Araştırma Makalesi / *Research Article*

İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi (Medical Journal of İzmir Hospital) 27 (1): 21-27, 2023

İNSAN ORAL SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMA UPCI-SCC-131 HÜCRE HATTINDA TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜNÜN ETKİNLİĞİ: İMATİNİB MESİLAT

EFFICACY OF TYROSINE KINASE INHIBITOR IN HUMAN ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA UPCI-SCC-131 CELL LINE: IMATINIB MESYLATE

A. Feda BAYRAK[1] Özge BAYRAK[2]

[1]İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir
[2]Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

Anahtar Sözcükler: İmatinib mesilat, oral kavite kanseri, skuamöz hücreli karsinoma
Keywords: Imatinib mesylate, oral cavity cancer, squamous cell carcinoma

Yazının alınma tarihi: 04.01.2023 Yazının kabul tarihi: 20.01.2023 Online basım: 28.02.2023

ÖZ

Giriş: *Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlarının alt sınıfında bulunan oral kavite kanseri (OKK) baş ve boyunda en sık görülen malignitelerdendir. OKK'ların %90'dan fazlası oral kavite skuamöz hücreli karsinomu (OKSHK)'nundan oluşmaktadır. Oral malignitelerin çoğu geç teşhis edilir ve bu nedenle yüksek ölüm oranına sahiptir. Geç evre OKK hastalarında uygulanan tedaviler, yüksek nüks riski ve kötü sağkalım nedeniyle çok etkili olmamaktadır. Bu bağlamda bu alanda yeni tedavi hedeflerine ihtiyaç bulunmaktadır. OKSHK'unda tümör büyümesi ve metastatik özelliklerle ilişkili olan trombosit aracılı büyüme faktörü (PDGF) yüksek ekspresyon seviyelerine sahip olması sebebiyle potansiyel terapötik hedefleri oluşturur. Kronik myelöid lösemide sıklıkla kullanılan tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat aynı zamanda PDGF gibi proteinleri de hedefler. Bu çalışmada imatinib mesilatın PDGF inhibisyonu yolu ile OKSHK'da in vitro hücre davranışı üzerindeki etkinliğinin incelenmiştir.*

Gereç ve Yöntem: *UPCI-SCC-131 hücre hattı üzerinde imatinib mesilatın farklı konsantrasyonlarında sitotoksik etkisi ve hücre migrasyonuna etkisi incelenmiştir. Hücre canlılığı deneyi için hücreler, 48 saat imatinib mesilat ile muamele edilmiş ve WST-1 canlılık analizi reaktifi kullanılmıştır. Hücre migrasyonuna etkisi için yara iyileşmesi deneyi yapılmış, 48 saat ışık mikroskobunda gözlenmiştir. Deneylerden elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için GraphPad Prism ve İmage J programı kullanılmıştır.*

Bulgular: *UPCI-SCC-131 hücre hattında imatinib mesilat, doza bağımlı olarak hücre canlılığını azaltırken yine doza bağımlı olarak hücre migrasyonunu da azalttığı gözlenmiştir.*

Tartışma: *Bu çalışmada, imatinib mesilatın UPCI-SCC-131 hücreleri üzerindeki anti-kanser etkisi belirlendi. İmatinib mesilatın UPCI-SCC-131 hücre hattında anti-proliferatif ve anti-migratif etkileri gözlenmiştir.*

Sonuç: *İmatinib mesilatın OKSHK'da potansiyel terapötik etkileri umut vericidir.*

SUMMARY

Introduction: *Oral cavity cancer (OCC), in the subclass of head and neck squamous cell carcinomas, is one of the most common malignancies in the head and neck. More than 90% of OCCs consist of oral cavity squamous cell carcinoma (OCC). Most oral malignancies are diagnosed late and therefore have a high mortality rate. Treatments in late-stage OCC patients are ineffective due to the high risk of recurrence and poor survival. In this context, there is a need for new treatment targets in this area. Platelet-mediated growth factor (PDGF),*

associated with tumour growth and metastatic features in OCSC, constitutes a potential therapeutic target due to its high expression levels. Imatinib mesylate, a tyrosine kinase inhibitor frequently used in chronic myeloid leukaemia, also targets proteins such as PDGF. In this study, the efficacy of imatinib mesylate on in vitro cell behaviour in OKSHC via PDGF inhibition was investigated.

Materials and Methods: *The cytotoxic effect of imatinib mesylate at different concentrations on the UPCI-SCC-131 cell line and its effect on cell migration were investigated. Cells were treated with imatinib mesylate for 48 hours for the cell viability assay, and the WST-1 viability assay reagent was used. A wound healing test was performed for its effect on cell migration, and it was observed under the light microscope for 48 hours. GraphPad Prism and the Image J program were used for the statistical evaluation of the data obtained from the experiments.*

Results: *In the UPCI-SCC-131 cell line, it was observed that imatinib mesylate dose-dependently decreased cell viability while also dose-dependently reducing cell migration.*

Discussion: *In this study, the anti-cancer effect of imatinib mesylate on UPCI-SCC-131 cells was determined. Antiproliferative and anti-migratory effects of imatinib mesylate were observed in the UPCI-SCC-131 cell line.*

Conclusion: *The potential therapeutic effects of imatinib mesylate in OCHS are promising.*

GİRİŞ

Baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomları (BBSHK) oral kavite, farinks ve larenks mukozal epitelinden kaynaklanır ve baş boyunda en sık görülen malignitelerden biridir (1).

Oral kavite kanseri (OKK), ağız boşluğunun malign neoplazması olarak tanımlanır. Baş boyun kanserleri altında sınıflandırılır ve dünya çapında malignitede 16. sırada yer alır (2). OKK, bukkal mukoza, ağız tabanı, dilin ön kısmı, alveolar arklar, retromolar trigon, sert damak ve dudakların iç kısmını içerir (3). OKK'nin %90'dan fazlası epidermoid (skuamöz) dokulardan kaynaklanır, bu nedenle yaygın olarak oral kavite skuamöz hücreli karsinomu (OKSHK) olarak bilinir (4).

Kanser oluşum mekanizması birçok faktörün etkileşimini devalüe eden bir süreçtir. Baş boyun kanseri vakalarında olduğu gibi, ağız boşluğu kanserlerinin %90'ı bilinen kanserojenlere maruz kalmaktadır. Bunlara tütün ve alkol dahildir (5).

Oral malignitelerin çoğu geç teşhis edilir ve bu da oral kanser hastaları için yüksek bir ölüm oranına neden olur. BBSHK'ler genellikle cerrahi rezeksiyon, ardından hastalığın evresine bağlı olarak kemoterapiye adjuvan radyasyon veya ek radyasyon (kemoradyoterapi) ile tedavi edilir (6). Çeşitli cerrahi teknikler, kemoterapi ve radyoterapi tedavileri önemli ilerlemeler sağlasa da ağız boşluğu kanserinin sağkalım oranı önemli ölçüde azalmamıştır (7). Geç evre OKK hastalarında uygulanan tedaviler, yüksek lokal nüks riski ve kötü sağkalım nedeniyle çok etkili değildir (8,9). Bu açıdan yeni tedavi hedeflerine ihtiyaç vardır.

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve tümör nekroz faktörü (TNF-a) gibi artan büyüme faktörleri, OKSHK'nın artan agresifliği ve metastatik özellikleri ile ilişkilidir. PDGF özellikle tümör büyümesi, anjiyogenez ve tümör sağkalımı için önemlidir (10-12). Plateletler PDGF üretir. Epitelyal ve mezenkimal hücreler tarafından da salgılanır (13,14) ve PDGFR'nin hücre büyümesini, motilitesini, anjiyogenezi ve embriyo gelişimini kontrol ettiği bilinmektedir (15).

Bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib, farklı kanser çeşitlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Kronik miyeloid lösemi (KML), gastrointestinal stromal tümörler (GİST), melanom, mast hücre tümörleri ve fibrosarkom tedavisinde kullanılmaktadır (3). Tirozin kinazlar, ATP için bir bağlanma bölgesine sahiptir. İmatinib, ATP bağlanma bölgesine yakın bağlanır ve protein tirozin fosforilasyonunu, proliferasyonunu bloke eder. BCR/Abl eksprese eden KML ve akut lenfosittik löseminin apoptozunu indükler (16,17). Imatinib, PDGFR dahil olmak üzere ekstra protein kinazları hedefler (18).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hücre Kültürü

İnsan skuamöz hücreli karsinoma UPCI-SCC-131 hücre dizisi, DSMZ'den (DSMZ, ACC 668, Almanya) satın alınmıştır. Hücreler, %10 FBS (Cegrogen, Almanya) ve 100 U/ml 100 ug/ml penisilin-streptomisin (Cegrogen, Almanya) ile desteklenmiş MEM (Cegrogen, Almanya) ile

kültürlendi. Hücre hattı, %20 O_2 ile %5 CO_2 ile nemlendirilmiş bir inkübatörde 37°C'de tutuldu.

Hücre Canlılık Analizi

Hücreler, 96 kuyucuklu plakalarda, kuyucuk başına 1x10^6 hücre olacak şekilde ekildi ve %20 O_2 ile %5 CO2 ile nemlendirilmiş bir inkübatörde 37°C'de yapışması için gece boyunca inkübe edildi. Hücreler, 48 saat boyunca 0-10.000 uM aralığında farklı imatinib (Novartis) konsantrasyonlarına maruz bırakıldı. Tedavi bitimine 2-4 saat kala WST-1 reaktifi (Invitrogen), eklendi ve işlem sonuna kadar inkübasyon tamamlandı. Ardından varioskan lux (Thermo-fisher Scientific, ABD) mikroplaka okuyucusu kullanılarak absorbans ölçümü (570 nm eksitasyon/600 nm emisyon) yapıldı.

Yara İyileşmesi Deneyi

Hücreler, kuyucuk başına 6x10^4 olmak üzere altı kuyucuklu plakalara ekildi ve %20 O_2 ile %5 CO_2 ile nemlendirilmiş bir inkübatörde 37°C'de hücrelerin yapışması için gece boyunca inkübe edildi. Daha sonra hücreler, gece boyunca %1 FBS ile serum açlığına maruz bırakıldı. Hücreler üzerinde, bir yara oluşturmak için 200 ul steril pipet ucu ile tek hücre tabakası düz bir çizgide kazındı ve debristen ayırmak için 1x PBS ile nazikçe yıkandı. Yıkandıktan sonra hücreler, 48 saat boyunca üç farklı konsantrasyonda (0-100-1000 uM) imatinib ile muamele edildi. Görüntüler, ters mikroskop (Carl Zeiss Suzhou Co., Ltd, Axio Vert. A1) kullanılarak 0, 24. Ve 48. saatlerde alınmıştır. Her yaranın işaretli alanı Image J yazılım programı ile ölçüldü.

İstatistiksel Analizler

Veri analizi için GraphPad Prism kullanıldı. Sayılan değişkenlerin analizinde ki-kare testi ve Fisher kesinlik testi, ölçülen değişkenlerin analizinde normal dağılıma göre t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. p ≤0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

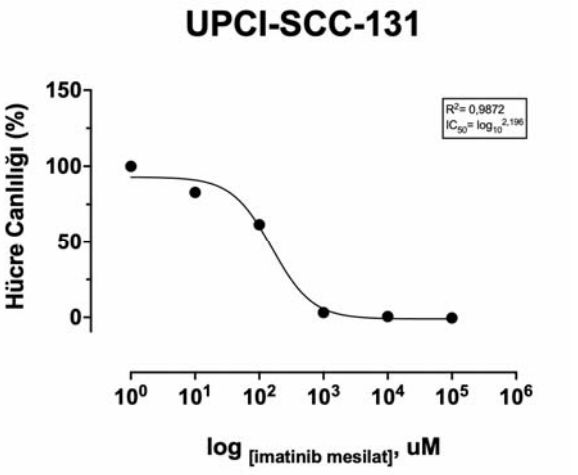
Etik Kurul Onayı

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu 04.01.2023 tarih ve 2023/01-20 karar numaralı "İnsan Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma UPCI-SCC-131 Hücre Hattında Tirozin Kinaz İnhibitörünün Etkinliği: İmatinib Mesilat" başlıklı proje ile etik onayı alınmıştır.

BULGULAR

İmatinib mesilatın hücre canlılığı üzerinde etkisi

İmatinib mesilatın hücre canlılığı üzerindeki etkisini belirlemek için, UPCI-SCC-131 hücre hattı, 48 saat imatinib mesilat (1-10.000 uM) ile muamele edildi. UPCI-SCC-131 hücre hattında IC50 değeri 157,2 uM bulunurken, hücre canlılığında doza bağlı bir azalma gözlendi. Her konsantrasyon kontrol grubu ile kendi arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,0312) ve hücre canlılığı analizi grafiğinin R^2 değeri= 0,9872 olarak hesaplanmıştır (Figür 1).



Figür 1. İmatinib mesilat ile muamele edilen UPCI-SCC-131 hücrelerinin hücre canlılığı yüzdesi

İmatinib Mesilatın Hücre Migrasyonuna Etkisi

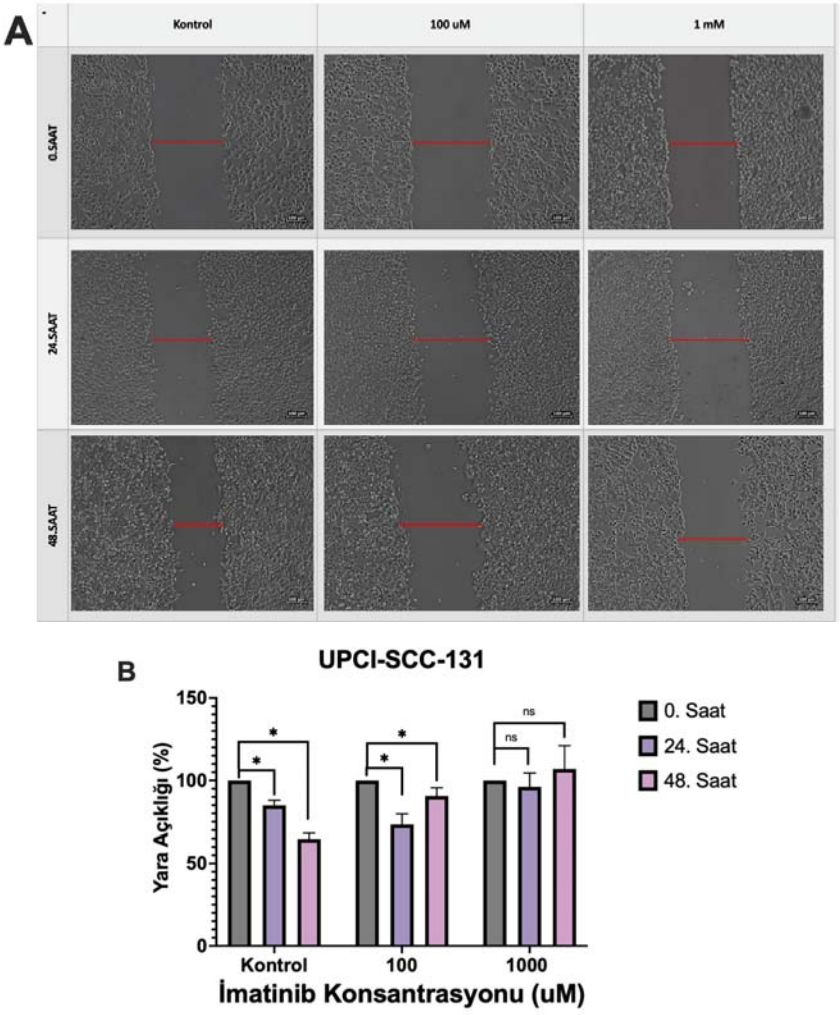
İmatinib mesilatın hücre migrasyonu üzerindeki etkileri incelemek için yara iyileşme testi yapıldı (Figür 2A.). İmatinib mesilat, UPCI-SCC-131 hücrelerinin göçünü inhibe ettiği gözlenmiştir. Kontrol grubunda 0.saat ile 24. Ve 48. Saatler kendi aralarında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde yara açıklığında anlamlı bir azalış belirlenmiştir (p=0,0312). 0. Saatte yara açıklığı %100 kabul edildiğinde 48. saatin sonunda %25,2 kapanma söz konusudur. 100uM konsantrasyonda imatinib uygulanan grupta 0.saat ile 24. Ve 48. saatler yara açıklığı hususunda karşılaştırıl-

dığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,0312).

0.saat yara açıklığı %100 kabul edildiğinde bu grupta %10 kapanma gözlenmiştir. 1000uM konsantrasyonda imatinib uygulanan grupta 0.saat ile 24 ve 48. saatler karşılaştırılmıştır. Yara açıklığındaki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p değeri sırasıyla, p=0,8750, p=0,1250). 0.saatteki yara açıklığı mesafesi %100 kabul edildiğinde %6,97 oranında bir artış bulunmuştur (Şekil 2B).

TARTIŞMA

Oral skuamöz hücreli karsinoma, tüm oral kanserinin %90'ından fazlasını oluşturan, oral kavitenin en yaygın malign tümörlerden biridir. Tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, son birkaç on yıl içinde hastaların sağkalım oranlarında önemli ölçüde bir iyileşme gözlenmemektedir. Bu nedenle, oral skuamöz hücreli karsinomada başlangıcını ve gelişimini yöneten altında yatan moleküler mekanizmaları açığa çıkarmak, hastalığın prognozu konusunda kritik bir öneme sahiptir. Bunun yanında bu çalışmalar yeni terapötik hedeflerin tanımlanması için bir temel oluşturabilir.



Figür 2. İmatinib mesilat ile muamele edilen UPCI-SCC-131 hücre hattında migrasyona etkisi

A) Hücre göçü kontrol, 100 uM ve 1000 uM konsantrasyonlarında inverted mikroskop ile görüntülendi.

B) 0. Saat yara açıklıkları %100 kabul edilerek, 24. Ve 48. Saatlerdeki yara açıklıkları % olarak hesaplandı. ns= anlamsız, p> 0.05, * P ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01, *** p ≤ 0.001 bildirmektedir.

Oral skuamöz hücreli karsinoma tedavisinde cerrahi tedavi yanısıra özellikle ileri evrelerde kemoterapi uygulamak gerekebilir. Bu durumda öncelikle tercih edilen ajan sisplatindir. Ancak sisplatin tedavisinde işitme kaybı ve böbrek hasarı gözlenmesi nedeniyle çoğu hastada uygulamayı sınırlamaktadır. Diğer bir yöntem olan immünoterapide ise kemoterapiye kıyasla sağkalım iyileşmekle birlikte nüks ile ilgili bir öngörü bulunmamaktadır. Metastatik veya tekrarlayan baş-boyun kanserli hastalar için, yeni immünoterapilerin yanı sıra çok hedefli kinaz inhitibitörlerinin umut verici olabileceği düşünülmektedir (19).

Hedefe yönelik terapi, kansere özgü sinyal yollarına ve moleküllerine odaklanır. Bu nedenle daha az spesifik olmayan toksisiteye neden olur. Tirozin kinazlar, tümör oluşumunun modülasyonunda ve sinyalleşmede önemli bir role sahip oldukları için önemli hedeflerdir (20-21). Çok sayıda tirozin kinaz reseptörünün aktivitesini modüle eden yeni hedefli terapiler, terapötik ana hatlara dahil edilmiştir (22). İmatinib mesilat, düşük moleküler ağırlığa sahip, hedefe yönelik seçici bir inhibitör olarak geliştirilmiştir. BCR-ABL ekspresyonu ile tanımlanan kanserler dışındaki kanserlerde imatinib kullanımı, özellikle PDGF ve c-kit üzerindeki biyolojik aktivitesi sebebiyle önemlidir (23).

PDGF ve PDGFR-b'nın birkaç kanserde yukarı regülasyonu ve çeşitli yollardan kanser metastazını teşvik ettiği bilinmektedir. PDGF, PI3K/Akt ve NF-kB sinyal yolakları gibi tümörün ilerlemesinde iş birliği yapan ve tümör anjiyogenezini attıran sinyalleşme bağlantılarını arttırabilir. Ek olarak, PDGF, tümör proliferasyonunu aktive ederek tümör büyümesini ve metastazını destekleyebilir. PDGF, ayrıca kanser hücrelerinin apoptozdan kaçma mekanizmasını uyarabilir (24). Oral kavite skuamöz hüreli kanserde PDGF gen ekspresyonu üzerine yapılan çalışmalar çok nadirdir. Bran ve ark. PDGF-AA'nın baş ve boyun skuamöz hücreli karsinom hücrelerinde eksprese edildiğini ancak PDGF-BB ekspresyonunun olmadığını bildirmişlerdir (25). Aebersold ve ark. orofaringeal kanserli 95 hastadan alınan tümör numunelerinin %54'ünün, kanser metastazı riskleri ile ilişkili olan PDGF-BB için pozitif boyandığını bildirmişlerdir (26). OKSHK hastalarında PDGF izoformlarının serum seviyeleri yükselmektedir. Yüksek PDGF seviyelerine sahip hastaların hastalığa özgü sağkalım oranları azalmıştır. Bu nedenle PDGF ifadesi, OKSHK'in prognozunda ve metastazında oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu bulgularla, OKSHK tedavisinde PDGFR'in hedeflenmesi önerilmekle birlikte daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır (27).

Bu bilgiler ışığında bu çalışma ile OKSHK'nde yüksek ekspresyon seviyesine sahip PDGF'in imatinib mesilat ile inhibe edilerek yeni bir tedavi hedefi oluşturabileceği düşünülerek imatinib mesilatın UPCI-SCC-131 hücre hattında hücre canlılığına ve hücre migrasyonuna etkisini *in vitro* incelenmiştir.

Kadivar A. ve ark. yaptığı çalışmada 2 meme kanseri hücre hattında imatinib mesilat ile tedavi PDGF reseptörlerinin aşağı regülasyonu ile sonuçlanmıştır. Bu çalışmada, hücre canlılığı analizi sonuçlarımıza benzer şekilde (Figür 1) imatinib mesilatın meme kanseri hücre hatlarında hücre ölümüne ve büyümesinin baskılanmasına neden olabileceği vurgulanmıştır (28).

İmatinib mesilatın, UPCI-SCC-131 hücre hattında yara iyileşmesi deneyimizdeki sonuçlara göre (Figür 2) yara açıklığı üzerindeki anti-migratif etkisi Cao, Z. H., çalışmasındaki sonuçlara benzer şekilde OKSHK'inde PDGF'in hedeflenmesinin hücre göçünü inhibe ettiğini gösterdi (29).

SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgulara göre, imatinib mesilat, OKSHK'nde yüksek ekspresyon seviyesine sahip PDGF'ı hedefleyerek hücre davranışına etki eder. OKSHK hücre hattında, imatinib mesilat kaynaklı hücre ölümüne, büyümesinin baskılanmasına ve hücre migrasyonunun inhibisyonuna neden olur. Bu nedenlerle bu çalışmada imatinib mesilatın OKSHK'li hastalarda potansiyel terapötik etkilerinin umut verici olduğu öne sürülmüştür. Bu alanda yeni tedavi hedefi olarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Stein AP, Saha S, Kraninger JL, Swick AD, Yu M, Lambert PF et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer: a systematic review. Cancer J. 2015;21(3):138-46.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of ıncidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71(3):209-49.
3. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(5):479-90.
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2009;45(4-5):309-16.
5. Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT et al. Otolaryngology-Head and Neck Surgery 4th ed. Mosby, Inc, Philadelphia 2005; 2: 1578-617.
6. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2006;354(6):567-78.
7. Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare, Taiwan, Annual Report on the Causes of Death Statistics. Available online: https://www.mohw.gov.tw/dl-54578-bd0c9197-80ae-4cae-b015-0cb3a055a069.html
8. Gupta S, Kushwaha VS, Verma S, Khan H, Bhatt ML, Husain N et al. Understanding molecular markers in recurrent oral squamous cell carcinoma treated with chemoradiation. Heliyon 2016;2(12):e00206.
9. Arantes LM, de Carvalho AC, Melendez ME, Centrone CC, Góis-Filho JF, Toporcov TN et al. Validation of methylation markers for diagnosis of oral cavity cancer. Eur J Cancer 2015;51(5):632-41.
10. Eckert AW, Wickenhauser C, Salins PC, Kappler M, Bukur J, Seliger B. Clinical relevance of the tumor microenvironment and immune escape of oral squamous cell carcinoma [published correction appears in J Transl Med. 2018 Feb 28;16(1):40]. J Transl Med 2016;14:85.
11. Mărgăritescu C, Pirici D, Simionescu C, Mogoantă L, Raica M, Stîngă A et al. VEGF and VEGFRs expression in oral squamous cell carcinoma. Rom J Morphol Embryol 2009;50(4):527-48.
12. Raica M, Cimpean AM. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)/PDGF Receptors (PDGFR) axis as target for antitumor and antiangiogenic therapy. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(3):572-99.
13. Kohler N, Lipton A. Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity. Exp Cell Res 1974;87(2):297-301.
14. Antoniades HN, Galanopoulos T, Neville-Golden J, Kiritsy CP, Lynch SE. Injury induces in vivo expression of platelet-derived growth factor (PDGF) and PDGF receptor mRNAs in skin epithelial cells and PDGF mRNA in connective tissue fibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 1991;88(2):565-9.
15. Demoulin JB, Essaghir A. PDGF receptor signaling networks in normal and cancer cells. Cytokine Growth Factor Rev 2014;25(3):273-83.
16. Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. Chemother Res Pract 2014:357027.
17. Bellora F, Dondero A, Corrias MV, Casu B, Regis S, Caliendo F et al. Imatinib and Nilotinib off-target effects on human NK cells, monocytes, and M2 macrophages. J Immunol 2017;199(4):1516-25.
18. Ohanian M, Cortes J, Kantarjian H, Jabbour E. Tyrosine kinase inhibitors in acute and chronic leukemias. Expert Opin Pharmacother 2012;13(7):927-38.
19. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers 2020;6(1):92.
20. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2004;4(5):361-70.
21. Kadivar A, Kamalidehghan B, Javar HA, Davoudi ET, Zaharuddin ND, Sabeti B et al. Formulation and in vitro, in vivo evaluation of effervescent floating sustained-release imatinib mesylate tablet PLoS One 2015;10(6):e0126874.
22. Manley PW, Cowan-Jacob SW, Buchdunger E, Fabbro D, Fendrich G, Furet P et al. Imatinib: a selective tyrosine kinase inhibitor. Eur J Cancer 2002;38 Suppl 5:S19-27.
23. Buchdunger E, Cioffi CL, Law N, Stover D, Ohno-Jones S, Druker BJ et al. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. J Pharmacol Exp Ther 2000;295(1):139-45.
24. Zhang H, Sun JD, Yan LJ, Zhao XP. PDGF-D/PDGFRβ promotes tongue squamous carcinoma cell (TSCC) progression via activating p38/AKT/ERK/EMT signal pathway. Biochem Biophys Res Commun 2016;478(2):845-51.
25. Bran B, Bran G, Hörmann K, Riedel F. The platelet-derived growth factor receptor as a target for vascular endothelial growth factor-mediated anti-angiogenetic therapy in head and neck cancer. Int J Oncol 2009;34(1):255-61.
26. Aebersold DM, Froehlich SC, Jonczy M, Beer KT, Laissue J, Greiner RH & Djonov V et al. Expression of transforming growth factor-alpha, epidermal growth factor receptor and platelet-derived growth factors A and B in oropharyngeal cancers treated by curative radiation therapy. Radiother Oncol 2002;63(3):275-83.

27. Lin LH, Lin JS, Yang CC, Cheng HW, Chang KW, Liu CJ. overexpression of platelet-derived growth factor and ıts receptor are correlated with oral tumorigenesis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. Int J Mol Sci 2020;21(7):2360.

28. Kadivar A, Ibrahim Noordin M, Aditya A, Kamalidehghan B, Davoudi ET, Sedghi R et al. Antiproliferative effects of imatinib mesylate on ZR-75-1 and MDA-MB-231 cell lines via PDGFR-β, PDGF-BB, c-Kit and SCF expression Int J Mol Med 2018;42(1):414-24.

29. Zhang B, Li Y, Hou D, Shi Q, Yang S, Li Q. MicroRNA-375 Inhibits growth and enhances radiosensitivity in oral squamous cell carcinoma by targeting ınsulin like growth factor 1 receptor. Cell Physiol Biochem 2017;42(5):2105-17.

Sorumlu yazar

A. Feda BAYRAK (Dr. Öğr. Üyesi, Ph D)
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İzmir
Tel: 0505 398 88 06
E-posta: fedabayrak@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8403-3018

Özge BAYRAK (Doktora) ORCID: 0000-0002-6223-1272