

Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser

A. Lale Doğan¹, Dicle Güç²

¹Öğretim Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

²Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Ankara

Karsinogenezin temelinde, hücrenin yaşaması, büyümenin kontrolü ve diferansiyasyon gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak biraraya gelmesi yer almaktadır. Kanser gelişimi sürecinde tümör hücreleri birçok fenotipik özellikler kazanır. Bu değişimler, tümör hücrelerinin hızlı ve sınırsız çoğalmalarına ve çevre dokuya yayılmalarına neden olur. Ayrıca, bu hücreler özgün mikroçevreden bağımsız olarak yaşamını devam ettirme ve metastaz yapma özelliğine sahiptir. Protoonkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin seri mutasyonları farklı mekanizmalar aracılığıyla malign fenotipin oluşumuna katkıda bulunur [1].

Sinyal iletimi yollarını ve sinyal proteinlerini hedef alan onkojenik mutasyonlara sık olarak rastlanmaktadır [2]. Sinyal iletiminde meydana gelen değişimler hücrenin çoğalma ve/veya yaşama işlevlerinin kontrolünü ortadan kaldırır. Böylelikle, onkojenik sinyal iletimi tümör gelişimi ile invazyon/metastaz sürecinde etkin rol oynamaktadır.

Protein kinazlar ve sinyal iletimi

İnsan Genom Projesi'nin verilerine göre, insan genomundaki yaklaşık 32.000 genin %20'si sinyal iletiminde görev alan proteinleri kodlamaktadır [3]. Bu proteinler arasında hücre membranında yerleşen reseptörler, G-proteinler ve sinyal ileten enzimler yer almaktadır.

Protein kinazlar, sinyal iletimi sırasında protein fosforilasyonunu/aktivasyonunu sağlarlar. Protein kinazlar membran yerleşimli olanlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana gruba ayrılır. Bu proteinler, katalitik özelliklerine göre (fosforilasyona uğrayan aminoasit türü) tirozin ve serin/treonin kinazlar olarak da sınıflandırılır [4,5].

Membranda yerleşim gösteren proteinlere reseptör tirozin kinazlar (RTK) denilmektedir. RTK süperailisinde 58 transmembran protein bulunmaktadır. Bu reseptörler arasında insülin reseptörü, büyüme faktörleri (EGF, VEGF, PDGF, FGF, NGF) reseptörleri ve efrin reseptörleri (EphA, EphB) yer almaktadır [5]. RTK'lar, sitoplazmik kısımlarında aktivasyondan sorumlu bir bölge (tirozin kinaz bölgesi) içerirler. İstirahat halindeki hücrelerde, RTK'nın inaktif ve aktif konformasyonları denge halindedir. Bu reseptörler büyüme faktörleri ile bağlandıktan sonra aktif hale geçerler ve sitoplazmadaki hedef proteinleri ile etkileşerek sinyal iletimini gerçekleştirirler. RTK aktivasyonu, reseptörün kendi kendini fosforile etmesiyle başlar. İkinci aşamada ise, bu fosforlanan bölgelere çeşitli adaptör proteinler bağlanırlar ve uyarının hücre içine iletimini sağlarlar. Adaptör proteinlerin ortak yapısal özelliği SH2 (Src-homology-2) bölgeleri içermeleridir. Bu proteinler, SH2 böl-

geleri aracılığıyla reseptöre bağlanarak, RTK ile sitoplazmadaki efektör proteinleri arasında köprü görevi yapmaktadır. RTK aktivasyonunun sonlandırılmasından fosfataz grubu proteinler sorumludur. Buna göre, fizyolojik koşullarda sinyal iletimi tersinir özellik taşır ve RTK aracılı iletim kontrol altında tutulur. Karsinogenez sürecinde ise, sürekli ve kontrolsüz RTK aktivitesi söz konusudur [3].

Sitoplazmik protein kinazlar arasında Src, Abl, focal adezyon kinazı (FAK) ve "Janus Family Kinases (JAK)" proteinleri yer almaktadır [3]. İstirahat halindeki hücrelerde bu proteinler sitoplazmada inaktif halde bulunurlar. Büyüme faktörleri veya sitokinler ile hücrenin uyarılmasından sonra aktif hale gelen bu proteinler, sitoplazmadaki veya nükleustaki hedeflerine yönelirler. Sitoplazmik tirozin kinazların sürekli aktivasyonu ve onkojenik sinyal iletimi, transformasyon, tümör büyümesi, motilite ve invazyon artışı ile anjiyogenez gibi malign fenotipe özgü hücresel olayları hızlandırır [6,7].

Protein kinazlar dört mekanizma aracılığıyla onkojenik transformasyona yol açabilir [3]:

1. Protoonkogenin retroviral transdüksiyonu,
2. Genomik rearanjmanlar,

3. "Gain of function (GOF)" mutasyonlar,
4. Protein kinazın aşırı sentezlenmesi.

Bu değişimlerin tümörler ile ilişkisi Tablo 1'de görülmektedir.

Retroviral transdüksiyon diğer canlılarda (örneğin; rodentler) karşılaşılan transformasyon yoludur. Genomik rearanjmanlar arasında Philadelphia (Ph) kromozomu önemli bir yer tutar. Bu kromozom t(9;22) (*bcr-abl*) translokasyonu sonucunda oluşur. Sentezlenen p210^{Bcr-Abl} onkojenik füzyon proteini ise sürekli kinaz aktivitesine sahiptir. Bu aktivite hücre çoğalması, apoptozis ve adezyon ile ilgili kontrolsüz sinyal iletimlerine neden olmaktadır [8]. İmatinib mesilat (STI 571 = Gleevec), kronik miyelositer lösemide bu proteinin kinaz aktivitesini inhibe etmektedir [9-11].

Protein kinazların devamlı aktivasyonuna yol açan GOF mutasyonlara Src tirozin kinaz ve c-kit örnek verilebilir. Src tirozin kinaz proteininin c-ucunda meydana gelen kısalma, proteinin inaktif hale dönmesini önler ve onkojenik potansiyel kazandırır [7]. c-kit protoonkogeninde ise, nokta mutasyonu sonrası sürekli kinaz aktivasyonu söz konusudur. İmatinib mesilat, gastrointestinal stromal tümörlerde de c-kit kinaz aktivitesini basılamaktadır [8].

Tablo 1. Protein kinazlarda görülen onkojenik değişimlerin kanser türleri ile ilişkisi [3]

Protein kinaz (proto-onkogen)	Onkojenik değişim	Kanser türü (en sık görülen türler)
EGFR/erb1 (<i>c-erbB</i>)	Amplifikasyon	Meme kanseri, glioblastoma multiforme, over kanseri
ErbB2/HER2/Neu	Delesyon	Küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (NSCC)
	Amplifikasyon	Meme, over, mide, NSCC Kolon karsinomu
PDGF-β	Tel-PDGF-β [t(5;12) translokasyon]	Kronik miyeloid lösemi
EphB4	Ekspresyon artışı	İnfiltratif duktal karsinom
Kit/SCFR (<i>c-kit</i>)	"Gain of function" mutasyon delesyon	Akut miyeloid lösemi Küçük hücreli akciğer karsinomu (SCLC) Gastrointestinal sistem tümörleri
Flt1/VEGFR1	Ekspresyon artışı	Tümör anjiyogenezisi
Src (<i>c-src</i>)	c-terminal ucunda kısalma ekspresyon artışı/kinaz aktivitesi artışı	Kolon karsinomu Meme kanseri, pankreas kanseri, nöroblastoma
Fak	Ekspresyon artışı kinaz aktivitesi değişikliği	Malignansilerde, adezyon, invazyon ve metastazın modülasyonu
Jak	Ekspresyon artışı	Lösemiler
Abl (<i>c-abl</i>)	Füzyon [t(9;22) translokasyonu] p210 ^{Bcr-Abl} , p190 ^{Bcr-Abl}	p210 ^{Bcr-Abl} : Kronik miyeloid lösemi p190 ^{Bcr-Abl} : Ph (+) akut lenfositik lösemi

Doğan ve Güç

Tümör hücrelerinde, protein kinaz sentezinin artması da onkojenik transformasyonda etkili olmaktadır. Örneğin; Erb-B reseptör ailesinde yer alan proteinlerin (örneğin; EGFR, HER2) sentezinin artması akciğer kanseri patogenezi doğrudan etkilemektedir [12]. Meme kansinomalarda da HER2/neu sentezi artmaktadır. Son yıllarda ivme kazanan hedeflenmiş tedavi yaklaşımlarında, tümör hücresi büyüme faktörleri reseptörlerini bloke eden monoklonal antikolar (örneğin, Herceptin) veya doğrudan tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden ilaçlar (örneğin, Gleevec) ile klinik çalışmalar yürütülmektedir [13].

MAP kinaz sinyal iletim yolu

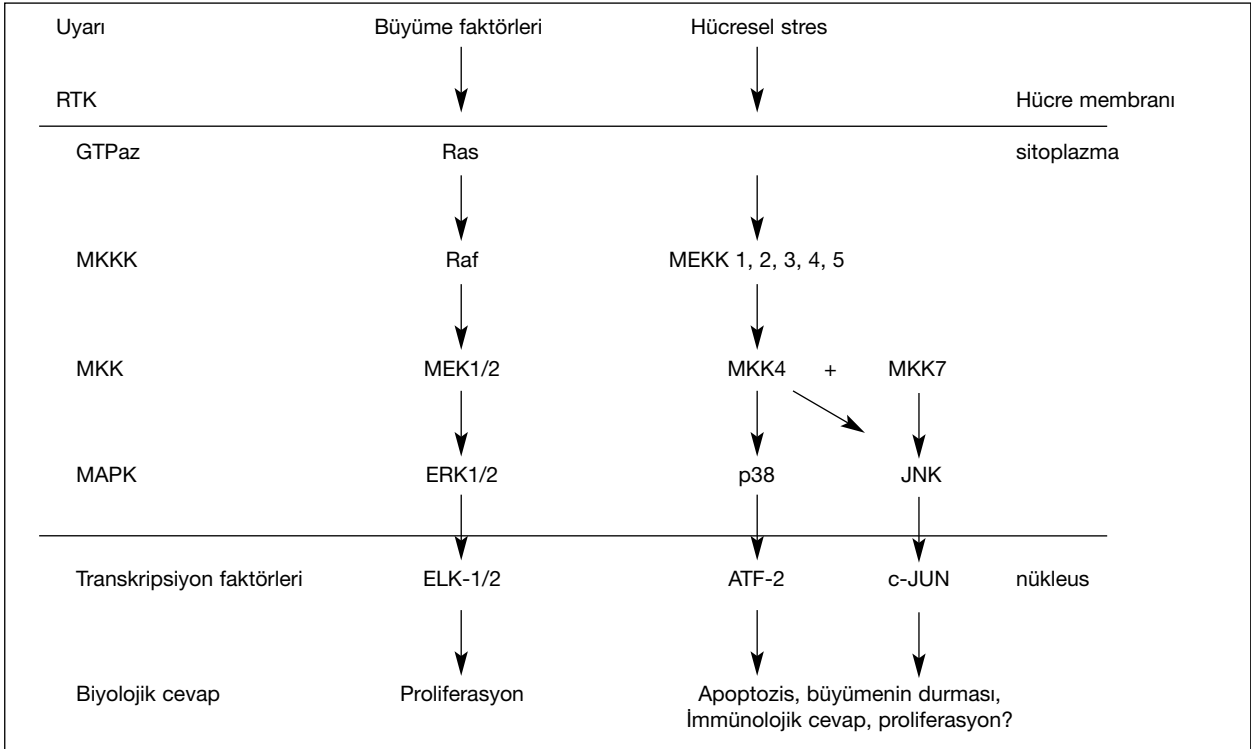
MAP kinazlar, "Mitogen-activated protein kinases" süper ailesinde yer alırlar (Şekil 1) [14]. Ökaryotik hücrelerin tümünde mevcut olan bu proteinler hücre membranından çekirdeğe bilgi aktarılmasında çok önem taşımaktadır. Bu sinyal iletimi kaskadları, embriyogenezis, yaşama, çoğalma, diferansiasyon ve apoptozis işlevlerinin düzenlenmesinde rol alır. MAP kinazlar üç ana gruba ayrılır [15]:

1. p38 MAP kinaz ailesi,
2. "Extracellular signal regulated kinase (ERK)" ailesi,
3. "c-Jun NH₂- terminal kinase (JNK)" ailesi.

MAP kinaz yolu reseptör aracılı uyarının hücre içine iletiminden sorumlu bir kinaz kaskadı olarak çalışır. Kaskad sistemi hem sinyalin amplifikasyonu hem de düzenleyici etkileşimler (sinyalin süresi, şiddeti ve kinetiği) açısından önem taşır. Sinyalin iletimi G-protein aktivasyonu (Ras aktivasyonu) ile başlar ve MAPKKK'nın (MAP kinaz kinaz kinaz) aktivasyonundan sonra sırasıyla MAPKK (MAP kinaz kinaz) ve MAPK (MAP kinaz) aktive olur. MAPK ise sitoplazmik substratlarını (hücre iskeleti elemanları, diğer protein kinazlar) ve/veya nükleusta transkripsiyon faktörlerini fosforilasyon yoluyla aktive eder ve hücrenin biyolojik cevabı oluşur (Şekil 1) [16].

Ras/Raf/MEK/ERK sinyal iletim yolu ve kanser

Hormonlar, büyüme faktörleri, diferansiasyon faktörleri ve tümör promotör maddeler bu sinyal yolunu kullanırlar. Bu iletim yolu Ras aktivasyonu ile başlar ve sırasıyla Raf (= MAPKKK), MEK (= MAPKK) ve Erk (= MAPK)



Şekil 1. MAPK ailesi ve sinyal iletim yolu [14]. ATF: "Activating transcription factor", ERK: "Extracellular signal regulated kinase", GTP: "Guanosine triphosphate", JNK: "c-Jun N-terminal kinase", MAPK: "Mitogen-activated protein kinase", MEK: "Mitogen extracellular signal regulating kinase", MEKK: "MAPK/ERK kinase kinase", MKK: "MAPK kinase", MKKK: "MAPK kinase kinase", p38: "p38 kinase", RTK: "Receptor tyrosine kinase".

proteinleri ile kinaz kaskadı ilerler. Ras ve Raf protoonkogenidir. Ras proteinlerinin aktif hale gelmesi için translasyon sonrası modifikasyondan (farnezilasyon) sonra membrana yerleşmesi gerekir. İstirahat halindeki hücrelerde Ras proteinleri inaktif (Ras-GDP) halde bulunurlar. Hücrenin uyarılması ile GDP'nin yerine GTP bağlanarak aktif konformasyona dönüşüm (Ras-GTP) tetiklenir. Ras aktivasyonu tersinir bir süreçtir. Bu aktivasyonda rol oynayan moleküller, SOS (son of sevenless) ve Grb2 (growth-factor-receptor-bound protein 2) adaptör proteinleridir. Bu sinyal yolunun efektör molekülleri, SOS üzerinde negatif düzenleyici etki ile Ras aktivasyonunu sonlandırmaktadır. Aktive olan Ras proteinleri Raf kinazlara yüksek afinite ile bağlanırlar ve Raf kinazların hücre membranına yerleşimini ve aktivasyonunu sağlarlar [16,17]. Raf kinaz inhibitörleri ile yapılan çalışmalar Faz I-II aşamalarında sürmektedir [17].

İnsan tümörlerinin %30'unda Ras/Raf/MEK/ ERK yolunun aşırı aktivasyonu söz konusudur [16]. Bu oran tümörlerdeki Ras mutasyonu sıklığı ile uyumludur. Mutant Ras proteinleri, aktif RAS-GTP formunda kalırlar; bu nedenle, hücrenin kontrolsüz uyarılmasından sorumlu tutulmaktadır. Diğer yandan, farnezil transferaz inhibitörleri Ras aktivasyonunu önlerler. Klinik çalışmalar, bu ajanların antitümöral etkilerinden tedavide yararlanılabilme olasılığını güçlendirmektedir [18].

Ras iletim yolu ile tetiklenen transformasyon sürecinde sinerjik etkileşim de önem taşır. Normal koşullarda, EGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin fosfoinozid-3 kinaz (PI-3K) yolunu uyarımalarında Ras'ın etkinliği minimal düzeydedir. Buna karşılık onkojenik Ras, PI-3K yolunun güçlü bir aktivatörüdür. Onkojenik Ras bu yolu aktive ederek apoptozisi baskılar [1,19]. İnsan kanserlerinin önemli bir bölümü epitel hücrelerinden köken alır. Dolayısıyla, bu hücrelerde apoptozisin baskılanması karsinogenez sürecinde kritik etkenlerden birini oluşturur. Ayrıca, onkojenik Ras uyarısı, transforme hücrelerde normal hücrelerden farklı genlerin ekspresyonunu da uyarabilir [1].

PI-3 kinaz/protein kinaz B sinyal iletim yolu ve kanser

Fosfoinozid-3 kinaz (PI-3K) ailesi, büyüme ve yaşama sinyallerinin iletiminden sorumlu proteinlerdir [20]. Reseptörün uyarılmasından sonra PI-3K, hücre membranında inozitol fosfolipidlerin fosforilasyonunu katalizler. Fosfotidilinozitol trifosfat (PIP₃), bu yolla oluşan bir lipid mediatördür. PIP₃, PIP₃ bağımlı kinazlar (PDK) ve protein kinaz B (PKB)'nin aktivasyonundan sorumludur (Şekil 2) [3]. Protein kinaz B, *Akt1* ve *Akt2* genleri tarafından kodlanan bir proteindir. Bu

genler, viral *v-akt* onkogeninin insanda bulunan homologlarıdır [21].

Sitokinler ve büyüme faktörleri PI-3K ve PKB yolunu aktive ederek hücreler için yaşama sinyalleri oluştururlar. Tümör baskılayıcı proteinlerden PTEN ise, PIP₃ oluşumunu inhibe ederek negatif düzenleyici rol oynar [22,23].

Protein kinaz B uyarısı hücre içinde çeşitli proteinlerin aktivitelerini etkilemektedir. Bunlardan biri, "mammalian target of rapamycin (mTOR)" proteindir. Kinaz aktivitesine sahip olan bu proteinin rapamisin tarafından inhibe olduğu gösterilmiştir. mTOR'un önemli fonksiyonları şunlardır (Şekil 3) [24]:

1. S6 kinaz (S6K) aktivasyonu ile S6 ribozomal proteinini aktive ederek, 5'TOP mRNA'ların translasyonunu uyarır.

2. Ökaryotik inisiasyon faktörü 4E ile bağlanan proteini (4E-BP) inaktive ederek, 4E'nin serbest hale gelmesini sağlar. Aktif hale gelen 4E ribozomal proteinlerin translasyonunu uyarır. 5'TOP mRNA'lar, hücredeki RNA miktarının %20'sini oluşturur ve translasyon işlevinde etkilidirler. 4E proteini de, bu mesajların translasyonunda etkilidir. Sentezlenen proteinlerin, büyüme faktörleri, onkoproteinler veya hücre döngüsünün düzenleyici proteinleri olması mTOR'un önemini ortaya koymaktadır. Rapamisinin, mTOR sentez artışı görülen tümörlerde antitümör etki gösterdiği bildirilmektedir [23-27].

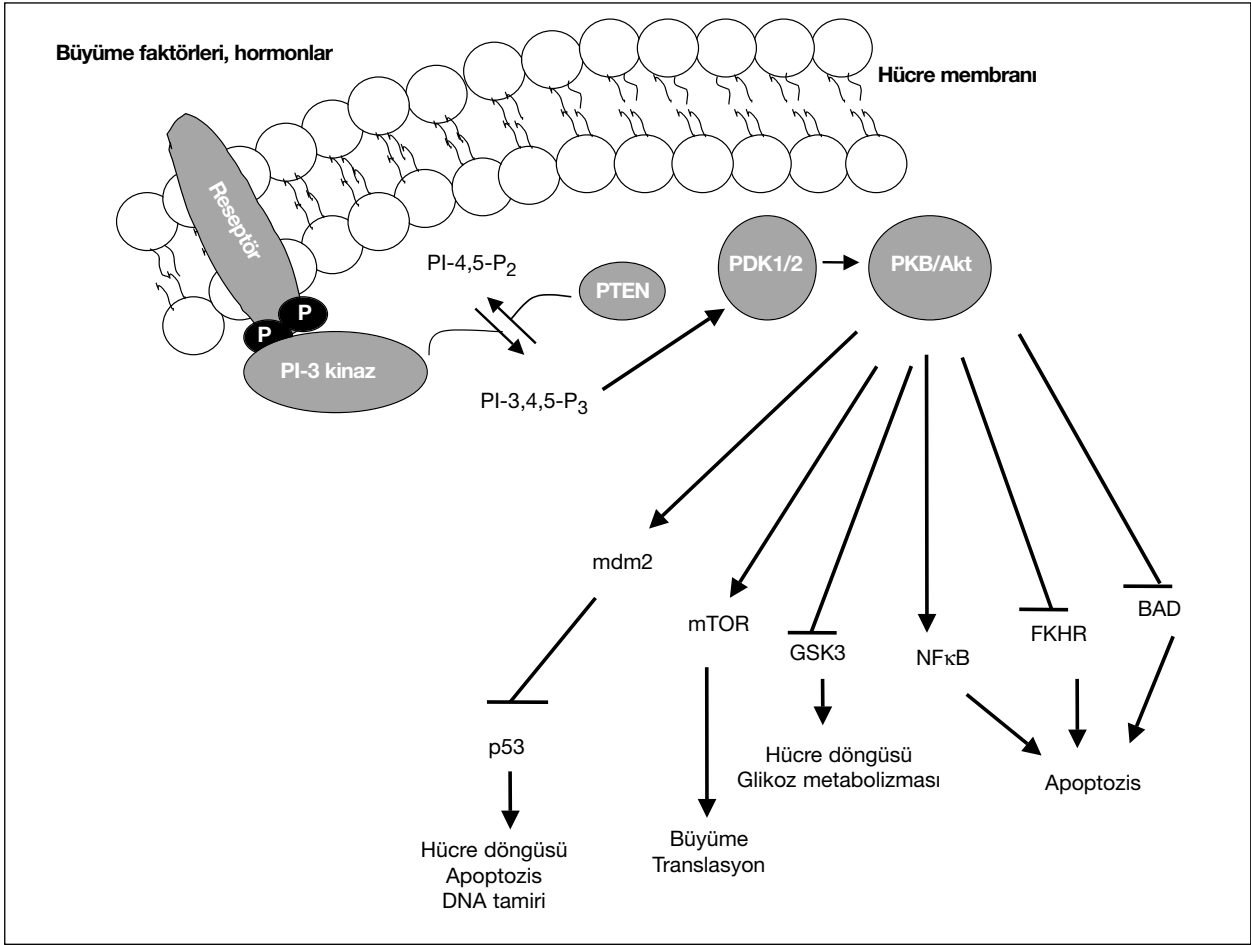
Karsinogenezde etkili olan PI-3K sinyal yolu değişimleri şöyle sıralanmaktadır:

1. PI-3K'nın sentezi artabilir.
2. PTEN tümör baskılayıcı proteini mutasyon ile fonksiyon kaybına uğrayabilir.
3. PKB sentezi kanser hücrelerinde (meme, over, mide, pankreas, prostat) artabilir.
4. PTEN'in işlev kaybı veya PKB'nin aşırı sentezlenmesi sürekli mTOR aktivasyonuna yol açmaktadır.
5. 4E proteininin sentezi de artabilir.

Bu noktalar göz önüne alındığında, karsinogenezde mTOR'un etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- a. PI-3K sinyal yolu aracılı karsinogenezde mTOR'un temel bir rolü vardır.
- b. Rapamisin, PKB aktivesine etki etmemektedir.
- c. S6K'nın aktivasyonu ve 4E-BP'nin inaktivasyonu tümör gelişimi ile ilişkilidir.

Protein kinaz B aktivasyonunun hücre döngüsü üzerindeki etkileri de karsinogenez sürecinde önem taşır. p21 proteini hücre döngüsünün erken G1 fazında siklin D ve siklin bağımlı kinaz 4/6 (cdk4/6) kompleksi üzerinde pozitif uyarıcı etki yapmaktadır. Protein kinaz B,



Şekil 2. Protein kinaz B/Akt yolunun işlevleri [3].

p21'in stabil formunun oluşumunu tetikler ve hücre döngüsünün ilerlemesine uyarıcı yönde etki eder. Buna ek olarak, p21'in degradasyonunu uyarıcı proteini de inhibe etmektedir [20].

Hücre döngüsünün inhibitör proteinlerinden p27'nin siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksine bağlanması için, sitoplazmadan hücre çekirdeğine yer değiştirmesi gerekir. Onkogenik uyarı halinde (PTEN mutasyonu, HER2 veya EGFR aktivasyonu) bu protein fosforilasyona uğrar. Bunun sonucunda, p27 sitoplazmaya geri döner ve hücre döngüsündeki inhibitör etkisi ortadan kalkar [28]. Bu çalışmalar, sürekli ve/veya kontrolsüz protein kinaz B uyarısı ile tümör hücrelerinin çoğalması arasındaki doğrudan ilişkiyi göstermektedir [29-31].

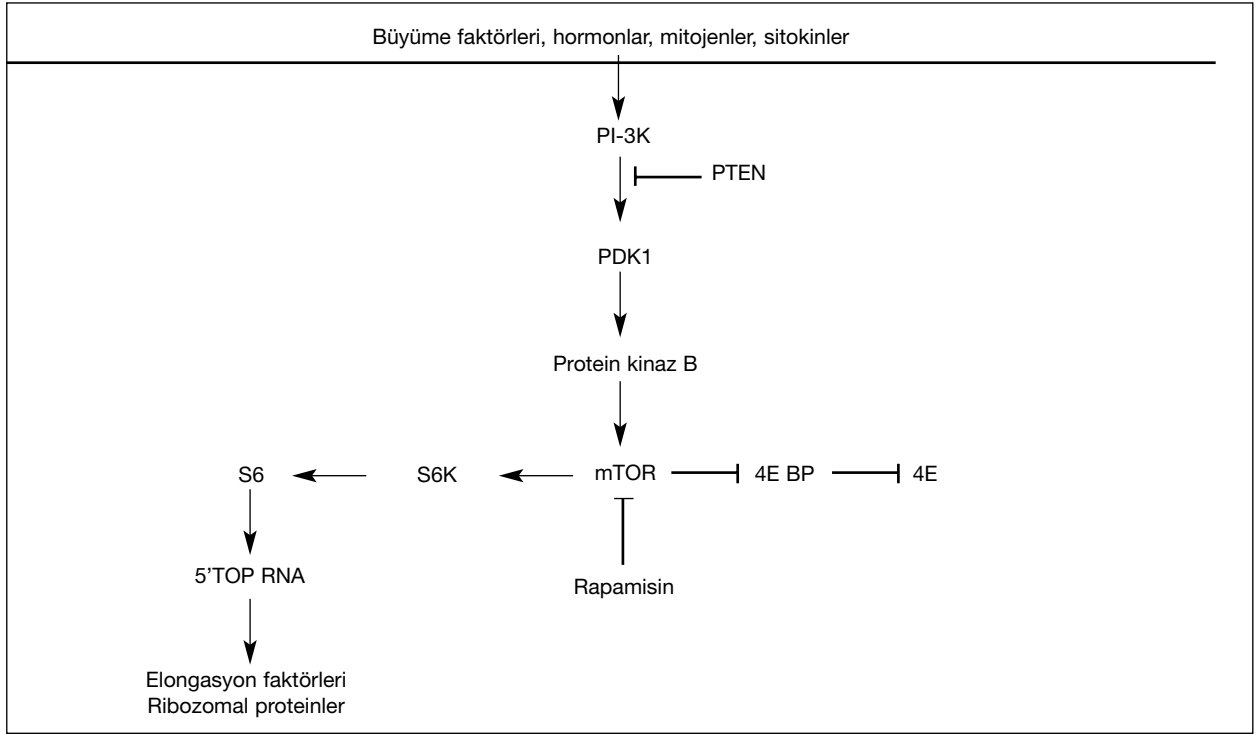
Protein kinaz B uyarısının doğrudan etkili olduğu hücre işlevlerinden biri de apoptozistir (Şekil 4) [20]. PKB, proapoptotik BAD proteini ile kaspaz 9 üzerinde inhibitör etki gösterirken, NFκB uyarısı ile de antiapoptotik cevabı desteklemektedir [20].

Nonreseptör tirozin kinazlar ile sinyal iletim yolu ve kanser

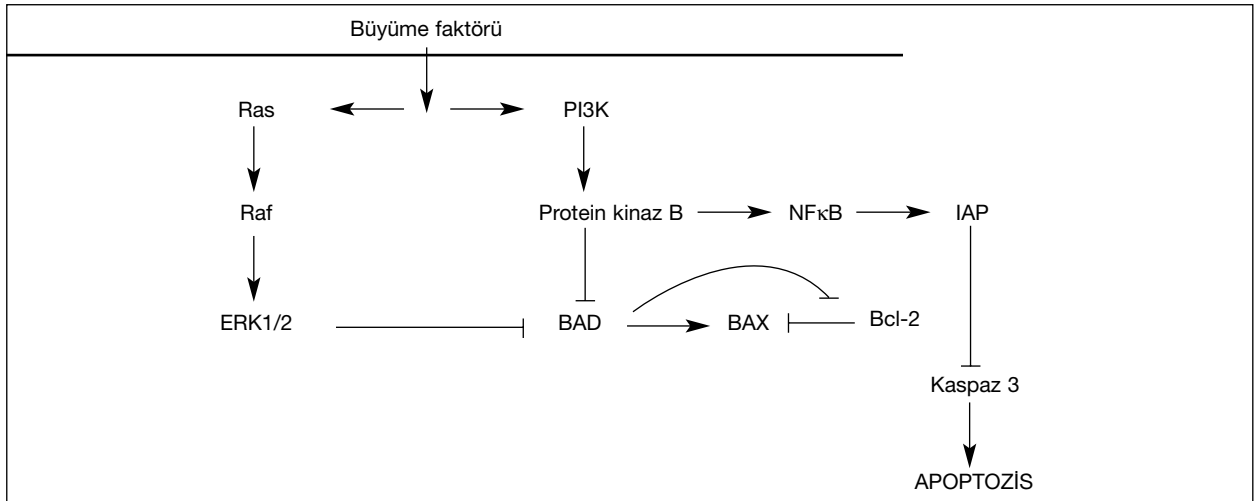
Kanser gelişimi sürecinde Src tirozin kinazın ekspresyonu ve/veya aktivitesi artmaktadır [6,7]. Hücrelerde inaktif halde bulunan endojen Src uyarılarla aktif hale geçince, hem kinaz aktivitesi hem de SH domainleri üzerindeki kısıtlayıcı etkenler ortadan kalkar. Aktive olan protein, periferik alandaki adezyon bölgelerine hareket eder. Src'nin katalitik aktivitesi ile tetiklenen sinyal iletimi mekanizması hücre büyümesi, adezyon ve migrasyon gibi fizyolojik işlevleri yürütmektedir. Buna göre, kanser hücrelerinde Src aktivasyonunun kontrolünün ortadan kalkması tümör büyümesini hızlandırabilir ve hücrelerdeki invazyon potansiyelini uyarabilir.

STAT proteinleri ile sinyal iletim yolu ve kanser

“Signal transducer and activator of transcription (STAT)” proteinleri 1990'lı yılların başında interferon (IFN) aracılı olarak gen transkripsiyonunun düzenlen-



Şekil 3. Fosfoinozitolid 3K (PI-3K), mTOR ve protein sentezi [24].

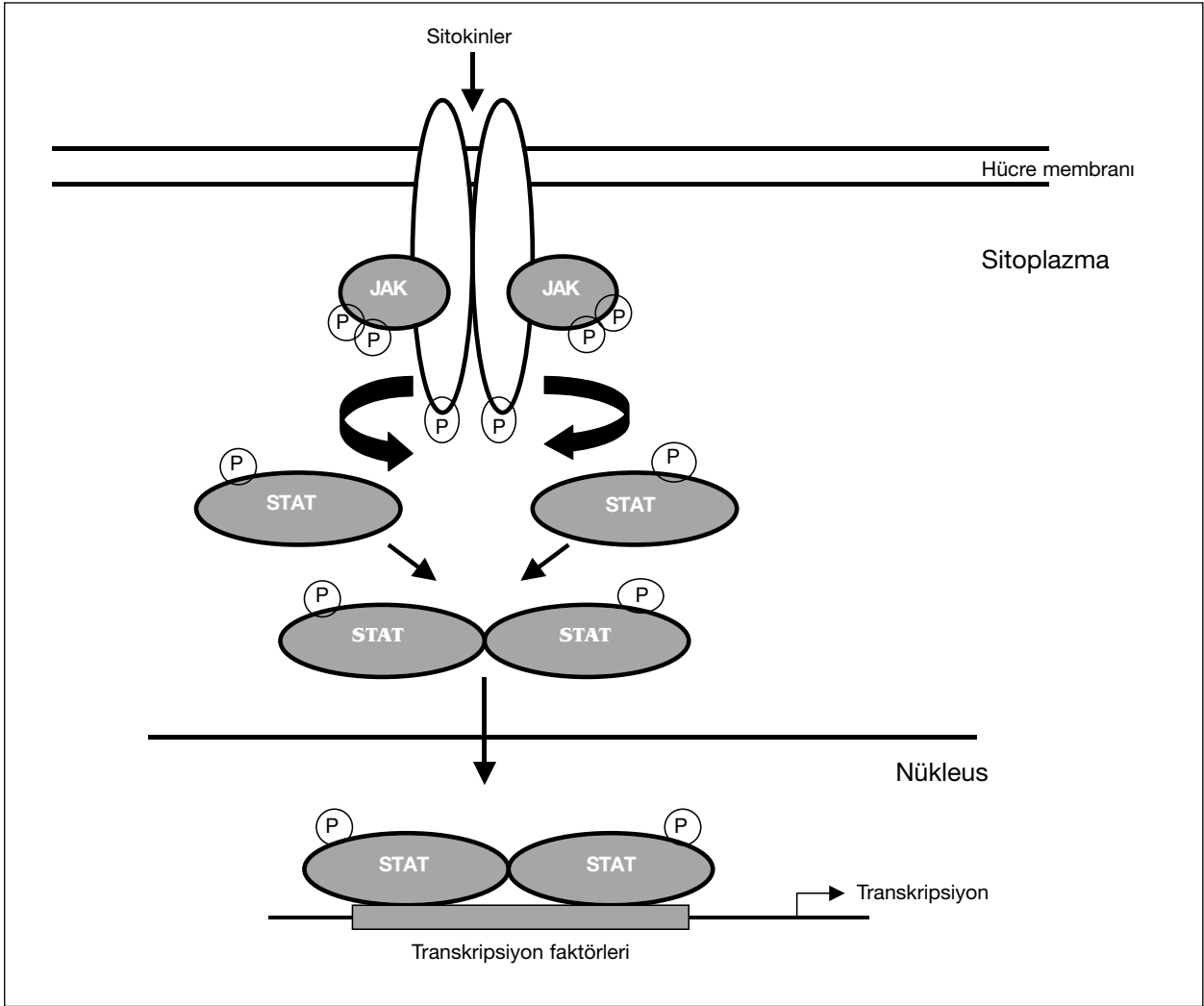


Şekil 4. MAPK ve protein kinaz B yollarının apoptozis mekanizmalarına etkileri [20].

mesi ile birlikte tanımlandı. Günümüzde, çeşitli sitokinlerin farklı STAT proteinlerini aktive ettikleri bilinmektedir. Memeli hücrelerinde yedi STAT proteini tanımlanmıştır. Bunlar; STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b ve STAT6 olarak adlandırılmaktadır [32].

Sitokin aracılı STAT aktivasyonunun aşamaları şu şekilde sıralanmaktadır (Şekil 5) [32]: Sitokin, hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanır (α alt birim). Daha sonra $\alpha\alpha$ ya da $\alpha\beta$ oligomerizasyonu gerçekleşir. Bu oligo-

merizasyon, reseptör ile ilişkili olan JAK proteinlerini çapraz fosforilasyon ile aktive eder. Aktive JAK proteinleri reseptörü de fosforile ederler. Bu bölgeler sitoplazmadaki inaktif STAT proteinlerinin reseptör ile etkileşmesine olanak sağlar. STAT proteinlerin daha sonra homodimer ya da heterodimer oluşturmak üzere reseptörden ayrılarak hücre çekirdeğine gelirler ve DNA üzerinde özgül cevap elemanı dizileri ile etkileşerek hedef genlerin transkripsiyonunu uyarırlar.



Şekil 5. JAK/STAT yolunun aktivasyonu [32].

STAT proteinlerinin yapısında yer alan bölgelerin işlevleri şunlardır [33]:

1. Oligomerizasyon bölgesi: Diğer proteinler ile etkileşir, STAT tetrameri oluşumunu sağlar.
2. DNA bağlanma bölgesi: DNA'ya özgün bağlanmadan sorumludur; ligand uyarısına özgül sinyal oluşumunu sağlar.
3. SH2 bölgesi: STAT-reseptör, STAT-JAK ve STAT-STAT etkileşimlerinden sorumlu bölgedir.
4. C-terminal ucu: Transkripsiyonel aktivitenin özgülüğü ve kontrolünden sorumludur.
5. Tirozin aminoasiti: N-ucundan yaklaşık 700 aminoasit uzaktadır. Tirozin fosforilasyonu, bütün STAT proteinlerinin DNA'ya bağlanma aktivitelerini düzenler.

STAT3 ve STAT5 aktivitelerinin kontrolsüz işleyişi malign transformasyonda rol oynamaktadır. STAT pro-

teinleri iki mekanizma aracılığıyla karsinogenezde etkili olur. Bunlardan biri STAT'ın sürekli aktivasyonudur. Diğer değişim ise proteinin c-ucunun mutasyona uğramasıdır.

Devamlı olarak aktif olan STAT proteini antiapoptotik yolları uyararak malign süreçte etkili olabilir. IL-6 ile devamlı STAT3 aktivasyonu uyarılan multiple myeloma hücrelerinde antiapoptotik proteinlerden Bcl-x_L ve Mcl-1'in arttığı gösterilmiştir [34].

STAT aracılı sinyal iletimi ile uyarılan hedef genlerin (örneğin; c-myc, siklin D1 ve Bcl-x_L) hücre döngüsünün kontrolünü sağlayarak ve/veya apoptozisi önleyerek karsinogenez sürecinde etkili oldukları öne sürülmektedir. Ayrıca, STAT aracılı sinyal iletiminin malign sürecin gelişiminde MAP kinaz yolunun aktivasyonu ile etkileşebileceği düşünülmektedir. Devamlı aktif STAT3

proteini ile hastalısız sağkalım süresi arasındaki ters ilişki anlamlı bulunmuştur [35]. Ancak STAT aktivasyonu kötü prognozun nedeni olabileceği gibi, bu sürecin kendisi de STAT aktivasyonunu tetikleyebilir. Lösemik blastlarda sitokin sentezi ve otokrin/parakrin yolla JAK/STAT yolunun uyarılması, akut miyeloid lösemide devamlı STAT aktivasyonu nedeni olabilecek mekanizmalar arasında sayılmaktadır [33]. STAT3 aktivitesi vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyinin artışına yol açarak, tümör anjiyogenezisinde de rol oynamaktadır [36].

Bcr-Abl kimerik proteini hematopoietik hücrelerde büyüme faktöründen bağımsız olarak çoğalma ve transformasyonu indükler. Bu onkoprotein JAK/STAT yolunun sürekli aktif olmasına yol açar. İmatinib mesilat ile tetiklenen apoptozis STAT5 aktivitesinin inhibisyonu ve Bcl-x_L ekspresyonunun azalması ile korelasyon göstermiştir [37]. Buna göre, Bcr-Abl ile ilişkili apoptozis direncinde STAT5 aktivitesinin rolü vardır.

Adenovirüs proteinlerinin sinyal iletim yollarında etkileri ve kanser

Adenovirüslerin replikasyon döngüleri sırasında adenoviral erken genler E1A viral proteinlerini sentezler. Bu proteinler infekte hücrenin G1 fazından S fazına geçişini indükler. S fazında viral genom da replike olur [38]. Diğer taraftan, infekte hücreler viral enfeksiyona cevap olarak p53'ü aktive ederler. Böylece hücrede G1 fazında duraklama ve/veya apoptozis uyarılır ve viral çoğalma engellenir. Adenovirüsler ise bu kez sentezledikleri E1B proteinleri ile p53 tarafından yönlendirilen etkilerden kendilerini korurlar ve çoğalmaya devam ederler. p53 blokajı yapamayan adenovirüsler ise normal hücrelerde replike olamazlar. Adenoviral tedavi de bu özellikten yola çıkarak tümör hücrelerini öldürmeyi hedefler; bunun için, E1B sentezi yapamayan mutant adenovirüsler geliştirilmiştir (ONYX-015) [39]. Tümör hücrelerinde p53 mutasyonu sıklığı %60 civarındadır. Dolayısıyla, bu mutant virüsler seçici olarak p53 mutasyonu olan tümör hücrelerinde çoğalarak tümör lizisine yol açarlar [40,41].

Sinyal iletiminde yer alan moleküllerin ve sinyal yollarının karsinogenezdeki rollerinin ortaya konması ve bu yollara özgül inhibitör ajanlar ile yapılan klinik çalışmalar, kanser tedavisinde yeni ufukların açılmasını sağlayabilir. Bu yaklaşımların ortak hedefi, en etkin kanser tedavisine ulaşmaktır.

Kaynaklar

1. McCormick F. Signalling networks that cause cancer. Trends Cell Biol 1999; 12:53-6.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000; 100:57-70.
3. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling. Nature 2001; 411:355-64.
4. Pawson T, Raina M, Nash P. Interaction domains: From simple binding events to complex cellular behavior. FEBS Letters 2002; 513:2-10.
5. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. Eur J Cancer 2002; 38(Suppl 5):3-10.
6. Jones RJ, Brunton VG, Frame MC. Adhesion-linked kinase in cancer; emphasis on Src, focal adhesion kinase and PI 3-kinase. Eur J Cancer 2000; 36: 1595-606.
7. Frame MC. Src in cancer: Deregulation and consequences for cell behavior. Biochim Biophys Acta 2002; 1602:114-30.
8. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate- A new oral targeted therapy. N Engl J Med 2002; 346: 683-93.
9. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1031-7.
10. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2001; 344:1084-6.
11. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate-The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348:1048-50.
12. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, et al. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: Perspectives for targeted therapies. Lung Cancer 2003; 41:29-42.
13. Kim JA. Targeted therapies for the treatment of cancer. Am J Surg 2003; 186:264-8.
14. Liem AA, Chamberlain MP, Wolf CR, Thompson AM. The role of signal transduction in cancer treatment and drug resistance. EJSO 2002; 28:679-84.
15. Plataniias LC. Map kinase signaling pathways and hematologic malignancies. Blood 2003; 101: 4667-79.
16. Kolch W. Meaningful relationships: The regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. Biochem J 2000; 351:289-305.
17. Lee JT, McCubrey JA. The Raf/MEK/ERK signal transduction cascade as a target for chemotherapeutic intervention in leukemia. Leukemia 2002; 16:486-507.
18. Karp JE, Lancet JE, Kaukmann SH, et al. Clinical and biologic activity of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in adults with refractory and relapsed acute leukemias: A phase1 clinical-laboratory correlative trial. Blood 2001; 97: 3361-9.
19. Blalock WL, Navolanic PM, Steelman LS, et al. Requirement for the PI3K/Akt pathway in MEK1-mediated growth and prevention of apoptosis: Identification of an Achilles heel in leukemia. Leukemia 2003; 17:1058-67.
20. Chang F, Lee JT, Navolanic PM, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: A target for cancer chemotherapy. Leukemia 2003; 17: 590-603.

21. Staal SP. Molecular cloning of the akt oncogene and its human homologues AKT1 and AKT2: Amplification of AKT1 in a primary human gastric adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5034-7.
22. Cantley LC, Neel BG. New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3 kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:4240-5.
23. Nicholson KM, Anderson NG. The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cellular Signalling* 2002;14: 381-95.
24. Vogt PK. PI 3-kinase, mTOR, protein synthesis and cancer. *Trends Mol Med* 2001; 7:482-4.
25. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000; 103:253-62.
26. Jefferies HB, Fumagalli S, Dennis PB, et al. Rapamycin suppresses 5'TOP mRNA translation through inhibition of p70s6k. *EMBO J* 1997; 16:3693-704.
27. Sekulic A, Hudson CC, Homme JL, et al. A direct linkage between the phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathway and the mammalian target of rapamycin in mitogen-stimulated and transformed cells. *Cancer Res* 2000; 60:3504-13.
28. Blain S, Massagué J. Breast cancer banishes p27 from nucleus. *Nat Med* 2002; 8:1076-8.
29. Viglietto G, Motti ML, Bruni P, et al. Cytoplasmic relocation and inhibition of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} by PKB/Akt-mediated phosphorylation in breast cancer. *Nat Med* 2002; 8:1136-44.
30. Shin I, Yakes M, Rojo F, et al. PKB/Akt mediates cell-cycle progression by phosphorylation of p27^{Kip1} at threonine 157 and modulation of its cellular localization. *Nat Med* 2002; 8:1145-52.
31. Liang J, Zubovitz J, Petrocelli T, et al. PKB/Akt phosphorylates p27, impairs nuclear import of p27 and opposes p27-mediated G1 arrest. *Nat Med* 2002; 8:1153-60.
32. Bowman T, Garcia R, Turkson J, et al. STATs in oncogenesis. *Oncogene* 2000; 19:2474-88.
33. Benekli M, Baer MR, Baumann H, Wetzler M. Signal Transducer and activator of transcription proteins in leukemias. *Blood* 2003; 101:2940-54.
34. Puthier D, Thabard W, Rapp M, et al. Interferon alpha extends the survival of human myeloma cells through an up-regulation of the Mcl-1 antiapoptotic molecule. *Br J Haematol* 2001; 112:358-63.
35. Benekli M, Xia Z, Donohue KA, et al. Constitutive activity of signal transducer and activator of transcription 3 protein in acute myeloid leukemia blasts is associated with short disease-free survival. *Blood* 2002; 99:252-7.
36. Niu G, Wright KL, Huang M, et al. Constitutive STAT3 activity upregulates VEGF expression and tumor angiogenesis. *Oncogene* 2002; 21:2000-8.
37. Horita M, Andreu EJ, Benito A, et al. Blockage of the Bcr-Abl kinase activity induces apoptosis of chronic myelogenous leukemia cells by suppressing signal transducer and activator of transcription 5-dependent expression of Bcl-X_L. *J Exp Med* 2000; 191:977-84.
38. Biederer C, Ries S, Brandts CH, McCormick F. Replication-selective viruses for cancer therapy. *J Mol Med* 2002; 80:163-75.
39. McCormick F. Interactions between adenovirus proteins and the p53 pathway: The development of ONYX-015. *Semin Cancer Biol* 2000; 10:453-9.
40. McCormick F. ONYX-015 selectivity and the p14ARF pathway. *Oncogene* 2000; 19:6670-2.
41. Ries S, Korn WM. ONYX-015: Mechanism of action and clinical potential of a replication-selective adenovirus. *Br J Cancer* 2002; 86:5-11.