

KANSER VE EVRİMSEL TIP

Sarp KAYA*

Özet: Kanser çok hücrelilerde mutasyon ve epigenetik işleyişler sonucu oluşan genomik kararsızlığın bir sonucudur. Kanser çok hücreliliğin evrimleşmesiyle başlar ve hemen hemen tüm çok hücrelilerde görülür. Kanser çok hücreli bedeninde otonomi kazanmış tek hücreli koloniyal bir yapı sergilemesi onun evrimsel süreçte tek hücreliliğin bir mirası olduğunu düşündürmektedir. Kanser popülasyonlarının evrimi bir doku ekosistemi içerisinde mutasyon ve seçilimin yönlendirdiği ve klonal dalgalanmaların yaşandığı bir dinamiklerdir. Bu açıdan kanser klonal popülasyonlarının konak içerisindeki evrimi doğada canlı popülasyonları üzerinde işleyen evrimsel mekanizmalar ile benzerdir. Doğal popülasyonlarda gözlenen popülasyon içi varyasyon, rekabet, çevre koşullarına bağlı yayılım genişlemesi ya da daralmalar kanser popülasyonlarında da gözlenmektedir. Tüm bu süreçler tümörün çeşitlenmesini, yaşayabilirliğini, büyümesini, otonomi geliştirmesini, metastaz yeteneğini ve saldırganlığını belirlemektedir. İkisi arasındaki fark sürecin doğada daha yavaş ve zaman alıcı olmasıdır. Kanser klonal popülasyonlarının evrimi karmaşıklığı ve dinamik yapısı ile karakterizedir. Oldukça adaptif olan kanser hücre popülasyonları sitotoksik ilaçların üstesinden gelmede çok farklı stratejiler geliştirebilmektedir. Kanser kontrolü ya da tedavisi ancak kanser genomu ve popülasyonu üzerinde işleyen adaptif seçim mekanizmalarının anlaşılmasını ile mümkündür. Kanser anlaşılması ve kontrol altına alınmasında evrimsel biyoloji ve ekoloji konseptlerinin uygulanması yararlı sonuçlar doğuracak potansiyeldedir.

Anahtar sözcükler: kanser, evrim, ekoloji, genetik çeşitlilik, genomik kararsızlık

Cancer and Evolutionary Medicine

Abstract: Cancer is the result of genomic instability which occurs via genetic mutations and epigenetic alterations. The origin of cancer extends down to evolution of multicellularity and can be observed almost in all multicellular organisms. It displays autonomous unicellular clones in the body of multicellular organism and because of this phenomenon it is suggested that cancer possesses legacy of unicellularity. The evolution of clonal cancer population within the tissue ecosystem shows dynamics of multiple clonal waves which directed by mutations and selections. So, the mechanisms of evolutionary responses of clonal cancer population in the host are similar to responses of a natural population to its environmental conditions. As in the natural populations, variation, competition, radiation, dispersal and retraction can be observed in a cancer cells in a clonal cancer population depending on their environmental conditions. All of these processes determine the survival, growing capacity, advanced autonomy, metastasis and aggression of cancer in the cancer populations. The main difference is these processes are more rapid than in a natural population. Evolution of cancer populations are characterized by their complexity and being highly dynamic. High adaptive capacity of cancer populations provides them to develop different strategies to overcome cytotoxic drugs. Understanding and controlling cancer can be achieved by understanding the adaptive selection mechanisms working on cancer genomes and populations. An evolutionary and ecological perspective may provide new opportunities to understand and control the carcinogenesis.

Key words: cancer, evolution, ecology, genetic variation, genomic instability

Giriş

Bütün mutlu aileler birbirine benzer, fakat her mutsuz ailenin kendine özgü bir mutsuzluğu vardır (Leo Tolstoy'un ünlü kitabı Anna Karenina'dan)

Günümüzde evrimsel biyoloji denilince insanların aklına genellikle geçmişte yaşamış canlılara ait tozlu fosiller, canlandırılmalar ve müze materyalleri gelmektedir. Oysa evrim günümüz modern canlı bilimlerinin her alanında olduğu gibi tıbbi bilimlerin de odağında yer almaktadır. Özellikle patojen bakteriler, virüs ve parazitlerin konaklarındaki popülasyon

dinamiklerinin anlaşılması, immün reaksiyonlar veya ilaçlara karşı geliştirdikleri direncin anlaşılmasında evrimsel metotlar hekimlere kullanışlı araçlar sunmaktadır. Öte yandan modern toplumların karşı karşıya kaldığı damar sertliği, kalp rahatsızlıkları, obezite, depresyon, yaşlanmaya bağlı alzheimer ve parkinson gibi hastalıkların nedenlerinin anlaşılması ve çözümünde evrimsel yaklaşımlar yararlı sonuçlar vermektedir. Son yıllarda tıpta evrimsel yaklaşımların etkinliğini hissettirdiği alanların başında kanser araştırmaları gelmektedir. Evrimsel yaklaşım

*PhD, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur Sağlık Hizmetleri M.Y.O. Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü

son on yılda hem kanserleşmeye bakış açısını değiştirmiş hem de populasyon genetiği ve filogenetik yaklaşımların alana uygulanmasının önünü açmıştır. Çünkü kansersinogenesis somatik evrimin bir sonucudur ve doğal populasyonlarda olduğu gibi kanserin klonal populasyonlarının evriminde de mutasyonlar ve seçilim devrededir.

Evrin teorisi doğal seçilimin canlılarda kalıtılan ve varyasyon gösteren tüm özellikler üzerinde işlediğini ve bunun da soyhatlarının ortama adaptasyonunu sağlayıcı yönde olduğunu savunur (**Freeman, 2007**). Kanser evrimin mikrokozmu olarak görülebilir. Kanser populasyonu içerisindeki farklı genetik klonlar mutasyon, rekabet, genetik sürüklenme ve adaptif seçilim sonucunda metastatik neoplazmiye ulaşacak bir yönde evrimleşirler. Bu açıdan kanserin evrimsel örüntüsünü anlamak, neoplazik transformasyonu hastanın lehine manipüle etmenin etkin yollarını keşfetmeye olanak sağlayacaktır. Tümör gelişiminin klonal çoğalan bir populasyonun evrimi olduğu ve tedavisinin de bu yaklaşımlar altında geliştirilecek yöntemlerle mümkün olabileceğine yönelik ilk görüşler 1970'li yıllarda ortaya atılmıştır (**Cairns, 1975**). Ancak bu yaklaşımlar uzun yıllar yeterli ilgiyi görmemiştir. Son yıllarda gelişen DNA dizileme teknolojileri ile kanser genomlarına yönelik büyük veri setleri elde edilmeye başlanmıştır. Bu veriler hem kanserin genom düzeyindeki evriminin hem de klonal kanser populasyonlarının demografik dalgalanmalarının anlaşılmasına büyük katkılar sağlamıştır. Bu verilerin evrimsel yaklaşımlarla değerlendirilmesi kanserleşme sürecinin anlaşılması ve tedavisine yönelik ümit verici sonuçlar ortaya koymaktadır.

Çok hücreliliğin evrimi ve kanser

Karsinogenezis ve kanser klonal populasyonun adaptif evrimini anlayabilmek önce kanserin doğru bir tanımını yapmayı ve hangi canlılarda gözlendiğini bilmeyi gerektirir. Kanserleşme adeta çok hücreli bir organizma içerisinde tekrar tek hücreliliğe yönelimdir. Bu farklılaşma nedeniyle kanser hücreleri belirgin özellikleri ile normal hücrelerden ayrılırlar. Tümör supresör genlerin susturulması, apoptozdan kaçma, anoikis yolağından sorumlu reseptörlerin kaybolması, kendi mitotik üreme sinyallerini üretebilme, senesensin durması, telomeras enziminin aktivasyonu, immün sisteme yakalanmaya yol açan reseptörlerin hücre yüzeyinden uzaklaştırılması, viskoelastik yapıda değişim ile hareket edebilme, invazyon ve kolonizasyon, organ membranlarını eriten enzimler salgılama, oksidatif

fosforilasyondan uzaklaşma (Warburg etkisi), düşük oksijenli ve pH'lı ortamlarda yaşamaya adaptasyon, doku dışı matrikste yaşayabilme, genomda mutasyon ve epigenetik değişimlere yatkınlık kanser hücrelerinin normal hücrelere göre en belirgin farklılıklarıdır (**Hanahan, 2011**). Her ne kadar bu özellikler kanser hücrelerinin doğuştan sahip olduğu özelliklermiş gibi görülse de aslında hepsi kanser populasyonu üzerinde işleyen yönlendirilmiş seçilimin bir sonucu olarak evrimleşirler.

Kanserleşme ya da klonal hilecilik canlılığın evriminde milyarlarca yıl süren tek hücrelilikten çok hücreliliğe geçişte atasal duruma bir yönelime işaret etmektedir. Bu nedenle çok hücreliliğe geçişteki evrimsel sürecin anlaşılması hücreleri kansere yönlendiren mekanizmaların anlaşılmasına da yardımcı olacaktır. Çok hücrelilerde her hücre bölünmesi ölümcül malignansiyi tetikleyen seçilimsel süreçlerin başlamasına yol açabilir. Bu nedenle kanser, çok hücreliliğe evrilmenin bedeli olan bir malaptasyon olarak görülebilir. Çok hücreli genomları, birbirleriyle işbirliği içerisinde çalışan çok hücreli bir organizma oluşturma yönünde evrimleşmiştir. Bu süreçte genoma birçok yeni gen ve gen ailesi eklenmiş ve bunlar uyumlu bir şekilde çalışma yönünde seçilime uğramışlardır. Çok hücrelilik hem hücresel özelleşmelerin hem de hücresel işbirliğinin ve dolayısıyla da karşılıklı kontrollerin yüksek olduğu bir sistemdir. Bunun sağlanması için de hücre düzeyindeki uyum gücü, bireyin uyum gücü yönünde baskılanır. Kanserleşme hücresel uyum gücünün bireyin uyum gücüne baskın gelmesi sonucu çok hücrelilik mekanizmalarının devre dışı kalarak hücresel otonominin kazanılmasının bir sonucudur. Peki bu bariyerler nasıl zaman içerisinde aşılabilir? Bunun nedenlerinin başında hücrede genomik uyumu bozan mutasyonel dengenin bozulması gelmektedir. Bir kez hücrelerde bu yönde bir farklılaşma başladığında seçilim bu bariyerleri aşabilen hücreler lehine işler. Süreç içerisinde kanserleşmenin aleyhinde işleyen bir seçilim baskısının olmaması bu bariyerleri aşan başarılı klonların her seferinde yeni nesilleri oluşturmasının önünü açar.

Kanser birkaç hayvan şubesi hariç çok hücreli şubelerin çoğunda görülür. Çok hücreliliğin canlılık tarihinde en az yedi kez bağımsız olarak evrimleşmesi, kansersinogenezisin en az yedi kez bağımsız olarak evrimleşmiş mekanizmayla baskılandığına işaret etmektedir (**Aktipis, 2015**). Çok hücrelilerin yaklaşık 1.6 - 1.3 milyar yıl önce son ortak atayı paylaştıkları hesaplansa da fosil kayıtlar günümüzdekine benzer karmaşık yapıları çok hücreliliğin yaklaşık 600 milyon

yıl önce görülmeye başladığını göstermektedir. Kanserden sorumlu genlerin 600 milyon yıla dayanan ortak geçmişi ve çok sayıda soyhattında büyük oranda korunmuş oluşu, çok hücreliliğin evrimi ile uyumludur (Hart, 2015). Kanser hücrelerinin vucuttaki evrimi kademeli bir şekilde çok hücrelilikten, klonal forma (benign tümör) ve sonrasında da ikincil bir tek hücreliliğe (malignant ve metastatik) ulaşma şeklindedir. Evrimsel perspektiften bakıldığında kanser mutasyonları yeni fenotipler üretmekten çok "eski genetik araçların" yeniden kullanıma sokulması gibidir. Özellikle kanser hücrelerinde görülen ve birçok ilkel protozoada da gözlenen düşük oksijenli (hipoksi) ve pH'lı ortamlarda yaşayabilme ilkin dünya koşullarına uyumu anımsatması bakımından ilginç bir benzerliktir. Maskelenmiş bu eski genetik araçların yeniden ortaya çıkması çok hücreliliğin kazanımları olan, hücre-hücre tanıma, hücre-hücre dışı matris etkileşimi, kontrollü hücre bölünmesi, kontrollü hücre ölümü ve hücre farklılaşması gibi özelliklerin kaybedilmesine neden olduğu görülmektedir.

Kanser ve türleşme

Kanserleşme türleşmenin beş temel özelliğini göstermektedir: i) otonomi, ii) genomik ve fenotipik özgünlük, iii) otonomi içerisinde varyasyonlar, iv) soyhatlarının ölümsüzlüğü ve v) türleşme yolunda farklı soyhatlarını oluşturacak alt tür ve alt varyantlara işaret eden farklılaşmalar (Duesberg, 2011). Bu bakımdan kanser hücrelerinin farklı populasyonlar ve türler oluşturma potansiyeli mevcuttur. Kanser hücrelerinin laboratuvar ortamında bazı hamsterlerde kannibalizm ve sivrisinekler yoluyla, insanlarda da nadiren organ nakilleri ve cerrahi operasyonlardaki kazalar sonucu bulaştığı bilinmektedir (Brindley, 1961). Doğada bulaşıcılık gösteren klonal kanser soyhatlarına yönelik günümüzde biri köpeklerden, ikisi tazmanya canavarlarından, beşi yumuşakcalardan olmak üzere toplam sekiz örnek bilinmektedir (Metzger, 2016; Ujvari, 2016). Yaklaşık 140 yıldır bilinen ve dünyanın farklı yerlerindeki köpek familyasına ait pek çok hayvanda görülen ve cinsel yolla bulaşan bir tümör olan *Canine Transmissible Venereal Tumour* (CTVT), kanser hücresinin bulaşabilen bir patojen yönünde evrimleşebildiğini gösteren en iyi örnektir (Murchison, 2009). Genetik ve karyotipik analizler tüm dünyada gözlenen bu kanser tipinin monofiletik olduğuna işaret etmektedir. Genetik çalışmalar bu patojen kanser tipinin yaklaşık 10 bin yıl önce ortaya çıktığını ve doğada bilinen en eski kanser soy hattı olduğuna işaret etmektedir. Bu kanserde hasta bireyden bulaşan kanser hücresi konakta farklı seyirler izleyebilmektedir; i) hızlıca

gelişip bireyi öldürebilmekte, ii) stabil/dormanside kalmakta veya iii) populasyonda küçülmeye yönelik yok olabilmektedir. Ancak bu süreçlerin yönelimin nedenleri halen tam olarak anlaşılammıştır. Bulaşıcılık gösteren bir başka doğal örnek ise yakın zamanda Tasmanya canavarında gözlenen bir kanser türüdür (Murchison, 2012). Bu parazitik klonal kanser hücreleri yaklaşık 20 yılda 100 binden fazla Tasmanya canavarının ölümüne neden olmuştur. Ancak bu örnekler içerisinde en dikkat çekici olanı denizel bivalvelerde gözlenen ve türler arası invazyon gösterebilen kanser olgularındır (Metzger, 2016).

Populasyon genetiği ve kanser

Populasyon genetiği doğal populasyonların gen havuzlarının evrimsel güçler altında nesiller boyunca nasıl farklılaştığını anlamaya çalışır. Mikroevrimsel süreçte rekabet, iş birliği, predasyon ve habitatın organizma üzerindeki seçim baskıları populasyondaki demografik yapıyı etkiler ve populasyonun geleceğe yönelik kaderini belirler (Freeman, 2007). Bu süreçlerin sonunda kimi populasyonlar adaptif açılımlarla farklı alanlara genişleyerek çeşitlenir ve yeni populasyonları/türleri oluştururken, kimileri sadece buldukları alanlarda varlıklarını sürdürülebilir, kimileri ise süreç içerisinde yok oluşa sürüklenir. Aynı evrimsel süreçleri bir konaktaki kanser klonal populasyonlarında gözlemek mümkündür. Populasyon genetiği ortaya koyduğu teorik ve matematiksel modellemelerle doğal populasyonların geçmişte yaşadıkları süreçleri, alanda şimdiki durumları ve farklı senaryolar altında gelecekteki demografileri hakkında araştırmacılara önemli bilgiler sağlar. Bu verilerden hareketle araştırmacılar populasyonlar için koruma planları ya da eğer populasyon zararlı ve invaziv ise durdurulmaları veya kontrol altına alınabilmeleri için stratejiler belirlerler. Bu açıdan populasyon genetiğinin sağladığı evrimsel modellemelerin kanser araştırmalarında kullanılması, kanser populasyonlarının evrimsel dinamiklerinin anlaşılması ve onları yok oluşa sürükleyecek yeni klinik uygulamaların geliştirilmesinin önünü açacaktır.

Doğal populasyonların varlıklarını sürdürmelerine ve değişen çevre koşullarına hızlı adaptasyonlarını sağlayan iki önemli faktör populasyon büyüklüğü ve gen havuzunun sahip olduğu genetik çeşitlilik miktarıdır. Genetik çeşitlilik kaybına bağlı olarak uyum gücü azalması populasyonları yok oluşa sürükleyen en önemli etmendir (Frankham, 2002). Özellikle küçük populasyonlarda bu kırılma daha belirgin bir şekilde kendini göstermektedir. Kanser

populasyonları gerek populasyon büyüklüğü gerekse sahip oldukları genetik çeşitlilik miktarı bakımından oldukça dinamik populasyonlardır. Bugün fenotipik özelliklere göre organlara özgü 100'ün üzerinde tümör tipi ve alttipi tanımlanmış ve bu tiplendirmeler gelişen genetik yöntemlerle gün geçtikçe artmaktadır. Öyleyse kanser hücrelerindeki bu heterojenite nereden kaynaklanmaktadır ve bu çeşitliliğin kanser gelişimindeki etkisi nedir?

Genetik çeşitlilik

Kanser populasyonları oldukça heterojen populasyonlardır. Bunun nedenlerinin başında ise kanser genomlarının oldukça karasız ve aşırı mutasyon biriktirme eğiliminde olması gelmektedir. Birçok tümör hücresi genomlarında normal hücrelerin 6-7 katı spontan mutasyon biriktirir (**Bozic, 2010**). Fakat kanser genomunda meydana gelen mutasyonların tümü neoplazik transformasyonda aynı oranda etkili değildir. Kanser populasyonlarının evriminde üç temel mutasyon tipi ekilidir. Bunlar taşıdığı hücreye avataj sağlayan 'driver' mutasyonlar, seçilimsel olarak nötral olan 'passenger' mutasyonlar ve hücrenin elenmesine neden olan 'letal' mutasyonlardır (**Merid, 2014**). Bu üç mutasyon tipinden kanser genomunda yaygın olarak gözlenen passenger mutasyonlardır. Driver mutasyonlar ise gözlemediği hücreye adaptif fenotipik özellikler katan ve frekansı düşük olan mutasyonlardır. Kanserleşme sürecini tetikleyen driver mutasyon sayısı çoğu zaman 3-6 civarındadır (**Calabrese, 2010**). Hatta çocuklarda görülen kalıtsal retinablastoma kanserinde tek bir mutasyon bile kanserleşme için yeterlidir. Bu açıdan driver mutasyonlar kelebek etkisi yaratabilen mutasyonlardır. Kanserleşmenin başlarında tek bir hücreden çoklu altklonlar meydana gelmeye başlar ve her hangi bir süpürücü ya da adaptif seçilimin olmadığı bu evrelerde, klonlar arasında paralel bir evrimleşme söz konusudur. Ancak süreç içerisinde populasyonun büyümesi kaynakların yetersizliğine bağlı olarak klonlar üzerlerinde seçim baskısı artar. Bu süreçte bazı altklonlarının kazandığı driver mutasyonlar adeta bir yıldız patlaması gibi (Big Bang) bu klonların hızla çoğalmasına ve kanser populasyonunda dominant hale gelip sınırlı kaynaklardan daha fazla yararlanmalarına olanak sağlar. Farklı kanser örnekleri ile yapılan genomik mutasyon taramalarında hem hemen tüm kanser tiplerinin TP53 ve PI3KCA genlerinde %30-70 arasında mutasyon saptanmıştır (**Rafi, 2014**). Kanser genomlarında çoğunlukla belli genlerde belirgin mutasyonların gözlenmesi populasyonda bu mutasyonları sergileyen genoma yönelik güçlü bir seçim olduğuna işaret etmektedir. Özellikle TP53 geninde meydana

gelen mutasyonlar hücreye hem apoptozdan kaçma hem de mitotik aktivitede artış yönünde adaptif avatajlar sağlaması bakımından dikkat çekicidir.

Kanser hücreleri sergiledikleri yüksek mutasyon profili nedeniyle bir yandan da çöküşün sınırında gidip gelmektedirler. Bu nedenle bir kanser populasyonunda kanser hücrelerinin tümü ölümsüz değildir ve birçoğu oluşan zararlı mutasyonlar nedeniyle ölmektedir. İleri malignant kanser hücreleri Gompertzian büyüme gösterirler. Bu büyüme şeklinde hücreler yaklaşık 1-2 günde bir bölünürler. Ancak kanser populasyonlarının iki katı büyüklüğe erişmesi yaklaşık 60-200 gün sürmektedir (**Klein, 2009**). Bu durum kanser populasyonlarında hücrelerin büyük bir kısmının çoğalmak yerine öldüğüne ya da mikroçevrenin uygun olmaması nedeniyle bölünmediklerine işaret etmektedir. Bu nedenle bir kanser populasyonunda başlangıçtaki klonal tümörlerin tümü malignansiye ulaşacak avantajlı mutasyonlara sahip olamaz. Fakat kanser populasyonları malignansiye ulaşabilecek avantajlı mutasyonları biriktirecek zamana ve populasyon büyüklüğüne çoğu zaman sahiptirler. Çünkü bizler yaşlanırız ve bu süreçte somatik hücrelerimiz çok sayıda mutasyon biriktirir.

Intratümoral heterojenite kanserogenezis sürecince genetik olarak birbirinden farklı altklonların evrimleşmesine olanak sağlar. Bu hücresel çeşitlilik halen neoplazik süreçlerin ve ilaçlara karşı gelişen direncin üstesinden gelebilmede asıl problemdir. Kanserleşme sürecinde genomda biriktirilen mutasyonlar tümör çeşitliliğini artırır ve birbirinden farklılaşmış yüzbinlerce altklondan oluşan karmaşık bir evrimsel sürece yol açar. Kemoterapi veya radyoterapi gibi klinik uygulamalarda onkologlar kanser populasyonlarının klonal dinamiklerini etkileyerek, kanser altklonları üzerlerinde yapay seçimlere neden olurlar. Bu uygulamalar sonucunda genellikle populasyonda kitlesel hücre ölümleri meydana gelir. Yapay seçim baskısı çoğu zaman populasyonda önceden varolan ve mevcut çevrede çok da adaptif olmayan ancak uygulamaya dirençli hücrelerin populasyonda kalmasına neden olur. Uygulama sonrası varolan az sayıdaki bu hücreler yeniden populasyonu oluşturmaya başlar. Fakat bu kez oluşan klonal populasyon öncekine göre daha malignant ve aynı zamanda kullanılan genotoksik ilaca da dirençlidir. Kanser hücrelerinin ilaçlara karşı direnç kazanması önceden varolan ya da ortaya çıkan yeni mutasyonlar, sinyal yolağı plastisiteri, alternatif yol ağlarının devreye sokulması, ilaçların

hücre içine alımının azaltılması ve dışarı atımlarının arttırma ile gerçekleştirilir.

Kanser hücreleri doğada simpatrik yayılış gösteren eşeysiz üreyen canlılar gibidir ve işleyen doğal seçilime yönelik adaptif özellikleri bakteriler gibi eşeysiz üreyen canlılarınkı ile benzerdir. Eşeysiz üreyen tek bir klonal popülasyonda değişen çevre koşullarına karşı hızla avantajlı mutasyonları bir araya getiren bir mekanizmanın yokluğu adaptif özelliklerin kazanımında bir zorluk gibi görünmektedir. Ancak popülasyon büyüklüğü ve genomun mutasyona yatkın doğası adaptif mutasyonların oluşma olasılığını arttıran bir kombinasyon yaratmaktadır. Büyük popülasyonlarda kısa zamanda adaptif mutasyonların oluşma olasılığı çok daha yüksektir. Eğer bir kanser popülasyonunu ele alacak olursak 1 mm'lik bir kanser popülasyonunda yaklaşık 10^4 , 1 cm'lik bir kanser popülasyonunda yaklaşık 10^6 ve 5 cm'lik bir popülasyonda ise 10^8 - 10^{10} hücre bulunduğu düşünülüğünde kısa sürede adaptif mutasyonların oluşma olasılığının ne kadar yüksek olduğu anlaşılacaktır (Naugler, 2010). Büyük popülasyon daha çok mutasyon ve malignan fenotipin ortaya çıkması için daha yüksek olasılık demektir. Çoğu mutasyon evrimsel süreçler için avantajdır ve kanserin mutasyona yatkın doğası ona çevresinin uyguladığı seçim baskısına karşı avantajlar sağlamaktadır. Bu durum kanserin neden erken evrelerde yakalandığında tedavilere cevap verme olasılığının yüksek olduğunu iyi bir şekilde ortaya koymaktadır.

Klinik uygulamalarda ilaçlara direnç, kanserle mücadelede karşılaşılan en önemli zorluktur. Kanser klonal popülasyonlarının ilaçlara karşı geliştirdiği direnç mekanizmaları ile bakteri popülasyonlarının antibiyotige karşı direnç mekanizmaları benzerlikler gösterir. Son yıllarda *E. coli* üzerinde yapılan çalışmalar küçük ve stres altındaki popülasyonların gen havuzlarında hızlı bir mutasyon artışının gerçekleştiğini göstermiştir (Shee, 2011). Meydana gelen bu mutasyonların bazıları adaptif olup çevreye uyumu arttırabilmektedir. Yapılan çalışmalar stres ortamında yetiştirilen *E. coli* popülasyonunda yaklaşık beş saat içerisinde (yaklaşık 10 jenerasyon) 4 adaptif mutasyonun oluştuğunu göstermiştir (Bos, 2015). Normal koşullarda tek bir adaptif mutasyon için yüzlerce jenerasyon (birkaç ay) gerekmektedir. Bu olağanüstü mutasyon artışının başlıca nedenleri arasında stres altında gen kopyalarının arttırılması ve bu süreçte hataya daha yatkın polimerazların kullanılmasının olduğu düşünülmektedir. Strese bağlı olarak mutasyon oranındaki artış *E. coli* popülasyonunun çevreye hızlı adaptasyonunda

önemli bir rol oynamaktadır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bakterilerde olduğu gibi mayada, farede, insan kanser hücresinde hatta bitkilerde de hataya yatkın polimerazların olduğunu ve stresle uyarılmış mutasyonların meydana geldiğini göstermiştir. Bakterilerdekine benzer bir deneyi kanser hücrelerinde gerçekleştiren (sitotoksik kimyasallarla) Wu sadece iki hafta içerisinde ilaçlara direncin oluştuğunu ve bu sonucun normal mutasyon hızında bölünen hücrelerde oluşması beklenen adaptif mutasyon oranından yaklaşık 20 kat daha hızlı olduğunu gözlemiştir (Wu, 2014). Yüksek stres altında kanser popülasyonlarında adaptif mutasyon artışının gözlenmesi klinik uygulamalarda ilaçlara direncin ortaya çıkmasını hızlandıran sebeplerden biri olabilir.

Yapılan matematiksel modellemeler kemoterapiye duyarlı hücrelerin çoğunlukla daha adaptif olduğu ve popülasyonda daha az adaptif ancak kemoterapiye dirençli hücreleri baskıladığını göstermektedir (Gatenby, 2009). Kemoterapiye hassas fakat daha adaptif hücrelerin ortadan kaldırılmadan sayılarının belirli oranda tutulması kemoterapiye dirençli klonlara fırsat verilmeden popülasyonun sabit tutulmasını ve hatta dormansiye yönlendirilmesinin önünü açabileceğini göstermektedir (Casás-Selves, 2011). Evrimel ve ekolojik bir yaklaşımla kanser tedavisi öneren adaptif terapi stratejisi şimdiden ümit verici bir yaklaşım olarak alanda dikkat çekici başarılar elde etmektedir.

Klonal rekabet ve metastaz

Klonal kanser popülasyonları heterojendir ve hücreler arasında kaynaklar (oksijen, glikoz, büyüme faktörleri vb.) için rekabet söz konusudur. Doğal popülasyonlarda olduğu gibi, kanser hücreleri de belirli nişlere özelleştikçe rekabetçi özellikleri artar ve farklı klonların varolmasına izin vermezler. Fareler ve ratlarda yapılan deneylerde farklı klonların kanserli dokuya enjekte edildiği bazı durumlarda klonların birbirlerinin çoğalmalarını baskıladıkları ya da anamesal etkileşime girdikleri gözlenmiştir. Bazı durumlarda klonal rekabette bir klon konağın immün sistemini aktive ederek bir immün cevap başlatıp diğer klonların temizlenmesine neden olabilmektedir (Merlo, 2006). Metastaz ise kimi araştırmacılara göre büyük bir popülasyonda klonlar arasında azalan kaynaklar karşısında artan rekabetin bir sonucu, bireysel rekabetin bir başarısıdır. Metastaz yapan kanser hücreleri bir bakıma agresif istilacı türlere benzemektedir. Böylesi türler yeni alanlara, oraların hiyerarşisini ve niş organizasyonunu hiçe sayarak başarılı bir şekilde yerleşebilir ve zamanla

alanı değiştirip yerli türlerin yok olmasına neden olabilirler (**Allendorf, 2013**). Peki neden bir kanser hücresi bulunduğu popülasyonda avatajlı duruma geçmek yerine metastaz yoluyla başka alanlara yayılır?

Mevcut ortamdan farklı alanlara yayılmanın birçok dezavantajı vardır. Bilgisayar modellemeleriyle yapılan çalışmalar zamansal ve mekansal kaynak heterojenitesinin (oksijen, besin ve büyüme faktörleri vb.) ilerleyen süreçte popülasyon içerisinde hareket edebilen neoplazik hücreler yönünde bir seçim avantajı yarattığını göstermektedir (**Chen, 2011**). Bu durum ekolojideki yayılma teorileri ile uyumludur. Bir popülasyonda karmaşıklık ve rekabet arttıkça bireylerde göç davranışı artmaktadır. Metastazın gerçekleşmesinde genomdaki adaptif mutasyonların varlığı, popülasyonların demografik yapısı, çevresel stresler, habitat kalitesi, rekabet ve stokastik süreçlerin önemli rolü vardır. Büyük neoplazik popülasyonlarda oksijen ve besin miktarı dakikalardan saatlere varan süreçlerde devamlı dalgalanmalar göstermektedir (**Cardenas-Navia, 2008**). Bir kez metastaz başladı mı artık doğal seçim neoplazik hücrenin kanda yaşayabilmesi ve yeni alanlara yayılabilmesi yönünde işler. Klinik anlamda bu sürecin tersi yönünde işletilmesi yani neoplazik hücrelerin kaynaklara erişiminin kolaylaştırılması neoplazik hücrelerde metastazın gelişime riskini azaltabileceğine yönelik işaretler vardır. Bu açıdan kanser tedavisinde kullanılan anti-angiogenetik ilaçlar yanlış bir yaklaşım olabilir. Nitekim son yıllarda yapılan çalışmalar tümör damarlanmasının önlenmesinin bu görüşle uyumlu olarak metastazı tetiklediğini göstermektedir (**Mazzone, 2009**).

Yeni ekosistemde yaşayabilme ve adaptasyon göç edenin pre-adaptif karakteristiklerine ve ulaşılan mikroçevrenin (organ doku) uygunluğuna bağlıdır. Bunu destekler nitelikte birçok kanser tipi belirli organ ve dokulara kolonizasyon göstermektedir. Bu durum aynı zamanda kanser hücrelerinin rastgele yayıldığı görüşünü reddetmektedir. Örneğin duktal invaziv göğüs kanserinde birçok olguda kemiğe, beyine ve akciğerlere, prostat kanserinde ise yaygın olarak kemiğe kolonizasyon gözlenmektedir. Bunların aksine kaslara, böbreklere metastazlar oldukça nadirdir. Tümör hücrelerinde görülen rastgele olmayan bu göçleri Paget "tohum ve toprak hipotezi" (seed and soil hypothesis) ile açıklamıştır (**Paget, 1889**). Kanser ekolojisinde belirli tümör hücreleri (tohum) belirli organ veya dokuların mikroçevrelerine (toprak) yayılabilmekte, tutunmakta ve orada çoğalabilmektedirler. Doğadaki canlıların

yayıllığına benzer şekilde, metastaz yapan hücrelerde de başarılı bir invazyon uygun yayılış koridorlarının varlığına, ekolojik çevrenin uygun şartları sağlamasına ve boş nişlerin varlığına bağlıdır. Farklı bir alana ulaşan klonlar genellikle sınırlı kaynakların ve yüksek rekabetin olduğu ortamda evrimleştiği için yeni mikroçevrelere (boş nişlere) adaptasyonda ve kaynaklar için rekabette oldukça başarılı olacaktır. Dolayısıyla bu klonların oluşturduğu popülasyonlar uyum gücü açısından atasal popülasyondan daha başarılı ve yayılmacı bir profil sergileyecektir. Bu nedenledir ki günümüzde kanser ölümlerinin yaklaşık %90'ı doku ve organlara metastaz yeteneği kazanmış neoplazmiden kaynaklanmaktadır.

Klonal iş birliği

Yapılan çalışmalar kanser klonları arasında rekabetin yanısıra bir işbirliğinin varlığına da işaret etmektedir. Bunların başında angiogenesisiz, popülasyonun büyümesi yönünde sinyal moleküllerinin salgılanması ve hatta metastaz gelmektedir. Angiogenesisiz tümörü beslemek, oksijen sağlamak ve atıkları uzaklaştırmak için damar gelişiminin sağlamasıdır ve popülasyon içerisinde bir işbirliğini gerektirir. Burada belki de mikroçevre, işbirliğinin gelişmesi ve sürdürülmesi yönünde bir baskı oluşturmaktadır. Bu durum tıpkı çok hücreli organizmaların doku ve organ sistemlerini oluştururken sergiledikleri iş birliğine benzemektedir.

Hücrenel farklılaşma çok hücreliliğin gelişiminde ileri bir basamaktır ve yine hücreler arası işbirliğini gerektirir. Kanser popülasyonu içerisinde bazı klonların üreme hücresi soyhattı gibi davranıp asıl kanser klonlarını oluşturup oluşturmadığı (mutatör fenotip veya kanser kök hücresi) halen bir merak konusudur (**Bose, 2014**). Neoplazik popülasyon içerisinde tüm klonların eşit oranda çoğalmaması, bazı klonların saldırgan neoplazmiyi tetiklemesi ve driver mutasyon biriktirme yeteneklerinin klonlar arasında farklılık göstermesi kanser popülasyonu içerisinde üreme hücreleri ve somatik hücreler şeklinde popülasyonun yararına bir farklılaşmanın veya işbirliğinin olabilceğine işaret etmektedir.

Öte yandan metastazın kendisinin de bir hücrenel iş birliğinin sonucu olduğu tartışılmaktadır. Neoplazik bir popülasyonda en ileri aşama metastazdır ve bu durum popülasyon içerisinde türün devamlılığını sağlamak ve yeni alanlara yayılma amacıyla bireyler arası dayanışmaya işaret etmektedir. Neoplazik popülasyonda her klonun değil de bazılarının metastatik özellikte olması, çoğunlukla popülasyonun kalabalıklaştığı ileri safhalarda meydana gelmesi ve

çoğu zaman kanser popülasyonlarının genotoksik ilaçlarla tahrip edilmesinden sonra metastazın görülmesi metastaz için klonal bir işbirliğinin olduğunu destekler niteliktedir.

Kanser evrimsel ekolojisi

Kanser hücreleri gerek birbirleriyle gerekse onları çevreleyen dokularla hücre dışı kimyasallar yoluyla etkileşim halindedirler ve birçok kanser olgusunda bu sinyal yollarında bozulmaların gözlenmesi kanserleşmede çevrenin etkisini öne çıkarmaktadır. Ekolojik çevrenin etkisi özellikle yarattığı seçim baskısı ve epigenetik mekanizmaların aktive edilmesi açısından önemlidir. Bu açıdan kanserleşme normal hücrelerin mikroçevrelerinin bozulmasıyla da ilgili bir durumdur. Örneğin sigara kullanımı akciğer hücrelerin bulunduğu mikroçevreyi (hücre dışı matriks) tahrip etmekte hücreler arasındaki uyumu, sinyal ağını bozmakta ve hücrelerin neoplazmi yönünde farklılaşmasına neden olmaktadır. Yaralanmalar, travmalar ve kronik enfeksiyonlar sonucu doku bozulmalarına bağlı malignansi oluşumu da yine mikroçevre değişimine bağlı olarak yaygın gözlenen durumlardır. Çoğu zaman bozulan bir çevrenin onarılması için hücre dışı matriks tarafından salgılanan büyüme hormonları da malignansinin başlıca nedeni olmaktadır.

Bazı kanser popülasyonlarında kemoterapi uygulaması malignansiyi arttırırken, bazı benign kanserlerde cerrahi operasyonlar metastatik hücrelerin gelişimini tetiklemektedir (**Eikenberry, 2010**). Mikroçevre sadece kanserleşmeyi tetiklememekte aynı zamanda neoplazmik hücrelerin gelişiminde ve farklılaşmasında önemli yer tutmaktadır. Özellikle kemoterapi ve radyoterapi sonrası kanser popülasyonun mikroçevresi büyük oranda değişmekte varolan çevre yıkılmakta ve yeni seçim baskıları önceden varolan pre-adaptasyonları taşıyan hücrelere yeni fırsatlar yaratabilmektedir. Hatta bazı özelleşmiş çevrelerin kanser popülasyonuna uygulanan tedavilere karşı koruyabildiği düşünülmektedir. Bazen çevrenin yarattığı şiddetli seçim baskıları (besin yetersizliği, radyoterapi, sitotoksik ilaçlar) kanser hücrelerini büyümenin ve bölünmelerin durduğu stabil bir aşamaya (geri dönülebilir dormansiye) sokabilmektedir (**White, 2009**). Çevresel değişkenlerin yarattığı bu yüksek stres durumuna bir cevap olan dormansi, koşulların düzelmesiyle yeniden büyüme yönüne dönebilir. Öteyandan metastazın büyüyen neoplazik popülasyonda ekolojik koşulların zorlaşmasının bir sonucu olduğu düşünüldüğünde neoplazik ilerleyişin neoplazik mikroçevrenin değiştirilmesi ile hafifletilebileceği yine göz ardı edilmemelidir.

Sonuç

Evrimsel yaklaşım kanser araştırmaları ve tıbbi pratik açısından önemli perspektifler sunar. Kanserleşmenin filogenetik kökeni ilkin çok hücreli ataların bir mirasıdır. Çok hücrelilik en az yedi ayrı kez bağımsız olarak evrimleştiğine göre kanseri anlama, önleme ve mücadele etme bu yolların tanımlanmasını gerektirir. Ancak, insana uzanan çok hücreli soy hattına ayrıca yoğunlaşılmalıdır. Diğer soy hatlarındaki mekanizmaların anlaşılması kanseri önleme ve onunla mücadele etme açısından beklenmedik araçlar sunabilir. İkincisi, ilkin çok hücreli ortak atalardan sonraki evrimsel güzergâhta mekanizmaların nasıl evrimleştiğine yoğunlaşmak kanserleşmenin anlaşılması, önlenmesi ve müdahale yaklaşım ve yöntemlerinin geliştirilmesinde işlevsel araçlar sunacaktır. Üçüncüsü ve en önemlisi kanserleşmenin ancak evrimsel ekolojik bir perspektifle anlaşılabilir. Kanser klonal popülasyonları doğal seçim yoluyla evrim teorisinin tüm özelliklerini göstermektedir; i) varyasyon, ii) varyasyonların kalıtsallığı (genetik veya epigenetik), iii) hızlı çoğalma ve yüksek popülasyon büyüklüklerine ulaşma ve iv) farklı varyantların konak immün sisteminin yarattığı seçim baskılarına reaksiyon olarak elenmesi veya bazılarının seçilmesi. Seçilenler ise süreç içerisinde yayılma (metastaz) gösterirler. Doğadaki popülasyonlarda olduğu gibi avantajlı varyantlar diğerlerini bertaraf ederek uygun nişleri (veya dokuları) işgal ederler. Hem doku ortamı özellikleri hem de müdahaleler (kemo-radyoterapi) oluşturduğu seçim baskıları kanserleşmenin seyrini belirler. Dördüncüsü bir önceki ile bağlantılı olarak, doğal popülasyonlardaki gibi kanser popülasyonlarının popülasyon dinamikleri popülasyon genetiği yaklaşımları ile açıklanabilir. Bu nedenle popülasyon genetiğinin teorik ve sayısal yaklaşımları kanseri anlama, önleme ve müdahale için olasılıkla yakınsak perspektiften bakıldığında en etkin yaklaşım olacaktır. Gelişen moleküler yaklaşım ve yöntemler özellikle yeni nesil dizileme ve biyoinformatik popülasyon genetiğinin teorik ve sayısal yaklaşımlarına sonuç alıcı biçimde uygulama olanakları sağlamaktadır.

Kaynaklar

- Aktipis, A.C., Boddy, A. M., Jansen, G., Hibner, U., Hochberg, M.H., Maley, C.C. Wilkinson, G.** (2016) *Cancer across the tree of life: cooperation and cheating in multicellularity*, Phil. Trans. R. Soc. B 370:1-21.
- Allendorf, F.W., Luikart, G.H., Aitken, S.N.** (2013) *Conservation and the Genetics of Populations* (2ed ed.), Blackwell Publishing, UK.
- Bos, J., Zhang, Q., Vyawahare, S., Rogers, E., Rosenberg, S.M., Austina, R.A.** (2015) *Emergence of antibiotic resistance from multinucleated bacterial filaments*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112: 178-183.

- Bose, B., Shenoy, P.S.** (2014) Stem Cell versus Cancer and Cancer Stem Cell: Intricate Balance Decides Their Respective Usefulness or Harmfulness in the Biological System, *Stem Cell Res Ther*, 4(2):1-9.
- Bozic, I., Antala, T., Ohtsukid, H., Cartere, H., Kime, D., Chenf, S., Karchine, R., Kinzler, K.W., Vogelsteing, B., Nowak, M.A.** (2010) Accumulation of driver and passenger mutations during tumor progression, *PNAS*, 107 (43): 18545-18550.
- Brindley, D.C.** (1961) Banfield WG: A contagious tumor of the hamster. *J. Natl Cancer Inst*, 26: 949-957.
- Casás-Selves, M., DeGregori, J.** (2011) How Cancer Shapes Evolution and How Evolution Shapes Cancer, *Evo Edu Outreach*, 4: 624-634.
- Cairns, J.** (1975) Mutation selection and the natural history of cancer, *Nature*, 255: 197.
- Calabrese, B., Shibata, D.** (2010) A simple algebraic cancer equation: calculating how cancers may arise with normal mutation rates, *BMC Cancer* 2010, 10: 3.
- Cardenas-Navia, L.I., Mace, D., Richardson, R.A., Wilson, D.F., Shan, S.** (2008) The pervasive presence of fluctuating oxygenation in tumors, *Cancer Res*, 68: 5812-5819.
- Chen, J., Sprouffske, K., Huang, Q., Maley, C.C.** (2011) Solving the puzzle of metastasis: the evolution of cell migration in neoplasms, *PLoS One*, 6(4): e17933.
- Duesberg, P., Mandrioli, D., McCormack, A., Nicholson, J.M.** (2011) Is carcinogenesis a form of speciation?, *Cell Cycle* 10(13): 2100-2114.
- Eikenberry, S.E., Nagy, J.D., Kuang, Y.** (2010) The evolutionary impact of androgen levels on prostate cancer in a multi-scale mathematical model, *Biology Direct*, 5: 24-52.
- Frankham, R., Ballou, J.D., Briscoe, D.A.** (2002) *Introduction to Conservation Genetics*, Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- Freeman, S., Herron, J.C.** (2007) *Evolutionary analysis* (4th ed.) Pearson.
- Gatenby, R.A., Silva, A.S., Gillies, R.J., Frieden, B.R.** (2009) Adaptive Therapy, *Cancer Res*, 69(11): 4894-4903.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A.** (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, 144: 646-674.
- Hart, J.R., Zhang, Z., Liao, L., Ueno, L., Du, L., Jonkers, M., Yates, J.R., Vogt, P.T.** (2015) The butterfly effect in cancer: A single base mutation can remodel the cell, *PNAS*, 112(4): 1131-1136.
- Klein, C.A.** (2009) Parallel progression of primary tumours and metastases, *Nature Rev. Cancer*, 9: 302-312.
- Mazzone, M., Dettori, D., Leite de Oliveira, R., Loges, S., Schmidt, T.** (2009) Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization, *Cell*, 136: 839-851.
- Merid, S.K., Goranskaya, D., Alexeyenko, A.** (2014) Distinguishing between driver and passenger mutations in individual cancer genomes by network enrichment analysis, *BMC Bioinformatics*, 15: 308.
- Merlo, L.M., Pepper, J.W., Reid, B.J., Maley, C.C.** (2006) Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*, 6: 924-935.
- Metzger, M.J., Villalba, A., Carballal, M.J., Iglesias, D., Sherry, J., Reinisch, C., Muttray, A.F., Baldwin, S.A., Goff, S.P.** (2016) Widespread transmission of independent cancer lineages within multiple bivalve species, *Nature*, 534: 705-709.
- Murchison, E.P.** (2009) Clonally transmissible cancers in dogs and Tasmanian devils, *Oncogene*, 27: 19-30.
- Murchinson, E.P ve ark.(2012)** (2012) Genome Sequencing and Analysis of the Tasmanian Devil and Its Transmissible Cancer, *Cell* 148: 780-791,
- Naugler, C.T.** (2010) Population genetics of cancer cell clones: possible implications of cancer stem cells, *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 7: 42.
- Paget, S.,** (1889) The distribution of secondary growth in cancer of the breast, *Lancet*, 1: 571- 573.
- Pye, R.J., Pemberton, D., Tovar, C., Tubio, J.M., Dun, K.A., Fox, S., Darby, J., Hayes, D., Knowles, G.W., Kreiss, A., Siddile, H.V., Swift, K., Lyons, A.B., Murchison, E.P., Woods, G.M.** (2016) A second transmissible cancer in Tasmanian devils, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 113: 374-379.
- Rafii, A., Touboul, C., Thani, H. A., Suhre, K., Malek, J.A.** (2014) Where cancer genomics should go next: a clinician's perspective, *Hum Mol Genet*, 15(25): 69-75.
- Shee, C., Gibson, J., Darrow, M., Gonzalez, C., Rosenberg, S.** (2011) Impact of a stress-inducible switch to mutagenic repair of DNA breaks on mutation in *Escherichia coli*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108: 13659-13664.
- Ujvari, B., Gatenby, R.A., Thomas, F.** (2016) The evolutionary ecology of transmissible cancers, *Infection, Genetics and Evolution* 39: 293-303.
- White, E., DiPaola, R.S.** (2009) The double-edged sword of autophagy modulation in cancer, *Clinical Cancer Research*, 15: 5308-5316.
- Wu, A., Liao, D., Tlsty, T.D., Sturm, J.C., Austin, R.H.** (2014) Game theory in the death galaxy: interaction of cancer and stromal cells in tumour microenvironment, *Interface Focus*, 4(4): 20140028.