

BÖLÜM 4

PSÖDOGENLERİN KANSER ARAŞTIRMALARINDAKİ POTANSİYEL ROLLERİ

Zeynep Rana DEMİRCİ¹

Elif Ceren YÜKSEL²

Bakiye GÖKER BAĞCA³

GİRİŞ

İnsan genomunun yalnızca küçük bir kısmı (yaklaşık %2) protein kodlarken, geri kalan büyük bölümün işlevi uzun süre kodlamayan genom olarak adlandırılmış ve büyük ölçüde işlevsiz olduğu kabul edilmiştir. Özellikle protein kodlama yetisini yitirmiş gen kopyaları veya “çöp DNA” olarak adlandırılan psödogenler, kodlamayan genom dizileri içinde yer almaktadır. Ancak, yeni nesil dizileme teknolojileri kullanılarak yapılan genomik çalışmalar, bu görüşü büyük oranda değiştirmiştir. Yapılan araştırmalar sonucunda psödogenlerin, transkribe olabilen ve çeşitli regülatör RNA’lar veya küçük proteinler kodlayabilen genomik unsurlar olduğu ortaya çıkmıştır. Bu moleküller, gen ifadesinin düzenlenmesi de dahil olmak üzere kritik hücresel süreçlerde rol oynayabilmektedir. Dolayısıyla, uzun süre “çöp DNA” olarak düşünülen bu dizilerin, günümüzde hücresel işlevlerin düzenlenmesinde önemli etkilerinin olduğu ortaya çıkmaktadır (1,2).

Genetiğin temelleri, Gregor Mendel’in 1865 yılında bezelyeler üzerinde yaptığı çalışmalara dayanmaktadır. 1910’lara gelindiğinde, Mendel’in kalıtım kuralları ile kromozomların davranışını açıklayan kromozomal kalıtım teorisi bir araya getirilmiş ve bu sentez sonucunda “klasik genetik” bilimi ortaya çıkmıştır (Şekil 1). Bu dönemde gen, aynı anda dört temel özelliği olan bir birim olarak tanımlanmıştır: işlev, kalıtım, rekombinasyon ve mutasyon. 1950’li yılların başlarına dek

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji AD., zeynep.rma25@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-5700-1633

² Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji AD., elifcerenyuksell@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-7449-4942

³ Ege Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji AD., goker.bb@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5714-7455

namaktadırlar. Psödeogenlerin gösterdikleri bu moleküler fonksiyonlar sonucunda, onkogen ve tümör baskılayıcı gen ekspresyonunu modüle etmeleri , epigenetik mekanizmaları etkilemeleri ve hatta fonksiyonel protein üretebilme yeteneklerine ışık tutulmuştur. Böylelikle, genomun işlevsel parçaları haline gelmişlerdir. Sağlık açısından bakıldığında, kanser, nörolojik ve bağışıklık sistemi hastalıkları ile ilişkisi daha net anlaşılan psödeogenlerin bu alanda yapılan çalışmalarda biyobelirteç ve terapötik hedef olarak kullanılma potansiyelinin varlığı yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. Nitekim, farklı kanser türlerinde psödeogen ve kanser ilişkisinin iyi incelenmesi gerekmektedir. Mevcut bulgular, psödeogenlerin dolaylı olarak gen ekspresyonunu modüle ettiği mekanizmaları desteklemekle birlikte hala psödeogenlerin biyolojik özellikleri ve klinik anlamları tam olarak aydınlatılamamıştır. Psödeogenlerin etki mekanizmaları ve etkileşime girdikleri hedef genler halen keşfedilmeyi beklemektedir. Bu nedenle, genomik tanı ve tedavi stratejilerinin bir parçası haline gelmesinin önemli olmasıyla birlikte kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chen X, Wan L, Wang W, Xi WJ, Yang AG, Wang T. Re-recognition of pseudogenes: From molecular to clinical applications. Vol. 10, Theranostics. Ivyspring International Publisher; 2020. p. 1479–99.
2. Lin YH, Yeh CT, Chen CY, Lin KH. Pseudogene: Relevant or Irrelevant? Vol. 48, Biomedical Journal. Elsevier B.V.; 2025.
3. Gayon J. De Mendel à l'épigénétique : histoire de la génétique. C R Biol. 2016 Jul 1;339(7–8):225–30.
4. Ruffo P, Traynor BJ, Conforti FL. Unveiling the regulatory potential of the non-coding genome: Insights from the Human Genome Project to precision medicine. Genes Dis. 2025 Nov;101652.
5. Tutar Y. Pseudogenes. Vol. 2012, Comparative and Functional Genomics. 2012.
6. Yang Y, Wang P, Qaidi S El, Hardwidge PR, Huang J, Zhu G. Loss to gain: pseudogenes in microorganisms, focusing on eubacteria, and their biological significance. Vol. 108, Applied Microbiology and Biotechnology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
7. Totomoch-Serra A, Marquez MF, Cervantes-Barragán DE. Sanger sequencing as a first-line approach for molecular diagnosis of Andersen-Tawil syndrome. F1000Res. 2017;6.
8. Lopes-Marques M, Peixoto MJ, Cooper DN, Prata MJ, Azevedo L, Castro LFC. Polymorphic pseudogenes in the human genome - a comprehensive assessment. Hum Genet. 2024 Dec 1;143(12):1465–79.
9. Qian SH, Chen L, Xiong YL, Chen ZX. Evolution and function of developmentally dynamic pseudogenes in mammals. Genome Biol. 2022 Dec 1;23(1).
10. Podvalnyi A, Kopernik A, Sayganova M, Woroncow M, Zobkova G, Smirnova A, et al. Quantitative Analysis of Pseudogene-Associated Errors During Germline Variant Calling. Int J Mol Sci. 2025 Jan 1;26(1).
11. Cheetham SW, Faulkner GJ, Dinger ME. Overcoming challenges and dogmas to understand the functions of pseudogenes. Vol. 21, Nature Reviews Genetics. Nature Research; 2020. p. 191–201.
12. Haddadi N, Lin Y, Travis G, Simpson AM, McGowan EM, Nassif NT. PTEN/PTENP1: “Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling”, new targets for cancer therapy. Vol.

- 17, Molecular Cancer. BioMed Central Ltd.; 2018.
13. Asadzadeh A, Zangoie A, Bagheri P, Zangoie H, Salehi Z. Pseudogenes as Potential Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Biomarkers in Colorectal Cancer: A Systematic Review. Vol. 8, Cancer Reports. John Wiley and Sons Inc; 2025.
14. Zeng J, Huang X, Li Y, Yan T, Lou J, Lyu G, et al. Long-read sequencing transforms the diagnosis of congenital adrenal hyperplasia: resolving pseudogene interference and structural variations. *Front Pediatr*. 2025;13.
15. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev*. 2011 Feb 1;32(1):81–151.
16. Roberts TC, Morris K V. Not so pseudo anymore: Pseudogenes as therapeutic targets. Vol. 14, Pharmacogenomics. 2013. p. 2023–34.
17. Zhang ZD, Frankish A, Hunt T, Harrow J, Gerstein M. Identification and analysis of unitary pseudogenes: Historic and contemporary gene losses in humans and other primates. *Genome Biol*. 2010 Mar 8;11(3).
18. Troskie RL, Jafrani Y, Mercer TR, Ewing AD, Faulkner GJ, Cheetham SW. Long-read cDNA sequencing identifies functional pseudogenes in the human transcriptome. *Genome Biol*. 2021 Dec 1;22(1).
19. Pehler AP, Hellum M, Wenzel JJ, Kaminski E, Haug KBF, Kierulf P, et al. The human ABC transporter pseudogene family: Evidence for transcription and gene-pseudogene interference. *BMC Genomics*. 2008 Apr 11;9.
20. Hashemi M, Ghalipour M. ABCC6P1 pseudogene induces ABCC6 upregulation and multidrug resistance in breast cancer. *Mol Biol Rep*. 2022 Oct 28;49(10):9633–9.
21. Cooke SL, Shlien A, Marshall J, Pipinikas CP, Martincorena I, Tubio JMC, et al. Processed pseudogenes acquired somatically during cancer development. *Nat Commun*. 2014 Apr 9;5.
22. Nakamura-García AK, Espinal-Enríquez J. Pseudogenes in Cancer: State of the Art. Vol. 15, Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
23. Stasiak M, Kolenda T, Kozłowska-Masłoń J, Sobocińska J, Poter P, Guglas K, et al. The World of Pseudogenes: New Diagnostic and Therapeutic Targets in Cancers or Still Mystery Molecules? Vol. 11, Life. MDPI; 2021.
24. Lou W, Ding B, Fu P. Pseudogene-Derived lncRNAs and Their miRNA Sponging Mechanism in Human Cancer. Vol. 8, Frontiers in Cell and Developmental Biology. Frontiers Media S.A.; 2020.
25. Qi Y, Wang X, Li W, Chen D, Meng H, An S. Pseudogenes in Cardiovascular Disease. Vol. 7, Frontiers in Molecular Biosciences. Frontiers Media S.A.; 2021.
26. Liu Y, Khan S, Li L, ten Hagen TLM, Falahati M. Molecular mechanisms of thyroid cancer: A competing endogenous RNA (ceRNA) point of view. Vol. 146, Biomedicine and Pharmacotherapy. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.
27. Chen CL, Tseng YW, Wu JC, Chen GY, Lin KC, Hwang SM, et al. Suppression of hepatocellular carcinoma by baculovirus-mediated expression of long non-coding RNA PTENP1 and MicroRNA regulation. *Biomaterials*. 2015 Mar;44:71–81.
28. Kim MS, Pinto SM, Getnet D, Nirujogi RS, Manda SS, Chaerkady R, et al. A draft map of the human proteome. *Nature*. 2014;509(7502):575–81.
29. Betrán E, Wang W, Li J†, Long M. Evolution of the Phosphoglycerate mutase Processed Gene in Human and Chimpanzee Revealing the Origin of a New Primate Gene. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2002;19(5):654–63. Available from: <https://academic.oup.com/mbe/article/19/5/654/1067790>
30. Zhang M, Zhao Y, Liu X, Ruan X, Wang P, Liu L, et al. Pseudogene MAPK6P4-encoded functional peptide promotes glioblastoma vasculogenic mimicry development. *Commun Biol*. 2023 Dec 1;6(1).
31. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*. 2023;21(11):1142–7.
32. Travis G, McGowan EM, Simpson AM, Marsh DJ, Nassif NT. PTEN, PTENP1, microRNAs, and ceRNA Networks: Precision Targeting in Cancer Therapeutics. Vol. 15, Cancers. Multidis-

- ciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
33. Karreth FA, Reschke M, Ruocco A, Ng C, Chapuy B, Léopold V, et al. The BRAF Pseudogene Functions as a Competitive Endogenous RNA and Induces Lymphoma In Vivo. *Cell*. 2015 Apr;161(2):319–32.
 34. Pink RC, Wicks K, Caley DP, Punch EK, Jacobs L, Carter DRF. Pseudogenes: Pseudo-functional or key regulators in health and disease. Vol. 17, *RNA*. 2011. p. 792–8.
 35. Siddiqui SS, Vaill M, Do R, Khan N, Verhagen AL, Zhang W, et al. Human-specific polymorphic pseudogenization of SIGLEC12 protects against advanced cancer progression. *FASEB Bioadv*. 2021 Feb;3(2):69–82.
 36. Wei Y, Chang Z, Wu C, Zhu Y, Li K, Xu Y. Identification of potential cancer-related pseudogenes in lung adenocarcinoma based on ceRNA hypothesis [Internet]. Vol. 8. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
 37. Kwon J, Liu Y V, Gao C, Bassal MA, Jones AI, Yang J, et al. Pseudogene-mediated DNA demethylation leads to oncogene activation. *Sci Adv*. 2021 Oct;7(40):eabg1695.
 38. Li Z, Zhou J, Gu L, Zhang B. Pseudogenes and the associated ceRNA network as potential prognostic biomarkers for colorectal cancer. *Sci Rep*. 2022 Dec 1;12(1).
 39. Khan SU, Fatima K, Aisha S, Malik F. Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. Vol. 22, *Cell Communication and Signaling*. BioMed Central Ltd; 2024.
 40. To KKW, Zhang H, Cho WC. Competing endogenous RNAs (ceRNAs) and drug resistance to cancer therapy. Vol. 7, *Cancer Drug Resistance*. OAE Publishing Inc.; 2024.
 41. Yang J, Zhang Y, Song H. A disparate role of RP11-424C20.2/UHRF1 axis through control of tumor immune escape in liver hepatocellular carcinoma and thymoma. *Aging*. 2019 Aug 23;11(16):6422–39.