ESKİŞEHİR TEKNİK ÜNİVERSİTESİ BİLİM VE TEKNOLOJİ DERGİSİ C- YAŞAM BİLİMLERİ VE BİYOTEKNOLOJİ

Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology C- Life Sciences and Biotechnology

2019, 8(1), syf. 121 - 140, DOI:10.18036/aubtdc.412520

DERLEME

KANSER GELİŞİMİNDE İNFLAMASYONUN ROLÜ

Işıl YILDIRIM *

Beykent Üniversitesi, Meslek Yüksek Okulu, Ezcane Hizmetleri Programı, Biyokimya Alanı, 34500, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Karsinogenez hücre içsel ve hücre dışı süreçler, genom instabilitesi, proliferatif anormallik, yeniden programlama, stromal ortam ve anormal farklılaşma dâhil epitelyum ve mezenkimal geçişler arasında birden çok etkileşimin sonucudur. İnflamasyonun dikkate değer bir özelliği, hücresel çekirdeğin çoğunlukla aktivasyon yeteneği ve tümör oluşumu için gerekli moleküler kapasitedir. İnflamasyonun neden olduğu kanserin başlıca mekanik prensiplerini anlamak, son araştırmalarda yapılan ilerlemeleri takip etmek önemli görüldüğünden, kanser ile ilgili sürecin mevcudiyetine dayanarak geçmiş ve şuandaki durumunun tartışılması gerektiği açıkça görülmektedir. Bu amaçla, bu derlemede kanser oluşumu, gelişimi ve ilerlemesinde inflamasyonun rolü, kanser ve inflamasyon ile ilişkili yolaklar hakkında bilgi vermek hedeflenmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnflamasyon, Kanser, İnflamasyon-Kanser yolakları, IL-, Tam, Cox, TGF-β

THE ROLE OF INFLAMMATION IN CANCER DEVELOPMENT

ABSTRACT

Carcinogenesis is the result of the interplay of multiple cell-intrinsic and cell-extrinsic processes, which include genomic instability, proliferative abnormality, reprogramming of the stromal environment, and aberrant differentiation between epithelial and mesenchymal states**.** A remarkable feature of inflammation is the ability to activate the majority of cellular nuclei and molecular abilities necessary for tumor formation. It is clear that it is important to understand the main mechanical principles of the cancer causing the inflammation and to follow the progress made in recent researches, it is obvious that the past and present situation should be discussed based on the existence of the cancer related process. For this purpose, it was aimed to give information about the role of inflammation in cancer development, development and progression in this compilation, and the pathways related to cancer and inflammation.

Keywords: Inflammation, Cancer, Inflammation-Cancer pathway IL-, Tam, Cox, TGF-β

1. GİRİŞ

İnflamasyon, vücudun iç ve dış çevresel uyaranlara verdiği tepkinin bir parçası olup, gelen uyaranları ortadan kaldırır ve doku fizyolojisini düzenler. Doku hemostazı bozulduğunda, makrofajlar ve mast hücreleri, sitokinler, kemokinler, ROS ve histamin olarak biyoaktif uyaranları serbest bırakırlar; bu durum inflamatuar süreci ile ilişkili yaralanma yerinde lökosit mobilizasyonuna ve sızıntıya neden olur [1]. Bu yanıtların uzun süre devam etmesi kronik inflamasyona neden olur ve kanser başta olmak üzere birçok hastalıkla sonuçlanır [2, 3]. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, kronik enfeksiyon, inflamasyon ve kanser arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir [4-7].

Son zamanlarda inflamasyon aracılı kansere yoğunlaşılsa da, tümör çevresinde lökosit varlığı ilk olarak Rudolf Virchow tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Son yıllarda tümör oluşumunda inflamasyonun kritik rolü ile ilgili çalışmalar başlamış ve moleküler mekanizmalarını anlamaya odaklanılmıştır [8].Yapılan çalışmalarda inflamatuar mekanizmalar yoluyla pro-tümörjenik oluşum öne sürülmüştür. Viral etkinin sebep olduğu mide kanseri ve mukozayla ilişkili lenfoma, hepatoselüler karsinom, mesane ve kolon kanseri gibi kanser türlerinde, enfeksiyonun tetiklediği inflamatuar yanıtın

*Sorumlu Yazar: isilyld@hotmail.com
Geliş: 04.04.2018 Kabul: 11.08.2018

tümör gelişimini önlediği ve patojen eliminasyonu hedefleyen bir savunma mekanizması olduğu belirlenmiştir [9,10]. Tümör gelişiminden sorumlu diğer bir kronik inflamasyon türü, bağışıklık sisteminin bozulması ve otoimmüniteden kaynaklanmaktadır. Örneğin, inflamatuar bağırsak hastalığı (IBD)'in kolorektal kanser riskini önemli ölçüde artırdığı Waldner ve Neurath tarafından 2009 yılında yayınlanan çalışmada gösterilmiştir [11].

Çevresel tahriş edicilere uzun süre maruz kalma, tümör gelişimi ile ilişkili inflamasyon neden olabilir. Yapılan çalışmalarda sigara gibi çevresel faktörlere maruz kalmanın kronik inflamasyon ile ilişkili akciğer kanser riskini önemli ölçüde tetiklediği rapor edilmiştir [12].

Enfeksiyonlar veya otomun hastalıklarla bağlantılı kronik inflamasyonun, onkojenik mutasyonların indüksiyonu, genetik instabilite, erken tümör teşviki ve gelişmiş anjiyogenez yoluyla tümör gelişimini tetiklediği rapor edilmiştir. Bu raporda, inflamatuar yanıtın, neoanjiyogenezi artırabildiği, tümör ilerlemesi ve metastatik yayılımı ve lokal immünosüpresyona neden olduğu, genomik istikrarsızlığı daha fazla arttırdığı açıklanmıştır [13].

DNA hasarının birikimi ve hücre yaşlanmasının da kronik inflamasyon aracılı tümör oluşumunu teşvik ettiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [14, 15].

Mantovani ve ekibi tarafından yapılan çalışmada, bazı solid maligniteler için, intirinstik bir inflamatuar tepkinin protümörjenik mikro çevre oluşturduğu belirlenmiştir [16]. Tümör mikro çevresinde immün hücrelerin sıklığı tümör-aracılı makrofajlar (TAMs) ve T hücreleridir. Tümör gelişiminde TAMs artışı, anjiogenez, invazyon ve metastazı tetikleyebildiği Condeelis ve Pollard tarafından yayınlanan çalışmada gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada, T hücre sayılarının artması, özellikle de CTL'ler ve Th1 hücrelerinin aktif olması ile invaziv kolon kanseri, melanom, multiple miyelom ve pankreatik gibi bazı kanser türleri arasında bağlantı olduğu rapor edilmiştir [17-19].

Tümör mikro çevresinde sitokin ve kemokin ekspresyonunun artması immun hücrelerinin spesifikliği ile ilgilidir. Örneğin NF-kB, AP-1, STAT ve SMAD transkripsiyon faktörleri gibi efektörlerin yanı sıra kaspazlar, sitokinler çeşitli aktivasyonlarla bağışıklığı ve antitümör immuniteyi kontrol ederler. IL-6, IL-17, IL-23 tümör ilerlemesini artırırlar. TRAIL, FasL, TNF-a, EGFR ligandları, TGF-b, IL-6 kanser hücrelerin gelişimini ve sağ kalımını sağlarlar [20].

İnflamasyon ve kanser ile ilişkili diğer mekanizmalar ise inflamasyon uyarılı mutagenez ve ROS'dur. Bu iki mekanizma tamir enzimlerini inaktif ederek veya baskılayarak Tgfbr2 ve Bax gibi birkaç önemli tümör baskılayıcı geni etkisiz hale getirebilirler ve kanser oluşumunu artırabilir [21, 6].

Tümör başlangıcında inflamasyon artışı ile ilgili diğer bir mekanizmada tümör öncülü kök hücre benzeri bir fenotip veren veya kök hücre genişlemesini uyaran, büyüme faktörleri ve sitokinlerin üretimidir [22, 23].

Çalışmanın önemi:

Bu çalışmada iltihaplanmanın tümör oluşumu üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır. Aynı zamanda kanser oluşumu, gelişimi ve ilerlemesinde inflamasyonun rolü, kanser ve inflamasyon ile ilişkili sinyal yolakları hakkında bilgi vermek amaçlanmıştır. Kanser sürecinde inflamasyon ile ilgili mekanizmalar (Şekil-1) gösterilmiştir.
Kanser gelişimi başlangıç, artma ve ilerleme olmak üzere 3 evrede gerçekleşir. İnflamasyon bu evrelerin başlangıç safhasını takiben gelişirken, bu duruma genomik olarak kararsız hücrelerin büyümesi eşlik eder. Bu aşamada inflamasyon ile ilgili metabolitlerin ifadelenmeleri kanserin gelişimine yanıt verir. Bu yanıtlar ya kanser gelişiminin azalmasına ya da ilerlemesine katkıda bulunur. Bu çalışmada, inflamasyon aracılı kanser ile ilgili moleküler mekanizmaları aydınlatmak,

onunla ilgili bilgileri güncel tutmak ve yeni yapılacak çalışmalara farklı bir perspektif sağlamak hipotezi ileri sürülmüştür.

2. KANSER İNFLAMASYON ETKİLİ SİNYAL YOLAKLARI VE İLGİLİ METABOLİTLERİ

IL-1 ile ilgili önceki çalışmalar dikkate alındığında, IL-1'in bir tümör büyüme faktörü olarak hareket ettiğini ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir [24].

TNFα ve TRAIL ifadelenmesinin tümör ilerlemesi veya gerilemesinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir [25, 26].

HMGB1'in hücre içi / nükleer ve hücre dışı formları, tümör oluşumu, ilerlemesi ve metastaz ve kemoterapötiklere yanıtta rol oynar. HMGB1'in artmış ekspresyonu, melanom, kolon kanseri, prostat kanseri, pankreas kanseri ve göğüs kanseri gibi birçok katı tümörde ortaya çıkar [27-29]. Dostert ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayınlanan çalışmada, inflamasyon ile ilişkili prointerlökin-1b (IL-1b) üzerinde meydana gelen değişimin, iltihap oluşumunu tetiklediği ve onların tümörjenik aktivitelerine aracılık ettiği rapor edilmiştir [30].

Diğer bir çalışmada, artmış COX-2 ekspresyonunun, apoptozu inhibe ettiği hücre bölünmesini uyardığı, hücre yapışmasını değiştirerek ve neovaskülarizasyonu uyaran metastazı artırma yolu ile antitümör bağışıklık tepkilerini ve hücre protein sentezini inhibe ettiğini bu şekilde kanser gelişimine etkilediği rapor edilmiştir [31].

Transforme edici büyüme faktörü beta (TGF-β), tümörün başlatılması, ilerlemesi ve metastazın regülasyonu ile bağlantılı olan bir salgı ligandıdır. Günümüzde, TGFBR1, TGFBR2, SMAD2 ve SMAD4 gibi TGF-β sinyal bileşenlerinin genellikle in kaybolduğunu göstermek için önemli korelaktif veriler üretilmiştir. TGF-β1 ligandının göğüs, kolon, özofageal, gastrit, karaciğer, akciğer pankreatik ve prostat kanserinde upregüle olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, safra yollarında, mesane, göğüs, kolon, özofagus, mide, beyin, karaciğer, akciğer, yumurtalık, pankreas ve prostat kanserlerinde ortaya çıkan mutasyonları da içeren tip I ve tip II TGF-β reseptör ekspresyonunda mutasyonlar ve kayıplar tespit edilmiştir [32, 33].

TAM, neoplastik ve stromal hücreler tarafından üretilen moleküller tarafından tümör bölgesinde tanımlanan kan monoksitlerinden elde edilir [34]. TAM, genellikle farklı pro-inflamatuar sinyallere (ör. sitokinler, TNF-a ve IL-12 gibi sitotoksik mediatörlerin ekspresyonu) yanıt olarak defektif ve gecikmiş NF-ßB aktivasyonuna sahiptir [35-37]. TAM, sistein bakımından zengin kolajen yoğunluğunu, lökosit ve kan damarı infiltrasyonunu modüle eden, salgılanmış protein asidi gibi çeşitli Matriks Metalloproteinaz proteinleri üretmek suretiyle tümör matriksi mimarisi oluşumuna aktif olarak katkıda bulunur [38].

Retinoblastoma (RB) tümör baskılayıcı protein, E2F ailesi transkripsiyon faktörleri ve çeşitli kromatin modifiye edicileri ile bir transkripsiyonel baskılama kompleksi oluşturur ve böylece CCNA1 ve CCNE1 gibi E2F hedef genlerin bastırılması yoluyla hücre döngüsü boyunca G1 / S geçişini engeller. Ancak, büyüme uyaranlara yanıt olarak, siklin D-CDK4 / 6 kompleksi RB'yi fosforile eder, E2F transkripsiyon faktörlerini serbest bırakır ve G1 / S geçişini kolaylaştırır. Hemen hemen tüm insan kanseri hücreleri, INK4A, CCND, CDK4 / 6, RB ve E2Fs dâhil olmak üzere RB yolağı bileşenleri arasında sapmalar taşıdığından, RB yolağının genetik veya fonksiyonel inaktivasyonu, kanser hücresinde düzensiz proliferasyona neden olmuştur [39, 40].
Protümorijenik oluşuma aracılık eden sinyal yolları iltihaplanma ile ilişkili döngüye tabidir. Örneğin, bağışıklık hücrelerinde NF-kB'nin aktivasyonu, kanser hücrelerinde NF-kB'yi aktive eden sitokinlerin üretilmesine neden olur. NF-kB ve STAT3, hücre sağ kalımını, çoğalmasını ve büyümesini kontrol eden genlerin yanı sıra anjiyogenez, invazivlik, motilite, kemokin ve sitokin üretiminde etkilidirler [41, 42].

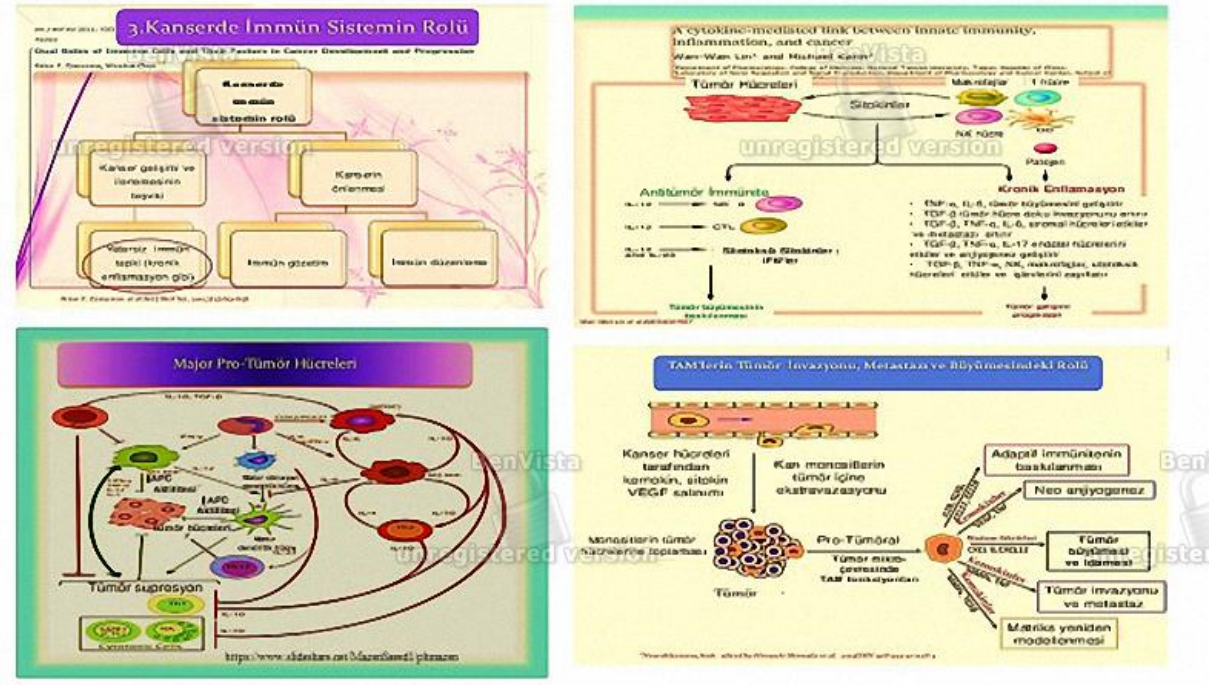
TNF-α ve IL-1 gibi sitokinler, aktif kemokin reseptör 4, kemokin (C-X-C motif) ligand 12 (CXCR4/CXCL12) sinyal yolağı, siklogenaz (COX)-2 ve artan metabolitleri metastaz inflamasyon, hipoksi, anjiogenez, damar oluşumu gibi birçok olaya katkıda bulunurlar [43].

İmmun baskılayıcı hücreler tarafından salgılanan inflamasyonlu sitokinler, kanserin ilerlemesine neden olurlar. Örneğin, MDSC'ler, transforme edici büyüme faktörü β (TGF-β), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve hepatosit büyüme faktörü (HGF) yolaklarını salgılarlar ve M1 makrofajlarını tümör ilişkili makrofaj (TAM)'lara kaydırarak epitelyum mezenkimal geçişe (EMT) teşvik ederler [44].

P2X7R inflamasyon ve kanser invazyonu ve metastazının önemli bir düzenleyicisidir. P2X7R hücre içi C terminus ekstra aminoasitleridir. ATP bağlanması sonucunda küçük katyonlar için seçici bir kanalın açılmasını sağlar. Düşük ATP konsantrasyonlarında katyon kanalları bazen hücre çoğalmasına neden olurken, yüksek konsantrasyondaki ATP varlığında büyük gözenekler açılır ve inflamatuar sitokinleri serbest kalır ve apoptotik hücre ölümüne yol açabilir [45, 46].

CSF1 reseptörü (CSF1R) aracılı sinyallenme, mono nükleer fagosit sisteminin ve makrofajların özellikle farklılaşması ve hayatta kalması için önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir [47].

NF-κB, COX-2 ve JAK / STAT gibi bazı önemli inflamatuar sinyal yollarının sürekli olarak aktive edilmesi inflamatuar meme kanseri (IBC)'nin başlamasında önemli olduğu gösterilmiştir. IL-6, TNF-α ve γ-interferon (γ-IFN) gibi bazı inflamatuar moleküller esas olarak IBC'nin malign transformasyonu sürecinde işlev görürken, transforme edici büyüme faktörü-β (TGF-β), IL- 8, IL-1β ve TNF-α, kanser hücresi çoğalması, hayatta kalma, epitelden mezenkimal geçiş (EMT), istila ve metastazda rol oynamaktadırlar. [48].



Şekil 1. Kanser gelişiminde inflamasyonun mekanizmaları

2.1. Meme Kanserinde İnflamasyonun Rolü

CD44, hücre sağ kalımı, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, hücre göçü, anjiyogenez, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri ile ilgili reseptörlerin tanınması, hücre membranında proteazların yerleştirilmesi ve sinyal verme ile ilgili olan çok yönlü ve çok işlevli bir hücre yüzey molekülüdür. Yapılan bir çalışmada CD44+/CD24- ifadelenmesinin meme kanserinde bir belirteç olduğu gösterilmiştir [49].
Duktal karsinomun geç evresi, tümör dokuları çok sayıda T hücresi ve M2 makrofajı tarafından infiltre edilir ve bu hücreler büyük miktarda IL-6 üretir ve meme tümör hücrelerinin metastazını teşvik ederler [50-52].

Yapılan bir çalışmada, bağışıklık hücreleri tarafından üretilen IL-6 üretiminin, duktal karsinomalı hastalarda östorojen reseptör pozitif'de (ER^+) artış gösterdiği, bu artışın tümör hücrelerinde IL-8'i azaltarak regüle ettiği rapor edilmiştir [53, 54].

İnflamatuvar meme kanseri (IBC), meme kanserinin nadir ve çok agresif bir alt tipidir ve erken teşhis ve multi modal tedavi gerektirir. Lerebours ve arkadaşları, 35 IBC ve 22 IBC olmayan hastadan alınan tümör dokusunda NF-κB ile ilgili gen ekspresyonunu incelemiş ve IBC'yi ayırmak için TNFAIP3 / A20, SELE, COX2, CXCL12, CCND3 ve IER3L gibi altı geni moleküler olarak tanımlamışlardır. Diğer bir çalışmada IBC'de NF-κB'nin bir aktivasyonunun östrojen reseptör seviyesinde düşüş ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [55].

RB'nin doğrudan pro-inflamatuar sinyallemeyi düzenlediği önerilmiştir. RB inaktivasyonunu takiben E2F'nin etkinleştirilmesi, bazal benzeri meme kanseri hücresinde prostaglandin-endoperoksit sentaz 2 / COX2 ekspresyonunu doğrudan indüklemiştir [56].

Biyoaktif lipid sfingozin-1-fosfat (S1P), çoklu hücresel işaretleme sistemlerinde yer alır ve bağışıklık hücresi trafik kontrolünde merkezi bir role sahiptir. Birkaç rapor, S1PR3'ü kanserle ilişkilendirmiştir. Yapılan çalışmalarda östradiolün insan göğüs kanseri hücrelerinde SPHK1'i uyardığını ve salınan S1P ile S1PR3'ün ligasyonunun bir matriks metalloproteinaz bağımlı biçimde epidermal büyüme faktörü reseptörünü transaktive ettiğini göstermiştir. Bu nedenle, bu bulgular, SPHK1'in, östradiol, S1P ve epidermal büyüme faktörü tarafından indüklenen üç membran kapsayan olay arasında sinyallerin birleşmesinde önemli bir role sahip olduğunu ortaya koymuştur [57]. Diğer bir çalışmada, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri olan hastalarda S1PR3'ün artmış ekspresyonu, hastalıksız sağkalım sürelerinin kısalması ile korelasyon göstermiştir [58].

Yapılan bir çalışmada, protein kinaz CK2 ile düzenlenen serum IL-6 düzeylerinin, IBC'si olan hastalarda, IBC'si olmayanlara göre anlamlı şekilde arttığı görülmüştür [59].

Soria ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, CCL2 ve CCL5, TNF-α ve IL-1β kemokinlerinin ifadeleri meme kanserinde normal göğüs dokularına göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [60].

Diğer bir çalışmada, primer meme karsinomasında ve renal hücreli karsinom'da CSF-1 ekspresyonu inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu ile korelasyon göstermiştir [61].

IKKα ve IKKβ, NF-ß B yolundaki rollerinden bağımsız olarak meme kanseri hücrelerinde onkojenik işlevleri sergilemektedir. Östrojene tepki olarak, İKKα, artan gen transkripsiyonuna yol açan, siklin D1 ve c-myc de dâhil olmak üzere östrojen yanıtlı promoterlere östrojen reseptör alfa (ER) ve steroid reseptör koaktivatör 3'ü (SRC-3) güçlendirir [62]. Aktivasyon üzerine, İKKα bu hücrelerin çekirdeğine girer ve p27 / Kip1'i fosforile ederek çekirdek transferini tetikler bu da hücre proliferasyonunda artışa neden olur [63].

Önceki araştırmalar, pro-inflamatuar sitokinlerin meme kanserindeki başlıca geri akışlı STAT3 ve nükleer faktör-κβ sinyal yollarının kök hücre benzeri franksiyonun ortaya çıkması ve sürdürülmesi ve ilaç direncinin kazanılması için şart olduğunu göstermiştir. Örneğin, lümen tipi meme kanseri hücrelerinde IL-6 veya IL-8'in aktivasyonu meme kanseri kök hücrelerinin bir belirteç aktivitesi olarak görülmüştür [64-66]. Benzer şekilde, başka bir araştırmada, lümen tipi meme kanseri hücrelerinde IL-6 / STAT3 yolağının aktivasyonu, hormondan bağımsız büyümeye neden olmuştur [67].

NFκB yolunda anahtar bir kinaz olan ve indüklenebilir yapısal olarak aktif bir form olan IκB kinaz β (CA-IKKβ) meme kanseri hücrelerinde ifadelenmiştir. CA-IKKβ *in vitro* ortamda ER'ye bağımlı hücre çoğalmasını ve *in vivo* olarak tümör büyümesini engellemiştir. ER ve IKKβ'nın koaktivasyonu, *in vitro* hücre göçü ve istilayı arttırmış ve deneysel metastaz *in vivo* sürmüştür [68].

Eupatolid uygulaması transforme edici büyüme faktörü-β1 (TGF-β1) ile uyarılan göğüs kanseri hücrelerinin göçünü ve istilasını önemli ölçüde inhibe etmiştir. Eupatolid aynı zamanda, alt TGF-β reseptör 1'in (ALK5) dekapentaflejik homolog 3 (SMAD3) fosforilasyonuna ve transkripsiyonel baskılamasına karşı aşağı düzenlenmesi yoluyla TGF-β1 ile uyarılan EMT'yi bastırmıştır [69].

Diğer bir çalışmada TNF-α, onkoprotein hepatit B X etkileşen proteinini (HBXIP) arttırarak MDA-MB-231 ve SKBR (HER-2 pozitif) hücre hatlarının çoğalmasını desteklemiştir. Mekanik olarak, TNF-α, TNFR1 / NF-κB (ve / veya p38) / p-STAT3 / HBXIP / TNFR1'in pozitif geribildirim döngüsü yoluyla TNFR1oluşumunu aktive etmiştir [70].

Yapılan başka çalışmada, EGFR yolağının, Nodal'ın ekspresyonunu ve Nodal sinyallenmenin aktivasyonunu düzenleyen COX-2'nin ekspresyonunu düzenlediğini göstermektedir. Çalışma bulguları EGFR / COX-2 / Nodal sinyal ekseni ile inflamatuar meme kanseri (IBC) ve kanser kök benzeri hücre (CSC) regülasyonu arasında yeni bir bağlantı olduğunu ortaya çıkarmıştır [71].

Bir CC alt ünitesi kemokin olan CCL28 (mukozayla ilişkili epitel kemokin, MEC) iltihaplanma sürecinde iyi çalışılmış ve yakın geçmişte yapılan çalışmalarda,CCL28'in tümör progresyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Onunla ilgili olarak meme kanseri hücre hattı MDA-MB-231 HM / CCL28 ile ilgili yapılan çalışmada, CCL28'in aşırı ekspresyonu hücre proliferasyonunu ve tümör oluşumunu ve aynı zamanda *in vitro* ve *in vivo* migrasyonu, invazyonu ve metastazı arttırmıştır. Mekanik çalışmalar, anti-apoptotik protein Bcl-2'yi upregüle ederek ve hücre adhezyon proteini β-katenini bastırarak meme kanseri hücresi çoğalmasını ve metastazını teşvik etmek için CCL28'in mitojen-aktive protein kinaz(MAPK) sinyal yolağının hücre içi aktivasyonuna aracılık ettiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, CCL28'in aşırı ekspresyonu, metastaza bağlı protein matriks metalloproteinaz MMP2 ve MMP9 ve VEGF'nin ekspresyonunu etkilememiştir. Hayvan modellerinden alınan doku örneği analizleri, meme karsinomalarında CCL28'in aşırı ekspresyonunun artmış pERK ekspresyonu ve azaltılmış β-katenin ifadesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir [72].

FDA onaylı anti mikrobik ilaç olan pirimetamin (PYR), TUBO ve TM40D-MB metastatik meme kanseri hücrelerinde STAT3 aktivitesini *in vitro* inhibe etmiş ve tümör hücre çoğalmasını ve bazal membran matriksine invazyonunu inhibe etmiştir. Tümör nakledilen farelerde, PYR hem doğrudan hem de dolaylı olarak tümör önleyici etkiler göstermiştir. PYR ile tedavi edilen tümör taşıyan farelerde, tümör hücrelerinde azalmış STAT3 aktivasyonu, tümör büyümesinde azalmaya ve tümör ile ilişkili inflamasyonun azalmasına neden olmuştur [73].

CNOT2, meme kanseri tedavisi için güçlü bir moleküler hedef olarak MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde VEGF sinyali vasıtasıyla çoğalma ve anjiyogenezi desteklemiştir [74].

2.2. Akciğer Kanserinde İnflamasyonun Rolü

Aktif olmayan bir serin / treonin kinazı olan IRAK-M' in TGF-β'ya bağlı indüksiyonu, fare akciğer hücresi modelinde tümör ile ilişkili makrofaj (TAM)'ın M2 fenotipi ile ilişkilendirilmiştir [75].

CxcR2, ELR + CXC kemokinleri için bir kemokin reseptörüdür. CxcR2'nin tükenmesi fare modelinde akciğer tümörü büyümesini ve anjiyogenezini inhibe etmiştir. Stat3 indüksiyonundan sonra alveolar tip II epitel hücrelerinde CxcR2 upregülasyonunun belirlenmesi akciğer tümörojenezinde bu molekülün yeni bir rol olduğunu düşündürmüştür [76].

Akciğer adenokarsinomlarının % 50'sinde tirosin fosforile STAT3 (pSTAT3) bulunur. Gao ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, kalıcı olarak aktive olan mutant EGFR'leri eksprese eden akciğer adenokarsinom hücrelerinde IL-6 seviyeleri yükselmiş ve IL-6 / gp130 / JAK yolağının engellenmesi pSTAT3 düzeylerinde bir düşüşe neden olmuştur. Buna ek olarak, RNA interferansı ile IL-6 seviyelerinin azaltılması tümörjenezde bir düşüşe yol açmıştır [77].

Yapılan bir çalışmada, bir fare xenograft KHDAK modelinde TREM-1^+ in inhibisyonu tümör büyümesini baskılamıştır [78].

Diğer çalışmada bir VEGFR-1'e bağlı mekanizma yoluyla MMP-9 sekresyonun endotel hücreleri üzerindeki akciğer makrofajlarının etkisinden geldiği gösterilmiştir [79].

Dang ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada miR-1207-5p-CSF1 ekseninin, tümör mikro-ortamını modüle ettiği ve böylece akciğer kanseri gelişiminde yeni bir düzenleyici olarak belirlenmiştir [80].

CXCL8-CXCR1/2 ekseni, kanser kök hücresi (CSC) çoğalmasını ve kendi kendine yenilenmesini düzenleyerek tümör ilerlemesinde ve metastazında önemli bir rol oynayabilir. Lin ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada, PI3K-AKT sinyal yolağının insan akciğer epitel hücrelerinde IKK ve NF-κB proteinlerini aktive ederek CXCL8 ekspresyonunu uyardığı rapor edilmiştir. CXCL8 transkripsiyonunu trans-aktive eden AP-1 transkripsiyon faktörü, c-JUN kinaz (JNK1) ve ERK gibi mitojenle aktive protein kinazlar (MAPK) tarafından aktive edilir. JNK1, daha sonra çekirdeğe translokasyon yapan ve c-Fos ile birlikte AP-1 transkripsiyon faktörünü oluşturmak için DNA'nın c-JUN promoter bölgesine bağlanan c-JUN'ı fosforile eder ve CXCL8 ekspresyonunu teşvik eder [81, 82].

IL-1 malign hücreler ve endotel hücrelerinde matriks metalloproteinaz (MMPler), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), kemokinler ve integrin gibi inflamatuar moleküllerin indüksiyonu ile mevcut tümör hücrelerinin invazyonunu artırabilir veya tümör yayılımı ve metastaza yol açabilir. IL-1β'ı eksprese eden bir retrovirüs vektörü ile transdüke sıçan Lewis akciğer karsinom hücreleri ile yapılan çalışmada IL-1β ifadelen vektör ile enfekte olmuş hücrelerin hızla büyüdüğü ortaya koyulmuştur [83].

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada IL-1Ra düzeyleri ile küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) progresyonu ve sağ kalım arasında anlamlı bir korelasyon gösterilmiştir [84].

Che ve diğerleri tarafından makrofajların infiltrasyonu ile akciğer kanseri hücrelerinin metastaz arasındaki moleküler bir bağlantıyı araştırmak için yapılan çalışmada, makrofaj infiltrasyonu, NSCLC hastalarında yüksek tümör COX-2 ekspresyonu ve serum PGE2 düzeyleri ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. IL-6'ya bağlı COX-2 / PGE2 yolu, makrofajlar ve akciğer kanseri hücreleri arasındaki etkileşim esnasında β-katenin aktivasyonu yoluyla tümör hücrelerinin oluşumunu arttırmak için EMT'yi uyarmıştır. Bu durum, akciğer kanseri hücrelerinin metastazını bastırmak için COX-2 / PGE2 veya makrofajların inhibisyonun akciğer kanseri için önemli bir potansiyel taşıdığını göstermiştir [85].

Shang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yayınlanan çalışmada IL-6 ve TNF-α ifadelenmesinin hem serum hem de dokuda lenf doku metastazı ve uzak metastaz arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir. Dahası IL-6 ve TNF-α ifadelenmesi E-kaderin ile negatif korelasyon gösterirken N-kaderin ve vimentin arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir [86].

2.3. Karaciğer Kanserinde İnflamasyon Rolü

NF-κB'nin karaciğer hemeostazındaki kilit rolü, ilk olarak geniş çaplı karaciğer apoptozisi ve dejenerasyonu ile embriyonik öldürücü etkisi olan RelA / p65 yolağı eksik farelerin incelenmesiyle ortaya çıkmıştır [87].

Akt ve STAT3'ün aktivasyonu, yalnızca hücre sağ kalımında değil aynı zamanda kanser hücrelerinin invaziv ve metastatik potansiyellerinin modülasyonunda da etkili olduğu için önem taşımaktadır. Yapılan bir çalışmada hepatoselüler karsinomda Akt ve STAT3 sinyallerinin deaktivasyonu ile apoptosiz artmış, hücre proliferasyonu inhibe olduğu belirtilmiştir [88].
Aril hidrokarbon reseptörü (AHR) iltihaplanma, metabolik bozukluk ve kanserde çok önemli roller oynar. Nükleer reseptör alt ailesi 2 grubu E, Üye 3 (NR2E3) retinal gelişimde çok önemli nükleer reseptörüdür. Yapılan bir çalışmada bir nükleer NR2E3'ün AHR ekspresyonunu koruduğu, HepG2 karaciğer kanseri hücre dizilerinde transkripsiyon faktörü Sp1 ve koaktivatör GRIP1 ile aktif bir transkripsiyonel kompleks oluşturduğu belirlenmiştir. Karaciğer kanseri gelişiminde LSD1 aracılı H3K4me2 histon modifikasyonu yoluyla NR2E3, AHR ve karaciğer kanseri arasında yeni bir bağlantı olduğu açıklanmıştır [89].

Wu ve arkadaşları TREM-1 ile aktive olan Kupffer hücrelerinin, karaciğer hasarına tepki olarak hepatoselüler karsinom gelişimini teşvik ettiğini belirlemişlerdir [90].

Luedde ve arkadaşları tarafından, IKKα ve IKKβ'nın biliyer homeostazı düzenlediği ve hepatoselüler karsinomayı, NF-kβ'den bağımsız reseptör etkileşimli proteini olarak hem apoptoz hem de programlanmış nekrotik hücre ölümünde (nekroptoz) yer alan kinaz 1 (RIPK1) fosforilize ederek teşvik ettiği belirlenmiştir [91]. Diğer bir çalışmada, IKKβ tükenmiş hepatositlerin MKK4 / 7-JNK sinyalleme kaskadının sürekli aktivasyonuna neden olduğu rapor edilmiştir [92].

Diğer bir çalışmada, makrofaj tarafından salgılanan tümör nekroz faktörü-α'nın, ubikitin D ve kontrol noktası kinaz 2'nin düzenlenmesi yoluyla LPC'lerde kromozom instabilitesini tetiklediğini, tümör nekroz faktör reseptörü 1 / Src / sinyal transdüktörü ve aktivatörü aracılığıyla karaciğer kanser kök hücrelerinin kendiliğinden yenilenmesini arttırdığını ve transkripsiyon 3 yolağı ile sinerjik olarak karaciğer promotör hücrelerin, karaciğer kanser hücresine dönüştürülmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir [93].

2.4. Kolon Kanserinde İnflamasyon Rolü

CT26 kolon kanseri ile yapılan çalışmada, inflamasyona bağlı tümör gerilemesi NF-κB' sinyal inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu inhibisyon TNFα ve güçlü bir şekilde TRAIL aracılı yanıtlarla gerçekleşmiştir [94].

2009'da yayınlanan bir çalışmada, mutajen ile indüklenen tümör büyümesi ve çokluğu bağırsak epitel hücresi (IEC)'ne spesifik Stat3 ablasyonunu azaltılırken, hiperaktivasyonu tümör insidansını ve büyümeyi arttırdığı rapor edilmiştir [95].

İnflamatuar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, sfingozin kinaz 1'in (SphKl) regülasyonu ile üretilen sfingozin-1-fosfatın(S1P), kronik bağırsak inflamasyonu ile bağıntılı kolitle ilişkili kanser (KAK)'e neden olduğu belirtilmiştir [96].

Miyeloid hücrelerde eksprese edilen tetikleyici reseptör (TREM-1) doğuştan gelen pro-inflamatuar bağışık yanıtların güçlü bir amplifikatörüdür. Yapılan bir çalışmada TREML'in aşırı ekspresyonu bağırsak tümörojenezinde rol oynayan pro-inflamatuar genlerin artmış ifadesi ile ilişkilendirilmiştir [97].

Fonksiyonel çalışmalar, RNF183'ün büyümeyi kolaylaştırdığını, göç ve *in vitro* kolorektal kanser hücrelerinin istilasını *in vitro* etkilediğini, tümör proliferasyonunu ve metastazını *in vivo* yükselttiğini göstermiştir. Mekanik olarak RNF183'ün P65 vasıtasıyla NF-jB sinyal yolunu aktive ettiği ve çok işlevli kemokin IL-8'in transkripsiyonunu uyardığı rapor edilmiştir. NF-κB'nin küçük molekül inhibitörü tarafından bloke edilmesi veya IL-8'in siRNA tarafından tüketilmesi, hücre göçünü arttırmak için RNF183'ün işlevini azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada RNF183'ün NF-κβ-IL-8 ekseninin aktivasyonu yoluyla kolorektal kanser hücrelerinin çoğalmasını ve metastazını uyardığı belirlenmiştir [98].

2.5. Pankreas Kanserinde İnflamasyonun Rolü

Kras insan pankreatik duktal adenokarsinoma PDAC vakalarının % 90'ından fazlasında çok benzer şekillerde mutasyon görülmüştür. Caerulein ve lipopoly sakkarit (LPS) gibi inflamatuar hasarların, Kras'ı aktive edebildiği ve karsinojenez dizisinin başlatılmasını uyarabildiği yapılan çalışmalarda bulunmuştur [99,100].

Ayrıca, hem Kras'ın hem de IKK2'nin (NF-κB yolunun aktivatörü) ya da COX2'nin (NF-κB yolağının aşağı akışlı bir efektörü) yapısal olarak aktivasyonu, karsinojenezi önemli bir şekilde hızlandırmıştır [101]. Diğer bir çalışmada, mutant Kras'ın AP-1 yoluyla IL-1α'nın transkripsiyonunu indüklediği gösterilmiştir. IL-1α sırayla NF-κB yolağını aktive eder ve bu yolun aktivitesini uzatan sinyal bağdaştırıcısı p62'nin aktivasyonunun yanı sıra daha fazla IL-1α üretmesine yol açmıştır [102].

Kansere bağlı inflamasyonun özellikle pankreatik duktal adenokarsinoma (PDA)' da bir engel olduğu düşünülür. Gr-1 + CD11b + hücreleri, PDA'da kanser iltihaplanmasının önemli bir özelliğidir. Yapılan bir çalışmada tümör türevi granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörün (GM-CSF) baskılanması, Gr-1 + CD11b + hücrelerinin tümör mikro çevreye alınmasını engellediği ve tümör gelişimini bloke ettiği açıklanmıştır [103].

Periferik nötrofil (N), monosit (M) ve lenfosit (L) sayılarına dayanan Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi (SIRI) pankreas kanseri olan hastalarda sağ kalım belirteci olarak Qi ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada belirlenmiştir [104].

Giannuzzo ve ekibinin yaptığı çalışmada, insan pankreatik kanal adenokarsinoma hücresinde P2X7R proteini ve AZ10606120 ifadelenmesi, hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir [105].

STAT3, prepakreatik kanser lezyonlarının, hücre proliferasyonunun ve metaplazi ile ilişkili inflamatuar yanıtların gelişimini arttırarak pankreatik duktal adenokarsinomanın başlamasını tetiklediği Fukuda ve diğerleri tarafından yapılan çalışmada rapor edilmiştir [106].

2.6. Mide Kanserinde İnflamasyonun Rolü

Sitokin sinyal SOCS3'ün negatif düzenleyicisine bağlanamayan ve STAT1 ve STAT3 sinyal moleküllerinin hiperaktivasyonu ile karakterize edilen mutasyona uğratılmış bir gp130 sitokin reseptör

sinyalleme alt birimi taşıyan gastrik kanser ile ilişkili gp130Y757F / Y757F fare modelini kullanılarak yapılan çalışmada, IL-11'in kronik gastrik inflamasyon ve bununla ilişkili tümörjenezi artırdığı belirlenmiştir [107].

Kaudal tip homeobox 2 (CDX2), normal ve anormal yerlerde bağırsak farklılaşmasıyla ilişkili bir homo kutu proteindir ve iltihaplanma ile ilişkilidir. CDX2'nin *in vitro* koşullarda miR-181b aracılığıyla IL-6 / STAT3 sinyal yolağının aktivasyonu ile bastırıldığı bir çalışma ile doğrulanmıştır. Negatif CDX2 ekspresyonu olan gastrik kanserin negatif p53 boyanması ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin, gastrik kanserde önemli olduğu ortaya çıkarılmıştır. IL-6 / STAT3 sinyal yolağının aktivasyonu, p53 tarafından indüklenen miR-34a'yı bastırmıştır [108].

2.7. Kemik Kanserinde İnflamasyonun Rolü

Kemik iliği kanserinin bir türü olan Multiple Miyeloma (MM) hastalığının ilerlemesinde en önemli sitokinlerden biri olarak kabul edilen İnterlökin (IL)-6, Janus kinaz (Jak) / sinyal transdükleri ve transkripsiyon3 aktive edicileri (STAT3), Ras / hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinaz (ERK) 1/2 ve PI3 kinaz / Akt / PKB sinyal yolakları etkilidir. Sinyal transdüksiyonunu IL-6'nın gp80 / IL-6Ra'ya bağlanmasını ve gp130 / CD13'ün alınmasını takip eder [109-113].

2.8. Lösemi Kanserinde İnflamasyonun Rolü

Bcl-3 ve c-Rel de dâhil olmak üzere NF-kB sinyal yolağının diğer üyelerinin mutasyonları sırasıyla B hücresi lösemisinde ve çeşitli B hücreli lenfomalarda saptanmıştır [114-117].

Hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinazı (ERK) inaktive eden dual-spesifite fosfataz 5 (DUSP5), çeşitli kanser türlerinde tümörleri baskılar. DUSP5, lipopolisakkarit (LPS) aracılı inflamasyon sırasında indüklenir ve nükleer faktör-κB (NF-κB) aktivitesini inhibe eder. Yapılan bir çalışmada, DUSP5 mRNA ve protein ekspresyonu LPS ile uyarılan Abelson Murine Leukemia Virüs Transforme (RAW 264,7) hücrelerinde geçici olarak artmıştır. RAW 264.7 hücrelerinde DUSP5 aşırı ekspresyonu, pro-inflamatuar tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) üretimini baskılamıştır [118].

Yapılan çalışmalarda tekrarlayan genetik lezyonların NF-ßB yolağını ve upstream mediatörlerini hedef alındığına dair kanıtlar vardır. Kronik lenfositik lösemi (CCL) hastalarının % 3'ünde L265P mutasyonu MYD88 (Myeloid Differentiation birincil yanıt gen 88)'de görülür. Bu mutasyon, MYD88'in yapısını, TLR'ler tarafından NF-κB aktivasyonu için gerekli olan spontan homodimerizasyona ve serin / treonin kinaz IRAK1 ve IRAK4'ün alınmasına izin vermek için değiştirir. Bu, sitokinlerin (IL6-Interleukin6-, IL1RA-İnterlökin 1 Reseptör Antagonist-) ve kemokinlerin (CCL2 / CCL3 / CCL4-ChemokineLigand 2/3 / 4-) daha yüksek salınımına neden olan TLR ligandlarına olan yanıtları arttırır. Bu sitokinlerin / kemokinlerin, lösemik hayatta kalmayı desteklemek amacıyla avantajlı bir mikro ortam yaratmak için kronik lenfositik lösemi hücreleri tarafından diğer hücre tiplerini (ör. T lenfositleri) çekmede önemli rolü olduğu rapor edilmiştir [119].

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarının çoğunluğunda, hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayan, önemli bir geçiş olan RelA / p50 kompleksleri biçimindeki NF-κB yolağının yapısal aktivasyonunun, apoptozu bloke etme veya hücre proliferasyonunu arttırma ile ilişkili olduğu bulunmuştur [120].

2.9. Baş Boyun ve Glioblastoma Kanserlerinde İnflamasyonun Rolü

Yapılan bir çalışmada, Stat3 tuzağı, c-fos destekçisi içindeki Stat3 yanıt elementine yakın bir şekilde karşılık gelen 15-mer çift sarmallı oligonükleotidden oluşmaktadır. Stat3 tuzağı, aktive Stat 3'e spesifik olarak bağlanmış ve Stat 3'ün bir radyo-etiketli Stat3 bağlayıcı elementine bağlanmasını

engellemiştir. Baş-boyun kanseri hücrelerinin Stat 3 tuzak ile tedavi proliferasyonu ve Stat3 aracılı gen ifadesini inhibe etmiş, ancak normal oral keratinositlerin çoğalmasını azaltmamıştır [121].

Belli bir COX-2 inhibitörü (NS-398) ile glioma hücre hatları üzerinde yapılan bu çalışmaların birinde, apoptoz artmış ve proliferasyon azalmış ve invaziv potansiyel ortaya çıkmıştır [122].

Kang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada seçici COX-2 inhibitörü selekoksibin, U87MG glioblastoma hücrelerini radyasyona duyarlı hale getirdiğini ve proliferasyon azalması ve anjiyogenez ile sonuçlanarak anjiyopoietin-1, anjiyopoietin-2 ve VEGF'nin down regülasyonuna eşlik ettiğini göstermiştir [123].

2.10. Deri Kanserinde İnflamasyonun Rolü

Yapılan bir çalışmada, kanser ilişkili fibroblast (CAFs) hücresinin düzenleyici veya efektör devri, NF-κB sinyal yolu ile ilişkilendirilmiştir [124].

IKKα fonksiyonu doğrudan belirli onkojenik fonksiyonlara katkıda bulunur. Örneğin, İKKα epidermal büyüme faktörünün (EGF) promotörüne bağlanabilir ve baskılayabilir, böylece skuamöz hücre karsinomasını(SCC) önlemek için EGF reseptörü / Ras / ERK yolunu inaktif edebilmektedir [125].

Tregler, etkili antitümör immün yanıtını önleyen erken bir immünolole edici tümör ortamı oluştururlar. Yapılan bir çalışmada tümör dokularının transkriptomiklerini kullanarak tolerans imprinti ile uyumlu VEGF ve TGF-β yolaklarının erken upregülasyonu araştırılmıştır. VEGF veya TGF-β'nın tümör hücrelerinde susturulması tümör dokularında bağışıklık ile ilgili transkriptom işaretlerinin erken ve pleitropik modülasyonunu başlatmıştır. Bunların susturulmuş tümörler ile benzer etki göstermesi Tregler üzerinde ortaklaşa aşağı akış etkisi ile ilişkilendirilmiştir. VEGF veya TGF-β'nın susturulması, azalan Tregler ve miyeloidden türetilen süpresör hücreler ile ilişkili olarak tümör büyümesine neden olmuş ve tümör sızıntılarında efektör T hücresi aktivasyonunu artırmıştır [126].

3. SONUÇ

Önceki çalışmalar dikkate alındığında, kanser gelişiminde inflamasyonun rolü çok önemli görülmektedir. Bu sebeple kanser gelişiminde inflamasyona neden olan mekanizmaları belirlemek, kanser gelişimi, ilerlemesi invazyonu ve metastazına neden olan durumların ortadan kaldırılmasına yardım edecek ve kanserin tedavisi için hedef bölgeyi alan etkin ilaç tasarımı yapılmasına katkıda bulunacaktır.

REFERANSLAR

[1] Visser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the ımmune system during cancer development. Nat Rev Cancer 2006; 6: 24-37.

[2] Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: How hot is the link?. Biochem Pharmacol 2006; 72: 1605-21.

[3] Medzhitov R. Inflammation: New adventures of an old flame. Cell 2010; 140: 771-76.

[4] Coussens LM Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002; 420: 860–867.

[5] Shacter E, Weitzman SA. Chronic Inflammation and Cancer. Oncology 2002; 16: 217–226.

[6] Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Radical causes of cancer, nat rev cancer 2003; 3: 276–285.

[7] fox j.g. wang tc. ınflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 2007; 117: 60–69.

[8] Dobrovolskaia MA, Kozlov SV. Inflammation and cancer: when NF-kappaB amalgamates the perilous partnership. Curr Cancer Drug Targets 2005; 5: 325–344.

[9] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. Nature 2006; 41: 431–436.

[10] Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of t helper type 17 t cell responses. Nat Med. 2009a; 15: 1016–1022.

[11] Waldner MJ, Neurath MF. Colitis-Associated Cancer: the role of t cells in tumor development. Semin Immunol 2009; 31: 249–256.

[12] Punturieri A, Szabo E, Croxton TL, Shapiro SD, Dubinett SM. Lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities for integrated research. J Natl Cancer Inst 2009; 101: 554–559.

[13] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010; 140: 883–899.

[14] Rodier F, Coppe´ JP, Patil CK, Hoeijmakers WA, Mun˜ oz D.P, Raza S.R, Freund A, Campeau E, Davalos AR, Campisi J. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion. Nat Cell Biol 2009; 11: 973–979.

[15] Zheng L, Dai H, Zhou M, Li M, Singh P, Qiu J, Tsark W, Huang Q, Kernstine K, Zhang X, et al. fen1 mutations result in autoimmunity, chronic inflammation and cancers. Nat Med 2007; 13: 812–819.

[16] Mantovani A, Allavena P. Sica A, Balkwill F. Cancer-Related inflammation. Nature. 2008; 454: 436–444.

[17] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce- Page`s C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoué F, et al. Type, density, and location of ımmune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006; 313: 1960–1964.

[18] Laghi L, Bianchi P, Miranda E, Balladore E, Pacetti V, Grizzi F, Allavena P, Torri V, Repici A, Santoro A, et al. CD3+ cells at the invasivemargin of deeply ınvading (pt3-t4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study. Lancet Oncol 2009; 10: 877–884.

[19] Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. J Clin Invest 2007; 117: 1137–1146.

[20] Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. J Clin Invest 2007; 11: 1175–1183.

[21] Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. Carcinogenesis 2009; 30: 1073–1081.

[22] Chen X, Xu H, Yuan P, Fang F, Huss M, Vega VB, Wong E, Orlov YL, Zhang, W, Jiang, J, et al. ıntegration of external signaling pathwayswith the core transcriptional network in embryonic stem cells. Cell 2008; 133: 1106–1117.

[23] Umar S, Sarkar S, Wang Y, Singh P. Functional cross-talkbetween beta-catenin and nfkappab signaling pathways in colonic crypts of mice in response to progastrin. J Biol Chem 2009; 284: 22274–22284.

[24] Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. Blood 1991; 77: 1627-1652.

[25] Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. Nat Rev Cancer 2004; 4: 11–22.

[26] Smyth MJ, Cretney E, Takeda K, Wiltrout RH, Sedger LM, Kayagaki N, Yagita H, Okumura, K. Tumor necrosis factor-related apoptosis- inducing ligand (traıl) contributes to interferon -dependent natural killer cell protection from tumor metastasis J Exp Med 2001; 193: 661–670.

[27] Sparvero LJ, Asafu-Adjei D, Kang R, Tang D, Amin N, Im J, Rutledge R, Lin B, Amoscato AA, Zeh HJ, et al. RAGE (Receptor For Advanced Glycation Endproducts), rage ligands, and their role in cancer and inflammation. J Transl Med 2009; 7: 17.

[28] Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A, Lotze MT. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. Clin Cancer Res 2007; 13: 2836-48.

[29] Brezniceanu ML, Volp K, Bosser S, Solbach C, Lichter P, Joos S, Zörnig M. HMGB1Inhibits cell death in yeast and mammalian cells and is abundantly expressed in human breast carcinoma. FASEB J 2003; 17: 1295–97.

[30] Dostert C, Pe´ trilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate ımmune activation through nalp3 ınflammasome sensing of asbestos and silica. Science 2008; 320: 674–677.

[31] Grosch S, Maier TJ, Schiffmann S, Geisslinger G. Cyclooxygenase-2 (COX-2)-independent anticarcinogenic effects of selective COX-2 inhibitors. J Natl Cancer Inst Institute 2006; 98: 736-47.

[32] Levy L, Hill CS. Alterations in components of the tgf-beta superfamily signaling pathways in human cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17(1–2): 41–58.

[33] Bierie B, Moses HL. TGF-beta and Cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2006; 17(1–2): 29–40.

[34] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature 2008; 454: 436–444.

[35] Biswas SK, Gangi L, Paul S, Schioppa T, Saccani A, Sironi M, Bottazzi B, Doni A, Vincenzo B, Pasqualini F, Vago L, Nebuloni M, Mantovani A, Sica A. A distinct and unique transcriptionalprogram expressed by tumor-associated macrophages (defective NF-kβ and enhanced IRF-3/STAT1 activation). Blood 2006; 107: 2112–2122.

[36] Sica A, Saccani A, Bottazzi B, Polentarutti N, Vecchi A, van Damme J, Mantovani A. Autocrine production of ıl-10 mediatesdefective ıl-12 production and nf- b activation in tumor-associated macrophages. J Immunol 2000; 164: 762–767.

[37] Torroella-Kouri M, Ma X, Perry G, Ivanova M, Cejas PJ, Owen JL, Iragavarapu-Charyulu V, Lopez D.M. diminished expression of transcription factors Nuclear Factor-Kβ and CCAAT/Enhancer binding protein underlies a novel tumor evasion mechanism affecting macrophages of mammary tumor-bearing mice. Cancer Res 2005; 65: 10578–10584.

[38] Sangaletti S, Di Carlo E, Gariboldi S, Miotti S, Cappetti B, Parenza M, Rumio C, Brekken RA, Chiodoni C, Colombo MP. Macrophage-derived sparc bridges tumor cell-extracellular matrix interactions toward metastasis. Cancer Res 2008; 68: 9050–9059.

[39] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5): 646-74.

[40] Burkhart DL Sage J. Cellular mechanisms of tumour suppression by the retinoblastoma gene. Nat Rev Cancer 2008; 8: 671–82.

[41] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, Mucida D, Yu G.Y, Vallabhapurapu S, Scheller J, Rose-John S, Cheroutre H, Eckmann L, Karin M. IL-6 and Stat3 are Required for survival of ıntestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer. Cancer Cell 2009; 15: 103–113.

[42] Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation andimmunity: a leading role for stat3. Nat Rev Cancer 2009; 9798–809.

[43] Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between ınflammation and cancer. Curr Pharm Des 2012; 18: 3831–52.

[44] Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. coordinated regulation of myeloid cells by tumours. Nat Rev Immunol 2012; 12(4): 253–68.

[45] Burnstock G. Purinergic signalling: therapeutic developments. Front Pharmacology 2017; 8: 1-55.

[46] Volonté C, Apolloni S, Skaper S. D, Burnstock G. P2X7 Receptors: Channels, pores and more, cns neurology disorder. Drug Targets. 2012; 11: 705–721.

[47] Stanley ER, Chitu V. CSF-1 Receptor signaling in myeloid cells. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 6(6): a021857.

[48] Fouad TM, Kogawa T, Reuben J.M, Ueno NT. The role of inflammation in ınflammatory breast cancer. Adv Exp Med Biol 2014; 816: 53-73.

[49] Li F, Tiede B, Massagué J. Kang Y. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. Cell Res. 2007; 17(1): 3–14.

[50] Rathore AS, Kumar S, Konwar R, Makker A, Negi MP. Goel MM. CD3+, CD4+ & CD8+ Tumour infiltrating lymphocytes (tıls) are predictors of favourable survival outcome in infiltrating ductal carcinoma of breast. Indian J Med Res 2014; 140: 361–369.

[51] Shiri S, Alizadeh AM, Baradaran B, Farhanghi B, Shanehbandi D, Khodayari S, Khodayari H, Tavassoli A. Dendrosomal curcumin suppresses metastatic breast cancer in mice by changing m1/m2macrophage balance in the tumor microenvironment. Asian Pac J Cancer Prev 2015; 16: 3917–3922.

[52] Zhou N, Zhang Y, Zhang X, Lei Z, Hu R, Li H, Mao Y, Wang X, Irwin DM, Niu G, Tan H. Exposure of tumor-associatedmacrophages to apoptotic mcf-7 cells promotes breast cancer growth and metastasis. Int J Mol Sci 2015; 16: 11966–11982.

[53] Todorovic-Rakovic N, Milovanovic J. Interleukin-8 in breast cancer progression. Interferon Cytokine Res 2013; 33: 563–570.

[54] Chavey C, Bibeau F, Gourgou-Bourgade S, Burlinchon S, Boissière F, Laune D, Roques S Lazennec G. Oestrogen receptor Negative breast cancers exhibit high cytokine content. Breast Cancer Research. 2007; 9(1): R15.

[55] Van Laere SJ, Van der Auwera I, Van den Eynden GG, van Dam P, Van Marck EA, Vermeulen PB. NF-kappa B Activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor downregulation, secondary to egfr and/or erbb2 overexpression and mapk hyperactivation. Br J Cancer. 2007; 97: 659-69.

[56] Gauthier ML, Berman HK, Miller C, Kozakeiwicz K, Chew K, Moore D, Rabban J, Chen YY, Kerlikowske K; Tlsty TD. Abrogated response to cellular stress ıdentifies dcıs associated with subsequent tumor events and defines basal-like breast tumors. Cancer Cell. 2007; 12: 479–91.

[57] Sukocheva O, Wadham C, Holmes A, Albanese N, Verrier E, Feng F, Bernal A, Derian CK, Ullrich A, Vadas MA, Xia P. estrogen transactivates egfr via the sphingosine 1-phosphate receptor edg-3: the role of sphingosine kinase-1. J Cell Biol 2006; 173: 301–310.

[58] Watson C, Long JS, Orange C, Tannahill CL, Mallon E, McGlynn LM, Pyne S, Pyne NJ, Edwards J. High expression of sphingosine 1-phosphate receptors, s1p1 and s1p3, sphingosine kinase 1, and extracellular signal-regulated kinase-1/2 is associated with development of tamoxifen resistance in estrogen receptor-positive breast cancer patient, Am J Clin Pathol 2010; 177: 2205–2215.

[59] Drygin D, Ho CB, Omori M, Bliesath J, Proffitt C, Rice R, Siddiqui-Jain A, O'Brien S, Padgett C, Lim JK, Anderes K, Rice WG, Ryckman D. Protein kinase ck2 modulates ıl-6 expression in inflammatory breast cancer. Biochem Biophys Res Commun Research Commun 2011; 415: 163-7.

[60] Soria G, Ofri-Shahak M, Haas I, Yaal-Hahoshen N, Leider-Trejo L, Leibovich-Rivkin T, Weitzenfeld F, Meshel H, Shabtai E, Gutman M, Ben-Baruch A. ınflammatory mediators in breast cancer: coordinated expression of tnfa & ıl-1b with CCL2 & CCL5 and effects on epithelial-tomesenchymal transition. BMC Cancer 2011; 11(130): 1-20.

[61] Menke J, Kriegsmann J, Schimanski CC, Schwartz MM, Schwarting A, d Kelley VR. Autocrine CSF-1 and CSF-1 receptor coexpression promotes renal cell carcinoma growth. Cancer Res 2012; 72(1): 187–200.

[62] Park KJ, Krishnan V, O'Malley BW, Yamamoto Y, Gaynor RB. Formation of an IKK-dependent transcription complex is required for estrogen receptor-mediated gene activation. Molecular Cell 2005; 18: 71–82.

[63] Zhang W, Tan W, Wu X, Poustovoitov M, Strasner A, Li W, Borcherding N, Ghassemian M, Karin M. A NIK-IKK Module expands erbb2-ınduced tumor-initiating cells by stimulating nuclear export of p27/kip1. Cancer Cell 2013; 23: 647–659.

[64] Sansone P, Storci G, Tavolari S, Guarnieri T, Giovannini C, Taffurelli M, Ceccarelli C, Santini D, Paterini P, Marcu KB, et al. IL-6 Triggers malignant features inmammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. J Clin Invest 2007; 117: 3988-4002.

[65] Hinohara K, Gotoh N. Inflammatory signaling pathways in self-renewing breast cancer stem cells. Curr Opin Pharmacol 2010; 10(6): 650-654.

[66] Marotta LL, Almendro V, Marusyk A, Shipitsin M, Schemme J, Walker SR, Bloushtain-Qimron N, Kim JJ, Choudhury SA, Maruyama R, Wu Z, Gönen. et al. The JAK2/STAT3 signaling pathway is

required for growth of CD44(+) CD24(-) stem cell-like breast cancer cells in human tumors. J Clin Invest 2011; 121:2723–35.

[67] Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang G, Struhl K. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via ıl6 secretio. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108:1397–402.

[68] Sansone P, Ceccarelli C, Berishaj M, Chang Q, Rajasekhar VK, Perna F, Bowman RL, Vidone M, Daly L, Nnoli J, et al. Self-renewal of CD133 (hi) cells by IL6/Notch3 signalling regulates endocrine resistance in metastatic breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 7: 10442.

[69] El-Shennawy L, Dubrovskyi O, Kastrati I, Danes JM, Zhang Y, Whiteley HE, Creighton CJ, Frasor J. coactivation of estrogen receptor and ıkk-β ınduces a dormant metastatic phenotype in er-positive breast cancer. Cancer Res 2017; 78(4): 974-984.

[70] Boldbaatar A, Lee S, Han S, Jeon L, Ka HE, Buyanravjıkh S, Lee JH, Lim CS, Lee MS, Yang Y. Eupatolide ınhibits the tgf- β1- induced migration of breast cancer cells via downregulation of smad3 phosphorylation and transcriptional repression of alk5. Oncol Lett 2017;14: 6031-6039.

[71] Cai X, Cao C, Li J, Chen F, Zhang S, Liu B, Zhang W, Zhang X, Ye L. Inflammatory factor TNF-α promotes the growth of breast cancer via the positive feedback loop of TNFR1/NF-κB (and/or p38)/p-STAT3/HBXIP/TNFR. Oncotarget 2017; 8(35): 58338-58352.

[72] Wang X, Reyes ME, Zhang D, Funakoshi Y, Trape AP, Gong Y, Kogawa T, Eckhardt BL, Masuda H, Pirman Jr DA, Yang P, Reuben JM, Woodward WA, Bartholomeusz C, Hortobagyi GN, Tripathy D, Ueno NT. EGFR Signaling promotes ınflammation and cancer stem-like activity in ınflammatory breast cancer. Oncotarget 2017; 8(40): 67904-67917.

[73] Yang XL, Liu KI, Lin FJ, Shi HM, OU ZL. CCL28 Promotes breast cancer growth and metastasis through mapk-mediated cellular anti-apoptosis and pro-metastasis. Oncol Rep 2017; 38: 1393-1401.

[74] Khan MW, Saadalla A, Ewida AH, Al-Katranji K, Al-Saoudi GT, Giaccone F, Gounari F, Zhang M, Frank DA, Kahazaie K. The STAT3 Inhibitor pyrimethamine displays anti-cancer and immune stimulatory effects in murine models of breast cancer. Cancer Immunology Immunotherapy. 2017; 1-11.

[75] Sohn EJ, Jung DB, Lee H, Han I, Lee J, Lee H, Kim SH. CNOT2 promotes proliferation and angiogenesis via VEGF signaling in MDA-MB-231 breast cancer cells. Cancer Lett 2018; 1(412): 88-98.

[76] Standiford TJ, Kuick RT. Bhan U, Chen J, Newstead M, Keshamouni VG. TGF-β-induced IRAK-M expression in tumor-associated macrophages regulates lung tumor growth. Oncogene 2011; 30(21): 2475–2484.

[77] Keane MP, Belperio JA, Xue YY, Burdick MD, Strieter RM, Depletion of CXCR2 Inhibits tumor growth and angiogenesis in a murine model of lung cancer. J. Immunol 2004; 172: 2853–60.

[78] Gao SP, Mark K. G, Leslie K, Pao W, Motoi N, Gerald WL, Travis V.D, Bornmann W,Veach D, Clarkson B, Bromberg JF. Mutations in the egfr kinase domain mediate stat3 activation via ıl-6 production in human lung adenocarcinomas. J Clin Invest 2007; 117:3846–3856.

[79] Sigalov AB. A novel ligand-ındependent peptide inhibitor of trem-1 suppresses tumor growth in human lung cancer xenograftsand prolongs survival of mice with lipopolysaccharide-ınduced septic shock. Int Immunopharmacol 2014; 21: 208–219.

[80] Hiratsuka S, Nakamura K, Iwai S, Murakami M, Itoh T, Kijima H, Shipley JM, Senior RM, Shibuya M. MMP9 Induction by vascular endothelial growth factor receptor-1 is involved in lung-specific metastasis. Cancer Cell 2002; 2: 289–300.

[81] Dang W, Qin Z, Fan S, Wen Q, Lu Y, Wang J, Zhang X. Wei L, He W. Ye Q, Ma J. miR-1207-5p Suppresses lung cancer growth and metastasis by targeting csf1. Oncotarget 2016; 7(22): 32423-32432.

[82] Hoffmann E, Dittrich-Breiholz O, Holtmann H, Kracht M. Multiple Control of ınterleukin-8 gene expression. J Leukoc Biol 2002; 72: 847–55.

[83] Tang H, Sun Y, Shi Z, Huang H, Fang Z, Chen J. YKL-40. Induces IL-8 expression from bronchial epithelium via mapk (jnk and erk) and nf-kappab pathways, causing bronchial smooth muscle proliferation and migration. J Immunol 2013; 190: 438–46.

[84] Saijo Y, Tanaka M, Miki M, Usui K, Suzuki T, Maemondo M, Hong X, Tazawa R, Kikuchi T, Matsushima K, Nukiwa T. Proinflammatory cytokine IL-1 beta promotes tumor growth of lewis lung carcinoma by induction of angiogenic factors: in vivo analysis of tumor-stromal interaction. J Immunol 2002; 169: 469–475.

[85] Yiğit M, Değirmencioğlu S, Uğurlu E, Yaren A. Effect of serum interleukin-1 receptor antagonist level on survival of patients with non-small cell lung cancer. Molecular and Clınıcal Oncology. 2017; 6: 708-712.

[86] Che D, Zhang S, Jing Z, Shang L, Jin S, Liu F, Shen J, Li Y, Hu J, Meng Q, Yu Y. Macrophages induce EMT to promote invasion of lung cancer cells through the IL-6-mediated Cox-2/Pge2/B-Catenin signalling pathway. Mol. Immunol 2017; 90: 197-210.

[87] Shang GS, Lıu L, Qin YW. IL-6 and Tnf-α promote metastasis of lung cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. Oncol Lett 2017; 13: 4657-4660.

[88] Beg AA, Sha WC, Bronson RT, Ghosh S, Baltimore D. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the rela component of NF-κB. Nature 1995; 376: 167-170.

[89] Choudhari SR, Khan MA, Haris G, Picker D, Jacob GS, Block T, Shailubhai K. Deactivation of Akt and STAT3 signaling promotesapoptosis, ınhibits proliferation, and enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to an anticancer agent. Atiprimod Mol Cancer Ther 2007; 6: 112-121.

[90] Khanal T, Choi K, Leung YK, Wang J, Kim D, Janakiram V, Cho SK, Puga A, Ho SM, Kim K. Loss of NR2E3 represses ahr by lsd1 reprogramming, is associated with poor prognosis in liver cancer. Sci Rep 2017; 7: 1-16.

[91] Wu J, Li J, Salcedo R, Mivechi NF, Trinchieri G, Horuzsko A. The proinflammatory myeloid cell receptor trem-1 controls kupffer cell activation and development of hepatocellular carcinoma. Cancer Res 2012; 72: 3977–3986.

[92] Koppe C, Verheugd P, Gautheron J. Reisinger F, Kreggenwinkel K, Roderburg C, Quagliata, L, Terracciano L, Gassler N, Tolba RH, et al. IKB Kinaseα/B control biliary homeostasis and hepato carcinogenesis in mice by phosphorylating the cell-death mediator receptor-interacting protein kinase 1. Hepatology 2016; 64: 1217–1231.

[93] Sakurai T, Maeda S, Chang L, Karin M. Loss of Hepatic NF-kB Activity enhances chemical hepatocarcinogenesis through sustained c-jun n-terminal kinase 1 activation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103: 10544–10551.

[94] Li XF, Chen C, Xiang DM, Qu L, Sun W, Lu XY, Zhou TF, Chen SZ, Ning BF, Cheng Z, Xia MY, Shen WF, Yang W, Wen W, Lee TKW, Cong WM, Wang HY, Ding J. Chronic inflammation-elicited liver progenitor cell conversion to liver cancer stem cell with clinical significance. Hepatology 2017; 66(6) :1934-1951.

[95] Luo JL, Maeda S, Hsu LC, Yagita H, Karin M. Inhibition of NF-KB in cancer cells converts inflammation ınduced tumor growth mediated by tnfα to traıl-mediated tumor regression. Cancer Cell 2004; 6 :297-305.

[96] Bolirath J, Phesse TJ, Burstin VA, Putoczki T, Bennecke M, Bateman T, Nebelsiek T, Lundgren-May T, Canli Ö, et al. gp130-Mediated Stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis. Cancer Cell 2009; 15: 91–102.

[97] Liang J, Nagahashi M, Kim EY, Harikumar KB, Yamada A, Huang WC, Hait J, Allegood JC, Price MM, Avni Det al. Sphingosine-1-Phosphate links persistent stat3 activation, chronic ıntestinal ınflammation, and development of colitis-associated cancer cancer. Cell 2013; 23: 107–120.

[98] Sauer L, Ztsset D, Rihs S, Mager L, Gusberti M, Simillion C, Lugli A, Zlobec I, Krebs P, Mueller C. TREM-1 Promotes ıntestinal tumorigenesis. Scı Rep 2017; 7: 1-12.

[99] Geng R, Tan X, Wu J, Pan Z, Yi M, Shi W, Liu R, Yao C, Wang G, Lin J, Oiu L, Huang W, Chen S. RNF183 Promotes proliferation and metastasis of colorectal cancer cells via activation of nf-jb-ıl-8 axis. Cell Death and Dis 2017; 8: e2994.

[100] Ling J, Kang Y, Zhao R, Xia Q, Lee DF. Chang Z, Li J, Peng B, Fleming JB, Wang H, Liu J, Lemischka IR, Hung MC, Chiao PJ. KrasG12D-induced IKK2/beta/NF-Kappa B activation by ıl-1alphaand p62 feedforward loops is required for development of pancreatic ductal adenocarcinoma. Cancer Cell 2017; 21(1): 105-20.

[101] Huang H, Daniluk J. Liu Y, Chu J, Li Z, Ji B, Logsdon CD6. Oncogenic K-Ras requires activation for enhanced activity. Oncogene 2014; 33(4): 532–5.

[102] Daniluk J, Liu Y, Deng D, Chu J, Huang H, Gaiser S, Cruz-Monserrate Z, Wang H, Ji B, Logsdon CD. An NF-Kappa B Pathway-mediated positive feedback loop amplifies ras activity to pathological levels in mice. J Clin Invest 2012; 122(4): 1519-1528.

[103] Bayne LJ, Beatty GL, Jhale N, Clark CE, Rhim AD. Stanger B.Z. Tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor regulates myeloid ınflammation and t cell ımmunity in pancreatic cancer. Cancer Cell 2012; 21: 822–835.

[104] Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, Liu L, Meng Z, Wang P, Chen Z, A novel systemic inflammation response ındex (sırı) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. Cancer 2016; 122: 2158–2167.

[105] Giannuzzo A, Saccomano M, Napp J, Ellegaard M, Alves F, Novak I. Targeting of the P2X7 receptor in pancreatic cancer and stellate cells. International J. Cancer 2016; 139: 2540–2552.

[106] Fukuda A, Wang SC, Morris JP, Folias AE, Liou A, Kim GE, Akira S, Boucher KM, Firpo MA, Mulvihill SJ, Hebrok M. Stat3 and MMP7 Contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma initiation and progression. Cancer Cell 2011; 9: 441–455.

[107] Ernst M, Najdovska M, Grail D, Lundgren-May T, Buchert M, Tye H, Matthews VB, Armes J, Bhathal PS, Hughes NR, Marcusson EG, Karras JG, Na S, Sedgwick JD, Hertzog PJ, Jenkins J. STAT3 and STAT1 Mediate IL-11–dependent and ınflammation-associated gastric tumorigenesis in gp130 receptor mutant mice. J Clin Invest 2008; 8: 1727–1738.

[108] Saıto M, Okayama H, Saıto K, Ando J, Kumamoto K, Nakamura I, Ohki S, Ishı Y, Takenoshıta S. CDX2 is ınvolved in microrna- associated ınflammatory carcinogenesis in gastric cancer. Oncology Lett 2017; 14: 184-6190.

[109] Catlett-Falcone R, Landowski TH, Oshiro MM Turkson J, Levitzki A, Savino R, Ciliberto G, Moscinski L, Fernández-Luna JL, Nuñez G, et al. Constitutive activation of stat3 signaling confers resistance to apoptosis ın human U266 myeloma cells. Immunity 1999; 105–15.

[110] Hideshima T, Nakamura N, Chauhan D, Anderson KC. Biologic sequelae of interleukin-6 induced pı3-k/akt signaling in multiple myeloma. Oncogene 2001; 20: 5991–5600.

[111] Brocke-Heidrich K, Kretzschmar AK, Pfeifer G, Henze C, Löffler D, Koczan D, Thiesen HJ, Burger R, Gramatzki M, Horn F. Interleukin-6-dependent gene expression profiles in multiple myeloma INA-6 cells reveal a bcl-2 family independentsurvival pathway closely associated with STAT3 activation. Blood 2004; 103: 242–51.

[112] Puthier D, Bataille R, Amiot M. IL-6 Up-regulates Mcl-1 in human myeloma cells through jak/stat ratherthan ras/map kinase pathway. Eur J Immunol 1999; 29: 3 945-50.

[113] Hu L, Shi Y, Hsu JH, Gera J, Van Ness B, Lichtenstein A. Downstream effectors of oncogenic ras in multiple myeloma cells. Blood 2003; 101: 3126–35.

[114] Rayet B, Gélinas C. Aberrant Rel/Nfkb genes and activity in human cancer. Oncogene 1999; 18: 6938–6947.

[115] Rao PH, Houldsworth J, Dyomina K, Parsa NZ, Cigudosa JC, Louie DC, Popplewell L, Offit K, Jhanwar SC, Chaganti R.S. Chromosomal and gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma. Blood 1998; 92: 234–240.

[116] Ohno H, Takimoto G, McKeithan TW. The Candidate proto-oncogene bcl-3 is related to genes implicated in cell lineage determination and cell cycle control. Cell 1990; 60: 991–997.

[117] Barth TF, Döhner H, Werner CA, Stilgenbauer S, Schlotter M, Pawlita M, Lichter P, Möller P, Bentz M. Characteristic pattern of chromosomal gainsand losses in primary large B-cell lymphomas of the gastrointestinaltract. Blood 1998; 91: 321–4330.

[118] Seo H, Cho YC, Ju A, Lee S, Park BC, Park SG, Kim JH, Kim K, Cho S. Dual-specificity phosphatase 5 acts as an anti-inflammatory regulator by ınhibiting the erk and NF-κβ signaling pathways. Sci Rep 2017; 7(17348): 1-11.

[119] Puente XS, Pinyol M, Quesada, V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, Escaramis G, Jares, P, Beà S, González-Díaz M. et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature 2011; 475: 101–105.

[120] Kordes U, Krappmann D, Heissmeyer V. Ludwig WD, Scheidereit C. Transcription factor NF-Kβ is constitutively activated in acute lymphoblastic leukemia cells. Leukemia 2000; 14: 399-402.

[121] Leong PL, Andrews GA, Johnson DE, Dyer KF, Xi S, Mai CF, Robbins PD, Gadiparthi S, Burke NA, Watkin SF, Grandis J.R. Targeted inhibition of stat3 with a decoy oligonucleotide abrogates head and neck cancer cell growth. PNAS. 2003; 100(7): 4138–4143.

[122] Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J, Kraeft SK. Seyfried NT, Abe T, Chen LB, Carroll RS. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor NS-398. Cancer Res 2000; 60: 4926–493.

[123] Rainov NG. Heidecke V. Long term survival in a patient with recurrent malignant glioma treated with ıntratumoral ınfusion of an IL4-Targeted Toxin (NBI-3001). J Neurooncol 2004; 66: 197–201.

[124] Erez N, Truitt M, Olson P, Hanahan D. Cancer-associated fibroblasts are activated in ıncipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting ınflammation in an NF-kB-dependent manner cancer. Cell 2010; 17: 135–147.

[125] Liu B, Xia X, Zhu F, Park, E, Carbajal S, Kiguchi K, DiGiovanni J, Fischer SM, Hu Y. IKK is required to maintain skin homeostasis and prevent skin cancer. Cancer Cell 2008; 14: 212–225.

[126] Courau T, Nehar-Belaid D, Florez D, Lavacher B, Vazquez T, Brimaud F, Bellier B, Klatzmann D. TGF-β and VEGF Cooperatively control the ımmunotolerant tumor environment and the efficacy of cancer ımmunotherapies. JCI Insight 2016; 1(9): e85974.