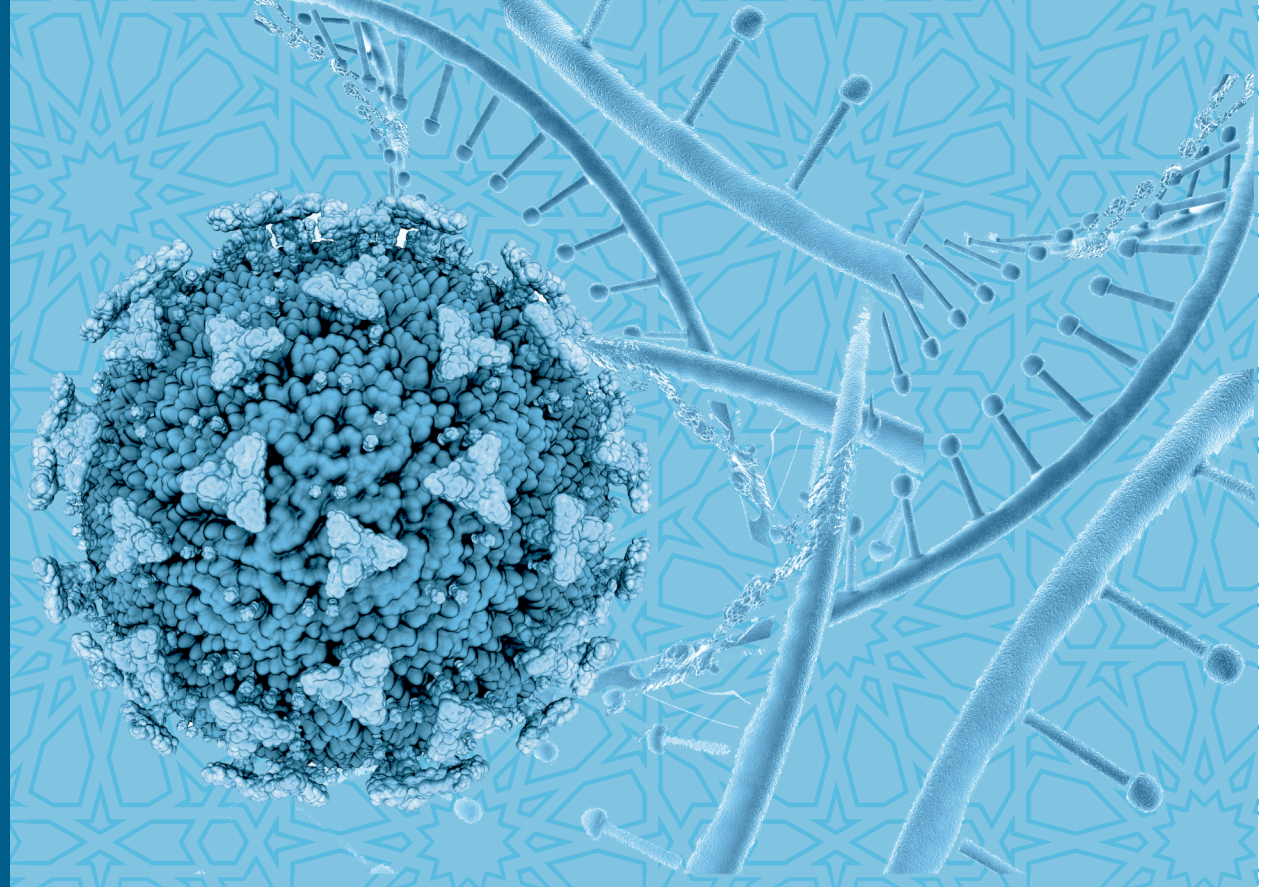




# MİDE KANSEERİ

MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ

MİDE KANSEERİ  
MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ



ISBN: 978 605 7902 77 1



9 786057 902771

SİVAS  
2022

## Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç





SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

# MİDE KANSERİ

## MULTİDİSİPLİNER BAKIŞ

### **Editörler**

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

SIVAS2022

## CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI NO: 245

23/09/2022 Tarih ve 20 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yayın Kurulu Kararı ile 28/09/2022 Tarih ve 29 Toplantı Sayılı Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Yönetim Kurulu Kararına istinaden basımı uygun görülmüştür.

### İNCELEME KOMİSYONU:

Prof. Dr. Hakan DURSUN

Prof. Dr. Yener KOÇ

Doç. Dr. Mustafa Asım GEDİKLİ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi / ERZURUM

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi / SİVAS

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi / SİVAS



## SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

MİDE KANSERİ Multidisipliner Bakış

### ISBN

978-605-7902-77-1

### Editörler

Prof. Dr. Hilmi Ataseven

Doç. Dr. Hüseyin Özden

Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Gömeç

### Kapak ve İç Düzen

Abdulkadir Kocatürk

### Baskı

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlük Matbaası

Sertifika No: 40954

**Sivas 2022**

# İÇİNDEKİLER

## **Kanserde Türkçe Terminoloji**

Recep Toparlı ..... 11

## **Türk Şiirinde Kanser Teması**

Uğur Başaran ..... 13

## **Kanser Araştırmalarında Hukuki ve Cezai Sorumluluklar**

Naim Karagöz ..... 29

## **Mide Kanserinin Ekonomik Açıdan Değerlendirilmesi**

Enis Baha Biçer, Nurperihan Tosun ..... 43

## **Mide Kanseri Etiyolojisinde Fiziksel ve Kimyasal Faktörler**

Ayça Taş ..... 57

## **Mide Kanseri Etiyolojisinde Mikrobiyolojik Faktörler**

Mürşit Hasbek ..... 65

## **Mide Kanseri Etiyolojisinde Serbest Radikallerin Önemi**

Ümit Muhammet Koçyiğit ..... 79

## **Mide Kanseri Etiyolojisinde Diyet ve Yaşam Tarzı**

Mahir Arslan ..... 91

## **Mide Kanseri ve Enflamasyon**

Mehmet Emin Şentürk, Şeyma Taştumur ..... 101

## **Mide Kanserinde Apoptoz ve Otofaji**

Zeynep Deniz Şahin İnan ..... 113

## **Mide Kanseri Karsinogenezi ve Moleküler Temelleri**

Nihal İnanıkıloğlu ..... 125

## **Mide Kanseri Oluşumunda Süpresyondan Kaçış, Sınırsız Replikasyon, Otonomi**

Zeynep Tuğba Ozan ..... 137

## **Mide Kanserinde Dna Tamir Yolakları**

Ahmet Altun, Sümeyye İdil Koç ..... 155



<b>Mide Kanserinde Onkogenler ve Tümör Süpresör Genler</b>	
Abdussamed Yasin Demir .....	165
<b>Anjiogenez, İnvazyon ve Metastaz</b>	
Hüseyin Özden .....	171
<b>Kanser Araştırmalarında Biyoinformatik</b>	
Mahir Budak .....	183
<b>Mide Kanseri ve İn Siliko Çalışmalar</b>	
Burak Tüzün, Koray Sayın .....	193
<b>Mide Kanseri ve Hücre Kültürü</b>	
Bilal Şahin, Mustafa Ergül .....	215
<b>Mide Kanseri ve Deney Hayvanları Modellemeleri</b>	
Meriç Emre Bostancı, Halef Okan Doğan .....	227
<b>Mide Kanserinde Vaka Kontrol ve Kohort Çalışmaları</b>	
İrem Akova .....	239
<b>Mide Kanserine Eczacı/Farmakolog Bakışı</b>	
Ahmet Altun, Sümeyye İdil Koç .....	251
<b>Mide Kanserine Kimyacı Bakışı</b>	
Burak Tüzün, Koray Sayın .....	259
<b>Çağdaş Dünyanın Yeni Sorunu – Genetik Ayrımcılık</b>	
Talip Yiğit .....	275

# YAZARLAR LİSTESİ

**Abdussamed Yasin Demir** / ORCID ID: 0000-0002-0420-5017

*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı*

**Ahmet Altun** / ORCID ID: 0000-0003-2056-8683

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı*

**Ayça Taş** / ORCID ID: 0000-0002-7132-1325

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimler Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

**Bilal Şahin** / ORCID ID: 0000-0002-4419-1385

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı*

**Burak Tüzün** / ORCID ID: 0000-0002-0420-2043

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sivas Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu*

**Enis Baha Biçer** / ORCID ID: 0000-0002-1624-4988

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü*

**Doç. Dr. Halef Okan Doğan** / ORCID ID: 0000-0001-8738-0760

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı*

**Hüseyin Özden** / ORCID ID: 0000-0002-2786-3805

*Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi*

**İrem Akova** / ORCID ID: 0000-0002-2672-8863

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı*

**Koray Sayın** / ORCID ID: 0000-0001-6648-5010

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü*

**Mahir Arslan** / ORCID ID: 0000-0003-3441-0967

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü*

**Mahir Budak** / ORCID ID: 0000-0001-5610-486X

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü*

**Mehmet Emin Şentürk** / ORCID ID: 0000-0003-2740-9618

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

**Uzm. Dr. Meriç Emre Bostancı** / ORCID ID: 0000-0002-0429-9834

*Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği*

**Mustafa Ergül** / ORCID ID: 0000-0003-4303-2996

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı*

**Mürşit Hasbek** / ORCID ID: 0000-0002-5217-8607  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı*

**Naim Karagöz** / ORCID ID: 0000-0002-6456-1128  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Tıp Eğitimi Anabilim Dalı*

**Nihal İnandıkloğlu** / ORCID ID: 0000-0001-7137-3929  
*Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Yozgat Bozok University*

**Nurperihan Tosun** / ORCID ID: 0000-0001-6548-3099  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü*

**Prof. Dr. Recep Toparlı** / ORCID ID: 0000-0003-2442-9912  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Edebiyat Fakültesi, Türk Dili ve Edebiyatı Bölümü*

**Sümeyye İdil Koç** / ORCID ID: 0000-0001-7036-7922  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı*

**Şeyma Taştemur** / ORCID ID: 0000-0002-9013-6395  
*Sivas Numune Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği*

**Talip Yiğit** / ORCID ID: 0000-0003-4195-9149  
*İstanbul 29 Mayıs Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sosyal Hizmet Bölümü*

**Uğur Başaran** / ORCID ID: 0000-0002-4736-400X  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Türk Halkbilimi Bölümü*

**Ümit Muhammet Koçyiğit** / ORCID ID: 0000-0001-8710-2912  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı*

**Zeynep Deniz Şahin İnan** / ORCID ID: 0000-0002-0292-4448  
*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji&Embriyoloji Anabilim Dalı*

**Zeynep Tuğba Ozan** / ORCID ID: 0000-0002-4654-8982  
*Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı*

# MİDE KANSERİ VE DENEY HAYVANLARI MODELLEMELERİ

## Gastric Cancer and Laboratory Animal Models

Meriç Emre Bostancı

*Sivas Numune Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği*

*ORCID: 0000-0002-0429-9834*

Halef Okan Doğan

*Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya AD.*

*ORCID: 0000-0001-8738-0760*

### ÖZET

Mide karsinogeneziyle ilgili çalışmalar için çeşitli mide fenotiplerine sahip çok sayıda hayvan modeli mevcuttur. Mide kanseriyle ilgili mekanizmaları anlamak, önleyici ve terapötik müdahaleler tasarlamak için hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Hayvanlarda mide kanserini indüklemek için çeşitli kimyasallar, mikroorganizmalar veya genetik manüplasyonların kullanılmaktadır. Mide kanseri modelleri için ilk olarak kimyasal indüksiyonla oluşturulan mide kanseri modellerinden sonra bakteriyel kaynaklı displazi ve rekombinant DNA teknolojisi aracılı genetik fare modelleri oluşturuldu. Bu modeller, genlerin, diyetin, bakterilerin ve konakçı bağışıklığının mide kanseri oluşumunu nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler elde etmemizi sağladı. Bu modellerin kullanılması ile birlikte mide kanserinin patogenezinin anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak sağlanacaktır.

**Anahtar Kelimeler;** Fare modelleri; Kanser modelleri; Mide kanseri;

### ABSTRACT

A large number of animal models with various stomach phenotypes are available for studies of gastric carcinogenesis. Animal models are needed to understand the mechanisms associated with gastric cancer, to design preventive and therapeutic interventions. To induce stomach cancer in animals, various chemicals, microorganisms or genetic manipulations are used. For stomach cancer models, first created by chemical induction, stomach cancer models were followed by genetic mouse models mediated by bacterial dysplasia and recombinant DNA technology. These models allowed us to obtain important information about how genes, diet, bacteria, and host immunity affect the occurrence of stomach cancer. With the use of these models, it will be possible to develop new treatment approaches with an understanding of the pathogenesis of stomach cancer.

**Keywords:** Cancer models; Gastric cancer; Mouse models

### **MİDE KANSERİ FARE MODELLERİ**

Mide kanseriyle ilgili mekanizmaları anlamak, önleyici ve terapötik müdahaleler tasarlamak için hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Fareler, insanlara kıyasla farklı bir mide anatomisine sahiptir. Farelerde, mide fundus epiteli, oksintik glandüler epitelden ziyade skuamöz yapıya sahiptir. Bu nedenle, farelerde skuamokolumnar bağlantı, normal insan anatomisinde olduğu gibi gastroözofageal bağlantıya yakın değildir. Ratlarda ise nadiren sponstan mide kanseri gelişir. Bu yazı ile mide kanserinin genetik veya kimyasal modelleri hakkında ayrıntılı bilgi sunmayı ve bu modellerin patolojik özellikleri ve sınırlamalarının anlaşılmasını sağlayacak bilgilerin araştırmacılar için bir araya getirilmesini hedefledik.

Hayvanlarda mide kanserini indüklemek için kimyasallar, mikroorganizmalar veya genetik manüplasyonların kullanılmaktadır.

#### **Kimyasal aracılı mide kanser modelleri:**

Fare ve sıçanlarda mide kanseri oluşturabilmek için çeşitli kimyasal kanserojenler kullanılmaktadır [1]. Nitrat ve nitritlerin oral olarak verilmesini takiben midede bulunan anaerobik bakteriler tarafından üretilen N-nitroso bileşikler (NOC) 'nin kanser indükleyici etkileri incelenmiştir [2]. Bu amaçla kullanılan bir diğer madde ise N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) 'dir [3]. Balb/c farelere iki hafta boyunca 0.5 mg MNU intragastrik olarak verildiğinde ön midelerinde meydana gelen skuamöz hücreli karsinom nedeniyle çoğunun öldüğü saptanmıştır. MNU tedavisinden önce ön midenin ameliyatla çıkarılması, 40 haftalık tedaviden sonra % 100 bir insidans oranı ile midede iyi diferansiye adenokarsinom gelişimini teşvik etmeye yardımcı olduğu görülmüştür [4]. Bir diğer çalışmada 5 hafta boyunca verilen 240 ppm MNU'nun (iki haftada bir) altı farede mide kanserini indüklediği gösterilmiştir [5]. Sonuç olarak, bu kimyasallar ve protokoller deney hayvanlarında mide kanserinin indüksiyonu için standart bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

#### **Helicobacter Enfeksiyon Modelleri**

*Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), mide mukozasının asidik ortamında gelişen gram negatif, spiral şekilli bakterilerdir. *H. pylori* enfeksiyonu, mide kanseri için en belirgin risk faktörü olarak kabul edilir ve insan mide adenokarsinomlarının en az % 75'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [6]. Bununla birlikte, *H. pylori* dünya nüfusunun en az yarısının mide epitelinde kolonizedir, ancak enfekte olanların sadece % 1-3'ünde mide kanseri gelişmektedir [7]. *H. pylori* ile enfeksiyon modelleri, önceden tasarlanmış mutasyon ve kimyasal ajanların modele eklenmesi ile mide kanserinin temelini oluşturan moleküler mekanizmalar hakkında bilgi edinilebilmesi için faydalı olmuştur. Esasında *Helicobacter* türlerinin köpek, kedi, çita, domuz, insan ve insan olmayan primatları da içine alan birçok memelide normal florada bulunduğu kabul edilmektedir [8]. Patojenik gastrik *Helicobacter*ler hayvanlarda kronik gastriti tetiklemektedir ve bazılarında *H. pylori*'nin insanlarda yaptığı gibi karsinom vakaları gelişebilmektedir [9]. Kemirgen modelleri gastrik kanser *Helicobacter* ilişkisini incelemek için en popüler hayvan olmuştur [10,11].



Fare midесinin *H. felis* ile akut kolonizasyonu şiddetli gastriti indükler ve uzun süreli enfeksiyon genellikle invazif adenokarsinomlar oluşturan atrofik lezyonların gelişmesine neden olur [12]. Enfeksiyondan, 12 ay sonra squamokolumnar bileşkede displastik lezyonlar belirgin hale gelir [13]. Poliploid antral tümörler tipik olarak 2 yıl sonra gözlenir ve insanlarda gözlenen patolojik bulgulara benzer bulgular görülür [14]. Önemli olarak, erken etkilerin çoğu geri döndürülebilir, çünkü antibiyotik tedavisinin iltihabı azalttığı, normal bağırsak yapısını geri kazandığı ve adenokarsinomların gelişimini önlediği görülmüştür [12].

*H. pylori* SS1 Sidney suşu; Bu suşla yaklaşık 8 aylık enfeksiyondan sonra farelerde genellikle adenokarsinom gelişmesine de, yüksek dereceli displaziye ilerleyebilen şiddetli gastrit ve mide epitelinde atrofi gelişmektedir [15]. Bu nedenle, *H. pylori* SS1 tipik olarak, mide karsinogenezini sağlamak ve teşvik etmek için kimyasal maddelerle birlikte veya genetik manipülasyon yapılmış farelerde kullanılır. Genel olarak *Helicobacter* enfeksiyon modelleri, enfeksiyon ve kronik gastrit sırasında bağışıklık tepkilerini incelemek için doğru ve tekrarlanabilir bir yol sağlar.

### Genetik Manipülasyonlar ile Oluşturulan Hayvan Modelleri

Transgenik veya knockout farelerin geliştirilmesine yol açan genetik mühendisliği teknolojisindeki ilerleme, mide kanseri gelişiminde konakçı genetik faktörlerin rolüne de ışık tutan ilave mide kanseri modelleri geliştirmek için yararlı olmuştur. Bunlar, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin aşırı ekspresyonunu veya eksikliklerini ve klasik tümör baskılayıcı genlerin ve onkojenlerin mutasyonunu içerir [16].

### Nude fare modelleri

Nude fareler ilk olarak 1969'da Glasgow Ruchill hastanesinde albino fare üretim bölümünde, spontan olarak ortaya çıkmıştır ve özellikle xenograft araştırmalar için çok uygun bir kanser modeli haline gelmiştir. Kanser modeli olarak ilk defa kolon karsinom modeli oluşturulmuştur [17]. Aynı yıl içinde Partelouis, ilk kez nude farelerde timüs bezi olmadığını gösterdi. Daha sonra Flanagan, nude farelerdeki immun eksikliğe neden olan genetik komponenti tanımlayarak, bir otozomal resesif genin 11. kromozomda olduğunu buldu. Bu farelerde homozigot mutasyon söz konusudur. İmmunolojik açıdan bakıldığında bu fareler placentel geçişle kalıntı şeklinde bulunan çok az miktarda T hücrelerine sahiptirler, ancak bu T hücreleri miktarı nakillerde red etkisi göstermeyecek düzeydedir. Bu özelliklerinden ötürü doku nakil çalışmaları ile mide kanseri modeli için oldukça kullanışlıdır [18].

Nude farelere subkutan, intravenöz, intraperitoneal veya bölgeye özel inokulasyon şeklinde bir ortotropik model kullanılarak mide tümör hücre nakli gerçekleştirilebilmektedir. Her uygulama bölgesinin kendine özgü avantaj ve dezavantajı bulunmaktadır [19]. Subkutan implantasyon insan mide tümörünün nude fareye naklinde öncelikle tercih edilmektedir. Kullanılan hücre soyunun klogenik ve büyüme özelliklerine göre tümörün tutması birkaç gün ile birkaç ay sürmektedir. Ksenogreftlenmiş mide tümörleri orijinal biyokimyasal ve morfolojik özelliklerini korurlar. Bundan dolayı ksenogreft tümörlerin kemosenzitiviteleri köken aldıkları kanser tipine benzer özellikler göstermektedir [18].

### INS-GAS Fareleri

Gastrin, mide mukozasının antrum G hücreleri tarafından üretilen ve mide asidi salgılanması ve oksintik hücrelerin farklılaşmasından sorumlu olan çok önemli bir hormondur. İnsülin-gastrin (INS-GAS) transgenik fareler başlangıçta gastrinin adacık hücrelerinin farklılaşması üzerindeki rolünü incelemek için oluşturulmuştur. INS-GAS fareleri, gastrinin mide kanseri gelişimi üzerindeki etkisini araştırmak için de kullanılmıştır [20].

INS-GAS transgeni, pankreas  $\beta$  hücrelerinde gastrinin (esas olarak G-17) aşırı ekspresyonuna yol açarak serum seviyelerinde iki kat artışa yol açmıştır. Dolaşımdaki gastrin artışları göz önüne alındığında, araştırmalar gastrinin mide mukozası üzerindeki etkilerine odaklanmıştır [20,21]. INS-GAS fareleri, erken dönemde artmış maksimal gastrik asit sekresyonu ve paryetal hücre kütlesi göstermektedir, ancak ilginç bir şekilde, artmış epitel proliferasyonu ile birlikte, daha sonra azalmış parietal hücre atrofi, hipoklorhidri ve kötüleşen hipergastrinemi ile ilerlemektedir [22]. INS-GAS fareleri, mide metaplasisine ve displaziye ilerleme gösterecek, 20 aydan itibaren de mide korpusta invaziv mide kanseri gelişmektedir.

### Gastrin Knockout Fareler

Gastrin knockout fareler (C57BL/6 suşu, GAS -/-) orijinal olarak Koh ve Friis tarafından gen hedefleme yoluyla ayrı ayrı oluşturulmuştur [23]. Bu mutant farelerde mide asidi salgılanması ortadan kalktığı için, parietal hücre ve enterokromafin benzeri hücrelerin sayısında azalma ve mukozal boyunu hücrelerin sayısında artış meydana gelmektedir. GAS - /- fareler, mide mukozasının onarımında gastrin tarafından düzenlenen genin (Tff1 ve Tff2) biyolojik işlevlerinin incelenmesi için uygundur [24]. INS-GAS transgenik fareleri ve GAS knockout fareler, gastrinin mide karsinogenezindeki rolünü incelemek genellikle birlikte kullanılır [25].

### TFF1 knockout fareler

Trefoil faktör 1 (eski adıyla pS2 olarak bilinen TFF1), trefoil faktör ailesine ait bir peptid kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. TFF1 ekspresyonu sıklıkla mide karsinomlarında kaybolur [26]. 1996'da Lefebvre ve arkadaşları, bu genin biyolojik işlevini keşfetmek için TFF1 knockout (TFF1 -/-) fareler ürettiriler [27]. TFF1'in homozigot mutant farelerde artmış inflamatuvar skorlarla uyumlu olarak antropilrik adenom ve hatta multifokal karsinomlar geliştirmektedir [28]. TFF1 +/- farelerde MNU kaynaklı tümör oluşumu da bildirilmiştir. Vahşi tip farelere kıyasla, 18 haftalıkken antral proliferasyon ve progenitör hücre sayısının arttığını ve heterozigot farelerde (TFF1 +/-) malign tümörlerin arttığı bildirilmiştir. Ek olarak, Tff1'in mRNA ekspresyonunun heterozigot farelerde neredeyse kaybolduğunu bulmuşlardır (TFF1 +/-)[29].

### IL-1 $\beta$ Transgenik Fareler

IL-1 $\beta$  sinyalini artırdığı tahmin edilen IL-1 $\beta$  polimorfizmlerinin, özellikle mide kanseri olmak üzere bir dizi kanser riskini artırdığı gösterilmiştir [16]. IL-1 $\beta$ , inflamasyon ve immü-nite üzerinde derin etkileri olan ve *H. pylori* enfeksiyonunu pozitif yönde regüle edilen pro-

inflamatuar bir sitokindir [16]. Tu vd. insan IL-1 $\beta$ 'nin H /K-ATPase promoterini kullanarak transgenik farelerde insan IL-1 $\beta$ 'sinin mideye spesifik ekspresyonunu ürettiriler [25]. H /K-ATPase-IL-1 $\beta$  transgenik fareler spontan mide iltihabı ve mide atrofisi, metaplazi ve mide kanserine (1.5 yıldan fazla) ilerleme göstermiştir. Ek olarak, bu farelerin H. felis ile enfeksiyonu, güçlü sinerji ve kansere (<1 yıl içinde) hızlı ilerleme ile sonuçlanmıştır [25].

### **K-ras transgenik /knockin fareler**

K-ras gen mutasyonları, sırasıyla diffüz ve intestinal tipi mide kanserlerinin yaklaşık % 6 ile % 18'inde bulunmuştur [30]. Brembeck ve arkadaşları tarafından sitokeratin19 (K19) promoterinin kontrolü altında K-ras transgenik fareler oluşturuldu [31]. K-ras'ın mide kanseri patogeneziindeki rolü, birkaç onkojenik K - ras mutant fare suşu ile araştırılmıştır. Bu model ile, onkojenik K-Ras (V12D) genini yapısal olarak ifade etmek için K19-promoteri kullanılmaktadır. K-Ras (V12D) transgenik farelerin % 38'inde 16 aylıkken metaplazi, displazi ve adenokarsinom oluşumu görülür. K-ras transgenik farelerde ayrıca paryetal hücre azalması ve mukus boynu hücre hiperplazisi de görülmektedir [32].

### **APC Min /+ ve Wnt sinyal yolu mutantları**

Bu modeller, beta-katenin'in çok sayıda hücrede aşırı eksprese edildiğini göstermiştir. Bu amaçla insan mide karsinogenez sürecini taklit etmek için, aktif beta-katenin formunun aşırı ekspresyonuna sahip olan bu transgenik model oluşturulmuştur. Bununla birlikte, bu modelde, çok az farenin mide mukozasında multifokal displastik lezyonlar geliştirmiştir. APC tümör baskılayıcı genin kaybı, insanlarda ve farelerde beta-katenin /Tcf hedef genlerinin nükleer birikimi ve aktivasyonu yoluyla kolorektal kanserin başlamasında rol oynar. APC mutant farelerde yaşlanma süreci sırasında düşük sıklıkta mide tümörleri geliştirir [33]. Yakın zamanda, APC Min /+/C57BL /6 farelerin, SPF koşulları altında muhafaza edildiğinde 20 haftalıkken antrumda mide adenomları geliştiği gösterilmiştir [34,35].

### **TGF Beta Sinyal Yolu Mutantları**

Transforming büyüme faktörü betanın (TGF  $\beta$ ) üç izoformu vardır: TGF  $\beta$ 1, -2 ve -3 ve üç izoformun tümü, TGF reseptör II'ye bağlanabilir, ancak karsinogenezde en sık TGF  $\beta$ 1 rol oynar. SMAD komplekslerinin, TGF  $\beta$  reseptörü I aracılığı ile aktivasyonu, çekirdekteki TGF  $\beta$ 'yi uyaran genleri aktive edebilir. TGF  $\beta$  sinyalindeki değişiklikler tümör büyümesini, invazyonunu ve metastazı uyurabilir [36,37].

### **1) Büyüme faktörü beta 1 knockout fareleri dönüştürme**

TGF  $\beta$ 1, TGF  $\beta$  reseptörlerinin ekspresyonunu veya aktivitesini azaltarak ve sinyal yollarını değiştirerek hücre büyümesini ve tümör gelişimini baskılar. TGF  $\beta$ 1 sinyaline karşı gelişen direnç, kanser oluşum sürecinde önemli bir rol oynar [38]. TGF  $\beta$ 1 ayrıca hücre dışı matris proteinlerinin üretimini ve hücrel farklılaşmayı kontrol edebilir. Doğumdan yaklaşık 20 gün sonra, TGF 1 mutasyonu olan farelerde mide mukozasında ülserasyon, hiperplazi ve nodül oluşumu gözlenmiştir [39].

### **2) Büyüme faktörü beta tip II reseptör negatif transgenik farelerin dönüştürülmesi**

TGF beta tip II'nin, mide karsinogenezine özgü ekspresyonunu yönlendirmek için; TGF beta TFF1 promotörünün kontrolü altında tip II reseptörü negatif bir transgeni, üretilerek bu model oluşturulmuştur. Bu transgenik değişim farelerde, *H. pylori* ile enfeksiyon, fundus ve antrumda daha fazla hiperplazi, inflamasyon ve displazinin yanı sıra intramukozal karsinom gelişimini indüklemektedir [40].

### **3) SMAD4 hemizigot fareler**

Smad proteinleri, N-terminal mad homology 1 (MH1), C-terminal mad homology 2 (MH2) domainleri ve bu ikisi arasında bağlayıcı bölge (Linker domain) olarak tanımlanan toplam üç domainden oluşur. Smad sinyal yolu üzerindeki farklı bileşenler Smad proteinleri üzerindeki bölgeler ile etkileşerek, Smad proteinlerinin fosforilasyonunu ve sinyalin başlamasını indükler. Çoğu Smad'lar sitoplazmada lokalizedir. TGF- $\beta$  sinyal iletiminde, önemli role sahip olan Smad proteinlerinin inhibisyonu ile TGF- $\beta$  sinyal cevabı negatif yönde düzenlenebilmektedir [41]. Ailesel juvenil polipozlu hastaların% 50'sinde SMAD4 mutasyonları gözlenmiştir. Dahası, SMAD4 mutasyonuna bağlı olarak fareler, 3 aylık olduklarında, ince ve kalın bağırsakta başlayan patolojik değişikliklerin bir sonucu olarak yaşam süresinde kısalma göstermektedirler. Bu farelerde aynı zamanda ve invaziv ve metastatik mide epitel kanseri görülmektedir [42].

### **ELF ve SMAD4 çift hemizigot**

Yeni bir  $\beta$ -spektrin olan embriyonik karaciğer fodrin (ELF), hücresel farklılaşmada membranla ilişkili bir hücre iskelet bileşenidir. ELF, SMAD proteinleri için bir adaptör olarak rol oynar. ELF kaybı, SMAD3 ve SMAD4'ün nükleer translokasyonunu bozar. Hem SMAD4 hem de ELF için heterozigot delesyonlara sahip farelerde, tek başına SMAD4'te mutasyonuna sahip olanlara göre daha şiddetli mide lezyonları görülür [43].

### **Runx3- Knockout Fareler**

RUNX3'ün epitelyal hücrelerde bir tümör baskılayıcıdır. Runx3-knockout farelerde, fundik ve antral mukozada artan proliferasyon ve azalmış apoptoz ile birlikte kalınlaşmış mide mukozası görülmektedir. Runx3 - /- fareleri, gastrik mukozanın hiperplazisine neden olmaktadır. Runx3 - /- farelerinin gastrik epiteldeki artmış proliferasyon hızı; apoptozun baskılanmasına ve TGF-21'in büyüme inhibe edici etkilerine duyarlılığın azalmasına bağlıdır [44].

### **KLF4 Knockout Fareler**

Kruppel benzeri faktör 4 (KLF4), çoğalma, farklılaşma, gelişme ve apoptoz dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik süreci düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. KLF4 geni 9. kromozom üzerinde lokalize 5 ekzondan oluşan bir gendir. Genin ürünü 513 aa'lık bir transkripsiyon faktörü olan KLF4 proteindir. KLF4 geninin gastrointestinal sistemde eksprese olduğu gösterilmiştir [45]. Gastrik tümörlerde KLF4 geni tümör baskılayıcı gen olarak işlev görmektedir.

KLF4 ekspresyonunun kaybı, mide kanserinde kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur [46]. Li ve arkadaşları, KLF4 koşullu knockout fare modellerini oluşturduklar, bu farelerde 35 ile 50 haftalıkken, antrumda preneoplazi geliştiği ve bunların % 29'unda 80. haftada mide kanseri geliştiği bildirilmiştir [47].

### Mide atrofisi modelleri

Parietal hücre kaybı, yani mide atrofisi ile karakterize bir dizi genetiği değiştirilmiş fare modeli bulunmaktadır. Bu modelin stratejisi midenin homeostazını kısmen asit salgısı yoluyla koruduğu görülen paryetal hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Araştırmacılar, difteri toksini veya herpes simplex 1 timidin kinazı çalıştıran H /K-ATPase geninin  $\beta$ -alt biriminin promotörünü kullanarak, parietal hücrelerin etkilerini kısmen ortadan kaldırdılar [48]. İlginç bir şekilde, bu modellerin her ikisinde de olgun paryetal hücrelerin kaybı ve progenitör hücrelerde bir artışla birlikte zimojenik hücrelerde eşzamanlı kayıp tespit edildi. Bozulmuş paryetal hücre fonksiyonuna sahip bu fare modellerinin çoğunda, hipoklorhidri hipergastrinemiye yol açar ve bu da foveolar hiperplaziyi indükler. Böylelikle, H /K-ATPase  $\beta$ -alt birimi geni bozulmuş farelerde, anormal paryetal hücre morfolojisi, aklorhidri, hipergastrinemi ve hipertrofik mide mukozası bulguları ortaya çıkar [49]. Bir diğer mide atrofisi modelinde; Sonic Hedgehog'un (Shh) paryetal hücreye özgü delesyonu olan transgenik farelerde ayrıca gastrik hipoklorhidri, hipergastrinemi ve yüzeysel mukozahücrelerinin hiperproliferasyonu ile foveolar hiperplaziye benzeyen bir fenotip geliştirilmiştir [50]. Bu nedenle Shh, mide epitel hücre fonksiyonunu ve farklılaşmasını düzenleyen bir mide morfojeni olarak da işlev görebilir. Aksine, gastrin ve kolesistokinin-B eksikliği olan fareler, bozulmuş asit sekresyonu ve azalmış paryetal hücre sayıları gösterirler, ancak foveolar hiperplazi göstermez [23].

### Bağırsak metaplazisi modelleri

İntestinal tip mide adenokarsinomunun gelişiminde intestinal metaplazi gelişiminin, önemli aşamalardan biri olduğu bilinmektedir. Bunu incelemek için transgenik stratejiler geliştirilmiştir. Son zamanlarda, mide kanserinden önce gelişen ve mide kanseriyle ilişkili iki farklı metaplazi türü olduğu ortaya çıkmıştır [51]. Bunlardan birincisi olan pseudopyloric metaplazi, derin antral bez hücrelerine veya Brunner bez hücrelerine benzer morfolojik özelliklere sahip mide fundusunda TFF2 ve MUC6 immünoreaktif hücrelerin varlığı ile karakterizedir [52]. Diğeri ise goblet hücrelerinin morfolojisine ve MUC2 ve TFF3 ekspresyonuna sahip hücrelerin varlığı ile karakterize olan klasik bağırsak metaplazisidir. Ek olarak, paryetal hücreye özgü bir protonofor olduğu gösterilen nötrofil elastaz inhibitörü DMP-777 kullanılarak kısa vadeli bir paryetal hücre ablyasyon modeli de açıklanmıştır [53,54].

### SONUÇLAR ve GELECEK PERSPEKTİFLER

Mide karsinogeneziyle ilgili çalışmalar için çeşitli mide fenotiplerine sahip çok sayıda fare modeli mevcuttur. İlk olarak ortaya konulan kimyasal indüksiyonla mide kanseri modellerinden sonra bakteriyel kaynaklı displazi ve rekombinant DNA teknolojisi aracılı genetik fare



modelleri oluşturuldu. Bu modeller, genlerin, diyetin, bakterilerin ve konakçı bağıışıklığının mide kanseri oluşumunu nasıl etkilediğine dair önemli bilgiler elde etmemizi sağladı. Bu modellerin kullanılması ile birlikte mide kanserinin patogenezinin anlaşılması ile yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde bilim insanlarına yol göstermeye devam edecektir.

## KAYNAKLAR

1. T. Tsukamoto, T. Mizoshita, M. Tatematsu, Animal Models of Stomach Carcinogenesis, *Toxicol. Pathol.* 35 (2007) 636-648.
2. K. Sintara, D. Thong-Ngam, S. Patumraj, N. Klaikeaw, Curcumin Attenuates Gastric Cancer Induced by N-Methyl- N-Nitrosourea and Saturated Sodium Chloride in Rats, *J. Biomed. Biotechnol.* 2012 (2012) 1-8.
3. M. Tatematsu, M. Yamamoto, N. Shimizu, A. Yoshikawa, H. Fukami, M. Kaminishi, T. Oohara, A. Sugiyama, T. Ikeno, Induction of glandular stomach cancers in Helicobacter pylori-sensitive Mongolian gerbils treated with N-methyl-N-nitrosourea and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water., *Jpn. J. Cancer Res.* 89 (1998) 97-104.
4. M. Tatematsu, K. Ogawa, T. Hoshiya, Y. Shichino, T. Kato, K. Imaida, N. Ito, Induction of Adenocarcinomas in the Glandular Stomach of BALB/c Mice Treated with N-Methyl-N-nitrosourea, *Japanese J. Cancer Res.* 83 (1992) 915-918.
5. M. Yamamoto, C. Furihata, T. Ogiu, T. Tsukamoto, K. Inada, K. Hirano, M. Tatematsu, Independent variation in susceptibilities of six different mouse strains to induction of pepsinogen-altered pyloric glands and gastric tumor in-testinalization by N-methyl-N-nitrosourea, *Cancer Lett.* 179 (2002) 121-132.
6. V. Herrera, J. Parsonnet, Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma, *Clin. Microbiol. Infect.* 15 (2009) 971-976.
7. N. Uemura, S. Okamoto, S. Yamamoto, N. Matsumura, S. Yamaguchi, M. Yamakido, K. Taniyama, N. Sasaki, R.J. Schlemper, Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric Cancer, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 784-789.
8. F. Haesebrouck, F. Pasmans, B. Flahou, K. Chiers, M. Baele, T. Meyns, A. Decostere, R. Ducatelle, Gastric Helicobacters in Domestic Animals and Nonhuman Primates and Their Significance for Human Health, *Clin. Microbiol. Rev.* 22 (2009) 202-223.
9. J.G. Fox, B.M. Edrize, E.B. Cabot, C. Beaucage, J.C. Murphy, K.S. Prostack, Campylobacter-like organisms iso-lated from gastric mucosa of ferrets., *Am. J. Vet. Res.* 47 (1986) 236-9.
10. J.G. Fox, P. Correa, N.S. Taylor, A. Lee, G. Otto, J.C. Murphy, R. Rose, Helicobacter mustelae-associated gastritis in ferrets, *Gastroenterology.* 99 (1990) 352-361.
11. M.R. Gottfried, K. Washington, L.J. Harrell, Helicobacter pylori-like microorganisms and chronic active gastritis in ferrets., *Am. J. Gastroenterol.* 85 (1990) 813-8.
12. X. Cai, J. Carlson, C. Stoicov, H. Li, T.C. Wang, J. Houghton, Helicobacter felis Eradication Restores Normal Architecture and Inhibits Gastric Cancer Progression in C57BL/6 Mice, *Gastroenterology.* 128 (2005) 1937-1952.
13. J.G. Fox, B.J. Sheppard, C.A. Dangler, M.T. Whary, M. Ihrig, T.C. Wang, Germ-line p53-targeted disruption in-hibits helicobacter-induced premalignant lesions and invasive gastric carcinoma through down-regulation of Th1 pro-inflammatory responses., *Cancer Res.* 62 (2002) 696-702.

14. J. Houghton, T.C. Wang, *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A New Paradigm For Inflammation-Associated Epithelial Cancers, *Gastroenterology*. 128 (2005) 1567-1578.
15. A. Lee, J. O'Rourke, M. De Ungria, B. Robertson, G. Daskalopoulos, M. Dixon, A standardized mouse model of *Helicobacter pylori* infection: Introducing the Sydney strain, *Gastroenterology*. 112 (1997) 1386-1397.
16. E.M. El-Omar, M. Carrington, W.-H. Chow, K.E.L. McColl, J.H. Bream, H.A. Young, J. Herrera, J. Lissowska, C.-C. Yuan, N. Rothman, G. Lanyon, M. Martin, J.F. Fraumeni, C.S. Rabkin, Correction: The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer, *Nature*. 412 (2001) 99-99.
17. K. Morikawa, S.M. Walker, J.M. Jessup, I.J. Fidler, In vivo selection of highly metastatic cells from surgical specimens of different primary human colon carcinomas implanted into nude mice., *Cancer Res*. 48 (1988) 1943-8.
18. T. Fujihara, T. Sawada, K. Hirakawa, Y.S. Chung, M. Yashiro, T. Inoue, M. Sowa, Establishment of lymph node metastatic model for human gastric cancer in nude mice and analysis of factors associated with metastasis., *Clin. Exp. Metastasis*. 16 (1998) 389-98.
19. T. Kanai, H. Konno, T. Tanaka, M. Baba, K. Matsumoto, S. Nakamura, A. Yukita, M. Asano, H. Suzuki, S. Baba, Anti-tumor and anti-metastatic effects of human-vascular-endothelial-growth-factor-neutralizing antibody on human colon and gastric carcinoma xenotransplanted orthotopically into nude mice., *Int. J. Cancer*. 77 (1998) 933-6.
20. T.C. Wang, S.J. Brand, Function and regulation of gastrin in transgenic mice: a review., *Yale J. Biol. Med*. 65 (n.d.) 705-13; discussion 737-40.
21. T.C. Wang, C.A. Dangler, D. Chen, J.R. Goldenring, T. Koh, R. Raychowdhury, R.J. Coffey, S. Ito, A. Varro, G.J. Dockray, J.G. Fox, Synergistic interaction between hypergastrinemia and *Helicobacter* infection in a mouse model of gastric cancer, *Gastroenterology*. 118 (2000) 36-47.
22. Y. Miyazaki, Y. Shinomura, S. Tsutsui, S. Zushi, Y. Higashimoto, S. Kanayama, S. Higashiyama, N. Taniguchi, Y. Matsuzawa, Gastrin induces heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in rat gastric epithelial cells transfected with gastrin receptor, *Gastroenterology*. 116 (1999) 78-89.
23. L. Friis-Hansen, F. Sundler, Y. Li, P.J. Gillespie, T.L. Saunders, J.K. Greenson, C. Owyang, J.F. Rehfeld, L.C. Samuelson, Impaired gastric acid secretion in gastrin-deficient mice, *Am. J. Physiol. Liver Physiol*. 274 (1998) G561-G568.
24. S. Tu, A.L. Chi, S. Lim, G. Cui, Z. Dubeykovskaya, W. Ai, J. V. Fleming, S. Takaishi, T.C. Wang, Gastrin regulates the TFF2 promoter through gastrin-responsive cis-acting elements and multiple signaling pathways, *Am. J. Physiol. Liver Physiol*. 292 (2007) G1726-G1737.
25. S. Takaishi, S. Tu, Z.A. Dubeykovskaya, M.T. Whary, S. Muthupalani, B.H. Rickman, A.B. Rogers, N. Lertkowitz, A. Varro, J.G. Fox, T.C. Wang, Gastrin Is an Essential Cofactor for *Helicobacter*-Associated Gastric Corpus Carcinogenesis in C57BL/6 Mice, *Am. J. Pathol*. 175 (2009) 365-375.
26. A.D. Beckler, J.K. Roche, J.C. Harper, G. Petroni, H.F. Frierson, C.A. Moskaluk, W. El-Rifai, S.M. Powell, Decreased abundance of trefoil factor 1 transcript in the majority of gastric carcinomas, *Cancer*. 98 (2003) 2184-2191.
27. O. Lefebvre, M.-P. Chenard, R. Masson, J. Linares, A. Dierich, M. LeMeur, C. Wendling, C. Tomasetto, P. Cham-bon, M.-C. Rio, Gastric Mucosa Abnormalities and Tumorigenesis in Mice Lacking the pS2 Trefoil Protein, *Science* (80-.). 274 (1996) 259-262.

28. M. Soutto, A. Belkhir, M.B. Piazuolo, B.G. Schneider, D. Peng, A. Jiang, M.K. Washington, Y. Ko-koye, S.E. Crowe, A. Zaika, P. Correa, R.M. Peek, W. El-Rifai, Loss of TFF1 is associated with activation of NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and gastric neoplasia in mice and humans, *J. Clin. Invest.* 121(2011) 1753-1767.
29. H. Tomita, S. Takaishi, T.R. Menheniott, X. Yang, W. Shibata, G. Jin, K.S. Betz, K. Kawakami, T. Minamoto, C. Tomasetto, Inhibition of Gastric Carcinogenesis by the Hormone Gastrin Is Mediated by Suppression of TFF1 Epigenetic Silencing, *Gastroenterology*. 140(2011) 879-891.e18.
30. T. Ushijima, M. Sasako, Focus on gastric cancer, *Cancer Cell*. 5(2004) 121-125.
31. F.H. Brembeck, J. Moffett, T.C. Wang, A.K. Rustgi, The keratin 19 promoter is potent for cell-specific targeting of genes in transgenic mice, *Gastroenterology*. 120(2001) 1720-1728.
32. F.H. Brembeck, F.S. Schreiber, T.B. Deramautd, L. Craig, B. Rhoades, G. Swain, P. Grippo, D.A. Stoffers, D.G. Silberg, A.K. Rustgi, The mutant K-ras oncogene causes pancreatic periductal lymphocytic infiltration and gastric mucous neck cell hyperplasia in transgenic mice., *Cancer Res.* 63(2003) 2005-9.
33. J.G. Fox, C.A. Dangler, M.T. Whary, W. Edelman, R. Kucherlapati, T.C. Wang, Mice carrying a truncated Apc gene have diminished gastric epithelial proliferation, gastric inflammation, and humoral immunity in response to *Helicobacter felis* infection., *Cancer Res.* 57(1997) 3972-8.
34. H. Tomita, Y. Yamada, T. Oyama, K. Hata, Y. Hirose, A. Hara, T. Kunisada, Y. Sugiyama, Y. Adachi, H. Linhart, H. Mori, Development of Gastric Tumors in Apc Min/+ Mice by the Activation of the  $\beta$ -Catenin/Tcf Signaling Pathway, *Cancer Res.* 67(2007) 4079-4087.
35. M.A. Chiurillo, Role of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review, *World J. Exp. Med.* 5(2015) 84.
36. B. Akhurst, A modified choline-deficient, ethionine-supplemented diet protocol effectively induces oval cells in mouse liver, *Hepatology*. 34(2001) 519-522.
37. R. Derynck, R.J. Akhurst, A. Balmain, TGF- $\beta$  signaling in tumor suppression and cancer progression, *Nat. Genet.* 29(2001) 117-129.
38. S.E. Crawford, V. Stellmach, J.E. Murphy-Ullrich, S.M.. Ribeiro, J. Lawler, R.O. Hynes, G.P. Boivin, N. Bouck, Thrombospondin-1 Is a Major Activator of TGF- $\beta$ 1 In Vivo, *Cell*. 93(1998) 1159-1170.
39. M.M. Shull, I. Ormsby, A.B. Kier, S. Pawlowski, R.J. Diebold, M. Yin, R. Allen, C. Sidman, G. Proetz, D. Calvin, N. Annunziata, T. Doetschman, Targeted disruption of the mouse transforming growth factor- $\beta$ 1 gene results in multifocal inflammatory disease, *Nature*. 359(1992) 693-699.
40. K.-B. Hahm, K.M. Lee, Y.B. Kim, W.S. Hong, W.H. Lee, S.U. Han, M.W. Kim, B.O. Ahn, T.Y. Oh, M.H. Lee, J. Green, S.J. Kim, Conditional loss of TGF- $\beta$  signalling leads to increased susceptibility to gastrointestinal carcinogenesis in mice, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 16(2002) 115-127.
41. A. Moustakas, S. Souchelnytskyi, C.H. Heldin, Smad regulation in TGF-beta signal transduction., *J. Cell Sci.* 114(2001) 4359-69.
42. B.-G. Kim, C. Li, W. Qiao, M. Mamura, B. Kasperczak, M. Anver, L. Wolfrum, S. Hong, E. Mushinski, M. Potter, S.-J. Kim, X.-Y. Fu, C. Deng, J.J. Letterio, Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer, *Nature*. 441(2006) 1015-1019.

43. R.S. Redman, V. Katuri, Y. Tang, A. Dillner, B. Mishra, L. Mishra, Orofacial and gastrointestinal hyperplasia and neoplasia in *smad4*<sup>+/-</sup> and *elf*<sup>+/-</sup>/*smad4*<sup>+/-</sup> mutant mice, *J. Oral Pathol. Med.* 34 (2005) 23-29.
44. D. Levanon, O. Brenner, F. Otto, Y. Groner, *Runx3* knockouts and stomach cancer, *EMBO Rep.* 4 (2003) 560-564.
45. L.A. Garrett-Sinha, H. Eberspaecher, M.F. Seldin, B. de Crombrughe, A Gene for a Novel Zinc-finger Protein Expressed in Differentiated Epithelial Cells and Transiently in Certain Mesenchymal Cells, *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 31384-31390.
46. D. Wei, W. Gong, M. Kanai, C. Schlunk, L. Wang, J.C. Yao, T.-T. Wu, S. Huang, K. Xie, Drastic Down-regulation of Krüppel-Like Factor 4 Expression Is Critical in Human Gastric Cancer Development and Progression, *Cancer Res.* 65 (2005) 2746-2754.
47. Q. Li, Z. Jia, L. Wang, X. Kong, Q. Li, K. Guo, D. Tan, X. Le, D. Wei, S. Huang, L. Mishra, K. Xie, Disruption of *Klf4* in Villin-Positive Gastric Progenitor Cells Promotes Formation and Progression of Tumors of the Antrum in Mice, *Gastroenterology.* 142 (2012) 531-542.
48. Q. Li, S.M. Karam, J.I. Gordon, Diphtheria toxin-mediated ablation of parietal cells in the stomach of transgenic mice., *J. Biol. Chem.* 271 (1996) 3671-6.
49. Z. Spicer, M.L. Miller, A. Andringa, T.M. Riddle, J.J. Duffy, T. Doetschman, G.E. Shull, Stomachs of Mice Lacking the Gastric H,K-ATPase  $\alpha$ -Subunit Have Achlorhydria, Abnormal Parietal Cells, and Ciliated Metaplasia, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 21555-21565.
50. C. Xiao, S.A. Ogle, M.A. Schumacher, M.A. Orr-Asman, M.L. Miller, N. Lertkowitz, A. Varro, F. Hollande, Y. Zavros, Loss of Parietal Cell Expression of Sonic Hedgehog Induces Hypergastrinemia and Hyperproliferation of Surface Mucous Cells, *Gastroenterology.* 138 (2010) 550-561.e8.
51. J.R. Goldenring, S. Nomura, Differentiation of the Gastric Mucosa III. Animal models of oxyntic atrophy and metaplasia, *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* 291 (2006) G999-G1004.
52. A. Jemal, F. Bray, M.M. Center, J. Ferlay, E. Ward, D. Forman, Global cancer statistics, *CA. Cancer J. Clin.* 61 (2011) 69-90.
53. H. Mutoh, *Cdx1* induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach: comparative study with *Cdx2* transgenic mice, *Gut.* 53 (2004) 1416-1423.
54. D.G. Silberg, J. Sullivan, E. Kang, G.P. Swain, J. Moffett, N.J. Sund, S.D. Sackett, K.H. Kaestner, *Cdx2* ectopic expression induces gastric intestinal metaplasia in transgenic mice, *Gastroenterology.* 122 (2002) 689-696.





Sayın Halef Okan DOĞAN,

Mide kanseri insan oğlunun en eski çağlarına dayanan hastalıklarından birisidir. İlk olası mide kanseri vakaları M.Ö. 1600' lü yıllarda yazılan Ebers papirüslerinde bildirilmiştir. Daha önceleri Hipokrat, İbn-i Sina gibi bilim adamları mide kanseri ile ilgili görüşler bildirseler de mide kanseri için asıl çalışmalar 1800'lü yıllarda endoskopun bulunup kullanılmasıyla başlamıştır. Yıllar boyunca mide kanseri hakkında birçok tanım yapılmış, sebebi ve tedavisi için teoriler ortaya konulmuş ve tedavisi için çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Bununla birlikte günümüzde hala etiyojisi, patogenezi ve bunlarla bağlantılı olarak tedavi yöntemleri tam olarak bilinmemekte, hem prelinik hem klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bütün bunlardan dolayı, mide kanserini detaylı bir şekilde tartışmak istemekteyiz. Sadece biyolojik açıdan değil psikolojik, sosyolojik, ekonomik yönleriyle de ele almak istiyoruz. Böylece mide kanserinin etiyojisi, fizyopatolojisi, patogenezi ve tedavisi ile birlikte sosyal ve mühendislik bilimleri açısından da değerlendirmiş olacağız.

Bu amaçla, Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN ve Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ editörlüğünde yayına hazırlanıp basılacak olan, "MİDE KANSERİ" isimli kitap çalışması planlanmıştır.

Söz konusu bu kitapta " Mide Kanseri ve Omikler " ve " Mide Kanseri ve Deneysel Hayvanları Modellemeleri " başlıklı bölümleri hazırlayarak yer almanız bizi onurlandıracaktır.

Hazırlanacak olan kitabın öncelikli olarak hedef kitlesi, akademik çalışma gruplarımız ve diğer araştırmacılar olup böylece gerek klinik öncesi gerekse klinik ve bunlara ilaveten sosyal ve mühendislik alanlarında da çalışmalara ışık tutmuş olacağız. Mide kanseri ile ilgili bundan sonra yapılacak olan araştırmalara yeni ufuklar açarak, hem interdisipliner hem de multidisipliner çalışmalara yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Hazırlıkları devam eden kitabın basım tarihi Ağustos 2021 olarak belirlenmiştir. Kitabın belirlenen tarihe kadar yetişebilmesi için bölümlerin, aşağıda sunulan kurallara göre hazırlanarak, en geç 01/07/2021 tarihine kadar Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ' a (e-posta: ahmetaktas0142@hotmail.com, Tel: 0530 962 37 35) ulaştırılması gerektiğini bilgilerinize rica eder, değerli katkılarınız için şimdiden teşekkür ederiz. Saygılarımızla.

Prof. Dr. Hilmi ATASEVEN

Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ

## **Bölüm hazırlama kuralları:**

A) Herhangi bir İngilizce veya başka bir dilden derleme makaleden çeviri olmaması gerekmektedir. Bu hususta tüm sorumluluk yazara aittir.

B) Bölümler, PC uyumlu bilgisayarda, Microsoft Word programı ile hazırlanmalı, metin "Times New Roman" karakteri ile 12 puntoda ve 1.25 satır aralıklı olarak yazılmalıdır.

C) Makalelerde, Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya <http://tdk.gov.tr/> adresi esas alınmalıdır.

D) Makaleler hazırlandığında, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet AKTAŞ' a (e-posta: [ahmetaktas0142@hotmail.com](mailto:ahmetaktas0142@hotmail.com)) gönderilmelidir.

E) Bir makale şu bölümlerden oluşmalıdır:

**1. Kapak Sayfası:** Türkçe ve İngilizce Başlık, makalede yer alacak tüm yazarların akademik unvan, kurum, branş, cep telefonu, e-posta adresleri ve ORCID numaraları belirtilmelidir.

**2. Özet:** Bölümsüz, 200 kelimeyi aşmamalı, Türkçe ve İngilizce olmalıdır.

**3. Anahtar Kelimeler:** 3-5 arası, Türkçe ve İngilizce, olmalıdır. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne (Kaynak için [www.bilimterimleri.com](http://www.bilimterimleri.com) adresine başvurulmalıdır) ve İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings"e (Kaynak için [www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html) adresine başvurulmalıdır.) uygun olarak verilmelidir.

**4. Giriş**

**5. Konu ile ilgili başlıklar**

**6. Sonuç:** Kaynak gösterilmeden en az 250 kelime olmalıdır.

**7. Kaynaklar:** 50'den fazla olmaması önerilmektedir.

F) Yazılan konunun ya da bölümün daha iyi anlaşılması için yazılar şekil, resim, tablo ya da grafiklerle desteklenmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler makalenin yazıldığı Word dosyasının içine, makalede işleniş sırasına uygun olarak numara verilerek, ilgili yerlere yerleştirilmelidir. Şekil, resim, tablo ve grafikler metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmelidir. Kullanılan kısaltmalar şekil, tablo ve grafik altında açıklanmalıdır ve şekil altı açıklamaları eklenmelidir.

G) Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise, şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında kaynak belirtilmelidir.

H) Eğer makalede resim/fotoğraf yer alacak ise; (Makalelerde mutlaka orijinal resim kullanılması veya kullanılan şekil ile ilgili izin alınmış olunması gereklidir). Tüm resim/fotoğraflar, metin içinde geçiş sırasına göre, ilgili yerlere yerleştirilmiş olarak metinle birlikte gönderilmelidir.

İ) Metin içinde geçen kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmeli ve tüm metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" (Scientific Style and Format: The CBE Manuel for Authors, Editors, and Publishers, 6th ed. New York: Cambridge University Press, 1994 ) kaynağına başvurulabilir.

J) Kaynaklar, makalede geliş sırasına göre yazılmalı ve metinde cümle sonunda noktalama işaretlerinden hemen önce parantez içi olarak belirtilmelidir. Kaynak olarak gösterilen makalede bulunan yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 6 isim yazılıp "ve ark", İngilizce makalelerde "et al" eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (Bkz: www.icmje.org). Kongre bildirileri, kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar ve tezler ve internet adresleri kaynak olarak gösterilemez. Ancak metin içinde bu durum belirtilerek kullanılabilir.

K) Kaynakların yazımı için örnekler (Lütfen noktalama işaretlerine dikkat ediniz):

1. Makale için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin baş harf(ler)i, makale ismi, dergi ismi, yıl, cilt, sayı, sayfa no'su belirtilmelidir. Örnek:

Stephane A. Management of Congenital Cholesteatoma with Otoendoscopic Surgery: Case Report. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2010;30(2):803-7.

2. Kitap için; Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin baş harf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir. Örnek:

a) Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için; Underwood LE, Van Wyk JJ. Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, eds. Williams' Textbook of Endocrinology. 1 st ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p.1079-138.

b) Türkçe kitaplar için; Tür A. Acil Hava Yolu Kontrolü ve Endotrakeal Entübasyon. Şahinoğlu AH, editör. Yoğun Bakım Sorunları ve Tedavileri. 2. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri;2003. p.9-16.

c) Yazar ve editörün aynı olduğu kitaplar için; Yazar(lar)ın/editörün soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

i. Yabancı dilde yayınlanan kitaplar için Örnek: Solcia E, Capella C, Kloppel G. Tumors of the exocrine pancreas. Tumors of the Pancreas. 2 nd ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1997. p.145-210.

ii. Türkçe kitaplar için Örnek: Eken A. Kozmesötikler: Kozmetiklerle İlaçlar Arası Ürünler. Eken A, editör. Kozmesötik Etkin Maddeler. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2006. p.1-7.

Doğrulama Kodu : 2e81a065-fedd-4aa8-84f3-95089a9589a7

T.C.  
KÜLTÜR VE TURİZM BAKANLIĞI



SERTİFİKA

FİRMA/KURULUŞ ADI : CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ ÖZEL KALEM  
ADRESİ : KAMPÜS SİVAS MERKEZ / SİVAS  
VERGİ NUMARASI/DAİRESİ : 2160974162 / SİTE VERGİ DAİRESİ MÜD.  
FAALİYET ALANI : MATBAA, SATIŞ, YAYINEVİ  
VERİLİŞ NEDENİ - TARİHİ : Yeni Sertifika Başvurusu - 25.04.2022

İş bu sertifika açık unvan ve adresi yazılı olan işyeri, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri kanunu uyarınca yukarıda belirlenen alan/alanlara ilişkin faaliyet gösterir.

SERTİFİKA NO  
40954

GEÇERLİLİK TARİHİ  
25.04.2022 - 25.04.2026

e-imzalıdır

Teoman KARACA

Vali a.

İl Kültür ve Turizm Müdürü