Patoloji Bülteni 2002; 19(2): 75-78
Turkish Bulletin of Pathology 2002; 19(2): 75-78

Liposarkom patogenezinde p-53 ve mdm-2'nin rolü

Role of p-53 and mdm-2 on the pathogenesis of liposarcoma

Ediz Tutar [1], Gökhan Gedikoğlu [2]
[1] Çorum SSK Hastanesi, ÇORUM
[2] Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

p-53 geni kromozom 17 p13.1'de lokalizedir ve insan tümörlerinde izlenen genetik değişikliklerin en sık hedefidir. mdm-2 geni, p-53 ile kompleks oluşturarak onun fonksiyonlarının inhibe eden 90 kDa'lık bir proteini kodlar. Bu çalışmada 50 liposarkom da p-53 ve mdm-2 değişiklikleri tartışılmaktadır. p-53 ve mdm-2 protein ekspresyonu immünhistokimya yöntemiyle değerlendirilmiştir. 21 vaka p-53 immünpozitif (% 42) ve 22 vaka mdm-2 immünpozitif (% 44) 0larak bulunmuştur. p-53 ve mdm-2 immünpozitivitesi ile rekürrens, tümör çapı, tümör derecesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki mevcut değildir. Baş boyun bölgesinde lokalize liposarkomlarda p-53 ve mdm-2 pozitivitesi izlenmemiştir. Retroperitoneal liposarkomlar, ekstremitede yerleşen liposarkomlardan daha fazla p-53 immünpozitivitesi göstermektedirler (p=0.000). Aynı zamanda retroperitoneal liposarkomlar, ekstremitede yerleşen liposarkomlardan daha fazla mdm-2 immünpozitivitesi göstermektedirler (p=0.019). 14 liposarkom p-53(+)/mdm-2(+) ve 21 liposarkom p-53(-)/mdm-2(-) 'dir (tutarlılık oranı =0,7). mdm-2 overekspresyonu ile; p-53 'ün fonksiyonel inaktivasyonunun, liposarkom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Liposarkom, p-53, mdm-2

p-53 gene is located on chromosome 17 p13.1 and it is the single most common target for genetic alteration in human tumors. The mdm-2 gene encodes a 90 kDa protein that forms a complex with p-53 and inhibits its functions. In this study we analysed 50 liposarcomas for p-53 and mdm-2 alterations. p-53 and mdm-2 protein expression was evaluated by immunohistochemistry. We found 21 p-53 immunopositive (42%) and 22 mdm-2 positive cases (44%). There was no statistical significant correlation between p-53 and mdm-2 immunopositivity and recurrens, tumour size, tumour grade. No positive staning for p-53 and mdm-2 was observed in the any of liposarcoma that were located in head and neck region. Retroperitoneal liposarcomas show higher p-53 immunopositivity than liposarcoma that are located in the extremities (p=0.000). Also retroperitoneal liposarcomas show higher mdm-2 immunopositivity than liposarcoma that are located in the extremities (p=0.019). There were 14 p-53(+)/mdm 2(+) liposarcomas and 21 p-53(-)/mdm-2 (-) liposarcomas (proportion of aggrement =0,7). It appears that functional inactivation of p-53 by mdm-2 protein overexpression plays a role in the liposarcoma pathogenesis.

Key Words: Liposarcoma, p-53, mdm-2.

Tümörlerin patogenezinde rol oynayan onkogenlerin belirlenmesinin bu tümörlerde uygulanacak gen tedavi yöntemlerinin oluşturulmasında önemli rol oynayacağı düşünülmektedir. Ayrıca bu onkogenlerin tümörlerin biyolojik davranışlarının önceden bilinebilmesi konusunda rol oynamaları, hastaya uygun tedavi verilebilmesi açısından önemlidir.

p-53 kromozom 17 p13.1'de lokalize bir tümör supresör gendir. p-53 proteini hücre nükleusunda lokalize olup, fonksiyonunu diğer genlerin transkripsiyonunu kontrol ederek gösterir. Hücre DNA 'sı hasara uğradığında hücre siklus duraklamasına ve apopitoza yol açar. İnsan tümörlerinin yaklaşık % 50'sinde bu gende mutasyon izlenir. mdm-2 ise p-53'e bağlanarak, transkripsiyonunu inhibe eder [1]. mdm-2 geni kromozom 12q 13-14 'de lokalizedir.

mdm-2 p-53'ün aminoterminal transkripsiyon bölgesine bağlanır ve transkripsiyonu inhibe eder [2,3]. Aynı zamanda mdm-2, p-53 yıkımına yol açar. mdm-2 'nin p-53'e bağlanamadığı mdm-2 mutasyonu izlenen hücrelerde p-53 daha stabildir. mdm-2 overekspresyonunun rat embryo fibroblastlarında immortalizasyona yol açtığı ve neonatal rat astrositlerinde tümörijenik olduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vivo olarak transjenik farelerde mdm-2 overekspresyonunun meme epitelinde tümör gelişmesine neden olması da mdm-2'nin hücre transformasyonunda bir onkogen gibi fonksiyon gösterdiğini desteklemektedir [2]. mdm-2 amplifikasyonu sarkomların % 30'unda izlenmiştir [4].

Liposarkom, yetişkin yaş grubunda en sık görülen yumuşak doku tümörlerinden birisidir. Sıklıkla 40-60 yaşları arası görülür. Liposarkomların en sık yerleştiği bölgeler uyluk ve retroperitoneal bölge olmasına karşın, baş-boyun bölgesi dahil vücudun birçok bölgesinde izlenebilir [5]. 1067 vakalık AFIP serisinde gövdede (retroperiton, inguinal ve göğüs) % 42.4, alt ekstremitede % 41.4, üst ekstremitede % 10.6, baş- boyun bölgesinde % 5.6 oranında bildirilmiştir. Histolojik olarak liposarkomlar; mikzoid, "round cell", iyi diferansiye, dediferansiye, pleomorfik olmak üzere 5 gruba ayrılırlar [6].

Bu çalışmada immünhistokimyasal yöntemle p-53 ve mdm-2'nin ekspresyonunun liposarkom tipleri, lokalizasyonlarına göre farkları incelenmiş ve rekürrensle, tümör çapıyla olan ilişkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Tip	Hasta Sayısı	p-53 + sayı	%	mdm-2 + sayı	%	p-53+/mdm-2 + sayı	%
Mikzoid	24	8	33,33	8	33,33	5	20,83
Round cell	5	2	60	3	60	2	40
İyi diferanciye	10	6	70	7	70	5	50
Dediferansiye	2	0	0	1	50	0	0
Pleomorfik	9	5	55,55	3	33,33	2	22,22

Tablo 1: Alt tiplere göre vakaların p-53 ve mdm-2 pozitiviteleri (n=50).

	p-53		
Bölgeler	Pozitif	Negatif	Toplam
Retroperiton	15	5	20
Ekstremite	5	21	26
Toplam	20	26	46

Ki-kare testi (p=0.000)

Tablo 2: Lokalizasyon ve p-53 ilişkisi.

GEREÇ VE YÖNTEM

1981-1999 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Patoloji Anabilim Dallarında liposarkom tanısı almış 50 hasta seçilmiştir. 50 hastaya ait kesitler yeniden değerlendirilmiş, veriler hasta dosyaları ve patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Her tümör için seçilen bir parafin bloktan 2 adet 5 mikrometrelikk boyasız kesit hazırlanmış ve daha sonra şu işlemler yapılmıştır. Kesitler 56 °C'de etüvde 14 saat süre ile deparafinize edilmiştir. Ksilolde deparafinizasyona devam edilmiş ve alkolde dehidratasyon yapılmıştır. % 0.3 oranında hidrojen peroksit içeren absolü metanol ile 15 dakika endojen peroksidaz aktivitesi bloke edilmiştir. Kesitlerin yıkanması için PBS (phosphate buffer saline, ph 7.4) kullanılmıştır. Mikrodalga fırında sitrat -buffer içinde (ph 6.0) 15 dakika süreyle (3 dakika 360 Watt'da, 12 dakika 180 Watt'da) antijen açığa çıkarma işlemi yapılmıştır. ABC yöntemi ile immünhistokimyasal çalışma yapılmıştır.

Nonspesifik protein blokajı sonrası vakaların birer kesitleri 1 saat süre ile 1/25 dilusyonda primer antikor (MDM2, Denmark Dako, 1) ile diğer kesit 1/50 dilusyonda primer antikor (p53, klon: NCL-P53-DO7 Novocastra, UK,) ile nemli ortamda bekletilmiştir. Daha sonra üretici firmanın önerdiği sürelerle (Zymed immünstain kit) sekonder, tersiyer antikorlar uygulanmıştır. Kromojen olarak diaminobenzidin (DAB) 8 dakika süre ile uygulanmıştır. Hematoksilenle zıt boyama yapılmış; alkol ve ksilolden geçirdikten sonra kesitler Entellan ile kapatılmıştır.

Pozitif kontrol olarak p-53 için kolon karsinomu, mdm-2 için meme invaziv duktal karsinomuna ait dokular kullanılmıştır. Negatif kontrollerde ise primer antikor yerine PBS kullanılarak işlem tamamlanmıştır. İmmünhistokimyasal boyalar iki patolog tarafından, birlikte değerlendirilmiştir. Neoplastik hücrelerdeki nükleer boyanma pozitif olarak değerlendirilmiştir .

Bulguların değerlendirilmesi SSPS for Windows 9.0 bilgisayar programı ile yapılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak Ki- kare testi (gerektiğinde continuity correction test ve Fisher's exact test) uygulanmıştır [7].

BULGULAR

Hastaların yaşları 25-78 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 51,50'dir. 30 hasta erkek (% 60), 20 hasta kadındır (% 40). Hastalara ait tümör çapları 1 ile 50 cm arasında değişmektedir. Ortalama çap 12,81 cm.'dir. İki hastaya ait tümör çapları elde edilememiştir. 50 hastanın 11 tanesinde (% 22) rekürrens saptanmıştır. Bunlardan 3 tanesi birden fazla rekürrens göstermiştir. Hodgkin lenfomalı bir hastada sağ skapulada mikzoid liposarkom ikinci primer olarak izlenmiştir. Hastalara ait tümör lokalizasyonları ise şöyledir; 26 adet ekstremite, 20 adet retroperiton, 3 adet baş- boyun bölgesi. 19 hastada alt ekstremitede, 7 hastada ise üst ekstremitede liposarkom izlenmiştir. Bir hastaya ait tümör lokalizasyonu tesbit edilememiştir. Histopatolojik tiplendirme Enzinger'in kriterlerine göre yapılmıştır [6].

24 rnikzoid liposarkom vakasından 8'i p-53 pozitif (% 33,33) iken 8'i ise mdm-2 pozitiftir (% 33,33). Her ikisi ile pozitif olan p-53(+)/mdm-2(+) vaka sayısı ise 5'dir (% 20,83).

5 adet "round cell" liposarkomdan 2 tanesi (% 40) p-53 (+) iken , 3 tanesi (% 60) mdm-2 (+) ve 2 tanesi (% 40) p-53(+)/mdm-2(+)'dir.

10 iyi diferansiye liposarkom vakasından 6'sı p-53 (+) (% 60), 7'si mdm-2 (+)'dir (% 70). p-53 (+)/mdm-2 (+) vaka sayısı 5'dir (% 50).

2 adet dediferansiye liposarkom vakasında p-53 pozitivitesi saptanmamış olup 1 tanesi mdm-2 pozitiftir (% 50). p-53 ve mdm-2 pozitivitesini birlikte gösteren vaka ise mevcut değildir .

Pleomorlik liposarkom sayısı 9 olup, bunlardan 5 tanesi (%5 5,55) p-53 pozitif iken, 3 tanesi mdm-2 pozitiftir (% 33.33). 2 vaka (% 22,22) ise p-53 ve mdm-2 pozitiftir.

Tüm vakalar birlikte değerlendirildiğinde 50 vakadan 21 tanesi p-53 pozitif (% 42), 22 tanesi mdm-2 pozitiftir (% 44). p-53 ve mdm-2 pozitivitesini birlikte gösteren vaka sayısı ise 14 'dür (% 28). Bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mikzoid ve iyi diferansiye liposarkom1ar iyi dereceli grupta, "round cell", dediferansiye ve pleomorfik liposarkomlar kötü dereceli grupta değerlendirilmiştir [9]. İyi dereceli tümörler ile, kötü dereceli liposarkomlar arasında p-53 (p=0,390) ve mdm-2 (p=0,575) immünreaktivitesi açısından bir fark izlenmemiştir.

Rekürrens gösteren liposarkomlar ile rekürrens göstermeyen liposarkomlar arasında p-53 (p=0,319) ve mdm-2 (p=1,000) immünreaktivitesi yönünden anlamlı bir fark yoktur.

p-53 ve mdm-2 ile birlikte pozitif reaksiyon veren tümörler ile diğerleri arasında derece (p=0,763) ve rekürrens (p=0,659) açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Tümör çapları 10 cm. ve altı olan liposarkomlar ile,

	mdm-2		
Bölgeler	pozitif	negatif	toplam
Retroperiton	14	6	20
Ekstremite	8	18	26
Toplam	22	24	46

Ki-kare testi (p=0.019)

Tablo 3: Lokalizasyon ve mdm-2 ilişkisi.

	p-/53 / mdm-2		
Bölgeler	Her ikisi pozitif	Diğerleri	toplam
Retroperiton	12	8	20
Ekstremite	2	24	26
Toplam	14	32	46

Ki-kare testi (p=0.000)

Tablo 4: Lokalizasyon ve p-53 / mdm-2 ilişkisi.

10,1 cm. ve üstünde olan liposarkomlar arasında mdm-2 (p=0,422) ve p-53 (p=0,624) pozitivitesi yönünden anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Baş-boyun bölgesinde yerleşen 3 adet liposarkomda rndm-2 ve p-53 negatiftir. Olgu sayısının az olması nedeniyle lokalizasyonla ilgili istatistiksel değerlendirmelere baş-boyun bölgesi alınmamıştır.

Retroperitoneal yerleşimli liposarkomlarda p-53 pozitifliği ekstremitelerde yerleşenlere göre daha yüksektir (Tablo 2).

Retroperitoneal yerleşimli liposarkomlarda mdm-2 pozitifliği ekstremitelerde yerleşen liposarkomlara göre daha yüksektir (Tablo 3).

Retroperitoneal yerleşen liposarkomlarda p-53 ve mdm-2'nin birlikte pozitif olarak izlenmesi, ekstremitelerde yerleşenlere göre daha yüksektir (Tablo 4).

Toplam 50 vakadan 14 tanesi p-53 (+)/mdm-2 (+) iken, 21 tanesi p-53(-)/mdm-2(-)'dir. Burada tutarlılık oranı =35/50=0,7 olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

TARTIŞMA

Hastalarımızın yaş ortalaması 51,5 olup, AFIP serisinde bildirilen 53 yaş ortalaması ile uyumludur. Erkeklerde daha yüksek oranda izlenmeleri de beklenen bir bulgudur. Vakalarımızda neoplazilerin lokalizasyonlara göre dağılım ise ekstremitelerde % 53,6, retroperitoneal bölgede % 40,82, baş-boyun bölgesinde ise % 6,12 olarak tesbit edilmiştir. AFIP serisinde ise ekstremitelerde % 52, retroperitonda % 42,4, baş-boyun bölgesinde ise % 5,6 'dır (6). Bu bulgular da liposarkomların yerleşim bölgeleri açısından, Türk toplumu ile diğer toplumlar arasında bir fark izlenmediğini göstermektedir.

Mikzoid ve iyi diferansiye liposarkomlar düşük dereceli (grade) tümörlerdir. Düşük dereceli liposarkomlarda 5 yıllık relaps oranı % 25 iken yüksek dereceli liposarkomlarda bu oran % 71'dir. Ekstremitelerde yerleşen liposarkomlarda 5 yıllık yaşam süresi; mikzoid tipte % 88, iyi diferansiye tipte % 100 iken, pleomorfik tipte bu oran % 56'a düşmektedir [9]. Liposarkomlarda ortalama 5 yıllık yaşam süresinin % 55-64 olduğu bildirilmiştir. Liposarkomlarda en sık metastaz akciğerler ve ileri dönemde lenf nodlarında izlenebilir [10,11]. İntraperitoneal liposarkomlarda en sık metastazın mezentere multipl nodüller tarzında ve bağırsak duvarına olduğu bildirilmektedir. Ayrıca diğer metastaz bölgeleri; sıklığına göre karaciğer, akciğer ve santral sinir sistemidir [12].

Reitan ve arkadaşlarının 99 liposarkom vakasında yaptığı bir araştırmada prognozun cinsiyetten etkilenmediği, retroperiton yerleşimli olanların kötü prognozlu olduğu, küçük olup tamamen rezeke edilebilenlerin ve X-ray filminde düşük, orta dansitede olanların daha iyi prognoz gösterdiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada iyi diferansiye ve mikzoid tiplerin, "round cell" ve pleomortik tiplere göre daha iyi prognoza sahip oldukları belirtilmiştir [8]. Muskuloskeletal sistemde en büyük boyutu 15 cm.'den küçük olan liposarkomların prognozunun daha iyi olduğu ve ekstremitelerin distalinde yerleşen liposarkomların proksimalde yerleşenlere göre daha iyi prognoza sahip oldukları bildirilmektedir [11]. İyi diferansiye liposarkomlardan ekstremitede yerleşenlerin prognozu, retroperitoneal ve skrotumda yerleşenlere göre daha iyi olduğu belirtilmektedir [13,14].

Ekstremitede yerleşen iyi diferansiye liposarkomlarda rekürrens oranı % 43 iken, retroperitonda yerleşenlerde % 91 olarak bildirilmiştir [14].

Literatürde mikzoid ve "round cell" liposarkomlarda immünhistokimya yöntemiyle p-53 ve mdm-2 ile elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Pilotti ve arkadaşları 33 mikzoid ve round celliposarkom vakasından sadece 2 olguda p-53 pozitivitesi saptarken, mdm-2 pozitivitesi saptamamışlardır [15]. Oysa Hisaoka ve arkadaşları ise 10 mikzoid ve round cell liposarkom olgusundan 5 olguda p-53, 6 olguda ise mdm-2 pozitivitesi bildirmektedirler [16]. Aynı zamanda mikzoid liposarkomlarda p-53 mutasyonu da bildirilmiştir [16,17]. Bu çalışmada ise 29 mikzoid ve "round cell" liposarkomdan 10 olgu p-53 pozitir, 11 olgu ise mdm-2 pozitif olarak tesbit edilmiştir. Bu ise Hisaoka ve arkadaşlarının bulguları ile paralellik göstermektedir. Mikzoid liposarkomlarda ve "round cell" liposarkomlarda p-53 ve mdm-2 pozitivitesini yüksek oranlarda tesbit etmemiz bu tümörlerin patogenezinde bu onkogenlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Vakalarımızda bulunan % 42'lik p-53 pozitivitesi, Taubert'in bulduğu % 43'lük oranla paralellik göstermektedir [18].

mdm-2, p-53 yıkımına neden olur. Ama araştırmamızda da olduğu üzere bazı tümörlerde p-53 ve mdm-2'nin birlikte yüksek düzeylerde bulunduğu bilinmektedir. Bu durum mdm-2 ve p-53 bağlantısını düzenleyen diğer faktörlerin (ARF gibi) bulunduğu görüşünü desteklemektedir [2,19,20]. Ayrıca mdm-2'de oluşan mutasyon ve delesyonların, p-53 yıkımını sağlayamadığı ileri sürülmektedir [2]. Retroperitoneal liposarkomlarda p-53 ve mdm-2'nin ekstremitede yerleşenlere göre daha yüksek oranda ekspresyonu Pilotti'nin yaptığı çalışmada da gösterilmiştir [15]. Ayrıca p-53 pozitivitesinin liposarkom ve

malign fibröz histiositomlarda prognozu kötü yönde etkilediği bildirilmektedir [18]. Retroperitoneal liposarkomların prognozunun diğer lokalizasyonlara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Ama çalışmamızda p-53 ve mdm-2 'nin rekürrens ile ilişkisi saptanmamıştır. Ayrıca araştırmamızda p-53 ve mdm-2 immünpozitivitesinin prognozu belirlemede önemli bir parametre olan iyi ve kötü dereceli liposarkomlar arasında fark göstermediği saptanmıştır.

Taubert ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada liposarkomlarda grade arttıkça p-53 pozitif tümör oranının da arttığını tesbit etmişlerdir [18]. Bizim yaptığımız çalışmada ise; p-53 pozitifliği, iyi dereceli liposarkomlarda % 41,1 ve kötü dereceli liposarkomlarda ise % 43,7 olarak tesbit edilmiştir.

p-53 ve mdm-2 immünreaksiyonu lipomlarda izlenmez [15]. İyi diferansiye liposarkomlarda p-53 pozitivitesi % 60, mdm-2 pozitivitesi ise % 70 olarak saptanmıştır. Bu bulgular da lipom benzeri liposarkomların lipomlardan ayrılmasında p-53 ve mdm-2 'nin kullanılabileceği görüşünü desteklemektedir [15]. p-53 pozitivitesi mikzoid liposarkomlarda % 33,33; "round cell" tipinde % 40; iyi diferansiye tipte % 60; dediferansiye tipte % 0; pleomorfık tipte ise % 55,55 olarak saptanmıştır. mdm-2 pozitivitesi ise mikzoid liposarkomlarda % 33,33 ; round cell tipte % 60; iyi diferansiye tipte % 70; dediferansiye tipte % 50 ; pleomorfik tipte ise % 33,33 olarak bulunmuştur. p-53 ve mdm-2'nin birlikte pozitivite gösterdiği tümörler 14 olgu iken her ikisinin negatif olduğu tümör sayısı 21'dir. Bu sonuçlarla ulaşılan tutarlılık oranı ise istatistiksel olarak anlamlıdır (c=0,7). Bu bulgu da liposarkomların bir kısmının patogenezinde mdm-2' ye bağlı p-53 inhibisyonunun rol oynadığı görüşünü desteklemektedir.

Dediferansiye 2 adet liposarkomda p-53 pozitivitesi izlenmemiştir. Oysa Dei Tos ve arkadaşları 14 dediferansiye liposarkom üzerinde yaptıkları bir çalışmada iyi diferansiye alanlarda 8 vakada, kötü diferansiye alanlarda ise 13 vakada p-53 pozitivitesi bildirmektedirler. 2 adet dediferansiye liposarkomdan 1 tanesi mdm-2 ile pozitiftir. Dei Tos ve arkadaşlarına ait yukarıda belirttiğimiz çalışmada iyi diferansiye alanlarda 8, kötü diferansiye alanlarda ise 11 vakada mdm-2 pozitivitesi gösterilmiştir [41]. Bu çalışmamızda dediferansiye liposarkom sayısının 2 adet ile sınırlı olması dediferansiye liposarkomların patogenezinde p-53'ün rolü konusunda yorum yapmamızı kısıtlamaktadır.

Baş-boyun bölgesinde yerleşen liposarkomlarda p-53 ve mdm-2 immünpozitivitesi izlenmemesi ve retroperitoneal liposarkomlarda p-53 ve mdm-2 pozitivitesinin ekstremitede yerleşenlere oranla daha yüksek olması, mdm-2'ye bağlı p-53 inhibisyonunun özellikle retroperitoneal liposarkomların patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Mikzoid ve "round cell" liposarkomlarda p-53 ve mdm-2'nin rolü hakkında benzer sonuçlara sahip olmasak da, mdm-2 'ye bağlı p-53 inhibisyonunun özellikle retroperitoneal liposarkomların patogenezinde rol oynadığı konusunda Pilotti ve arkadaşlarının görüşlerinin geçerliliğinin olabileceğini düşünmekteyiz [15].

Fonksiyonel p-53 içermeyen tümörler, genelde kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidirler. Bu durum karşısında p-53 fonksiyon bozukluğu içeren tümörlerin tedavisinde yeni stratejiler geliştirilmesi gerekmektedir. Örneğin; insan adenovirus EIB geni 55 kilodaltonluk bir proteini kodlar, bu da p-53 'ü inaktive eder. Ama bu viral proteini eksprese edemeyen mutant adenoviruslarm p-53 fonksiyon içeren insan servikal karsinom hücrelerinin büyütüldüğü farelere enjekte edildiklerinde tümör çaplarında belirgin küçülme izlenmiş ve % 60'mda tamamen regresyon saptanmıştır [22]. mdm-2'nin p-53'ü inhibe etmesi wild tip p-53 eksprese eden retroviral vektörler kullanılarak yapılabilecek gen tedavileri yönünde engel oluşturmaktadır. Eğer tümör yüksek seviyede mdm-2'ye sahipse, retroviral ajanlarla verilecek p-53, tümör büyümesi üzerine etki yapmayacaktır. Bu tümörlerde mdm-2'nin p-53'e bağlanmasını inhibe eden peptidlerin kullanılması gerekecektir [2].

mdm-2'ye bağlı p-53 inhibisyonunun liposarkom patogenezinde rol oynadığını tesbit etmemiz, liposarkomların tedavi şemaları çizilirken bu iki onkogendeki değişikliklerin dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V. (eds). Robbins Pathologic Basis of Disease 6 th ed, Philadelphia, W.B. Saunders 1999; 290-2
2. Lozano G, Montes de Oca Luna R. MDM2 function. Biochim Biophys Acta 1998; 1377: M55-9
3. Kussie PH, Gorina S, Marechal V , Elenbaas B, Moreau J, Levine AJ, Pavletich NP. Structure of the mdm-2 oncoprotein bound to the p53 tumor suppressor transactivation domain. Science 1996; 274:948-53
4. Oliner JD, Kinzler KW, Meltzer PS, George DL, Vogelstein B. Amplification of a gene encoding a p53-associated protein in human sarcomas. Nature 1992; 385:80-3
5. Ruacan Ş, Önerci M, Gedikoğlu G, Dal T. Liposarcoma of the cheek: report of a case. J Oral Pathol Med 1993; 22:46-7
6. Enzinger FM, Weiss SW. (eds). Soft Tissue Tumors, 3 rd ed, St Louis, Mosby 1995; 431-66
7. Elwood J M. Causal Relationship in Medicine 1 st ed, New York, Oxford University Press, 1988
8. Reitan M, Kaalhus O, Brennhovd IO, Sager EM, Stenwig AE, et al. Prognostic factors in liposarcoma. Cancer 1985; 55:2482-90
9. Chang HR, Hajdu SI, Collin C, Brennan MF. The prognostic value of histologic subtypes in primary extremity liposarcoma. Cancer 1989; 64:1514-20
10. Spittle MF, Newton KA, Mackenzie DH. Liposarcoma. Br J Cancer 1970; 24:696-704
11. Orson GG, Sim FH, Reiman HM, Taylor WF. Liposarcoma of the musculoskeletal system. Cancer 1987; 60: 1362-70
12. Kinne DW, Chu FCH, Huvos AG, Yagoda A, Fortner JG. Treatment of primary and recurrent retroperitoneal liposarcoma. Cancer 1973; 31:53-64
13. Lucas DR, Nascimento AG, Sanjay BKS, Rock MG. Well-differentiated liposarcoma. Am J Clin Pathol 1994; 102:677-83
14. Weiss SW, Rao VK. Well-differentiated liposarcoma (atypical lipoma) of deep soft tissue of the extremities, retroperitoneum and miscellaneous sites. Am J Surg Pathol 1992; 16:1051-8