



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CYP1A1 GENİ T3801C POLİMORFİZMİNİN MEME
KANSERİ RİSKİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
SAPTANMASI

Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı Kanser Biyolojisi ve
İmmünolojisi Yüksek Lisans Programı

Yüksek Lisans Tezi

Moharram SHAMSALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

İZMİR

2017

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

CYP1A1 GENİ T3801C POLİMORFİZMİNİN
MEME KANSERİ RİSKİ ÜZERİNEOLAN
ETKİSİNİN SAPTANMASI

Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı
Kanser Biyolojisi Ve İmmünolojisi Yüksek Lisans Programı

Yüksek Lisans Tezi

Moharram SHAMSALI

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

İZMİR
2017

T.C
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZ SAVUNMASI
SINAV TUTANAĞI

Öğrencinin Adı-Soyadı : Moharram SHAMSALI
Anabilim Dalı : Temal Onkoloji
Programın Adı : Kanser Biyolojisi ve İmmunolojisi yüksek lisans programı
Tezin Başlığı : CYP1A1 GENİ T3801C POLİMORFİZMİNİN MEME
KANSERİ RİSKİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
SAPTANMASI
Sınavın Tarihi ve Saati : 22/09/2017-10.00(Cuma)
Sınavın Yapıldığı Yer : Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma Ve Uygulama
Merkezi

Jüri tarafından; ☐ Oy Çokluğu / ☒ Oy Birliği ile

☒ tezi kabul edilmiş ve başarılı bulunmuştur.

☐ tez başlığı değiştirilerek tezi kabul edilmiş ve başarılı bulunmuştur.

• Yeni tez başlığı:.....

☐ tezinde düzeltme gerektiğine karar verilmiştir.

(Bu durumda öğrenci en geç üç ay içinde gerekli düzeltmeyi yaparak tezini aynı jüri önünde yeniden savunur.)

☐ tezi reddedilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU
(Danışman)

Jüri Üyesi: Prof. Dr. Prof. Dr. Ömür KARAKOYUN ÇELİK

Jüri Üyesi: Doç.Dr. Hüseyin ONAY

- Bu tutanak ve jüri üyelerinin hazırladığı "Tez İnceleme ve Değerlendirme Formları" ilgili Anabilim Dalı Başkanlığının ön yazısı ile Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne 3 iş günü içerisinde ulaştırılacaktır.
- Bu belgenin elektronik kopyasına <http://sbe.ege.edu.tr/formlar> adresinden ulaşabilirsiniz.

TEZ ONAY SAYFASI

Kurum Adı : Ege Üniversitesi Kansere Savaş Araştırma Ve Uygulama Merkezi

Anabilim Dalı : Temel Onkoloji Ana bilim Dalı

Program : Kanser Biyolojisi ve İmmunolojisi yüksek lisans programı

Tez Konusu : CYP1A1 GENİ T3801C POLİMORFİZMİNİN MEME KANSERİ RİSKİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN SAPTANMASI

Danışman : Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

Tezi Hazırlayan : Moharram SHAMSALI

Değerlendirme Kurulu Üyeleri :

Başkan(Danışman) : Prof : Dr. Ayfer HAYDAROĞLU

Üye / İmza : Prof. Dr. Ömür KARAKOYUN ÇELİK

Üye / İmza : Doç. Dr. Hüseyin ONAY

Tezin Kabul Edildiği Tarih : 22/09/2017

ÖNSÖZ

Başta danışman hocam sayın Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU olmak üzere bana güvenen ve gelişmemde çok büyük emeği olan değerli hocam sayın Doç. Dr. Hüseyin ONAY'ya çalışmamın her aşamasında olduğu destekten dolayı ve Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarında beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Arkadaşlarım Biyolog Dr. Hasan Onur Çağlar ve Biyolog Dr. Günel Mukhtarova'ya çalışmamın her aşamasında desteklerinden dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Bu araştırma EGE Üniversitesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (EBİLTEM) tarafından 2014-KSM-001 sayılı proje ile desteklenmiştir.

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim sürecinde maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

CYP1A1 Geni T3801C Polimorfizminin Meme

Kanseri Riski Üzerine Olan Etkisinin Saptanması

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (WHO), KANSER hücrelerin kontrol dışı aşırı çoğalarak bir kitle oluşturmaları, komşu yapıları tutması (invazyon) ve vücudun diğer bölgelerine sıçraması (metastaz) ile yayılan bir hastalık grubudur. Kanser dünyada kalp hastalıklarından sonra gelen ikinci ölüm nedeni olup giderek görülme sıklığının artması nedeniyle yakın bir gelecekte birinci ölüm nedeni olması beklenmektedir. Meme kanseri tüm dünyada kadınlar arasında en sık görülen kanser tipidir. Hormonlar, genetik yatkınlık, tütün, alkol, radyasyon, aşırı kilo veya aşırı zayıf olmak, çevresel kirlenmeler, meme kanseri nedenleri arasındadır. Sitokrom P450 1A1 (*CYP1A1*), ekstrahepatik (karaciğer dışı) bir enzim olup ve endojen substratlar ve ilaçların metabolize edilmesinin yanı sıra bazı toksinler ve çevresel kirlenmelerin aktivasyonundan sorumludur. Sitokrom P450 1A1 (*CYP1A1*), ksénobiyotiklerin faz 1 metabolizmasında anahtar role sahip olan bir enzimdir. Bu enzim aril hidrokarbon hidroksilaz aktivitesine sahiptir. Fonksiyonel olarak aromatik hidrokarbonların (PAH) metabolizmasından sorumludur. *CYP1A1* geni polimorfizmlerinin birçok farklı kanserde risk yönünden ilişkisi irdelenmiş olsa da meme kanseri ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar *CYP1A1* polimorfizmleri ve meme kanseri riski arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma kapsamında ise Türk popülasyonun'da *CYP1A1* T3801C polimorfizminin meme kanseri riski ile olan olası ilişkili araştırılmıştır. Çalışmanın bir diğer amacı ise *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin meme kanseri hastalarında menopoz durumu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, reseptör durumu, ışın tedavisi ve kemoterapi alımı, ailesel yatkınlık gibi parametreler için olası bir belirteç olduğunu saptamaktır. Bu çalışmada, meme kanseri tanısı almış 100 hasta ve meme kanseri tanısı almamış 100 sağlıklı bireyden alınan periferik kan örneği kullanılmıştır. *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi periferik kandan izole edilen genomik DNA materyalinde RFLP methodu ile belirlenmiştir.

AnahtarKelimeler. *CYP1A1*, MemeKanseri, T3801CPolimorfizmi, rs4646903

ABSTRACT

THE EFFECT OF T3801C POLYMORPHISM OF *CYP1A1* GENE ON THE BREAST CANCER RISK

According to World Health Organization (WHO), cancer is a group of diseases resulting from the overgrowth of cells with the potential for invasion or metastasis into other parts of the body. Cancer is the second leading cause of death after heart disease in the world. It is known that there are several causes of cancer including the exposure to chemicals or physical agents involving environmental pollutants, radiation, tobacco, overweight or underweight, and some sex hormones. Cytochrome P450-1A1 (*CYP1A1*) is an extrahepatic phase I metabolizing enzyme. Expression of *CYP1A1* is suppressed under physiologic conditions but substrates via the aryl hydrocarbon receptor (AhR) can be induced *CYP1A1* activation. Recent studies have shown that the majority of breast cancer tumors constitutively express *CYP1A1*. *CYP1A1* gene polymorphisms have been analyzed in relation to risk of many different cancers, though there are not many studies related to breast cancer. Epidemiological studies suggest a possible relationship between *CYP1A1* polymorphisms and breast cancer risk. This study aims to show breast cancer risk associated with of *CYP1A1* T3801C polymorphism in the Turkish population. Another aim of the current study is to define the relationship between *CYP1A1* T3801C polymorphism and prognostic features of breast cancer such as menopausal status, lymph node metastasis, distant metastasis, receptor status, radiotherapy and chemotherapy intake. In this study, peripheral blood samples of 100 patients who were diagnosed with breast cancer and 100 healthy individuals were subject to this study. *CYP1A1* T3801C polymorphism was detected by using RFLP method.

Key Words. . *CYP1A1*, Breast Cancer, T3801C Polymorphism, rs4646903

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i
Özet.....	ii
Abstract.....	iii
İçindekiler.....	iv
Tablolar Dizini.....	vi
Şekillerin Dizini	vii
Kısaltmalar.....	viii
1. Giriş Ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1.Meme Dokusunun Biyolojik Özellikleri	3
2.1.1. Östrojen ve Meme Dokusunun Gelişimindeki Rolü	3
2.1.2. Progesteron ve Meme Dokusunun Gelişimindeki Rolü.....	4
2.2. Karsinogenez.....	4
2.2.1. Meme Kanseri Gelişimi	5
2.2.2. Meme kanserinin alttipleri.....	6
2.3. Sitokrom P450 Gen Ailesi.....	7
2.3.1. CYP1A1 Geni.....	8
2.3.2. Prokarsinojenlerin CYP1A1 Tarafından Aktivasyon Mekanizması.....	11
2.3.3.CYP1A1 Ailesinin Östrojen Metabolizmasındaki Rolü	11
2.3.4. Gen Polimorfizmlerinde Popülasyona Bağlı Farklılıklar	13
2.3.5. Literatür Özeti	16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	17
3.1.Örneklerin Seçimi ve Toplanması.....	17
3.2. Kandan DNA İzolasyonu	17
3.3. DNA Miktarının Ölçümü.....	18
3.4. DNA Amplifikasyonu.....	19
3.5.Primerlerin Sulandırılması.....	20
3.6. Reaksiyon Karışımı	20
3.7. <i>MspI</i> Enzimi ile RFLP Enzim Kesimi.....	23
3.8. Sekans Analizi	24
3.9. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. <i>CYP1A1</i> geni T3801C polimorfizmi genotip dağılımları.....	26
4.2. Hasta grubunun menopoz durumu ve genotip ilişkisi	31
4.3. Hasta grubunda lenf nodu metastazı ve genotip ilişkisi.....	32
4.4. Hasta grubunda östrojen reseptör durumu ve genotip ilişkisi	33
4.5. Hasta grubunda progesteron reseptör durumu ve genotip ilişkisi ...	34
4.6. Hasta grubunda HER-2 reseptör durumu ve genotip ilişkisi.....	35
4.7. Hasta grubunda Kemoterapi alımı ve genotip ilişkisi	36
4.8. Hasta grubunda tümörün evresi ve genotip ilişkisi.....	37
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo-1. <i>CYP1A1</i> genin biyoenformatik bilgileri.....	8
Tablo-2. Kandan DNA izolasyonu için gerekli alet ve kimyasal listesi	18
Tablo-3. DNA amplifikasyonu için gerekli alet ve kimyasallar listesi.....	19
Tablo-4. <i>CYP1A1</i> geni T3801C polimorfizmi için PCR karışımının hazırlanması.....	21
Tablo-5. <i>CYP1A1</i> geni T3801C polimorfizmi için optimize edilen PCR bileşenleri ve reaksiyonun termal profili.....	22
Tablo-6. <i>MspI</i> enzimi için kesim koşulları	23
Tablo-7. <i>CYP1A1</i> geni T3801C polimorfizmi genotip dağılımı.....	26
Tablo-8. <i>CYP1A1</i> geni T3801C polimorfizmi enzim kesim sonuçları.....	27
Tablo-9. Menopoz durumu genotip ilişkisi.....	31
Tablo-10. Lenf nodu metastazı ve genotip ilişkisi.....	33
Tablo-11. Östrojen reseptör durumu ve genotip ilişkisi.....	33
Tablo-12. Progesteron reseptör durumu ve genotip ilişkisi.....	34
Tablo-13. HER-2 reseptör durumu ve genotip ilişkisi.....	35
Tablo 14. Kemoterapi alımı ve genotip ilişkisi.....	36
Tablo 15. Tümörün evresi ve genotip ilişkisi.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Sitokrom P450 enzimlerinin isimlendirilmesi.....	7
Şekil 2 CYP450 gen ailesinin aromatic hidrokarbon reseptörleri (AhR) ve aril hidrokarbon nükleer translokator(ARNT) kompleksinin ksenobiyotik yanıt elemanlarına(XREs) bağlanarak aktivasyonu	10
Şekil 3 CYP1A1 geni ekspresyonunun ERα tarafından uyarılması	12
Şekil 4 CYP1A1 geninin 7. ekzonundaki T3801C polimorfizminin primerlerin eşleştiği dizi	20
Şekil 5 CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin PCR reaksiyonunun uygulanan ısı koşulları.....	21
Şekil 6 CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin optimizasyon deneyi Jel görüntüsü.....	22
Şekil 7 CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin enzim kesiminin jel görüntüsü.....	23
Şekil 8 CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin sekanslama görüntüsü	24
Şekil 9 Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile enzim kesiminin doğrulanması.....	25

KISALTMALAR LİSTESİ

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
CYP450	Sitokrom P450
CYP1A1	Sitokrom P450 1A1
PAH	Polisiklik aromatik hidrokarbon
AHH	Aril hidrokarbon hidroksilaz
SNP	Tek nükleotid değişimi
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
bp	Base pair (nükleotid çifti)
dNTP	Deoxynucleotide Triphosphate
RFLP	Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi
PR	Progestronun reseptörü
ER	Östrojen reseptörü
HER-2	İnsan Epidermal büyüme faktör reseptörü 2
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit
TCDD	2,3,7,8- Tetraklorodibenzodiyoksin
XREs	Ksenobiyotiklerin yanıt elemanları
ARNT	Aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokatorü
AHR	Aril Hidrokarbon Reseptörü

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aslında kanser olarak adlandırılan hastalık, genomik hatalardan dolayı başkalaşmış bir hücrenin bir doku oluşumuna kadar ilerlemesidir. Genomik kararsızlıktan dolayı, bu yeni doku içerisindeki hücrelerin farklı özelliklere sahip olması doku oluşturma önündeki engelleri kaldırmaktadır [1, 2]. Normal bir hücrenin başkalaşması için birçok farklı mekanizma ön görülebilir. Örneğin hücre döngüsünü kontrol eden baskılayıcı genlerin ifadesindeki azalış veya bu genlerde oluşabilecek bir mutasyon sonrasında protein ürününün inaktif hale gelmesi bunlardan biri olabilmektedir [3]. Genomda oluşabilecek nokta mutasyonları, translokasyonlar ve delesyonlar gibi birçok hata hücre döngüsü kontrolü ve apoptoz gibi mekanizmalardan hücrelerin kurtulmasına olanak sağlayabilir [4].

Genomik hatalar, replikasyon sürecinde meydana gelen hatalardan dolayı kaynaklanabileceği gibi çevresel etkenler nedeniyle de oluşabilir. Bir hücrenin genomik yapısında değişim meydana getirebilecek çevresel etmenler kimyasal ve fiziksel etmenler olarak iki sınıfa ayrılabilir. Kimyasal etmenler ise çok daha geniş bir kategori ile incelenmektedir [5-10].

DNA’da hasar meydana getiren kimyasal sınıflarından biri polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıf içerisinde bulunan birçok kimyasal aslında yaşadığımız çevrede tehlikeli ölçüde bulunmaktadır [11]. Hayvan deney modelleri, PAH’ların kanser oluşumuna etkisini direkt olarak ortaya çıkarmıştır Benzo(a)piren ve 7,12-dimetilbenz(a)anthracene farelerde meme kanseri oluşumunu indüklemektedir [12, 13]. In vitro çalışmalarda ise PAH sınıfı içerisinde yer alan farklı kimyasallar normal meme epitelyal hücrelerini transforme etmiştir [14]. Her ne kadar bu tip veriler literatüre sunulmuş olsa da, PAH’ların insan meme kanseri oluşumu ile olan ilişkisi belirsizdir.

PAH sınıfı kimyasallar yaygın olarak sigara dumanında bulunmaktadır. Kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin en başında akciğer kanseri gelmektedir [15, 16]. Çeşitli çalışmalar sigara dumanı içeriğindeki PAH sınıfı kimyasallar ile akciğer kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır [15, 17].

Ancak sigara kullanımı, dolayısıyla PAH'ların meme kanseri oluşumu üzerindeki etkisi henüz belirsizdir. Bunun bir nedeni ilgili literatür'de yapılan çalışmaların az olmasıdır. PAH etkenlerini detoksifiye eden enzim veya enzimleri kodlayan genlerdeki bir hatanın böyle bir durumu oluşturabilmesi olasılık dâhilindedir. Dolayısı ile çalışmalar, PAH'ların meme dokusuna kadar kan yolu veya lenf yolu ile yayıldığını, meme dokusu tarafından PAH sınıfı kimyasalların absorbe edildiğini ve bu kimyasalların dokuda DNA ile etkileşime geçtiğini göstermektedir. Bu nedenle, PAH aktivitesini inhibe edecek enzimlerin normal dokudaki fonksiyonu büyük bir önem taşımaktadır [18]. Hücre karmaşık bir biyokimyasal sisteme sahiptir. Birçok dış tehdide karşı kendini savunmaya hazırdır. Buna en iyi örneklerden biri Sitokrom P450 gen ailesi tarafından kodlanan enzimlerdir. Bu enzimler aril hidrokarbon hidroksilaz (aryl hydrocarbon hydrolase) aktivitesine sahiptirler [19]. Aril hidrokarbon hidroksilaz aktivitesi enzimin sigara dumanında bulunan PAH türü kimyasalı metabolize etmesini sağlamaktadır. Enzimin kataliz ettiği reaksiyon sonucu PAH türü kimyasallar DNA ile etkileşime geçememektedir [19]. Sitokrom P450 gen ailesine ait birçok farklı gen bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu savunma mekanizmasında en etkili oyuncularından biri *CYP1A1* genidir. *CYP1A1* gen ürünü PAH'ları oksidize ederek kimyasal formu fenolik ürünlere dönüştürürler. *CYP1A1* geninin ifadesi PAH miktarı ile düzenlenmektedir. İnsan pulmoner makrofajlarında bu enzim bazal düzeyde ifade edilmektedir. Ancak kanda 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin miktarının artması enzimin ifadesini de arttırmaktadır [19]. PAH'lar hücre içerisine alındıklarında aril hidrokarbon hidroksilaz reseptörlerine bağlanırlar. Bu bağlanma reseptöre bağlı olan ısı şoku proteini 90'nın ayrılmasına neden olmaktadır. Ayrılma ile birlikte PAH ve reseptör nükleus içerisine lokalize olarak *CYP1A1* geninin ifadesini sağlar [19]. Bu nedenle gende gözlenebilecek olası değişim veya değişimler bu mekanizmayı sekteye uğratabilir [19].

Bu çalışmada, meme kanseri ile ilişkisi olan *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin Türk popülasyonundaki görülme sıklığı ve bir risk faktörü olarak olası etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın bir diğer amacı ise *CYP1A1* T3801C polimorfizminin meme kanseri hastalarında menopoz durumu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz, reseptör durumu, radyoterapi ve kemoterapi alımı, ailesel yatkınlık gibi parametreler için olası bir belirteç olduğunu saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Dokusunun Biyolojik Özellikleri

Erişkin bir kadında meme dokusu deri ve deri altındaki lob denilen 15-20 gurup geniş sekretvuar bezlerden oluşur. Dokuyu oluşturan bezler yoğun yağ dokusu içindedir. Çeşitli hormonlar vasıtasıyla uyarılan meme lobülleri bağ dokusu yapısında ve hücreden zengin olan bir stroma tabakası içinde bulunur. Meme epitelyumu iç tabakası luminal hücrelerden ve dış tabakası bazal yâda miyoepitelyal hücrelerden oluşan iki katlı bir yapıya sahiptir [20, 21]. Meme dokusu kollajenden zengin matriks ile kuşatılmış kan damarları ve lenf damarlarını içeren stromadan, meme kanallarını döşeyen glandüler epitel hücrelerden ve bazı diğer hücrelerden oluşmaktadır [22]. Meme kanallarını döşeyen epitelyal hücreler hormonal stimülasyona duyarlı çok yüksek düzeyde diferansiye olmuş hücrelerdir [23]. Meme dokusu, embriyonal, ergenlik, hamilelik, emzirme, emzirme sonrası ve menopoza dönemleri boyunca değişir [24]. Gebelik, emzirme ve involüsyonun her siklüsü hücresel çoğalma, yapısal değişimler ve hücre ölümüyle var olmaktadır. Bu gelişimsel evreler stromal epitelyal hücre etkileşimleri ile lokal olarak rol oynayan peptit ve steroid hormonlar yani, progesteron ve östrojen ile de sistemik olarak düzenlenir [24].

2.1.1 Östrojen ve Meme Dokusunun Gelişimindeki Rolü

Östrojen epitel hücre çoğalmasını, duktal morfojenезin düzenlenmesini tetikleyen ve normal meme epitel hücrelerinin gelişmesi için gerekli olan bir hormondur [25]. Östrojenin liganda bağlanarak aktiveşen ER α ve ER β , olmak üzere iki reseptörü vardır. Bu reseptörler doğrudan östrojen yanıt elemanlarına (EREs) bağlanarak DNA üzerindeki hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonunu neden olurlar [26]. Normal meme dokusunda ER α lüminal epitelyal hücrelerde bulunduğu halde stromada bulunmamaktadır. ER β ise lüminal ve myoepitelyal hücrelerin yanı sıra fibroblast ve endotel hücreleri gibi stromal hücrelerde de eksprese edilmektedir [27, 28]. Epidemiyolojik kanıtlar östrojenin postmenopozal düzeyleri ile meme kanseri riski arasında pozitif bağlantı olduğunu göstermektedir [29]. ER α meme kanserinin ortaya çıkmasında önemli bir düzenleyici olarak kabul edilmekte ve

ekspresyon düzeyleri diğer reseptörler ile birlikte meme kanseri alt tiplerinin güncel sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. ER + tümörler güçlü bir şekilde lüminal alt tipi ile ilişkilidir ve genellikle lüminal farklılaşma belirteçlerinin ekspresyonu ile karakterize edilir [30].

2.1.2 Progesteron ve Meme Dokusunun Gelişimindeki Rolü

Progesteron meme dokusunda hem ergenlik dönemlerinde meme bezinin yandallanmasında ve hem de hamilelik sırasında lobüller ve alveol gelişimi için hayati öneme sahip olan bir hormondur [31, 32]. Önemli bir şekilde, premenopozal kadınlarda adet dönemlerinde progesteronun baskın olduğu luteal döneminde meme epiteliyal hücre çoğalması en yüksek düzeydedir [33].

2.2.Karsinogenez

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre (WHO) kanser, hücrelerin aşırı çoğalarak yayılması veya vücudun diğer bölgelerine metastaz yapması sonucu oluşan bir hastalıklar topluluğudur. Çeşitli kimyasallar veya fiziksel ajanlar, aşırı kilo veya aşırı zayıf olmak, çevresel kirleticiler, bazı hormonlar, tütün ve radyasyon gibi etkenler kanser nedenlerinin en başında gelmektedir [34]. Kanser, bir hücrenin kontrolsüz ve aşırı çoğalması olarak tanımlanabilir. Ancak bu tanım kanseri tek başına tanımlayabilecek kadar yeterli değildir. Kontrolsüz aşırı bölünen hücreler normal doku içerisinde farklı ve bağımsız bir doku yapısı oluştururlar [3]. Normal hücrelere kıyasla, aşırı çoğalan hücreler enerjiye daha fazla gereksinim duyacağından yeni dokuda düzensiz ve aşırı bir damarlanma meydana gelecektir [35]. Böylece normal doku içerisindeki bu yeni oluşumun ihtiyaçları karşılanacaktır. Yeni damar oluşumu ve düzenlenmesi ile neoplastik hücreler zaman içerisinde bir doku oluşturacaktır. Bu dokuda yer alan başkalaşmış hücrelerin genomik yapısı istikrarlı değildir ve birçok hata barındırır [3]. Bu hatalar, hücreler bölündükçe artmaktadır. Genomda meydana gelen her yeni hata bu hücrelere normal doku içerisindeki diğer hücrelere kıyasla bazı avantajlar sağlayacaktır. Bu avantajlardan biride başkalaşmış hücrelerin ilk oluşturduğu doku bölgesinden bir başka bölgeye olan göçüdür. Bu göç aynı zamanda

vücut içerisinde bir başka bölgede normal olmayan bir doku oluşumu anlamına gelmektedir [36].

Çok basamaklı süreçler sonucunda normal hücrelerin kanser hücrelerine dönüşmesini yöneten hücresel olaylar, kanserlerin birçoğunun, belki de hepsinin ortak paylaşım notası olmaktadır [4]. Normal hücre çoğalması üzerindeki homeostaz, kanserin gelişmesine direnç oluşturmaktadır ve kanser hücresine dönüşüm sürecinde bu direncin aşılması gerekmektedir [4]. Kanser hücresinin genotipi yansıttığı kabul görülen homeostatik değişiklikler: apoptozdan kaçış, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik, büyümeyi engelleyen sinyallere duyarsızlık, sınırsız çoğalabilme gücü, angiogenezin devamlılığı, doku invazyon ve metastaz olarak özetlenebilir [37].

2.2.1. Meme Kanseri Gelişimi

Meme kanseri giderek artan küresel bir sorun olmakta, kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi olup toplam kanser vakalarının %23'ün oluşturmaktadır [38]. Dünya çapında meme kanseri insidansı yükselmekte ve tedavi yaklaşımlarının ve tanı tekniklerinin gittikçe gelişmesine rağmen ve her ne kadar ölüm oranı birçok gelişmiş ülkelerde azalmasına rağmen meme kanseri kadınlarda kanserden ölüm nedenlerinin önde gelmektedir. Meme kanserlerinin çeşitli tipleri aynı dokudan köken almasına rağmen oldukça heterojenite göstermektedir [39, 40]. Meme kanserine duyarlılık karmaşık genetik temele dayanmaktadır [41, 42].

Meme kanserleri çoğalma hızı, invazivlik metastaz yapma potansiyeli, antikanser tedavilere yanıt ve belirli onkojenik mutasyonlar açısından büyük farklılıklar göstermektedirler [20, 21]. Meme kanserinin bilinen risk faktörlerinin birçoğu (yaş, meme yoğunluğu, erken menarş, geç menopoza, genetik yatkınlık vb.) değiştirilebilir faktörler değildir. Bununla birlikte menopoza sonrası obezite, post menopozal hormonların kullanılması, fiziksel inaktivite, alkol alımı, gibi faktörlerdir. Bazı risk faktörleri (erken menarş, geç menopoza, hormon kullanımı obezite) meme dokusunda hormonlarının etkisini doğrudan artırmaktadır [20, 21]. Başlıca *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2* ve *BRIP1* gibi DNA tamir genlerinde görülen mutasyonlar önemli ölçüde meme kanseri riski ile olmaktadır [41].

2.2.2. Meme kanserinin alttıpleri

Meme kanserinde gen ifadesi çalışmalarıyla belirlenen ve prognostik önemi olduğu bilinen luminal A, luminal B, HER-2-pozitif ve üçlü negatif (Triple negatif-TN) meme kanserleri olmak üzere 4 moleküler alt tip vardır. Üçlü negatif meme kanserleri de kendi içlerinde “bazal benzeri”, “normal benzeri” ve “klaudin düşük” gibi alt tiplere ayrılırlar [42].

Luminal A: Genellikle Luminal meme kanserleri ER hormonunun sentezini düzenleyen genlerin ekspresyonu ile karakterize edilir. Luminal A alt tiplerinde ER ve /veya PR pozitif olup HER-2 negatif’dir ve proliferasyon indeksi düşüktür [43].

Luminal B: Lüminal B grubunda ER’ ne bağlı genlerin ifade edilmesi orta seviyededir. Luminal B’de proliferatif genlerin ekspresyonu daha fazlayken luminal A’da ER ile ilişkili genler daha fazla eksprese edilir. ER ve/veya PR pozitif Ki 67 değeri yüksek, HER-2 pozitif veya negatif olabilen tümörlerdir [43].

HER-2 Pozitif: HER2-pozitif meme kanseri alt tiplerinde HER-2 genin ifade edilme düzeyi yüksektir. ER ve PR negatiftir. Sıklıkla lenf bezi tutuluşlarına raslanır. HER-2 tedavilere ve kemoterapiye yanıt verirler [44].

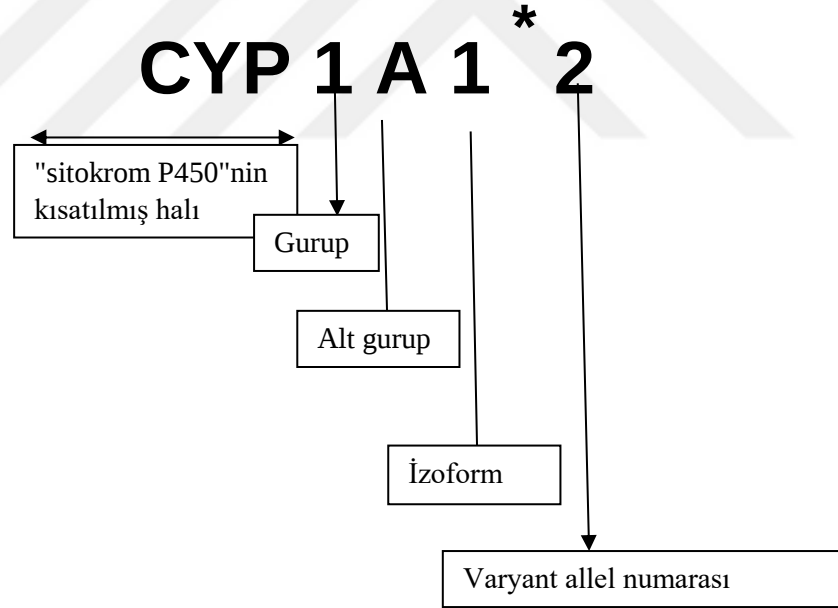
Bazal Benzeri: Her üç reseptör yani ER, PR ve HER-2 reseptörü de negatiftir ve prognozları kötüdür [45].

Kludin düşük alt tip: Tipik olarak üçlü negatiftir ve meme kanserlerinin %5-7 sini oluştururlar. Meme kök hücresine benzeyen en primitif tümörlerdir. Meme hücrelerinde hücresel hiyerarşide herhangi bir diferansiye özellik ortaya çıkmadan gelişmeye başlamışlardır ve kök hücre özellikleri göstermektedir [30].

2.3. Sitokrom P450 Gen Ailesi

Sitokrom P450 Gen süper ailesi 57 genden oluşur ve bu genler 18 alt guruba bölünmektedir. Sitokrom P450 (CYP) süper ailesinin en önemli rollü sitokrom P450 enzim ailesi sentizini kodlamaktır. CYP450 proteinlerinin 200 farklı cDNA kopyası elde edilmiş ve amino asit sekanslarındaki benzerlik temel alınarak 14 aile ve 20 alt aileye ayrılmaktadır [34].

İlk kez sıçan karaciğerlerinden bulunan CYP enzimlerine, 1958 yılında M. Klingenberg tarafından karbonmonokside bağlandıktan sonra absorbe ettikleri ışığın 450 nm dalga boyunda pik gösterdiği için sitokrom P450 adı verilmiştir. Bu enzimler adlandırılırken, enzimin İngilizce ismi yanı Cytochrome P450'nin kısaltılmış şekli olan "CYP" harfleri ile gösterilmektedir. CYP harflerinden sonra ailenin rakamsal olarak gurubu ve daha sonra alt grubu büyük harflerle gösterilmektedir. Son olarak alt grupta yer alan her bir enzim izoformu ayrı ayrı sayılarla gösterilmektedir [46]. (Şekil 1)



Şekil 1. Sitokrom P450 enzimlerinin isimlendirilmesi

2.3.1. CYP1A1 Geni

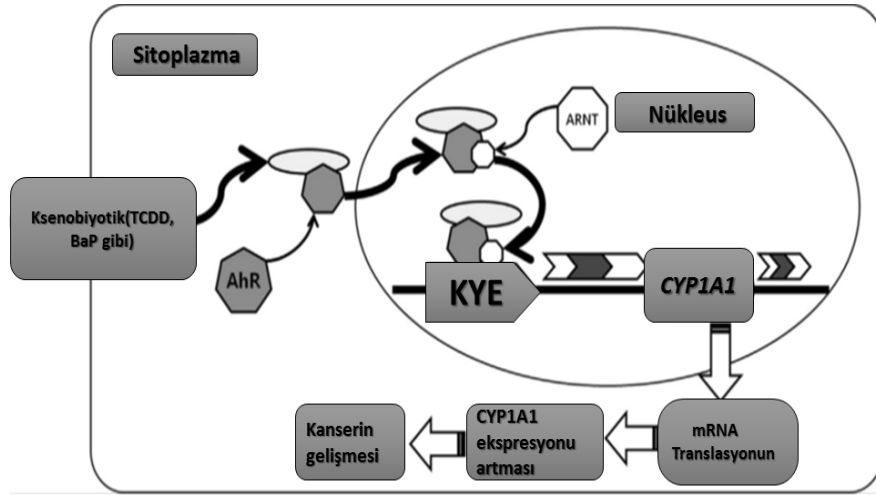
CYP1 ailesi CYP süper ailesinin bir üyesi olup ve CYP1A1, CYP1A2 ve CYP1B1 proteinlerini içermektedir. 7 ekzona sahip CYP1A1 geni 15. kromozomun 15q22-q24 kolunda yer almaktadır [47]. CYP1A1 geni polisyklik aromatik hidrokarbonların metabolize edilmesinde önemli bir rolü olan yani aryl hidrokarbon hidroksilaz aktivitesine sahip bir enzimi kodlamaktadır [48]. İnsanda CYP1A1 esas olarak pankreas, timus, uterus ve ince bağırsak gibi karaciğer dışı dokularda bulunmakta ve ksenobiyotiklerin büyük bir kısmının metabolizmasına dâhil olmaktadır [34].

Tablo 1. CYP1A1 geninin biyoenformatik tablosu(<http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP1A1#expression>)

Onaylanmış HGNC Gen Sembolü:	CYP1A1
Onaylanmış İsmi:	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1
Sinonimleri:	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1Sinonimleri: AHH, CP11, CYP1, P1-450, P450-C, P450DX, CCDS10268.1, P04798, A0N0X8, A4F3V8, A4F3V9, A4F3W0, A4F4K3, A4F4K4, Q53G18, Q53G23, ENSG00000140465
Gen Ailesi:	Cytochrome P450 family 1
HGNC ID	2595
ENTREZ GENE	1543
ENSEMBLE	ENSG00000140465
OMIM	108330
UniProt KB	P04798
Gen Tipi	Protein kodlayan
Lokalize Olduğu	15

Kromozom	
Sitogenetik Bant	15q24.1 - Ensembl 15q24.1 - Entrez Gene 15q24.1 - HGNC
Genomik Koordinasyonu	<i>GRCh38</i>): 15:74,719,541-74,725,609
Nukleotid Sayı:	6,069 baz
Oriyantasyonu:	minus bant
CYP1A1 Geni Refseq DNA Dizisi:	NC_000015.10 NT_010194.18 NC_018926.2 CYP1A1 geninin 4 paralogu, 75 ortalogu bulunmaktadır.

CYP 1A1 geninin transkripsiyonu sitosolda yerleşen ariyel hidrokarbon (AhR) reseptörüne liganda bağlı şekilde düzenlenip ve kontrol edilebilmektedir [34]. 2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD), halojenlenmiş aromatik hidrokarbonlar (HAHs), benzo (α) pürin (BaP), ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) gibi ksenobiyotikler AhR bağlanma özelliğine sahip ligand grubuna dahil edilmekteler [34]. Bu ligandlar (ksenobiyotikler) AhR reseptörüne bağlandıktan sonra nukleusa transloke olan AhR, aril hidrokarbon reseptör nukleer translokator (ARNT) ile dimerize olarak bir kompleks oluşturmaktadır. Bu kompleks daha sonra ksenobiyotiklere yanıt elemanlarına (XREs) bağlanarak *CYP1A1* geninin ekspresyonunu modüle etmektedir. (Şekil 2)



Şekil 2. CYP450 gen ailesinin aromatik hidrokarbon reseptörleri (AhR) ve aril hidrokarbon nükleer translokator (ARNT) kompleksinin ksenobiyotiklere yanıt elemanlarına (XREs) bağlanarak aktivasyonu [34].

Eksprese olan aktif CYP1A1 karsinojenik etkiye sahip olan çevresel prokarsinojenleri reaktif ara ürün metabolitlerine dönüştürülmesinden sorumlu tutulmaktadır [34]. TCDD, dioksin ve PAH gibi ksenobiyotikler *CYP1A1* genin ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak CYP1A1 enziminin yoğunluğu hücre içerisinde artarak toksik etkiye neden olmaktadır. Metabolik olarak CYP1A1 karsinojenik etkiye sahip olan çevresel prokarsinojenleri reaktif ara ürün metabolitlerine dönüştürmektedir. Bu reaktif ara ürünler doğrudan DNA'ya bağlanarak DNA'da hasar oluşmasına neden olmaktadır [48].

Meme kanseri' de dâhil olmak üzere çeşitli kanserlerde DNA tamir genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) dokunun gelişimini etkileyen protein işlevini değiştirebilmekte ve DNA tamir verimliliğini değiştirebilmektedir [42].

2.3.2. Prokarsinojenlerin CYP1A1 Tarafından Aktivasyon Mekanizması

CYP1A1 karsinojenleri epoksit ara maddelere ve bundan başka epoksit hidrosilaz enzimi vasıtasıyla diol epoksitde dönüştürülmesini metabolize eder. Bu süreci göstermek için kullanılan yaygın paradigma Benzo[a]pyrene B[a]P ve Poly7,12-DMBA karsinojenlerinin CYP1A1 tarafından birkaç basamakta gerçekleşen aktivasyonudur [49].

Oksidasyon: bu ilk aşamada B[a]P ve Poly7,12-DMBA prokarsinojenleri CYP1A1 tarafından sırasıyla B[a]P-7,8-oksit ve 7,12-DMBA-3,4-oksit oksitlenmektedir [49].

Hidroliz: ikinci aşamada epoksit hidrolaz enzimi B[a]P-7,8-oksit ve 7,12-DMBA-3,4-oksiti sırasıyla B[a]P-7, 8-diölün enantiomerlerine[(+)-B[a]P-7, 8-diöl ve (-)-B[a]P-7, 8- diöl] ve 7,12-DMBA-3, 4-diyol'a hidroliz etmektedir [49].

Oksidasyon: (+)-B[a]P-7,8-diöl, (-)-B[a]P-7,8- diöl ve 7,12-DMBA-3,4-diöl CYP1A1 tarafından epoksit bölgelerine sahip olan ve DNA'da özel bölgeler bağlanarak onkojenik mutasyonlar oluşturabilen son derece mutajenik ve karsinojen epoksitlere oksitlenir [49].

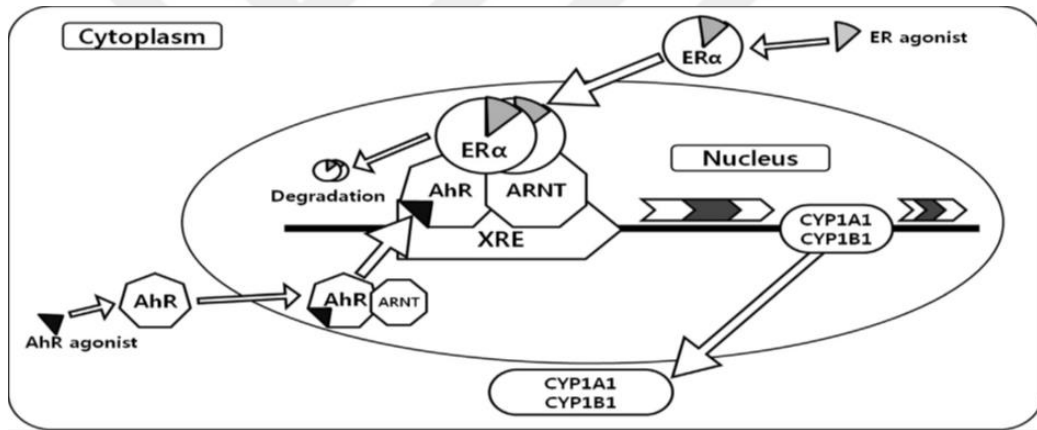
2.3.3.CYP1A1 Ailesinin Östrojen Metabolizmasındaki Rolü

Östrojenler steroid cinsiyet hormonları olup östron (E1), 17- β östradiol (E2) ve estriol (E3)'dan oluşmaktalar. Bunların arasında E2 en güçlü östrojendir. Östrojenler böbrek üstü bezlerin, yumurtalıkların ve yağ dokusunun gelişmesi ve büyümesinin yanı sıra sekonder seksual özellikleri, üreme sistemini, protein sentezini de etkilemektedir. Ayrıca, kemik büyümesi, meme, endometriyum ve over gibi üreme sistemi organları kanserleri ve diğer bazı hastalıkların patogenezinde rol oynadığı birçok çalışmada ispatlanmıştır [34]. Örneğin, E2 hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişini indükler ve ER pozitif MCF-7 meme ve BG-1 over kanseri hücrelerinde ER sinyal yolağı aktivasyonu sonucu kanser hücrelerinin proliferasyonun artması yapılan

çalışmalarda gösterilmiştir. CYP1 ailesinin bu meme ve over kanseri ile olan ilişkisi öncelikle östrojen metabolizmasında rolü ile ortaya çıkmıştır [34].

Birlikte ele alındığında, CYP1 ailesinin enzimleri, karsinojenik metabolitlerin orjinal östrojen tarafından oluşumunu indükleyerek östrojen duyarlı kanserlerin oluşmasına ve artmasına neden olabilmektedir [34].

CYP1A1 ailesinin enzimleri birçok doku içerisinde mevcut olsa da özellikle meme ve yumurtalık olmak üzere östrojen duyarlı veya ER eksprese eden organlarda karsinogenezin ve kanser yayılması ile ilgili önemli rol oynamaktadır. *CYP1A1* ailesinin ekspresyonu AhR tarafından düzenlendiği için, AhR sinyal yolağındaki değişiklikler östrojen eksprese eden organların homeostazındaki hormonal değişimlere ve kansere yol açmasına neden olabilmektedir [34]. (şekil 3)



şekil3-CYP1A1 geni ekspresyonunun ERα tarafından uyarılması [34].

2.3.4. Gen Polimorfizmlerinde Popülasyona Bağlı Farklılıklar

Polimorfizm kavramı, normal popülasyonda yüksek sıklıkla gözlenen nokta mutasyonlarıdır. Bununla birlikte normal popülasyonda gözlenen bu tip nükleotid değişimleri protein ürünündeki üç boyutlu katlanmayı farklı mekanizmalar ile bozabilmektedir. Bir genin ekzon bölgesinde saptanan bir SNP, kesip-ekleme (splicing) reaksiyonu için yeni bir alıcı veya verici bölgesi oluşturabilmektedir [50, 51].

Bu durumda normal fonksiyonundan farklı veya fonksiyonu olmayan bir protein meydana gelebilmektedir. Bazı hastalıkların oluşumunda SNP'lerin etki mekanizması belirtilen nedenle açıklanabilmektedir. Bir popülasyonda bazı SNP'lerin görülme sıklığı kanser görülme sıklığı ile ilişkilendirilebilmektedir. Bununla birlikte SNP'lerin görülme sıklığı bireylerin dâhil olduğu ortak bir gen havuzuna göre değerlendirilmektedir. Dolayısı ile belirli bir SNP'nin görülme sıklığı popülasyondan popülasyona göre değişmektedir. CYP1A1 geninde bazı polimorfizmler enzim aktivitesini susturduğunu ve çeşitli kanserlerin patogeneziğinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir [52, 53].

T3801C polimorfizmi *CYP1A1* geninin rapor edilmiş ilk polimorfizmidir. Bu polimorfizm 3' kodlanmayan bölgede oluşmakta ve timinin sitozine değişmesi ve CYP1A1*2A allel ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca, bu polimorfizm *MspI* restriksiyon enzimleri ile saptanabilmektedir [54, 55]. 5' veya 3' kodlanmayan bölgelerde meydana gelen tek nükleotid değişiklikleri genin ifade edilme düzeyinin transkripsiyon sonrası düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır [55].

Bir genin analizinde SNP'lerin seçilmesinde bu farklılıkların anlaşılması önem taşımaktadır ve genellikle 5' veya 3' kodlanmayan bölgelerde meydana gelen tek nükleotid değişiklikleri veya promoter bölgelerde ki SNP'ler daha önemlidirler. 3' kodlanmayan bölgede oluşan diğer bir polimorfizm ise T3205C polimorfizmidir ve CYP1A1*3 alleli ile sonuçlanabilmekte ve *MspI* restriksiyon enzimleri ile saptanabilmektedir. *CYP1A1* genin tanımlanmış bazı tek nükleotid değişiklikleri ise genin kodlanan bölgeleri ekzonda meydana gelmektedir ve bunları sonucunda üretilen proteinin amino asit dizisini değiştirmektedir [56, 57]. Bunların arasında 7. Ekzon'da tanımlanmış iki polimorfizm yanı 461. kodonda (Thr461Asn) ve 462. kodonda (Ile462Val) polimorfizmleridir ki her iki polimorfizm "HEM" proteinlerinin

bağlandığı bölgeye yakın oldukları için enzim aktivitesini önemli ölçüde etkilemektedir [56, 57].

İndüklenmemiş insan pulmonar makrofajlarında *CYP1A1* geni düşük bir düzeyde ifade edilmektedir. Ancak akciğerlere sigara veya hava kaynaklı olarak PAH alınımı sonucunda *CYP1A1* gen ifadesi artmaktadır [9]. *CYP1A1* geninde *MspI* (T3801C) ya da Ile-Val değişimi sigara içen kişilerde hepatoselüler karsinom riskini arttırmakta iken içmeyen kişilerde böyle bir risk saptanmamıştır [58]. Bu nedenle, Yu ve ark.'ları tütün kökenli Polisiklik aromatik hidrokarbonların kronik HBV virüsü taşıyıcılarında hepatokarsinojik etki gösterebileceği ve *CYP1A1* gen polimorfizmlerinin (*MspI* yada Ile-Val) bunda düzenleyici bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir [58].

Akciğer kanseri ya da squamous hücre karsinomu hastalarında varyant T250C alleli anlamlı olarak daha fazla gözlenmektedir [59]. Bununla birlikte bu allel varyantı etnik kökene göre farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin Türk popülasyonundaki görülme sıklığı araştırılmıştır. İlgili literatürde belirtilen polimorfizmin etnik kökene göre meme kanseri riski ile ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur [60]. Hatta bazı çalışmalar, meme kanseri riski açısından *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi görülme sıklığının aynı etnik kökene ait insanların bölgesel farklılıklarına göre değişebileceğini savunmaktadır [17]. Bu nedenle Türk popülasyonunun meme kanseri yatkınlığı bakımından *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi ilişkisi olabileceğini ireli sürdük.

Kuzey Hindistan'da meme kanseri hastaları (n=105) ve normal kadın bireyler (n=116) üzerinde kurgulanan bir çalışmada, *CYP1A1* T3801 polimorfizmi ile meme kanseri riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır [53]. Ancak güney Hindistan'da yaşayan meme kanseri hastaları için *CYP1A1* T3801 polimorfizmi bir risk faktörü olarak meme kanseri ile ilişkili bulunmuştur [17]. He ve ark.'larının yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında *CYP1A1* T3801C polimorfizminin dominant (TC+CC allelerinin TT ile karşılaştırıldığı) ve resesif modellerinde (CC allelerinin TC ve TT ile karşılaştırıldığı) meme kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır [61]. Bununla birlikte allele frekansı olarak *CYP1A1* T3801C polimorfizmi meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir [61].

CYP1A1 T3801C polimorfizmi etnik kökene göre incelendiğinde dominant model Kafkas toplumunda meme kanseri ile ilişkili iken resesif model meme kanseri riski ile ilişkilendirilmemiştir [61]. Buna karşın Asya kökenli meme kanseri hastalarında hem resesif hem de dominant allel varyasyonları meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir [61]. İlgili literatürde, *CYP1A1* polimorfizminin Türk popülasyonunda incelendiği sadece tek bir çalışma bulunmaktadır. *CYP1A1* geni polimorfizminin meme kanseri bakımından bir risk faktörü olmadığını saptamışlardır. Çalışmada, *CYP1A1* geninin tek başına meme kanseri riski ile ilişkili olmadığı ancak birlikteliğin çeşitli dokularda kanser riskini arttırabileceği sonucuna varmışlardır [62]. Bu çalışma 38 meme kanseri dokusu ile yapılmıştır biz ise çalışmamızda 100 meme kanseri hastasını ve 100 sağlıklı kişi çalışmaya dâhil ederek toplam 200 olguda *CYP1A1* polimorfizmini inceledik, elde edilen sonuçlar sonuçlar aynıdır ve *CYP1A1* T3801C polimorfizmi meme kanseri riski ile ilişkisi saptanılmamaktadır.

2.3.5. Literatür Özeti

Web of science’da; “*CYP1A1 gene*”, “T3801C polymorphism” ve “breast cancer” anahtar kelimeleri ile arama yapıldığında altı adet çalışma bulunmuştur. *CYP1A1* geni polimorfizmlerinin birçok farklı kanserde risk yönünden ilişkisi irdelenmiş olsa da meme kanseri ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar *CYP1A1* polimorfizmleri ve meme kanseri riski arasında ilişki olabileceğini göstermektedir [63, 64].

Bununla birlikte, bazı çalışmalar böyle bir ilişkinin bulunmayacağını savunmaktadır [65, 66]. Bir meta-analiz çalışmasında, *CYP1A1* T3801C polimorfizminin genel olarak meme kanseri riski ile ilişkili olmadığı savunulmuştur [67]. Bir diğer meta-analiz çalışmasında ise ilişki saptanmıştır [61]. İki meta-analiz çalışmasında farklı sonuçların elde edilmesindeki neden, Chen ve ark.’larının 2007 yılına kadar olan çalışmaları meta-analiz verisi olarak kullanmasıdır [67].

He ve ark. larının yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında ise 2014 yılına kadar olan bütün çalışmalar meta-analiz için veri oluşturmuştur [61]. Meme kanseri hastaları (n=80) ve kontrol grubu (n=60) üzerinde yapılan bir çalışmada, *CYP1A1* T3801C polimorfizminin meme kanseri riski ile ilişkili olmadığı bulunmuştur [68]. Bununla birlikte 80 meme kanseri hastası TNM evrelerine ve lenf nodülü metastazına göre incelendiğinde *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin bu parametreler ile anlamlı olarak ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (TNM evreleme $P=0.006$; Lenf nodülü metastazı pozitif $P=0.010$) [68].

Araştırma ile ilgili literatür oldukça kısıtlıdır. Bu nedenle proje Türk popülasyonunda *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin meme kanseri riski ile olan olası ilişkisini ortaya çıkarmaya amaçlamaktadır. Projenin bir diğer amacı ise *CYP1A1* geninin T3801C polimorfizminin meme kanseri hastalarında menopoz durumu, lenf bezi metastazı, reseptör durumu ve kemoterapi alımı gibi parametreler için olası bir belirteç olduğunu saptamaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Örneklerin Seçimi ve Toplanması

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda takip ve tedavisi yapılan, meme kanseri tanısı almış 100 kadın hasta ve kontrol grubu için, meme kanseri tanısı almamış ve birinci derece akrabalarında meme kanseri olmayan 100 sağlıklı kadın çalışmaya dâhil edildi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, gönüllüler için hazırlanan bilgilendirilmiş onay formları okutulup, rıza gösterenler çalışmaya alındı. Olgulardan 2 cc periferik kan örneği EDTA'lı tüplere alındı ve EZ1 Advanced XL robotik DNA izolasyon cihazı (QIAGEN GmbH, Germany) ile DNA izolasyonları yapıldı.

3.2. Kandan DNA İzolasyonu

DNA izolasyonları "Magna Pre LC Robotik DNA" izolasyon cihazı yardımıyla aşağıda belirtilen protokole uygun olarak toplanan EDTA'lı kanlardan gerçekleştirildi. Finalde her örneğe ait 100 µl DNA elde edildi.

1. 200 µl kan örnek kartuşu içine aktarıldı ve 300 µl Lysis/Binding Buffer eklendi.
2. Bu çözelti Magna Pure LC Robotik DNA İzolasyon Cihazı'ndaki örnek kartuşu bölgesine yerleştirildi.
3. Tavsiye edilen miktarda Magnetic Glass Particles (MGPs) Süspansiyonu, Proteinaz K, Elution Buffer, Wash Buffer 1 ve Wash Buffer 2 solüsyonları programda gösterildiği gibi uygun reagent kartuşlarına yüklenerek uygun yerlere yerleştirildi.
4. Örnekler ve kullanılan diğer kimyasallar yerleştirildikten sonra sistemin kullanacağı steril pipet uçları programda belirtilen yerine yerleştirildi.
5. Elde edilen DNA'lar DNA saklama kutularına konuldu ve -20°C' de saklandı.

Tablo-2. Kandan DNA izolasyonu için gerekli alet ve kimyasal listesi

EZ1 Advanced XL robotik DNA izolasyon cihazı (QIAGEN GmbH, Germany)” izolasyon cihazı
Örnek kartuşları
Reagent kartuşları
Eppendorf tüpleri
Proteinaz K
Lysis/binding buffer
Wash buffer I
Wash bufferr II
Elution buffer
Magnetic glass particles (MGPs) süspansiyonu
Otomatik pipetler (1-10 µl, 10-100 µl ve 100-1000 µl)
Steril sarı ve beyaz pipet uçları
Saklama kartuşu
Eppendorf tüp taşıyıcıları
Vorteks
Santirfuj (sigma 1-15)
Steril eldiven

3.3. DNA Miktarının Ölçümü

Periferik kandan izole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonları ve saflıkları ND-1000 spektrofotometre cihazı ile ölçüldü. Her örnek için üç kez ölçüm yapıldı. Bu ölçümlerin ortalaması ile örnek için DNA konsantrasyonu belirlendi.

3.4. DNA Amplifikasyonu

PCR reaksiyonunun toplam hacmi 25 µl olacak şekilde kuruldu. PCR reaksiyonu için 0.2 µl'lik DNase ve RNase free steril PCR tüpleri kullanılmıştır. Reaksiyon kurulurken kalıp ve su haricinde diğer komponentler karışım halinde hazırlanıp toplam hacimde gerekli miktarlarda dağıtılmıştır. PCR hazırlanışı esnasında gerekli olan komponentler soğuk blok üzerinde tutulmuştur. PCR reaksiyonu kurulurken ilk olarak tüplere su dağıtıldı ardından her bir tüpe kalıp DNA eklendi. Bu işlem tamamlandıktan sonra PCR karışımı hazırlandı. Karışım hazırlanırken en son olarak Taq Polimeraz eklendi. Ardından yavaş bir şekilde pipetaj yapıldı. Homojenize edilen PCR karışımı tüplere dağıtıldı. Her bir tüpe PCR karışımı dağıtıldıktan sonra elde edilen son karışım köpürtülmeden iyice pipetaj yapıldı. Tüpler “Thermal Cycler” cihazına (Applied Biosystems GeneAmp PCR System 9700) zaman kaybedilmeden yerleştirilerek PCR reaksiyonu başlatıldı. CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin genotiplemesinde gerekli malzemeler listesi Tablo-3’de özetlenmiştir.

Tablo-3. DNA amplifikasyonu için gerekli alet ve kimyasallar listesi

Termal cycler (Applied Biosystems GeneAmp PCR System 9700)
Otomatik pipetler (1-10 mikrolitre ve 10-100 mikrolitre)
Steril sarı ve beyaz pipet uçları
0.5’lik ve 1.5’lik eppendorf tüpleri (Axygen)
Eppendorf tüp taşıyıcıları
0.2’lik PCR tüpleri (Axygen)
Buz kalıbı
Steril eldivenler
Deiyonize su
Taq DNA polimeraz (Thermo Fisher Scientific)
MgCl ₂ (Thermo Fisher Scientific)
10X PCR buffer (Thermo Fisher Scientific)
dNTP (Thermo Fisher Scientific)

3.5.Primerlerin Sulandırılması

Çalışmamızda kullandığımız primerler Javed Hussain Choudhury ve ark. tarafından yaptıkları çalışmanın yayından alınmıştır [54]. University of California, Santa Cruz (UCSC) PCR reaksiyonunun sıcaklığı ve çoğaltılması gereken bölge <https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr> web adresinden indirilmiştir (şekil 4). Liyofilize durumdaki primerlere kullanma talimatında belirtilen miktarda su eklenerek 100 pikomol/mikrolitre’lik stok çözeltiler hazırlandı. PCR işleminde kullanılmak üzere stoktan 10 pikomol/mikrolitre’lik konsantrasyonlu 100 µl’lik sulandırılmış primerler hazırlandı.

[chr15:74719092+74719435](#) 344bp

FORWARD: **TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT**

REVERSE:GCAGTGAAGAGGTGTAGCCGCT **AGCGGCTACACCTCTTCACTGC**

TAGGAGTCTTGTCTCATGCCT gtaatcccagcactttgggaggctgaggc
aggtggatcacttgagctcaggagttagagaccagcctgggcaacatggt
gaaaccccatctctacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaagctgtggt
ggcgtgtgcctgcgcccccaactactcagaggctgaggtgggagaatcgt
gtgagcccaggaggtggaggttacagtgaacaaaatggtaccagtgcac
tccagcctggatgacctggggacctgtctcaaaaatagagtccttgctcc
ctcaaacagactgcttaagtgc**AGCGGCTACACCTCTTCACTGC**

Şekil 4. *CYP1A1* geninin 7 numaralı ekzonunda T3801C polimorfizminin primerlerin eşleştiği dizi

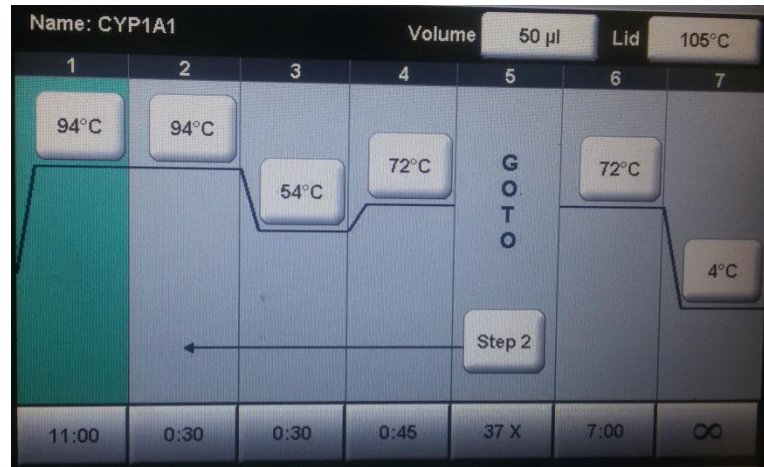
3.6.Reaksiyon Karışımı

Her bir örnek için hazırlanan PCR reaksiyon karışımının toplam hacmi 26.5 µl’dir. H₂O, 10X buffer, MgCl₂ (25mM), dNTP, primerler ve Taq polimerazdan oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son DNA örnekleri eklendi (Tablo-4). *CYP1A1* geni için araştırdığımız bölgenin PCR ürünüde amplifiye olup olmadığının kontrolü için, %2’lik *agaroz* jelde PCR ürünleri yürütüldü. Amplifikasyon ürünleri PCR programı bittikten sonra +4 °C’de saklandı.

Tablo-4. CYP1A1 geni T3801C polimorfizmi için PCR karışımının hazırlanışı

Komponent	Hacim
H ₂ O	12,5 µl
MgCl ₂ (25mM)	2.5 µl
Primerler	1.25 µl
DNA	100 nanogram
10X buffer	2.5 µl
dNTP	1 µl
Taq Polimeraz	0.5 µl

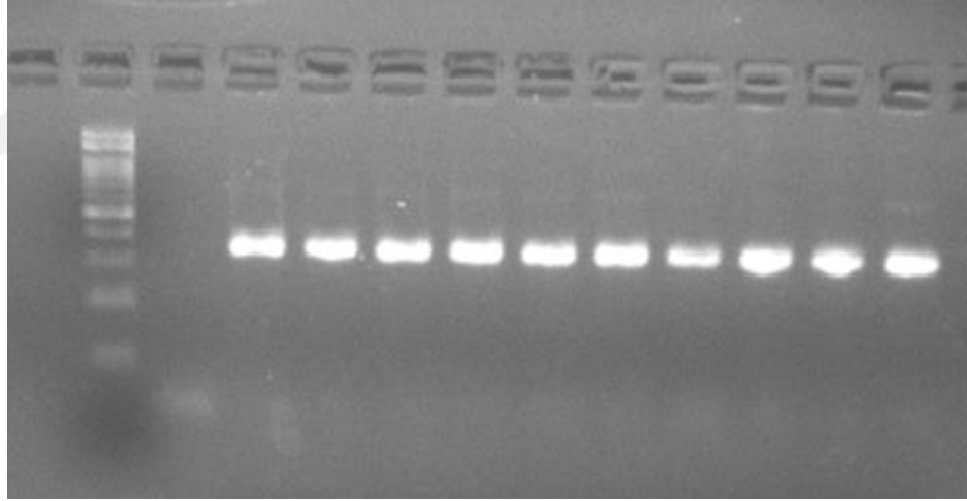
PCR reaksiyonunun uygulanan ısı koşullarında ise, genel denatürasyon basamağı 11 dakika boyunca 94°C için bir kez uygulanmıştır. Döngü ısı koşullarında ise denatürasyon basamağı 30 saniye boyunca 94°C’de, annealing basamağı 30 saniye boyunca 54°C’de ve uzama basamağı 45 saniye boyunca 72°C’de toplam 37 döngü olarak uygulanmıştır. Final uzama basamağı ise 7 dakika boyunca 72°C’de bir kez uygulanmıştır. (Şekil 5)



Şekil 5.CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin PCR reaksiyonunun uygulanan ısı koşulları

Tablo-5. CYP1A1 geni T3801C polimorfizmi için optimize edilen PCR bileşenleri ve reaksiyonun termal profili

Bileşenler	Miktar	T3801C TERMAL PROFİL		
10X Taq Buffer	2.5 µl	Basamak	Süre	Sıcaklık
dNTP	1 µl	Denatürasyon	11 dakika	94 C°
Forwar Primer(F)	1.25 µl	X 37 Döngü		
Revers Primer(R)	1.25 µl	Denatürasyon	30 saniye	94 C°
Taq polimeraz	0.5 µl	Annealing	30 saniye	54 C°
Su	12.5 µl	Extension	45 saniye	72 C°
MgCl ₂	2.5 µl	Final Extension	7 dakika	72 C°
DNA	5 µl	Elde edilen PCR ürünü 344 bp'dir.		
Toplam	26.5 µl			



Şekil 6.CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin optimizasyon deneyi Jel görüntüsü

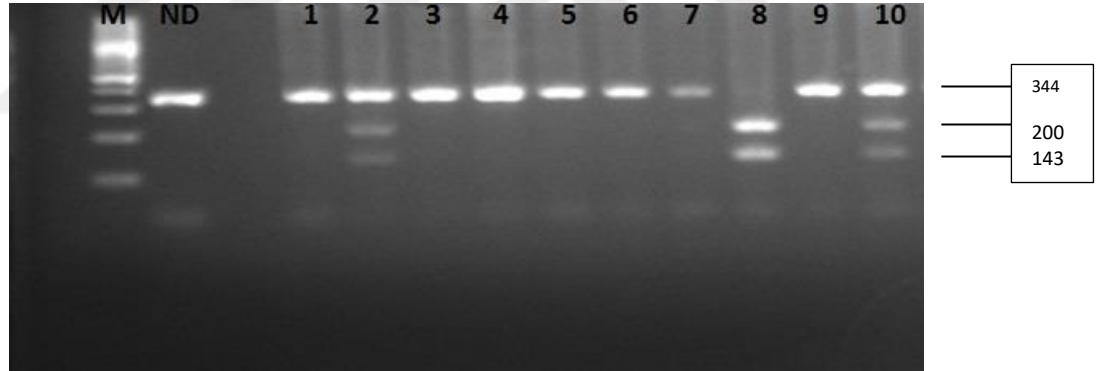
3.7. *MspI* Enzimi ile RFLP Enzim Kesimi

PCR ürünlerinin agaroz jel elektroforezinden amplifikasyonun oluşum kontrolü yapıldıktan sonra enzimatik kesim işlemi yapıldı. Her bir örnek için hazırlanan toplam reaksiyon karışımı 20 µl'dir. H₂O, buffer ve *MspI* enziminden oluşan karışım her bir reaksiyon tüpüne dağıtıldı ve en son PCR ürünleri eklendi (Tablo-6). Hazırlanan karışım gece boyu 37°C'de inkübe edildi. Restriksiyona uğramış PCR

ürünlerinde amplifikasyonun olup olmadığının kontrolü %4'lük agaroz jelde yapıldı. Belirteç'e göre PCR ürünlerinin enzimle inkübasyon sonrası kesim olup olmadığı görüntülendi. Tüm örneklerin genotiplemesi kesilme olup olmamasına göre yapıldı.

Tablo-6. *MspI* enzimi için kesim koşulları

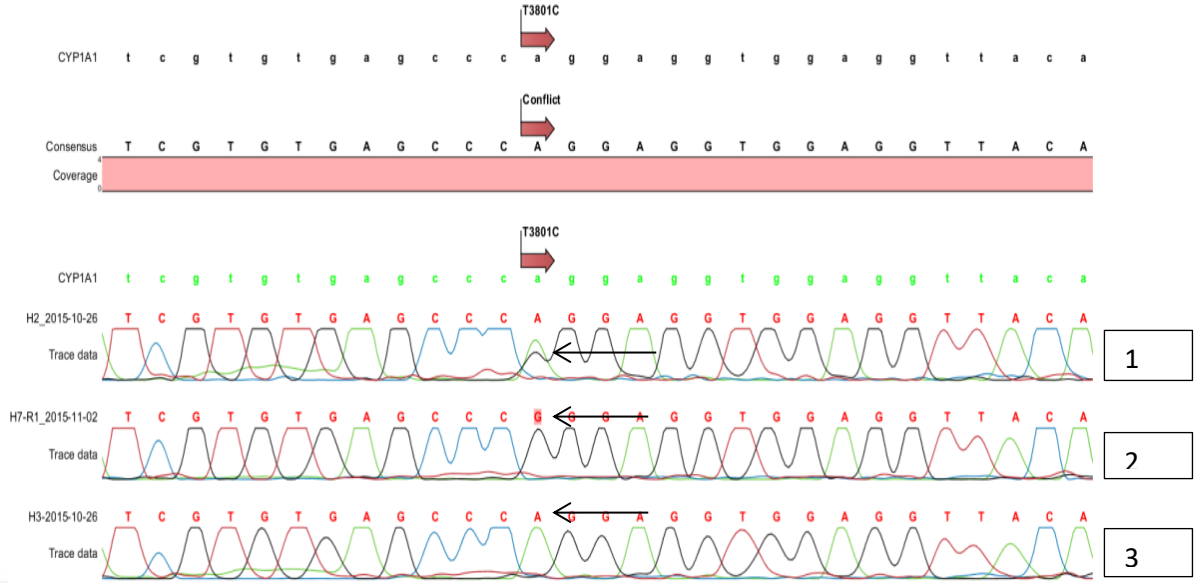
MspI	
PCR ürünü	7 µl
Buffer	2 µl
H ₂ O	10 µl
Enzim	1 (10 U) µl
İnkübasyon	37 °C'de 12-16 saat



Şekil 7.CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin enzim kesiminin jel görüntüsü (1-3-4-5-6-7-9=TT, 2-10=TC, 8=CC)

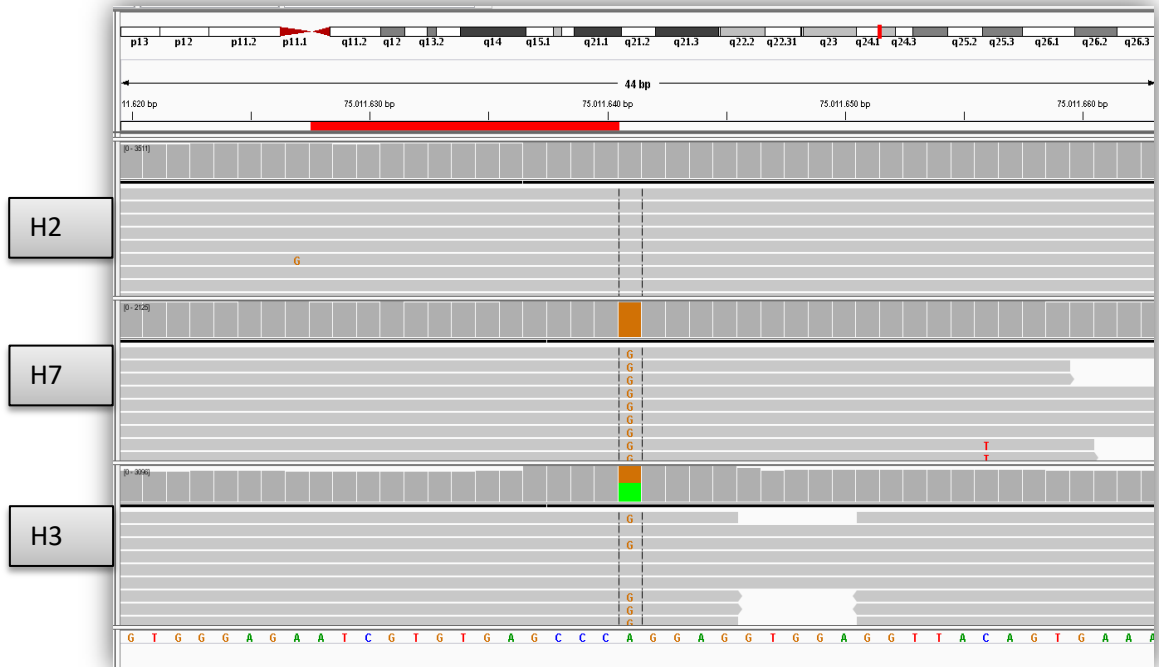
3.8. Sekans Analizi

MspI enziminin doğru bölgeyi kesip kesmediğini test etmek için hasta gurubundan bir TT(wild type), bir TC(heterozigot) ve birde CC(homozigot olmak üzere üç olgunun PCR örneklerini I. ve II.pürfikasyon uygulandıktan sonra Sanger 3100 sekans dizi analizi cihazına(ABI PRISM® 3100 Genetic Analyzers) yüklenip ve enzimin doğru bölgeyi kesdiği tespit edilmiştir. Ayrıca NGS Miseq cihazında da polimorfizmin doğru yerde olup olmadığı test edilmiştir.(Şekil 8,9)



Şekil 8.CYP1A1 geni T3801C polimorfizminin sekanslama görüntüsü

1. H2: Heterozigot (T/C)
2. H7: Homozigot (C/C)
3. H3: Yabanıl tip (T/T)



Şekil 9. Yeni nesil dizi analizi yöntemi ile enzim kesiminin doğrulanması

3.9.İstatistiksel Analiz

CYP1A1 geni T3801C genotip frekansı kontrol gruplarında SPSS 15 (SPSS Inc.Chicago, IL, USA) istatistik programında Chi-Square testlerinin yardımıyla karşılaştırılmıştır ve $<0,05$ olan p değerleri (iki yönlü) istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi genotip dağılımları

Hasta ve kontrol gruplarında *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin genotip dağılımları hesaplandığında, TT genotipi hasta grubunda 76 (%76), kontrol grubunda 70 (%70); TC genotipi hasta grubunda 23 (%23), kontrol grubunda 29 (%29); CC genotipi ise hasta grubunda 1 (%1), kontrol grubunda 1 (%1) oranında saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında genotip dağılımlarının benzer olduğu gözlemlendi ($p>0,05$) ve anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7,8).

Tablo-7. *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi genotip dağılımı

CYP1A1 T3801C	Gruplar				p
	Hasta		Kontrol		
	n	%	n	%	
TT	76	76,0	70	70,0	>0,05
TC	23	23,0	29	29,0	
CC	1	1,0	1	1,0	
Toplam	100	100	100	100	

Tablo 8. CYP1A1 geni T3801C polimorfizmi enzim kesim sonuçları

Hasta Grubu				Kontrol Grubu			
NO	PCR	KESİM	SONUÇ	NO	PCR	KESİM	SONUÇ
1	+	+	TT	1	+	+	TT
2	+	+	TC	2	+	+	TT
3	+	+	TT	3	+	+	TT
4	+	+	TC	4	+	+	TT
5	+	+	TT	5	+	+	TC
6	+	+	TT	6	+	+	TT
7	+	+	CC	7	+	+	TT
8	+	+	TT	8	+	+	TT
9	+	+	TT	9	+	+	TC
10	+	+	TT	10	+	+	TT
11	+	+	TT	11	+	+	TT
12	+	+	TT	12	+	+	TT
13	+	+	TT	13	+	+	TT
14	+	+	TT	14	+	+	CC
15	+	+	TT	15	+	+	TT
16	+	+	TT	16	+	+	TC
17	+	+	TT	17	+	+	TT
18	+	+	TT	18	+	+	TC
19	+	+	TT	19	+	+	TC
20	+	+	TC	20	+	+	TT
21	+	+	TT	21	+	+	TT
22	+	+	TT	22	+	+	TT
23	+	+	TT	23	+	+	TC
24	+	+	TT	24	+	+	TT

25	+	+	TC	25	+	+	TT
26	+	+	TT	26	+	+	TC
27	+	+	TT	27	+	+	TC
28	+	+	TT	28	+	+	TC
29	+	+	TT	29	+	+	TT
30	+	+	TC	30	+	+	TC
31	+	+	TT	31	+	+	TT
32	+	+	TC	32	+	+	TT
33	+	+	TT	33	+	+	TT
34	+	+	TT	34	+	+	TT
35	+	+	TT	35	+	+	TT
36	+	+	TT	36	+	+	TT
37	+	+	TT	37	+	+	TC
38	+	+	TT	38	+	+	TT
39	+	+	TT	39	+	+	TT
40	+	+	TT	40	+	+	TT
41	+	+	TC	41	+	+	TT
42	+	+	TT	42	+	+	TT
43	+	+	TT	43	+	+	TT
44	+	+	TT	44	+	+	TT
45	+	+	TT	45	+	+	TT
46	+	+	TC	46	+	+	TC
47	+	+	TT	47	+	+	TC
48	+	+	TT	48	+	+	TT
49	+	+	TC	49	+	+	TT
50	+	+	TT	50	+	+	TT
51	+	+	TT	51	+	+	TT

52	+	+	TT	52	+	+	TT
53	+	+	TT	53	+	+	TT
54	+	+	TT	54	+	+	TT
55	+	+	TT	55	+	+	TT
56	+	+	TT	56	+	+	TT
57	+	+	TC	57	+	+	TT
58	+	+	TT	58	+	+	TT
59	+	+	TT	59	+	+	TC
60	+	+	TC	60	+	+	TT
61	+	+	TC	61	+	+	TT
62	+	+	TC	62	+	+	TT
63	+	+	TT	63	+	+	TC
64	+	+	TT	64	+	+	TT
65	+	+	TT	65	+	+	TT
66	+	+	TC	66	+	+	TC
67	+	+	TT	67	+	+	TC
68	+	+	TC	68	+	+	TT
69	+	+	TC	69	+	+	TT
70	+	+	TC	70	+	+	TT
71	+	+	TT	71	+	+	TT
72	+	+	TC	72	+	+	TC
73	+	+	TT	73	+	+	TT
74	+	+	TT	74	+	+	TT
75	+	+	TT	75	+	+	TC
76	+	+	TT	76	+	+	TT
77	+	+	TT	77	+	+	TT
78	+	+	TT	78	+	+	TC

79	+	+	TT	79	+	+	TC
80	+	+	TT	80	+	+	TT
81	+	+	TT	81	+	+	TT
82	+	+	TT	82	+	+	TC
83	+	+	TC	83	+	+	TT
84	+	+	TT	84	+	+	TC
85	+	+	TT	85	+	+	TT
86	+	+	TT	86	+	+	TT
87	+	+	TT	87	+	+	TC
88	+	+	TT	88	+	+	TT
89	+	+	TT	89	+	+	TT
90	+	+	TC	90	+	+	TT
91	+	+	TC	91	+	+	TT
92	+	+	TT	92	+	+	TT
93	+	+	TT	93	+	+	TT
94	+	+	TC	94	+	+	TC
95	+	+	TT	95	+	+	TC
96	+	+	TT	96	+	+	TT
97	+	+	TT	97	+	+	TC
98	+	+	TC	98	+	+	TT
99	+	+	TT	99	+	+	TT
100	+	+	TT	100	+	+	TC

4.2. Hasta grubunun menopoz durumu ve genotip ilişkisi

Hasta grubunun menopoz durumu ve genotipler arasındaki ilişkiye baktığımızda, *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi için TT genotipi premenopozda 34 (%79,1), postmenopozda 43 (%75,4); TC genotipi premenopozda 9 (%20,9), postmenopozda 13 (%22,8); CC genotipi premenopoz dönemindeki kadınlarda saptanmaz iken, postmenopozda 1 (%1,8) oranında saptandı. Hastalardaki menopoz durumu ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) saptanamadı (Tablo-9).

Tablo-9. Menopoz durumu genotip ilişkisi

c	Genotip	Menopoz durumu				p
		Premenopoz		Postmeneopo		
		n	%	n	%	
<i>CYP1A1</i> T3801C	TT	34	79,1	43	75,4	>0,05
	TC	9	20,9	13	22,8	
	CC	0	0,0	1	1,8	
	Allel					>0,05
	T	77	89,53	99	86,84	
	C	9	10,47	15	13,16	

4.3. Hasta grubunda lenf nodu metastazı ve genotip ilişkisi

Hasta grubunda lenf nodu metastazı ve genotipler arasındaki ilişki irdelenmiştir. *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi için TT genotipi; lenf nodu metastazı olmayanlarda 31 (%75,5), lenf nodu metastazı olanlarda 46 (%76,7) oranında saptandı. TC genotipi; lenf nodu metastazı olmayanlarda 9 (%22,5), lenf nodu metastazı olanlarda 13 (%21,6) saptandı. CC genotipi irdelendiğinde ise; lenf nodu metastazı olmayan hastalarda gözlenmez iken, lenf nodu metastazı olanlarda 1 (%1,7) oranında gözlemlendi. Hastalardaki lenf nodu metastazı ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo-10).

Tablo-10. Lenf nodu metastazı ve genotip ilişkisi

SNP	Genotip	Lenf nodu metastazı				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
<i>CYP1A1</i> T3801C	TT	31	77,5	46	76,7	>0,05
	TC	9	22,5	13	21,6	
	CC	0	0,0	1	1,7	
	Allel					>0,05
	T	71	88,75	105	87,5	
	C	9	11,25	15	12,5	

4.4. Hasta grubunda östrojen reseptör durumu ve genotip

İlişkisi

Hasta grubunda östrojen reseptör durumu ve genotipler arasındaki ilişki irdelenmiştir. *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi için TT genotipi östrojen reseptörü negatif olanlarda 19 (%90,5), östrojen reseptörü pozitif olanlarda 58 (%73,4) oranında saptandı. TC genotipi östrojen reseptörü negatif olanlarda 2 (%9,5), östrojen reseptörü pozitif olanlarda 20 (%25,3) oranında saptandı. CC genotipi östrojen reseptörü negatif olan hastalarda gözlenmemiştir. Östrojen reseptörü pozitif olanlarda ise 1 (%1,3) oranında saptandı. Hastalardaki östrojen reseptör durumu ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo-11).

Tablo-11. Östrojen reseptör durumu ve genotip ilişkisi

SNP	Genotip	Östrojen reseptör durumu				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
CYP1A1 T3801C	TT	19	90,5	58	73,4	>0,05
	TC	2	9,5	20	25,3	
	CC	0	0	1	1,3	
	Allel					>0,05
	T	40	95,24	136	77,22	
	C	2	4,76	22	22,78	

4.5. Hasta grubunda progesteron reseptör durumu ve genotip ilişkisi

Hasta grubunda progesteron reseptör durumu ve genotipler arasındaki incelendiğinde; *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi için TT genotipi progesteron reseptörü negatif olanlarda 29 (%76,3), progesteron reseptörü pozitif olanlarda 48 (%77,4) oranında saptandı. TC genotipi, progesteron reseptörü negatif olanlarda 8 (%21,1), progesteron reseptörü pozitif olanlarda 14 (%22,6) oranında saptandı. CC genotipi, progesteron reseptörü negatif olanlarda 1 (%2,6) oranında saptanmış iken, progesteron reseptörü pozitif olanlarda saptanmamıştır. Hastalardaki progesteron reseptör durumu ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi genotip frekansları arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo-12).

Tablo-12. Progesteron reseptör durumu ve genotip ilişkisi

SNP	Genotip	Progesteron Reseptör Durumu				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
CYP1A1 T3801C	TT	29	76,3	48	77,4	>0,05
	TC	8	21,1	14	22,6	
	CC	1	2,6	0	0	
	Allel					>0,05
	T	64		110		
	C	10		14		

4.6. Hasta grubunda HER-2 reseptör durumu ve genotip ilişkisi

Hasta grubunda HER-2 reseptör durumu ve genotipler arasındaki incelendiğinde; *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi için TT genotipi HER-2 reseptörü negatif olanlarda 36 (%73,5), HER-2 reseptörü pozitif olanlarda 40 (%76,8) oranında saptandı. TC genotipi, HER-2 reseptörü negatif olanlarda 12 (%24,5), HER-2 reseptörü pozitif olanlarda 10 (%22,2) oranında saptandı. CC genotipi, HER-2 reseptörü negatif olanlarda 1 (%2,0) oranında saptanmış iken, HER-2 reseptörü pozitif olanlarda saptanmamıştır. Hastalardaki HER-2 reseptör durumu ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi genotip frekansları arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo-13).

Tablo-13. HER-2 reseptör durumu ve genotip ilişkisi

SNP	Genoti p	HER-2 Reseptör Durumu				p
		Negatif		Pozitif		
		n	%	n	%	
CYP1A1 T3801C	TT	36	73,5	40	76,8	>0,05
	TC	12	24,5	10	22,2	
	CC	1	2	0	0	
	Allel					>0,05
	T	84	85,71	90	90	
	C	14	14.29	10	10	

4.7. Hasta grubunda Kemoterapi alımı ve genotip ilişkisi

Hasta grubunda kemoterapi alımı ve genotipler arasındaki ilişkiye baktığımızda, *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi için TT genotipi kemoterapi almayanlarda 15 (%65,2), kemoterapi alanlarda 62 (%80,5); TC genotipi kemoterapi almayanlarda 8 (%34,8), kemoterapi alanlarda 14 (%18,2); CC genotipi kemoterapi almayanlarda 0 (%0,0), kemoterapi alanlarda 1 (%1,3) oranında saptandı. Hastalardaki kemoterapi alımı ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo-14).

Tablo-14. Kemoterapi alımı ve genotip ilişkisi

SNP	Genotip	Kemoterapi alımı				p
		Almadı		Aldı		
		n	%	n	%	
CYP1A1 T3801C	TT	15	65,2	62	80,5	>0,05
	TC	8	34,8	14	18,2	
	CC	0	0	1	1,3	
	Allel					>0,05
	T	38	82,61	138	89,61	
	C	8	17,39	16	10,39	

4.8. Hasta grubunda tümörün evresi ve genotip ilişkisi

Hasta grubunda tümörün evresi ve genotipler arasındaki ilişkiye baktığımızda, *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi TT genotipi I.Evrelilerde 15(%78,9); II.Evrelilerde 48(73,8); III.Evrelilerde ise 12 (%85,7); TC genotipi I.Evrelilerde 4 (%18,2); II.Evrelilerde 16 (%24,6); III.Evrelilerde ise 2(%14,3); CC genotipi I.Evrelilerde 0 (%0,0); II.Evrelilerde 1 (%1,5); III.Evrelilerde ise 0 (%0,0) oranında saptandı. Hastalardaki tümörün evresi ve *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmi arasında anlamlı ilişki ($p>0,05$) bulunmadı (Tablo-15).

Tablo 15. Tümörün evresi ve genotip ilişkisi

SNP	Genotip	Tümör evesi						p
		I.Evre		II. Evre		III. Evre		
		n	%	n	%	n	%	
CYP1A1 T3801C	TT	15	78,9	48	73,8	12	85,7	>0,05
	TC	4	18,2	16	24,6	2	14,3	
	CC	0	0	1	1,5	0	0	
	Allel							>0,05
	T	34	89,47	112	86,15	26	92,86	
	C	4	10,53	18	13,85	2	7,14	

5. Tartışma

DNA yapısı, DNA replikasyonu veya mayoz bölünme sırasında, bazı ilaç ve mutajen kimyasallar, ultraviyole, X ışını, radyasyon, virüsler, transpozonlar vb. etkenlerle bozulabilir. Bunun yanı sıra hipermetilasyon veya hipometilasyon gibi hücresel süreçlerde DNA'nın yapısını tetikleyebilir. Bu durumda DNA tarafından sentezlenen proteinler veya enzimlerin yapısı bozulur. Böylece canlının bozuk proteinden dolayı yapısı ve bozuk enzimden dolayı metabolizması değişebilir [67, 68].

Sitokrom P450 1A1 (*CYP1A1*) ekstrahepatik (karaciğer dışı) bir enzimdir. *CYP1A1* PAH, TCDD ve B[a]P gibi ksenobiyotikleri faz I reaksiyonları ile metabolize ederek metabolit ara ürünlere dönüştürür. *CYP1A1*'in ekspresyonu normal fizyolojik koşullar altında baskılanmıştır amma ariyel hidrokarbon reseptörü yoluyla (AhR yolağı üzerinden) substratları tarafından ekspresyonu indüklenebilir [69, 70].

Polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH) hücre içerisinde DNA ile etkileşime geçerek, DNA yapısında değişimlere neden olabilmektedir [18]. Bu bakımdan PAH'lar kimyasal karsinojen sınıfında yer almaktadır. Kimyasal karsinojen olan PAH'ların akciğer kanseri dâhil çeşitli kanserlerin oluşumundaki etkisi ortaya çıkartılmıştır [70, 71].

Ancak PAH sınıfına dâhil kimyasal etkenlerin meme kanseri etiyojisi üzerine olan etkisi açık değildir. Çalışmalar sigara kullanan kadınların meme sıvısında "breast fluid" PAH sınıfı kimyasalların tayin edilebileceğini savunmaktadır [72]. Meme sıvısı içerisinde bulunabilen bu kimyasal karsinojen etmen meme dokusu tarafından absorbe edilebilmektedir. PAH sınıfı kimyasalların meme dokusu içerisindeki hücreler tarafından absorsiyonu, kimyasalın hücre DNA'sıyla olan etkileşimi ile sonuçlanır [18]. Oluşan reaktif DNA ürünleri ise normal meme epitelyal hücrelerini transforme edebilmektedir [14, 73].

Bir çalışmada, sigara içen kadınların meme sıvılarından "breast fluid" tütün ilişkili mutajen PAH formları izole edilmiştir [72]. Bu aynı zamanda PAH sınıfı kimyasalların meme bölgesindeki doku tarafından absorbe edilebileceğini de göstermektedir. Meme dokusu tarafından PAH türü kimyasalların absorbe edilmesi

önemlidir. Ancak bir kıstas değildir. Bu kimyasalların DNA ile olan ilişkisinin de ortaya çıkartılması gerekmektedir.

Bir başka çalışmada bu sorunun aydınlatılması için önemli bir sonuç elde edilmiştir [18]. Sigara kullanan yedi meme kanseri hastasının dördünde PAH ilişkili kimyasallar ile DNA arasındaki etkileşimi gösterecek reaktif ürünlerin varlığı doğrulanmıştır. İlginç olan ise, sigara kullanmayan meme kanseri hastalarının tümörlerinde böyle bir reaktif ürün olmamasıydı [18]. Ayrıca, MCF-7 hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda *CYP1A1*'in meme tümörlerinde eksprese olduğu gösterilmiştir [74]. Buda bizi *CYP1A1*'in Meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu, sağkalımını ve sinyal iletiminde fonksiyonel rollerini araştırmaya neden olmaktadır. Gerçi *CYP1A1* ekstrahepatik ilaç metabolizması kapsamında yoğun bir şekilde çalışılmıştır, amma ksenobiyotiklerin yokluğunda *CYP1A1*'in kanser hücrelerinin ilerlemesinde ve kanser hücre sinyal iletimindeki rolleri hakkında az bilgiye sahibiz [75].

Dolayısı ile literatürdeki farklı çalışmalar bir bütün olarak değerlendirildiğinde; PAH sınıfı kimyasallar ile meme kanseri etiyolojisi bakımından bir ilişki bulunmaktadır. PAH sınıfı kimyasalların varlığı meme kanseri oluşumu açısından bir risk oluşturabilir. Bununla birlikte, PAH sınıfı kimyasal karsinojenler meme kanseri açısından doğrudan bir neden olmayabilir. Hücrelerde PAH'ların mutajenik etkisini elemine edebilen savunama mekanizmaları mevcuttur [19].

Bu sistemlerden biri ise PAH'ları DNA ile etkileşime geçmeyecek ara ürünlere dönüştürmektir. Kimyasal dönüşümü gerçekleştiren enzimler sitokrom-P450 gen ailesi tarafından ifade edilmektedir. Dolayısıyla, sitokrom-P450 gen aile üyesi bir genin DNA dizilimindeki hata, PAH sınıfı karsinojenler ile meme kanseri oluşumu arasındaki asıl etken olabilir. Sitokrom-P450 ailesine ait genlerde gözlenen DNA polimorfizmleri ile çeşitli kanser tipleri arasında ilişki bulunmuştur [19].

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada Kronik miyeloid lösemi, akciğer, endometriyum ve rahim ağzı kanserlerinin *CYP1A1* geni polimorfizmleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Oysa bazı çalışmalr ise *CYP1A1*'in kanser insidansı ile ilişkisi olmadığını göstermiştir [73-75]. DNA polimorfizmleri ve kanser riski açısından incelenen en önemli sitokrom-P450 aile üyesi gen *CYP1A1* genidir.

CYP1A1 geni ve kanser riski arasındaki ilişkide genel olarak dört farklı polimorfizm (T3801C, A2455G, C2453A ve T3205C) incelenmiştir [53].

Bu çalışmada ise, *CYP1A1* geni T3801C polimorfizminin Türk popülasyonundaki görülme sıklığı ve meme kanseri için bir risk faktörü olarak olası etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın bir diğer amacı ise, *CYP1A1* T3801C polimorfizminin meme kanseri hastalarında menopoz durumu, lenf bezi metastazı, reseptör durumu ve kemoterapi alımı gibi parametreler için olası bir belirteç olduğunu saptamaktır.

Polimorfizm kavramı, normal popülasyonda yüksek sıklıkla gözlenen nokta mutasyonlarıdır. Genin kodlayıcı bölgelerinde görülen SNP varyantları, bir proteinin amino asit dizisinin değiştirmekte ve protein fonksiyonunu doğrudan etkilemektedir. Bazı SNP'ler, ise düzenleyici sekansları değiştirerek gen ekspresyonunu dolaylı yoldan etkilemektedir. SNP'lerin görülme sıklığı bireylerin dâhil olduğu ortak bir gen havuzuna göre değerlendirilmektedir. Seymour Garte ve ark.'ları *CYP1A1* T3801C polimorfizminin normal bireylerdeki genotip dağılımını meta-analiz çalışması ile incelemişlerdir [76-78].

Dâhil oldukları ortak gen havuzundaki genotip dağılımlarının gözlenebilmesi için bireyler Kafkasyalı (Caucasians), Asyalı (Asians) ve Afrikalı (Africans) olarak ırk gruplarına ayrılmıştır [78]. Garte S. ve ark.'ları Kafkasyalı ırkında TT (yabanıl tip), TC ve CC genotiplerinin dağılımını sırası ile %82,4, %16,4 ve %1,2 olarak saptamışlardır [78]. Kafkasyalı ırkı tanım olarak; Avrupa, Kuzey Afrika ve Batı Asya popülasyonlarının tamamının veya bir kısmının fiziksel ve biyolojik karakterlerini tanımlamak için kullanılan bir sınıflandırmadır [78]. Dolayısı ile Türk popülasyonu da Kafkasyalı ırk tanımı içine girmektedir. Çalışmamızda, kontrol grubu için TT (yabanıl tip), TC ve CC genotiplerinin dağılımı sırası ile %70, %29 ve %1 olarak saptadı. Çalışma da kontrol grubu için saptadığımız genotip dağılımları ile Garte S. ve ark.'larının [78] yapmış olduğu meta-analiz çalışmasındaki normal bireyler için saptadığı genotip dağılımları örtüşmektedir.

CYP1A1 T3801C polimorfizminin meme kanseri için bir risk faktörü olarak olası etkisi ilgili literatürde farklı sonuçlar bulunmaktadır. Singh V. ve ark.'ları kontrol grubu ile kıyaslandığında, *CYP1A1* T3801C polimorfizmi genotip dağılımının meme kanseri hastalarında anlamlı olmadığını saptamışlardır [53]. Bu

nedenle Singh V. ve ark.'larının çalışmasında, CYP1A1 T3801C polimorfizmi ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmasının devamında hastalar menopoz durumuna göre incelendiklerinde, menopozal dönem ve CYP1A1 T3801C polimorfizmi genotip dağılımı arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir [53].

Chen ve ark.'larının yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında, CYP1A1 T3801C polimorfizmi genotip dağılımı genel olarak tüm veriler için meme kanseri ile ilişkilendirilmemiştir. Allelerin menopoz durumuna göre dağılımı incelendiğinde yine anlamlı bir sonuç alınamamıştır [67]. Benzer sonuçlar Yao ve ark.'larının yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında da gözlenmektedir [79].

Belirtilen çalışmaların tam karşıtı olarak, Chacko Y ve ark'ları ise tanımlanan polimorfizmi ile meme kanseri arasında ilişki olduğunu vurgulamıştır. Güney Hindistan'ı içeren örnekleme TC ve CC genotipleri meme kanseri ile ilişkilidir [17]. Bununla birlikte bildirilen genotipler pre-menopoz dönemindeki meme kanseri hastalarında daha sık gözlenmiştir. Bu bakımdan bir ilişki de saptanmıştır [17]. He ve ark.'larının yapmış olduğu meta-analiz çalışmasında CYP1A1 T3801C polimorfizminin dominant (TC+CC allelerinin TT ile karşılaştırıldığı) ve resesif modellerinde (CC allelerinin TC ve TT ile karşılaştırıldığı) meme kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte allele frekansı olarak CYP1A1 T3801C polimorfizmi meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir [61]. Polimorfizm çalışmalarında farklı sonuçların alınmasında iki farklı neden olabilir. Bunlardan birincisi çalışmaların içerdiği örnek sayısı olabilir. Chen C ve ark.'ları ayrıca Yao L. ve ark.'ları tarafından yapılan iki farklı meta-analiz çalışması sırası ile 2007 ve 2010 yıllarında yayınlanmıştır [67, 69]. Bu nedenle meta-analiz için daha az çalışma incelenmiştir. Xiao-Feng He ve ark.'larının yapmış olduğu meta-analiz çalışması ise 2014 yılında yayınlanmıştır [61]. Dolayısıyla çalışma 2014 yılına kadar olan bütün çalışmaları kapsamaktır. Çalışmalarda kullanılan örnek sayının değişimi sonuç üzerine etki edebilir. Polimorfizm çalışmalarında farklı sonuçların alınmasındaki ikinci neden olarak ise ırksal ve etnik köken farklılıkları savunulabilir. Chacko P ve ark'larının yapmış olduğu çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu güney Hindistan'daki bireyleri içermektedir [17].

Singh V ve ark.'larının çalışmasında ise örneklem kuzey Hindistan'ı kapsamaktadır [53]. Her iki çalışma grubu da Hindistan popülasyonunu temel almasına rağmen, CYP1A1 T3801C polimorfizmi Chacko P ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada meme kanseri ile ilişkilendirilmiştir [17].

Etnik köken farklılıkları bu anlamlılığı etkileyebilir. Chen ve ark.'larının yaptıkları meta-analiz çalışmasında polimorfizm ve meme kanseri birlikteliği saptanmamıştı. Ancak çalışma daha detaylı olarak incelenirse, minör C allelinin varlığı doğu Asya ve Afrikalılar için anlamlı olarak meme kanseri ile ilişkilidir [67]. Bununla birlikte minör C allelinin varlığı Kafkasyalı ırk için meme kanseri ile ilişkilendirilememiş [67, 80]. He ve ark.'ları *CYP1A1* geni T3801C polimorfizmini etnik kökene göre incelendiklerinde dominant model Kafkasyalı ırkta meme kanseri ile ilişkili iken resesif model meme kanseri riski ile ilişkilendirilmemiştir [61]. Buna karşın Asya kökenli meme kanseri hastalarında hem resesif hem de dominant allel varyasyonları meme kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir [61, 80].

6. SONUÇ

Çalışmamızda ise hem klinik parametreler hem de meme kanseri riski açısından T3801C polimorfizmi ilişkisi saptanamamıştır. Bunun temel nedeni Türk popülasyonunun Kafkasyalı ırka ait gen havuzunun içerisinde yer alması olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda; CYP1A1 T3801C polimorfizminin meme kanseri ile ilişkisi Türk toplumunu temsilen aldığımız örneklerde istatistiksel olarak saptanamamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Greaves, M. and C.C. Maley, *Clonal evolution in cancer*. Nature, 2012. **481**(7381): p. 306-13.
2. Nowell, P.C., *The clonal evolution of tumor cell populations*. Science, 1976. **194**(4260): p. 23-8.
3. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
4. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. Cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
5. Klaunig, J.E., L.M. Kamendulis, and B.A. Hoocevar, *Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis*. Toxicol Pathol, 2010. **38**(1): p. 96-109.
6. Liu, G., et al., *Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from coal combustion: emissions, analysis, and toxicology*. Rev Environ Contam Toxicol, 2008. **192**: p. 1-28.
7. Smith, P.J., *Carcinogenesis: molecular defences against carcinogens*. Br Med Bull, 1991. **47**(1): p. 3-20.
8. Calvin, M., *Chemical carcinogenesis*. Prog Biochem Pharmacol, 1978. **14**: p. 6-27.
9. Koch, H., *Cancer and the environment*. Int Dent J, 1977. **27**(2): p. 154-64.
10. Lomax, M.E., L.K. Folkes, and P. O'Neill, *Biological consequences of radiation-induced DNA damage: relevance to radiotherapy*. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013. **25**(10): p. 578-85.
11. Perera, F.P., et al., *Prenatal polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at age 6-7 years*. Environ Health Perspect, 2012. **120**(6): p. 921-6.
12. Cavalieri, E., E. Rogan, and D. Sinha, *Carcinogenicity of aromatic hydrocarbons directly applied to rat mammary gland*. J Cancer Res Clin Oncol, 1988. **114**(1): p. 3-9.
13. Chatterjee, M. and M.R. Banerjee, *Selenium mediated dose-inhibition of 7,12-dimethylbenz[a] anthracene-induced transformation of mammary cells in organ culture*. Cancer Lett, 1982. **17**(2): p. 187-95.
14. Calaf, G. and J. Russo, *Transformation of human breast epithelial cells by chemical carcinogens*. Carcinogenesis, 1993. **14**(3): p. 483-92.

15. Poirier, M.C., *Chemical-induced DNA damage and human cancer risk*. Nat Rev Cancer, 2004. **4**(8): p. 630-7.
16. DeSantis, C., et al., *Breast cancer statistics, 2013*. CA Cancer J Clin, 2014. **64**(1): p. 52-62.
17. Chacko, P., et al., *Role of xenobiotic metabolizing gene polymorphisms in breast cancer susceptibility and treatment outcome*. Mutat Res, 2005. **581**(1-2): p. 153-63.
18. Perera, F.P., et al., *Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1995. **4**(3): p. 233-8.
19. Han, X.M. and H.H. Zhou, *Polymorphism of CYP450 and cancer susceptibility*. Acta Pharmacol Sin, 2000. **21**(8): p. 673-9.
20. Visvader, J.E. and J. Stingl, *Mammary stem cells and the differentiation hierarchy: current status and perspectives*. Genes Dev, 2014. **28**(11): p. 1143-58.
21. Macias, H. and L. Hinck, *Mammary gland development*. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol, 2012. **1**(4): p. 533-57.
22. Going, J.J., et al., *Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles*. Am J Pathol, 1988. **130**(1): p. 193-204.
23. Schmitz, K.H., *Balancing lymphedema risk: exercise versus deconditioning for breast cancer survivors*. Exerc Sport Sci Rev, 2010. **38**(1): p. 17-24.
24. Hennighausen, L. and G.W. Robinson, *Information networks in the mammary gland*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005. **6**(9): p. 715-25.
25. Bocchinfuso, W.P. and K.S. Korach, *Mammary gland development and tumorigenesis in estrogen receptor knockout mice*. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 1997. **2**(4): p. 323-34.
26. Graham, J.D., et al., *Altered progesterone receptor isoform expression remodels progesterin responsiveness of breast cancer cells*. Mol Endocrinol, 2005. **19**(11): p. 2713-35.
27. Petersen, O.W., P.E. Hoyer, and B. van Deurs, *Frequency and distribution of estrogen receptor-positive cells in normal, nonlactating human breast tissue*. Cancer Res, 1987. **47**(21): p. 5748-51.
28. Speirs, V., et al., *Distinct expression patterns of ER alpha and ER beta in normal human mammary gland*. J Clin Pathol, 2002. **55**(5): p. 371-4.
29. Clemons, M. and P. Goss, *Estrogen and the risk of breast cancer*. N Engl J Med, 2001. **344**(4): p. 276-85.
30. Perou, C.M., *Molecular stratification of triple-negative breast cancers*. Oncologist, 2010. **15 Suppl 5**: p. 39-48.

31. Clare, S.E., et al., *Progesterone receptor blockade in human breast cancer cells decreases cell cycle progression through G2/M by repressing G2/M genes*. BMC Cancer, 2016. **16**: p. 326.
32. Lydon, J.P., et al., *Murine mammary gland carcinogenesis is critically dependent on progesterone receptor function*. Cancer Res, 1999. **59**(17): p. 4276-84.
33. Navarrete, M.A., et al., *Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle*. Breast Cancer Res, 2005. **7**(3): p. R306-13.
34. Go, R.E., K.A. Hwang, and K.C. Choi, *Cytochrome P450 1 family and cancers*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2015. **147**: p. 24-30.
35. Nishida, N., et al., *Angiogenesis in cancer*. Vasc Health Risk Manag, 2006. **2**(3): p. 213-9.
36. Redig, A.J. and S.S. McAllister, *Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis*. J Intern Med, 2013. **274**(2): p. 113-26.
37. McGee, S.F., et al., *Mammary gland biology and breast cancer. Conference on Common Molecular Mechanisms of Mammary Gland Development and Breast Cancer Progression*. EMBO Rep, 2006. **7**(11): p. 1084-8.
38. Boyle, P., *The globalisation of cancer*. Lancet, 2006. **368**(9536): p. 629-30.
39. Autier, P., et al., *Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database*. BMJ, 2010. **341**: p. c3620.
40. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. **61**(2): p. 69-90.
41. Bogdanova, N., S. Helbig, and T. Dork, *Hereditary breast cancer: ever more pieces to the polygenic puzzle*. Hered Cancer Clin Pract, 2013. **11**(1): p. 12.
42. Malhotra, G.K., et al., *Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers*. Cancer Biol Ther, 2010. **10**(10): p. 955-60.
43. Goldhirsch, A., et al., *Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011*. Ann Oncol, 2011. **22**(8): p. 1736-47.
44. Peppercom, J., C.M. Perou, and L.A. Carey, *Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer*. Cancer Invest, 2008. **26**(1): p. 1-10.
45. Cheang, M.C., et al., *Basal-like breast cancer defined by five biomarkers has superior prognostic value than triple-negative phenotype*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(5): p. 1368-76.
46. Lewis, D.F., *P450 structures and oxidative metabolism of xenobiotics*. Pharmacogenomics, 2003. **4**(4): p. 387-95.

47. Xia, L., et al., *Significant association between CYP1A1 T3801C polymorphism and cervical neoplasia risk: a systematic review and meta-analysis*. Tumour Biol, 2013. **34**(1): p. 223-30.
48. Sabitha, K., M.V. Reddy, and K. Jamil, *Smoking related risk involved in individuals carrying genetic variants of CYP1A1 gene in head and neck cancer*. Cancer Epidemiol, 2010. **34**(5): p. 587-92.
49. Shimada, T. and Y. Fujii-Kuriyama, *Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1*. Cancer Sci, 2004. **95**(1): p. 1-6.
50. Gueguen, Y., et al., *[Cytochromes P450: xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance]*. Ann Biol Clin (Paris), 2006. **64**(6): p. 535-48.
51. Ward, A.J. and T.A. Cooper, *The pathobiology of splicing*. J Pathol, 2010. **220**(2): p. 152-63.
52. Kristiansen, W., et al., *CYP1A1, CYP3A5 and CYP3A7 polymorphisms and testicular cancer susceptibility*. Int J Androl, 2011. **34**(1): p. 77-83.
53. Singh, V., et al., *A study on the association of cytochrome-P450 1A1 polymorphism and breast cancer risk in north Indian women*. Breast Cancer Res Treat, 2007. **101**(1): p. 73-81.
54. Choudhury, J.H., et al., *Tobacco carcinogen-metabolizing genes CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and their interaction with tobacco exposure influence the risk of head and neck cancer in Northeast Indian population*. Tumour Biol, 2015. **36**(8): p. 5773-83.
55. Spurr, N.K., et al., *Msp-1 polymorphism detected with a cDNA probe for the P-450 I family on chromosome 15*. Nucleic Acids Res, 1987. **15**(14): p. 5901.
56. Cascorbi, I., J. Brockmoller, and I. Roots, *A C4887A polymorphism in exon 7 of human CYP1A1: population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility*. Cancer Res, 1996. **56**(21): p. 4965-9.
57. Crofts, F., et al., *A novel CYP1A1 gene polymorphism in African-Americans*. Carcinogenesis, 1993. **14**(9): p. 1729-31.
58. Yu, M.W., et al., *Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms and risk of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B carriers*. Br J Cancer, 1999. **80**(3-4): p. 598-603.
59. Kawajiri, K., *Cyp1a1*. IARC Sci Publ, 1999(148): p. 159-72.
60. Zhu, K., et al., *Potential differences in breast cancer risk factors based on CYP1A1 MspI and African-American-specific genotypes*. Ethn Dis, 2006. **16**(1): p. 207-15.
61. He, X.F., et al., *Association between the CYP1A1 T3801C polymorphism and risk of cancer: evidence from 268 case-control studies*. Gene, 2014. **534**(2): p. 324-44.

62. H.C. Vural, N.T.S.E., *Study on Polymorphism and Activities of G S T M 1 and C Y P 1A1 Genes in Connection with Various Cancer Types in Turkey Population*,. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 24:3, 2020-2025, , (2010).
63. Taioli, E., et al., *A CYP1A1 restriction fragment length polymorphism is associated with breast cancer in African-American women*. Cancer Res, 1995. **55**(17): p. 3757-8.
64. Taioli, E., et al., *Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk*. Cancer Detect Prev, 1999. **23**(3): p. 232-7.
65. Rebbeck, T.R., et al., *Genetics of CYP1A1: coamplification of specific alleles by polymerase chain reaction and association with breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1994. **3**(6): p. 511-4.
66. Ambrosone, C.B., et al., *Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk*. Cancer Res, 1995. **55**(16): p. 3483-5.
67. Chen, C., et al., *Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) T3801C and A2455G polymorphisms in breast cancer risk: a meta-analysis*. J Hum Genet, 2007. **52**(5): p. 423-35.
68. Wang, H. and W.J. Wang, *Relationship between CYP1A1 polymorphisms and invasion and metastasis of breast cancer*. Asian Pac J Trop Med, 2013. **6**(10): p. 835-8.
69. Spink, D.C., et al., *17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1A1: a comparison of the activities induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in MCF-7 cells with those from heterologous expression of the cDNA*. Arch Biochem Biophys, 1992. **293**(2): p. 342-8.
70. Feng, Z., et al., *Chromium(VI) exposure enhances polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA binding at the p53 gene in human lung cells*. Carcinogenesis, 2003. **24**(4): p. 771-8.
71. Poirier, M.C., *Chemical-induced DNA damage and human cancer risk*. Discov Med, 2012. **14**(77): p. 283-8.
72. Petrakis, N.L., et al., *Mutagenic activity in nipple aspirates of human breast fluid*. Cancer Res, 1980. **40**(1): p. 188-9.
73. Russo, J., et al., *Neoplastic transformation of human breast epithelial cells by estrogens and chemical carcinogens*. Environ Mol Mutagen, 2002. **39**(2-3): p. 254-63.

74. Murray, G.I., et al., *Profiling the expression of cytochrome P450 in breast cancer*. Histopathology, 2010. **57**(2): p. 202-11.
75. Rodriguez, M. and D.A. Potter, *CYP1A1 regulates breast cancer proliferation and survival*. Mol Cancer Res, 2013. **11**(7): p. 780-92.
76. Reding KW, C.C., Lowe K, Doody DR, Carlson CS, Chen CT, Houck J, Weiss LK, Marchbanks PA, Bernstein L, Spirtas R, McDonald JA, Strom BL, Burkman RT, Simon MS, Liff JM, Daling JR, Malone KE., *Estrogen-related genes and their contribution to racial differences in breast cancer risk*. Cancer Causes Control. , 2012. **23**(5):**671-81**.
77. Ashley-Martin, J., et al., *Breast cancer risk, fungicide exposure and CYP1A1*2A gene-environment interactions in a province-wide case control study in Prince Edward Island, Canada*. Int J Environ Res Public Health, 2012. **9**(5): p. 1846-58.
78. Garte, S., et al., *Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(12): p. 1239-48.
79. Yao, L., X. Yu, and L. Yu, *Lack of significant association between CYP1A1 T3801C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 25,087 subjects*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **122**(2): p. 503-7.
80. Patrono, C., et al., *Polymorphisms in base excision repair genes: Breast cancer risk and individual radiosensitivity*. World J Clin Oncol, 2014. **5**(5): p. 874-82.

EKLER

EK-1. Gönüllü Olur Formu

GENETİK ÇALIŞMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 19)

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık

Meme Kanserini etkileyen hastalıkların genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi **CYP1A1 GENİ T3801C POLİMORFİZMİNİN MEME KANSERİ RISKİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN SAPTANMASI** dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

- a. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda/ailenizin bir üyesinde **MEME KANSERİ** şikayetinin bulunması/ tanısının konulmuş olmasıdır. **Ege Üniversitesi Kanserle Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi** bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Araştırmaya katılacak gönüllü sayısı...**200 kişi** dır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz **Prof.Dr.. Ayfer HAYDAROĞLU** veya onun görevlendireceği bir **Uzman Tıbbi Genetikçi** tarafından tahliller yapılacak ve bulgular kaydedilecektir. Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya

bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: Kan alma işlemi ile ilgili riskler arasında bayılma, ağrı ve/veya kan alma bölgesinde morarma sayılabilir. Ender durumlarda iğne deliğinin yerinde enfeksiyon ya da küçük bir kan pıhtısı olabilir. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacağına dair elimizden geleni yapacağız. Ancak hemen belirtmemiz gerekir ki; yaptığımız testler sizin veya ailenizin bir ferdinin ileriki bir zamanda bu genetik hastalıktan etkilenebileceğini ortaya çıkarabilir. Bu bilginin kötü yönde kullanılması sizi ekonomik ve sosyal yönden etkileyebileceği gibi, böyle bir hastalığa sahip olduğunuzu öğrenmeniz sizi psikolojik yönden de etkileyebilir. Sizin anormal bir gen taşıdığınızı saptadığımızda bulgularımızı herhangi bir ücret talep etmeden size bildireceğiz. Ancak böylesi bir bilgiyi öğrenmeyi reddetmek her zaman hakkınızdır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Eğer örneğinizin imha edilmesine karar verirsiniz, bu isteğinizden önce üretilmiş her türlü veri ve yapılmış analiz ortadan kaldırılmayacak ama daha fazla analiz yapılmayacaktır. Aksi halde, saklama süresinin sonunda örneğin imha edilmesinden destekleyici/araştırmacı sorumludur.

- a. Sayın Dr.**Ayfer HAYDAROĞLU** tarafından **Ege Üniversitesi Kanseri Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezin** 'de tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, **Dr.Ayfer HAYDAROĞLU (Tel.0232 3904130),Ege Üniversitesi Kanseri Savaş Araştırma ve Uygulama Merkezi, Bornova, izmir den** arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılamayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Gönüllülerden elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

"[CYP1A1 GENİ T3801C POLİMORFİZMİNİN MEME KANSERİ RISKİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN SAPTANMASI] çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum."

şeklinde gönüllünün konu ile ilgili rızası, Etik Kurul onayı ve Sağlık Bakanlığı izni alınmak suretiyle yapılması gerekmektedir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTiĐİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVi		
TARİH		

EK-2. Etik Kurul Onay Formu





T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : B.30.2.EGE.0.20.05.00/OY/
Karar Nu: 14-6.1/14

936 / 51 2

11.07.14

Sayın
Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığınız "**Cyp1a1 Geni T3801c Polimorfizminin Meme Kanseri Riski Üzerine Olan Etkisinin Saptanması**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, 7 gün içinde Ciddi Advers Olay Bildirimlerinin, bitirme tarihinin ve Sonuç Raporunun Kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar tarih ve sayısı bildirilerek (Etik Kurul Bilgilendirme Formu ekinde) yapılması gerekmektedir.

Başvuru dosyası kapsamında, araştırma giderlerinin Bilimsel Araştırma Proje Fonu tarafından karşılanacağına ilişkin sunulmuş bulunan belge doğrultusunda, araştırmanızın desteklendiğine dair belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin diğer araştırma merkezlerine ve destekleyiciye iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Ayşenur OKTAY
Başkan

EK: İlgili Etik Kurul Kararı

EK-3. ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ

1.GENEL

DÜZENLEME TARİHİ	21-02-2017		
T.C. KİMLİK NO	99013280226		
ÜNVANI ADI SOYADI	Moharram SHAMSALI		
YAZIŞMA ADRESİ	Ege Üniversitesi Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı-BORNOVA _İZMİR		
DOĞUM YILI	22-11-1982		
TEL	+90 554 891 5900	GSM	+90 554 891 5900
E-POSTA	shamsalimoharram@gmail.com	FAX	

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	DERECE	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
02-07-2013	LİSANS	Balıkesir üniversitesi- FEF-Biyoloji
20-03-2017	Yüksek Lisans	Ege üniversitesi-Sağlık bilimleri-Temel onkoloji ABD

4. PROJE DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	BÜTÇE	TARİH	GÖREV	PROJE TÜRÜ	ARDEB NO
CYP1A1 genin meme kanseri üzerindeki etkisinin Türk Toplumunda araştırılması	Ege Üniverstesi Bilim-Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi		2014	Araştırmacı	BAP Araştırma	***
Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemi Hücre Hatlarında Mir-146a,mir-155 Ve Mir-181aya Özgün Anti-mir Ve Prednizolon Uygulamalarının Lenfoblastlar Üzerindeki İn Vitro Antikanser Etkinliğinin Değerlendirilmesi.	Ege Üniversitesi bilimsel araştırmalar		2016	Araştırmacı	BAP Araştırma	
GENEMETRIC: Bulut Tabanlı Genetik Biyometrik Tanımlama Sistemi	TÜBİTAK	1003	2016	Araştırmacı-Teknik-Personel	Ar-Ge	115-E766

Tecrübeler:

Mayıs -Eylül2015

Stajyer,

Tıbbi Genetik AD, Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İzmir, 35100

Eylül 2016-Devam ediyor

Araştırmacı,

Tıbbi Genetik AD, Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, İzmir, 35100

Katıldığı Kongre ve Sempozyumlar:

I. Ege Endocrinology and Genetics Symposium, 25-27 February 2015,

Kaya Thermal Hotel, Izmir, Turkey.

XIX. Ege Onkoloji Günleri 6-7 Nisan 2015, , Ege Üniversitesi Tıp

FakültesiMuhiddin Erel Amfisi / İZMİR

II. Hematolojik Genetik Sempozyumu, 24-26 Şubat 2016, Ege

Üniversitesi Tıp FakültesiMuhiddin Erel Amfisi / İZMİR

XX. Ege Onkoloji Günleri 29-30 Mart 2016, , Ege Üniversitesi Tıp

FakültesiMuhiddin Erel Amfisi / İZMİR

Katıldığı kurslar:

BİYOENFORMATİK KURSU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD

KANSER İMMUNOLOJİSİ KURSU

XIX. Ege Onkoloji Günleri 6-7 Nisan 2015, , Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Muhiddin Erel Amfisi / İZMİR

KANSER VE GENETİK KURSU

XX. Ege Onkoloji Günleri 30 Mart 2016, , Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Muhiddin Erel Amfisi / İZMİR

KANSER VE GENETİK KURSU

II. Hematolojik Genetik Sempozyumu, 23 Şubat 2016, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Muhiddin Erel Amfisi / İZMİR

Kongrelerde Sunulduğu Posterler:

MDS Transforme AML Olgusunda Yeni Bir Translokasyon:
t(7;15)(q11.2;q11.2), 2016, Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi Muhiddin Erel Amfisi / İZMİR

Yetkinlik/ Bildiği Teknikleri:

Biyoinformaks, Integrative Genomics Viewer (IGV), CLC Genomics Workbench 3, PCR, Real Time PCR, RFLP, DNA Dizi Analizi, Yeni Nesil DNA Dizileme New Generation DNA Sequencing, IDT DNA, Primer3, Plasm, ApE proglamları, Photoshop, Word, Powerpoint ve Exel programları, SPSS, endnodx72, Epi Info™ 7

İlgilendiği Araştırma Alanları:

Biyoinformatik, Moleküler Genetik, Epigenetik, Kanser Genetiği

