Cumhuriyet Tıp Derg 2013; 35: 302-310
Cumhuriyet Med J 2013; 35: 302-310

Derleme-Review

http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.845

Hücre içi sinyal iletimi mekanizmalarının kanser tanı ve tedavisindeki rolü

The role of signal transducing mechanisms in cancer diagnosis and treatment

Zehra Dilşad Çoban*, Şefik Güran

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı (Dr. Z. D. Çoban, Prof. Dr. Ş. Güran), Gülhane Askeri Tıp Akademisi, TR-06018 Ankara

Özet

Sinyal iletimi hücrede basit hücresel aktiviteleri organize eden, davranışını düzenleyen hücre haberleşmesi içindeki karışık kompleks sisteminin önemli bir parçasıdır. Hücre bilgi akışındaki hatalar başta kanser, otoimmünite ve diyabet gibi hastalıkların ana nedenidir. Sinyal iletimi ile ilgili metabolik fonksiyonlar genetik mutasyonlar ve tümör hücrelerinin yakın çevre problemlerinden etkilenmesinden dolayı kanser biyolojisinin en önemli konusu haline gelmiştir. Hücre sinyal iletimi detayları ile anlaşılınca, hastalıkların etkin tedavisi mümkün olacaktır. Bu bulgulara bağlı olarak ortaya konan ilk ilaç imatinib kronik myeloid lösemi tedavisine kullanılan bir protein kinaz inhibitörüdür. 1950'li yıllarda E. Krebs ve E. Fisher'in fosforilasyonu göstermesinden itibaren protein kinazlar hücre sinyal iletiminde en önemli role sahip yapılardır. Günümüzde bazı protein kinaz inhibitörleri renal kanser hücrelerinde, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde ve kolon kanserinde yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. Son yıllarda yapılan bilimsel çalışmalar sonucu kansere neden olduğu bulunan bir hedefe, ona artan bir özgünlükle bağlanan yeni moleküller geliştirilmiştir. Bu nedenle normal ve farklı kanser hücre modellerinde hücre sinyal iletiminde tüm bilinmeyenlerin ortaya konması kanserde yeni tedavi protokollerinin ortaya konmasında önemlidir. Yazımızda bir model olarak hücrede sinyal iletimi anlatılmakta, kanser tedavisine özgün hedeflere karşı geliştirilen yeni ilaçlar özetlenmektedir. Kanser biyolojisinin ilgi çeken bu yeni alanında ortaya çıkan bulguların ışığında gelişen yeni fırsatlar açıklanmaya çalışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: Sinyal iletimi, kanser biyolojisi, protein kinazlar, kişisel tedavi, büyüme faktörleri, MAP kinaz yolağı, bcl-abl füzyon proteini

Abstract

Cell signaling is an important part of a complex system of communication that governs basic cellular activities and coordinates cell actions. Errors in cellular information processing are responsible for diseases such as cancer, autoimmunity, and diabetes. Many of the signaling pathways that are affected by genetic mutations and the tumor microenvironment have a profound effect on core metabolism, making this topic once again one of the most intense areas of research in cancer biology. By understanding cell signaling, diseases may be treated effectively. Due to these findings imatinib is the first drug used in the treatment of chronic myelogenous leukaemia as a protein kinase inhibitor. Since the discovery of protein phosphorylation by E. Krebs and E. Fisher in the 1950s, protein kinases have been recognized as major players in cell signaling. Today, some protein kinase inhibitors are widely used to treat renal cell carcinoma, non-small-cell lung cancer and colon cancer. In recent years, new biding molecules against to a target which may be the reason of carsinogenesis are identified leading to increase selectivity of particular compounds in cell signaling. So, having the all aspects of cell signaling in normal and different types of cancer cells are important for having the new treatment protocols in cancer. Herein, the cell signaling in a model and the drugs developed against to the affected targets in cell signaling had been summarized. Also the challenges due to the new findings are tried to explain in this extremely active research area in cancer biology.

Keywords: Signal tranducing, cancer biology, protein kinases, personalized treatment, growth faktors, MAP kinase pathway, bcl-abl fusion protein

Geliş tarihi/Received: 04 Mayıs 2011; **Kabul tarihi/Accepted:** 04 Nisan 2012

***İletişim adresi:**

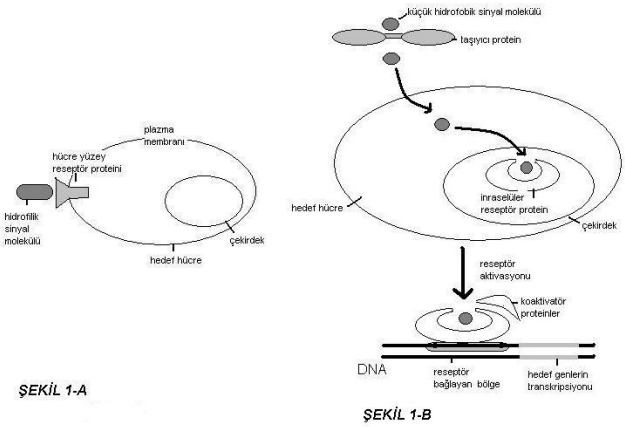
Dr. Zehra Dilşad Çoban, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gülhane Askeri Tıp Akademisi TR-06018 Ankara. E-posta: dilsadyilmaz_dr@hotmail.com

Giriş

Hücrede embriyogenez, çoğalma (proliferasyon), büyüme, farklanma (diferantiation) ve yaşamını sürdürme için hücre içi ve hücreler arası sinyal iletiminin devamı önemli ve gereklidir. Bir hücre dışarıdan sinyal almazsa apopitoza gider, ölür. Hücreye dışarıdan gelen uyarılar veya diğer hücrelerden gelen sinyaller her bir hücre tarafından algılanır. Uygun şekilde hücre içine ulaştırılarak hücre için önemli olan cevaplar oluşturulur. Burada sinyallerin hücreye geldikten sonra hücre tarafından algılanması hücre içi sinyal iletim mekanizmaları ile olmaktadır. İnsan genomunda görev yapan genlerin yaklaşık beşte birinin bu görevde yer alması bile bu yolakların hücre için ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır [1, 2]. Karsinogenezisin temelinde hücrenin yaşaması büyümenin kontrolü ve differansiyasyon (farklaşma) gibi biyolojik olayları etkileyen mutasyonların aşamalı olarak bir araya gelmesi yer almaktadır [2]. Bu nedenle kanserlerde ilk etkilenen mekanizma genellikle hücre içindeki sinyal iletim yolakları olmakta, bunların problemlerinden başta kanser olmak üzere farklı hastalıklar oluşmaktadır [3].

Hücrede sinyal iletiminde protein kinazlar önemlidir. Protein kinazlar uygun sinyal aldığında diğer proteinlerdeki serin, tireonin, tirozin ve histidin amino asidine fosfat ekler. Hedef proteine fosfat eklenmesi (fosforilasyon) proteinin enzim aktivitesini, hücresel lokalizasyonunu veya diğer proteinler ile ilişkisini değiştirir. Kinazlar gereksinimi olan fosfatı genellikle ATP'den alırlar. Kinazlar kendilerine bağlanan bir takım düzenleyici moleküller ile inhibe olurlar [4].

Protein kinazlar içinde önemli bir gurup serine/threonine protein kinazlardır. Bu moleküller serine ve threonine moleküllerine fosfat aktarır. Bu gurupta yer alan MAP kinazlar (mitogen-activated protein kinases)'ın içinde yer alan ERK protein kinazlar mitojenik sinyallerden, stresle aktive olan protein kinaz-JNK ve p38 den etkilenir. Enzim aktivitesi hücrenin DNA hasarı, cAMP/cGMP oranı, diaçil gliserol, ve Ca2+/kalmodulin oranlarından etkilenir. Bazı kinazlar örneğin MAP kinaz yolağında etkin olan MEK (-mitogen-activated protein kinase kinases-MAPKK) hem serin/treonin ve tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. MAP kinaz aktivitesi üzerindeki fosfatların koparılması ile son bulur. Reseptör aktivitesinin ligandlarla artması veya bu yolak üzerindeki proteinlerin mutasyonları veya bu moleküllerden fosfatları koparan moleküllerin inhibe olması aktifler [5]. Protein kinazlar içinde yer alan tirozin kinazlar hücre membranında yer alan reseptör tirozin kinazlar ve sitoplazmik tirozin kinazlar olarak iki ana grupta incelenir. Reseptör yapıda olanların hücre dışında yer alan kısmı uygun ligandlara özgün yerler içerir. Reseptör uygun ligand bağlandığında aktiflenir ve otofosforilasyon sonucu kinaz domaini ATP bağlanmasına hazır hale gelir. "Epidermal growth factor receptor-EGFR", "fibroblast growth factor receptor-FGFR","vascular endothelial growth factor receptor-VEGFR", RET reseptör, Eph (ephrin) reseptör tirozin kinazların en önemlileridir. Doğrudan sitoplazmaya etki edenler hidrofobik yapıda oldukları için hücre membranından kolayca geçerek hücre nükleusundaki reseptör proteinleri etkiler ve bunun sonucunda gen ekspresyonunda değişiklik oluşturarak hücrede metabolik aktiviteyi düzenler (Şekil 1-A ve 1-B) [6].



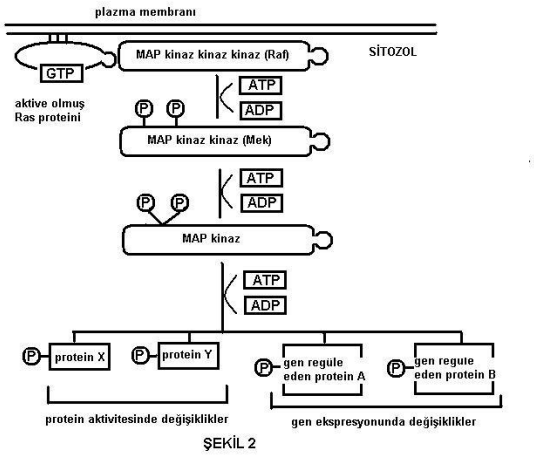
Şekil 1-A. Hücre yüzey reseptörleri (Şekil 1, 3, 7, ve 9 no'lu kaynaklar esas alınarak hazırlanmıştır.). Şekil 1-B. İntraselüler reseptörler ve işleyiş mekanizmaları (Şekil 1, 2, 13 no'lu kaynaklar esas alınarak hazırlanmıştır.).

EGFR ailesinde yer alan ErbB protein ailesinin yetersiz sinyal başta multipl sklerozis, Alzheimer hastalığı olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar oluşur [7]. Farelerde embriyonal dönemde bu sinyalin olmaması ciddi akciğer, cilt, kalp ve beyin anomalilerine neden olur. Artmış EGFR sinyali ise farklı tümörlerin oluşumuna yol açmaktadır [8]. FGFR ailesi büyüme faktör ligandlarına özgündür. Her reseptör farklı "fibroblast growth factor-FGF" ile aktive olur. Bir FGF birçok reseptörü aktive eder [9]. VEGFR ailesi ise damar endotel hücrelerinin çoğalması için en önemli proteindir [10]. RET reseptörü aynı zamanda bir protoonkogendir. RET "glial cell line-derived neurotrophic factor-GDNF" ailesinin hücre dışı sinyalini veya ligandını (GFLs) aktive eder. Eph (ephrin) reseptörleri de hücre içi sinyal iletiminde önemli bir yere sahiptir [11].

Reseptör tirozin kinazlar içinde yer alan Erb B reseptör ailesinde yer alan proteinlerin sentezinin artması akciğer kanserinde prognozu etkilemektedir [12]. Bazı meme kanserlerinde EGFR ailesinde yer alan HER2/Neu sentezi artmaktadır (Her 2 pozitif meme kanseri). Bu olgularda genellikle kanser hücrelerinin proliferasyon hızı fazladır ve tümör hücrelerinde hormon reseptörü yoktur. Bu nedenle bu olgular klasik hormon tedavisine cevap vermez. Uygun tanı testi ile Her 2 pozitif meme kanseri tanısı alan olgularda hormon tedavisi yerine bu reseptörleri bloke eden monoklonal antikorlar (örneğin herseptin) kullanılır [13].

Epitelyal kanserlerde artmış EGFR etkisi vardır Anti-EGFR monoklonal antikorları (cetuximab ve panitumumab) ve EGFR tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden küçük moleküller (erlotinib ve gefitinib) farklı epitelyal kanserlerin, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinin, kolorektal kanserlerin, baş boyun bölgesinin yassı hücreli kanserlerinin ve pankreas kanserlerinin tedavisinde kullanılmaktadır [14]. Sunitinib ve sorefenib tirozin kinazı inhibe eden moleküllerdir. Her iki ilaç da VEGFR, "platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)", kök hücre faktör reseptörü ve "colony-stimulating factor-1 receptor" üzerine etkindir. Günümüzde her iki ilaç da renal hücreli kanserlerde kullanılmaktadır [15, 16]. Gefitinib EGFR'ünün tirozin kinaz domaini inhibe eder. Bu ilaç özellikle tirozin kinaz fonksiyonu bozulan küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisinde uygulama alanı bulmuştur [17]. Gastrointestinal sistem yerleşimli mezenşimal tümörler olan gastrointestinal stromal tümörlerde (GIST) artmış tirozin kinaz aktivitesine sahip büyüme faktör reseptörünün (c-kit) artmış aktivitesi dikkat çeker. Aktivite artışı genellikle c-kit protoonkogenindeki mutasyona bağlıdır. Kötü prognoza sahip bu tümörlerde tedavide tirozin kinaz inhibitörü imatinib, dirençli olgularda sunitinib önerilir [16, 18].

Hücre içi sinyal iletiminde bir diğer önemli yolak ras/raf/MEK/ERK kinaz sinyal iletim yoludur. Ras proteini aktivasyonu ile aktif olan Raf/MEK/ERK sinyal iletim yolu insan kanserlerinin yaklaşık %30'unda etkilendiği bilinen önemli bir yolaktır. Hormonlar, büyüme faktörleri, diferansiyasyon faktörleri, tümör promotör faktörler bu yolağı kullanır. Ras aktivasyonunu RAF, MEK ve ERK proteinlerinin aktivasyonları takip eder. Ras ve raf aslında normal insanlarda birer protoonkogendir, mutasyonlar sonucu onkogene dönerek hücrede neoplazm oluşumunu başlatır. Ras hücre yüzeyinde GDP ile bağlı iken inaktiftir. Bir fosfat ile GTP olması sonucunda aktiflenir. Ras aktivasyonunda SOS (son of sevenless) ve Grb-2 (growth factor receptor bound protein 2) adaptör proteinleri aktif rol oynar. Aktif ras Raf kinazlara bağlanır. Hem ras hem de raf onkogenine ait mutasyonlar birçok farklı kanserde tanımlanır. Lösemi tedavisinde direnç gelişimine yol açtığını gösteren yayınlar vardır. Bu olgularda tedavide etkin olacak ras ve raf kinaz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar sürmektedir (Şekil 2) [19]. Malign melanomalı olguların çoğunda raf onkogeninde bir nokta mutasyonu (BRAF geni V600E) tanımlanmıştır. Bu mutasyon sonucu raf proteininin üç boyutlu yapısı ve buna bağlı aktivitesi değişir ve melanoma hücrelerinde MAP kinaz yolağı üzerinden hücreyi aşırı uyarır. Hücre malign transformasyona döner. Bu mutasyon tanımlanan melanoma olgularında PLX4032(RG7204) molekülü ile hedef tedaviler denenmektedir [20]. Ras iletim yolu ile tetiklenen transformasyon sürecinde sinerjik etkileşim de önem taşır. Normal koşullarda EGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin fosfoinozitid-3 kinaz (PI-3K) yolunu uyarmalarında Ras'ın etkinliği çok azdır. Ras mutasyonlarında ortaya çıkan ras onkogeni PI-3K yolunu aktive eder, hücrede apopitozisi baskılar, farklı genlerin ekspresyonunu aktive eder. Özellikle epitel hücrelerden köken alan kanserlerde bu yolağın aktiflendiği tanımlanmıştır. Bu yolağın aktiflendiği olgularda PI3K'yi normal hücrede inhibe eden "arrestin" molekülü gibi moleküllerin tedavide kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır [21, 22].

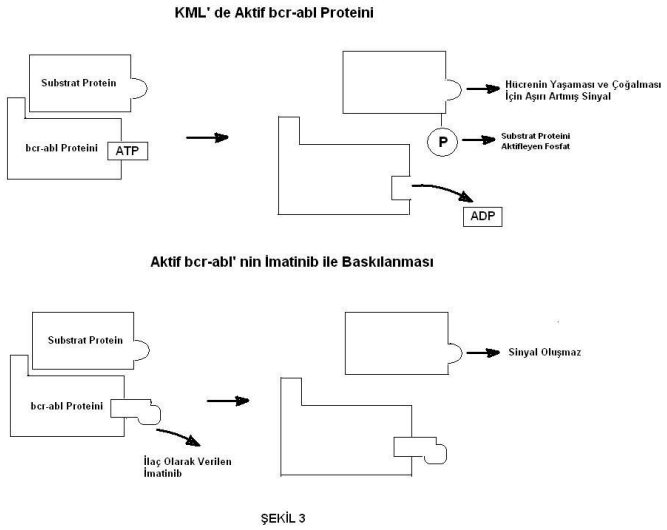


Şekil 2. MAP-kinaz Yolağı ve İşleyiş Mekanizması (Şekil 1, 2, 21 no'lu kaynaklar esas alınarak hazırlanmıştır.).

Sitoplazmik protein kinazlardan en önemlileri src, abl, fokal adezyon kinaz (FAK) ve "janus family kinases-JAK" protein aileleridir. Bunlar doğrudan hücre dışından veya içinden gelen sinyalle aktif hale gelirler. Sitoplazmik tirozin kinaz proteinlerinden olan JAK protein ailesi sitokin resptörlerinin aktiflenmesi ile aktiflenir. JAK proteini sinyal alınca otofosforilasyon ile kendisine fosfat bağlar ve konformasyonal bir değişim ile aktiflenir. Aktiflenen JAK aynı yolaktaki "Signal transducer and activator of transcription- STAT" faktörlerini etkiler ve STAT moleküllerinin DNA da transkripsiyon faktörü olarak bazı genlerde gen ekspresyonunu arttırmasını sağlar [23]. Bu yolağa ait problemler tümör gelişimini hızlandırır, anjiyogenezi arttırır ve immünosüpresyon ortaya çıkar. Bu genin kapatılması sonucunda embriyoda immün sistem gelişimi buna bağlı

immün tolerans bozulmaktadır [24]. STAT proteinleri hücrede transkripsiyonal faktörlerdir. Nükleusta kalmak için fosforilasyona ihtiyaçları vardır. Fosforillenmemiş STAT proteinleri çekirdek ile sitoplazma arasında gidip gelerek sinyal gelmesini beklerler. Aktiflenince sitokinlerle uyarılabilen genlerin promotör bölgesinde görev yapan bir DNA tanıma motifine "gamma activated sites (GAS)"a bağlanırlar. Bu genin transkripsiyonunu aktiflerler [25]. Reseptör tirozin kinazların yardımı ile STAT'lar epidermal büyüme faktör reseptörleri c-src gibi non-reseptor tiroin kinazları da aktifler [24]. Protein tirozin fosfataz sitokin reseptörler üzerindeki fosfatları kaldırarak STAT moleküllerini inhibe eder. "Suppressors of cytokine signalling (SOCS)" molekülleri STAT fosforilasyonunu JAK'lara bağlanıp inhibe eder. Bu moleküller STAT'ların sitokin reseptörleri üzerindeki fosfotirozin bağlanma bölgelerine önce bağlanarak STAT'ların bağlanmasını önler [26]. "Protein inhibitors of activated STAT (PIAS)" molekülleri STAT'ları inhibe eder. Örneğin PIAS 1 ve PIAS 3 molekülleri tanıdıkları DNA dizilerine bağlanarak STAT 1 ve STAT 3'ün aktivasyonunu bloke ederler [27]. STAT proteininin aktivasyonu kötü prognoz belirteci olabileceği gibi, kötü prognoza sahip olgularda STAT aktivasyonunun tetiklendiği söylenebilir. Örneğin akut miyeloid lösemide JAK/STAT yolunun uyarılması kötü prognozla birliktedir. STAT3 aktivitesi VEGF düzeyinin artışına yol açarak tümör anjiyogenezisini sağlar [28]. JAK gen ailesinden JAK2 geninin JH2 domaininde 617. pozisyonunda V617F nokta mutasyonu sonucu kan hücrelerinde sitokinlere aşırı duyarlılık oluşur. Bunun sonucunda kinaz aktivitesi artar. Bu artış kan hücrelerinde hematopoetik büyüme faktörlerine karşı aşırı duyarlılık ve hücre çoğalma hızında artışa neden olur Halen günümüzde başta esansiyel trombositozis ve polisitemi vera olmak üzere myeloproliferatif hastalıklarda tanı testi olarak kullanılmaktadır [29]. JAK-STAT yolağı hematolojik malignitelerde olduğu kadar akciğerler ve baş boyun bölgelerinde olan epitelyal tümörlerde rol alır. Bu nedenle JAK antagonistleri ileri tedavi protokollerinde yer alacaktır [30].

Sitoplazmik tirozin kinaz ailesinde yer alan abl proteininin bir translokasyon sonucu aktif forma dönmesinden kronik myelositer lösemi (KML) ortaya çıkar. Philadelphia kromozomu olarak tanımlanan t(9;22)(q34;q11)'de bcr-abl füzyon geni oluşur. Ortaya çıkan aktif protein protein kinaz aktivitesini arttırarak miyelositer hücrelerin aşırı çoğalmasına neden olurlar [31]. İmatinib mesylate bcr-abl proteininin kinaz aktivitesini engelleyerek hücre içinde bu yolağı inhibe eder (Şekil 3). Aynı yolağa etkili eden asatinib ve nilotinib imatinib direnci gösteren hastalarda kullanılmaktadır [32]. Asatinib ve nilotinib daha güçlü Bcr-Abl tyrozin kinaz inhibitörüdür [33].



Şekil 3. KML Tedavisinde Kullanılan İmatinib'in Aktif bcr-abl Proteinini İnhibe Etmesi* (Şekil 1, 18, 30 no'lu kaynaklar esas alınarak hazırlanmıştır.).

Yine PI-3 kinaz/Protein kinaz B sinyal iletim yolu da kanserlerde etkindir. Bu yolakta fosfo inozitol-3-fosfat (PIP-3) membran fosfolipidlerinin hücreye gelen uyarı sonucunda PI-3K aracılığıyla fosforlanması ile aktive olur. Bu aktiflenme protein kinaz B (Akt proteini)'yi aktifler. Çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri bu yolağı aktive ederek hücrenin yaşamsal faaliyetlerini düzenlerler. Tümör supresör genlerden PTEN bu yolağın ilk adresi olan PIP-3 oluşumunu inhibe ederek düzenleyici bir görev yapar. PTEN mutasyonu sonucu proteinin tümör baskılayıcı etkisinin ortadan kalkması ile hücrede neoplazi gelişir [25]. Protein kinaz B, Akt 1 ve Akt 2 genleri tarafından kodlanan bir proteindir. Bu genler, viral v-akt onkogeninin insanda bulunan homoloğudur (phosphatidylinositol-3-kinase/v-AKT murine thymoma viral oncogene homolog protein-Akt). Bu yolağı son yayınlarda EGFR tirozi kinaz aktivitesinin de aktiflediği ileri sürülmektedir Örneğin baş boyun bölgesine ait yassı hücreli kanserlerde EGFR ekspresyonu varsa EGFR tedavisi yarar sağlamaktadır [34]. Protein kinaz B uyarısı hücre içinde çeşitli proteinlerin aktivitelerinin etkiler. Bunlardan biri "mammalian target of rapamycin (m TOR)" proteinidir. m TOR proteini kinaz aktivitesine sahip olup, rapamisin tarafından inhibe edilir. m TOR hücrede S6 kinaz (S6K) aktivasyonu ile S6 ribozomal proteinini aktive ederek, 5'TOP mRNA'ların translasyonunu uyarır. 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. Rapamisin, mTOR sentez artışı görülen tümörlerde tedavide kullanılmaktadır [35].

Kanserde PI-3K'ün sentezi artışı olabilir. PTEN tümör baskılayıcı proteini mutasyon ile fonksiyon kaybına uğrayabilir. Protein kinaz B sentezi artabilir. Bu ve buna benzer faktörlerin etkisi ile m TOR aktivasyonu olabilir. 4E proteinin sentezi artabilir. 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, p21'in stabil formunun oluşumunu tetikler ve hücre döngüsünün ilerlemesine uyarıcı yönde etki eder. Buna ek olarak protein kinaz B p21'in degradasyonunu uyaran proteini de inhibe eder. Protein kinaz B uyarısının doğrudan etkili olduğu hücresel işlevlerden biri de apoptozistir. Protein kinaz B, proapoptotik BAD proteini ile kaspaz 9 üzerinde inhibitör etki gösterirken, NFκB uyarısı ile de antiapoptotik cevabı desteklemektedir [25]. BAD proteinleri antiapopitotik BCL2 ve BCL-x(L) proteinlerinin antiapopitotik fonksiyonlarını antagonize ederler. Protein kinaz B uyarısında değişiklik apopitoz mekanizmasını bozarak karsinogenezisi başlatır. Hücre immortalizasyona gider [36]. Farklı kanser türlerinde asıl sorun hangi olguda hangi mekanizmaların bozulduğunun ortaya konmasıdır. Ancak bundan sonra hedef moleküller ile tedavi şansı arttırılabilir [25].

Src geni bir proto-onkogenik tirozin kinazdır. Src ailesi non-reseptör tirozin kinaz ailesine bağlıdır. Bu gen Rous sarkoma virus v-src benzeridir. Bu proto onkogen embriyonal gelişme ve hücre büyümesinde önemlidir. Bu gen ile kodlanan tirozin protein kinaz c-Src kinaz tarafından fosforillenirse inaktif olur. Bu gendeki mutasyonlar kolon kanserinde sık tanımlanmaktadır. Kanserde bu gen aktive olmaktadır. Kanser hücrelerinde Src üzerindeki kontrol ortadan kalkmaktadır. Bu genin sessizleştirilmesi veya sitoplazmada aktif olan src proteininin hedef bir molekülle kapatılması üzerinde çalışılan kanser tedavi uygulamaları içindedir [36].

Kanserde liganda bağlı reseptörlerin aşırı aktiflenmesi veya uyarının sonlandırılamaması nedeni ile hücrenin sürekli uyarılması söz konusudur. Her kanser olgusunda etkilenen yolaklarda etkilenen moleküllerin bulunması önemlidir. Her hasta için kanser oluşma mekanizmasının ortaya konması uygun tedavi protokollerinin kullanılmasını

sağlayacaktır. Bu nedenle son günlerde her hastada hangi mekanizmalar ile kanser olduğunun ortaya konmasını sağlayacak "kinase assay" yöntemleri uygulama alanına girmektedir [37].

Tüm bulunanlara rağmen hücre içi sinyal iletim yolaklarının kanserle ilgisi halen birçok bilinmeyenleri barındırmaktadır. Kanser tanısı, prognozun belirlenmesi ve yeni tedavilerin uygulanması özellikle hücre içi sinyal iletimi ile ilgili bilgilerimizin artması ile mümkündür. Sinyal iletiminde bozulan hedef moleküllerin ortaya konmalıdır. Yeni tedavi protokolleri için hedefe yönelik moleküller bulunmalı ve bunlar tedavide kullanılmalıdır.

Kaynaklar

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell Fifth Edition New York, 2008
2. Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 34-42.
3. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. Nature 2001; 411: 355-65.
4. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. Science 2002; 298: 1912-34.
5. Vlahopoulos S, Zoumpourlis VC. JNK: a key modulator of intracellular signaling. Biochemistry (Mosc) 2004; 69: 844-54.
6. Pawson T. Regulation and targets of receptor tyrosine kinases. Eur J Cancer. 2002; 38 Suppl 5: S3-10.
7. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. Curr Opin Cell Biol 2007; 19: 124-34.
8. Cho HS, Leahy DJ. Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether. Science 2002; 297: 1330-3.
9. Duchesne L, Tissot B, Rudd TR, Dell A, Fernig DG. N-glycosylation of fibroblast growth factor receptor 1 regulates ligand and heparan sulfate co-receptor binding. J Biol Chem 2006; 281: 27178-89.
10. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. J Cell Sci 2001; 114: 853-65.
11. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. Cytokine Growth Factor Rev 2005; 16: 441-67.
12. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, Varella-Garcia M, Franklin WA. 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. Van den Eynde M, Baurain JF, Mazzeo F, Machiels JP. Epidermal growth factor receptor targeted therapies for solid tumours. Acta Clin Belg 2011; 66: 10-7.
15. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, Cobleigh MA, Wolff AC, Eisenberg PD, Lehman M, Adams BJ, Bello CL, DePrimo SE, Baum CM, Miller KD. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol 2008; 26: 1810-6.
16. Sulkes A. Novel multitargeted anticancer oral therapies: sunitinib and sorafenib as a paradigm. Isr Med Assoc J 2010; 12: 628-32.
17. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. Science 2004; 305: 1163-7.
18. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, Racine A, Nikolova Z, Blanke CD, Joensuu H, von Mehren M. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol 2009; 27: 3141-7.

19. Steelman LS, Franklin RA, Abrams SL, Chappell W, Kempf CR, Bäsecke J, Stivala F, Donia M, Fagone P, Nicoletti F, Libra M, Ruvolo P, Ruvolo V, Evangelisti C, Martelli AM, McCubrey JA. Roles of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in leukemia therapy. Leukemia 2011; 25: 1080-94.
20. Shepherd C, Puzanov I, Sosman JA. B-RAF inhibitors: an evolving role in the therapy of malignant melanoma. Curr Oncol Rep 2010; 12: 146-52.
21. McCubrey JA, Milella M, Tafuri A, Martelli AM, Lunghi P, Bonati A, Cervello M, Lee JT, Steelman LS. Targeting the Raf/MEK/ERK pathway with small-molecule inhibitors. Curr Opin Investig Drugs 2008; 9: 614-30.
22. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Wong EW, Chang F, Lehmann B, Terrian DM, Milella M, Tafuri A, Stivala F, Libra M, Basecke J, Evangelisti C, Martelli AM, Franklin RA. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. Biochim Biophys Acta 2007; 1773: 1263-84.
23. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, Lampe PA, Riley JK, Arthur CD, King KL, Sheehan KC, Yin L, Pennica D, Johnson EM Jr, Schreiber RD. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. Cell 1998; 93: 373-83.
24. Hebenstreit D, Horejs-Hoeck J, Duschl A. JAK/STAT-dependent gene regulation by cytokines. Drug News Perspect 2005; 18: 243-9.
25. Chang F, Lee JT, Navolanic PM, Steelman LS, Shelton JG, Blalock WL, Franklin RA, McCubrey JA. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis, and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. Leukemia 2003; 17: 590-603.
26. Russell RB, Breed J, Barton GJ. Conservation analysis and structure prediction of the SH2 family of phosphotyrosine binding domains. FEBS Lett 1992; 304: 15-20.
27. Shuai K. Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. Cell Research 2006; 16: 196-202.
28. Benekli M, Xia Z, Donohue KA, Ford LA, Pixley LA, Baer MR, Baumann H, Wetzler M. 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.
29. Kozan S, Güran Ş, Bahçe M, Kaptan K, Ifran A, Atay AA, Kürekçi AE, Beyan C. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında Jak2 V617F mutasyonu. Gülhane Tıp Dergisi 2009; 51: 137-140.
30. Lai SY, Johnson FM. Defining the role of the JAK-STAT pathway in head and neck and thoracic malignancies: implications for future therapeutic approaches. Drug Resist Updat 2010; 13: 67-78.
31. Güran Ş, Bahçe M, Beyan C, Korkmaz K, Yalçın A. P53, p15INK4B, p16INK4A and p57KIP2 mutations during the progression of chronic myeloid leukemia. Haematologia (Budap) 1998; 29: 181-93.
32. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. J Hematol Oncol 2010; 26: 47.
33. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, Apperley JF, Larson RA, Abruzzese E, O'Brien SG, Kuliczkowski K, Hochhaus A, Mahon FX, Saglio G, Gobbi M, Kwong YL, Baccarani M, Hughes T, Martinelli G, Radich JP, Zheng M, Shou Y, Kantarjian H. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. Blood 2008; 111: 1834-9.
34. Cooper JB, Cohen EE. Mechanisms of resistance to EGFR inhibitors in head and neck cancer. Head Neck 2009; 31: 1086-94.
35. Sekulić A, Hudson CC, Homme JL, Yin P, Otterness DM, Karnitz LM, Abraham RT. 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.
36. Zinkel S, Gross A, Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control. Cell Death Differ 2006; 13: 1351-9.
37. http://www.biocompare.com/ProductCategories/1355/Kinase-Assays.html (Erişim tarihi 13.05.2013).