), 675-683. doi:10.4103/1008-682x.122861

## ETİK KURUL KARARI



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 83045809/604.01/02 - 84996  
Konu:

İstanbul .../.../...

03 Mart 2016

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Başkanlığına

İlgi: 17.02.2016 tarih, 66018902-302.14.06-63196 sayılı yazınıza:

Anabilim Dalınız öğretim üyesi Prof.Dr.Ayşe Nur BUYRU'nun danışmanlığında Yüksek Lisans Öğrencisi Pelin BULUT'un yürütücülüğünde Prof.Dr.M.Kamil KAYNAK, Prof.Dr.Büge ÖZ, Uzm.Dr.Ezel ERŞEN ve Uzm.Dr.Şebnem BATUR'un yardımcılıklarında yürütülecek olan "Akciğer Kanseri Hastalarda TCEAL7 Geninin Araştırılması" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 01 Mart 2016 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.  
Bilgilerinizi, rica ederim.

Prof.Dr. Özgür KAŞAPÇOPUR  
Klinik Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkanı

Eki:  
1 dosya

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### AKCİĞER KANSERLİ HASTALARDA TCEAL7 GENİNİN ARAŞTIRILMASI

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>13</b> BENZERLİK ENDEKSİ	% <b>7</b> İNTERNET KAYNAKLARI	% <b>3</b> YAYINLAR	% <b>11</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
----------------------------------	--------------------------------------	------------------------	---------------------------------

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<b>Submitted to Istanbul University</b> Öğrenci Ödevi	% <b>4</b>
<b>2</b>	<b>www.kanservakfi.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>2</b>
<b>3</b>	<b>www.drozdogan.com</b> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
<b>4</b>	<b>Submitted to University of Central Lancashire</b> Öğrenci Ödevi	% <b>1</b>
<b>5</b>	<b>Submitted to Yeditepe University</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>6</b>	<b>Submitted to The Scientific &amp; Technological Research Council of Turkey (TUBITAK)</b> Öğrenci Ödevi	<% <b>1</b>
<b>7</b>	<b>turkradyolojiseminerleri.org</b> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Konya Necmettin Erbakan University</b>	<% <b>1</b>

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Pelin	<b>Soyadı</b>	Bulut
<b>Doğ.Yeri</b>	BAYRAMPAŞA/İST	<b>Doğ.Tar.</b>	01.01.1992
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	
<b>Email</b>	pelinbulut4@gmail.com	<b>Tel</b>	05364544974

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi	
<b>Lisans</b>	İstanbul Üniversitesi	2013
<b>Lise</b>	Ergün Öner Mehmet Öner Anadolu Lisesi	2009

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>	Biyolog	İstinye Üniversitesi	2017-
<b>2.</b>			-
<b>3.</b>			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Orta	Orta	50	

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

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

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

**Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri**

Ekizoglu S, Bulut P, Karaman E, Kilic E, Buyru N. Epigenetic and genetic alterations affect the WWOX gene in head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One. 2015 Jan 22;10(1):e0115353.

Baykara O, Dalay N, Bakır B, Bulut P, Kaynak K, Buyru N. The EMSY Gene Collaborates with CCND1 in Non-Small Cell Lung Carcinogenesis. Int J Med Sci. 2017; 14(7): 675–679. Published online 2017 Jun 23.

Baykara O, Tansarikaya M, Bulut P, Demirkaya A, Buyru N. CHD5 is a potential tumor suppressor in non small cell lung cancer (NSCLC). Gene. 2017 Jun 30;618:65-68. doi: 10.1016/j.gene.2017.04.010. Epub 2017 Apr 8.

Orhan C, Bulut P, Dalay N, Ersen E, Buyru N. Downregulation of TCEAL7 expression induces CCND1 expression in non-small cell lung cancer. Mol Biol Rep. 2019 Jul 18. doi: 10.1007/s11033-019-04982-6.

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):** Müzik dinlemek, konser, fotoğraf çekmek.