

TİROZİN KİNAZ AKTİVİTESİNE SAHİP BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİ

3.

BÖLÜM

Serhat TOPRAK¹

GİRİŞ

Canlılardaki hücreler arası iletişim, embriyonik gelişim, doku farklılaşması, yaralara ve enfeksiyonlara sistemik yanıtlar için gereklidir. Bu büyük ve karmaşık sinyal ağlarında iletişim büyük ölçüde; büyüme faktörleri, sitokinler ve hormonlar aracılığı ile sağlanır. Bu faktörler, hücre proliferasyonunu pozitif veya negatif yollarla etkileyebilir ve ayrıca uygun hedef hücrelerde bir dizi farklılaşmış tepkiyi uyurabilir.

Bu tepkilere aracılık eden sitoplazmik moleküller, ikinci haberciler olarak adlandırılır. Biyokimyasal sinyallerin çekirdeğe nihai iletimi, mitojenik ve farklılaşma yanıtlarında yer alan genlerin ekspresyonu üzerinde etkilere yol açar.

Büyüme faktörü sinyal yollarında kritik genlerin patojenik ekspresyonu, malignite bağlantılı değişen hücre büyümesine de katkıda bulunabilir. İnsan trombosit türevli büyüme faktörünün (PDGF- β) β zincirine homolog bir büyüme faktörünü kodlayan maymun sarkom virüsünün v-src onkogeni, bu tür genler için paradigmadır.(1) Diğer retroviral onkojenlerin normal karşılıkları daha sonra zara yayılan büyüme faktörü reseptörlerini kodladığı gösterilmiştir. (2,3) Büyüme faktörü sinyal transdüksiyonunun hücre içi yollarında erken hareket eden diğer genler de onkojenler olarak dâhil edilmiştir.

Mevcut bilgiler, büyüme faktörü sinyal yollarının bu genleri etkileyen genetik değişiklikler yoluyla kurucu aktivasyonunun, tümü olmasa da çoğu insan kanserinin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Alan sınırlamaları nedeniyle, bu bölüm esas olarak içsel tirozin (Tyr) kinaz aktivitesine sahip reseptörlerin aracılık ettiği büyüme faktörü sinyallemesine odaklanmaktadır.

Kendilerini üreten hücrelerden çok uzak mesafelerde etki eden hormonlar uzun yıllardır bilinmektedir. Sinyal molekülleri olarak hormonlar, doku sıvılarından izole edildi ve in vivo etkileri karakterize edildi. İlk keşifler Tavuk embriyonik sinir hücrelerinin büyümesini uyurabilen sinir büyüme faktörü (NGF) veya epidermal göz kapağı açıklığı ve kesici dişlerin çıkmasını uyurabilen büyüme faktörü (EGF) gibi büyüme faktörleri daha ince aktiviteler gösterdi.(4) Büyüme faktörleri ile ilgili önemli bir keşif, EGF'nin reseptörüne bağlanmasıyla ilişkili benzersiz bir enzimolojik aktivitenin gösterilmesi ile gelmiştir.(5) Viral onkojen ürünü (v-src) üzerine yapılan çalışmalar, onun bir protein kinaz olarak hareket etme kabiliyetinin gösterilmesine yol açmıştır. (6)

Serin (Ser) ve / veya treonin (Thr) kalıntılarını fosforile etme kapasitesine sahip birçok protein kinaz önceden tanımlanmıştı. Dahası, fosforilasyon ve defosforilasyonun çeşitli proteinlerin aktivitelerini etkilediği iyi anlaşılmıştır. Bununla birlikte, src ürününün daha sonra Tyr kalıntılarını fosforile edebildiğinden bir protein kinaz olarak benzersiz bir özgülüğe sahip olduğu gösterildi. (7) Cohen daha sonra EGF ilavesinin, saflaştırılmış reseptörünün Tyr kalıntıları üzerinde fosforilasyonuna yol açtığını gösterdi.(5) Sonraki çalışmalar Tyr kinaz aktivitesinin, çok sayıda mitojenik sinyalleme molekülünün fonksiyonlarının merkezinde olduğunu gösterdi.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Bilimdalı serhattoprak@gmail.com ORCID iD: 0000-0003-4136-0523

ma alanı, sistein açısından zengin bir bölge ve iki fibronektin tip III alanından oluşur. Eph reseptörlerinin sitoplazmik alanı, iki korunmuş tirozin kalıntısı, bir tirozin kinaz alanı, bir steril alfa motifi (SAM) ve bir PDZ bağlama motifine sahip bir yan yana zar bölgesinden oluşur.(88,89)

Bir efrin ligandının bir Eph reseptörünün hücre dışı küresel alanına bağlanmasının ardından, Eph'in yan yana duran bölgesindeki tirozin ve serin kalıntıları, hücre içi tirozin kinazın aktif formuna dönüşmesine ve ardından aşağı akış sinyali kaskadlarını etkinleştirmesine veya bastırmasına izin verecek şekilde fosforile hale gelir.(90,91)

Eph'lerin ve efrinlerin çeşitli hücre-hücre etkileşimlerine aracılık etme yeteneği, Eph / ephrin sistemini embriyonik gelişim sırasında çeşitli farklı biyolojik süreçleri düzenlemek için ideal bir konuma yerleştirir.

Çift yönlü sinyalleşme, embriyogenezde segmentasyon, sinir sistemi gelişinde Akson kılavuzluğu, hücre göçü, anjiogenez, uzuv gelişiminin rol oynar. Yüksek ekspresyon ve aktivite seviyeleri kanser gelişimi ile ilişkilidir. Hem A hem de B sınıflarından Eph reseptörleri, hematopoietik tümörlerin yanı sıra melanom, meme, prostat, pankreas, mide, yemek borusu ve kolon kanseri dahil olmak üzere geniş bir kanser yelpazesinde aşırı eksprese edilir. (92-94) Artmış ekspresyon aynı zamanda daha kötü huylu ve metastatik tümörler ile ilişkilidir ve Eph'lerin hücre hareketini yönetmedeki rolü ile tutarlıdır.(95)

Discoidin Domain Reseptör (DDR) Ailesi

DDR1 veya CD167a (farklılaşma kümesi 167a) olarak da bilinen diskoid alan reseptör ailesi üye 1, bir insan genidir. Bu gen tarafından kodlanan protein, normal ve dönüştürülmüş epitel hücrelerinde yaygın olarak ifade edilen ve çeşitli kolajen türleri tarafından aktive edilen bir RTK'dır. Bu protein, hücre dışı bölgelerinde Dictyostelium discoideum proteini diskodin 1'e bir homoloji bölgesi olan tirozin kinaz reseptörlerinin bir alt ailesine aittir. Otofosforilasyonu, şimdiye kadar test edilen tüm kollajenlerle elde edilir (tip I'den tip VI'ya). Yakından ilişkili bir aile üyesi, DDR2 proteindir.(96) İnsitu çalışmalar ve Northern-blot analizi, bu kodlanmış proteinin ekspresyonunun özellikle böbrek, akciğer, gastrointesti-

nal sistem ve beyindeki epitelyal hücrelerle sınırlı olduğunu gösterdi. Ek olarak, bu protein meme, yumurtalık, yemek borusu ve pediatrik beyin tümörleri gibi birçok tümörde önemli ölçüde fazla eksprese edilir. Bu gen, birkaç HLA sınıf I geninin yakınında kromozom 6p21.3 üzerinde bulunur. Bu genin alternatif eklenmesi, çoklu transkript varyantları ile sonuçlanır.(97)

KAYNAKLAR

1. Doolittle R, Hunkapiller M, Hood L, Devare S, Robbins K, Aaronson S, vd. Simian sarcoma virus onc gene, v-sis, is derived from the gene (or genes) encoding a platelet-derived growth factor. Science [Internet]. 15 Temmuz 1983 [a.yer 19 Eylül 2020];221(4607):275-7. Erişim adresi: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.6304883>
2. Downward J, Yarden Y, Mayes E, Scragge G, Totty N, Stockwell P, vd. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. Nature [Internet]. Şubat 1984 [a.yer 19 Eylül 2020];307(5951):521-7. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/307521a0>
3. Sherr CJ, Rettenmier CW, Sacca R, Roussel MF, Look AT, Stanley ER. The c-fms proto-oncogene product is related to the receptor for the mononuclear phagocyte growth factor, CSF 1. Cell [Internet]. Temmuz 1985 [a.yer 19 Eylül 2020];41(3):665-76. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867485800477>
4. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. Science [Internet]. 04 Eylül 1987 [a.yer 19 Eylül 2020];237(4819):1154-62. Erişim adresi: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.3306916>
5. cohen-lecture.pdf [Internet]. [a.yer 19 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/cohen-lecture.pdf>
6. Brugge JS, Erikson RL. Identification of a transformation-specific antigen induced by an avian sarcoma virus. Nature [Internet]. Eylül 1977 [a.yer 19 Eylül 2020];269(5626):346-8. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/269346a0>
7. Hunter T, Sefton BM. Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine. Proc Natl Acad Sci USA. Mart 1980;77(3):1311-5.
8. Robinson DR, Wu Y-M, Lin S-F. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene [Internet]. Kasım 2000 [a.yer 19 Eylül 2020];19(49):5548-57. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/1203957>
9. Lemmon MA, Schlessinger J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. Cell [Internet]. Haziran 2010 [a.yer 19 Eylül 2020];141(7):1117-34. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867410006653>
10. Lodish HF, editör. Molecular cell biology. 6th ed. New York: W.H. Freeman; 2008. 1 s.
11. Hubbard SR. Structural analysis of receptor tyrosine kinases. Prog Biophys Mol Biol. 1999;71(3-4):343-58.
12. Zwick E, Bange J, Ullrich A. Receptor tyrosine kinase signalling as a target for cancer intervention strategies. Endocr Relat Cancer. Eylül 2001;8(3):161-73.

13. Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. Ağustos 2004 [a.yer 19 Eylül 2020];15(4):197-204. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610104000176>
14. Wilkie AOM, Patey SJ, Kan S, van den Ouweland AMW, Hamel BCJ. FGFs, their receptors, and human limb malformations: Clinical and molecular correlations. *Am J Med Genet* [Internet]. 15 Ekim 2002 [a.yer 19 Eylül 2020];112(3):266-78. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.10775>
15. LeRoith D, Roberts CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters* [Internet]. Haziran 2003 [a.yer 19 Eylül 2020];195(2):127-37. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304383503001599>
16. Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the systems level. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. Temmuz 2006 [a.yer 19 Eylül 2020];7(7):505-16. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/nrm1962>
17. King C, Kraus M, Aaronson S. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* [Internet]. 06 Eylül 1985 [a.yer 19 Eylül 2020];229(4717):974-6. Erişim adresi: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.2992089>
18. Semba K, Kamata N, Toyoshima K, Yamamoto T. A v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. Ekim 1985;82(19):6497-501.
19. Slamon D, Godolphin W, Jones L, Holt J, Wong S, Keith D, vd. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* [Internet]. 12 Mayıs 1989 [a.yer 19 Eylül 2020];244(4905):707-12. Erişim adresi: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.2470152>
20. Arteaga CL, Engelman JA. ERBB Receptors: From Oncogene Discovery to Basic Science to Mechanism-Based Cancer Therapeutics. *Cancer Cell* [Internet]. Mart 2014 [a.yer 19 Eylül 2020];25(3):282-303. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1535610814000865>
21. Tebbutt N, Pedersen MW, Johns TG. Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Eylül 2013 [a.yer 19 Eylül 2020];13(9):663-73. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/nrc3559>
22. Shaw AT, Hsu PP, Awad MM, Engelman JA. Tyrosine kinase gene rearrangements in epithelial malignancies. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Kasım 2013 [a.yer 19 Eylül 2020];13(11):772-87. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/nrc3612>
23. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, vd. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* [Internet]. 20 Mayıs 2004 [a.yer 19 Eylül 2020];350(21):2129-39. Erişim adresi: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa040938>
24. Paez JG. EGFR Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science* [Internet]. 04 Haziran 2004 [a.yer 19 Eylül 2020];304(5676):1497-500. Erişim adresi: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1099314>
25. Mulligan LM. RET revisited: expanding the oncogenic portfolio. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Mart 2014 [a.yer 19 Eylül 2020];14(3):173-86. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/nrc3680>
26. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, Woude GV. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer* [Internet]. Şubat 2012 [a.yer 19 Eylül 2020];12(2):89-103. Erişim adresi: <http://www.nature.com/articles/nrc3205>
27. Bublil EM, Yarden Y. The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. *Curr Opin Cell Biol*. Nisan 2007;19(2):124-34.
28. Cho H-S, Leahy DJ. Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether. *Science*. 23 Ağustos 2002;297(5585):1330-3.
29. Burgess AW, Cho H-S, Eigenbrot C, Ferguson KM, Garrett TPJ, Leahy DJ, vd. An open-and-shut case? Recent insights into the activation of EGF/ErbB receptors. *Mol Cell*. Eylül 2003;12(3):541-52.
30. Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor. *Cell*. 20 Eylül 2002;110(6):669-72.
31. Garrett TPJ, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, vd. Crystal structure of a truncated epidermal growth factor receptor extracellular domain bound to transforming growth factor alpha. *Cell*. 20 Eylül 2002;110(6):763-73.
32. Qiu C, Tarrant MK, Choi SH, Sathyamurthy A, Bose R, Banjade S, vd. Mechanism of activation and inhibition of the HER4/ErbB4 kinase. *Structure*. Mart 2008;16(3):460-7.
33. Ferguson KM, Berger MB, Mendrola JM, Cho HS, Leahy DJ, Lemmon MA. EGF activates its receptor by removing interactions that autoinhibit ectodomain dimerization. *Mol Cell*. Şubat 2003;11(2):507-17.
34. Bouyain S, Longo PA, Li S, Ferguson KM, Leahy DJ. The extracellular region of ErbB4 adopts a tethered conformation in the absence of ligand. *Proc Natl Acad Sci USA*. 18 Ekim 2005;102(42):15024-9.
35. Akhtar S, Chandrasekhar B, Attur S, Dhaunsi GS, Yousif MHM, Benter IF. Transactivation of ErbB Family of Receptor Tyrosine Kinases Is Inhibited by Angiotensin-(1-7) via Its Mas Receptor. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0141657.
36. Ceresa BP, Vanlandingham PA. Molecular Mechanisms that Regulate Epidermal Growth Factor Receptor Inactivation. *Clin Med Oncol*. 2008;2:47-61.
37. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*. Ocak 2012;16(1):15-31.
38. Zhang X, Gureasko J, Shen K, Cole PA, Kuriyan J. An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor. *Cell*. 16 Haziran 2006;125(6):1137-49.
39. Linggi B, Carpenter G. ErbB receptors: new insights on mechanisms and biology. *Trends Cell Biol*. Aralık 2006;16(12):649-56.
40. Wu S-L, Kim J, Bandle RW, Liotta L, Petricoin E, Karger BL. Dynamic profiling of the post-translational modi-

- fications and interaction partners of epidermal growth factor receptor signaling after stimulation by epidermal growth factor using Extended Range Proteomic Analysis (ERPA). *Mol Cell Proteomics*. Eylül 2006;5(9):1610-27.
41. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2 Suppl):21-6.
 42. Hollestelle A, Elstrodt F, Nagel JHA, Kallemeijn WW, Schutte M. Phosphatidylinositol-3-OH Kinase or RAS Pathway Mutations in Human Breast Cancer Cell Lines. *Molecular Cancer Research* [Internet]. 01 Şubat 2007 [a.yer 19 Eylül 2020];5(2):195-201. Erişim adresi: <http://mcr.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1541-7786.MCR-06-0263>
 43. Hynes NE, MacDonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol*. Nisan 2009;21(2):177-84.
 44. Appert-Collin A, Hubert P, Crémel G, Bennisroune A. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. *Front Pharmacol* [Internet]. 24 Kasım 2015 [a.yer 19 Eylül 2020];6. Erişim adresi: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2015.00283/abstract>
 45. EGFR Inhibitors: Toxicities and Strategies [Internet]. Medscape. [a.yer 19 Eylül 2020]. Erişim adresi: <http://www.medscape.org/viewarticle/579711>
 46. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, vd. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 18 Mayıs 2007;316(5827):1039-43.
 47. Nishimura R, Okumura Y, Arima N. Trastuzumab monotherapy versus combination therapy for treating recurrent breast cancer: time to progression and survival. *Breast Cancer* [Internet]. Ocak 2008 [a.yer 19 Eylül 2020];15(1):57-64. Erişim adresi: <http://link.springer.com/10.1007/s12282-007-0014-z>
 48. Why Do Some HER2-Positive Breast Cancers Not Respond to Herceptin? [Internet]. Breastcancer.org. 2019 [a.yer 19 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://www.breastcancer.org/research-news/her2-pos-bc-no-herceptin-response>
 49. Ornitz DM, Itoh N. Fibroblast growth factors. *Genome Biol*. 2001;2(3):REVIEWS3005.
 50. Belov AA, Mohammadi M. Molecular mechanisms of fibroblast growth factor signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 01 Haziran 2013;5(6).
 51. 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*. 15 Eylül 2006;281(37):27178-89.
 52. Coutts JC, Gallagher JT. Receptors for fibroblast growth factors. *Immunol Cell Biol*. Aralık 1995;73(6):584-9.
 53. Kalinina J, Dutta K, Ilghari D, Beenken A, Goetz R, Eliseenkova AV, vd. The alternatively spliced acid box region plays a key role in FGF receptor autoinhibition. *Structure*. 11 Ocak 2012;20(1):77-88.
 54. Ornitz DM, Xu J, Colvin JS, McEwen DG, MacArthur CA, Coulier F, vd. Receptor specificity of the fibroblast growth factor family. *J Biol Chem*. 21 Haziran 1996;271(25):15292-7.
 55. Davidson D, Blanc A, Filion D, Wang H, Plut P, Pfeiffer G, vd. Fibroblast growth factor (FGF) 18 signals through FGF receptor 3 to promote chondrogenesis. *J Biol Chem*. 27 Mayıs 2005;280(21):20509-15.
 56. Sleeman M, Fraser J, McDonald M, Yuan S, White D, Grandison P, vd. Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR5. *Gene*. 27 Haziran 2001;271(2):171-82.
 57. Eswarakumar VP, Lax I, Schlessinger J. Cellular signaling by fibroblast growth factor receptors. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [Internet]. Nisan 2005 [a.yer 20 Eylül 2020];16(2):139-49. Erişim adresi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S135961010500002X>
 58. Ornitz DM, Itoh N. The Fibroblast Growth Factor signaling pathway. *WIREs Dev Biol* [Internet]. Mayıs 2015 [a.yer 19 Eylül 2020];4(3):215-66. Erişim adresi: <http://doi.wiley.com/10.1002/wdev.176>
 59. Haugsten EM, Wiedlocha A, Olsnes S, Wesche J. Roles of Fibroblast Growth Factor Receptors in Carcinogenesis. *Molecular Cancer Research* [Internet]. 01 Kasım 2010 [a.yer 19 Eylül 2020];8(11):1439-52. Erişim adresi: <http://mcr.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1541-7786.MCR-10-0168>
 60. Senger D, Galli S, Dvorak A, Perruzzi C, Harvey V, Dvorak H. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* [Internet]. 25 Şubat 1983 [a.yer 20 Eylül 2020];219(4587):983-5. Erişim adresi: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.6823562>
 61. Palmer BF, Clegg DJ. Oxygen sensing and metabolic homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. Kasım 2014;397(1-2):51-8.
 62. Cooper ME, Vranes D, Youssef S, Stacker SA, Cox AJ, Rizkalla B, vd. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes*. Kasım 1999;48(11):2229-39.
 63. Cébe Suarez S, Pieren M, Cariolato L, Arn S, Hoffmann U, Bogucki A, vd. A VEGF-A splice variant defective for heparan sulfate and neuropilin-1 binding shows attenuated signaling through VEGFR-2. *Cell Mol Life Sci*. Eylül 2006;63(17):2067-77.
 64. Shin Y-J, Choi J-S, Choi J-Y, Hou Y, Cha J-H, Chun M-H, vd. Induction of vascular endothelial growth factor receptor-3 mRNA in glial cells following focal cerebral ischemia in rats. *J Neuroimmunol*. 15 Aralık 2010;229(1-2):81-90.
 65. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell Signal*. Ekim 2007;19(10):2003-12.
 66. Karkkainen MJ, Petrova TV. Vascular endothelial growth factor receptors in the regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Oncogene*. 20 Kasım 2000;19(49):5598-605.
 67. Ali I, Chouhan VS, Dangi SS, Gupta M, Tandiya U, Hyder I, vd. Expression and localization of locally produced growth factors regulating lymphangiogenesis during different stages of the estrous cycle in corpus luteum of buffalo (*Bubalus bubalis*). *Theriogenology*. Şubat 2014;81(3):428-36.
 68. Herzog B, Pellet-Many C, Britton G, Hartzoulakis B, Zachary IC. VEGF binding to NRP1 is essential for VEGF

- stimulation of endothelial cell migration, complex formation between NRP1 and VEGFR2, and signaling via FAK Tyr407 phosphorylation. *Mol Biol Cell*. 01 Ağustos 2011;22(15):2766-76.
69. Soker S, Takashima S, Miao HQ, Neufeld G, Klagsbrun M. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*. 20 Mart 1998;92(6):735-45.
 70. Mecollari V, Nieuwenhuis B, Verhaagen J. A perspective on the role of class III semaphorin signaling in central nervous system trauma. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:328.
 71. VEGF and Angiogenesis | Genentech Oncology [Internet]. [a.yer 20 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://www.genentechoncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/vegf.html>
 72. Knowles PP, Murray-Rust J, Kjaer S, Scott RP, Hanrahan S, Santoro M, vd. Structure and chemical inhibition of the RET tyrosine kinase domain. *J Biol Chem*. 03 Kasım 2006;281(44):33577-87.
 73. Takahashi M, Ritz J, Cooper GM. Activation of a novel human transforming gene, ret, by DNA rearrangement. *Cell*. Eylül 1985;42(2):581-8.
 74. Ceccherini I, Boccardi R, Luo Y, Pasini B, Hofstra R, Takahashi M, vd. Exon structure and flanking intronic sequences of the human RET proto-oncogene. *Biochem Biophys Res Commun*. 15 Kasım 1993;196(3):1288-95.
 75. Baloh RH, Enomoto H, Johnson EM, Milbrandt J. The GDNF family ligands and receptors - implications for neural development. *Curr Opin Neurobiol*. Şubat 2000;10(1):103-10.
 76. Airaksinen MS, Titievsky A, Saarma M. GDNF family neurotrophic factor signaling: four masters, one servant? *Mol Cell Neurosci*. Mayıs 1999;13(5):313-25.
 77. Kawamoto Y, Takeda K, Okuno Y, Yamakawa Y, Ito Y, Taguchi R, vd. Identification of RET autophosphorylation sites by mass spectrometry. *J Biol Chem*. 02 Nisan 2004;279(14):14213-24.
 78. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. Ekim 2005;16(4-5):441-67.
 79. OMIM Entry - # 171400 - MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA, TYPE IIA; MEN2A [Internet]. [a.yer 20 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://omim.org/entry/171400>
 80. Qi X-P, Ma J-M, Du Z-F, Ying R-B, Fei J, Jin H-Y, vd. RET germline mutations identified by exome sequencing in a Chinese multiple endocrine neoplasia type 2A/familial medullary thyroid carcinoma family. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e20353.
 81. Egea J, Klein R. Bidirectional Eph-ephrin signaling during axon guidance. *Trends Cell Biol*. Mayıs 2007;17(5):230-8.
 82. Rohani N, Canty L, Luu O, Fagotto F, Winklbauer R. EphrinB/EphB signaling controls embryonic germ layer separation by contact-induced cell detachment. *PLoS Biol*. Mart 2011;9(3):e1000597.
 83. Davy A, Soriano P. Ephrin signaling in vivo: look both ways. *Dev Dyn*. Ocak 2005;232(1):1-10.
 84. Unified nomenclature for Eph family receptors and their ligands, the ephrins. Eph Nomenclature Committee. *Cell*. 08 Ağustos 1997;90(3):403-4.
 85. Pitulescu ME, Adams RH. Eph/ephrin molecules--a hub for signaling and endocytosis. *Genes Dev*. 15 Kasım 2010;24(22):2480-92.
 86. Pasquale EB. The Eph family of receptors. *Curr Opin Cell Biol*. Ekim 1997;9(5):608-15.
 87. Himanen J-P, Chumley MJ, Lackmann M, Li C, Barton WA, Jeffrey PD, vd. Repelling class discrimination: ephrin-A5 binds to and activates EphB2 receptor signaling. *Nat Neurosci*. Mayıs 2004;7(5):501-9.
 88. Himanen JP. Ectodomain structures of Eph receptors. *Semin Cell Dev Biol*. Şubat 2012;23(1):35-42.
 89. Kullander K, Klein R. Mechanisms and functions of Eph and ephrin signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. Temmuz 2002;3(7):475-86.
 90. Kalo MS, Pasquale EB. Multiple in vivo tyrosine phosphorylation sites in EphB receptors. *Biochemistry*. 26 Ekim 1999;38(43):14396-408.
 91. McClelland AC, Hruska M, Coenen AJ, Henkemeyer M, Dalva MB. Trans-synaptic EphB2-ephrin-B3 interaction regulates excitatory synapse density by inhibition of postsynaptic MAPK signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 11 Mayıs 2010;107(19):8830-5.
 92. Wicks IP, Wilkinson D, Salvaris E, Boyd AW. Molecular cloning of HEK, the gene encoding a receptor tyrosine kinase expressed by human lymphoid tumor cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA*. 01 Mart 1992;89(5):1611-5.
 93. Kiyokawa E, Takai S, Tanaka M, Iwase T, Suzuki M, Xiang YY, vd. Overexpression of ERK, an EPH family receptor protein tyrosine kinase, in various human tumors. *Cancer Res*. 15 Temmuz 1994;54(14):3645-50.
 94. Easty DJ, Herlyn M, Bennett DC. Abnormal protein tyrosine kinase gene expression during melanoma progression and metastasis. *Int J Cancer*. 03 Ocak 1995;60(1):129-36.
 95. Cheng N, Brantley DM, Chen J. The ephrins and Eph receptors in angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*. Şubat 2002;13(1):75-85.
 96. Fu H-L, Valiathan RR, Arkwright R, Sohail A, Mihai C, Kumarasiri M, vd. Discoidin domain receptors: unique receptor tyrosine kinases in collagen-mediated signaling. *J Biol Chem*. 15 Mart 2013;288(11):7430-7.
 97. DDR1 discoidin domain receptor tyrosine kinase 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [a.yer 20 Eylül 2020]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=780>