



**TC
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**HSP90 GEN POLİMORFİZMİ İLE OVER VE
ENDOMETRİYUM KANSERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
BELİRLENMESİ**

HANDE ATASOY

**DANIŞMAN
PROF.DR.TURGAY İSBİR**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2014

TEZ ONAYI

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program adı : Moleküler Tıp
Program Seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Multidisipliner Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Tez Sahibi : Hande ATASOY
Tez Başlığı : HSP90 Gen Polimorfizmi ile Over ve Endometriyum
Kanseri Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi
Sınav Yeri : Multidisipliner Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Sınav Tarihi : 07 / 08 /2014

Yüksek Lisans (Master) öğrencisi **Hande ATASOY**'un çalışması jürimiz tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalı Master tezi olarak uygun görülmüştür.

Tez Sınav Jürisi

İmza

Başkan : Prof Dr Turgay İSBİR
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi, Moleküler Tıp ABD

Üye : Prof Dr Necip İLHAN
Üniversite : Fırat Üniversitesi, Biyokimya ABD

Üye : Prof Dr Bedia ÇAKMAKOĞLU
Üniversite : İstanbul Üniversitesi, DETAE Moleküler Tıp ABD

Yukarıda jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof Dr Bayram YILMAZ
Enstitü Müdürü

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 olmadığı beyan ederim.

Hande Atasoy

(İmza)

İTHAF

Çok Kıymetli Ailem Kemal, Gülşen, Hasan Topçu'ya, Çok değerli Eşim Gökhan Atasoy'a, ve Saygıdeğer Büyüğüm Prof.Dr. Turgay İsbir'e ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi ve Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı kurucusu, yüksek lisans eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, saygıdeğer büyüğüm ve hocam Prof.Dr. Turgay İSBİR'e,

Tez çalışmamın gerçekleşmesi için gerekli hasta ve kontrol grubunun sağlanmasında büyük yardımları dokunan Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Rukset Attar 'a ve İstanbul Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Cem İyibozkurt'a,

Tez çalışmam boyunca desteklerini ve deneyimlerini esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarıma,

Ayrıca bu çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan tüm kanser hastaları ve ailelerine,

Son olarak da tüm yaşamım boyunca beni hep destekleyen, emeklerini esirgemeyen, çok kıymetli ailem ve eşime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	334
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	444
KAYNAKLAR	44
HAM VERİLER	50
FORMLAR	64
ETİK KURUL KARARI	66
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLolar LİSTESİ

TABLO 2.1: BRCA1/2 Fonksiyonu ve Etkileşim Halinde Olduğu Başlıca Proteinler.....	6
TABLO 2.2 : Endometriyum Kanserlerinin Histolojik Derecelendirmesi.....	12
TABLO 2.3: Endometriyum Kanserlerinin Nükleer Derecelendirmesi.....	13
TABLO 2.4: HSP Ailesinin Hücre içi Lokasyonu Ve Fonksiyonları.....	18
TABLO 2.5: HSP90 İzofomlarının Fonksiyon ve Ekspresyon Farklılıkları.....	20
TABLO 3.1: Gerçek zamanlı PZR ait içerik.....	31
TABLO 3.2: Gerçek Zamanlı PZR reaksiyon koşulları.....	31
TABLO 3.3: Gerçek Zamanlı PZR Erime Eğrisi Reaksiyon Koşulları.....	31
TABLO 4.1. Çalışma gruplarında cinsiyet, sigara ve oral kontraseptif kullanım dağılımları.....	33
TABLO 4.2. Çalışma gruplarında HSP90AB1 genotip ve allel dağılımları.....	38
TABLO 4.3. Çalışma gruplarında HSP90B1 genotip ve allel dağılımları.....	39
TABLO 4.4. Çalışma gruplarında HSP90AA1 genotip ve allel dağılımları.....	39
TABLO 4.5.Çalışma gruplarında her üç genotip için risk allellerini birarada taşıma sıklıklarının gösterilmesi.....	40
TABLO 4.6. Endometrium kanseri ve kontrol grubunda HSP90AB1 ve HSP90B1 genotiplerine ait haplotip analizi.....	41
TABLO 4.7. Over kanseri ve kontrol grubunda HSP90AB1 ve HSP90B1 genotiplerine ait haplotip analizi.....	41
TABLO 4.8. Over ve endometrium kanserinde HSP90AB1 ve HSP90B1 genotiplerine ait haplotip analizi.....	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİL 2.1: BRCA geninin normal fonksiyonu ve BRCA'nın over kanserindeki kaybolmuş fonksiyonunun gösterimidir.....	6
ŞEKİL 2.2: Mikrosatellite Kararsızlık N, normal DNA; T, tümör DNA.....	8
ŞEKİL 2.3: Sporadik formda Mikrosatellite kararsızlık.....	9
ŞEKİL 2.4: İnsandaki hsp90 izoformlarının intron/exon yapısının sistematik gösterimi.....	19
ŞEKİL 2.5: Hsp90 proteinin yapısı.....	21
ŞEKİL 2.6 :HSP90 inhibisyonunun kanserde gelişiminindeki 6 basamakla ile ilişkisinin şematik gösterimi.....	24
ŞEKİL 2.7:HSP90 inhibitörlerinin client proteinleri degrade etmesinin gösterimi.....	25
ŞEKİL 2.8: MAPK Sinyal Yolağı ve İŞP90 Arasındaki İlişkinin Gösterimi.....	26
ŞEKİL 2.9: İŞF'nün stres koşullarına karşı cevap oluşturmasının gösterimi.....	27
ŞEKİL 4.1: Over kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AB1 gen polimorfizmi.....	34
ŞEKİL 4.2: Endometriyum kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AB1 gen polimorfizmi.....	34
ŞEKİL 4.3: Kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AB1 gen Polimorfizmi.....	35
ŞEKİL 4.4: Over kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90B1 gen polimorfizmi.....	35
ŞEKİL 4.5: Endometriyum kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90B1 gen polimorfizmi.....	36
ŞEKİL 4.6: Kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90B1 gen polimorfizmi.....	36
ŞEKİL 4.7: Over kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AA1 gen polimorfizmi.....	37
ŞEKİL 4.8: Endometriyum kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AA1 gen polimorfizmi.....	37
ŞEKİL 4.9: Kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AA1 gen polimorfizmi.....	38

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

HSP: heat shock protein
HSP90: heat shock protein 90
HSP70: heat shock protein 70
HSP27: heat shock protein 27
HSP100: heat shock protein 100
HSP60: heat shock protein 60
HSP40: heat shock protein 40
HSP90AA1: heat shock protein A class, member 1
HSP90AB1: heat shock protein A class, member 2
HSP90B1: heat shock protein B class, member 1
HSF: Heat shock Faktör
PR: progesteron reseptörü
AR: androjen reseptörü
ER: östrojen reseptörü
MR: minereleokortikoid reseptörü
MK: mikrosatellit kararsızlık
EOK: epitelyal over kanseri
LBD: ligand bağlanma domain
17-AAG: 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin
EGCG: epigallocatechin-3-gallate
AJCC: American Joint Committee on Cancer
UICC: International Union Against Cancer
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
BRCA Geni : Breast Cancer Geni
PTEN: Fosfotaz ve tensin homolog geni
LYNCH: familial nonpolyposis colon cancer
HNPCC: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer
PZR: polimeraz zincir reaksiyonu
Tm: Erime Sıcaklığı
TNM: “T” TÜMÖR, “N”NOD, “M” METASTAS
FIGO: Federation of Obstetricians and Gynaecologists

ÖZET

Atasoy H. HSP90 gen polimorfizmi ile over ve endometriyum kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi. Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı. İstanbul, 2014.

Over kanserleri kadınlarda görülen genital kanserlerinin %25'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde görülen en sık ikinci jinekolojik kanser olarak belirtilmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığının 2002 yılındaki verilerine göre over kanseri jinekolojik kanserler içerisinde en öldürücü olanı, kadın kanserleri içerisinde de dördüncü öldürücü olan olarak tespit edilmiştir. Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde, kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak belirlenmiş ve olguların %75'i menopoz sonrası, genellikle evre 1'de semptomların varlığı ile başvuran kadınlardır. Etkin bir tarama testi olmamasına karşın, semptom vermesi nedeniyle % 75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir. Isı şok proteinleri, ısı şoku, fiziksel stres ve çeşitli ajanlarla güçlü olarak uyarılan protein kümesi olarak tanımlanmıştır. Bu özelliklerin dışında da ısı şok proteinleri diğer temas ettiği proteinlerin yapısını düzenleyen ve modifiye eden moleküler şaperon olarak tarif edilmiştir. Isı şok protein gen transkripsiyonu, ısı şok faktör (HSF) denilen transkripsiyon faktörü ile düzenlenir, söz konusu faktör, stress durumlarında transkripsiyon aktivasyonunu başlatıcı etki yapar. HSP90'nın; Hsp90 α (indüklenebilir/ major form), Hsp90 β yapıcı/minor form) olmak üzere iki ana sitoplazmik isoform şekli mevcuttur. Hsp90 α stres koşullarında uyarılırken, Hsp90 β yapıcı protein olarak aktiftir. Kanserde rol oynayan mutant genlerin proteoinlerini hücre içerisinde stabilize etğinden dolayı HSP90'nın moleküler seviyesi veya moleküler kapasitesi modifiye edilebilir kemoterapik ilaçlar geliştirilmiştir. Bu çalışmayla HSP90'nın HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 genlerindeki polimorfizmlerinin belirlenmesi sonucu over ve endometriyum kanser oluşumunda olası etkilerinin araştırılması, özellikle tedaviye yönelik biyobelirteçlerin erken dönemde belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda 77 over kanseri, 13 endometriyum kanseri ve 44 sağlıklı kontrol örneğinden elde edilen DNA'lar da Hakiki zamanlı PZR ile HSP90AA1 (rs4947), HSP90AB1 (rs13296) ve HSP90B1 (rs2070908) genlerinde polimorfizmlere bakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre; HSp90AA1 ve HSP90B1 genleri açısından over ve endometriyum kanserleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. HSP90AB1 geni açısından over kanseri ve kontrol grupları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken, endometriyum kanserinde CC genotipi taşıma sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Buda bize HSP90AB1 genotipinin endometriyum kanseri riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar literatürdeki HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 geni açısından over kanseri ve endometriyum kanserlerini inceleyen ilk çalışma niteliğindedir.

Anahtar Kelimeler: Over Kanseri, Endometriyum Kanseri, HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B1, polimorfizm,

Bu çalışma Yeditepe Üniversitesi tarafından desteklenmiştir.

ABSTRACT

Atasoy, H. Determination of relationship between HSP90 and ovarian and endometrial cancer. Yeditepe University Health Sciences Institute, Department of Molecular Medicine. Master Thesis. İstanbul, 2014.

Ovarian cancer constitute 25% of genital cancers in women and its referred as the second most common gynecological cancer in developed countries. According to the data of the Ministry of Health in 2002, the most lethal of gynecological cancers and it has been identified as within the fourth lathal in women's cancers in our country. Endometrial cancer determined the most common malignant tumor of the female genital tract and 75% of patients is postmenopausal who is generally applied in the presence of symptoms presenting with stage 1. Although there is no effective screening test, due to a symptomatic in 75% of cases can be diagnosed at an early stage. Heat shock protein is protein cluster which is strongly stimulated with various agents as heat shock, physical stress. Except this feature, hsp regulate structure of proteins and modifying as molecular chaperone. Heat shcok factor (HSF) which is transcription factor, regulate heat shock protein gene trancription. HSF effect as initiator transcription activation. There is two major isoforms in cytoplasm in HSP90. HSP90 α is induclable form and HSP90 β is constitute form. While HSP90 α is stimulated in stress conditions, HSP90 β is aktive fom as constitute protein. Although mutant genes involved in cancer cells of proteins is stabilised via HSP90, chemotherapeutic drugs have been developed for level of HSP90 in cell and modifing of HSP90 capacity. In our studies, we aimed to investigate the role of HSP90AA1, HSP90AB1 and HSP90B1 polymorphism in ovarian cancer (n=77), endometrial cancer (n=13) and healty control (n=44). In our study we found that in terms of HSP90AA1 and HSP90B1 gene polymorphism is not statistically significant in cases and control. In terms of HSP90AB1 polymorphism, while between ovarian cancer and control group is not statitically significant, CC genotype is higher in endometrial cancer than control grup. Also T allele of HSP90AB1 is higher frequency in ovarian cancer higher than control group. The result of this study carries the attribution of being the first data on the metioned gene sites in ovarian cencer and endometrial cancer in Turkish population.

Key Words: Ovarian cancer, endometrial cancer, HSP90AA1, HSP90AB1, HSP90B1, polymorphism,

The present work was supported by the Klinical Research of Yeditepe University, Project

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri jinekolojik kanserlerin içerisinde en öldürücüsü olup, en yaygın olan tipi ise yüzey epitelyal kanser türü olarak tanımlanmaktadır (1). Özel semptomlarının olmaması, güvenilir biyobelirteçlerin eksikliği, genelde ileri evrede teşhis edilebilmesi, kür oranlarının uzun süresi ve epitelyal over kanserleri (EOK) için tedaviyi kısıtlayıcı ilaca dirençli histolojik tiplerinin varlığı nedeniyle EOK en öldürücü jinekolojik kanser türü olarak tarif edilmektedir. EOK sahip kadınların yaklaşık %70'ine ileri evrede tanı konulur ve %65 'inde ise tanıyı takiben beş yıl içerisinde ölüme sonuçlanabileceği rapor edilmektedir (2). Olguların yaşam süreleri hastalığın evresi ile bağlantılı olup; evre I'deki olgu gruplarının %70-80'nin yaşam süreleri 5 yılken, evre 4 deki hastaların sadece %15'inin 5 yıl hayatta kalabildiği gösterilmiştir (3).

Ülkemizde, Sağlık Bakanlığının yayınladığı Sağlık istatistiklerine göre; 2008'de over kanserinin tüm kadın kanserleri içerisinde yedinci sırada yer alırken, dağılımının da 6,5/100000' olduğu saptanmıştır (4).

Endometriyum kanserleri her yıl dünya çapında 189,000 vaka ve 45,000 ölüm oranı ile kadınlarda en sık görülen 7. Kanser türü olup, yaklaşık %60'ı gelişmiş ülkelerde yaygın olarak gözlemlenmektedir (5).

Endometrium kanserlerinin %95'inin 40 yaşın üzerinde, %75'inin postmenopozal, %25'inin ise premenopozal dönemde görüldüğü saptanmıştır (6). Hastalığın erken teşhis ve tedavisi içindeki gelişmeler ile birlikte tedavi yöntemlerinin değişmesi 5 yıllık sağ kalım oranını arttırabileceği görüşü gün geçtikçe kuvvet kazanmaktadır (7).

Endometriyum kanserlerinin yaklaşık %90'ı sporadic iken, %10 ise ailesel kaynaklıdır (8). Dünya Sağlık Örgütünün 2003 yılında yayınlamış olduğu "*Kadınlarda Meme ve Genital Organ Tümörlerin Sınıflandırılması*" isimli kitapçığında belirtildiği üzere; Endometrial kanser türü; histolojik görünümüne göre endometrioid, seröz, musinöz, squamoz, uroepital veya berrak hücreli olmalarına, mullerian epitelin farklılaşma potansiyeline ve her bir tümörün tümörjenik yollarına göre birbirinden ayrılarak fenotipte geniş spektrumda yayılım göstermektedir (9).

HSP90 uzamakta olan polipeptidlerin konformasyonel olgunlaşması için gerekli olan moleküler şaperondur ve, HSP70 ile birlikte çalışarak yanlış katlanmış veya denatüre edilmiş proteinlerin düzeltilmesinde görev almaktadır. HSP90'nın inhibisyonu kanserden nörodejenaratif hastalıkların tedavisine kadar bir çok hastalığı tedavi etme özelliğine sahiptir (10).

Hsp90, 'housekeeping' fonksiyona sahip, çeşitli clinte proteinlerin proteolitik turnoverına sahip, protein kinaz aktivitesi taşımaktadır. Nükleer hormon reseptörü ,transkripsiyon faktör ve diğer sinyal proteinleri gibi, stressiz koşullardaki hücrenin sitoplazmasında bol miktarda bulunan proteinlerden biri olarak tanımlanmaktadır (11). HSP90 sıklıkla aktive edilme, mutasyona uğrama gibi önemli özelliklere sahiptirler. Bunun yanında en önemli özelliklerinden biri de fazla oranda ekspresyona uğrayarak sinyal iletim yollarının yıkılmasına neden olmasıdır. Özellikle apoptozdan kaçma, ölümsüzleşme, anjiogenez, invazyon ve metastas gibi multityp malignant özellikler sonucu hücreyi kanser hücresine dönüştürebilmesi klinik açıdan önemli olabileceği görüşü Zagouri F. ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır (12).

Yaptığımız literatür çalışmalarımıza dayanarak, daha önceden HSP90 gen polimorfizmi ile over kanseri ve endometriyum kanseri arasındaki ilişkiyi belirleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yalnızca meme kanseri olgularında HSP90α G/C (Gls488His) polimorfizmine bakılmış ve hem premenopozal hemde menepoz sonrası kadınlarda HSP90 G alleli taşımaması meme kanseri için bir risk faktörü oluşturabileceği izlenimi vermektedir (12).

Yukarıdaki bilgilerin ışığı altında, çalışmamızda HSP90'nın HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 genlerindeki polimorfizmlerinin belirlenmesi sonucu over ve endometriyum kanser oluşumunda olası etkilerinin araştırılması, özellikle tedaviye yönelik biyobelirteçlerin erken dönemde belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Over Kanseri

2.1.1 Etiyoloji

Over kanserini etkileyen faktörler genel anlamda; ailesel geçiş, hormonal faktörler ve çevresel faktörler olmak üzere 3 grup altında toplanabilmektedir.

2.1.1.1 Ailesel Geçiş

Aile geçmişi içinde en önemli risk faktörü ise ailesel meme veya over kanseridir. Genel popülasyondaki %1,8'lik over kanser riskine karşı, ailesel over kanserlerinde birinci-derecede akrabalarındaki her üç kadının over kanseri olması, hayatı boyunca over kanserine yakalanmasını arttırmaktadır. BRCA1 veya BRCA2 genlerinden birisinin yada kalıtsal LYNCH sendromu gibi yüksek penetrasyon kansere yatkınlık genlerinde mutasyona sahip olanlarda over kanseri için gittikçe artan oranlarda risk altında olduğu rapor edilmiştir. Bunların yanında multipl hamartom sendromu olarak da tanımlanan Cowden sendromu ve Li-Fraumeni sendromu gibi bir dizi ailesel over kanser sendromları çeşitli araştırmalar sonucunda saptanmıştır. 13,627 BRCA gen mutasyon taşıyan bireylerden oluşan toplam 18 çalışma içeren meta analiz testine göre doğum kontrol ilacı kullananlarda over kanser riskinde 0:50 oranında azalma gözlemlenmiştir (13).

2.1.1.2 Hormonal Faktörler

Nulliparite over kanseri riskini arttırırken; doğum, doğum kontrol hapları kullanımı ve tüp ligasyonu over kanser riskini azaltıcı faktörler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, EOK çeşitli tipleri ile spesifik risk faktörleri arasında yakın bir ilişki olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca EOK olasılığını arttıran risk faktörleri içersinde; yüksek sayıda yumurtlama döngüsü (nonmucinous alt tip), erken menarş başlangıcı, geç menopoz (endometrioid alt tip), ve infertilite gibi etmenlerin önemli bir yer tuttuğu gösterilmiştir. Diğer yandan, yumurtlama döngü sayısını azaltıcı faktörler genellikle koruyucu bir etkiye sahip olup, çoklu gebelikler ile uzun emzirme dönemleride koruyucu bir etki gösterdiği düşünülmektedir (13).

2.1.1.3 Çevresel Faktörler

Genital bölgede pudra kullanımı (invaziv seröz ve müsinöz alt tip için), tubal ligasyon ve histeroktomi ekzojen kaynaklı teşhir edicilere karşı riskini azalttığı ve endometrioid ile musinöz alt tiplerine karşı ise koruyucu etki gösterebileceği savı gün geçtikçe kuvvet kazanmaktadır (13).

2.1.2 Over Kanserlerinin Sınıflandırılması

2.1.2.1 Over Kanseri Histolojik Tipleri:

Over tümörleri “Dünya Sağlık Örgütü” (DSÖ) 2003 sınıflamasına göre; over yüzey epitelyal-stromal tümörleri, seks kord stromal tümörler, germ hücreli tümörler, germ hücreli ve seks kord-stromal tümörler ve metastatik tümörler gibi ana başlıklar altında toplanmaktadır (1).

2.1.2.1.2 Yüzey Epitelyal Over Kanseri

En yaygın gözlenen over tümörleridir. Histolojik olarak bir veya daha fazla farklı tipte epitel ile değişen miktarda stroma içerirler . Overin yüzey epitelyal-stromal tümörlerinin orijini overi saran mezotelyal yüzey hücreleri ve/veya bu yüzeyin yüzeysel over korteksine invajinasyonu ile oluşan inklüzyon kistleridir (2) .

2.1.2.2 Over Kanserinde Histolojik Derecelendirme

Histolojik açıdan çok sayıda sınıflama şekli mevcuttur. Yapısal, çekirdekle ilgili ve kombine sistemler yanısıra ek özellikleri de içeren şemalar vardır. Tek tip sınıflama için 4 dereceli sistem önerilmektedir.

2.1.2.3 TNM Sistemi ve Evre Grupları

Over kanseri tanısı konduktan sonra, hastaların tedavileri hakkında sağlıklı bir yaklaşım saptamak, en etkili tedavi yöntemlerini belirleyebilmek için hastalığın anatomik yaygınlığının saptanması yani evreleme gerekmektedir. Bu amaç için American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından geliştirilen TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.“T” ilk ameliyatta

çıkarılan tümörü tanımlar. “N” koltuk altı lenf nodlarını tanımlar. “M” uzak organ metastazı olup olmadığını belirler (2).

2.1.3 Meme ve Over Kanseri Arasındaki Genetik Açıdan İlişki

Ailesel over kanserine sahip hastalar 3 ana grup altında toplanır; 1- Spesifik bölge over kanseri, 2- Meme ve Over kanser Sendromu, 3- Ailesel nonpoliposis kolorektal kanser (HNPCC; LYNCH II) sendromu (14). İlk iki grup BRCA1 ve BRCA2 tümör baskılayıcı genlerinde germ mutasyonu ile ilişkili iken, HNPCC sendromu DNA hata tamir genlerinde özellikle hMLH1 ve hMLS2 meydana gelen germ mutasyonları ile ilişkilidir. Günümüzde epitelyal over kanserlerinin en az %10 ailesel geçişli olup, bunlarında yaklaşık %90’ı BRCA genlerinde meydana gelen mutasyonlar ile geri kalan %10’unun da HNPCC sendromundan kaynaklandığı kabul edilmektedir (15,16).

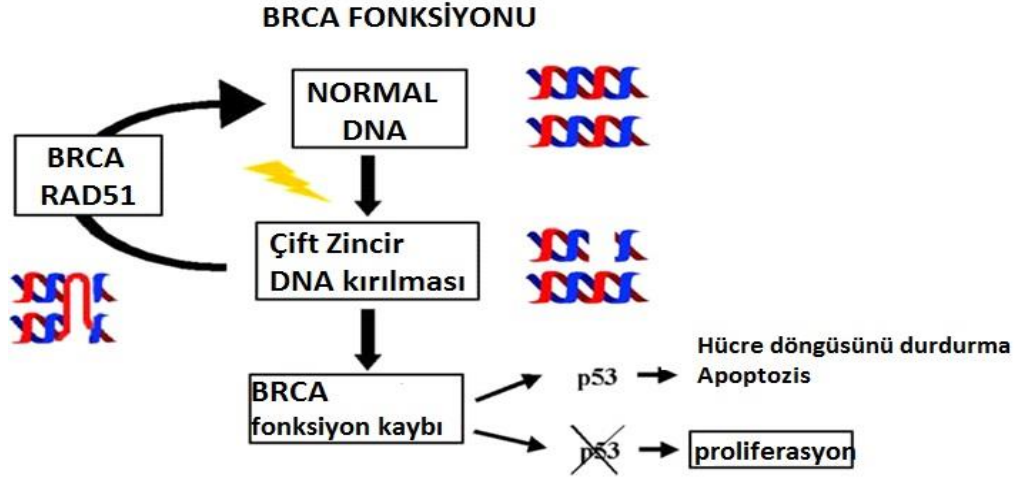
BRCA1 ve BRCA2 sırasıyla kromozom 17q21 ve 13q12-13 üzerinde bulunan büyük tümör baskılayıcı genlerdir. Bu genler birbirlerine benzer yapı gösterip bir çok kodlama ekzonu ile kodlama bölgesinin yaklaşık yarısını kaplayan büyük 11 exon içerirler (17). Bu iki protein fonksiyonel olarak birbirine benzer olup yalnızca nükleer alanda bulunurlar. BRCA1 ve BRCA2 proteinleri DNA hasarlarının belli şekillerinin tanınması ve tamiri, gen ekspresyonunun transkripsiyonel düzenlenmesi, ve hücre döngüsü kontrolü gibi bir çok göreve sahiptirler (18). BRCA proteinleri, DNA çift zincir kırıklarının tamiri ve homolog rekombinasyonda önemli görev alan RAD51 proteini gibi bir çok düzenleyici protein ile temas halindedir (Tablo:2.1) (19) . BRCA1 ve BRCA2 genlerinin replikasyondaki rolünün; durdurulmuş replikasyon çatalının yanından homolog rekombinasyonu kolaylaştırmak olduğu düşünülmektedir. Hatalı homolog rekombinasyon, replikasyonun durmasına veya nonhomolog rekombinasyona yol açar ve böylece genomik dengesizliğe neden olmaktadır (20). Fonksiyonel BRCA1 veya BRCA2 ‘nin olmaması (tamir hatası), p53’ün hücre döngüsünü kontrol edici özelliğinin aktive olmasına yol açması sonucu hücre döngüsünün durması, apoptozis veya her ikisi ile sonuçlanmalarına neden olmaktadır. Eğer p53 inaktif olursa , hücre döngüsü durdurulmaz ve/veya hücre apoptozise girmez ve hücre çoğalması devam etmesine bağlı olarak , aşamalı DNA hasarının birikmesi ve malignant sıklığının artmasına neden olabileceği gözlemlenmiştir (20) (şekil2.1).

Tablo 2.1: BRCA1/2 Fonksiyonu ve Etkileşim Halinde Olduğu Başlıca Proteinler

DNA tamir	:RAD51, c-Abl
Transkripsiyon	:p53, androjen reseptörü, östrojen reseptörü, c-Myc
Hücre Döngüsü	:p53, p21

(Lalwani et al 643; Histologic, Molecular, and Cytogenetic Features of Ovarian Cancers: Implications for Diagnosis and Treatment, RadioGraphics 2011;31:625-646)

BRCA1 geninde mutasyonu olan kişilerin over kanserine yakalanma için kümülatif risk %40-50 iken, BRCA2 geninde mutasyonu olanların over kanserine yakalanması için kümülatif riski %20-30 olarak saptanmıştır. BRCA-pozitif fenotipe sahip over kanserlerinde sıklıkla seröz alt tip görülürken, bir sonraki en yaygın histolojik tip endometrioid ve daha sonra da müsinöz ve borderline alt tipleridir. BRCA-pozitif tümörler yüksek derece olarak, ileri evrede teşhis edilirler (14).

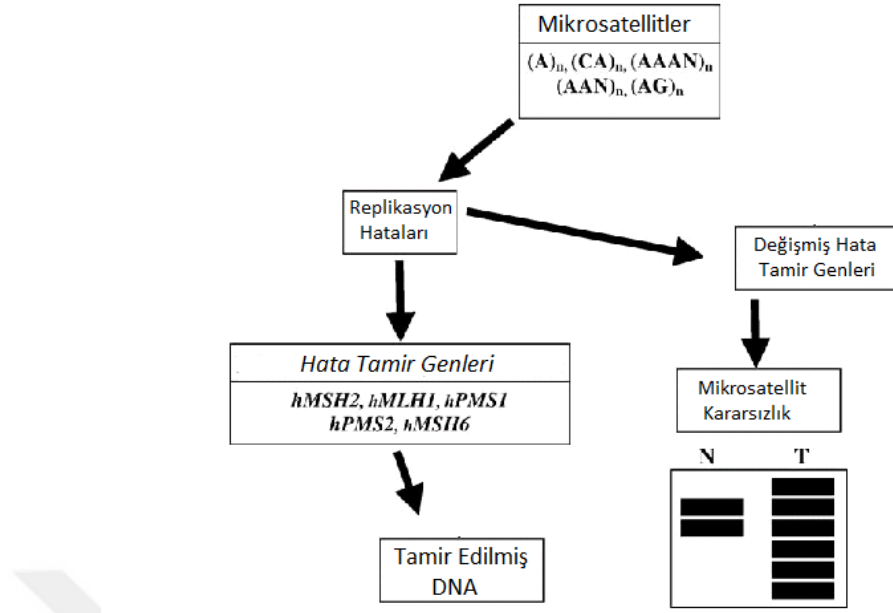


ŞEKİL2.1: BRCA Geninin Normal Fonksiyonu ve BRCA'nın Over Kanserindeki Kaybolmuş Fonksiyonunun Gösterimi

BRCA proteininin,RAD51 gibi diğer proteinlerle etkileşiminin gösterimi (Jaime Prat, Alberto Gallardo, Adriana Ribé. Hereditary ovariancancer,Human Pathology,Volume 36, Issue 8, August 2005, Pages 861–87)

2.1.3.2 Over Kanserinde HNPCC Sendromu

HNPCC sendromu olarak da bilinen LYNCH II sendromu otozomal dominant hastalık olup, polipsiz kolon kanserine ve seröz ile endometrioid varianta sahip endometrial-over kanserine meyili ile karakterize edilir. LYNCH II sendromu DNA hata tamir mekanizması genlerinden hMLH1 ve hMSH2’de meydana gelen germ mutasyonlarından kaynaklanır. HNPCC sendromuna sahip kadınlarda yaşam boyu yumurtalık kanserine yakalanma riski yaklaşık % 12 olarak kabul edilmektedir (21). HNPCC hücreleri mikrosatellit DNA dizilerinde kararsızlık gösterir. Mikrosatellit genellikle 1-5 nükleotid uzunluğundaki DNA motiflerinin birkaç kez tekrarıdır. İnsanlarda en yaygın olarak bilinen mikrosatellit germ hattı boyunca 50000 ila 100000 kez tekrar eden sitozin ve adeninin dinukleotit tekrarıdır (CA). Mikrosatellit kararsızlık (MK) ise mikrosatellit allele bir birim eklenmesi ve kaybedilmesi ile uzunluğunda somatik değişim meydana gelerek oluşan genetik değişikliktir. Bu değişiklikler sadece kritik genetik bölgelerde bulunmaz, diğer taraftan genomun her yerindeki mikrosatellitlerde de meydana gelir. Mikrosatellite kararsızlık proteinlerini kodlamaktan sorumlu genler DNA hata tamir mekanizması içerisinde yer almaktadır. hMSH2 ve hMLH1 mutasyonu HNPCC sendromununun %70’den sorumludur (22). Christie ve Oehler ‘in 2006 yılında yayınladıkları ‘Epitel Over Kanserin Moleküler Patolojisi’ isimli derlemede bu hata tamir mekanizma genlerindeki mutasyonlar hücrelerin DNA replikasyonu sırasında normal olarak oluşan hataları onarma özelliğini değiştirir. Böylece hata tamir mekanizmasında mutasyonlu genlere sahip hücreler normal hücrelerden daha çok replike edildiğini bildirmişlerdir (23). HNPCC kolorektal kanser kümülatif riski % 80’den , over kanser riskinin ise % 12 daha fazla olduğu gösterilmiştir (şekil:2.2) (24) .



Şekil 2.2: Mikrosatellit Kararsızlık N, normal DNA; T, tümör DNA

(Jaime Prat, Alberto Gallardo, Adriana Ribé. Hereditary ovariancancer, Human Pathology, Volume 36, Issue 8, August 2005, Pages 861–87)

2.1.4 Sporadik Over Kanseri

Over kanserlerinin belirli alt tiplerinde KRAS, BRAF, PIK3CA ve CTNNB1 dahil olmak üzere birçok onkogen mutasyonlar tespit edilmiştir. KRAS mutasyonu müsinöz alt tipinde %50 oranında, %35 oranında ise düşük dereceli seröz over karsinomlarda gözlemlenmektedir. BRAF mutasyonları %30 oranla düşük dereceli seröz over karsinomlarda saptanmıştır (25). En ilgi çekici nokta, KRAS ve BRAF mutasyonları aynı tümörde ve yüksek dereceli seröz over kanserlerinde görülmesidir. Beta-katenin geni, CTNNB1, hücre çoğalması ve Wnt yolunda görev alır ve endometrioid over karsinomların %30'unda bulunur ancak diğer tip over kanserlerinde yaygın olarak gözlemlenmemektedir (26). P13K (PIK32CA) geninde meydana gelen somatik mutasyonlar berrak hücreli alt tipde ve endometrioid over kanserlerinin %30'un da görülür ancak diğer kanser türlerinde çok yaygın değildir (27). PTEN tümör baskılayıcı geninde meydana gelen mutasyonlar %15 oranında endometrioid alt tipinde görülürken diğer tiplerde ise yaygın değildir. Over endometrioid ve berrak hücreli alt tiplerine yakın endometrik dokularda PTEN gen mutasyonlarının görülmesi endometrioisin endometrioid ve berrak hücreli over kanser tipleri için tetikleyici olduğunu desteklemektedir (28). Çeşitli tümör baskılayıcı genlerde ise mutasyonlar

saptanmıştır. p53 geni insanda en yaygın olarak mutasyona uğrayan genidir ve yüksek dereceli seröz over karsinomların %70'inde gözlenir. Ayrıca düşük dereceli seröz ve müsinöz tümörler için yaygın değilken yüksek dereceli endometrioid ve berrak hücreli over karsinomlarda %8 oranında gözlemlenmiştir (29). Mikrosatellit kararsızlıkla tanımlanan DNA hata tamir mekanizmalarında meydana gelen genetik veya epigenetik bozukluk over kanserlerinin %12'sinde görüldüğü saptanmıştır (ŞEKİL:2.3) (28).



Şekil 2.3: Sporadik formda Mikrosatellit kararsızlık

(Jaime Prat, Alberto Gallardo, Adriana Ribé. Hereditary ovariancancer, Human Pathology, Volume 36, Issue 8, August 2005, Pages 861–87)

2.1.4 Over Kanseri Tanı Yöntemleri

Günümüzde , pelvik muayene, transvajinal ultrasonografi ve serum CA-125 düzeyleri over kanserlerinin saptanmasında standart yöntemler arasında yer almaktadır (30).

2.1.4.1 CA125 Biyobelirteci

CA-125 glikoprotein yapısında olan antijendir ve yaygın olarak epitelyal over tümörlerinin tanısında kullanılırken over kanserlerinin tanısında ise %85-90'ında kullanılmaktadır. Tek başına CA-125; erken evre over kanser olgularının %47'sinde, ileri evre over kanserli olgularının ise % 80-90'ında yükseldiği gözlemlenmiştir (30).

2.1.5 Sinyal İletim Sistemi ve Over Kanseri

2.1.5.1 Östrojenin Over Kanserindeki Rolü

Seröz epitel over kanserlerinde ekzojen kaynaklı östrojen etkisinin, over kanser hücrelerini hücreSEL büyüme ve çoğalmasını başlatıcı olduğu düşünülmektedir (31). Östrojenin ayrıca anti-apoptotik protein olan bcl-2 aracılığıyla apoptozizi inhibe ettiği açıklanmıştır (31). Östrojenin iki alt tipi (α , β)'dan ER α 'nın overde proliferasyondan sorumlu olduğu, ER β 'nin farklılaşmayı düzenlediği düşünülürken, epitelyal over kanserinde eksprese oldukları gösterilmiştir (32). ER β seröz over kanserlerinde ve iyi huylu tümörlerde yaygın olarak bulunurken, ER α ise malign over tümörlerinde yüksek oranlarda varlığı gözlemlenmiştir (33). Over kanserlerinde artmış ER α / ER β oranı gözlemlenmiştir (34), ayrıca tümör progresyonunu da ER α ekspresyonunda da artışın yanında, ER β ekspresyonunda azalma gösterilmiştir (33). Over kanser hücre serilerinde yapılan çalışmalarla ER β 'nin fazla ekspresyonu, proliferasyonu %50 oranda azalttığı saptanmıştır. Transgenik farelerin 17-beta estradiol ile tedavi edilmesi ile yapılan çalışmalarda yaşam süresinin kısılması, papiller histoloji, erken evre tümör azalması gibi sonuçlar elde edilirken, progesteronla tedavide hiç bir fark gözlemlenmemiştir (35), Bu konuda yapılan paralel çalışmalarla, 17-beta östrodiol ile tedavi edilen over tümör hücrelerinin büyümesinin arttığı saptanması ile bu sonuçlar desteklenmiştir (36).

2.1.5.1 Östrojen Reseptörlerinin Over Kanserindeki Rolü

Östrojen, biyolojik görevlerini nükleer reseptör ailesinin üyeleri olan ER α , ER β reseptörleri aracılığıyla yürütmektedir (35). Ligand bağlanma domain (LBD) ligandın bağlanmasına, reseptörün dimerizasyonuna aracılık eder ve ligandın C terminal bölgesine bağlanmasıyla hedef genlerin reseptör aracılı transaktivasyonunu sağlar . Bu iki izoformun LBD'leri %56 oranında benzerlik gösterir, bu da alt grupların farklı ilgiye, farklı potansiyellere ve antagonistlere karşı farklı davranış sergiledikleri anlamına gelmektedir (37). ER α 'nın ve ER β 'nin LBD'ine ligandın bağlanması sonucu reseptörde heterodimer veya homodimer şeklinde konformasyonel değişiklik meydana gelir ve böylece hedef genlerin promoter bölgelerindeki DNA dizilerini tanımalarına neden olmaktadır. Bu reseptörlerin iki alt tipinin transkripsiyonel düzenlenmeleri Isı Şok Proteinleri gibi çeşitli bağlı proteinlerin etkileşimi sonucu gözlemlenmektedir. Isı Şok Protein ailesi üyesi olan HSP90, nükleer reseptörlerin ve protein kinazların sinyal iletiminin düzenlenmesinde moleküler şaperon olarak görev yaparlar. Bu moleküler şaperonlar diğer nükleer reseptörlerde olduğu gibi (androjen reseptörler,progesterone reseptörler, glukokortikoid ve minerelokortikoid reseptörler) östrojenlerin ligandsız

şekilleri ile temas halinde olduğu belirlenmiştir (38). Her bir nükleer reseptöre ligandın bağlanmasıyla reseptörde meydana gelen konformasyonel değişiklik HSP90'nın ayrılması sonucu, reseptör dimerize olarak kofaktörle birleşir, sonunda DNA'ya bağlanarak da hedef genin aktive olmasını sağlar. Östrojen reseptörlerinin liganttan bağımsız transkripsiyonel düzenlenmesinde başlatıcı basamak HSP90 olduğu gözlemlenmiştir. ER α bir immunofilin, p23 ve HSP90'dan oluşan büyük moleküler kompleks etrafında tutularak inaktif şekilde kalır (38). ER α ve ER β ekzojen ve endojen kaynaklı östrojenin yokluğunda HSP90 ile bağlı olarak, hücrelerin Hsp90 inhibitörlerinin etkisi ile her iki alt şekilde de proteozom kaynaklı degradasyon meydana geldiği gösterilmiştir (39).

2.2 Endometriyum Kanseri

2.2.1 Etiyoloji

Endometrial kanserler biyomarkerların ekspresyonu, ploidi, farklılaşma derecelerine ve immunojenlik özelliklerine bağlı olarak heterojen olarak tanımlanmaktadır. Olguların %20'si menapoz öncesi görülürken çok nadir olarak 40 yaş öncesinde kadınlarda gözlemlenir. Endometrial kanserlerin yaklaşık %5-10'u ailesel kaynaklı olup, en yaygın olan etmen HNPCC sendromu olduğu gösterilmiştir. Risk faktörleri arasında karşılanmamış östrojen tedavisi gibi endometriumun hormonal uyarılma, polikistik over sendromu ve östrojen kaynaklı tümörler önemli yer tutmaktadır. Endometrial kanserlerinin %50'sinde kilo artışı saptanmış ve risk obeziteyle bağlantılı hormon metabolizması ile ilişkilendirilmiştir. Bir diğer risk faktörü ise nulliparitedir ve meme kanserli olgularda tamoksofen kullanımının riski 8 kat arttırdığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalarla endometrial kanserlerde pre ve menapoz öncesi dönemlerindeki kadınlarda, genellikle östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu ve serum östradiol seviyesi ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (38).

2.2.2 Endometriyum Kanseri Tipleri

2.2.2.1 Tip 1 (Endometrioid Endometrial Kanseri)

Tip 1 endometrial kanserler sporadik endometrial kanserlerin %70-80'lik bir kısmını kapsar. Bu kanserler tipik olarak endometrioiddir ve birincil olarak karşılanmamış östrojen etkisi ile ilişkilendirilmiştir (40). Samarnthai, Hall ve I-Tien

Yeh tarafından 2010 yılında yayınlanan “Endometrial Malignitelerin Moleküler Profili” adlı derlemede obezite, hiperlipidemi, hiperestrojen örneğin anovulasyon, nulliparite/kısırlık, geç menapoz ve endometrial hiperplazi risk faktörleri arasında gösterilmiştir. Bu tümörler düşük dereceli, erken evre olarak sınıflandırılmıştır. Bu tümörlerde genellikle östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese edildiği belirtilmiştir (41).

2.2.2.2 Tip 2 (Nonendometrioid Endometrial Kanseri)

Tip 2 kanserler, endometrial kanserler içerisinde %10-20’inde görülen daha az yaygın şeklidir. Nonendometrioid olarak bilinirler, en sık seröz papiller ve daha az sıklıkla berrak hücreli alt tiplerde görülürler. Yüksek dereceli histolojiye sahiptirler, arka planda tipik bir atrofik endometriyum ve genellikle derin myometrial penetrasyon özelliği taşıdıkları belirtilmiştir. Genellikle tip 1’e göre görülme yaşı yaklaşık 5-10 yaş daha küçüktür. Östrojen uyarılması ile bağlantıları yoktur. Tip 2 kanserler tümör genezleri hakkında az bilgi elde edilse de, içinde küçük hücreli, farklılaşmamış ve squomaz hücreli kanserler saptanmıştır. Tip 2 kanserler tipik olarak atropik endometriyum arka planına sahiptirler ve patogenezi hormonal risk faktörleri henüz belirlenmemiştir. Klinik olarak tip 2 kanserler agresif, zayıf prognoz ve erken yayılma eğilimleri (sıklıkla pelvic lenf nodlarına) olduğu gösterilmiştir (41).

2.2.3 Endometriyum Karsinomları Derecelendirme

Derecelendirme endometrial kanserlerde önemli bir tanı göstergesidir. Derecelendirme histolojik ve nükleer özelliklere dayanarak yapılmaktadır.

2.2.3.1 Histolojik Derecelendirme

Histolojik grade solid alanların varlığına göre belirlenmektedir. Endometriyum kanserleri histolojik olarak Derece1, Derece2, Derece 3 olarak derecelendirilirler (Tablo:2.2) (9).

Tablo 2.2 : Endometriyum Kanserlerinin Histolojik Derecelendirmesi

GRADE 1 Adenokarsinom	Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri <% 5
GRADE 2 Adenokarsinom	Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri % 6-50

GRADE 3 Adenokarsinom

Nonskuamöz veya nonmorüler
solid büyüme şekilleri >%50

(The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, 7th Edition (2010) published by Springer, New York)

2.2.3.2 Nükleer Derecelendirme

Nükleer derecelendirme nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır (Tablo: 2.3) (42).

Tablo2.3: Endometriyum Kanserlerinin Nükleer Derecelendirmesi

Grade 1 endometrioid adenokarsinom:	Nükleus oval-yuvarlak, kromatin dağılımı düzgün, nükleus belirgin değildir.
Grade 2 endometrioid adenokarsinom:	İrregüler oval nükleus, kromatin kümelenmesi ve orta büyüklükte nükleolus dikkati çeker.
Grade 3 endometrioid adenokarsinom:	İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iridüzensiz nükleolus izlenir

(Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40: 55–65.)

2.2.4 Endometriyum Karsinomların Sınıflandırılması

2.2.4.1 TNM Sınıflandırılması

Endometriyum kanseri tanısı konduktan sonra, hastaların tedavileri süreçleri hakkında sağlıklı bir yaklaşımda bulunmak ve en etkili tedavi yöntemlerini belirleyebilmek için hastalığın evrenmesi gerekmektedir. Bunun içinde TNM evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından önerilen sistemdir. “T” ilk ameliyatta çıkarılan tümörü tanımlar. “N” koltuk altı lenf nodlarını tanımlar. “M” uzak organ metastazı olup olmadığını belirler (43).

2.2.5 Genetik Değişiklik

2.2.5.1 Tip 1 Endometriyum Kanserlerinde Genetik Değişiklikler

Bugüne kadar yapılan araştırmalar sonucu, PTEN inaktivasyonunun, endometrium kanserlerinin % 83'ünde ve prekanser lezyonların % 55'inde olduğu belirlenmiştir. PTEN 10q23 kromozmununda bulunur ve tirozin kinaz fonksiyonuna sahip protein kodlayarak, tümör baskılayıcı olarak davranır. PTEN inaktivasyonu mutasyonla meydana gelir, ekspresyon kaybı ile sonuçlanır (heterozigotlarda daha az ölçüde meydana gelir) (44). PTEN aktivitesinin azalması hücre proliferasyonu ile hayatta kalımların artması ve sinyal iletim yolağının düzenlemesine neden olmaktadır. PTEN heterozigot kaybı ve promoter hipermetilasyonu gibi çeşitli mutasyonlar ile inaktive olur. Somatik PTEN mutasyonu endometrial karsinomların %83'ünde endometrial endometrium kanserlerde gözlemlenmektedir (38,41). PTEN germ hattı mutasyonlarının Cowden sendromuna yol açtığı gösterilmiştir. Endometrial kanserlerin %40'ında, delesyon yani heterozigot kaybı ile PTEN inaktivasyonu meydana gelirken, tümörlerin yaklaşık %20'sinde özellikle ileri evre tümörlerde promoter hipermetilasyonu ile de PTEN inaktivasyonu meydana geldiği saptanmıştır (41).

Endometrioid endometrial kanserlerde diğer genetik değişiklikler; mikrosatellit kararsızlık, K-ras, B-katenin geninde meydana gelen mutasyonlardır. Mikrosatellit kararsızlık sporadik endometrioid kanserlerin %20'sinde (44), nonendometrioid kanserlerin ise %0-11'de görüldüğü rapor edilmiştir (41). Özellikle (saf seröz karsinomlarda değil) karışık endometrioid ve seröz kanserlerde görüldüğü gözlemlenmiştir. Sporadik endometrial kanserlerde, DNA hata tamir mekanizmalarında hataya sebep olan MLH1 promotor hipermetilasyonunun epigenetik mikrosatellit kararsızlığın en büyük nedenidir. Bu genetik inaktivasyonun genellikle atipik hiperplazilerde meydana gelmesi, MLH1 hipermetilasyonunu endometrioid endometrial kanserlerin patogeneğinde erken evre olmasını sağlar. Mikrosatellit kararsızlık içeren tümörlerin %72.7'sinde bir veya daha fazla nükleotid bölgesinde meydana gelen ikinci mutasyon tümör progresyonundan sorumlu olabileceği izlenimi vermektedir (41).

Tip1 endometrial kanserlerde diğer genetik değişiklikler K-ras ve B-katenin mutasyonları olabileceği açıklanmıştır. K-ras GTP ailesinin küçük bir proteinini kodlar ve buda çekirdek ile hücre yüzey reseptör arasındaki sinyal iletiminde görev alır. Tip

1 endometrial kanserlerin %10 ile %30'unda K-ras mutasyonu saptanmıştır. Yapılan çalışmalar sonucu mikrosatellit kararsızlık içeren kanserlerde, K-ras mutasyonunun çok fazla olduğu gözlemlenmiştir. B-katenin ise hücre farklılaşması, normal doku şeklinin yapısının korunmasında ve sinyal iletiminde önemli rol oynayan E-kaderin proteinin bir parçasıdır. PTEN, MSK ve K-ras mutasyonu genellikle bir arada görülürken, B-katenin mutasyonu genelde tek başına görüldüğü belirlenmiştir (44).

2.2.5.2 Tip 2 Endometriyum Kanserlerinde Genetik Değişiklikler

Tip 2 seröz kanserlerde yaygın olarak görülen genetik değişiklikler p53 tümör baskılayıcı geninde ortaya çıkmaktadır. Tümör baskılayıcı p53 geni 17p13.1 kromozomunda bulunur. Tip 1 endometrium kanserlerinde genellikle yüksek dereceli olanlarının %10-20'sinde görülürken, tip 2 endometrial kanserlerinin %90'ında görüldüğü belirlenmiştir. Erken evre seröz kanserlerinin gelişimi sırasında bir allede meydana gelen mutasyon ile, geç evre kanserlerinin gelişimi sırasında ikinci allede kaybolma meydana gelmesinden kaynaklandığı sanılmaktadır (44). p53 mutasyonları çoğunlukla anploidi ile ilişkilendirilir ve PTEN mutasyonu görülen tümörlerde görülmediği gözlemlenmiştir (41).

Epidermal büyüme faktör reseptörü veya HERII/neu insanda 17q12. kromozomunda lokalizedir ve sinyal iletimine dahil olan tirozin kinaz transmembran reseptörü kodlayan onkogendir. Tip 2 endometrial kanserlerin %18-80'inde, derece 2 ve 3'lerde ise %10-30 arasında HERII/neu'nin fazla ekspresyonu veya amplifikasyonu saptanmıştır. Yüksek histolojik derecelendirme, ileri evre, kısalmış yaşam süresi gibi olumsuz prognostik parametrelerle ilişkilendirilmiştir (41).

P16 tümör baskılayıcı geni 9p21 kromozomuna lokalizedir ve hücre döngüsünü düzenleyici protein kodlar. Böylece p16'nın inaktivasyonu kontrolsüz hücre büyümesine neden olur. Seröz kanserler ile bazı berrak hücreli kanserlerin %45'inde p16 inaktivasyonu gözlemlenir. P16 ekspresyonunun azalması K-ras ve p53 mutasyonu ile bağlantılı olup yüksek dereceli, ileri evre ve kısalmış yaşam süresi ile ilişkilendirilmiştir (41).

Kaderinler hücreler arasında sıkı bir bağlantı için gerekli olan adhezyon moleküllerinin bir ailesidir. E-kaderin 16q22.1 kromozomunda bulunmakta olup, CDH1 geni tarafından kodlanır. Tümör baskılayıcı gen hareket ettiğinden ekspresyonunun

azalması metastazı ve tümör invazyonunu başlattığı düşünülmektedir (41). E-kaderin ekspresyonunun azalması düşük hücre-hücre çekim gücü ile ilişkilendirilir buda tümör hücrelerinin hareketine öncülük etmektedir. E-kaderin tümörler az diferansiyedir veya nonendometrioid olması olasılığı daha yüksektir bu nedenle kötü prognoz ile bağlantılı olabileceği açıklanmaktadır (44).

2.2.6 Ailesel Geçişli Endometriyum Kanseri

Endometriyum kanserlerinin %2-5'lik kısmını ailesel geçişli endometriyum kanserleri oluşturur ve LYNCH sendromu olarak da bilinen ailesel nonpoliposis kolon kanser (HNPCC) bunların başında gelmektedir. LYNCH sendromu otozomal dominant karakter gösterir ve DNA hata tamir mekanizması genlerinde germ hattı mutasyonu olan olguların %30-60'ında özellikle kolorektal ve endometriyal kansere eğilim gösterdiği gözlemlenmiştir (41).

Kromozom 10q üzerindeki PTEN geninde bir germ hattı mutasyonu PTEN hamartom tümör sendromu, Cowden sendromu, Bannayan-Riley Ruvalca sendromu, Proteus sendromu, Proteuslike sendromu, Makrosefali ile otizm spektrum bozukluğu gibi bir grup hastalık içerir. Cowden sendromu hastalarının %80'inde PTEN germ hattı mutasyonu görülür. Genel popülasyondaki kadınların yaşam boyu endometrial kansere yakalanma riski %2.5 iken, Cowden sendromuna sahip kadınların yaşam boyu endometrial kanserine yakalanma riskleri %5-10'dur. Bannayan-Riley sendromunun erken yaşta görülmeye eğilimi olduğu gösterilmiştir. Bannayan-Riley sendromuna sahip hastaların %60'ında PTEN gen mutasyonu gözlemlenmiştir. Ayrıca Cowden sendromunda da olduğu gibi kanser riskinin arttığı görülmüştür (41).

2.2.7 Steroid Reseptör ve Endometrium Kanseri İlişkisi

2.1.7.1 Östrojenin Endometriyum Kanserindeki Rolü

Östrojen ve progesteron kendi etkilerini steroid hormon reseptörü üyesi olan östrojen ve progesteron reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirirler. Östrojen reseptörü östrojenin seviyesinin düzenlenmesinde etkili olduğu düşünülmesine rağmen, insanlarda endometriyum kanserlerindeki, biyolojik ve klinik etkileri tam anlamıyla

bilinmemektedir (45). Normal endometriyum dokusunda östrojen reseptörlerinin her ikisinde eksprese edilirken, ER β seviyesi'nin, ER α 'dan daha düşük olduğu rapor edilmiştir (46).

2.2.7.2 Östrojen Reseptörünün Endometriyum Kanserindeki Rolü

Klasik steroid reseptörleri ER α ve PR-A'nın çeşitli çalışmalarla evre, grade ve sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalara göre; PR'nin tersi olarak ER, hastalıkta sağ kalım süresi için daha önemli olduğu gösterilmiştir (47).

Çeşitli ısı şok proteinleri normal olarak hücrelerde eksprese edilirken, farklılaşmanın ve gelişimin çeşitli aşamalarında hormonlar ve hücre döngüsü sırasında farklı düzeylerde eksprese edilir (48). HSP27, HSP70, ve HSP90 insan endometriyumunda eksprese edilen ısı şok proteinleridir. HSP90 ve HSP70 seks steroid reseptörünün fonksiyonlarını düzenleyici özelliğe sahiptir. Yapılan in vitro çalışmalarda, steroid-reseptör kompleksi DNA'ya bağlanmadan önce HSP70 ve HSP 90'ın reseptör proteinden ayrılması transkripsiyonel aktivasyon için gerekli olduğu belirlenmiştir. Endometrial kanserlerde hem HSP70 hem HSP90'ın, histoloji ve endometrial kanserin seks steroid reseptör durumu ile bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir. HSP70'in ekspresyonu hem tip 2 endometrial kanserlerde hem zayıf farklılaşma olan kanserlerde seks steroid reseptörlerinin kaybı ile ilişkilendirilir. HSP90'ın fazla ekspresyonu ise tümör hücrelerinde seks steroid reseptörlerinin yüksek seviyesine işaret eder. Normal endometriyumda, HSP70 ekspresyonu hem hücre çoğalmasının hormonal düzenlenmesiyle hemde seks steroid reseptörlerinin aşağı regülasyonu ile ilişkili iken, HSP90 ekspresyonu seks steroid reseptörlerinin ekspresyonu ile bağlantılı olabileceği gösterilmiş olup, menstrual döngü sırasında salgı fazında zayıf olarak, proliferatif fazda çok kuvvetli şekilde eksprese edildiği açıklanmıştır (49).

2.3 Heat Shock Protein

In vivo ortamlarda protein sentezi, henüz olgunlaşmamış polipeptidlerin katlanmalarını düzenleyen, özel birleşmelere engel olan agregat şeklini koruyucu, proteinlerin hücre içinde doğru bölgeye translokale olmalarına yardımcı moleküler şaperonlar tarafından desteklenir. Proteinlerin hasarlandığı durumlarda, moleküler şaperonlar tekrar katlanmayı veya proteinlerin onarılmadığı durumlarda ise hasarlı proteinin hücredeki degradasyon mekanizması tarafından uzaklaştırılmasını

kolaylaştırıcı etki yapabileceği açıklanmıştır (50). Westerheide ve Morimoto'nun 2005 yılında yayınladıkları "Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation" isimli derlemede ısı şok proteinleri, ısı şoku, fiziksel stres ve çeşitli ajanlarla güçlü olarak uyarılan protein kümesi olarak tanımlanmıştır. Bu özelliklerin dışında da ısı şok proteinleri diğer temas ettiği proteinlerin yapısını düzenleyen ve modifiye eden moleküler şaperon olarak tarif edilmiştir. Isı şok proteinleri moleküler ağırlıklarına göre ve/veya fonksiyonlarına göre ; HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40, ve küçük ısı şok proteinleri olmak üzere 6 gruba ayrılmaktadır (Tablo 2.4) (51).

Tablo 2.4: HSP Ailesinin Hücreiçi Lokasyonu ve Fonksiyonları

HSP Ailesi	Hücredeki lokasyonu	Fonksiyonu
HSP27	Sitozol,çekirdek	Antiapoptotik,mikroflament stabilizasyonu
HSP60	Mitokondri	Proapoptotik-antiapoptotik , Tekrar katlanma, Protein agregasyonundan koruma
HSP70 ailesi		Antiapoptotik
HSP72	Sitozol, çekirdek	Protein katlanması, hücreyi koruma
HSP73	Sitozol, çekirdek	Moleküler şaperon
HSP75	Mitokondri	Moleküler şaperon
HSP78	Endoplazmik retikulum	Moleküler şaperon, hücreyi koruma
HSP90	Sitozol,çekirdek, endoplazmik retikulum	Steroid hormon reseptörlerinin düzenlenmesi, protein translokasyonu
HSP110/104	Sitozol	Protein katlanması

(Molecular Biology of Thermoregulation;Invited Review:Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance; KEVIN C. KREGG; doi: 10.1152/jappphysiol.01267.2001 Journal of Applied Physiology May 1, 2002 vol. 92 no. 5 2177-2186)

Isı şok protein gen transkripsiyonu, ısı şok faktör (HSF) denilen transkripsiyon faktörü ile düzenlenir, söz konusu faktör, stress durumlarında transkripsiyon aktivasyonunu başlatıcı etki yapar. Isı şok faktör gen ailesi; ısı şokuna cevabı oluşturan

moleküler koordinatör olarak görev yapan ısı şok faktör 1, daha az karakterize edilmiş ısı şok faktörü 2 ve ısı şok faktörü 4 olarak birbirinden ayrılmaktadır (52).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; kurucu ısı şok proteinleri, ısı şok protein ve kofaktörlerini içeren multiprotein kompleksi şeklinde bulunduğu saptanmıştır. Bunlardan HSP10-HSP60 kompleksi; protein katlanmasını düzenleyici etki gösterir, HSP70-HSP90 kompleksi; hem protein katlanma hemde hücrelerde düzenleyici proteinlerle ilişkili mekanizmalarda önemli görev aldıkları gözlemlenmiştir (52).

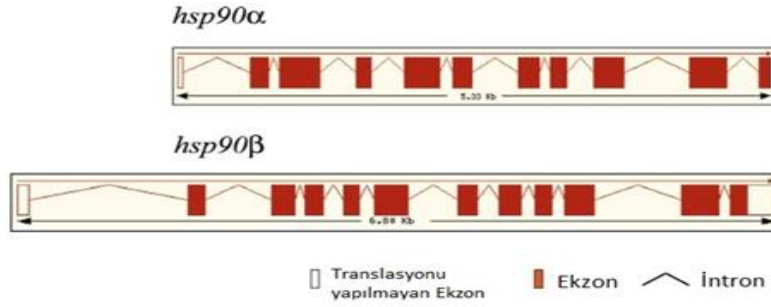
2.3.1.HSP90

Buchner tarafından 1999 yılında yayımlanan “Hsp90 & Co. – a holding for folding” isimli derlemede HSP90’nın hücredeki total proteinin %1-2’sini oluşturacak kadar yaygın bulunan şaperon proteini olduğu gösterilmiştir ve çevresel stress sırasında regülasyonunun 2-10 kat daha artmasının hücre sağ kalımını güçlendirici bir mekanizma olarak görev yaptığı belirtilmiştir. Ayrıca HSP90 bir çok alıcı proteinlerle birleşerek hücre sinyal yolağında çok kritik rol oynadığı gözlemlenmiştir (53).

2.3.1.1 HSP90 İzofomları

Sreedhar, Kalmar, Csermely ve Shen’in 2004 yılında yapmış oldukları “HSP90 isoforms: functions, expression and clinical importance” isimli derlemede HSP90 α (indüklenebilir/ major form), HSP90 β yapıcı/minor form) olmak üzere iki ana sitoplazmik isoform şeklinin mevcut olduğu belirtilmiştir. HSP90 α stres koşullarında uyarılırken, HSP90 β yapıcı protein olarak aktiftir ve housekeeping şaperon olarak görev de yapmaktadır. HSP90 α ve HSP90 β ’yi kodlayan genler sırasıyla 14q32.33 ve 6p12 kromozomlarına bulunmaktadır ve her iki gende 12 ekzondan meydana gelmektedir, alfa formunda ek olarak uzun (854 amino asit) ve kısa (732 amino asit) 2 splice variant vardır. Her iki izoformda benzer amino asit sekansına sahiptir, beta izoformundaki ekzon 2 de (9-13 amino asit kaybı), ekzon 5 de (241-243) kısa dizi kayıpları vardır ve alfa kısa izoform olarak ilişkilendirilmelidir (Şekil 2.4)

(54)



Şekil 2.4: İnsandaki HSP90 İzoformlarının İtron/Exon Yapısının Sistemik Gösterimi

(Amere Subbarao Sreedhara;, EL va Kalma.ra, Pe.ter Csermelya;_, Yu-Fei Shen, FEBS Letters 562 (2004) 11-15)

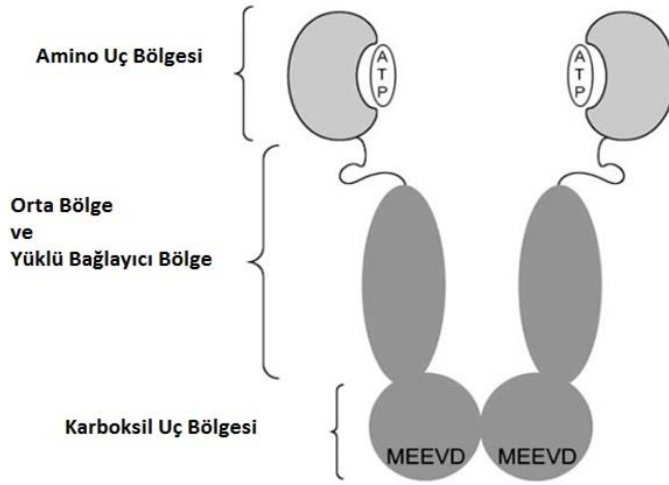
Son yıllarda yapılan çalışmalarda yeni izoformun varlığı gösterilmiştir. Söz konusu izoformlar arasında selüler transformasyon (değişim) ile ilişkilendirilen HSP90N bu izoformu ve endoplazmik retikulumda HSP90'nın analogu Grp94, mitokondrial matrisde HSP75/TRAP1 varlığı gösterilmiştir (54).

Tablo 2.5: HSP90 İzoformlarının Fonksiyon ve Ekspresyon Farklılıkları

İzoform	Spesifik Fonksiyon	Major ekspresyon durumu
HSP90α	Stres uyarılması Hücre koruması, Hücre döngüsü kontrolü, Büyümenin artırılması	indüklenebilir
HSP90β	Erken embriyonik gelişim, Germ hücre olgunlaşması, Hücre iskeleti stabilizasyonu, Hücrel transformasyon, Sinyal iletimi, Uzun süreli hücre adaptasyonu	kurucu
HSP90N	Hücrel transformasyon	kurucu
Hsp75/TRAP1	Hücre döngüsü düzenlenmesi	kurucu

(Amere Subbarao Sreedhara;, EL va Kalma.ra, Pe.ter Csermelya;_, Yu-Fei Shen, FEBS Letters 562 (2004) 11-15)

Brandt ve Blogg'un 2009 yılında yaptığı "Alternate Strategies of HSP90 Modulation for the Treatment of Cancer and Other Diseases" adlı derlemede, HSP90'nın yapısı incelendiğinde; her promoter N terminal ATP- bağlanma domain, client proteinleri ve ko-şaperonların bağlanma bölgesi olan M domain (orta domain) ve ko-şaperonların C terminal domainine bağlanmasını sağlayan MEEVD motifi içeren C terminal dimerizasyon domain gibi çeşitli homodimer alt birimlerinden oluştuğu belirtilmiş olup, C bölgesi MEEVD domaini içerdiği, bu domain sayesinde ko-şaperon ve HOP, FKBP52 gibi tetratricopeptide tekrar (TPR; 34 amino asit dizileri) denilen sekansları içeren immünofilinlerin bağlanmasını sağladığını belirtilmiştir. HOP'un, C-terminale bağlanmasıyla ATPase aktivitesi inhibe olur ve HSP70 ile birleşerek client proteinlerin HSP90'a yüklenmesi kolaylaşır. Steroit hormon reseptör yüklemesiyle, FKBP52 işe başlar ve ATPase döngüsünü başlatır. Bu veya diğer ko-şaperonlar, partner proteinler ve immünofilinler, HSP90'ın client proteinler ile birleşimini etkilediği bildirilmiştir (Şekil: 2,5) (55).



Şekil 2.5: HSP90 Proteininin Yapısı

(Alternate Strategies of HSP90 Modulation for the Treatment of Cancer and Other Diseases, Gary E. L. Brandt and Brian S. J. Blagg, Curr Top Med Chem. 2009 ; 9(15): 1447–1461.)

HSP90 moleküler şaperonu, protein kinaz ve steroid hormon reseptörleri ile sinyal iletim yolunu düzenlenmesinde görev üstlenmiştir. HSP90'nın androjen reseptör, östrojen reseptör, glukokortikoid reseptör, mineralokortikoid reseptör, progesteron reseptör'lerin ligandsız şekilleri ile bağlantılı olabileceği gösterilmiştir. Hormon bağlanması ile HSP90'ın ayrışmasını uyarılır, buda reseptör dimerizasyonuna

yol açarak ko-aktivatörlerin birleşmesi sonucu, DNA'ya bağlanma ve hedef genin aktivasyonu sağlanmış olur. İn vitro yapılan deneylerde; glukokortikoid reseptörüne hormon bağlanması için bütün koşullarda HSP90'nın zorunlu olduğu, progesteron reseptörü için yüksek sıcaklıklarda yüksek ilgiyle hormonlara bağlanması için HSP90'a gerek olduğu saptanmıştır. İn vitro koşullarda androjen resptörleri HSP90'nın yokluğunda yüksek ilgi ile hormona bağlanma özelliği göstermektedir. Bu deney sonuçlarından yola çıkarak, HSP90'nın kontrolünün ligand bağlanmasına, reseptöre ve çevresel koşullara bağlı olarak değişebileceği açıklığa kavuşmuştur (56).

2.3.1.2 HSP90 ve Hastalıklarla İlişkisi

2.3.1.2.1 Nörodejenaratif Hastalıklar'da HSP90

Nörodejenaratif olgularda nöronal hücre ölümlerinin başlıca nedenleri vardır, ve yapılan çalışmalarla bu nedenlerinin başında ise sitotoksitite sonucunda proteinlerin yanlış katlanması olduğu gösterilmiştir. Çünkü moleküler şaperonlar protein çökmesine, denature proteinlerin tekrar katlanmasına ve çökelen proteinlerin çözülmesine sebep olarak hücreyi koruyucu etkisi belirlenmiş, bu özellikde ısı şok proteinlerinin çeşitli nörodejenaratif hastalıkların tedavi hedefi olarak kullanılmasını sağlamıştır (10).

2.3.1.2.2 HSP90 ve Kanser İlişkisi

2.3.1.2.2.1 HSP90 ve Büyüme Sinyalinde Yeterlilik

HSP90'ların kimyasal inhibitörlerle hedeflenmesiyle alıcı proteinlerin degradasyonu, G1 durdurma kaynaklı tümör büyümesinin inhibisyonu ve apoptozun aktivasyonu gerçekleşir. Bu gözlemler HSP90'm büyüme sinyali için ana bileşen olduğunu gösterir .

HSP90 kanserde otonom büyümeye izin vermenin yanı sıra ikinci olarak rezistan klonların ortaya çıkmasını destekleyen mutasyon ve polimorfizmin ortaya çıkmasını arttırıcı bir role de sahiptir (57).

Tsutsumi, Beebe ve Neckers'in 2009 yılında yaptığı "Impact of heat-shock protein 90 on cancer metastasis" isimli derlemede, büyüme sinyalindeki yeterlilik olayının HSP90 tarafından yürütüldüğü belirtilmiştir. Normal hücre bölünmesinde rol

alan transkripsiyon faktörleri, protein kinaz ve çoğu reseptörlerin kırılma yapılarının stabilize edilmesi ve sinyal proteinlerindeki aktif transformasyonun devam ettirilmesi için gereklidir. Büyüme sinyalleri, Hsp'leri aktif konformasyonunu tetiklemektedir. HSP90 HER2'yi aktive eder ve kararlı olmasından sorumludur. Transformasyon, HSP bağımlı sinyal moleküllerinin mutasyonu ya da gen ifadesinin artmasıdır. HSP90 bazı hücrelerin aktif konformasyonunun sağlanması için gereklidir. HSP90 protoonkogen HER2'nin ve hücre büyümesi ve canlılığının sağlanmasında anahtar rol oynayan protein kinaz akt, cSrc ve Raf 1 gibi proteinlerin aktivitesi ve stabilitesi için gerekli olabileceği izlenimi vermektedir (58).

2.3.1.2.2.2 Isı Şok Proteinleri ve Anjiyogenez

Vasküler endotel hücrelerinin çoğalması ve göçü için HIF1- α 'dan başka vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit sentaz gibi faktörler de rol alır. Bunların da sentezlenmesi ve stabilizasyonu için HSP90 gereklidir. Bu faktörler tümörde yeni kapiller oluşumunu sağlayan HSP90 bağımlı sinyal yolları ile etkileşirler. HSP90'ın bu kritik rolü, tümör anjiyogenezindeki artış ve HSP90'ın artmış ekspresyonu ile arasındaki doğrusal ilişki ile gösterilmiştir. Anjiyogenez HSP90'ı hedefleyen ilaçlar aracılığı ile inhibe edildiği belirtilmiştir (57).

2.3.1.2.2.3 Isı Şok Proteinleri ve İnvazyon / Metastaz

Son zamanlardaki çalışmalarda HSP90'ın invazyonda anahtar role sahip olan MMP-2'ye bağlanma yolu ile metastazın invazyon aşamasında önemli ekstraselüler role sahip olduğu gösterilmiştir (57).

2.3.1.2.2.4 Isı Şok Proteinleri ve Hücrel Yaşlanma

HSP90 telomeraz kararlılığı için esansiyeldir. Telomer kısalması primer insan hücrelerinde replikatif yaşlanmaya öncülük eder. Kontrol noktaları da p53 ve Rb proteinlerine bağlıdır. p53/Rb inhibisyonu, hücreye bölünmesi için izin verir ancak daha sonra hücre "telomer krizine" girmektedir. Sonuçta, kromozomların yapısı bozulur ve hücre ölümü gerçekleşir. p53 kaybı nedeniyle hücre büyüklüğü kontrol edilmesi mümkün değildir. Telomer fonksiyonu aksar ve hücre mikro düzeyde bir kaosa sürüklenir. Bu aşamada hücrede meydana gelebilecek ikinci bir genetik değişiklik, hücreyi ya ölüme götürür ya da hücrel değişime yol açmaktadır. Genetik kaos,

insanda birçok kanser çeşidinin gelişimindeki önemli bir adım olarak kabul edilmektedir. Telomer kısalması, replikatif yaşlanmayı başlatır. Telomeraz ekspresyonu ile replikatif yaşlanma ya da telomer krizi atlatılır ve ölümsüzlük gerçekleşir (57).

2.3.1.2.1 HSP90'nin Kanserde Hücre İçi Rolü

HSP90'nın hücre matriks adhezyon ilişkili kinaz aktivitesi sayesinde hücre adhezyonunun düzenlendiği tespit edilmiştir. HSP90'nın reseptör tirozin kinaz aracılı sinyalin birden fazla adımına etkisiyle hücre motalitesinin düzenlenmesinden sorumludur. Neoanjiogenezin transkripsiyondan, protein seviyesine kadar HSP90 tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (Şekil 2.6) (58).



Şekil 2.6: HSP90 İnhibisyonunun Kanser Gelişimindeki 6 Basamak İle İlişkisinin Şematik Gösterimi

(Targeting of multiple signalling pathways by heat shock protein 90 molecular chaperone inhibitors; Marissa V Powers, Paul Workman; doi: 10.1677/erc.1.01324; Endocr Relat Cancer; December 1, 2006; 13 S125-S135)

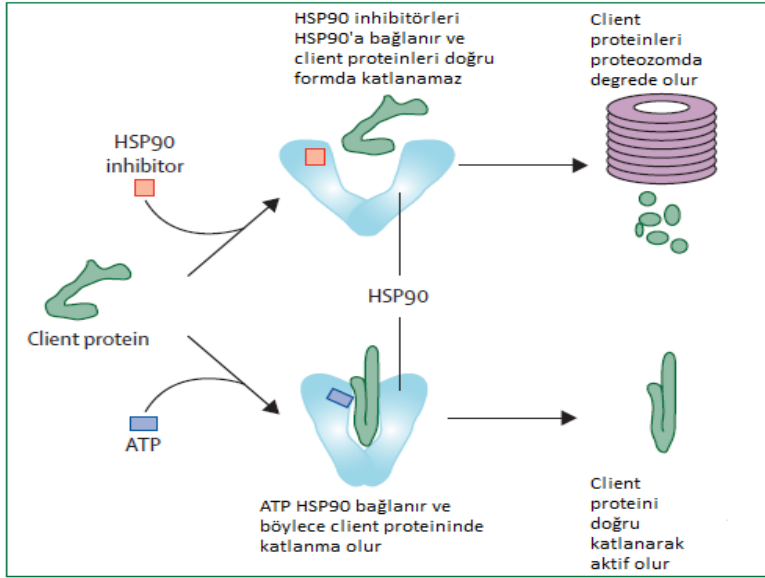
2.3.1.3 HSP90'nin Kanserde Hücre Dışındaki Rolü

HSP90 sadece hücre içinde değil hücre dışındada bulunmaktadır. HSP90'nın hücre dışındaki varlığı bir çok kanser tipinde artmasına rağmen, bu mekanizma günümüze kadar netlik kazanmamıştır. Hücre dışındaki HSP90'nın inhibe edilmesi in vitro ve in vivo yapılan deneylerle antimetastatik etki göstermiştir.

HSP90'nın hücre yüzey reseptörü ve matriks proteazlar ile hücre hareketini düzenlediğini göstermesine rağmen, bu mekanizmanın açıklanması için daha fazla tanımlamalara gereksinim vardır. Ekstraselüler HSP90'nın hücre yüzey reseptörü ile ilişki halinde olduğu gösterilmiştir. HSP90, CD91 hücre yüzey reseptörü sayesinde ATPase aktivitesi ve ATP bağlanma bölgesinden bağımsız olarak hücre göçünü uyardığı belirtilmiştir (58).

2.3.1.4 Kanserde HSP90 İnhibisyonu

Powers ve Workman'nın 2007 yılında yaptığı "Inhibitors of the heat shock response: Biology and pharmacology" isimle derlemede, geldanamisin analogu 17-AAG veya doğal üretilmiş geldanamisin gibi ajanlar tarafından HSP90 inhibisyonu sağlandığı belirtilmiştir. Böylece HSP90'nın moleküler seviyesi veya moleküler kapasitesi modifiye edilebilir. Bu ilaçların hedefi; HSP90'nın N-terminal bölgesinde, adenosin trifosfat bağlanma bölgesi inhibisyonu sayesinde, HSP90 ile client proteinlerin bağlanmasına engel olmaktır (adenosin trifosfat aktivitesinin inhibisyonuna neden olan). HSP90 ATP bağlanma bölgesi olan C terminal, allosterik etkiyle HSP90 N-terminal ATPase aktivitesini değiştirir. Böylece C-terminal domain HSP90 şaperon aktivitesini kontrolünde yeni moleküler strateji olmuştur. Kanser kemoterapisi için stratejini olarak, C-terminal inhibisyonu N-terminal inhibisyonu üzerinde büyük bir avantaja sahiptir, aril-substitüye amid zinciri içeren NB-türetilmiş birleşikler liganda bağlandığında hücrede ısı şokuna cevap verilmediği saptanmıştır. HSP90'nın C-terminaline bağlanarak HSP90 inhibisyonunu sağlayan epigallocatechin-3-gallate (EGCG), cis-platin, molybdate , ve taxol gibi kimyasal maddeler gösterilmiştir (59).

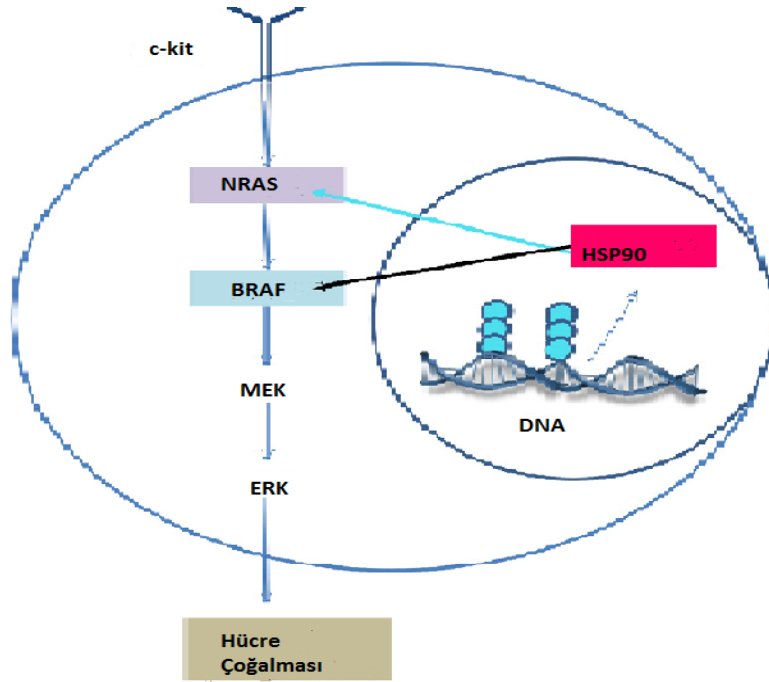


Şekil 2.7:HSP90 inhibitörlerinin client proteinleri degrade etmesinin gösterimi

(Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic; Rocio Garcia-Carbonero, Amancio Carnero, Luis Paz-Ares; Lancet Oncol 2013; 14: e358-69)

2.3.1.5 Sinyal Yolağı ve HSP90

HSP90'nın B-RAF ve N-RAS proteinlerinin konformasyonel olarak olgunlaşmasında ve şeklinin oluşmasında rol oynadığı tespit edilmiştir. Ayrıca HSP90'nın B-RAF ve N-RAS proteinlerinin mutant formlarının ısı şokun maruz kalmış hücrelerde stabilize olmasından sorumlu olduğu ve böylece hücrede onkogenik aktivasyona neden olarak çeşitli kanserlere yol açtığı belirlenmiştir (60).



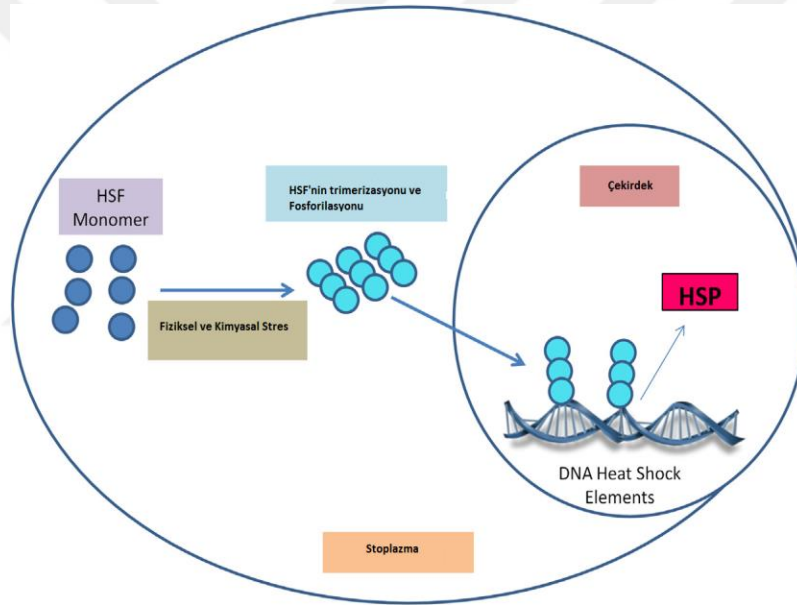
Şekil 2.8: MAPK Sinyal Yolağı ve HSP90 Arasındaki İlişkinin Gösterimi

(Heat stress: A risk factor for skin carcinogenesis; Leslie Calapre a, Elin S. Gray a, Mel Ziman; Cancer Letters 337 (2013) 35–40)

HSP90 ve p53 proteininin birleşiminin yapısını gösteren çalışmalara göre, HSP90'nun C terminal ucu ile p53 proteininin bir çok kanserde en çok mutasyon bulunan DNA bağlanma domaininin, direkt olarak bağlandığı tespit edilmiştir. Ve böylece mutant p53 proteininin HSP90 ile özellikle yüksek ısıya maruz kalmış hücrelerde anormal olarak arttığı ve vücutta tümör progenitör hücrelerini stabilize etmesine neden olduğu belirtilmiştir (60).

Garcia-Carbonero, Carnero ve Paz-Ares'in 2013 yılında yaptığı "Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic" isimli derlemesinde, HSP90 hücrelerde bol miktarlarda bulunurlar ve tümör gelişimi için birçok onkogenik proteinlerin fonksiyonlarını ve hücre içi stabilitesi için tirozin kinaz reseptörleri (EGRF, HER2, c-KIT, MEK, VEGFR, FLT3, IGFR1), sinyal iletim proteinleri (BCR-ABL, ALK, BRAF, AKT), transkripsiyon faktörleri (androjen reseptörleri,östrojen reseptörleri,HIF1 α , p53), hücre döngüsü düzenleyici proteinler (CDK4, RB, siklin D), antiapoptotik proteinler (BCL2, survivin) ve telomeraz (hTERT) 'da kritik rol oynadığı belirtilmiştir. Hücreler çevresel strese maruz kalmaktadır ve bunlara karşı korunma mekanizmaları

geliştirmişlerdir. Özellikle ısıya maruz kalmış hücrelerde en etkin korunma mekanizması transkripsiyonel düzeydedir. Isı şok faktörü-1(HSF-1) normal şartlar altında monomer halde bulunurlar ve DNA'ya bağlanmazlar. Fakat hücreler ısı gibi çevresel stres etkenlerine maruz kaldıklarında HSF-1 trimerizasyona uğrarlar ve çekirdeğin içine girerler. Bu transkripsiyon faktörü fosforlanmayla aktive olurlar ve DNA'da ısı şok elementine (HSE) bağlanırlar. Bu bağlanma, HSF-1'e cevap oluşturabilecek genlerin upstream promoter bölgelerinde olur ve içlerinde ısı şok proteinlerinin bulunduğu cevaplar oluşur. Isı şokuna karşı ısı şok proteinlerinin birçok çeşitleri sentezlenmesine rağmen HSP70 ve HSP90 anahtar rol oynarlar. Bu proteinlerde hasar görmüş diğer proteinlerin tekrar şekillenmesinde rol oynayarak ısı şokunun etkilerini baskılar (61).



Şekil 2.9:HSF'nün stres koşullarına karşı cevap oluşturmasının gösterimi

(Heat stress: A risk factor for skin carcinogenesis; Leslie Calapre a, Elin S. Gray a, Mel Ziman; Cancer Letters 337 (2013) 35–40)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmaya dahil edilen örnekler, iki hasta grubu ve bir kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda birinci hasta grubu, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na şişkinlik, hazımsızlık, bulantı, kilo kaybı, büyüyen tümörlerin komşu organlara basısı sonucunda sık idrara çıkma, kabızlık, nadiren vajinal kanama ve nefes darlığı şikayetleriyle başvuran hastalardan ameliyat sırasında frozen ile kesin tanısı konmuş ve evrelemesi yapılmış 20 yaş üstü 77 over kanserli hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmamızda, ikinci hasta grubu İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na disfonksiyonel uteral kanama, adet kanamasının fazla olması, düzensiz adet kanaması ile başvuran ve biyopsi ile endometriyum kanseri tanısı konmuş ve ameliyat sırasında frozen ile evrelemesi yapılmış 20 yaş üstü 13 kadın hastadan oluşmaktadır.

Üçüncü grubumuzu ise 44 sağlıklı kadın oluşturmaktadır.

Seçilen vakalardan 10 ml'lik kan örnekleri EDTA'lı tüplerde toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinde Eş Zamanlı PZR ile HSP90AA1 (rs4947), HSP90AB1 (rs13296) ve HSP90B1 (rs2070908) genlerinin genotiplerine bakılmıştır.

3.2 Kullanılan Kimyasal ve Malzemeler

DNA izolasyon kiti (iPrep Purelink gDNA Blood Kit, Katalog Numarası : IS-10005), Flometrik ölçüm kiti (Qubit dsDNA HS Assay kit, Katalog numarası; Q32851), Light Cycler FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostic), Light Cycler 480 Instrument II 96 well pate, LightSNIP (rs4947, rs13296, rs2070908), DNase RNase Free ve 18mΩ Su MicroAmp Clear adhesive film (4306311), MgCl₂ (25mM)

3.3 Kullanılan Cihazlar

DNA izolasyon robotu (iPrep Pure link, invitrogen), Florometre (Qubit V.2, invitrogen), Gerçek Zamanlı PZR (Light Cycler 480 Instrument II Roche Diagnostic GmbH Germany), Mini santrifüj (Wealtec e-centrifuge), Plate santrifüj (Hettich), +4 buzdolabı (Haier) , -20 soğutucu (Haier), Ultra Saf Su Cihazı (Pure lab Option Q), Vortex (V-1 plus Biosan), Pipet Takımı (Denville Scientific), Laminel Akış Kabini (Biosan)

3.4 Yöntemler

3.4.1 Kandan Genomik DNA Elde Edilme Protokolü

DNA izolasyonu için iPrep DNA izolasyon robotu kullanılmıştır. İzolasyon için EDTA'lı tüplere alınan yaklaşık 350 ml'lik periferik kan kullanılmıştır. Aşağıda açıklanan prensiplere dayanarak DNA elde edilmiştir. Elde edilen DNA +4 derece buzdolabında saklanmıştır. İzolasyon cihazı ChargeSwitch teknolojisine göre çalışmaktadır. Bu sistem, ortamdaki tamponun pH'ı üzerinden değiştirilebilir yüzey yüküne bağlı manyetik boncuk tabanlı bir teknolojidir. Düşük pH durumunda boncuklar negatif yüklü nükleik asit iskeletine bağlanan bir pozitif yüke sahiptir. Bu nedenle protein ve diğer kontaminantlar bağlanamaz ve sıvı yıkama tamponu ile yıkanır. Nükleik asitleri temizlemek için; boncuk yüzeyinin yükü, pH'ı düşük tuzlu yıkama tamponu (elution) kullanarak pH 8,5'e yükseltilerek nötralize edilir. İzole edilmiş nükleik asit hemen yıkama tamponuna geçer ve uygulamalarda kullanılmak üzere hazır hale gelmiş olur. Bu kapalı sistem içerisinde DNA izolasyon işlemi 45 dakika içerisinde gerçekleşmiş ve bu işlem sonunda yaklaşık 150 ul DNA elde edilmiştir.

Magnetik beatların en etkin ve verimli şekilde DNA'ya bağlanmaları için kartuşlar bir süre çalkalanır. Hastalardan EDTA'lı tüplere toplanan periferik kandan 350 ul çekilerek 1.5'lük eppendorflara aktarılır ve iPrep izolasyon kartuşunun örnek bölümüne yerleştirilir. Sulandırılmış DNA'nın konması için yine 1.5 ul'lik eppendorf elution bölümüne yerleştirilir. İzolasyon sırasında pipetlemeyi yapmak için gerekli pipet uçlarında özel bölmesine yerleştirilir. En son elde edilen sulandırılmış DNA -20 yada +4 'e kaldırılmıştır.

3.4.2 DNA Düzeyinin Belirlenmesi

Elde edilen DNA örneklerinin konsantrasyonlarının belirlenmesi için Qubit V.2 kullanılmıştır. Aşağıdaki protokol uygulanmıştır. Plastik tüplere çalışma solusyonu hazırlanması için herbir örnek için 200 ul tampon solusyon konur ve her bir örnek için 1 ul boya konduktan sonra vortex yardımıyla karıştırılır. Çalışma solusyonunun 190 ul'si standartlar için iki farklı tüpe porsiyonlanır. Her bir standarttan 10 ul tüpe eklenir ve vortex yardımıyla karıştırılır. Her bir örnek için 180-190ul çalışma solusyonu porsiyonlanır. Tüp başına örneklerin 1-20ul kadarı konur. Örneklerde eklendikten sonra her bir tüpün toplam hacmi 200ul olacak şekilde ayarlanır. Her bir örnekden 1-20ul kadar tüpe eklenir ve vortex yardımıyla karıştırılır. 2 dakika inkübasyona bırakılır ve sonuçlar Qubit ile florometrik olarak okunur.

3.4.3 Gerçek Zamanlı PZR Yöntemi ile Genotipleme

Genotipleme için Kantitatif Gerçek Zamanlı PZR (Light Cycler 480 Instrument II, Roche Diagnostic GmbH) kullanılmıştır. Hedef gen bölgelerimiz HSP90AA1 için rs:4947, HSP90AB1 için rs:13296 ve HSP90B1 için rs:2070908 uygun olan primer-prob dizileri (TIB Molbiol, Berlin Almanya) dizayn edilmiş ve Light Cycler FastStart DNA Master HybProbe (Roche Diagnostic) ve 5ul (~50ng) DNA örneği kullanılmıştır. Total volüm 20 ul olacak şekilde hazırlanmıştır. Herbir örnek başına 2 ul Light Cycler FastStart DNA Master HybProbe, 1 ul Reagent Mix, 10.4ul su, 5 ul DNA örneği ve 1.6ul MgCl₂ kullanılmıştır (Tablo 3.1). Hedef genlerin primer dizilerine bağlı olarak 465-510 dalga boylarında ışımaya yapan bir prob kullanarak floresans miktarı yani amplifikasyon miktarı Gerçek Zamanlı PZR ile ölçülmüştür. Genotipleme ise erime eğrisi analizine göre yapılmıştır. Bu analize göre genotipler sahip oldukları allellere göre T_m derecesinde değişim gösterir ve böylece gösterdikleri değişik T_m dereceleri bize genotipi verir. Amplifikasyon için gerekli PZR koşulları; 95 °C 'de ön denatürasyon tek döngü, 95 °C'de 10 saniye, 60°C'de 10 saniye, 72°C'de 15 saniye toplamda 45 döngü olacak şekilde optimize edilmiştir (Tablo 3.2). Genotipleme için kullanılan erime eğrisi reaksiyon koşulları; 95°C'de 30 saniye, 40 °C'de 2 dakika, 75°C'de 0 saniye ve toplamda 1 döngü olacak şekilde ayarlanmıştır (Tablo 3.3). Her PZR reaksiyonu için negatif kontrol olarak steril distile su kullanılmıştır.

Tablo 3.1: Gerçek Zamanlı PZR ait içerik

Kullanılan Malzemeler	Miktar (ul)
FastStart DNA Master	2 ul
Reagent Mix	1 ul
H ₂ O	10.4 ul
DNA (~50ng)	5 ul
MgCl ₂ (25mM)	1.6 ul
Toplam	20 ul

Tablo 3.2: Gerçek Zamanlı PZR reaksiyon koşulları

	45 Döngü			
	Önde natürasyon	De natürasyon	Bağlanma	Uzama
Zaman	10 dakika	10 saniye	10 saniye	15 saniye
Sıcaklık	95 ° C	95 ° C	60 ° C	72 ° C

Tablo 3.3: Gerçek Zamanlı PZR Erime Eğrisi Reaksiyon Koşulları

	Tek Döngü		
Zaman	30 saniye	2 dakika	0 dakika
Sıcaklık	95 ° C	40 ° C	75 ° C

3.5 İstatiksel ve Haplotip Analizi

Genotipleme sonucunda elde edilen veriler istatistiksel analiz için SPSS 21.0 programı ile değerlendirildi. Genotip ve allelerin gruplar arası görülme sıklıklarının değerlendirilmesinde Ki Kare, Fisher's Exact test kullanılmıştır. Gruplar arası genotipler arasındaki ilişkinin incelenmesi için Haploview programı kullanılarak haplotip analizi yapılmıştır.



4. BULGULAR

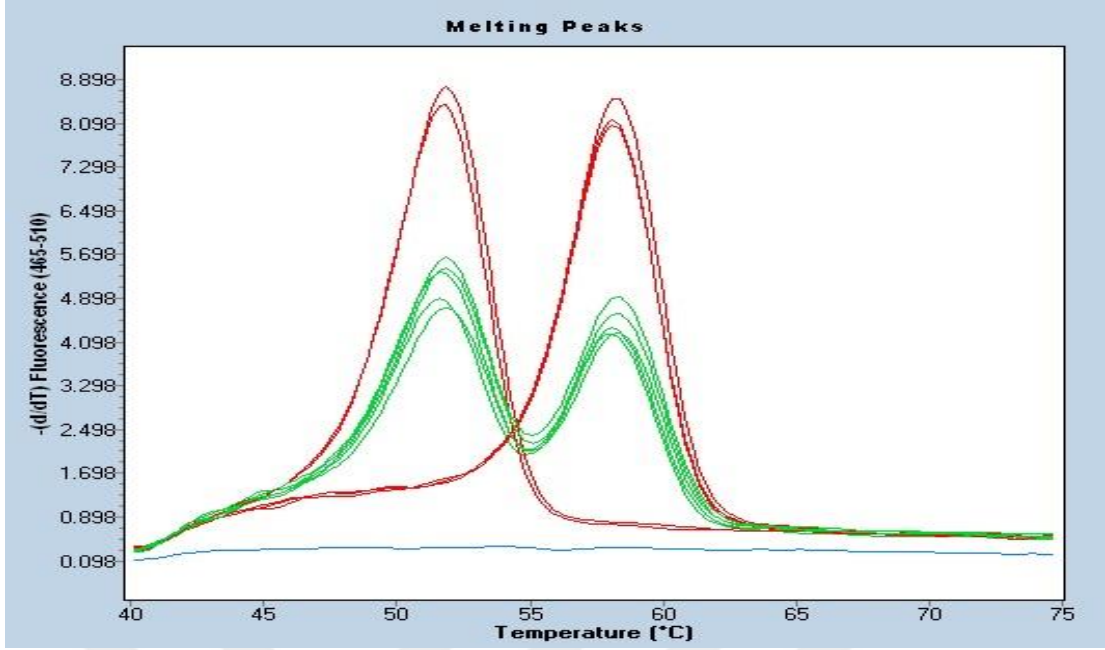
Çalışmaya Yeditepe Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalları tarafından toplanan over ve endometriyum kanser tanısı konmuş sırasıyla 77 ve 13 kanser olguları ile yine aynı klinikten tercih edilen malignite bulgusu saptanmayan 44 sağlıklı kontrol olgusu dahil edilmiştir. Over, endometriyum kanseri ve kontrol grupları yaş ortalamaları açısından ve sigara içme açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarında cinsiyet, sigara ve oral kontraseptif kullanım dağılımları

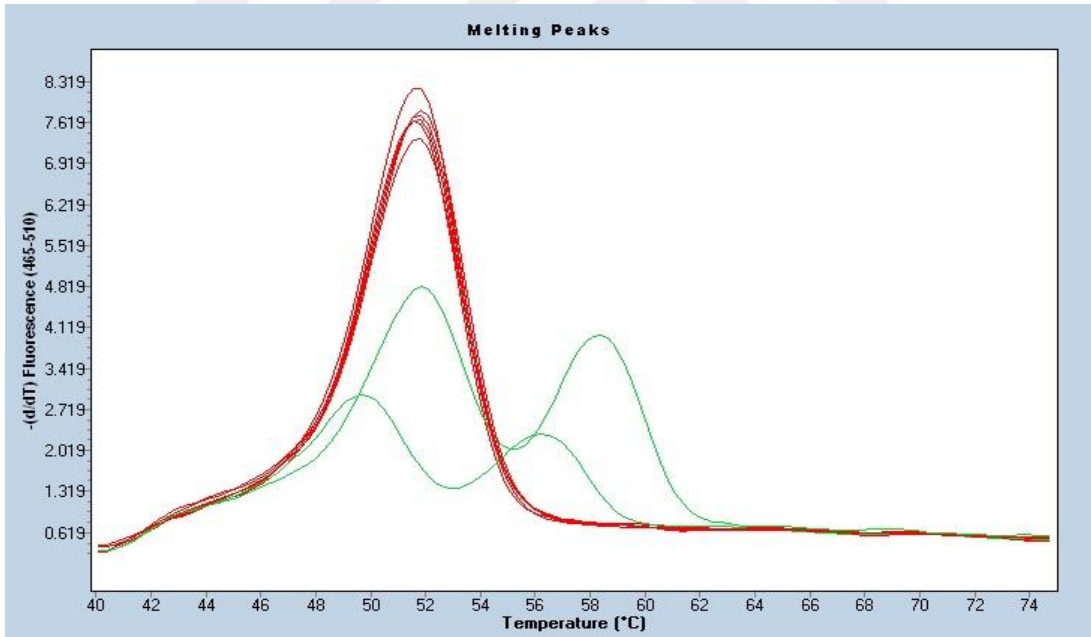
GRUP	OVER KANSERİ (n= 77)	ENDOMETRIUM KANSERİ (n= 13)	KONTROL (n= 44)
Yaş (yıl)	46,65±12,85	47,75±6,51	46,64±9,19
Sigara Kullanımı (% evet)	%33,3	%25,5	%6,8
Oral Kontraseptif Kullanımı (% evet)	%25	-	-

n: birey sayısı

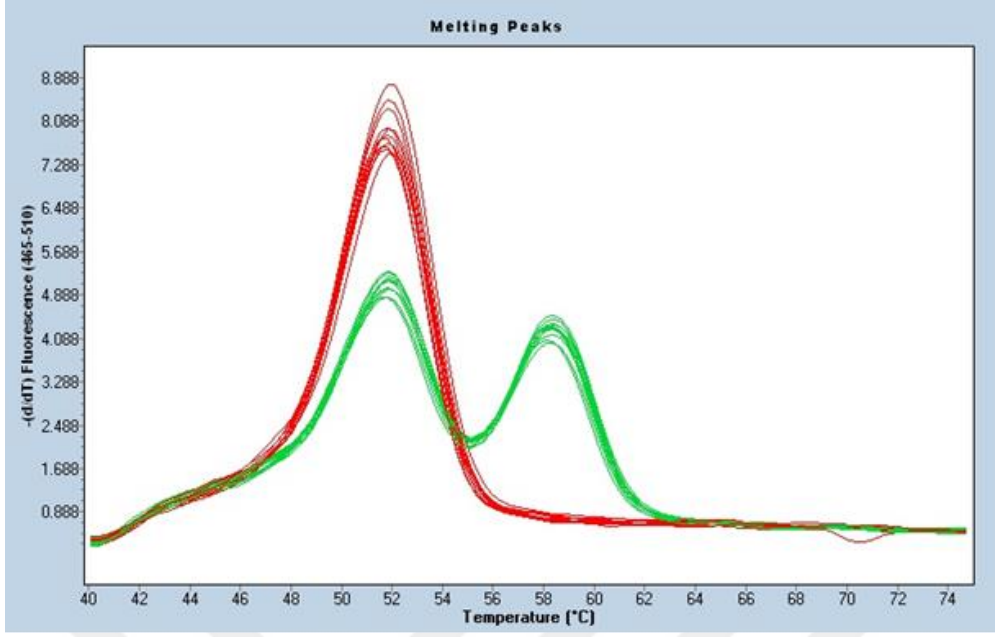
Over, endometriyum kanser olguları ve kontrol gruplarının HSP90AB1 genine ait eş zamanlı PZR grafikleri şekil 4.1, 4.2 ve 4.3 'de gösterilmiştir. Yine aynı hasta gruplarında HSP90B1 genine ait bulgular şekil 4.4, 4.5 ve 4.6 da ve HSP90AA1 genine ait bulgular ise şekil 4.7, 4.8 ve 4.9 da verilmiştir.



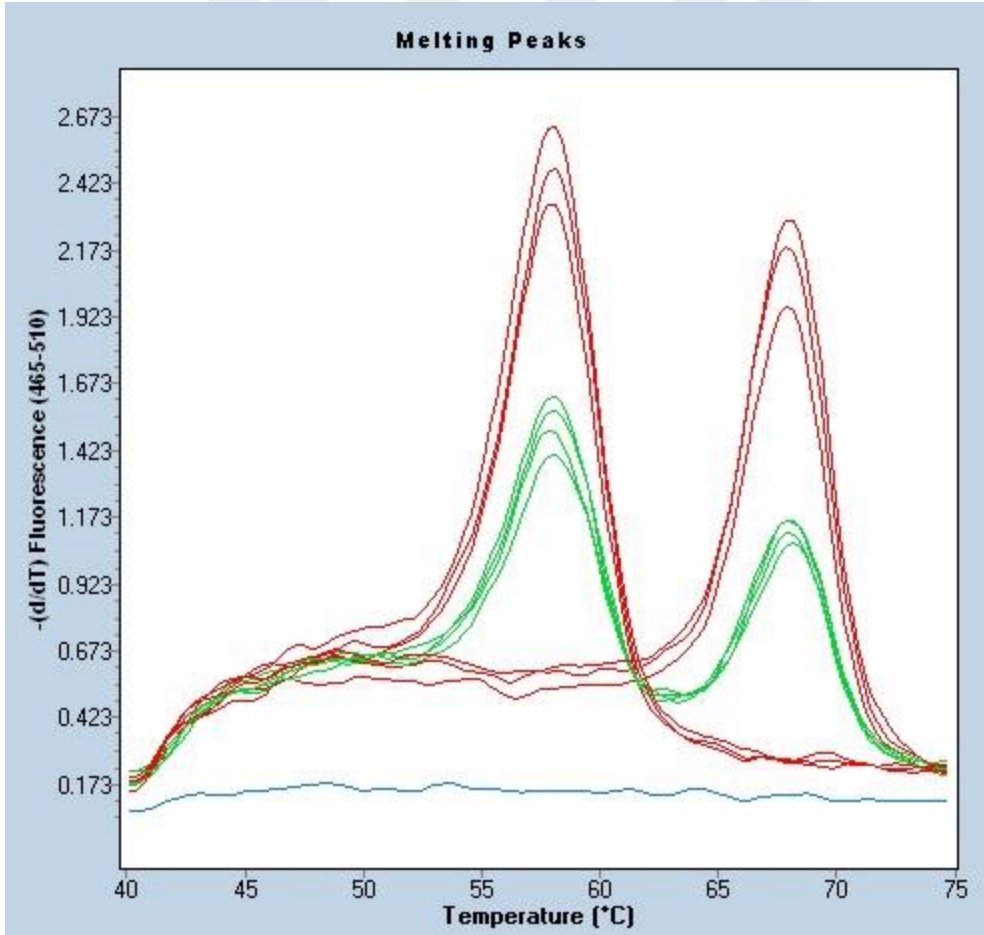
Şekil 4.1: Over kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AB1 gen polimorfizmi



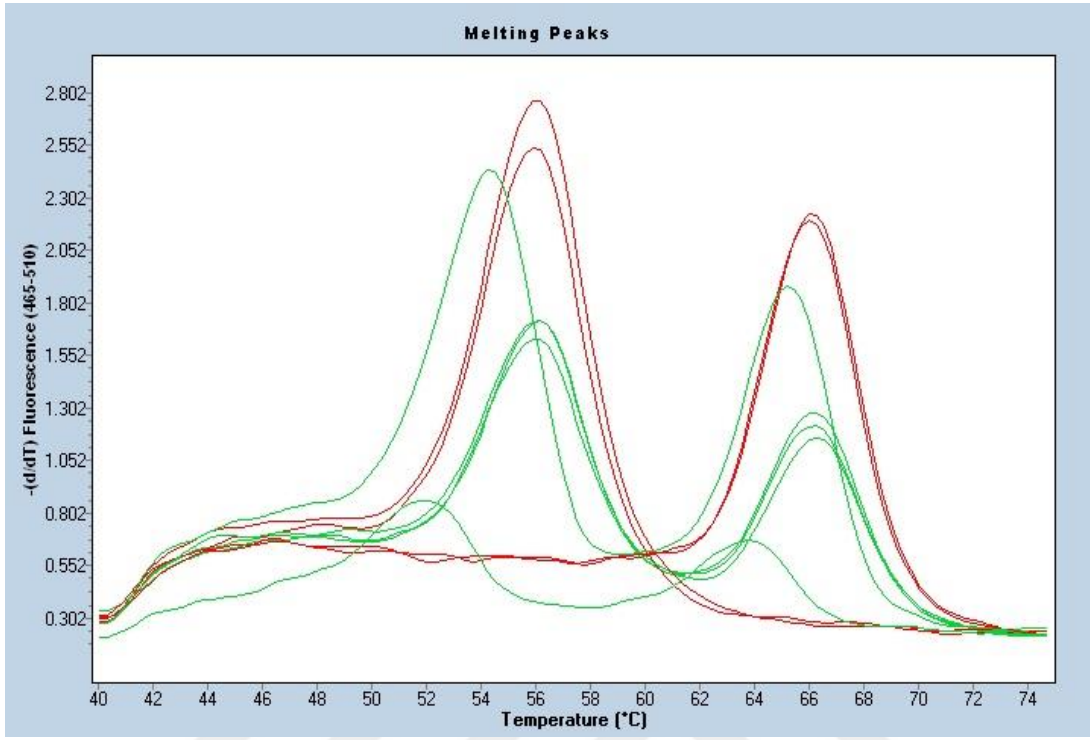
Şekil 4.2: Endometriyum kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AB1 gen polimorfizmi



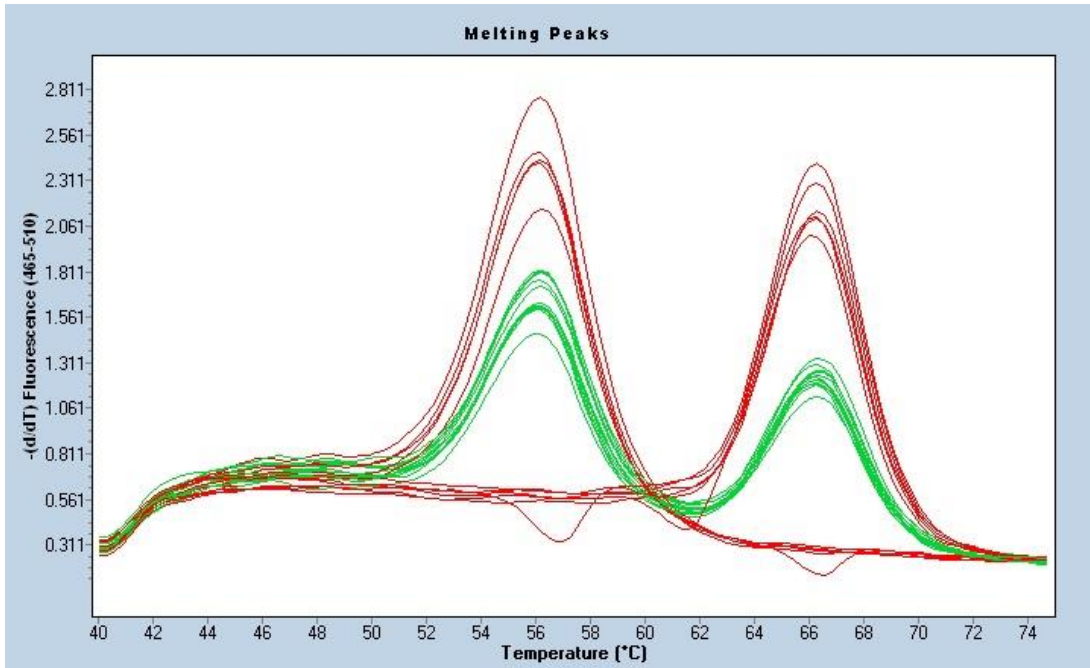
Şekil 4.3: Kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AB1 gen polimorfizmi



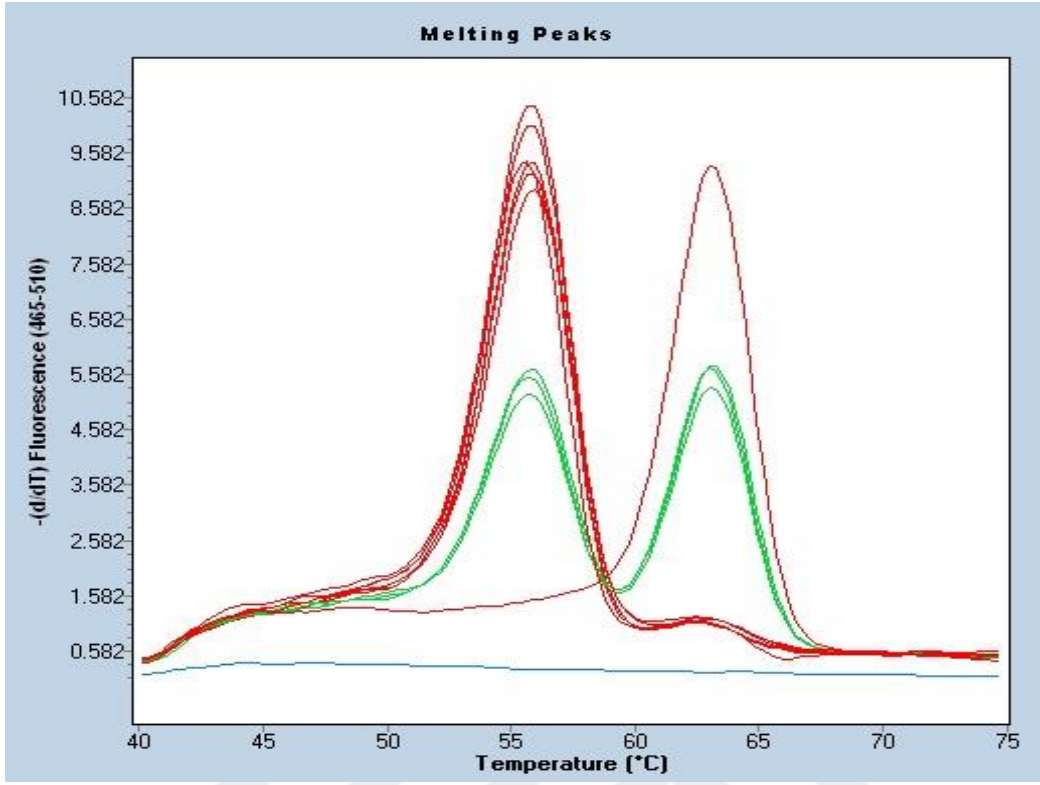
Şekil 4.4: Over kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90B1 gen polimorfizmi



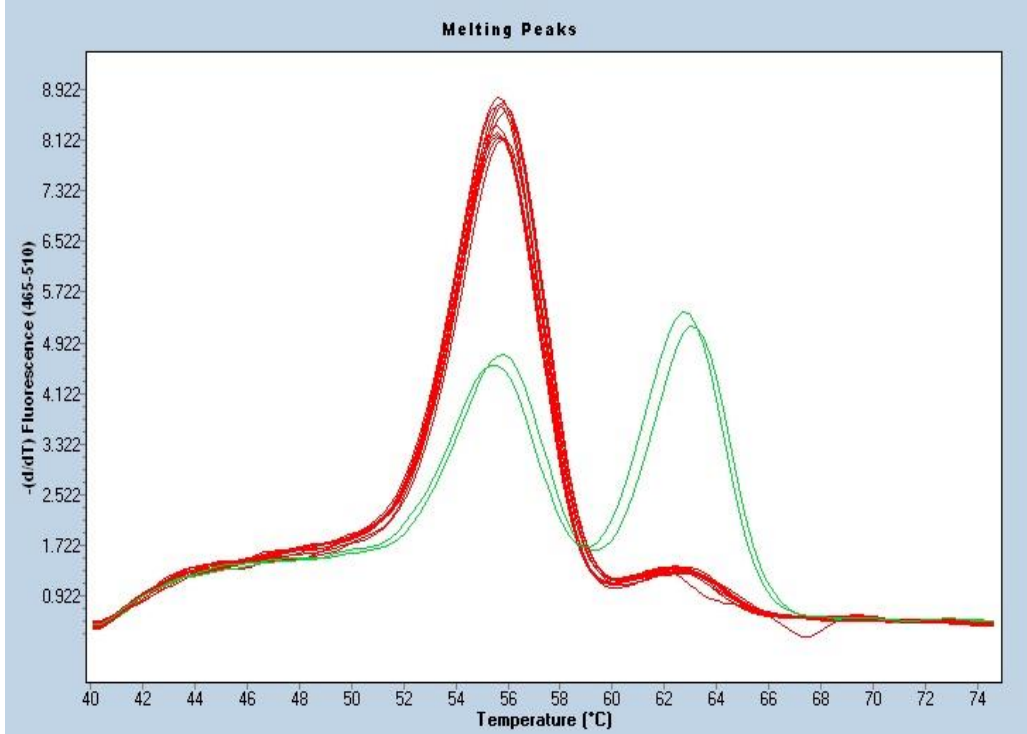
Şekil 4.5: Endometriyum kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90B1 gen polimorfizmi



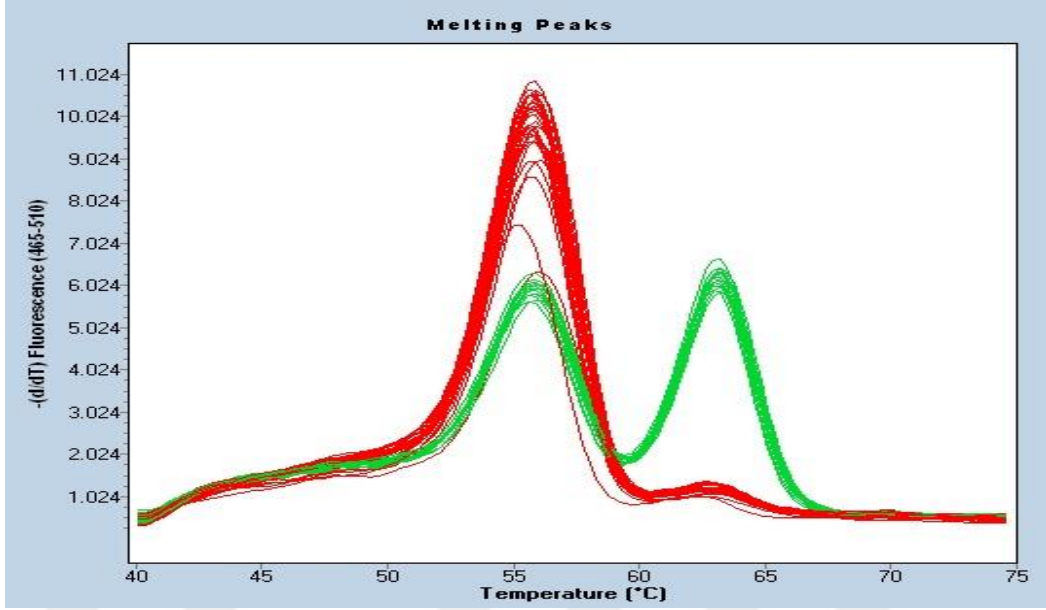
Şekil 4.6: Kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90B1 gen polimorfizmi



Şekil 4.7: Over kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AA1 gen polimorfizmi



Şekil 4.8: Endometriyum kanserli hasta grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AA1 gen polimorfizmi



Şekil 4.9: Kontrol grubunda Gerçek Zamanlı PZR ile yapılan HSP90AA1 gen polimorfizmi

HSP90AB1 genotip ve allel dağılımları açısından çalışma grupları incelendiğinde CC genotipi taşıma sıklığı endometrium kanserli vakalarda over kanserine göre istatistiksel olarak yüksek tespit edilmiştir (p:0,034, %95CI:0,37-6,82). Ayrıca T alleli taşıma sıklığının over kanserli hasta grubunda endometrium kanserli bireylere göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (p:0,034, %95CI:0,90-6,80). Ayrıca sağlıklı kontrol grubunda endometrium kanserli hastalar ile karşılaştırıldığında T alleli taşıma sıklığının istatistiksel bir anlamlılık görülmemekle birlikte 2,36 kat arttığı gözlemlenmiştir (Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Çalışma gruplarında HSP90AB1 genotip ve allel dağılımları

HSP90AB1	OVER KANSERİ (n= 77)	ENDOMETRIUM KANSERİ (n= 13)	KONTROL (n= 44)
GENOTİP			
CC	33(%42,9)	10(%76,9)**	20 (%45,5)
CT	38(%49,4)	3(%23,1)	20 (%45,5)
TT	6 (%7,7)	-	4 (%9,1)
ALLEL			
C	104 (%67,5)	23(%88,5)	76 (%70,3)
T	50 (%32,5)*	3(%11,5)	32 (%29,7)

n: birey sayısı, *(p:0,034, %95CI:0,90-6,80), **(p:0,034, %95CI:0,37-6,82).

Çalışma grupları arasında HSP90B1 gen polimorfizmleri arasında ve allel sıklıkları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarında HSP90B1 genotip ve allel dağılımları

HSP90B1	OVER KANSERİ (n= 77)	ENDOMETRIUM KANSERİ (n= 13)	KONTROL (n= 44)
GENOTİP			
CC	24(%31,2)	4 (%30,8)	11(%20,4)
CG	34(%44,2)	4 (%30,8)	25(%46,3)
GG	19(%24,6)	5 (%38,4)	18(%33,3)
ALLEL			
C	82 (%53,2)	12 (%46,1)	47(%43,5)
G	72 (%46,8)	14 (%53,9)	61 (%56,5)

n: birey sayısı

Çalışma gruplarını HSP90AA1 genotip ve allel dağılımlarına göre değerlendirdiğimizde gruplar arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarında HSP90AA1 genotip ve allel dağılımları

HSP90B1	OVER KANSERİ (n= 77)	ENDOMETRIUM KANSERİ (n= 13)	KONTROL (n= 44)
GENOTİP			
CC	4 (%5,2)	-	-
CT	25 (%32,5)	2 (%15,4)	17 (%38,6)
TT	48 (%62,3)	11 (%84,6)	27 (%61,4)
ALLEL			
C	33 (%21,4)	2(%7,7)	17(%19,3)
T	121 (%78,6)	24(%92,3)	71(%80,7)

n: birey sayısı

Her üç genotip açısından riskli allelleri birarada taşıyan bireyler (TGT) gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte over kanserli hasta grubunda endometrium kanserli bireylere göre TGT taşıma sıklığı 2,53 kat artmıştır. Benzer şekilde kontrol grubu bireylerde de TGT allelerini birarada taşıma sıklığında endometrium kanserli vakalara göre 2,80 kat artış göstermektedir. Ancak burada da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5.Çalışma gruplarında her üç genotip için risk allelleri birarada taşıma sıklıklarının gösterilmesi

Risk Allelleri	OVER KANSERİ (n= 77)	ENDOMETRIUM KANSERİ (n= 13)	KONTROL (n= 44)
TGT taşıma	30(% 39)	2 (% 15,4)	19(% 43,2)
TGT taşımama	47(% 61)	11 (% 84,6)	25(% 56,8)

Tez çalışmamızda over ve endometriyum kanseri incelediğimizde HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 gen polimorfizmleri arasındaki bağlantı dengesizliği (linkage equilibrium) haplotip analizi ile incelenmiştir (Tablo 4.6, 4.7 ve 4.8). Yapılan analizler sonucunda HSP90AB1 C: HSP90B1 G: HSP90AA1 T allellerinin endometrium kanserli hastalarda over kanserli gruba göre birarada görülme sıklığının anlamlı şekilde artmış olarak saptanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.6. Endometrium kanseri ve kontrol grubunda HSP90AB1, HSP90B1 ve HSP90AA1 genotiplerine ait haplotip analizi

Haplotip İlişkileri HSP90AB1:HSP90B1: HSP90AA1	Frekans			KiKare (X ²)	P değeri
	Toplam	Endometriyum Kanseri	Kontrol		
CGT	0.305	0.414,	0.272	1.91	0.167
CCT	0.302	0.393,	0.275	1.324	0.2499
TGT	0.134	0.047,	0.160	2.188	0.1391
CGC	0.103	0.077,	0.110	0.243	0.6222
TCT	0.084	0.068,	0.088	0.103	0.7479
TCC	0.043	0.000,	0.056	1.521	0.2174
CCC	0.018	0.000,	0.024	0.629	0.4278
TGC	0.011	0.000,	0.015	0.381	0.5368

Table 4.7. Over kanseri ve kontrol grubunda HSP90AB1, HSP90B1 ve HSP90AA1 genotiplerine ait haplotip analizi

Haplotip İlişkileri HSP90AB1:HSP90B1:HSP90AA1	Frekans			KiKare (X ²)	P değeri
	Toplam	Over Kanseri	Kontrol		
CCT	0.339	0.366,	0.291	1.4	0.2367
CGT	0.222	0.199,	0.262	1.314	0.2516
TGT	0.157	0.150,	0.170	0.162	0.6874
CGC	0.094	0.088,	0.106	0.207	0.6488
TCC	0.071	0.079,	0.057	0.417	0.5186
TCT	0.071	0.071,	0.072	0.0020	0.9682
CCC	0.023	0.023,	0.023	0.0	0.9962
TGC	0.022	0.024,	0.019	0.07	0.7908

Table 4.8. Over ve endometriyum kanserinde HSP90AB1, HSP90B1 ve HSP90AA1 genotiplerine ait haplotip analizi

Haplotip İlişkileri	Frekans			KiKare (X ²)	P Değeri
	Toplam	Over Kanseri	Endometriyum kanseri		
HSP90AB1:HSP90B1: HSP90AA1					
CCT	0.372	0.367,	0.405	0.136	0.7127
CGT	0.230	0.200,	0.403	5.167	0.023*
TGT	0.135	0.147,	0.058	1.512	0.2188
CGC	0.086	0.088,	0.077	0.033	0.856
TCT	0.069	0.071,	0.057	0.069	0.7926
TCC	0.069	0.081,	0.000	2.252	0.1334
TGC	0.022	0.026,	0.000	0.679	0.41
CCC	0.017	0.020,	0.000	0.539	0.4626

*p:0.023

HSP90AB1 C: HSP90B1 G: HSP90AA1 T haplotipinin frekansı endometriyumda overe göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir.

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Günümüzde değişen yaşam şartları ile birlikte insan ömrünün uzamasına paralel olarak kanserlerin insidans ve prevalansı artmaktadır. Son yıllarda farklı kanser türleri üzerinde etkili olduğu düşünölen genetik ve çevresel faktörlerle ilgili çalışmalar hız kazanmaktadır. Hastalığın genetik kökeninin bilinmesi ve tedavisi koruyucu hekimlik ve kişisel tıp açısından önemlidir.

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji ve Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalından 2013-2014 yılları arasında laparotomi ve tümör çıkarma ameliyatı ile toplanan 77 over kanseri, 13 endometriyum kanseri hasta grubu ve 44 sağlıklı kontrol içermektedir. Bütün tümörler DSÖ'nün kriterine göre histolojik olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların yaşı, sigara içme durumları ve hastalık geçmişı bilgiler kaydedilmiştir. Tümör çıkarma ameliyatında başarı kriteri hastalığın < 1 cm olmasıyla değerlendirilmiştir. Tüm kanlar Yeditepe Üniversitesi Etik Kurul Kararı ile hasta onay formunun imzalanması ile toplanmıştır.

Over kanserleri kadınlarda görölen genital kanserlerinin %25'ini oluşturmaktadır. Gelişmiş ölkelerde görölen en sık ikinci jinekolojik kanser olarak belirtilmektedir. Ölkemizde ise Sağlık Bakanlığının 2002 yılındaki verilerine göre over kanseri jinekolojik kanserler içersinde en öldürücü olanı, kadın kanserleri içersinde de dördüncü öldürücü olan olarak tespit edilmiştir. Hastalığın uzun süre belirti vermemesi ve spesifik belirteçlerin olmamasından dolayı over kanserleri genellikle III. ve IV. evrede teşhis edilebilmektedir (4).

Endometrium kanseri, gelişmiş ölkelerde, kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak belirlenmiş ve olguların %75'i menopoz sonrası, genellikle evre 1'de semptomların varlığı ile başvuran kadınlardır. Etkin bir tarama testi olmamasına karşın, semptom vermesi nedeniyle % 75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir. Ancak erken evre endometrium kanserinde bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir. Günümüzde, onkogenler, ploidi ve moleküler belirleyicilerin tedavi üzerine etkileri halen araştırılmaktadır (62).

HSP90, hücre içersinde bir çok önemli proteinin fonksiyonu ve stabilitesi için gerekli olup hücrede en bol bulunan moleküler şaperonlardan biridir. HSP90'nın onkogenik EGRF, HER2, VEGFR, FLT3 gibi tirozin kinaz reseptörleri, BRAF, AKT gibi sinyal iletim proteinleri, androjen reseptörleri, östrojen reseptörleri, p53 gibi transkripsiyon faktörleri, CDK4, RB, siklin D gibi hücre döngüsü düzenleyici proteinler , BCL2, survivin gibi antiapoptotik proteinler ve telomeraz (hTERT) 'da kritik rol oynadığı belirlenmiştir (61).

Mileo ve arkadaşları (63) yaptıkları çalışmaya göre; over kanserindeki HSP90'nın ekspresyonu normal overlerdeki HSP90' nın mRNA ekspresyonuna göre artma tespit etmiş fakat HSP90 mRNA'sının miktarı ile östrojen ve progesteron reseptörü arasında bir ilişki gözlemlenmemişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda malignan hücrelerde HSP70 ve HSP90'nın ekspresyonun artması metastas, kemoterapötik ajanlara karşı direnç ve prognozla ilişkilendirilmiştir. Elpek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; HSP70 ve HSP90'nın ekspresyonu over kanserinde FIGO evreleme ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (64).

Wataba ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmaya göre; HSP90 ve HSP27'nin endometriyum epitelinde hiperplazidelerde ve endometriyum kanserinde de hücre çoğalmasına katkıda bulunduğu tespit edilmiştir. Nanbu ve arkadaşlarının (66) yaptığı çalışmaya göre; endometriyum kanserinde HSP90'nın çok fazla eksprese olması FIGO evreleme ve progesteron reseptörünün ekspresyonu ile hastanın prognozunda önemli derecede korele olduğunu belirtmişlerdir.

Otaga ve arkadaşlarının (67) yaptığı çalışmaya göre; pankreatik kanserlerde ve komşu hücrelerinde HSP90'nın α izoformunun ekspresyonunda artma gözlemlenirken, β izoformunun ekspresyonunda kontrol grubuna göre artış gözlemlenmemişlerdir.

Yufu ve arkadaşları (68) akut lösemilerde HSP90'nın α izoformunda artış gözlemlenirken, β izoformunda değişme olmadığını tespit etmişlerdir.

Yano ve arkadaşları (69) HSP90 α 'nın meme kanserli dokudaki ekspresyonunu kontrol grubuna göre daha fazla, HSP90 β 'nin ekspresyonunu ise iyi diferansiye meme kanser tipine göre kötü diferansiye meme kanserli tipinde daha fazla olduğu gözlemlenmiştir.

Over kanseri ve sigara içme durumunu araştıran pek çok çalışma mevcuttur. Bunlardan Faber ve arkadaşlarının (70) yaptığı 21 vaka-kontrol çalışmasını içeren meta

analiz verilerine göre over kanserinin invaziv, borderline müsinöz ve borderline seröz alt tipleri ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir Bizim çalışmamızda over kanseri ve kontrol grupları arasında sigara içme durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmemiştir ($p>0.05$).

Endometriyum kanserlerinde sigara içme durumunu araştıran bir çok çalışma bulunmaktadır. Bunlardan Zhou ve arkadaşlarının (71) yaptığı 24 vaka-kontrol çalışmasını içeren meta analiz verilerine göre sigara içme endometriyum kanserinden koruyucu bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamıza göre endometriyum kanseri ve kontrol grupları arasında sigara içme durumları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Over kanserinde ortalama yaş ile ilgili pek çok veri bulunmakla birlikte Doufèkas ve arkadaşlarının (72) yaptığı epidemiyolojik çalışmaya göre over kanser grubunun ortalama yaşı 63 olarak saptamışlardır. Bizim bulgularımıza göre over kanseri hastalarının ortalama yaşı 46 olarak kontrol grubunun yaş ortalaması da 46 olarak saptanmıştır.

Endometrium kanserinin yaş ortalaması ile ilgili pek çok veri bulunmakla birlikte McPherson ve arkadaşlarının (73) yaptıkları meta analiz çalışmasına göre yaş ortalaması 63 bulunmuştur. Bizim bulgularımıza göre ise endometriyum kanseri yaş ortalaması 47 olarak, kontrol grubunun yaş ortalaması 46 olduğu gözlemlenmiştir.

Ender ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmaya göre; HSP90AA1 geni CC genotipi ($p=0.019$), HSP90AB1 geni AA genotipi ($p=0.004$) ve HSP90B1 geni CC genotipi ($p=0.036$) istatistiksel olarak kontrol grubuna göre küçük hücreli dışı akciğer kanseri grubunda daha yüksek bulunmuşlardır. Ayrıca her üç bölgede mutant genotip taşımanın küçük hücreli dışı akciğer kanserine yakalanma riskini arttırdığı gözlemlenmiştir. Çalışmamızda ise HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 genleri ile over kanseri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. HSP90AA1 geni, HSP90B1 geni ile endometriyum kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken HSP90AB1 geni CC genotipi endometriyum kanserinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda mutant genotip taşımanın over kanseri ve endometriyum kanserine yakalanma riskini değiştirmediği belirlenmiştir ($p>0,05$).

Zagouri ve arkadaşlarının (12) 113 meme kanserli hasta da yaptığı çalışmaya göre; HSP90α GG polimorfizminin hem menopoz öncesi hemde menopoz sonrası kadınlarda meme kanseri riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (p<0.001).

Pericles ve arkadaşları (75) varikosel ile ilişkilendirilmiş 41 erkek kısır hastada HSP90 polimorfizmini analiz etmişler ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptayamamışlardır (p>0.05).

Kakiuchi ve arkadaşlarının (76) Japon popülasyonunda bipolar bozukluk ve HSP90B1 geninde 11 polimorfik bölgeyi analiz etmişler ve bunlardan HSP90B1 (rs17034977) polimorfizmi ile bipolar bozukluk arasında ilişki bulmuşlardır (p=0.005) ama HSP90B1 (rs2070908) polimorfizminde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözleyememişlerdir. Ayrıca CGCTT haplotipinin bipolar bozukluk ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (p=0.0026). Benzer olarak biz de çalışmamızda HSP90B1 (rs2070908) geni ile over kanseri ve kontrol grubu arasında, endometriyum kanseri ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (p>0.05).

Urban ve arkadaşları (77) 26 Kafkas, 27 Afro-Amerikan, 18 Çinli, 13 Japon, 10 Meksikalı ve 7 Uzakdağı Asyalıdan oluşan 101 kişilik çalışma grubunda HSP90α ve HSP90β izoformlarının polimorfizmlerini araştırmışlardır. Sonuçlarına göre; HSP90AA1 (rs4947) ve HSP90AB1 (rs13296) yabanil ve heterozigot genotiplerinin mutant genotipine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına bakacak olursak; HSP90AA1 geni (rs4947 C/T) CC genotipi over kanseri grubunda % 5,2 (n=4), CT genotipi % 32,5 (n=25) ve TT genotipi % 62,5 (n=48), endometriyum kanseri grubunda CC genotipi saptanamamışken CT genotipi % 15,4 (n=2) ve TT genotipi % 84,6 (n=11), kontrol grubunda ise CC genotipi bulunamazken CT genotipi % 38,6 (n=17) ve TT genotipi % 61,4 (n=27) olarak bulunmuştur. Over kanseri grubunda C allelinin frekansı % 21,4 (n=33), T allelinin frekansı % 78,6 (n=121), endometriyum kanseri grubunda C allelinin frekansı %7,7 (n=2) T allelinin frekansı % 92,3 (n=24), kontrol grubunda ise C allelinin frekansı % 19,3 (n=17) T allelinin frekansı % 80,7 (n=71) olarak saptanmıştır. HSP90AA1 (rs4947) geni açısından over kanseri ve endometriyum kanseri ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p>0.05).

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; HSP90AB1 geni (rs13296 C/T) CC genotipi over kanseri grubunda % 49,2 (n=33), CT genotipi % 49,4 (n=38) ve TT

genotipi % 7,7 (n=6), endometriyum kanseri grubunda CC genotipi % 76,9 (n=10) CT genotipi % 23,1 (n=3) ve TT genotipi saptanamamıştır, kontrol grubunda ise CC genotipi % 45,5 (n=20) CT genotipi %45,5 (n=20) ve TT genotipi % 9,1 (n=4) olarak bulunmuştur. Over kanseri grubunda C allelinin frekansı % 67,5 (n=104), T allelinin frekansı % 32,5 (n=50), endometriyum kanseri grubunda C allelinin frekansı % 88,5 (n=23) T allelinin frekansı % 11,5 (n=3), kontrol grubunda ise C allelinin frekansı % 70,3 (n=76) T allelinin frekansı % 29,7 (n=32) olarak bulunmuştur. HSP90AB1 (rs13296) geni açısından over kanseri ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunamazken ($p>0.05$), CC genotipi taşıma sıklığı endometriyum kanserinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak gözlemlenmiştir ($p: 0,034$, %95CI: 0,37-6,82). Ayrıca T allel taşıma sıklığı over kanserinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p: 0,034$, %95CI: 0,90-6,80).

Çalışmamızın sonuçlarından HSP90B1 geni için (rs2070908 C/G) CC genotipi over kanseri grubunda % 31,2 (n=24), CG genotipi % 44,2 (n=34) ve GG genotipi % 24,6 (n=19), endometriyum kanseri grubunda CC genotipi % 30,8 (n=4) CG genotipi % 30,8 (n=4) ve GG genotipi %38,4 (n=5), kontrol grubunda ise CC genotipi % 20,4 (n=11) CG genotipi %46,3 (n=25) ve GG genotipi % 33,3 (n=18) olarak bulunmuştur. Over kanseri grubunda C allelinin frekansı % 53,2 (n=82), G allelinin frekansı % 46,8 (n=72), endometriyum kanseri grubunda C allelinin frekansı % 46,1 (n=12) G allelinin frekansı % 53,9 (n=14), kontrol grubunda ise C allelinin frekansı % 43,5 (n=47) G allelinin frekansı % 56,5 (n=61) olarak bulunmuştur. HSP90B1 (rs2070908) geni açısından over kanseri ve endometriyum kanseri ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark göstermediği gözlemlenmiştir ($p>0.05$).

Çalışmamızdaki üç grup HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 gen polimorfizmleri arasındaki bağlantı dengesizliğini belirleyebilmek için haplotip analizi ile incelendiğinde; HSP90AB1 C: HSP90B1 G: HSP90AA1 T haplotipi endometriyum kanserlerinde over kanserine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu ve risk oluşturduğu saptanmıştır ($p=0.023$).

Çalışma gruplarımızda, her üç genotipin (HSP90AA1 T alleli, HSP90AB1 T alleli ve HSP90B1 G alleli) mutant allelleri birarada taşıma sıklıkları analiz edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda hasta grupları ve kontrol gruplarına ait sigara içme ve yaş verileri toplanmıştır. Over kanseri grubunda (n=77) yaş ortalaması 46, 65±12,85 endometriyum kanseri grubunda (n=13) yaş ortalaması 47,75±6,51 ve kontrol grubunda (n=44) yaş ortalaması 46,64±9,19 olarak bulunmuştur. Sigara kullanım durumu ise over kanserlerinde (n=77) % 33, 3 endometriyum kanserinde % 25,5 ve kontrol grubunda ise % 6,8 oranında bir fark saptanmıştır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; over kanseri ve endometriyum kanseri kontrol grubu ile HSP90AA1 geni, HSP90AB1 geni ve HSP90B1 geni açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır. Ancak endometriyum kanserinde HSP90AB1 geni CC genotipi kontrol grubuna daha yüksek gözlemlenmiş olduğundan HSP90AB1 CC genotipinin endometriyum kanseri için risk oluşturabileceği saptanmıştır. Daha kesin bilgiler elde edilebilmesi için çalışma gruplarındaki örnek sayılarının artırılarak çalışmanın devam ettirilebileceği kanısına ulaşılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar dünyada over kanseri ve endometriyum kanserinde HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 gen polimorfizmlerinin araştırıldığı ilk çalışma olma niteliğindedir. Ayrıca Türk populasyonunda da over kanseri ve endometriyum kanserinde HSP90AA1, HSP90AB1 ve HSP90B1 gen polimorfizmlerinin birlikte araştırıldığı ilk çalışma niteliğindedir.

KAYNAKLAR

1. Kinzler KW, Vogelstein B: The Genetic Basis of Human Cancer. McGraw-Hill, Toronto, 1998
2. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs. In: World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France: IARC, 113–145, 2003.
3. Feeley KM, Wells M. Precursor Lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology*, 38(2): 87–95, 2001.
4. TC. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri sayfa 28, 2010.
5. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
6. Candiani GB, Mangioni C, Narzi MM. Surgery in endometrium cancer: age, route and operability rate in 854 stage 1 and 2 fresh consecutive cases: 1955-1976. *Gynecol Oncol*, 6: 363-72, 1978.
7. Sevin B, U. Knapstein P.G. Köchli O.R. Multimodality Therapy in Gynecologic Oncology. Thime Medical Publishers, pp: 65-79, Stuttgart, 1996.
8. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 81: 228-232, 1997.
9. S. F. Lax. Molecular genetic changes in epithelial, stromal and mixed neoplasms of the endometrium. *Pathology*, 39(1): 46–54, 2007.
10. Yonehara M, Minami Y, Kawata Y, Nagai Y, Yahara I. Heat-induced chaperone activity of HSP90. *J Biol Chem*, 271: 2641–2645, 1996.
11. Pratt WB and Toft DO. Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr Rev*, 18: 306-360, 1997.
12. Zagouri F, Sergentanis T N, Gazouli M, Tsigginou A, Dimitrakakis C, Papaspyrou I, Eleutherakis-Papaiakovou E, Chrysikos D, Theodoropoulos G, Zografos GC, Antsaklis A, Dimopoulos AM, Papadimitriou CA., .HSP90, HSPA8, HIF-1 alpha and HSP70-2 polymorphisms in breast cancer: a case–control study. *Mol Biol Rep*, 39(12): 10873-10879, 2012.

13. Rock JA, Jones HW, Te Linde RW. Te Linde's Operative Gynecology (10th Edition). Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2008.
14. Prat J, Path F, Ribe A, Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human Path*, 36: 861-870, 2005.
15. Yoshio Miki, Jeff Swensen, Donna Shattuck-Eidens, P. Andrew Futreal, Keith Harshman, Sean Tavtigian, Qingyun Liu, Charles Cochran, L. Michelle Bennett, Wei Ding, Russell Bell, Judith Rosenthal, Charles Hussey, Thanh Tran, Melody McClure, Cheryl Frye, Tom Hattier, Robert Phelps, Astrid Haugen-Strano, Harold Katcher, Kazuko Yakumo, Zahra Gholami, Daniel Shaffer, Steven Stone, Steven Bayer, Christian Wray, Robert Bogden, Priya Dayananth, John Ward, Patricia Tonin, Steven Narod, Pam K. Bristow, Frank H. Norris, Leah Helvering, Paul Morrison, Paul Rosteck, Mei Lai, J. Carl Barrett, Cathryn Lewis, Susan Neuhausen, Lisa Cannon-Albright, David Goldgar, Roger Wiseman, Alexander Kamb, Mark H. Skolnick. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266 (5182): 66-71, 1994.
16. Boyd J, Sonoda Y, Federici GM, Bogomolny F, Rhei E, Maresco LD, Saigo PE, Almadrones LA, Barakat RR, Brown CL, Chi DS, Curtin JP, Poyner EA, Hoskins WJ. Clinicopathologic Features of BRCA-Linked and Sporadic Ovarian Cancer. *JAMA, American Medical Association*, 3; 283 (17): 2260-2265, 2000.
17. Tavtigian SV, Simard J, Rommens J, Couch F, Shattuck-Eidens D, Neuhausen S, Merajver S, Thorlacius S, Offit K, Stoppa-Lyonnet D, Belanger C, Bell R, Berry S, Bogden R, Chen Q, Davis T, Dumont M, Frye C, Hattier T, Jammulapati S, Janecki T, Jiang P, Kehrer R, Leblanc JF, Mitchell JT, McArthur-Morrison J, Nguyen K, Peng Y, Samson C, Schroeder M, Snyder SC, Steele L, Stringfellow M, Stroup C, Swedlund B, Swense J, Teng D, Thomas A, Tran T, Tranchant M, Weaver-Feldhaus J, Wong AK, Shizuya H, Eyfjord JE, Cannon-Albright L, Tranchant M, Labrie F, Skolnick MH, Weber B, Kamb A, Goldgar DE. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat. Genet*, 12 (3): 333-337, 1996.
18. Shinohara A, Ogawa H, Ogawa T. Rad51 protein involved in repair and recombination in *S. cerevisiae* is a RecA-like protein. *Cell Press*, 69(3): 457-470, 1992.
19. Chen J, Silver DP, Walpita D, Cantor SB, Gazdar AF, Tomlinson G, Couch FJ, Weber BL, Ashley T, Livingston DM, Scully R. Stable Interaction between the Products of the BRCA1 and BRCA2 Tumor Suppressor Genes in Mitotic and Meiotic Cells. *Molecular Cell*, 2: 317-328, 1998.
20. Phillips KA, Nichol K, Ozelik H, Knight J, Done SJ, Goodwin PJ, Andrulis IL. Frequency of p53 Mutations in Breast Carcinomas From Ashkenazi Jewish Carriers of BRCA1 Mutations. *Journal of the National Cancer Institute*, 3: 91(5): 469-473, 1999.

21. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Mecklin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Petersen GM, Kinzler KW, Vogelstein B, Chapellet A. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 260 (5109): 812-816, 1993.
22. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*, 363: 558-561, 1993.
23. Christie M, Oehler MK. Molecular pathology of epithelial ovarian cancer. *J Br Menopause Soc*, 12(2): 57-63, 2006.
24. Gemignani ML, Schlaerth AC, Bogomolny F, Barakat RR, Lin O, Soslow R, Venkatraman E, Boyd J. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 90:378–381, 2003.
25. Singer G, Oldt R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, Shih IeM. Mutations in BRAF and KRAS Characterize the Development of Low-Grade Ovarian Serous Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(6): 484-486, 2003.
26. Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ, Campbell IG. Frequent PTEN/MMAC Mutations in Endometrioid but not Serous or Mucinous Epithelial Ovarian Tumors. *Cancer Res*, 58: 2095-2097, 1998.
27. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T, Noguchi M. Loss of Heterozygosity on 10q23.3 and Mutation of the Tumor Suppressor Gene PTEN in Benign Endometrial Cyst of the Ovary: Possible Sequence Progression from Benign Endometrial Cyst to Endometrioid Carcinoma and Clear Cell Carcinoma of the Ovary. *Cancer Res*, 60: 7052-7056, 2000.
28. Willner J, Wurz K, Allison KH, Galic V, Garcia RL, Goff BA, Swisher EM. Alternate molecular genetic pathways in ovarian carcinomas of common histological types. *Human Pathology*, 38: 607– 613, 2007.
29. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, Garber JE, Cramer DW, Crum CP. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol*, 30(2): 230-236, 2006.
30. Nguyen L, Cardenas-Goicoechea SJ, Gordon P, Curtin C, Momeni M, Chuang L, Fishman D. Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Women's health*, 9(2): 171-187, 2013.
31. K L Britt and J K Findlay. Estrogen actions in the ovary revisited. *Journal of Endocrinology*, 175: 269–276, 2002.
32. S.G.Hillier, R.A.Anderson, A.R.W.Williams, and M.Tetsuka. Expression of oestrogen receptor a and b in cultured human ovarian surface epithelial cells. *Molecular Human Reproduction*, 4(8): 811–815, 1998.

33. Lavolette LA, Garson K, Macdonald EA, Senterman MK, Courville K, Crane CA, Vanderhyden BC. 17_Estradiol Accelerates Tumor Onset and Decreases Survival in a Transgenic Mouse Model of Ovarian Cancer. *Endocrinology*, 151(3): 929–938, 2010.
34. Guillermo N. Armaiz-Pena, Lingegowda S. Mangala, Whitney A. Spannuth, et al. Estrous Cycle Modulates Ovarian Carcinoma Growth. *Clin Cancer Res*, 15: 2971-2978, 2009.
35. Sun J, Meyers J.M, Fink E.B, Rajendran R, Katzenellenbogen J.A, Katzenellenbogen B.S. Novel Ligands that Function as Selective Estrogens or Antiestrogens for Estrogen Receptor- α or Estrogen Receptor- β . *Endocrinology*, 140 (2): 800-804, 1999.
36. Shiao AK, Barstad D, Radek JT, Meyers MJ, Nettles KW, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA, Agard DA, Greene GL. Structural Characterization of a subtype-selective ligand reveals a novel mode of estrogen receptor antagonism. *Nature Structural Biology*, 9(5): 359-364, 2002.
37. Marvin J. Meyers, Jun Sun, Kathryn E. Carlson, Gwendolyn A. Marriner, Benita S. Katzenellenbogen, and John A. Katzenellenbogen. Estrogen Receptor- α Potency-Selective Ligands: Structure-Activity Relationship Studies of Diarylpropionitriles and Their Acetylene and Polar Analogues. *J. Med. Chem*, 44: 4230-4251, 2001.
38. Gougelet A, Bouclier C, Marsaud V, Maillard S, Mueller SO, Korach KS, Renoir JM. Estrogen receptor and subtype expression and transactivation capacity are differentially affected by receptor-, HSP90- and immunophilin-ligands in human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 94:71–81, 2005.
39. Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA. Endometrial Carcinomas in Women Aged 40 Years and Younger: Tumors Associated With Loss of DNA Mismatch Repair Proteins Comprise a Distinct Clinicopathologic Subset. *American Journal of Surgical Pathology*, 33(12): 1869-1877, 2009.
40. Potischman N, Hoover R.N, Brinton L.A, Siiteri P, Dorgan J.F, Swanson C.A, Berman M.L, Mortel R, Twiggs L.B, Barrett R.J, Wilbanks G.D, Persky V. and Lurain J.R. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J. Natl. Cancer Inst*, 88: 1127-1135, 1996.
41. Samarthai N, Hall K, Yeh IT. Molecular Profiling of endometrial Malignancies. *Obstetrics and Gynecology International*. Volume 2010, Article ID: 162363 16 pages, (2010;2010:162363).
42. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 40(1): 55-65, 1991.

43. American Joint Committee on Cancer. Corpus Uteri. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 403, 2010.
44. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The Molecular Biology of endometrial Cancer and th implications for pathogenesis, classification and targeted therapies. *Cancer Control* January, 16(1): 8-13, 2009.
45. D. Llobet, J. Pallares, A. Yeramian, Sasano H. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *Journal of Clinical Pathology*, 62 (9): 777–785, 2009.
46. Matsuzaki S, Uehara S, Murakami T, Fujiwara J, Funato T, Okamura K. Quantitative analysis of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acid levels in normal endometrium and ovarian endometriotic cysts using a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Fertility and Sterility*, 74(4): 753-759, 2000.
47. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koukourakis M, Anastasiadis P. Endometrial carcinoma: association of steroid hormone receptor expression with low angiogenesis and bcl-2 expression. *Virchows Arch*, 438(5): 470-477, 2001.
48. Geisler JP, Geisler HE, Tammela J, Miller GA, Wiemann MC, Zhou Z. A Study of Heat Shock Protein 27 in Endometrial Carcinoma. *Gynecologic Oncology*, 72: 347–350, 1999.
49. Nanbu K, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Hamid AA, Komatsu T, Mori T. Prognostic significance of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. *Cancer Detect Prev*, 22 (6): 549-555, 1998.
50. Anfinsen, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. *Science* 181: 223–230, 1973.
51. Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. *J. Biol. Chem*, 280: 33097-33100, 2005.
52. Rabindran SK, Gioorgi G, Clos J, Wu C. Molecular cloning and expression of a human heat shock factor, HSF1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88: 6906–6910, 1991.
53. Buchner J: HSP90 & Co. – a holding for folding. *Trends Biochem Sci*, 24: 136-141, 1999.
54. Sreedhar AS, Kalmár E, Csermely P, Shen YF. HSP90 isoforms: functions, expression and clinical importance. *FEBS Lett*, 26; 562 (1-3): 11-15, 2004.
55. Gary E. L. Brandt and Brian S. J. Blagg. Alternate Strategies of HSP90 Modulation for the Treatment of Cancer and Other Diseases. *Curr Top Med Chem*, 9 (15): 1447–1461, 2009.

56. D F Nathan and S Lindquist. Interactions with a steroid receptor and a Mutational analysis of HSP90 function: protein kinase. *Mol. Cell. Biol*, 15(7): 3917-3925, 1995
57. Nimmanapalli R, O'Bryan E, Bhalla K. Geldanamycin and its analogue 17-allylamino-17 demethoxygeldanamycin lowers Bcr–Abl levels and induces apoptosis and differentiation of Bcr–Abl-positive human leukemic blasts. *Cancer Res*, 61: 1799–1804, 2001.
58. Tsutsumi S, Beebe K, Neckers L. Impact of heat-shock protein 90 on cancer metastasis. *Future Oncol*, 5 (5): 679–688, 2009.
59. Marissa V. Powers, Paul Workman. Inhibitors of the heat shock response: Biology and pharmacology. *FEBS Letters*, 581: 3758–3769, 2007.
60. U. Banerji, A. Affolter, I. Judson, R. Marais, P. Workman, BRAF and NRAS mutations in melanoma: potential relationships to clinical response to HSP90 inhibitors, *Mol. Cancer Ther*, 7: 737–739, 2008.
61. Rocio Garcia-Carbonero, Amancio Carnero, Luis Paz-Ares. Inhibition of HSP90 molecular chaperones: moving into the clinic; *Lancet Oncol*, 14: 358-369, 2013.
62. Engin Y, Tezcan S, Üstün Y, Dündar İ. Endometrium kanserinde prognostik faktörler; *Ank Üni Tıp Fak Mecmuası*, 54: 57-63, 2001.
63. Mileo AM, Fanuele M, Battaglia F, Scambia G, Benedetti-Panici P, Mancuso S, Ferrini U. Selective over-expression of mRNA coding for 90kDa stress-protein in human ovarian cancer *Anticancer Res*, 10: 903–906, 1990.
64. Elpek G.O, Karaveli, Ş, Simsek T, Keles N, and Aksoy N. H. Expression of heat-shock proteins hsp27, hsp70 and HSP90 in malignant epithelial tumour of the ovaries. *APMIS*, 111: 523–530, 2003.
65. Wataba K, Saito T, Fukunaka K, Ashihara K, Nishimura M, and Kudo R. Over-expression of heat shock proteins in carcinogenic endometrium. *Int. J. Cancer*, 91: 448–456, 2001.
66. Nanbu K, Konishi I, Mandai M, Kuroda H, Hamid AA, Komatsu T, Mori T. Prognostic significance of heat shock proteins hsp70 and HSP90 in endometrial carcinomas. *Cancer detect prev*, 22(6): 549-555, 1998.
67. Ogata M, Naito Z, Tanaka S, Moriyama Y, Asano G. Overexpression an localization of heat shock proteins mRNA in pancreatic carcinoma. *J Nippon Med. Sch*, 67: 177-185, 2000.
68. Yufu Y, Nishimura J, Nawata H. High constitutive expression of heat shock protein 90 α : in human acute leukemia cells. *Leukemia Research*, 16: 597-605, 1992.

69. Yano M, Natio Z, Tanaka S, Asano G. Expression and roles of heat shock proteins in human breast cancer. *Jpn J Cancer Res*, 87: 908-915, 1996.
70. Mette T. Faber, Susanne K. Kjær, Christian Dehlendorff, Jenny Chang-Claude, Klaus K. Andersen, Estrid Høgdall, Penelope M. Webb, Susan J. Jordan, Mary Anne Rossing Jennifer A. Doherty, Galina Lurie, Pamela J. Thompson, Michael E. Carney, Marc T. Goodman, Roberta B. Ness, Francesmary Modugno, Robert P. Edwards, Clareann H. Bunker, Ellen L. Goode, Brooke L. Fridley, Robert A. Vierkant, Melissa C. Larson, Joellen Schildkraut, Daniel W. Cramer, Kathryn L. Terry, Allison F. Vitonis, Elisa V. Bandera, Sara H. Olson, Melony King, Urmila Chandran, Lambertus A. Kiemeny, Leon F. A. G. Massuger, Anne M. van Altena, Sita H. Vermeulen, Louise Brinton, Nicolas Wentzensen, Jolanta Lissowska, Hannah P. Yang, Kirsten B. Moysich, Kunle Odunsi, Karin Kasza, Oluwatosin Odunsi-Akanji, Honglin Song, Paul Pharaoh, Mitul Shah, Alice S. Whittemore, Valerie McGuire, Weiva Sieh, Rebecca Sutphen, Usha Menon, Simon A. Gayther, Susan J. Ramus, Aleksandra Gentry-Maharaj, Celeste Leigh Pearce, Anna H. Wu, Malcolm C. Pike, Harvey A. Risch, Allan Jensen. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*, 24: 989-1004, 2013.
71. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Zhu H, Wang B. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta analysis. *The American Journal of Medicine*, 121: 501-508, 2008.
72. Doufekas K, Olaitan A. Clinical epidemiology of epithelial ovarian cancer in the UK. *International Journal of Women's Health*, 6: 537-545, 2014.
73. McPherson P. C., Sellers T. A, Potter J. D, Bostick R. M, and Folsom A. R. Reproductive Factors and Risk of Endometrial Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 143: 1195-1202, 1996.
74. Coskunpinar E, Akkaya N, Yildiz P, Oltulu YM, Aynaci E, Isbir T, Yaylim I. The significance of HSP90AA1, HSP90AB1 and HSP90B1 gene polymorphisms in a Turkish population with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 34(2): 753-757, 2014.
75. Hassun Filho PA, Cedenho AP, Lima SB, Ortiz V, Srougi M. Single nucleotide polymorphisms of the heat shock protein 90 gene in varicocele-associated infertility. *Int Braz J Urol*, 31(3): 236-242, 2005.
76. Kakiuchi C, Ishiwata M, Nanko S, Kunugi H, Minabe Y, Nakamura K, Mori N, Fujii K, Umekage T, Tochigi M, Kohda K, Sasaki T, Yamada K, Yoshikawa T, Kato T. Association analysis of HSP90B1 with bipolar disorder. *J Hum. Genet*, 52(10): 794-803, 2007.
77. Urban JD, Budinsky RA, Rowlands JC. An evaluation of single nucleotide polymorphisms in the human heat shock protein 90 kDa α and β isoforms. *Drug Metab Pharmacokinet*, 27(2): 268-278, 2012.

HAM VERİLER

Crosstabs

Notes		15-JUL-2014 09:39:48
Output Created		
Comments		
Input	Data	C:\Users\hande.topcu\Desktop\hande tez\hande 24062014.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	134
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<pre> CROSSTABS /TABLES=grup BY HSP90AA1 HSP90AB1 HSP90B1 /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ KAPPA RISK MCNEMAR /CELLS=COUNT ROW COLUMN TOTAL /COUNT ROUND CELL. </pre>
Resources	Processor Time	00:00:00.05
	Elapsed Time	00:00:00.08
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	174734

Case Processing Summary

	Cases	
	Valid	
	N	Percent
grup * HSP90AA1	134	100.0%
grup * HSP90AB1	134	100.0%
grup * HSP90B1	134	100.0%

grup * HSP90AA1

Crosstab

grup		Count	% within grup	% within HSP90AA1	% of Total
	kontrol				
	over ca				
	endo ca				
Total					

Chi-Square Tests

	Value	df
Pearson Chi-Square	5.562 ^a	4
Likelihood Ratio	7.231	4
Linear-by-Linear Association	2.444	1
McNemar-Bowker Test		
N of Valid Cases	134	

a. 4 cells (44.4%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .39.

b. Both variables must have identical values of categories.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (kontrol / over ca)	

grup * HSP90AB1

Croastab

grup	kontrol	Count	% within grup	% within HSP90AB1	% of Total
	over ca	Count	% within grup	% within HSP90AB1	% of Total
	endo ca	Count	% within grup	% within HSP90AB1	% of Total
Total		Count	% within grup	% within HSP90AB1	% of Total

Chi-Square Tests

	Value	df
Pearson Chi-Square	5.604 ^a	4
Likelihood Ratio	6.484	4
Linear-by-Linear Association	2.011	1
McNemar-Bowker Test	6.760	3
N of Valid Cases	134	

a. 2 cells (22.2%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .97.

Symmetric Measures

	Value
Measure of Agreement Kappa	.017
N of Valid Cases	134

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

--

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.

	Value
Odds Ratio for grup (kontrol / over ca)	*

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.

grup * HSP90B1

Crosstab

grup		Count	% within grup	% within HSP90B1	% of Total
	kontrol				
	over ca				
	endo ca				
Total					

Chi-Square Tests

	Value	df
Pearson Chi-Square	2.894 ^a	4
Likelihood Ratio	2.980	4
Linear-by-Linear Association	.506	1
McNemar-Bowker Test	15.538	3
N of Valid Cases	134	

a. 2 cells (22.2%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.59.

Symmetric Measures

	Value
Measure of Agreement Kappa	-.021
N of Valid Cases	134

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Risk Estimate

	Value
Odds Ratio for grup (kontrol / over ca)	*

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.

Missing		Total	
N	Percent	N	Percent
0	0.0%	134	100.0%
0	0.0%	134	100.0%
0	0.0%	134	100.0%

HSP90AA1			
CC	TT	CT	Total
0	27	17	44
0.0%	61.4%	38.6%	100.0%
0.0%	31.4%	38.6%	32.8%
0.0%	20.1%	12.7%	32.6%
4	48	25	77
5.2%	62.3%	32.5%	100.0%
100.0%	55.8%	56.8%	57.5%
3.0%	35.8%	18.7%	57.5%
0	11	2	13
0.0%	84.6%	15.4%	100.0%
0.0%	12.8%	4.5%	9.7%
0.0%	8.2%	1.5%	9.7%
4	86	44	134
3.0%	64.2%	32.8%	100.0%
100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
3.0%	64.2%	32.8%	100.0%

Asymp. Sig. (2-sided)
.234
.124
.118
.

Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
.014	2.197	.028



HSP90AB 1			
CC	CT	TT	Total
20	20	4	44
45.5%	45.5%	9.1%	100.0%
31.7%	32.8%	40.0%	32.8%
14.9%	14.9%	3.0%	32.8%
33	38	6	77
42.9%	49.4%	7.8%	100.0%
52.4%	62.3%	60.0%	57.5%
24.6%	28.4%	4.5%	57.5%
10	3	0	13
76.9%	23.1%	0.0%	100.0%
15.9%	4.9%	0.0%	9.7%
7.5%	2.2%	0.0%	9.7%
63	61	10	134
47.0%	45.5%	7.5%	100.0%
100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
47.0%	45.5%	7.5%	100.0%

Asymp. Sig. (2-sided)
.231
.166
.158
.080

Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
.066	.244	.607



HSP90B1			
CC	CG	GG	Total
9	21	14	44
20.5%	47.7%	31.8%	100.0%
24.3%	35.6%	36.8%	32.8%
6.7%	15.7%	10.4%	32.8%
24	34	19	77
31.2%	44.2%	24.7%	100.0%
64.9%	57.6%	50.0%	57.5%
17.9%	25.4%	14.2%	57.5%
4	4	5	13
30.8%	30.8%	38.5%	100.0%
10.8%	6.8%	13.2%	9.7%
3.0%	3.0%	3.7%	9.7%
37	59	38	134
27.6%	44.0%	28.4%	100.0%
100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
27.6%	44.0%	28.4%	100.0%

Asymp. Sig. (2-sided)
.576
.561
.477
.001

Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
.059	-.347	.728



FORMLAR

 <p>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ</p>	<p>YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Araştırmanın Adı / Protokol Numarası:

Araştırmanın Konusu : Heat shock protein 90 gen polimorfizmi ile over kanseri ve endometriyum kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi

Araştırmanın Amacı: Over kanseri ile steroid hormon reseptörü olan heat shock protein 90 arasındaki ilişkinin belirlenmesi

Araştırmanın Süresi: 1 yıl

Araştırmaya Katılan Gönüllü Sayısı: 100

Araştırmada İzlenecek Yöntem:

Çalışmamızda iki örnek grubu kullanılacaktır. İlk grup Yeditepe Üniversitesi ile İstanbul Üniversitesi Çapa Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinden ,over kanseri ve/veya endometriyum kanseri tanısı konmuş 50 kişilik hasta grubudur. İkinci gruptakiler ise 50 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak çalışılacaktır. Toplam 100 gönüllüden alınan kanlar EDTA'lı tüplere 10ml olacak şekilde toplanacaktır. Hasta ve kontrol gruplarında steroid hormon reseptörü olan heat shock protein 90 genin çeşitlilik tayini için real time pcr kullanılacaktır. Ve gene hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinden serum elde edilerek heat shock 90 proteinin aktiviteyi karşılaştırılacaktır.

Alternatif Tedavi veya Girişimler: ÇALŞMA KAPSAMINDA TEDAVİ / GİRİŞİM YOK

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: YOK

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri:—



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME
KOMİTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ
OLUR FORMU

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilir Kişi Adı / Soyadı / Telefonu: **Doç.Dr.Rukset
ATTAR /0216 578 42 02**

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu asgari olarak yukarıda belirtilen başlıkları içermelidir.

ETİK KURUL KARARI

 YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------

KURUL ADI	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102-104, 34752 Kozyatağı, İstanbul
TELEFON	0216 578 47 97
E-POSTA	gulin.demir@yeditepe.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Heat shock protein 90 gen polimorfizmi ile over kanseri ve endometriyum kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi.		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	EUDRACT NUMARASI			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Rukset Attar Biyolog Hande Topçu		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Moleküler Tıp		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Turgay Isbir		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Moleküler Tıp		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Yeditepe Üniversitesi Moleküler Tıp Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 <input type="checkbox"/>	FAZ 2 <input type="checkbox"/>	FAZ 3 <input type="checkbox"/>
		FAZ 4 <input type="checkbox"/>	BE/BY <input type="checkbox"/>	DİĞER <input checked="" type="checkbox"/>
	DİĞER <input checked="" type="checkbox"/>		DİĞER ise belirtiniz: Polimorfizm çalışması. Belirtiniz:	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İLAC ARAŞTIRMA TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	



YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
DİĞER	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: <u>294</u>	Tarih: <u>12.02.2013</u>
	Prof.Dr.Turgay İspir Koordinatörlüğünde ve Biyolog Hande Topçu sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik bir sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurulu üyelerinin oy koluğu ile karar verilmiştir.	

ETİK KURULU BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kuruluş ve Çalışma Esasları.
---------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. R. Serdar ALPAN
ETİK KURULU ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		İlişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. R. Serdar Alpan	Farmakoloji	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Reha Cengizlier	Pediyatri	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serdar Öztezcan	Biyokimya	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Baki Ekçi	Genel Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ferda Özkan	Patoloji	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dr. Nural Bekiroğlu	Biyostatistik	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Esra Can Say	Diş Has. Ted.	YÜDF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Meriç Köksal	Eczacılık	YÜEF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza Okur	Hukuk	YÜHF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Başar Atalay	Beyin Cerrahi	YÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Nesrin Sarıman	Göğüs Hastalıkları	MÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Esin Öztürk Işık	Biyomedikal Mühendisi	YÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Bilge Firuzbay	Sivil Üye/Emekli		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Araştırma ile İlişki
** : Toplantıda Bulunma

Önemli Not: Çalışmanızın Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan protokole göre yürütülmesi ve çalışma protokolündeki değişikliklerin kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Hande	Soyadı	Atasoy
Doğ. Yeri	Adapazarı	Doğ. Tar.	28.08.1987
Uyruğu	T.C.	TC Kim No	13462431206
Email	hande.topcu@yeditepe.edu.tr	Tel	05422183889

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	Samsun 19 Mayıs Üniversitesi-Biyoloji	2009
Lise	Nevzat Ayaz Lisesi	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Laboratuvar asistanı	Istek Servis A.Ş.	2011-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	4	3	3	68.75	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı	77		

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- Özlem Timirci Kahraman, Özlem Küçük Hüseyin, Burak Dalan, Güldal İnal Gültekin, Hande Topcu, Noor Hussain, Arzu Ergen, Selim İsbir, Turgay İsbir, MTHFR 677C>T ve 1298A>C polimorfizmlerinin Türk Toplumundaki Koroner Arter Hastalarındaki Dağılımının İncelenmesi. 10. ulusal tıbbi Genetik Kongresi Sayfa 165. 19-23 Aralık 2012 Bursa, Türkiye
- Seda Güleç Yılmaz, Hüseyin Güleç, Altay Burak Dalan, Buğra Çetin, Özlem Timirci-Kahraman, Dicle Bilge Ögüt, Hande Topcu, Gözde Kışla, Burcu Uğurel, Turgay İsbir. Panik Bozukluk Hastalığı ile ACE I/D polimorfizmi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. XXV.Ulusal Biyokimya Kongresi, 3-6 Eylül 2013 İzmir, Türkiye
- Gülce Sarı, Nazlı Uçunoğlu, Hakan Gürkan, Seda Güleç-Yılmaz, Metin Yazar, Altay Burak Dalan, Hande Topcu, Özlem Timirci Kahraman, Turgay İsbir. Kronik Lenfosit ve Lösemi Olgularında FLT³-ITD Mutasyonu ve 17P13 Delesyonunun Araştırılması. XXV.Ulusal Biyokimya Kongresi, 3-6 Eylül 2013 İzmir, Türkiye
- The Relationship Between ACE Polymorphism and Panic Disorder. Seda Gulec-Yilmaz, Huseyin Gulec, Altay Burak Dalan, Buğra Cetin, OzlemTimirci-Kahraman, Dicle Bilge Ogut, Hande Atasoy, Guliz Arıkan Dirimen, Guldal Inal Gultekin, Turgay Isbir. *in vivo*, 28 (5), 2014 (Baskıda).
- Paraoxonase 1 192 gene polymorphism and serum paraoxonase activity in Panic Disorder Patients. Hande Topcu, Hüseyin Güleç, Buğra Çetin, Özlem Küçük Hüseyin, Seda Güleç-Yılmaz, Arzu Ergen, Burak Dalan, Kevser Kuşat Ol, Burcu Örmeci, Turgay İsbir. *Journal of Neurological Sciences*. 2014 (Basımda)