

Bölüm 3

SİNYAL İLETİM MEKANİZMALARI VE KLİNİK YANSIMALARI

Hüseyin Fatih GÜL¹
Necip İLHAN²
Yasin BAYKALIR³

GİRİŞ

Hücreler belirli bir molekülün ortamda eşik derişimi üzerinde bulunduğunun bilgisini alır. Hücre tarafından bir molekülün ortamda var olduğu bilgisi algılanırsa, bu bilgiyi fizyolojik cevaba çevirmek için hücrede bir seri kaskad şeklinde olaylar gerçekleşir ki tüm bu süreç sinyal iletimi olarak adlandırılmaktadır (1). Başka bir ifadeyle bütün sinyaller, özel reseptörler tarafından algılanan ve çoğunlukla bir kimyasal işlem içeren hücrel tepkiye dönüştürülen bilgiyi temsil eder. Bilginin kimyasal değişikliğe bu dönüşümüne ise sinyal iletimi denir. Sinyal moleküllerinin kendi reseptörlerine bağlanmasıyla hücrede önemli fizyolojik ve biyokimyasal yanıtlar başlamaktadır.

Hücrel sinyal yolları hücrel büyüme, farklılaşma, enflamatuvar yanıt, apoptozis ve çeşitli kimyasal uyarıcıların altında hücrel yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu yollara ait farklı proteinlerdeki fonksiyon işlev kaybı veya kazanımı bazı mutasyonlara yol açarak başta kanser olmak üzere birçok klinik vakalara yol açabilmektedir (2).

1. SİNYAL İLETİM YOLAKLARI VE HASTALIKLAR

1.1. G Protein-aracılı Reseptör Yolağı ve Klinik Önemi

G protein-coupled receptor (GPCR) yolağı, sinyal iletiminde görevli reseptör ailelerinden önemli bir tanesini oluşturmaktadır ve bu yolda G proteinleri aracılığıyla sinyaller iletilmektedir. G proteinlerinde ya da G-proteinin aracılık ettiği bu yolda görevli olan herhangi bir proteinde meydana gelen mutasyonlar işlev kaybına ya da kazanımına neden olabilir. Şöyle ki işlev kaybı mutasyon-

¹ Dr. Öğr. Üyesi., Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Kars, Türkiye, fth_2323@hotmail.com

² Prof. Dr., Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D., Elazığ, Türkiye, necipilhan@hotmail.com

³ Arş. Gör. Dr., Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Zootekni A.D., Elazığ, Türkiye, ybaykalir@firat.edu.tr

ve epigenetik süreçlerin de etkili olduğu kanser başta olmak üzere diğer birçok ölümcül hastalığın tanı ve tedavisinde umut verici olabilir.

KAYNAKÇA

1. Berg, J. M., Tymoczko, J. L. & Strayer, L. (2014). Biyokimya. (Adil Denizli & Ayşe Kevser Özden, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık
2. David, L. N. & Michael, M. C. (2013). Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. (Y. Murat Elçin, Çev. Ed.). Ankara: Palme Yayıncılık
3. Turanlıgil-Sümer NC, Uyanıklıgil Y, Cellular Signaling Pathways and Their Clinical Reflections. Archives Medical Review Journal. 2010;19:180-191.
4. Kierszenbaum A. L. (2007). Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology. (Second edit). Canada: Elsevier
5. Filippakopoulos P, Müller S, Knapp S, SH2 domains: Modulators of nonreceptor tyrosine kinase activity. Current Opinion in Structural Biology. 2009;19:643-649.
6. Chong ZZ, Maiese K, The Src homology 2 domain tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2: diversified control of cell growth, inflammation, and injury. Histology and Histopathology. 2007;22: 1251-1267.
7. Lappalainen I, Thusberg J, Shen B, et al. Genome wide analysis of pathogenic SH2 domain mutations. Proteins. 2007;72:779-792.
8. Vlahopoulos S, Zoumpourlis VC, JNK: a key modulator of intracellular signaling. Biochemistry (Mosc). 2004;69:844-854.
9. Bublil EM., Yarden Y, The EGF receptor family: spearheading a merger of signaling and therapeutics. Curr Opin Cell Biol. 2007: 19:124-134.
10. Cho HS, Leahy DJ, Structure of the extracellular region of HER3 reveals an interdomain tether. Science. 2002;297:1330-1333.
11. Robinson CJ, Stringer SE, The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. J Cell Sci.2001:114:853-865.
12. Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, et al. Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. Lung Cancer. 2003;41:29-42.
13. Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. Science. 2004;305:1163-1167.
14. Van den Eynde M, Baurain JF, Mazzeo F. et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapies for solid tumours. Acta Clin Belg. 2011;66:10-17.
15. Sulkes A, Novel multitargeted anticancer oral therapies: sunitinib and sorafenib as a paradigm. Isr Med Assoc J. 2010;12:628-632.
16. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. J Clin Oncol. 2009;27:3141-3147.
17. Rodig SJ, Meraz MA, White JM, et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. Cell. 1999;93:373-383.
18. Biggins JB, Koh JT, Chemical biology of steroid and nuclear hormone receptors. Curr Opin Cell Biol. 2007;11:99-110.
19. 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.
20. Shuai K, Regulation of cytokine signaling pathways by PIAS proteins. Cell Research. 2006;16:196-202.
21. Kozan S, Güran Ş, Bahçe M, et al. Kronik miyeloproliferatif hastalık ve miyelodisplastik sendrom olgularında Jak2 V617F mutasyonu. Gülhane Tıp Dergisi. 2009;51:137-140.
22. Benekli M, Xia Z, Donohue KA, et al. Constitutive activity of signal transducer and activator of transcription 3 protein in acute myeloid leukemia blasts is associated with short disease-free survival. Blood. 2002;99:252-257.

23. 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.
24. Snyder SA. Nitric oxide: First in A New Class of Neurotransmitters. *Science.* 1992;257:494-496.
25. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, et al. Apparent Hydroxyl Radical production by Peroxynitrite; İmplications for Endothelial Injury from Nitric Oxide and Superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1990;87:1620-1624.
26. Garthwaite J, Boulton CL, Nitric Oxide Signalling in the Central Nervous System. *Annual Review of Physiology.* 1999;57:683- 706.
27. Meldrum B, Garthwaite J, Excitatory Amino Acid Neurotoxicity and Neurodegenerative Disease. *Trends in Pharmacological Sciences.* 1990;11:379-387.
28. Lechner M, Lirk P, Rieder J, Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in tumor biology: the two sides of the same coin. *Semin Cancer Biol.* 2005;15:277-289.
29. Keller R, The Macrophage Response to Infectious Agents; Mechanism of Macrophage Activation and Tumour Cell Killing. *Research in Immunology.* 1993;144:271-273.
30. Loscalzo J, Welch G, Nitric oxide and its Role in the Cardiovascular System. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2005;38:87-104.
31. Luizon MR, Pereira DA, Tanus-Santos JE, Pharmacogenetic relevance of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and gene interactions. *Pharmacogenomics.* 2018;19:1423-1435.
32. Leone A, Moncada S, Vallance P, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet.* 1992;339:572-575.
33. Resch H, Garhofer G, Fuchsjäger-Maryl G, et al. Endothelial dysfunction in glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2009;87:4-12.
34. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric Oxide-Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2000;31:852-857.
35. Sarela AI, Mathie RT, The Role of Nitric Oxide in Surgical Practice. *Surgery.* 1996;14:154-156.
36. Kuyumcu A, Düzgün AP, Özmen MM, et al. Travma ve Enfeksiyonda Nitrik Oksidin Rolü. *Ulusal Travma Dergisi.* 2004;10:149 -159.