Geliş Tarihi: 07.03.2017 / Kabul Tarihi: 13.03.2017

Derleme

Gliom Gelişiminde Genetik Yatkınlığın Rolü

Role of Genetic Predisposition in Gliomagenesis

Yavuz OKTAY[1], Cemaliye B. AKYERLİ[2], Koray ÖZDUMAN[3]

[1]İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Ensitüsü (iBG-izmir), İzmir, Türkiye
[2]Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]Acıbadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Kanserlerin bazı ailelerde daha sık görülmesi bir kansere yatkınlık durumunun olabileceğini akla getirir. Klasik bilgiye göre, diğer bir çok kanser için gösterilmiş olan bu yatkınlık durumu, glial tümörlerin ancak küçük bir kısmında gözlemlenir. Klasik epidemiyolojik çalışmalar gliomların ancak %5-10 gibi bir kısmında ailesel kalıtımın rol oynadığını göstermiştir. Buna karşılık son yıllarda yapılan moleküler genetik çalışmalar genetik faktörlerin gliom gelişiminde de önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. Bu derlemede gliomların genetik yatkınlığı konusundaki güncel bilgi özetlenecektir. Kanser yatkınlığında rol oynayan mekanizmalar ve bu konudaki kavramlar öncelikle anlatılacak ve ardından gliomlar konusundaki spesifik bilgi ele alınacaktır. Glial tümörlerde ailesel yatkınlığın en kolay ve en net şekilde gözlendiği durum mendelian olarak kalıtılan kanser yatkınlık genleridir. Bu genlerin kalıtılması çoğu zaman birden çok organ sistemini etkileyen sendromlara yol açar. Buna karşılık poligenik kalıtımın etkisini izlemek ve öngörmek sendromik olgulardaki kadar kolay değildir. Fakat hedefli ilaç tedavilerinin gelişmesi ile poligenik kalıtımda rol oynayan faktörlerin farklı tedavilere yanıt verme potansiyeli olan bir hasta grubunu gösterebildiği farkedilmiştir. Kısaca, gliomların gelişimi konusunda genetik yatkınlık önemli bir rol oynar.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Gliom, Kanser yatkınlık genleri, Gliom yatkınlık sendromları

ABSTRACT

Frequent occurrence of cancer in certain families signifies familial inheritance of cancer. The classical knowledge indicated that such familial inheritance is rare in gliomas. Familial factors play a role in 5-10% of gliomas. However more recent molecular studies have shown that genetic factors may have a more significant role in glioma development. This review will summarize the current understanding in glioma inheritance. Concepts and mechanisms known in cancer predisposition will be discussed and specific findings on gliomas will be presented in this paper. Glioma inheritance is easily observed in cancer syndromes with mendelian inheritance that affect multiple organ systems. Observing the effect of polygenic inheritance is more complicated. With the development of targeted therapies that can specifically target inherited cases has created novel interest in these genetic changes. So, genetic inheritance plays an important role in gliomagesis.

KEYWORDS: Glioma, Cancer predisposition genes, Glioma predisposition syndromes

Yazışma adresi: Yavuz OKTAY
E-posta: yavuz.oktay@deu.edu.tr

GİRİŞ

Gliomlar yetişkinlerde en sık görülen santral sinir sistemi (SSS) tümörleri olmasına rağmen, oluşum mekanizmaları konusundaki bilgimiz oldukça sınırlıdır (10). Kanserin neden ve nasıl oluştuğu insanlığın yüzyıllardır merak ve ilgisini çeken bir konudur. Kanser gelişiminin genetik bir hasar sonucunda olduğu fikri de yeni değildir. Daha 1914 yılında Theodor Boveri genetik bir kökenin olması gerektiğini net ve bilimsel bir şekilde ortaya koymuştur (2). Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler sayesinde kanser oluşumuna neden olan değişikliğin genetik kodda olduğu şüphe götürmez bir şekilde ortaya konmuştur. Fakat bu genetik bozuklukların neden ve hangi mekanizmalarda oluştukları konusundaki fikrimiz birçok kanser için hâlâ netleşmemiştir. Birçok çevresel faktörün kanser oluşumunda nasıl rol oynadıkları bugün net olarak bilinmektedir. Fakat iyonizan radyasyon, ultraviyole radyasyon, sigara dumanı ya da hormonal etkenler gibi çevresel faktörlerin oluşturduğu kanserler tüm kanserlerin küçük bir bölümüdür. Diğer kanserlerin oluşumunu tetikleyen faktörler hâlâ araştırma konusudur. Tüm bu çalışmalar ailesel faktörlerin, en azından kanserlerin bir bölümünde önemli etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu derlemenin amacı, bu ailesel faktörlerin glial tümör oluşumundaki rolünü özetlemektir.

Glial tümörler beyin tümörleri arasında genetik yatkınlığın en detaylı olarak incelenmiş olduğu gruptur. Bu nedenden dolayı SSS tümörlerinde kalıtımın etkisini anlayabilmek için en uygun hastalık grubudur. Yazının kalanı da gliomlar üzerine odaklanacaktır. Gliom alt tipleri birbirinden farklı ve özgün genetik bozukluk havuzlarına sahiptir (11). Güncel bilgi bu bozukluk havuzlarının şans eseri değil, fakat belli bir düzen içinde geliştiklerini düşündürmektedir. Aynı şekilde kanserlerin hangi öncül hücreden geliştikleri, sonuçta gelişen fenotip, yani histopatoloji ve klinik davranış için belirleyici rol oynar. Genel kabul gören hipoteze göre farklı gliom tipleri, farklı öncül hücrelerden, o hücreler için uygun ve mümkün olan mutasyonları biriktirerek gelişirler (6). Her öncül hücrede birikebilecek mutasyonların özellikleri o öncül hücrenin genetik ve epigenetik yapısı tarafından belirlenir (6,18). Tüm gliomlarda ortak görülebilen genetik değişiklikler olsa da bunlardan bazıları o gliom tipinin belirlenmesi konusunda ayırıcı rol oynarlar (örn. düşük gradeli gliomlar için IDH mutasyonları ve primer glioblastomlar için EGFR ve PTEN değişiklileri) (4-6,9,21,28). Farklı gliom tiplerinin öncüllerinin hangi SSS hücreleri olduğu ve bu hücrelerde bildiğimiz gliom tiplerinin oluşumunu sağlayan "kanserleşme programlarının" nasıl ve hangi düzende çalıştıkları bu gün hâlâ net olarak ortaya konamamıştır. Glioblastomların nöral kök hücrelerinden (NSC) ya da nöral progenitor hücrelerinden (NPC) oluştukları konusunda hipotezler ortaya atılmış olsa da bu hipotezleri doğrulayacak daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (25). Öncül hücrenin net olarak kanıtlandığı tek gliomlar oligodendrogliomlardır: OPC ya da "Oligodendrosit progenitör hücresi" (17,27). İşte bu noktada, gliom türlerinin daha iyi anlaşılması için kanserleşmenin ilk basamaklarının incelenmesi büyük önem taşır. Erken basamakların incelenmesi konusunda da ailesel yatkınlık sonucunda oluşan gliomlardan daha güzel bir model yoktur (7).

KANSER OLUŞUMUNDA AİLESEL FAKTÖRLER

Bazı ailelerde kanser çok görülmesine rağmen diğer ailelerde kanser çok daha nadir görülür. Benzer basit gözlemler kanserin ailesel olarak kalıtılan bir hastalık olabileceğini düşündürmüştür. Bu konudaki ilk bilimsel gözlemlerden biri ünlü Fransız Nörolog Paul Pierre Broca tarafından yayınlanmıştır (3). Broca kendi eşinin ailesinde 4 jenerasyon (nesil) boyunca toplam 24 kadından 10'unun meme kanserine yakalandığını gözlemlemiş ve 1866 yılında bunu rapor etmiştir. Yirminci yüzyılda moleküler biyolojik yöntemlerin gelişmesi ile Knudson, Lynch, Li, Fraumeni, Weinberg, Vogelstein gibi araştırmacılar, Mendelian kurallara uygun bir şekilde kalıtılan kanserler konusunda büyük bir bilgi birikimi oluşturmuşlardır. İşte bu çalışmalar da kalıtımsal olarak gelen ve kanser riskini artıran bilinmeyen faktörün spesifik genetik bozukluklar olduğunu net bir şekilde ortaya koymuştur. Bu genetik değişiklikler "kanser yatkınlık genleri" olarak isimlendirilmiştir. Benzer genetik bozukluklar ailesel yatkınlığı olmayan kanserli bireylerde de gösterilmiş ve bu sayede hücrenin kanserleşmesi konusunda çalışan "onkogen"ler ve bu kanserleşmenin engellenmesi yönünde çalışan "tümör süpresör genleri" tanımlanmıştır.

Bu genetik bozukluklar ya o bireyde ortaya çıkabilir (somatik) ya da hastanın ailesinden kalıtsal olarak aktarılmış olabilir (kalıtsal, familial, herediter). Kalıtsallığı belirleyen, genetik bozukluğun hangi vücut hücresinde ortaya çıktığıdır. Bireyin somatik hücrelerinde ortaya çıkan yeni genetik bozukluklar "somatik" olarak isimlendirilir. Bu bozukluklar o bireyde kanser oluşumunda rol oynamalarına rağmen, o bireyin hayatının sonlanması ile ortadan kalkar, sonraki jenerasyonlara (nesillere) iletilmezler. Çünkü genetik bozukluk sadece somatik hücrelerde vardır ve eşey hücrelerinde yoktur. Buna karşılık, genetik bozukluğun o bireyin eşey hücrelerinde olması sonraki nesillere aktarılmasına yol açar. İster onkogen ister tümör supresör genlerinde olsun eşey hücrelerinde olan bu bozukluklar "germline" değişiklikler olarak isimlendirilir. Somatik mutasyonlar çoğu zaman hedef dokuda bir hücre ya da hücre grubunda ortaya çıkar ve çoğunlukla tek bir organı etkiler. Buna karşılık germline mutasyonlar eşey hücresinde oldukları için vücuttaki tüm hücreleri etkilerler ve çoğunlukla birden çok organ sistemini etkileyen "sendromlar" ya da tek organ ya da organ sisteminde çok odaklı hastalıklar olarak ortaya çıkarlar (15). Kanser konusunda yapılan çalışmalar farklı kanserlerde oran farklı olmasına rağmen, kanserlerin %5 gibi bir kısmında Mendelian kalıtımın önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Fakat Mendelian kalıtım tek kalıtım yolu değildir. Klinik gözlemler, Mendelian olarak kalıtım olmasa da, bazı hastalıkların bazı ailelerde birikebildiğini göstermiştir. Sendromik kanserlerden sorumlu olan ve Mendelian kalıtılan genetik bozukluklar (kanser yatkınlık genleri) genellikle hücre biyolojisi üzerinde çok belirgin etkilere sahiptirler ve kalıtıldıkları takdirde kanser oluşumunu belirgin şekilde kolaylaştırırlar. Buna karşılık, kalıtsal olan fakat etkileri kanser yatkınlık genleri kadar belirgin olmayan genetik bozukluklar da vardır. Bu minör etkili bozukluklar ancak aynı bireyde birden çok sayıda oldukları ve çevresel faktörlerle etkileşim gösterdikleri durumda kanser oluşturabilirler. Bu tip minör etkili yatkınlık genleri ile ortaya çıkan ailesel kanser yatkınlığı "multifaktöriyel kalıtım" olarak isimlendirilir.

KANSER OLUŞUMUNDAKİ GENETİK MEKANİZMALAR

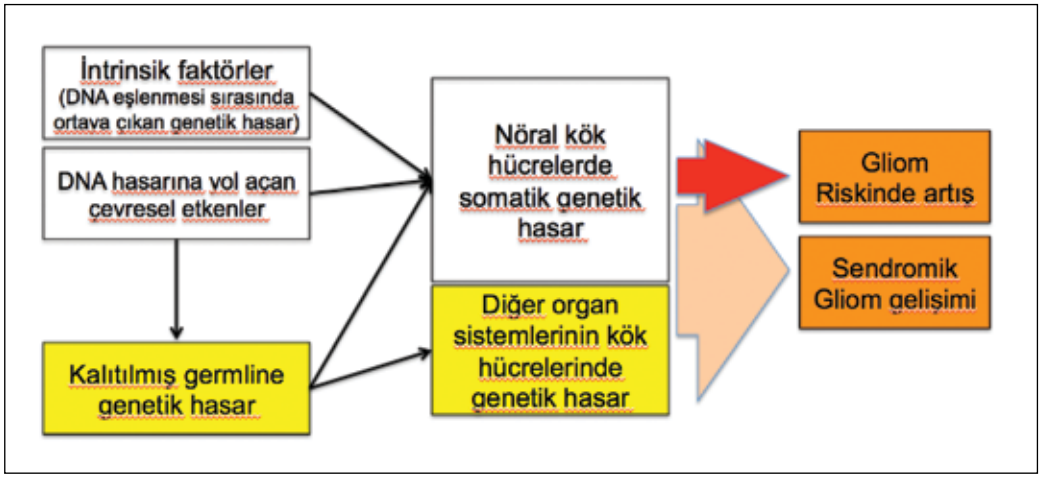
Kanseri oluşturan genetik bozukluklar üç farklı nedenden ortaya çıkarlar (Şekil 1): Çevresel fakörler, kalıtsal faktörler ve endojen (intrinsik) faktörler (30,34). Gliomlar konusunda en iyi bilinen çevresel faktör iyonizan radyasyondur (34). Radyasyon direkt ve indirekt yollarla hücrenin genetik kodunda hasar yaratır. Fakat radyasyona maruz kalma hastaların ancak çok çok küçük bir oranında net olarak gösterilebilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar iyonizan radyasyon haricindeki çevresel faktörlerin glial tümör oluşumundaki etkisini gösterememiştir (13,20,22). Kalıtsal faktörler, daha önce de açıklandığı şekilde, bireyin anne ve babasından aktarılan kanser yatkınlık genleridir. Bu genetik bozukluklar eşey hücresinde oldukları için bireyin tüm hücrelerinde vardır ve bu nedenle çoğu zaman farklı organ sistemlerinde birbirinden bağımsız kanser ve benign tümörlerin ortaya çıktığı sendromlar olarak ortaya çıkarlar. Ayrıca minör etkili genetik değişikliklerin ve çevresel faktörlerin ortak olarak kanser oluşturduğu multifaktöriyel kalıtım da kanser oluşumunda rol oynar. Üçüncü etmen olan endojen faktörler arasında en önemlileri DNA'nın eşlenmesi sırasında ortaya çıkan DNA dizi hatalarıdır. DNA çoğalması ne kadar sık olursa, bu hataların ortaya çıkma ihtimali de o kadar yüksek olur. Nöral dokunun devamlılığının sağlanması için gereken hücre çoğalması az olduğu için beyindeki kök hücreler de hayat boyunca az sayıda bölünme geçirir, dolayısı ile az sayıda genetik bozukluk biriktirir (29,30). Glial tümörlerin insidansının bu nedenden dolayı düşük olduğu düşünülmektedir. Buna karşı, başka araştırıcılar da varlığı net olarak ortaya konamamış bir çevresel ya da endojen faktörün de glial tümör insidansını arttırdığına işaret etmektedir. Bu gizli faktörün ne olabileceği bugün için bilinmemektedir.

MENDELİAN VE MULTİFAKTÖRİYEL KALITIM ARASINDA KANSER YATKINLIĞI AÇISINDAN FARKLAR

Mendelian kalıtılan kanser yatkınlık genleri ve poligenik kalıtılan genetik bozuklukların etkileri birbirinden belirgin şekilde farklıdır. Sendromlar bir önceki bölümde detaylı olarak gözden geçirilmiştir. Mutasyonlar bireyin sağlığını kötü yönde etkileyeceği için hayatta kalma ihtimalini azaltır ve bu nedenle de toplumda germline mutasyonlar negatif seleksiyona uğrar ve zaman içinde azalırlar. Yine bu nedenledir ki kanserlerin gelişiminde rol oynayan genetik değişikliklerin büyük bir kısmı sonradan kazanılmış (somatik) mutasyonlardır. Glial tümörlerin oluşumunda rol oynayan kalıtsal etkenler konusundaki bilgimiz, gliomlara yol açabilecek çevresel risk faktörlerinden çok daha azdır. Bunun en önemli nedenlerinden biri gliomların nadir kanserler olmasıdır. Kanser yatkınlığı konusunda çok bilinen bir genetik değişiklik olan BRCA2 genindeki genetik değişiklikler meme kanseri gelişim ihtimalini o bireyde %80'e kadar çıkarabilmektedir, çünkü meme kanseri, sekiz kadından birinde izlenen sık bir hastalıktır. Aynı genetik değişiklik glioblastom riskini de 2,3 kat arttırır (19). Fakat glioblastom insidansı toplumda yüzbinde beş'dir ve bu risk artışının etkisi hastalığın görülme sıklığını bu hastalar için onbinde bire çıkarsa bile bu hâlâ çok düşük bir ihtimaldir. Dolayısıyla aynı aile içinde birden çok bireyin gliom geliştirmesi çok nadir gözlenen bir durumdur. Gliomların toplumda nadir görülmesi, hastalığın oluşumu üzerine etkili olan faktörlerin anlaşılmasını da zorlaştırmaktadır ve bu nedenden dolayı gliomlara genetik yatkınlık gözardı edilmiştir. 2000'li yıllardan sonra moleküler biyoloji teknolojilerindeki dramatik gelişme gliom yatkınlığının da yeniden gözden geçirilmesini sağlamış ve bu sayede hastalık biyolojisinin anlaşılması konusunda çok önemli gelişmeler sağlanmıştır.

GLİOM YATKINLIĞINDA MENDELİAN KALITIM

Genetik, organizmalarda görülen çeşitliliğin nasıl ortaya çıktığını, kuşaktan kuşağa nasıl aktarıldığını (kalıtıldığını) açıklamaya çalışan bir biyoloji branşıdır. Hipokrat ve Aristo'dan bu yana çeşitli kalıtım teorileri öne sürülmüş olmasına rağmen, bu teoriler günümüzde kabul gören genetik prensiplerinden oldukça uzaktı. Modern genetik alanının temellerini Brno'da bir manastırda rahip olan Gregor Mendel atmıştır. Mendel, bezelye bitkisinin kalıtımını inceleyerek bugün "Mendelian kalıtım" dediğimiz kalıtım şeklinin kurallarını tanımlamıştır. Vesalius'dan beri "anatomik temeller" üzerinde yükselmiş olan Batı tıbbı da, 1900'lerde organ sistemlerinin gelişimini meyve



Şekil 1: Kanseri oluşturan genetik bozukluklar üç farklı nedenden ortaya çıkarlar: Çevresel fakörler, kalıtsal faktörler ve endojen (intrinsik) faktörler. Çevresel ve endojen faktörler somatik genetik değişikliklere yol açar ve bu nedenle de sadece kanserin ortaya çıktığı dokunun kök hücrelerini etkilerler ve o kök hücrelerin kanserleşmesine yol açarlar. Buna karşılık, kalıtsal bozukluklar tüm organ sistemlerini etkiler ve çoğu zaman kanser sendromlarının ortaya çıkmasına yol açarlar.

sineklerini model alarak incelemiş, anatomik organların gelişiminin büyük ölçüde Mendelian kurallara bağlı kalarak kalıtıldığını göstermiştir. Mendelian kalıtımın temeli eşeyli üreme üzerine kurulmuştur. Eşeyli üremede her gen anne ve babadan çocuğa birer kopya olarak aktarılır. Bu kopyalardan biri hatalı ise, bu hatanın ortaya çıkarabileceği hastalık ya da bozukluk söz konusu genin etki mekanizması ve etki kuvveti tarafından belirlenir. Bazı bozukluklar her iki kopyanın da bozuk olması durumunda etkilerini gösterirken (resesif etki), diğer bazı mutasyonlar ise tek kopyanın bozuk olması durumunda dahi etkilerini göstererek hastalığa ("fenotipe") yol açabilirler (dominant etki).

Kalıtılan genetik bozukluğun etkisi, o genetik bozukluğun kanser oluşumun üzerindeki etkisinin derecesi ile paraleldir. Bu etki "penetrans" olarak isimlendirilir. Bazı mutasyonlar kalıtıldığı durumda her zaman hastalığa (kanser "fenotipin" oluşmasına) yol açar ki bu gibi mutasyonlar "%100 "penetransa sahip" olarak nitelendirilir. Daha düşük penetransa sahip olan mutasyonların katılmasında hastalık, mutasyonu taşıyan bireylerin ancak kısıtlı bir oranında gözlenir (penetrans <%100).

İnsan genetik kodundaki değişiklikler (ister polimorfizm ister mutasyon olsun) mutlaka kansere yol açmaz. Bu genetik değişiklik sonucunda hücre fizyolojisinde önemli bir fonksiyonu değiştirmesi ve bu değişikliğin etkisinin kanser gelişmesi yönünde olması gereklidir. Dolayısı ile kanser yatkınlığı analiz edilirken hep spesifik mutasyonlar üzerinden konuşulur. Kanser oluşumu konusunda bazı genler anahtar role sahiptirler ve bu genlerde ortaya mutasyonların büyük bir kısmı, benzer şekilde, kanser oluşumuna yol açar. İşte bu şekilde, nadiren ortaya çıkan mutasyonlar durumunda orta ya da yüksek kanser geliştirme riskine yol açan (>2 kat kanser oluşum riski) genler "kanser yatkınlık genleri" olarak isimlendirilir (19). Farklı organ sistemlerine ait kanserlerin farklı oluşum mekanizmaları vardır. Dolayısıyla her kanser yatkınlık genindeki mutasyonlar tüm kanserlerin riskini arttırır diye bir kural yoktur. Aksine kanser yatkınlık genlerinde ortaya çıkacak her mutasyon farklı kanser türlerine olan yatkınlığı farklı oranlarda etkiler (19). Kanser yatkınlık genlerinde gözlenen tüm mutasyonlar veri tabanlarında kataloglanır ve spesifik kanserlerin gelişimi üzerine olan etkileri kaydedilir. Bu değişikliklerden herhangi biri yeni bir bireyde izlendiğinde spesifik kanserleri geliştirme riskine bu veri tabanlarından kolayca ulaşılabilir.

Gliom olgularının %5-10'unda bir aile hikayesi vardır (12,14,15). Bunların bir kısmı kalıtsal sendromlarla birliktedir. Bu kalıtsal sendromlar arasında NF1 ve NF2 genlerinden kaynaklanan nörofibromatozis tip 1 ve nörofibromatozis tip 2 sendromları, TP53 geninden kaynaklanan Li-Fraumeni sendromu, TSC1 ve TSC2 genlerinden kaynaklanan Tuberoskleroz sendromu, (APC, hMLH1, hMSH2, PMS2 ve PTEN) genlerinden kaynaklanan Turcot's sendromu (multipl hamartom), RB1 geninden kaynaklanan retinoblastoma, IDH1/2 genlerinden kaynaklanan Ollier hastalığı ve Maffucci sendromu sayılabilir (15). Sendromlar her hastada az ya da çok farklı bir klinikle ortaya çıkabilir. Çok organ sisteminin tutulduğu bir klinik tablo da olmak zorunda değildir. Bu sendromlar bu sayı içinde ilgili bölümde detaylı olarak anlatılmıştır. Bu sendromlara yol açan kanser yatkınlık genleri sendromik olmadan da kanser oluşumunda rol oynayabilirler (BRCA2, APC, ATM, DMBT1, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, NF1, NF2, CDKN2A, TP53, PMS2, PTEN, TSC1, TSC2 genlerinde gözlenen mutasyonlar). Bu durumda genetik bozukluk, sonradan kazanılmış (somatik) olarak sadece SSS hücrelerinde bulunur (örn TP53 gen bozuklukları Li-Fraumeni sendromu olmadan birçok kanserin oluşumunda rol oynar).

■ GLİOM YATKINLIĞINDA POLİGENİK KALITIM

Ailesel olarak kalıtılan her genetik bozukluk, kanser ya da diğer hastalıkların gelişimi konusunda aynı etkiyi göstermez. Onkogenez, yani kanser gelişimiyle ilgili genlerde gözlenen mutasyonların hepsinin aynı etkide olmadığı ve bu etkinin, Mendelian kalıtımda o mutasyonun "penetransı" olarak isimlendirildiğini yukarıda özetlemiştik. Bazı genetik bozukluklar çok net ve çok kuvvetli bir etki oluştururken, diğerleri ancak çok hafif bir etki gösterir ve hastalığın gelişme ihtimalini az miktarda arttırır. İşte bu nedenden dolayı, kalıtılmış olan genetik bozukluğun etkisi ne kadar kuvvetli ise kalıtım biçimi Mendelian genetik kuralları ile o kadar uyumlu olur ve yüksek penetrans gösterir. Ancak bu bozuklukların toplumda görülme oranı genellikle son derece düşüktür, çünkü Mendelian kalıtılan ve yüksek penetrans gösteren genetik defekti taşıyan bireylerin sağlığı belirgin şekilde ve kötü yönde etkilenir.

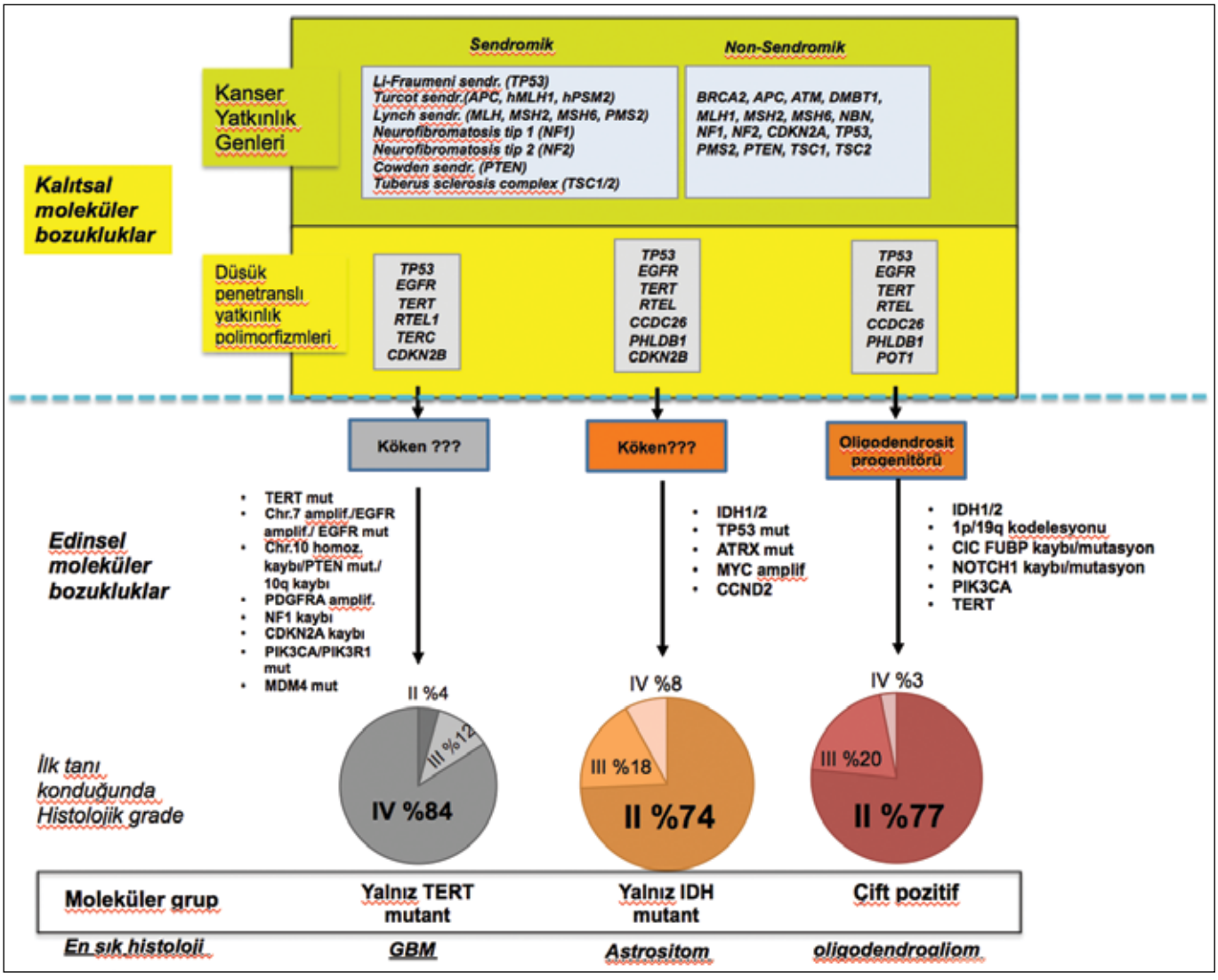
Buna karşılık, genetik kodda ortaya çıkacak bir diğer grup değişikliğin etkisi o kadar hafiftir ki, genetik koddaki bu değişiklikler kendi başlarına o bireyde kanser oluşturmak için yeterli olmazlar. Fakat bu değişiklikler kanser gelişimini kolaylaştırıcı etki gösterirler. Ancak çok sayıda, bu tarz bozukluk, çevresel faktörlerle de bir araya geldiğinde kanserleşme olur. Bu kalıtım şekli "multigenik kalıtım" olarak da isimlendirilir. Bu kalıtım şekli toplumda sık rastlanan diyabet, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, anevrizmalar gibi birçok hastalığın da kalıtımında ön plandadır. Kendi başlarına etkileri kısıtlı olduğu ve birey sağlığını dramatik şekilde etkilemedikleri için bu mutasyonlar toplumda negatif seleksiyona uğramazlar ve bu nedenden dolayı yüksek oranda görülürler. Bu değişikliklerin çoğu, genetik kodda normalde de gözlenen çeşitliliklerdir (polimorfizm). Her polimorfizm kanserleşmeyi desteklemez; bir kısmı tam tersi şekilde kanser oluşumunu zorlaştırır. Kanser oluşumunu kolaylaştıran polimorfizmler "kanser yatkınlık polimorfizmleri" olarak isimlendirilir.

Kanser yatkınlık polimorfizmlerinin etkisi çok ılımlı olduğu için, her bireyde bulunan 10 milyon polimorfizmin arasından etkilerinin ayırdedilmesi son derece zordur. Dolayısı ile polimorfizmlerin etkisinin saptanması ancak yeni nesil dizileme teknolojilerinin yaygın kullanıma girmesi ve çok büyük sayıda (hasta ve kontrol) bireyin bu testlerle incelenmesi sonrasında mümkün olmuştur. Bütün genom boyunca izlenen tüm polimorfizmlerin analiz edildiği ve hastalıkla ilişkilendirildiği bu çalışmalar "genome wide association study-GWAS (Tüm genomda asosiyasyon araştırmaları)" olarak isimlendirilir (10,13,22-24).

Moleküler döneme kadar gliomların gelişimi konusunda genetik yatkınlığın ancak çok kısıtlı bir rol oynadığı düşünülmekteydi (8). Klasik bilgiye göre gliom gelişimine yol açan durumlar

daha önce farklı nedenlerden dolayı kraniyal radyoterapi almış olmak, nadir Mendelian-benzeri kalıtılan kanser sendromları (Nörofibromatozis tip I, Li Fraumeni-, Turcot-, Cowden- sendromları ve Tuberoskleroz), ileri yaş, erkek cinsiyet ve beyaz ırktan olmaktır. Bu bilgi sendromik olan olgulardaki genetik özellikler haricinde bizlere gliomların gelişimi konusunda detaylı bilgi sağlayamamaktaydı. 2009 yılından sonra ise genetik asosiasyon çalışmalarının genom çapında çok sayıda belirteç ile yapılabilmesi, non-Mendelian, yani multifaktöriyel kalıtımın kanser gibi kompleks hastalıklardaki rolü konusundaki bilgimizi üstel olarak arttırdı ve hastalık yatkınlığına çok farklı şekilde bakmamızı sağladı. Artık "sık görülen fakat düşük penetranslı variantların" hastalık yatkınlığına büyük etkileri olduğunu kabul ediyoruz.

Sık fakat düşük penetranslı variantları araştırabilmek konusunda en öne çıkan yöntem tüm genomda asosiyasyon araştırmalarıdır (GWAS). İnsan Genom Projesi sonrası başlatılan benzer büyük çaplı büyük genom projeleri sayesinde dünyanın çeşitli bölgelerinde yaşayagelmiş insan popülasyonlarının genetik yapısına dair bilgimiz muazzam ölçüde artmıştır. Bu projelerin en önemli çıktılarından biri de kişiler arası farklılık gösteren tek nükleotid değişimlerinin ya da tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) farklı popülasyonlarda kapsamlı biçimde tanımlanmasıdır. 2000'li yılların ortalarından itibaren, tanımlanan yüzbinlerce SNP tek bir mikrodizi ("microarray") üzerine yerleştirilmeye ve böylece her genomdaki yüzbinlerce SNP tek seferde çok düşük örnek başı maliyetler ile taranabilir hale gelmiştir. Daha önce birkaç yüz hasta ve kontrolden oluşan kohortlarda birkaç aday SNP incelenmesi ile yapılan genetik yatkınlık asosiasyon analizleri, bu sayede daha çok örnekte aynı anda yüzbinlerce SNP'i aynı anda tarayarak yapılmaya başlanmıştır ki tüm genoma yayılmış SNP'ler aynı anda genotiplenebildiği için bu yaklaşım "tüm genom çapında asosiasyon çalışması" ("Genome-wide association study")

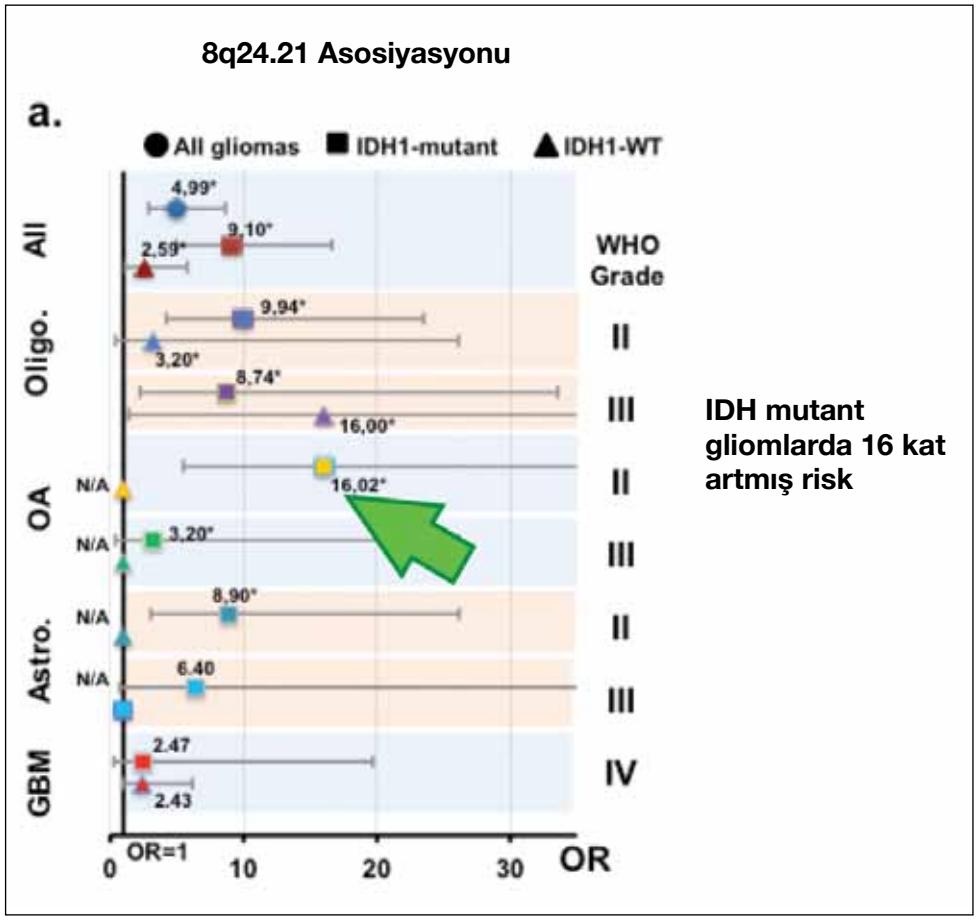


Şekil 2: Moleküler genetik çalışmalar, genetik yatkınlığa yol açan genetik bozuklukların farklı genetik özellikler gösteren ve birbirinden biyolojik davranış olarak farklı tümör tiplerinin gelişimine yol açtığını göstermiştir.

olarak adlandırılmıştır. GWAS çalışmalarının temel dayanağı, hastalık ile ilişkili olmayan SNP'lerin incelenen hasta kohortu (yüzden fazla birey) ile sağlıklı kontrol grubu (yüzden fazla birey) arasında eşit dağılım göstereceği, diğer yandan hastalığa yatkınlık ile ilişkili bir genomik bölgede bulunan SNP'lerin hasta grubunda daha sık (risk-arttırıcı) ya da daha seyrek (koruyucu) görülmesi gerektiği esasıdır. Gruplararası genetik arka plan kritik öneme sahip olup, heterojen topluluklarda güvenilir sonuçlar elde edebilmek için örnek sayılarının çok artırılması ya da genetik arka plan analizi sonrası hasta-kontrol seçimi yapılması gerekebilir.

Gliomlarda 2009'dan beri yapılmakta olan GWAS çalışmaları sayesinde 8 farklı genomik bölgedeki polimorfizmlerin gliom yatkınlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir: TERC (rs1920116), TERT (rs2736100), EGFR (rs2252586, rs11979158), CCDC26 (rs55705857), CDKN2B (rs1412829), PHLDB1 (rs498872), TP53 (rs78378222), RTEL1 (rs6010620, rs4809324) (26,28-33). GWAS öncesi yapılan aday-SNP asosiasyon çalışmalarının aksine, bu SNP'ler farklı hasta kohortlarında yapılan farklı gliom GWAS çalışmalarında tekrar tekrar doğrulanmaktadır. "Gliogene" adlı konsorsiyumun öncülük ettiği GWAS çalışmalarından elde edilen ilk sonuçlar 17q12-21.32 bölgesini ailesel gliomlar ile ilişkilendirmiştir; daha zayıf asosiyasyonlar 6p22.3, 12p13.33-p12.1 ve 18q23 için bildirilmiştir. Ancak takip eden karakterizasyon çalışmalarında elde edilen sonuçlar ailesel gliomların sporadik gliomlardan farklı olmadığını ortaya koymuştur: ortaya çıkma yaşı, morfoloji ya da cinsiyet gibi parametrelerde farklılık yoktur. Belki de daha önemli bir bulgu, ailesel gliomların %83'ünde iki kuşakta görülen gliom sayısının sadece 2 olmasıdır; gliom hastalarına verilen danışmanlıkta bu bulgu göz önünde bulundurulmalıdır (13,20,22). Gliogene konsorsiyumunun bir diğer bulgusu POT1 genindeki dominant mutasyonları oligodendrogliomlar ve melanomlar ile ilişkilendirmesi olmuştur (1). Telomerlerin korunmasında rol alan Shelterin kompleksinin bir üyesi olan POT1 genindeki mutasyonların etkilerini telomerler üzerinden göstermeleri akla yatkındır, ancak neden daha çok oligodendroglial tümörler ile ilişkili olduğu henüz bilinmemektedir.

İnsan genomu 10 milyondan fazla SNP barındırır. SNP'lerin toplumda görece yüksek oranda görülmeleri "normalin variyasyonu" olabileceklerini düşündürse de polimorfizmlerin insanda birçok hastalığa yatkınlığı, hastalık gidişlerini ve ilaçlara olan yanıtları belirlediği bilinmektedir. Gliomlar konusunda tanımlanmış olan polimorfizmler de farklı gliom tiplerinde değişkenlik gösterir ve o gliom tipinin gelişimi konusunda bize ışık tutarlar (Şekil 2). Örneğin CCDC26 polimorfizmleri glioblastom riski üzerine belirgin bir etki göstermezken, CCDC26 geninde yerleşimli SNP rs55705857-G aleli varlığının, IDH-mutant gliom riskini 16 kat kadar artırdığını ve bunu yaklaşık 2 milyon baz çifti uzağındaki MYC onkogeni ile



Şekil 3: Poligenik kalıtıma yol açan genetik bozukluklar gliom gelişme ihtimalini belirgin şekilde arttırabilir. Örnek olarak gösterilen 8q24.21 bölgesindeki genetik polimorfizm (rs55705857) IDH-mutasyonu gösteren gliomların riskini 16 kat kadar artırabilmektedir.

uzak bölge DNA etkileşimi üzerinden gerçekleştirdiğini yakın zaman önce Oktay ve ark.(16) tarafından gösterilmiştir (Şekil 3). Daha önce amplifikasyonları astrositik morfoloji ve tümör progresyonu ile ilişkilendirilmiş olan MYC'in gliomagenezin erken evrelerinde nasıl bir rol üstlendiğine dair daha çok bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer yandan, benzer uzak bölge DNA etkileşimlerinin diğer gliom GWAS genom bölgeleri için geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak bugüne kadar farklı hastalıklarda yapılan GWAS'lar sonucu tanımlanan SNP'lerin hemen hepsinin "enhancer" olarak adlandırılan ve gen ifadesinin kontrolü için kritik role sahip DNA bölgelerinde yer aldıkları göz önünde bulundurulursa, bu ihtimal uzak değildir. Aynı şekilde PHLDB1 polimorfizmleri IDH mutant gliom gelişim riskini, buna karşılık CDKN2B polimorfizmleri astrositom ve glioblastom gelişim riskini ve TERC polimorfizmleri glioblastom gelişim riskini artırır (32).

■ SONUÇ

Klasik epidemiyolojik çalışmalar gliomların ancak %5-10 gibi bir kısmında ailesel kalıtımın rol oynadığını göstermiştir. Glial tümörlerde ailesel yatkınlığın en kolay ve en net şekilde gözlediği durum mendelian olarak kalıtılan kanser yatkınlık genleridir. Bu genlerin kalıtılması çoğu zaman birden çok organ sistemini etkileyen sendromlara yol açar. Buna karşılık son on yıldaki çalışmalar poligenik kalıtımın da, çevresel faktörlerin de katkısı ile, kanser yatkınlığında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Poligenik kalıtımın etkisini izlemek ve öngörmek sendromik olgulardaki kadar kolay değildir, fakat hedefli ilaç tedavilerinin gelişmesi ile poligenik kalıtımda rol oynayan faktörlerin farklı tedavilere yanıt verme potansiyeli olan bir hasta grubunu gösterebildiği farkedilmiştir.

■ KAYNAKLAR

1. Bainbridge MN, Armstrong GN, Gramatges MM, Bertuch AA, Jhangiani SN, Doddapaneni H, Lewis L, Tombrello J, Tsavachidis S, Liu Y, Jalali A, Plon SE, Lau CC, Parsons DW, Claus EB, Barnholtz-Sloan J, Il'yasova D, Schildkraut J, Ali-Osman F, Sadetzki S, Johansen C, Houlston RS, Jenkins RB, Lachance D, Olson SH, Bernstein JL, Merrell RT, Wrensch MR, Walsh KM, Davis FG, Lai R, Shete S, Aldape K, Amos CI, Thompson PA, Muzny DM, Gibbs RA, Melin BS, Bondy ML; Gliogene Consortium: Germline mutations in shelterin complex genes are associated with familial glioma. J Natl Cancer Inst 107(1): 384, 2015
2. Boveri T: Zur frage der entstehung maligner tumoren. 1914, Jena,: G. Fischer. 2 p.l., 64 p.
3. Broca P: Traité des tumeurs. 1866: P. Asselin.
4. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. Nature 455(7216): 1061-1068, 2008
5. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, Rheinbay E, Miller CR, Vitucci M, Morozova O, Robertson AG, Noushmehr H, Laird PW, Cherniack AD, Akbani R, Huse JT, Ciriello G, Poisson LM, Barnholtz-Sloan JS, Berger MS, Brennan C, Colen RR, Colman H, Flanders AE, Giannini C, Grifford M, Iavarone A, Jain R, Joseph I, Kim J, Kasaian K, Mikkelsen T, Murray BA, O'Neill BP, Pachter L, Parsons DW, Sougnez C, Sulman EP, Vandenberg SR, Van Meir EG, von Deimling A, Zhang H, Crain D, Lau K, Mallery D, Morris S, Paulauskis J, Penny R, Shelton T, Sherman M, Yena P, Black A, Bowen J, Dicostanzo K, Gastier-Foster J, Leraas KM, Lichtenberg TM, Pierson CR, Ramirez NC, Taylor C, Weaver S, Wise L, Zmuda E, Davidsen T, Demchok JA, Eley G, Ferguson ML, Hutter CM, Mills Shaw KR, Ozenberger BA, Sheth M, Sofia HJ, Tarnuzzer R, Wang Z, Yang L, Zenklusen JC, Ayala B, Baboud J, Chudamani S, Jensen MA, Liu J, Pihl T, Raman R, Wan Y, Wu Y, Ally A, Auman JT, Balasundaram M, Balu S, Baylin SB, Beroukhim R, Bootwalla MS, Bowlby R, Bristow CA, Brooks D, Butterfield Y, Carlsen R, Carter S, Chin L, Chu A, Chuah E, Cibulskis K, Clarke A, Coetzee SG, Dhalla N, Fennell T, Fisher S, Gabriel S, Getz G, Gibbs R, Guin R, Hadjipanayis A, Hayes DN, Hinoue T, Hoadley K, Holt RA, Hoyle AP, Jefferys SR, Jones S, Jones CD, Kucherlapati R, Lai PH, Lander E, Lee S, Lichtenstein L, Ma Y, Maglinte DT, Mahadeshwar HS, Marra MA, Mayo M, Meng S, Meyerson ML, Mieczkowski PA, Moore RA, Mose LE, Mungall AJ, Pantazi A, Parfenov M, Park PJ, Parker JS, Perou CM, Protopopov A, Ren X, Roach J, Sabedot TS, Schein J, Schumacher SE, Seidman JG, Seth S, Shen H, Simons JV, Sipahimalani P, Soloway MG, Song X, Sun H, Tabak B, Tam A, Tan D, Tang J, Thiessen N, Triche T Jr, Van Den Berg DJ, Veluvolu U, Waring S, Weisenberger DJ, Wilkerson MD, Wong T, Wu J, Xi L, Xu AW, Yang L, Zack TI, Zhang J, Aksoy BA, Arachchi H, Benz C, Bernard B, Carlin D, Cho J, DiCara D, Frazer S, Fuller GN, Gao J, Gehlenborg N, Haussler D, Heiman DI, Iype L, Jacobsen A, Ju Z, Katzman S, Kim H, Knijnenburg T, Kreisberg RB, Lawrence MS, Lee W, Leinonen K, Lin P, Ling S, Liu W, Liu Y, Liu Y, Lu Y, Mills G, Ng S, Noble MS, Paull E, Rao A, Reynolds S, Saksena G, Sanborn Z, Sander C, Schultz N, Senbabaoglu Y, Shen R, Shmulevich I, Sinha R, Stuart J, Sumer SO, Sun Y, Tasman N, Taylor BS, Voet D, Weinhold N, Weinstein JN, Yang D, Yoshihara K, Zheng S, Zhang W, Zou L, Abel T, Sadeghi S, Cohen ML, Eschbacher J, Hattab EM, Raghunathan A, Schniederjan MJ, Aziz D, Barnett G, Barrett W, Bigner DD, Boice L, Brewer C, Calatozzolo C, Campos B, Carlotti CG Jr, Chan TA, Cuppini L, Curley E, Cuzzubbo S, Devine K, DiMeco F, Duell R, Elder JB, Fehrenbach A, Finocchiaro G, Friedman W, Fulop J, Gardner J, Hermes B, Herold-Mende C, Jungk C, Kendler A, Lehman NL, Lipp E, Liu O, Mandt R, McGraw M, Mclendon R, McPherson C, Neder L, Nguyen P, Noss A, Nunziata R, Ostrom QT, Palmer C, Perin A, Pollo B, Potapov A, Potapova O, Rathmell WK, Rotin D, Scarpace L, Schilero C, Senecal K, Shimmel K, Shurkhay V, Sifri S, Singh R, Sloan AE, Smolenski K, Staugaitis SM, Steele R, Thorne L, Tirapelli DP, Unterberg A, Vallurupalli M, Wang Y, Warnick R, Williams F, Wolinsky Y, Bell S, Rosenberg M, Stewart C, Huang F, Grimsby JL, Radenbaugh AJ, Zhang J: Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. N Engl J Med 372(26): 2481-2498, 2015
6. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C: Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. Nat Genet 45(10): 1127-1133, 2013
7. Claus E, Walsh KM, Wiencke JK, Molinaro AM, Wiemels JL, Schildkraut JM, Bondy ML, Berger M, Jenkins R, Wrensch M: Survival and low-grade glioma: The emergence of genetic information. Neurosurg Focus 38(1): E6, 2015

8. Egan K, Wrensch M, Jenkins R: Rare and uncommon genetic variants may hold key to the 'missing heritability' in glioma. CNS Oncol 1(2): 109-112, 2012
9. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, Castano A, Lia M, Abate F, Keir ST, Ji AX, Zoppoli P, Niola F, Danussi C, Dolgalev I, Porrati P, Pellegatta S, Heguy A, Gupta G, Pisapia DJ, Canoll P, Bruce JN, McLendon RE, Yan H, Aldape K, Finocchiaro G, Mikkelsen T, Privé GG, Bigner DD, Lasorella A, Rabadan R, Iavarone A: The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. Nat Genet 45(10): 1141-1149, 2013
10. Goodenberger ML, Jenkins RB: Genetics of adult glioma. Cancer Genet 205(12): 613-621, 2012
11. Ince T, Richardson AL, Bell GW, Saitoh M, Godar S, Karnoub AE, Iglehart JD, Weinberg RA: Transformation of different human breast epithelial cell types leads to distinct tumor phenotypes. Cancer Cell 12(2): 160-170, 2007
12. Louis DN, von Deimling A: Hereditary tumor syndromes of the nervous system: Overview and rare syndromes. Brain Pathol 5(2): 145-151, 1995
13. Malmer B, Adatto P, Armstrong G, Barnholtz-Sloan J, Bernstein JL, Claus E, Davis F, Houlston R, Il'yasova D, Jenkins R, Johansen C, Lai R, Lau C, McCarthy B, Nielsen H, Olson SH, Sadetzki S, Shete S, Wiklund F, Wrensch M, Yang P, Bondy M: GLIOGENE an International Consortium to Understand Familial Glioma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16(9): 1730-1734, 2007
14. Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L: Genetic insights into familial tumors of the nervous system. Am J Med Genet C Semin Med Genet 129C(1): 74-84, 2004
15. Ohgaki H, Kim YH, Steinbach JP: Nervous system tumors associated with familial tumor syndromes. Curr Opin Neurol 23(6): 583-591, 2010
16. Oktay Y, Ülgen E, Can Ö, Akyerli CB, Yüksel Ş, Erdemgil Y, Durası IM, Henegariu OI, Nanni EP, Selevsek N, Grossmann J, Erson-Omay EZ, Bai H, Gupta M, Lee W, Turcan Ş, Özpınar A, Huse JT, Sav MA, Flanagan A, Günel M, Sezerman OU, Yakıcıer MC, Pamir MN, Özduman K: IDH-mutant glioma specific association of rs55705857 located at 8q24.21 involves MYC deregulation. Sci Rep 6: 27569, 2016
17. Persson A, Petritsch C, Swartling FJ, Itsara M, Sim FJ, Auvergne R, Goldenberg DD, Vandenberg SR, Nguyen KN, Yakovenko S, Ayers-Ringler J, Nishiyama A, Stallcup WB, Berger MS, Bergers G, McKnight TR, Goldman SA, Weiss WA: Non-stem cell origin for oligodendroglioma. Cancer Cell 18(6): 669-682, 2010
18. Polak P, Karlić R, Koren A, Thurman R, Sandstrom R, Lawrence MS, Reynolds A, Rynes E, Vlahoviček K, Stamatoyannopoulos JA, Sunyaev SR: Cell-of-origin chromatin organization shapes the mutational landscape of cancer. Nature 518(7539): 360-364, 2015
19. Rahman N: Realizing the promise of cancer predisposition genes. Nature 505(7483): 302-308, 2014
20. Sadetzki S, Bruchim R, Oberman B, Armstrong GN, Lau CC, Claus EB, Barnholtz-Sloan JS, Il'yasova D, Schildkraut J, Johansen C, Houlston RS, Shete S, Amos CI, Bernstein JL, Olson SH, Jenkins RB, Lachance D, Vick NA, Merrell R, Wrensch M, Davis FG, McCarthy BJ, Lai R, Melin BS, Bondy ML; Gliogene Consortium: Description of selected characteristics of familial glioma patients - results from the Gliogene Consortium. Eur J Cancer 49(6): 1335-1345, 2013
21. Sanson M, Hosking FJ, Shete S, Zelenika D, Dobbins SE, Ma Y, Enciso-Mora V, Idbaih A, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Marie Y, Boisselier B, Carpentier C, Wang XW, Di Stefano AL, Labussière M, Gousias K, Schramm J, Boland A, Lechner D, Gut I, Armstrong G, Liu Y, Yu R, Lau C, Di Bernardo MC, Robertson LB, Muir K, Hepworth S, Swerdlow A, Schoemaker MJ, Wichmann HE, Müller M, Schreiber S, Franke A, Moebus S, Eisele L, Försti A, Hemminki K, Lathrop M, Bondy M, Houlston RS, Simon M: Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk. Hum Mol Genet 20(14): 2897-2904, 2011
22. Scheurer ME, Etzel CJ, Liu M, Barnholtz-Sloan J, Wiklund F, Tavelin B, Wrensch MR, Melin BS, Bondy ML; GLIOGENE Consortium: Familial aggregation of glioma: a pooled analysis. Am J Epidemiol 172(10): 1099-1107, 2010
23. Shete S, Hosking FJ, Robertson LB, Dobbins SE, Sanson M, Malmer B, Simon M, Marie Y, Boisselier B, Delattre JY, Hoang-Xuan K, El Hallani S, Idbaih A, Zelenika D, Andersson U, Henriksson R, Bergenheim AT, Feychting M, Lönn S, Ahlbom A, Schramm J, Linnebank M, Hemminki K, Kumar R, Hepworth SJ, Price A, Armstrong G, Liu Y, Gu X, Yu R, Lau C, Schoemaker M, Muir K, Swerdlow A, Lathrop M, Bondy M, Houlston RS: Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma. Nat Genet 41(8): 899-904, 2009
24. Shete S, Lau CC, Houlston RS, Claus EB, Barnholtz-Sloan J, Lai R, Il'yasova D, Schildkraut J, Sadetzki S, Johansen C, Bernstein JL, Olson SH, Jenkins RB, Yang P, Vick NA, Wrensch M, Davis FG, McCarthy BJ, Leung EH, Davis C, Cheng R, Hosking FJ, Armstrong GN, Liu Y, Yu RK, Henriksson R; Gliogene Consortium, Melin BS, Bondy ML: Genome-wide high-density SNP linkage search for glioma susceptibility loci: Results from the Gliogene Consortium. Cancer Res 71(24): 7568-7575, 2011
25. Singh S, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB: Identification of human brain tumour initiating cells. Nature 432(7015): 396-401, 2004
26. Stacey S, Sulem P, Jonasdottir A, Masson G, Gudmundsson J, Gudbjartsson DF, Magnusson OT, Gudjonsson SA, Sigurgeirsson B, Thorisdottir K, Ragnarsson R, Benediktsdottir KR, Nexø BA, Tjønneland A, Overvad K, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Hemminki K, Corredera C, Fuentelsaz V, Grasa P, Navarrete S, Fuertes F, García-Prats MD, Sanambrosio E, Panadero A, De Juan A, Garcia A, Rivera F, Planelles D, Soriano V, Requena C, Aben KK, van Rossum MM, Cremers RG, van Oort IM, van Spronsen DJ, Schalken JA, Peters WH, Helfand BT, Donovan JL, Hamdy FC, Badescu D, Codreanu O, Jinga M, Csiki IE, Constantinescu V, Badea P, Mates IN, Dinu DE, Constantin A, Mates D, Kristjansdottir S, Agnarsson BA, Jonsson E, Barkardottir RB, Einarsson GV, Sigurdsson F, Moller PH, Stefansson T, Valdimarsson T, Johannsson OT, Sigurdsson H, Jonsson T, Jonasson JG, Tryggvadottir L, Rice T, Hansen HM, Xiao Y, Lachance DH, O Neill BP, Kosel ML, Decker PA, Thorleifsson G, Johannsdottir H, Helgadottir HT, Sigurdsson A, Steinthorsdottir V, Lindblom A; Swedish Low-risk Colorectal Cancer Study Group, Sandler RS, Keku TO, Banasik K, Jørgensen T, Witte DR, Hansen

T, Pedersen O, Jinga V, Neal DE, Catalona WJ, Wrensch M, Wiencke J, Jenkins RB, Nagore E, Vogel U, Kiemeney LA, Kumar R, Mayordomo JI, Olafsson JH, Kong A, Thorsteinsdottir U, Rafnar T, Stefansson K: A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility. Nat Genet 43(11): 1098-1103, 2011

27. Sugiarto S, Persson AI, Munoz EG, Waldhuber M, Lamagna C, Andor N, Hanecker P, Ayers-Ringler J, Phillips J, Siu J, Lim DA, Vandenberg S, Stallcup W, Berger MS, Bergers G, Weiss WA, Petritsch C: Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors. Cancer Cell 20(3): 328-340, 2011
28. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S: Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. Nat Genet 47(5): 458-468, 2015
29. Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G: Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. Proc Natl Acad Sci U S A 110(6): 1999-2004, 2013
30. Tomasetti C, Vogelstein B: Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. Science 347(6217): 78-81, 2015
31. Walsh K, Codd V, Smirnov IV, Rice T, Decker PA, Hansen HM, Kollmeyer T, Kosel ML, Molinaro AM, McCoy LS, Bracci PM, Cabriga BS, Pekmezci M, Zheng S, Wiemels JL, Pico AR, Tihan T, Berger MS, Chang SM, Prados MD, Lachance DH, O'Neill BP, Sicotte H, Eckel-Passow JE; ENGAGE Consortium Telomere Group, van der Harst P, Wiencke JK, Samani NJ, Jenkins RB, Wrensch MR: Variants near TERT and TERC influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk. Nat Genet 46(7): 731-735, 2014
32. Walsh K, Wiencke JK, Lachance DH, Wiemels JL, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, Jenkins RB, Wrensch MR: Telomere maintenance and the etiology of adult glioma. Neuro Oncol 17(11):1445-1452, 2015
33. Wrensch M, Jenkins RB, Chang JS, Yeh RF, Xiao Y, Decker PA, Ballman KV, Berger M, Buckner JC, Chang S, Giannini C, Halder C, Kollmeyer TM, Kosel ML, LaChance DH, McCoy L, O'Neill BP, Patoka J, Pico AR, Prados M, Quesenberry C, Rice T, Rynearson AL, Smirnov I, Tihan T, Wiemels J, Yang P, Wiencke JK: Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility. Nat Genet 41(8): 905-908, 2009
34. Wu S, Powers S, Zhu W, Hannun YA: Substantial contribution of extrinsic risk factors to cancer development. Nature 529(7584): 43-47, 2016