

Retinoblastoma gen yolağı ve kanser

Retinoblastoma gene pathway and cancer

Demet AKDENİZ, Şeref Buğra TUNCER, Hülya YAZICI

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul

Retinoblastoma (RB) çocukluk çağında en sık karşılaşılan malign intraoküler tümördür. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'ini oluşturmaktadır. RB'nin genetik ve sporadik olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır. RB1 gen mutasyonu taşıyan retinoblastoma hastalarında özellikle EBRT (External Beam Radyoterapi) uygulandıktan sonra gelişen ikincil maliniteleri azaltmak ve sağkalımı artırmak amacı ile alternatif tedavi seçeneklerini belirlemek açısından RB1 gen mutasyon analizi büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar yolak üzerindeki RB fonksiyonunun birçok kanserde inaktif olduğunu göstermiştir. RB tümör baskılayıcı gen yolağı, hepsinde olmasa da birçok kanserde mutant haldedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, pRb'nin posttranskripsiyonel modifikasyonunun daha önce düşünülen çok daha karmaşık olduğunu, birçok bilinmeyen yolağın pRb'nin düzenlenmesini etkilediği gösterilmiştir. Kanserde RB gen yolağının daha iyi anlaşılması kanserin daha etkin şekilde tedavi edilmesine olanak tanıyacaktır.

Anahtar sözcükler: Kanser; mutasyon; retinoblastoma geni.

Retinoblastoma (RB) is known as one of the common primary malignant intraocular tumor of childhood which occurs in 1% of all tumors in infancy. There are two main forms of RB; genetic and sporadic. RB1 gene mutation analysis have significant importance for determining alternative treatment options to reduce the risk of secondary malignancy especially increased with EBRT (External Beam Radiotherapy) treatment in patients with the germline mutation of RB1 gene (genetic form) and increase the survival rate. In recent studies on the RB pathway have shown that function of RB gene is inactivated in many cancers. The retinoblastoma gene pathway is mostly mutated, if not all human tumors. Recent proteomic data suggests that many unknown pathways affect pRB regulation. Understanding of the RB pathway will give us a chance discovering novel targets and cancer therapeutics for cancer treatments.

Keywords: Cancer; mutation; retinoblastoma gene.

Retinoblastoma (RB) çocukluk çağının en çok görülen malign intraoküler tümörü olup tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'ini oluşturmaktadır. Dört yaşın altındaki 12 milyon çocuğun 12'sinde rastlanmakta ve ortanca yaş 12 ayın altında görülmektedir. RB'nin genetik ve sporadik olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır. RB1 geninde germline mutasyonu olan hastalar, özellikle primer kanser için uygulanan radyasyon tedavisi ile ikincil tümöre yakalanma açısından yüksek riske sahiptirler. Bu nedenle RB gen mutasyon analizine göre değerlendirilen tedavi yaklaşımları ikincil

kanserler açısından riski azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır. Eskiden EBRT (External Beam Radyoterapi) ya da enükleasyon RB'li hastaların tedavisinde kullanılan tanımlı tedavi metodları olarak bilinmekteydi. Ancak EBRT katarak, optik nöropati ve ikincil maliniteler gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Sağkalımı artırmak, komplikasyonları önlemek ve gözün görme yetisini korumak amacı ile EBRT ve enükleasyon tedavilerine alternatif başka yöntemlerin denemesi gündeme gelmiştir.^[1] Özellikle yüksek riskli RB hastalarında sistemik kontrolün sağlanması

açısından kemoterapi gereklidir.^[2] Gözün arkasından ekvatoruna doğru olan küçük tümörlerde lazer fitokoagülasyon, termoterapi ve kriyoterapi gibi fokal terapilerin daha etkili olduğu belirtilmiştir.^[3] Sistemik kemoterapi ve fokal tedavilerin uygulanması sağkalım oranını artırırken komplikasyonları azaltmaktadır. Son yıllarda Melphalan ve diğer kemotöropatik ajanlarla uygulanan intraarteriyel kemoterapi (IAC) RB tedavisine yeni bir uygulama getirmiştir. IAC, sistemik kemoterapi ve fokal tedavilerin başarısız olduğu durumlarda ikinci tedavi alternatifi olarak denenmiş ve son zamanlarda ilk tedavi yaklaşımı olarak kabul görmüş ve kullanılmaya başlanmıştır.^[4,5]

Retinoblastoma geni RB olarak adlandırılan çocukluk çağı kanserlerinde mutasyona uğramış tümör baskılayıcı bir genidir.^[6] RB geninin keşfinden sonra bu genin birçok kanserde inaktif olduğu gösterilmiştir. RB tümör baskılayıcı gen yolağı, birçok kanserde mutant haldedir. RB tümör baskılayıcı proteini (pRb) G1-S geçişinde kontrol noktası olarak rol oynamaktadır. pRb'nin posttranskripsiyonel modifikasyonlarla düzenlenmesinin kritik olduğu düşünülmektedir. pRb, siklin bağımlı kinazlar (CDK), p38 MAP kinaz, Chk1/2, Abl ve Aurora B gibi farklı birçok kinaz tarafından fosforile edilmektedir. Fosforilasyonun yanında, pRb asetilasyon, metilasyon, ubikitinasyon ve SUMOlasyon ile de uyarılabilir. Asetilasyon, metilasyon ve SUMOlasyon gibi modifikasyonlar pRb aracılı gen susturulmasında rol oynamaktadırlar. pRb'nin ubikitinlenmesi ise degradasyon ve apoptozun düzenlenmesinde kullanılan modifikasyonlardır. Son dönemlerde yapılan proteomik araştırmalarından edinilen bilgiler pRb'nin posttranskripsiyonel modifikasyonunun daha önce düşünülen çok daha kapsamlı olduğunu göstermektedir. Bu yeni bilgi birçok bilinmeyen yolağın da pRb'nin düzenlenmesini etkilediğini desteklemektedir.^[7] RB gen ailesine mensup RBp107 ve RBp130 RB proteinleri G0/G1 fazında E2F transkripsiyon faktörünü inhibe etmektedirler. Mitojenik sinyallere karşı, siklin bağımlı kinazlar (CDKs) RB gen ailesi üyelerini fosforile etmekte ve RB aile üyeleri ile E2F arasında oluşmuş olan kompleksin yıkımına yol açmaktadırlar. Buna bağlı olarak S fazı için gerekli genlerin

transkripsiyonu sağlanmakta ve S fazı gerçekleştirilmektedir. Hücre döngüsündeki rolünün ötesinde, RB gen aile üyeleri, DNA replikasyonu, mitoz, kromatin yapısı, hücre metabolizması, hücrel farklılaşma ve hücre ölümü gibi fonksiyonları da düzenlemektedirler.^[8] RB proteininin yanında RB ilişkili diğer iki protein olan p107 ve p130 proteinleri cep proteinleri olarak adlandırılmaktadırlar. RB proteinlerinin aktivitesinin düzenlenmesinde fosforilasyon anahtar role sahiptir. RB proteini hücre döngüsü süresince SiklinD/cdk4/6, SiklinE/cdk2 ve SiklinA/cdk2 kinazları ile fosforile olan çeşitli fosforilasyon bölgelerini taşımaktadır. RB'nin biyolojik fonksiyonları tümör baskılanması, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve apoptozu içermektedir. RB'nin bu fonksiyonları çok sayıda hücrel protein ile etkileşim sonucu gerçekleşmektedir. Yüzden fazla proteinin RB proteini ile etkileşime girdiği rapor edilmiştir.^[9]

Retinoblastoma gen yolağında CDKN (Ink4a), D tipi siklinler, siklin bağımlı protein kinazlar (cdk4, cdk6-), RB cep proteinleri ailesi (RB, p107, p130) ve E2F transkripsiyon faktör ailesi (E2F1-7'nin heterodimerleri, DP1 ve DP2) olmak üzere beş protein ailesi yer almaktadır. Bu yolak büyümeyi baskılayıcı sinyallerin yanı sıra, büyümeyi uyaran sinyaller ile onun bileşenlerinin aktive olması ya da inhibe olması ile hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde merkezi rol oynamaktadır. RB gen yolağının p16Ink4a, siklin D1 ve RB1 geni gibi bileşenleri farklı yapısal farklılıklara uğramaktadır. p16Ink4a lokusunun delesyonu ya da sessizleştirilmesi, siklin D1 odağının amplifikasyonu ve RB1 geninin bialelik mutasyonu farklı farklı birçok kanser hücresinde bozulmuş durumdadır.^[10] RB gen yolağının bu bileşenleri kanser tedavisinde kullanılabilir hedefler olarak görülmektedir. Bu gen yolağındaki beş farklı protein ailesi arasında fonksiyonel etkileşimler söz konusudur. Ink4a protein ailesi; p16Ink4a, p15Ink4b, p18Ink4c, p19Ink4d, AKN domainini içeren küçük sabit ısılı proteinlerdir. Ink4 proteinlerinin her biri cdk4 ve cdk6'ya bağlanarak bu siklin bağımlı kinazların aktivitelerini inhibe etmektedirler. Cdk4/6, siklin D bağımlı protein kinazlardır. Siklin D proteinlerinin her biri cdk4 ya da cdk6 ile etkileşime girerek aktif kinaz kompleksini oluşturmaktadır. Ink4

proteinleri, cdk4/6 için aktif kinaz kompleksinin oluşumunu engellemek amacıyla siklin D ile yarışmaktadır. Hücre proliferasyonu süresince siklin D/cdk4/6 kompleksi, hücrenin mitojenik sinyallerle tepki vermesiyle hücre döngüsü başlatıldığında aktive olmaktadır. SiklinD/cdk4/6 kompleksinin hücredeki ana hedefi RB cep protein ailesidir. Bu RB cep proteinleri ailesi kromatin yapılarını ve transkripsiyon faktör aktivitelerini düzenlemek için çoklu peptid bağlayıcı cepler ve birleştirici nükleer protein komplekslerini içermektedir. RB cep proteinlerinin SiklinD/Cdk4/6 ile fosforilasyonu sonucu RB-E2F etkileşimi ortadan kalkmaktadır. E2F, hücre döngüsünün progresyonuna (Siklin E ve Siklin A), nükleotid biyosentezine (timidilat sentetaz ve ribonükleotid redüktaz), DNA replikasyonuna (MCM7 ve cdc6) ve mitotik progresyona (Siklin B1 ve cdk1) neden olan birçok genin promotörüne bağlanır ve onların aktivitelerini düzenlemektedir. Ayrıca E2F proapoptotik genlerin ekspresyonunu uyarmakta ve böylece RB gen yolağındaki değişimler sitotoksik ajanlara tepki olarak tümör hücrelerini etkilemektedirler.

E2F Transkripsiyon Faktörleri

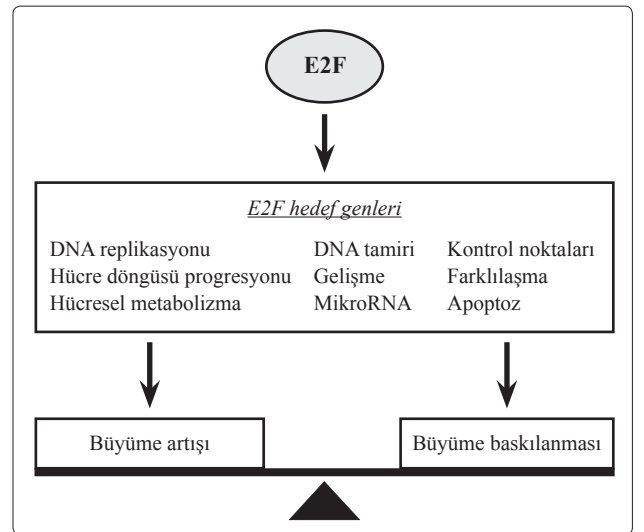
Memelilerde en az üç çeşit E2F transkripsiyon faktörleri vardır. Aktive edici E2F'ler arasında E2F1, E2F2, E2F3 transkripsiyon faktörleri en iyi bilinenleridir. Bu transkripsiyon faktörleri, RB gen yolağında hücre döngüsü ile ilgili olan genlerin transkripsiyonu ile inaktif hale dönüştürüldüklerinde S fazına girişi sağlarlar. Baskılayıcı E2F proteinleri olan E2F4 ve E2F5 ise, RB aile üyeleri ile bir kompleks içinde olan E2F hedef genlerinin transkripsiyonlarını baskılamaktadır. E2F proteinlerinin üçüncü kategorisinde yer alan E2F6, E2F7 ve E2F8 transkripsiyon faktörleri E2F hedef gen ekspresyonunu baskılamakla birlikte RB bağlanmasından bağımsız bir fonksiyona sahiptirler.^[11] E2F transkripsiyon faktörlerinin birçok hücresel aşamada rol aldığı çok sayıda mikroaray çalışması ile kanıtlamıştır.^[12] E2F transkripsiyon faktörleri tarafından düzenlenen, apoptoz ve DNA hasarını kontrol eden genler olmak üzere farklı kategoride birçok gen bulunmaktadır (Şekil 1). E2F tarafından düzenlenen ve bugün birçok kanserde etkili olduğu bilinen bir başka gen grubu ise Ras yolağındaki genlerdir.^[13]

Retinoblastoma Protein Ailesinin Hücre Proliferasyonundaki Rolü

Retinoblastoma, hücre döngüsünün S fazına girişinde anahtar inhibitör olarak görev almakta ve bu yolla hücre proliferasyonunu düzenlemektedir. RB protein ailesi, G1 progresyonu, S fazına giriş ve hatta mitozdan çıkış gibi hücre döngüsünün diğer aşamalarını da düzenleyici bir role sahiptir. RB protein ailesinin hem E2F'ye bağlı hem de bağımsız olarak etkili olabilmektedir. RB protein ailesi G1 progresyonu boyunca ekspresyon düzeylerinde farklılık gösterirler.^[14] G1'in erken fazında p130 ve p107 yüksek seviyede eksprese edilmekte ve bu proteinler baskılayıcı E2F'ler ile ilişki içinde görevlerini sürdürmektedirler. Gen ekspresyonunun baskılama görevi olan baskılayıcı E2F'ler gen ekspresyonunu baskılamak için RB protein ailesine ihtiyaç duymaktadırlar.^[15]

Retinoblastoma Protein Ailesinin Apoptozdaki Rolü

Retinoblastoma proteini, hücre döngüsünü düzenlemesine ek olarak, apoptoz gibi hücre ve organizmanın diğer fonksiyonlarını da düzenler. RB, apoptoz düzenleyicilerin ekspresyonlarının kontrolü ile apoptozu direkt düzenleyebildiği gibi hücre döngü progresyonunu düzenleyerek indirekt olarak



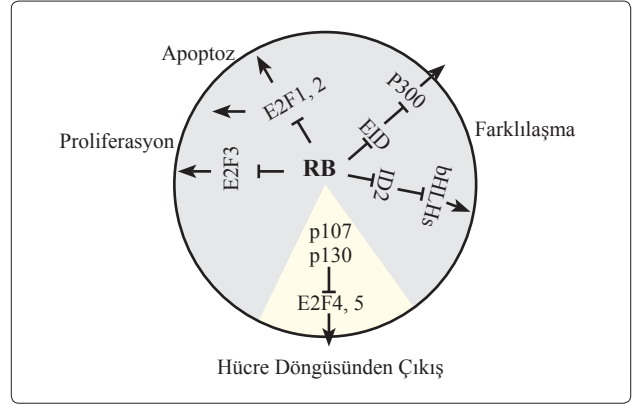
Şekil 1. E2F hem büyüme artışına neden olan genleri hem de büyüme baskılayıcı genleri düzenler. E2F, hedef genlerinin ekspresyon düzeyleri ile hücre kaderinin belirlenmesindeki dengeyi sağlar.

da bu düzenlemeyi yapabilmektedir. RB gen yoluğı ayrıca proapoptotik faktörlerin transkripsiyonel düzenleyicisi olarak da apoptozu düzenleyebilmektedir. E2F1 aşırı ekspresyonu proapoptotik genler olan Arf, p73, APAF-1, Smac/Diablo ve Omi HTRA2 gibi genlerin transkripsiyonel aktivasyonu ile apoptozu neden olmaktadır.^[16,17] E2F, ARF ve PIN gibi proteinlerin düzeylerini artırarak p53 proteininin stabilizasyonu yoluyla apoptozu düzenleyebilmektedir.^[17] RB/E2F proteinleri ile proapoptotik hedef genlerin ekspresyonlarının düzenlenmesi diğer düzenleyiciler ve sinyal yolları ile yürütülür. Örneğin GABP direkt E2F1 ile bağlanır ve özellikle E2F1 bağımlı apoptozu inhibe eder.^[18] Ayrıca DNA hasar sinyalleri RB proteininin asetilasyonuna neden olur ve E2F1'e bağlanmasını engelleyerek E2F1'in proapoptotik aktivitesini etkinleştirir (şekil 2).^[19,20]

Retinoblastoma Protein Ailesinin Farklılaşmadaki Rolü

Retinoblastoma yoluğı gelişmiş organizmalardaki hücrelerin farklılaşmasında önemlidir. Gelecekteki kanser terapilerinin tümörün büyümesini durdurabilmesi, farklılaşma yollarının tekrar aktif hale getirilebilmesi ile başarılı olacağı düşünölmektedir. Bu yolla tümör hücreleri farklılaşma ve proliferasyonu durdurabilirler. RB yoluğının farklılaşmanın düzenlenmesindeki rolünün anlaşılması bize kanser hücrelerinde farklılaşmanın tamamlanması ve proliferasyonun bloklanması için yeni hedefler sunacaktır.

Retinoblastoma yoluğının memeli hücrelerinde farklılaşmayı düzenlediğine ilişkin bilgiler mevcutsa da RB'nin farklılaşmadaki rolü hücre döngüsünden çıkışı düzenlemesi ile ilgilidir. RB gen fonksiyonu olmayan hücrelerin, hücre döngüsünden çıkamadığı ve farklılaşmayı sonlandırana kadar proliferasyona devam ettiği gözlenmektedir. Örneğin RB geni olmayan hematopoetik sistem hücreleri tam olarak farklılaşmamakta ve durum miyeloproliferatif hastalıkların gelişimine neden olmaktadır. Bu hastalıklar da öncül hücrelerin sayısının artmasına ve daha fazla tümör oluşumuna neden olmaktadır.^[21] RB geni bulunmayan osteoblastların hücre döngüsünden çıkışta problem yaşadıkları görölmekte ve bu durum da RB'nin hücre



şekil 2. Retinoblastoma proliferasyon, apoptoz ve farklılaşma sinyallerinde temel aracısıdır. RB, EID ve ID2 farklılaşma inhibitörlerinin downregölasyonu ile farklılaşmayı düzenler. RB aktivatör-E2F'leri inhibe ederek hücre döngüsü progresyonunu engeller. p107 ve p130, baskılayıcı E2F'leri ayarlayarak hücre döngüsünden çıkışı sağlar. E2F1'in deregölasyonu ise apoptozu neden olur.

farklılaşması ve hücre döngüsü çıkışı arasındaki bağlantı için gerekli olduğunu kanıtlamaktadır.^[22] Bu sonuçlar, RB'nin hücre döngüsünün çıkışını ve farklılaşmış hücrelerin pasif durumunu dengelemede önemli role sahip olduğunu destekler niteliktedir.

Kanser Hücrelerinde RB Gen Yoluğındaki Değişiklikler

Kanser araştırmacıları kanser hücrelerinde hücre proliferasyonuna neden olmasından dolayı RB gen yoluğıyla ciddi şekilde ilgilenmişlerdir. Bu yolda Ink4 ailesi ve RB protein ailesinin fonksiyonu tümör baskılayıcı durumdayken; Siklin D, cdk4/6 ve E2F protein aileleri tümör hücresinin proliferasyonu yönünde etki etmektedirler. 206 primer glioblastoma tümörü üzerinde yapılmış kapsamlı genom ve transkriptom analizi çalışmasında, RB yoluğının primer glioblastoma örneklerinde değiştiği görölmüştür.^[23] Bu sonuçlar da kanser hücrelerinde, RB yoluğının değişiklikler gösterdiğinin kanıtı olarak değerlendirilmektedir.

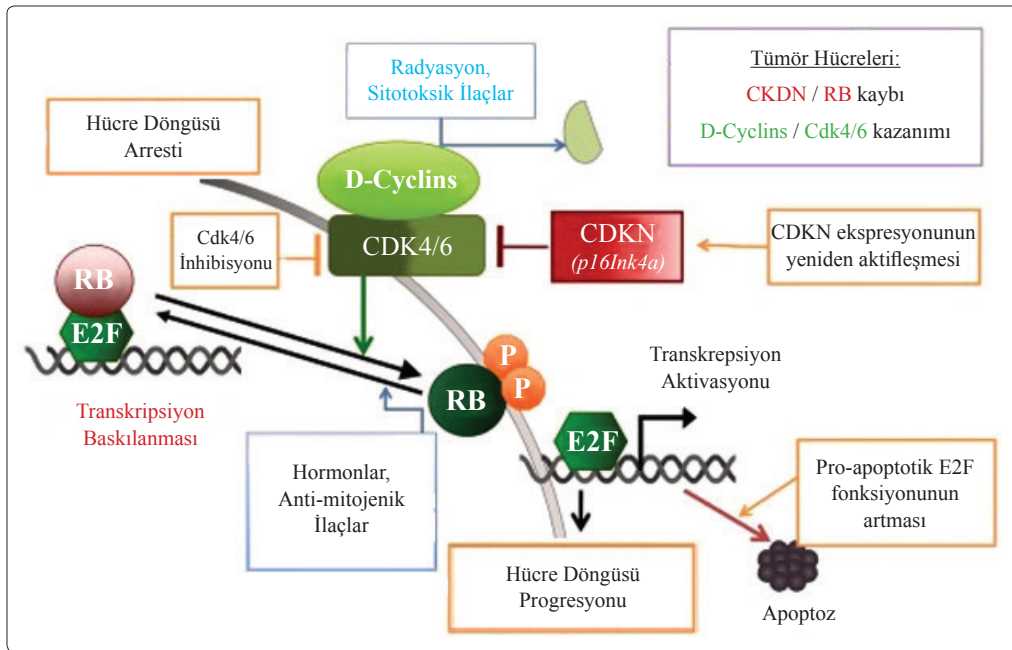
Kanser Terapisinde RB Gen Yoluğı

Retinoblastomanın kanser hücrelerinde en az üç farklı fonksiyonu bulunmaktadır. Kanserlerin birçoğunda RB yoluğı, ya RB geninin mutasyonu veya delesyonuyla ya da onun fonksiyonel inak-

tivasyonu ile etkisiz hale getirilmektedir. RB gen fonksiyonunun kazanıldığı çok az sayıda kanser tipi bulunmaktadır. RB yolağının durumuna bağlı olarak kanser hücrelerine özel hedeflerin kullanıldığı farklı stratejiler geliştirilebilir. RB yolağındaki RB, E2F, siklin D, Cdk4/6, p16Ink4a (CDKN2A) bileşenleri ve onların fonksiyonel etkileşimleri kanser tedavisinde hedef olarak kullanılmalara neden olmuştur. RB yolağındaki genetik ve epigenetik değişiklikler birçok sporadik kanserlerde saptanmıştır. RB yolağının durumu radyasyon ve genotoksik ilaçlara tepki veren tümör hücrelerini etkilemektedir. Bu durum hücre döngüsünün siklin D1 degradasyonu aracılığı ile durdurulmasına ve böylece RB defosforilasyonuna neden olmaktadır. RB yolağının durumu, tümör hücresinin hormon ve mitojenik sinyalleri bloke eden diğer tıropatik stratejilere tepkisini etkilemektedir. RB yolağındaki hasarlar E2F aktivitesinin deregölasyonuna sebep olmakta ve bu durum G1-S geçişini ve apoptozu destekleyerek gen ekspresyonunu uyarılmaktadır

(Şekil 3). Potansiyel tıropatik stratejiler RB yolağındaki bu hedefleri direkt hedef almaya yöneliktir. [24] Kanser için ilaç geliştirmeyi amaçlayan birçok araştırma apoptozu uyarma üstüne odaklanmıştır.

Diğer uygulanabilir seçenekler hücre proliferasyonunu inhibe etmek, hücre senesense neden olmak ya da farklılaşma yollarını yeniden aktifleştirmek ve böylece hücrenin farklılaşmasını ve proliferasyonunu durdurmayı sağlamak olarak sıralanabilir. RB'nin geri dönüşümsüz inaktivasyonu olmadığı kanserler için, tümör oluşumunu engellemek açısından RB fonksiyonunu yeniden aktif hale getirmek olası bir çözüm gibi görülmektedir. Fakat özellikle hücre tiplerini ve hücre içi içeriklerini tamamiyle anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Farklılaşmanın düzenlenmesinde RB gen yolağının rolünün anlaşılması bizlere kanser hücrelerinde farklılaşmanın ve proliferasyonun bloke edilmesi açısından uygulanabilir bir hedef sunacaktır.



Şekil 3. Retinoblastoma, E2F, D-siklinleri, Cdk4/6, p16Ink4a(CDKN2a) gibi RB yolağı bileşenleri ve onların fonksiyonel etkileşimleri diagramda gösterilmiştir. RB yolağındaki genetik ve epigenetik değişimler birçok sporadik kanserlerde tanımlanmıştır ve bu defektlerdiagramın sağ üst köşesinde yer alan mor kutucukta özetlenmiştir. RB yolağının durumu tümör hücresinin radyasyona ve genotoksik ilaçlara tepkisini etkiler ve Siklin D1 degradasyonu ve sonucunda RB defosforilasyonu ile hücre döngüsü arrestine sebep olur. RB yolağının durumu, hormonlar ve mitojenik sinyalleri bloke eden diğer tıropatik stratejilere karşı tümör hücresinin tepkisini etkiler. RB yolağındaki bir defekt E2F aktivitesinin deregölasyonuna sebep olur ve G1-S geçişi ve apoptoz için gen ekspresyonunu uyarır.

Retinoblastoma Gen Mutasyonları ve Retinoblastoma

Retinoblastoma1 geni 13. kromozomun q14.2 bandında, 27 eksone sahip yaklaşık 200 kb'lık alan kaplayan bir gendir. RB1 geninin kalıtsal yatkınlık oluşturma mekanizması bi-alelik inaktivasyon ile gerçekleşmektedir. Bugüne kadar RB1 geninde 900'den fazla mutasyon tanımlanmıştır.^[25] Bu mutasyonların genin herhangi bir bölgesindeki CpG adalarında gerçekleştiği gösterilmiştir.^[26] RB gen mutasyonları RB ve bu hasta grubunda oluşan sekonder kanserler ile sporadik akciğer, meme ve diğer birçok malinite de gösterilmiştir.^[27-29] RB1 gen mutasyonlarının görülmediği kanser türlerinde ise pRB'nin inaktive olduğu gözlenmiştir. Bu da RB1 geninin kanser biyolojisinde son derece önemli bir rol oynadığını kanıtlamaktadır.^[30] RB1 genindeki mutasyonların saptanmasında genin büyük oluşu, mosaizizm, mutasyonel heterojenlik, mutasyonların kodlanmayan bölgelerde oluşu gibi birçok zorlukları mevcuttur.^[31] Bununla beraber bu gendeki mutasyonların taranmasında quantitative multiplex PCR, sequencing, denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) ve quantitative multiplex PCR for short fluorescent segments (QMPSF) assay gibi birçok farklı metod kullanılmakta ve bu metodların belirleme gücü %89-92 arasında değişmektedir.^[32-34]

Retinoblastoma1 Geninin Klinik Önemi

Ali ve ark.nın yaptıkları çalışmada RB1 gen mutasyonları ile klinik bulgular arasında ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre RB1 gen mutasyonları varlığı ile, ileri evre, yüksek enükleasyon şansı, agresif histolojik özellikler ve metastaz arasında korelasyon bildirilmiştir.^[34] Gallie ve ark.nın yaptığı çalışmada ise RB1 gen mutasyonlarının bilinmesinin riski belirlemek, aileye yardımcı olmak ve aileyi kanserden korumak konusunda son derece yol gösterici olduğu vurgulanmıştır.^[35] Bu sayede hastalık erken teşhis edilebilmekte hatta göz ve görme fonksiyonlarının korunması mümkün olmaktadır. Xu ve ark. ise mutasyon taşıyıcısı olan ailelerde IVF ve Pre-implantasyon genetiği ile bu ailelerin sağlıklı çocuk sahibi olabileceklerini ve bu sayede de hastalıktan korunmanın mümkün olabileceğini buna bağlı olarak da kanser olgularının

nın azaltılabileceği ile sürülmüştür.^[36]

Gelecekte RB genetiğinin daha detaylı bir şekilde aydınlatılmasıyla ile RB tedavisinde yeni yaklaşımlar söz konusu olacaktır.^[37,38] Özellikle hedefe yönelik tedavilerde MDMX-p53 and MDM2-p53 kompleksleri ile ilişkili Nutlin-3a inhibitörü yoluyla RB hücrelerinde p53 ile indüklenen hücre ölümünün RB hücrelerini efektif şekilde yok edeceği düşünülmektedir.^[39,40]

Özet olarak, kanserdeki RB durumu yeni kanser tıropatik ilaçlarının gelişmesinde kullanılabilecek ve daha az yan etkilere sahip daha iyi tedavilere olanak sağlayacaktır. Bununla beraber, RB varlığında ya da yokluğunda hücre proliferasyonunun kontrolü apoptoz ve farklılaşmanın anlaşılmasını sağlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Choi S, Han JW, Kim H, Kim BS, Kim DJ, Lee SC, et al. Combined chemotherapy and intra-arterial chemotherapy of retinoblastoma. *Korean J Pediatr* 2013;56(6):254-9.
2. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, Dunkel I, Palioura S, Gobin YP. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five year review. *PLoS One* 2012;7(4):e34120.
3. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5):657-64.
4. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129(6):732-7.
5. Peterson EC, Elhannady MS, Quintero-Wolfe S, Murray TG, Aziz-Sultan MA. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *J Neurosurg* 2011;114(6):1603-8.
6. Knudsen ES, Knudsen KE. Retinoblastoma tumor suppressor: where cancer meets the cell cycle. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231(7):1271-81.
7. Macdonald JI, Dick FA. Posttranslational modifications of the retinoblastoma tumor suppressor protein as determinants of function. *Genes Cancer* 2012;3(11-12):619-33.
8. Rubin SM, Sage J. Defining a new vision for the retinoblastoma gene: report from the 3rd International Rb

- Meeting. *Cell Div* 2013;8(1):13.
9. Morris EJ, Dyson NJ. Retinoblastoma protein partners. *Adv Cancer Res* 2001;82:1-54.
 10. Knudsen ES, Wang JY. Targeting the RB-pathway in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2010;16(4):1094-9.
 11. Li J, Ran C, Li E, Gordon F, Comstock G, Siddiqui H, et al. Synergistic function of E2F7 and E2F8 is essential for cell survival and embryonic development. *Dev Cell* 2008;14(1):62-75.
 12. Weinmann AS, Yan PS, Oberley MJ, Huang TH, Farnham PJ. Isolating human transcription factor targets by coupling chromatin immunoprecipitation and CpG island microarray analysis. *Genes Dev* 2002;16(2):235-44.
 13. Müller H, Bracken AP, Vernell R, Moroni MC, Christians F, Grassilli E, et al. E2Fs regulate the expression of genes involved in differentiation, development, proliferation, and apoptosis. *Genes Dev* 2001;15(3):267-85.
 14. Classon M, Dyson N. p107 and p130: versatile proteins with interesting pockets. *Exp Cell Res* 2001;264(1):135-47.
 15. Dimova DK, Dyson NJ. The E2F transcriptional network: old acquaintances with new faces. *Oncogene* 2005;24(17):2810-26.
 16. Bracken AP, Ciro M, Cocito A, Helin K. E2F target genes: unraveling the biology. *Trends Biochem Sci* 2004;29(8):409-17.
 17. Iaquinta PJ, Lees JA. Life and death decisions by the E2F transcription factors. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19(6):649-57.
 18. Hauck L, Kaba RG, Lipp M, Dietz R, von Harsdorf R. Regulation of E2F1-dependent gene transcription and apoptosis by the ETS-related transcription factor GAB-Pgamma1. *Mol Cell Biol* 2002;22(7):2147-58.
 19. Dick FA, Dyson N. pRB contains an E2F1-specific binding domain that allows E2F1-induced apoptosis to be regulated separately from other E2F activities. *Mol Cell* 2003;12(3):639-49.
 20. Markham D, Munro S, Soloway J, O'Connor DP, La Thangue NB. DNA-damage-responsive acetylation of pRb regulates binding to E2F-1. *EMBO Rep* 2006;7(2):192-8.
 21. Spike BT, Dirlam A, Dibling BC, Marvin J, Williams BO, Jacks T, et al. The Rb tumor suppressor is required for stress erythropoiesis. *EMBO J* 2004;23(21):4319-29.
 22. Berman SD, Yuan TL, Miller ES, Lee EY, Caron A, Lees JA. The retinoblastoma protein tumor suppressor is important for appropriate osteoblast differentiation and bone development. *Mol Cancer Res* 2008;6(9):1440-51.
 23. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008;455(7216):1061-8.
 24. Du W, Searle JS. The rb pathway and cancer therapeutics. *Curr Drug Targets* 2009;10(7):581-9.
 25. Valverde JR, Alonso J, Palacios I, Pestaña A. RB1 gene mutation up-date, a meta-analysis based on 932 reported mutations available in a searchable database. *BMC Genet* 2005;6:53.
 26. Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma. Implications for clinical genetic screening. *Ophthalmology* 1998;105(8):1442-7.
 27. Moll AC, Imhof SM, Bouter LM, Tan KE. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet* 1997;18(1):27-34.
 28. T'Ang A, Varley JM, Chakraborty S, Murphree AL, Fung YK. Structural rearrangement of the retinoblastoma gene in human breast carcinoma. *Science* 1988;242(4876):263-6.
 29. Bookstein R, Rio P, Madreperla SA, Hong F, Allred C, Grizzle WE, et al. Promoter deletion and loss of retinoblastoma gene expression in human prostate carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(19):7762-6.
 30. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science* 1996;274(5293):1672-7.
 31. Parsam VL, Ali MJ, Honavar SG, Vemuganti GK, Kannabiran C. Splicing aberrations caused by constitutional RB1 gene mutations in retinoblastoma. *J Biosci* 2011;36(2):281-7.
 32. Houdayer C, Gauthier-Villars M, Laugé A, Pagès-Berhouet S, Dehainault C, Caux-Moncoutier V, et al. Comprehensive screening for constitutional RB1 mutations by DHPLC and QMPSF. *Hum Mutat* 2004;23(2):193-202.
 33. Richter S, Vandezande K, Chen N, Zhang K, Sutherland J, Anderson J, et al. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):253-69.
 34. Ali MJ, Parsam VL, Honavar SG, Kannabiran C, Vemuganti GK, Reddy VA. RB1 gene mutations in retinoblastoma and its clinical correlation. *Saudi J Ophthalmol* 2010;24(4):119-23.
 35. Gallie BL, Gardiner J, Toi A, et al. Retinoblastoma treatment in premature infants diagnosed prenatally by ultrasound and molecular diagnosis. *Am J Hum Genet* 1999(Suppl):65: p. A62.
 36. Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, Cholst I, Veeck L, Abramson DH. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *Am J Ophthalmol* 2004;137(1):18-23.
 37. Windle JJ, Albert DM, O'Brien JM, Marcus DM, Distecche CM, Bernards R, et al. Retinoblastoma in transgenic mice. *Nature* 1990;343(6259):665-9.

38.Zhang J, Schweers B, Dyer MA. The first knock-out mouse model of retinoblastoma. *Cell Cycle* 2004;3(7):952-9.

39.Laurie NA, Donovan SL, Shih CS, Zhang J, Mills N,

Fuller C, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature* 2006;444(7115):61-6.

40.Vogelstein B, Kinzler KW. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004;10(8):789-99.