



AVKAE

DERGİSİ (2011)1:19-23

DERLEMELER

Kanser ve p53 Geni*

Elif Yılmaz¹

Vahdettin ALTUNOK¹

Özet

Günümüz dünyasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra mortalite bakımından ikinci sırada yer alan kanser önemli bir toplumsal problemdir. Kanser, hücrelerde bir dizi değişim sonucu yeni özelliklere sahip hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ile oluşan bir hastalıklar grubudur. Kanser hücrelerinde bazı moleküler değişiklikler meydana gelir. Kanserde en yaygın görülen moleküler değişiklikler; onkogenlerin mutasyonel etkinleşmesi, tümör süpressör genlerin inaktivasyonu, DNA tamiri ve hücre döngüsünün düzenlenmesinden sorumlu genlerin değişmesidir. DNA'daki hasarları önlemek ve düzeltmek için kontrol mekanizmaları vardır ve p53 geni (tümör baskılayıcı gen) bunlar arasında en önemlisidir. Fakat mutasyona uğradığında kansere sebep olabilir. İnsan kanserlerinin yaklaşık %50'sinde, p53 geninin mutant olduğu tespit edilmiştir. P53 geni, diğer genlerin promotor bölgelerine bağlanır ve onların transaktivasyonunu sağlayan nükleer bir fosfoprotein kodlar. DNA'da oluşan herhangi bir hasarda p53 geni ifadesi artar ve hücreyi G1-S fazında durdurur. Hücrenin DNA tamiri ya da apoptozis arasında karar vermesi için zaman kazandırır. Genomik dengesizlik p53'ün fonksiyonunun bozulması ile sonuçlanır. Bu da hücreyi ya malign şekle dönüştürür ya da hücre ölümü gerçekleşir.

Bu derlemede, p53 tümör baskılayıcı genin doğası, morfolojik yapısı ve genetik düzenlenmesi araştırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kanser, p53 geni

Cancer and P53 Gene

Abstract

In today's world cancer is a major public health problem second to cardiovascular diseases for mortality. Cancer is a multi-step mechanism occurring as a result of serial progressive genetic alterations. Some molecular changes happen in the cancer cells. The most common molecular changes seen in cancer are the mutational activations of oncogenes, the inactivation of tumor suppressor genes and the alterations in the genes responsible for cell cycle regulation and DNA repair. There are control mechanisms to prevent DNA damages and correct them. The p53 gene (tumor suppressor gene) is the most famous of them. But when mutated, it can cause cancer. Approximately in 50% of human cancers, p53 gene was found to be mutated. P53 gene binds to the promotor regions of the other genes and encodes a nuclear phosphoprotein which transactivates them. P53 expression increases when any DNA damage occurs and it arrests cell cycle at G1-S check point and gives time to the cell to make a decision for DNA repair or apoptosis. Genomic instability results in p53 function loss. This causes the cell to malign form or the cell death occurs.

In this paper, the nature of p53 tumor suppressor gene, its involvement in morphological structure and genetic regulation is reviewed.

Key words: Cancer, p53 gene

Giriş

Kanserin keşfi 1911 yılında Rockefeller Medikal Araştırma Enstitüsü olarak bilinen New York City Rockefeller Üniversitesi'nde başladı. Baltimor Johns Hopkins Medikal Okulunda 1908-1909 yılları arasında mikrobiyolojist olarak çalışan Peyton Rous, Rockefeller Medikal Araştırma Enstitüsüne asistan profesör olarak gelmiştir. Enstitü Müdürü olan Simon Flixner, Peyton Rous'tan kanser üzerine çalışmasını ve nelerin kansere sebep olduğunu araştırmasını ister.

Çalıştı ilk yıl New Jersey'den bir çiftci elinde bir tavukla laboratuvara girer. Tavuğun göğüs kasında tümör vardır.

¹ Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı
Konya, Türkiye
Sorumlu Yazar: Elif Yılmaz
E-mail: elf_ymzz@hotmail.com
Ulaşma tarihi: 12.12.2010
AVKAE Dergisi 2011 1:19-23

*Yüksek Lisans seminerinden özetlenmiştir.

Çiftçiye dikkatli bir şekilde dinledikten sonra bu tavuğun diğer tavuklarla yaşadığını ve diğer tavuklara bulaştırma ihtimalini düşünür. Böyle düşünmesinin sebebi, tavuğun doğadan bir ajan almış ve diğer tavuklara da bulaştırmış olabileceğindedir. Bu ajanın tümöre sebep olabileceğini düşünür. Araştırmalarını bu yönde yapmaya devam eder.

Dr. Yamagima ve Ichikava isimli araştırmacılar, sigara dumanı veya baca ismi kullanarak kömür katranından kimyasal bir katran elde ettiler. Bu karışımı farelerin sırtına sürdüklerinde belli bir süre geçtikten sonra farelerde tümör oluştuğunu gözlemlediler. Bu araştırma kimyasal maddelerin tümöre sebep olduğunu kanıtladı. Bu bilgiyi 1914 yılında yayınladılar. Bu kimyasal maddelere karsinojen adı verildi.

1930'larda ise kanserin bazı ailelerde sıklıkla görüldüğü dikkati çekti. Kanser genetik yapıdan kaynaklanabileceği düşünülerek, araştırmalar bu yönde yapılmaya başlandı. Yapılan çalışmalarla farelerde kanserin kalıtsal olabileceği belirlendi. Bundan kısa bir süre sonra insan genetiği çalışanlar, bazı ailelerde kanserin görülmesinin sebebinin anlamaya başladılar. Bu ailelerde kansere sebep olan genetik bilgi takip edilmeye başlandı ve yapılan çalışmalar, bazı genlerin değişimi ve mutasyonu sonucu insanlarda kansere sebep olan genlerin transfer edilebileceği gerçeğini ilk defa dar bir açıdan da olsa gösterdi.

1950'lerde kanserin temelinde kalıtımın olduğuna dair birçok örnek elde edilmişti.

1960'larda dört kişiden oluşan bir grup epidemiyolog kanser alanında çalışmaya başladılar. Bu grup, kanserin daha çok bir yaşlılık hastalığı olduğu fikrini ileri sürdüler (15).

1960-1970'lerde virüslerin anormal bir etki yaparak kansere sebep olduğu kanıtlandı. Fakat bu bilgi insanlarda ve laboratuvar hayvanlarında doğrudan ve bağımsız olarak yeterli bir kanıt değildi. Çünkü tam olarak tanımlanmış yüzlerce insan kanserlerinden sadece birkaçının, spesifik viral enfeksiyonlarla ilişkilendirilebileceği biliniyordu (16). Dolayısıyla bu bilgi yetersiz bulunduğu için çalışmalara kimyasal maddeler üzerinde devam edildi.

1979'da Princeton Üniversitesindeki laboratuvarında çalışan araştırma grubu p53 genini ilk defa keşfetti. p53 geni kanser önleyici özelliğindedir. Bu nedenle bunlara tümör suppressör (tümör baskılayıcı) genler denildi. Ancak bu genler mutasyona uğradıkları zaman kansere sebep (onkojen) olmaktadır (15).

Genetik bir hastalık olan kanser, hücrelerdeki genetik değişiklikler sonucu oluşur ve yeni nesillere kalıtsal olarak aktarılabilir. Kanser doğrudan ve aniden ortaya çıkan bir durum değildir. Normal bir hücrenin önce kanseröz duruma, daha sonra metastatik yayılım yapacak şekilde dönüşüm geçirmesi gerekir (5).

KANSER HÜCRESİNİN ÖZELLİKLERİ

Kanser hücreleri üç nitelik ile karakterize edilir:

- 1) Büyümenin denetiminde azalma veya ortadan kalkma;
- 2) Yerel dokuları işgal;
- 3) Vücudun diğer bölümlerine yayılma veya metastaz (17).

Kanser, hücrelerin sürekli olarak çoğalmasıyla karakterize olan bir düzen bozukluğudur. Sürekli çoğalan hücrelere karşılık hücre kaybı aynı oranda olmadığı için hücreler birikmeye başlarlar. Bu biriken hücreler invazyon yaparlar ve organizmanın organlarını hasara uğratarlar. Kanser hücreleri normal hücrelerden daha kısa ömürlü olmalarına karşın, yeni hücre oluşumu o kadar hızlıdır ki hücreler devamlı birikirler. Bu dengesizlik, hem kanser hücrelerindeki genetik anormalliklerden hem de organizmanın bu hücreleri tanımadığı ve yok etmedeki başarısızlığındandır. Bu biriken kümelere kanser veya tümör adı verilmektedir (22).

Tümör benign ve malign olmak üzere 2 çeşittir. Benign tümörde, tümör hücrelerinin büyüme denetiminde azalma görülse de bunlar yerel dokuları istila etmez veya vücudun diğer bölümlerine yayılmazlar (invazyon yapmazlar) (17). Örneğin benign bir akciğer tümörü akciğerde bulunur. Akciğer dışında başka bir organa metastaz yapmaz (4). Benign tümörler kapsül oluştururlar ve canlılığın yaşamını çok fazla tehlikeye atmazlar. Bununla birlikte sinir sistemi, damarlar ve kanallara baskı yaparak hastalık belirtileri oluştururlar. Bu tümörler genellikle operasyonla alınır. Ancak iyi huylu bir tümör zamanla malign bir değişime uğrayabilir (insan kolon adenomları gibi), ya da kendiliğinden gerileme gösterebilir (6).

Malign tümörler hücrelerden ayrılıp vücut içinde başka bir bölgeye gittiğinde ikinci bir tümöre sebep olur. Buna metastaz denir (8). Malign tümörler kapsül oluşturmaz ve başka dokulara yayılmak için dolaşım sistemine katılır ve gittiği dokularda kansere sebep olur (4).

ONKOJENLER VE TÜMÖR BASKILAYICI (SÜPPRESSÖR) GENLER

Onkojenler normal bir hücrenin kanseröz olmasına neden olabilecek protein ürününe sahip olan genlere denir. Onkojenler, protoonkojen denen normal hücre genlerinden gelişir. Tümör baskılayıcı gen ise hücre büyümesini durduran protein ürününe sahip olan gene denir ve p53 gibi tümör baskılayıcı genin kaybı kansere neden olabilir. Normal hücrelerin gelişimi çoğalmayı artıran onkojenler tarafından düzenlenirken, büyüme kısıtlayıcı tümör baskılayıcı genler tarafından da dengelenmektedir (3, 5). Kanser, onkojen ekspresyonunun aktivasyonu ve değişimi ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu veya kaybı ile oluşmaktadır (3). Onkojenik değişimler hücreleri farklı etkileyebilir. Bunlar, yaşlanma ile hücre kaybı veya kontrol edilemeyen büyüme, ısrarcı büyüme aktifleyen sinyaller yoluyla kontrol edilemeyen hücre bölünmesi veya hücre siklusundaki bazı kritik noktalar tarafından kontrol edilemeyen hücre büyümesi şeklinde olabilir. Genetik istikrarsızlık, premalignant hücreyi atmadan malignant hücreyi üretir. Bu düzensizlik mikro seviyede (DNA sekans kopyasına bağlı tamir) olduğu kadar, makro seviyede (kromozom) olabilir. Kromozomlarda oluşan tekrar düzenleme, aktif olmayan (sessiz) onkojenleri aktifleyebilir veya baskılayıcı genleri içeren bölgeleri silebilir. DNA'daki mutasyon, onkojenleri aktive edebilir veya baskılayıcı genleri inaktive edebilir. Genetik

defektlerin sebep olduğu hücre ölüm yolunun inhibisyonu tümörgenezisde önemli bir mekanizmadır. İnsan kanserlerinin oluşumunda dominant onkojenler anlamlı bir rol oynarlar. Örneğin, kanserlerin %10'unda ras mutasyonu bulunur. Özellikle kolon ve akciğer adenokarsinomalarında sıklıkla görülür.

Ras geni, c-myc geni, c-erb B-2 ve HER-2/neu geni, Bcl-2 geni tanımlanmış onkojen genlerdir. Retinoblastoma geni, p21(WAF+1/CIF 1), BRCA 1- BRCA 2 ve p53 geni tümör suppressor (tümör baskılayıcı) genlerdir (5).

P53 GENİ

Yapı ve Fonksiyonları

Memeli genlerinde kanser gelişimine karşı koruyan bir mekanizma vardır. Bu mekanizmadaki genlerden biri de p53 genidir. On yedinci kromozomun p kolunda yerleşen p53 geni, 17q13.1'de lokalize olmuştur. Kromozomun 7,571,719-7,590,862 bazları arasında yer almaktadır (24). İnsan p53 proteini 393 aminoasitten oluşur. p53 tümör süppressor geni, genomun bütünlüğünü korumada önemli bir rol oynar (14). Normalde çok kısa yaşayabilen bir proteindir (1).

P53 proteini üzerinde bu kadar çalışılmasının nedenleri ise; p53 biyolojik mekanizma araştırmalarının, malign transformasyon, tümör baskılayıcı genler, viral onkojenler, apoptozis, hücre siklusu regulasyonu, radyorezistans, moleküler epidemiyoloji ve hatta gen tedavisinde önemli buluşlara yol açmasıdır.

Genomun gardiyanı olduğu da söylenen p53 suppressor proteini memeli hücrelerinde birçok sinyali birleştirme özelliğine sahiptir (19). Ayrıca p53 suppressor geni bu sinyalleri birleştirerek, hücre yaşamını ve ölümünü kontrol eder (21). Sekansa spesifik transkripsiyon faktörü olarak görev yapar (11).

P53 proteini birçok fonksiyonel bölge içerir. Aktivasyon bölgesi 1 (AD1) 1-42. amino asitlerden oluşur. Aktivasyon bölgesi 2 (AD2) 43-63. amino asitlerden oluşur. Prolince zengin bölge (PRD) 64-91. amino asit arası bölgedir. DNA'ya bağlanan sekans-spesifik bölgesi (DBD) 100-300. Nüklear sinyal bölgesi (TD) 316-325., ve C terminal bazal (temel) bölgesi (BD) 364-393. amino asitleri kapsayan bölgedir. BD bölgesi önemli bir düzenleyici bölgedir (9).

p53 tümör baskılayıcı protein hücre siklusunun kontrolünde, DNA bütünlüğü ve hücre canlılığında çok işlevli bir transkripsiyon faktördür. p53 geni ve onun fonksiyonlarıyla bağlantılı genler komplike bir gen şebekesi oluştururlar. Gen şebekesinde oluşabilecek güçlü bir bağlantı kopukluğu durumunda, engellenen p53 geni birçok bozukluğa neden olur (21).

Apoptozis ve hücre yaşlanması süreçlerinin her ikisi de hasara uğramış hücreleri neoplastik transformasyona geçişi geri dönüşümsüz bir şekilde koruyan etkili tümör süppressor mekanizmalardır (19). Hücrede herhangi bir iç veya dış faktör sonucu oluşan hasardan sonra p53 aktifleşir. Hücre siklusunu G1 fazında durdurarak ya DNA'nın tamir edilmesine zaman tanır ya da düzeltilemeyecek bir hata ise hücreyi senesence (yaşlanma) veya apoptozize yönlendirir. Bu da p53'ün genomun gardiyanı olduğunu gösterir. Apoptozis ve hücre siklusu birbirleriyle kompleks ve yakın bir ilişki

çinde çalışırlar.

P53 geninin aktiviteleri arasında hücre siklusunun inhibisyonu, genetik stabilite ve apoptozis vardır. (21).

1.Hücre Siklusunun İnhibisyonu

DNA hasarı durumunda p53 proteini aşırı ekspres olarak, hücre siklusunu G1-S kontrol noktasında durdurarak, hücrenin DNA tamiri veya apoptozis yönünde bir tercih yapmasına imkan sağlar. Fonksiyonel p53 kaybında ise, genomik instabilite sonucu malign transformasyon veya hücre ölümü gerçekleşir (18).

DNA hasarından sonra birçok hücrede, hücre siklusu devamlı bir durmaya girer. Deneysel çalışmalar bu devamlı durmanın sadece p53'ün hücrede hazırken görüldüğünü ve transkripsiyon aktivitesi yapabilen siklin-bağımlı p21 inhibitörü varlığında devam ettiğini gösterdi. Gama ışını verilerek tahrip p53 ve p21 genlerinin tahrip edilmesi sonrası hücrelerde mitoz gelişir ve sadece DNA içeren G2 fazı görülür; çünkü hücre sitokinezde başarısızdır. Böylece p53 ve p21, hücrelerde kaliteli G2 kontrolünü sağlamak için zorunludur (13).

2. Apoptozis

Programlı hücre ölümüne apoptozis denir (23). Doku homeostazisi yani yeniden yapım ve yıkımın bir harmoni içinde oluşu apoptozis/ proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde sürdürülmesine bağlıdır. Bu dengenin apoptozisi baskılayacak şekilde bozulmasının, karsinogenezisde rol aldığı düşünülmektedir. Apoptozis çok sayıda ve çeşitli mediatörler tarafından düzenlenir. Bunlar arasında bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (c-myc), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondri) bulunmaktadır. Apoptotik hücre programı, üç ana bileşen içerir. Bunlar Bcl-2 ailesi proteinleri, kaspazlar ve apoptotik proteaz aktive edici faktör-1'dir. Bu anahtar bileşenlerin biyokimyasal aktivasyonu apoptozda gözlenen morfolojik değişikliklerden, mitokondrial hasarlardan, çekirdek zarı kırılmalarından, DNA fragmentasyonundan, kromatin kondansasyonundan ve apoptotik cisimciklerin şekillenmesinden sorumludur (20).

P53 ayrıca bir transkripsiyon faktörü olan Mdm2 (murine double minute 2) tarafından ya transkripsiyonu azaltılır ya da kendisine bağlanması ile hem aktivitesi inhibe edilir hem de yıkımı hızlandırılır. Fakat DNA'da hasar meydana gelmesi halinde p53'ün fosforilasyonu artar ve buna bağlı olarak da Mdm2'den ayrılır. Böylece yarılanma ömrü uzadığı için de aktivitesi artar. Genotoksik ajanların etkisiyle oluşturulan ağır DNA hasarına yanıt olarak p53'ün aktivasyonu, apoptozis başlatılabilir.

Apoptozis ayrıca reaktif oksijen radikallerinin (oksidatif stres) hem mitokondri hem plazma membranı hem de genom üzerinde oluşturabileceği hasarlara bağlı olarak da başlatılabilir.

Hücre siklusu ve apoptozisin uyumunda da anahtar faktör, bir tümör süppressör gen ürünü protein olan p53'dür. Normalde asıl görevi, bir şekilde DNA (radyasyon veya bazı ilaçların etkisiyle) hasar gördüğü zaman, hücre siklusunu (proliferasyonu) durdurup hücrenin hasar görmüş DNA'sını tamir etmesi için ona zaman kazandırmasıdır. p53 kanser hastalarında mutasyonu en sık görülen proteindir ve kanserlerin

yaklaşık % 50-55'inde mutant'tır.

P53 Gen Ailesi

p51, p63 ve p73'ün gen yapısı p53'e benzer. Onlar p53 gen ailesinin birer üyesi sayılırlar (21). Bunlara p53 benzeri proteinler denir. Büyük bir süper familya oldukları düşünülen p53-benzeri proteinler benzer yapı ve fonksiyon içermelerine karşın, bunlar aynı değildirlir.

P53 Geninde Mutasyon

Tüm tümörlerin %50'sinde p53 geni mutasyona uğramıştır. UV ışık, karsinojenler ve sitostatiklerin DNA'da oluşturdukları hasarı ortadan kaldırmak için p53 hücrenin hasar düzeltme mekanizmasını aktifleştirir. Hasar düzelmez ise hücre apoptoza yönlendirilir. p53 geninin her iki alelindeki kayıp (heterozigotluk kaybı) veya nokta mutasyonları meme kanseri gibi çeşitli tümörlerde gösterilmiştir (10).

Missens mutasyonlar (DNA dizisindeki tek nükleotid değişimidir, üçlü bazdaki kod değiştiği için gen ürünündeki aminoasit de değişmiş olur) veya p53'ün belli bölgelerinin çeşitli proteinlerle etkileşimi, DNA'ya özgü bağlanan oligomerlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu mekanizmaların herhangi birisi p53'ün işlev kaybına ve dolayısıyla hücrede transformasyona veya tümörün hızlı büyümesine yol açabilir. Tümör baskılayıcı genler çekinik özellik gösterdiği için söz konusu genin iki kopyasının da kaybı gereklidir (12).

P53 ve Mitokondri

Birçok çalışma kanser hücrelerinde mtDNA mutasyonlarının varlığını göstermiştir. mtDNA'da oksidatif hasar miktarı, nükleer DNA'dakinden en az 10 kat daha fazladır. mtDNA'daki bu yüksek sayıdaki oksidatif hasarlar ve mutasyonlar, mtDNA'nın oksidantların üretildiği iç mitokondriyal membran yanında yer almasına, koruyucu histonların bulunmamasına ve DNA tamir aktivitesinin eksikliğine bağlanabilir (7). Oksidatif stresin, yaşlanma sürecinde hücrelerde oluşan hasarı tetiklediği ve yaşla birlikte kanser oluşumunu artırdığı düşünülmektedir. P53 oksidatif stresi azaltarak yaşamı uzatabilir (2, 19).

Günümüzde p53 geni üzerinde yapılan araştırmalar artarak devam etmektedir. Bu derlemede açıklandığı üzere p53 hücre için önemli bir genidir ve hücrenin hata mekanizmalarını kontrol etmede anahtar rol üstlenmiştir.

Kaynaklar

- 1- Arrowsmith CH (1999). *Structure and function in the p53 family cell death and differentiation*. Cell Death and Differentiation. 6:1169-1173
- 2- Bokov A, Chaudhuri A and Richardson A (2004). *The role of oxidative damage and stres in aging*. Mech. Ageing Dev. 125; 811-826
- 3- Burtis A C, Ashwood R E, çeviri editörü: Aslan D (2005). *Tietz Klinik Biyokimya Temel İlkeler*. Beşinci Baskıdan Çeviri TÜRKİYE
- 4- Darnell J, Lodish H, Baltimore D (1990). *Molecular Cell Biology Second Edition*. USA.

- 5- Devita T V Jr, Hellman S, Rosenberg A S (2001). *Cancer Principle&Practice of Oncology*. Sixth Edition. USA
- 6- Erer H, Kıran M M (2005). *Veteriner Onkoloji*. 3.baskı. KONYA
- 7- Fışkın K, Özkan A, Ayhan G A(2004). *Mitokondriyal DNA ve Kanser*. THOD. 14.(4),232-240
- 8- Gardner EJ, Simmons MJ, Snustad DP(1991). *Principle of Genetics*. Eight Edition. CANADA 468
- 9- Harms K L, Chen X (2005). *The C Terminus of p53 Family Proteins is a Cell Fate Determinant*. Molecular and Cellular Biology. 25:5,2012-2030
- 10- Hollstein M, Mœckel G, Hergenhahn M, Spiegelhalder B, Keil M, Werler-Schneider G, Bartsch H, and Brückman J(1998). *On the origins of tumor mutations in cancer genes: insight from the p53 gene*. Mutant Res. 405: 145-154
- 11- Jin S, Martinek S, Joo S W, Wortman R J, Mirkovic N, Sali A, Yandell D M, Pavletich P N, Young W M, Levine A J (2000). *Identification and characterization of a p53 homologue in drosophila melanogaster*. PNAS. 13:7301-7306
- 12- Kars A (2004). *Gen Tedavisi. XIII. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Non-Hongkin Lenfoma*. 18-22 Mayıs;59-63.
- 13- Kastan M B, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig R W (1991). *Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage*. Cancer Res. 51,6304-11
- 14- Levine A J (1997). *P53, the Cellular Gatekeeper for Growth and Division*. Cell. 88, 323-331
- 15- Levine AJ (2001). *Cancer research in the 21st century*. Commemorative Lecture. USA
- 16- Mayers A R(1995). *Molecular Biology and Biotechnology*. United State of America.
- 17- Murray R K, M D PhD(1996). *Harper'in Biyokimyası*. Yirmidördüncü baskı. İstanbul.
- 18- Özdemir E (1998). *Üretelyal Karsinogenezin Anlaşılmasında p53 Anahtarı*. T Klin J Med Sci. 18,277-284
- 19- Rodier F, Campisi J, Bhaumik D (2007). *Survey And Summary Two faces of p53: aging and tumor suppression*. Nucleik Acids research. 35:22,7475-7484
- 20- Tomatır A G (2003). *Apoptoz: programlı hücre ölümü*. T Klin J Med Sci. 23: 499-508
- 21- Zhu Z, Zhu MH (2003). *Research advances on p53 gene network*. Ai Zheng. 22(5): 547-51
- 22- Anonim a. *Medical Oncology & Principle of Cancer Biology*. Erişim adresi:

<http://biyokimya.uludag.edu.tr/SiklusApoptozisKanser.pdf>. Erişim tarihi: 7.06.2010

- 23- Anonim b. *Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar*. Erişim adresi: <http://biyokimya.uludag.edu.tr/CellCycleApoptosis.pdf>. Erişim tarihi: 7.06.2010
- 24- Anonim c. *TP53*. Erişim adresi: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TP53>. Erişim tarihi: 7.06.2010

AVKAE DERGİSİ