

BÖLÜM 4

KRUPPEL-BENZERİ FAKTÖR (KLF) AİLESİNİN KANSER İLE İLİŞKİSİ

Kemal YÜCE¹
Ahmet İsmail OZKAN²

GİRİŞ

Krüppel benzeri faktörler (Klf'ler) ailesinin bu güne kadar 17 üyesi tanımlanmıştır. Klf ailesi, çoğalma, farklılaşma, büyüme, gelişme, hayatta kalma ve dış strese tepkileri içeren çeşitli biyolojik süreçleri düzenler. Klf proteinleri, çok sayıda organ sisteminin gelişimi ve homeostazında görev almaları nedeniyle çok dikkat çekmiştir. Klf'ler, kardiyovasküler, sindirim, solunum, hematolojik ve bağışıklık sistemlerini içeren fizyolojik sistemlerin kritik düzenleyicileridir ve obezite, kardiyovasküler hastalık, kanser ve inflamatuvar durumlar gibi bozukluklarda rol oynar. Klf'ler somatik hücrelerin uyarılmış pluripotent kök hücrelere yeniden programlanmasında ve embriyonik kök hücrelerin pluripotent durumunun korunmasında önemli bir rol oynar (1). Klf'ler, DNA'ya bağlanan transkripsiyonel düzenleyicilerin bir ailesidir. KLF'ler normal hücrelerde ve kanserde, kanser gelişimi ve ilerlemesi sırasında ve farklı kanser türlerinde farklı rollere sahiptir (2). Bizim bu çalışmadaki amacımız da Klf lerin kanserle ilişkisine ışık tutmaktır.

KLF1

Klf1 sentezi, SiHa, C4 1 ve Caski rahim ağzı kanseri hücrelerinde artmıştır. Klf1'in baskılanması SiHa rahim ağzı kanseri hücrelerinin çoğalmasını, yayılımını ve metastazını önlemiştir. Klf1'in baskılanması ayrıca Ki67, matris metalloproteinaz (MMP) 2 ve metastazla ilişkili antijen sentezini de bloke etmiştir. Klf1 baskılanması, metastatik olmayan klon 23 tip 1'in ve metalloproteinazın doku inhibitörünün sentezini desteklemiştir. Bunlara ek olarak, Klf1 baskılanması PI3K/Akt yolunu engellemiştir. Böylece, Klf1'in PI3K/Akt sinyal yolu aracılığıyla rahim ağzı kanseri hücrelerinin yayılım ve metastazını desteklediğine karar verilmiştir (3).

¹ Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji AD., Physiology. yuce2020@hotmail.com

² Bilim Uzmanı, Dicle University, Faculty of Science, Department of Biology. aiozkan.2015@gmail.com

Kolorektal kanser dokularında ise Klf1 seviyesi arttı. Rektal ve kolon kanserinde, Klf ailesi üyelerinin sentez seviyeleri, prognostik işaret olabilir (4).

KLF2

Klf2, klinik PDAC (pankreatik duktal adenokarsinomu) örneklerinde azalır ve Klf2'nin aşırı sentezi, PDAC kanser hücrelerinin büyümesini, metastazını ve göçünü önler. Klf2, beta-katenin ile bağlandı ve beta-katenin/TCF sinyalini yeniden düzenledi. Sonuç olarak, bu deney, Klf2'nin PDAC'deki baskılayıcı etkisine işaret etmektedir (5). FBXL19-AS1, HCC (Hepatoselüler kanser) dokusunda önemli ölçüde sentezlendi. Baskılanmış Klf2, FBXL19-AS1'in HCC hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki düzenleyici fonksiyonunun gerilemesine neden oldu. FBXL19-AS1 çekirdekte bulundu ve EZH2 ve SUZ12 ile bağlantılıydı. Baskılanmış FBXL19-AS1, hücre döngüsü ilerlemesini, çoğalmasını ve artan HCC hücrelerinin apoptozunu önledi(6) . Klf2 pankreas kanserinde göçü ve büyümeyi engelledi. Klf2'nin aşırı sentezi, tümör oluşumunu önledi ve pankreas kanseri hücrelerinde yaşlanmayı arttırdı. Baskılanmış Klf2 ise, p21 ekspresyonunu ve yaşlanmayı önledi. Klf2'nin, p21 sentezini sağlamak için FOXO4 ile bağlandığı bulundu. Baskılanmış p21 ve FOXO4, Klf2 tarafından apoptozun uyarılmasına zarar verdi (7).

KLF3

Klf3, yeni bir miR-182 transkripsiyonel baskılayıcıdır. Baskılanmış Klf3, miR-182 sentezini destekler. Hem insan metastatik hem de primer fare sarkomlarında Klf3 sentezi azalır. Klf3 ayrıca, miR-182 transkripsiyonunu önlemek için, MyoD1'i negatif olarak düzenler. Klf3, hem insan hem de fare sarkomlarında DNA hipermetilasyonu ile bloke edilir. Sonuç olarak, DNA metilasyon inhibitörü 5'Azasitidin (Aza), miR-182'yi azaltırken Klf3 transkripsiyonunu geri kazandırır (8).

Akciğer kanseri dokularında ise Klf3 sentezi arttı. Baskılanmış, Klf3, akciğer kanseri hücre göçünü, yayılımını ve çoğalmasını önledi ve apoptozu ve hücre döngüsünün durdurulmasını uyardı. Ayrıca, down regüle edilmiş Klf3, in vivo olarak tümör büyümesini bloke etti (9). Klf3 transkripsiyonu, lenfovasküler invazyon ve N aşaması ile ters orantılıydı. Baskılanmış, Klf3'ün az hayatta kalma oranıyla ve agresif fenotiplerle ilişkisi vardı. Sonuç olarak, Klf3'ün, kolorektal kanserde terapötik hedef olabileceği ifade edilmiştir (10).

KLF4

Klf4, tümörün baskılanması ve ilerlemesinde rol oynar. C33A, SiHa ve HeLa insan servikal karsinoma hücre dizilerini kullanan bir çalışmada, Klf4, sağlıklı serviks-

ten serviks kanserine ve ardından invaziv serviks kanserine geçişte azalma eğilimindeydi. Klf4'ün C33A ve SiHa hücreleri tarafından aşırı ekspresyonu, hücre büyümesini önemli ölçüde inhibe etti ve tümör oluşumunu azalttı. HeLa hücrelerinde Klf4'ün inhibisyonu, tümör oluşumunu ve hücre büyümesini destekledi. Klf4'ün yüksek üretim hızı, hücre döngüsünün G1/S geçişinde beklemesini sağladı ve buna p27Kip1 proteininde bir artış eşlik etti. Sonuç olarak Klf4'ün rahim ağzı kanserinde tümör oluşumunu ve hücre büyümesini engelleyen bir tümör baskılayıcı olabileceği belirtilmiştir (11). Mide kanseri ile ilgili olarak, Cag patojenite adası protein A gen transferi veya *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, Klf4 ekspresyonunu azalttı ve mide kanseri proliferasyonunu, göçünü ve koloni oluşumunu teşvik etti. Bununla birlikte, *Helicobacter pylori* ile enfekte mide kanseri hücrelerinde Klf4 üretimi, enfekte olmayan kanser dokularına göre daha fazla azaldı (12). MiR-32, mide kanseri dokusunda bitişik normal dokudan daha yüksek eksprese edilir. miR-32, mide hücre göçünü, çoğalmasını ve yayılmasını destekleyen bir onkogen görevi görür. miR-32'nin bu etkisinin Klf4'ün baskılanmasıyla meydana geldiği gösterilmiştir (13). Ayrıca Klf4'ün kolorektal kanser ile ilişkili olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (14).

KLF5

Klf5, endometriyal kanser ve pankreatik duktal adenokarsinomlarında önemli ölçüde daha yüksekti. Klf5'in baskılanması, Ishikawa hücrelerinde hem çoğalmayı hem de göçü önemli ölçüde azalttı (15, 16). Klf5'in mide kanseri hücre proliferasyonunun pozitif bir düzenleyicisi olduğu ve kanserin daha ileri aşaması ile ilişkili olduğu tespit edildi. (17). Klf5, mesane kanserinde hücre çoğalmasını destekler. Klf5, mesane kanserinde hücre göçünü, lamellipodia oluşumunu, FYN (protein tirozin kinaz onkogen ailesinin bir üyesi) üretimini ve fokal adezyon kinazın fosforilasyonunu arttırdı. Klf5, FYN üretimini teşvik etti. FYN'nin aşırı ekspresyonu, Klf5 baskılaması ile azaltılan hücre göçünü ve lamellipodia oluşumunu restore etti. Çalışmada, mesane kanseri hücrelerinde gücün düzenlenmesinde Klf5 ve FYN'nin önemli olduğu sonucuna varıldı (18). Klf5'in onkogenik bir rol oynadığı ve kanser hücrelerinde çeşitli işlevleri olduğu belirtildi. Klf5 sentezinin artması, vasküler invazyon varlığı, yüksek serum karbonhidrat antijeni 19-9 seviyeleri ve büyük ölçekli metastatik karaciğer tümörlerinin gelişimi ile ilişkilendirildi. Klf5 sentezinin artması bağımsız bir teşhis faktörüydü. Kolorektal karaciğer metastazı ve kolorektal kanser primerlerinde Klf5 sentezinin artması, cerrahi başarısızlık ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirildi (19). Klf5, SKOV3 olarak bilinen yumurtalık kanseri hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ve artmış Klf5 ekspresyonuna

survivin eşlik eder. Klf5'in siRNA'lar tarafından baskılanması, survivin ekspresyonunu azalttı ve hücreleri sisplatin ve paklitaksel gibi kemoterapi ilaçlarına duyarlı hale getirdi. Klf5, meme kanserinde de yüksek oranda eksprese edilmektedir (20, 21). Bunların yanında, Klf5'i meme, karaciğer ve anaplastik tiroid kanseri ile ilişkilendiren çalışmalar olduğu da unutulmamalıdır (22-25). Prostat kanseri ise, düşük Klf5 ekspresyon seviyelerine sahiptir. Düşük Klf5 sentezi de, STAT3 fosforilasyonunu ve IGF1 translasyonunu arttırdı (26).

KLF6

Düzenlenmemiş miR-181a ekspresyonu, birçok insan kanserinde tümör oluşum sürecine eşlik eder. miR-181a ekspresyonu, berrak hücreli renal karsinom dokularında ve hücre dizilerinde up regüle edildi. MiR-181a'nın ekspresyon seviyesi, tümör/nod/metastaz evresi, fuhrman derecesi ve tümör boyutu ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Klf6 ifadesi miR-181a seviyesi ile ters orantılıydı. Klf6, miR-181a'nın hedefiydi (27). MiR-4262 özofagus kanseri hücre hatlarında ve örneklerinde down regüle edildi. MiR-4262'nin aşırı ekspresyonu, özofagus kanseri hücrelerinde apoptozu arttırdı ve proliferasyonu azalttı. Klf6 ve MiR-4262 arasındaki etkileşimin özofagus kanserinde meydana gelen malignite seviyesini azalttığı bildirildi. (28). Mide kanserinde, wtKlf6, onkogen c-myc ve siklin bağımlı kinaz inhibitörü p21'in ekspresyonunu düzenleyerek mide kanseri hücrelerinin artışı bastırdı (29). Klf6'nın SV2 varyantının ekspresyonu, normal karaciğer ve çevre dokulara kıyasla hepatosellüler karsinomlarda azalmıştır. HepG2 ve IHH hücrelerinde SV2 varyantının aşırı üretimi, hücre proliferasyonunu azalttı. Bu azalma, apoptoza bağlı hücre ölümü kaynaklıydı. SV2 ekspresyonu, hücre döngüsünü kontrol eden p21 (CIP/WAF1) ve proapoptotik Bax genlerinin uyarılmasına yol açar. Ayrıca p53 proteini tarafından da düzenlenir. IHH ve HepG2 hücrelerinde SV2 ekspresyonu, anti-kanser ilacı gemsitabine duyarlılığı arttırdı (30). Klf6, SIRT5'in promotör bölgesinde stresin düzenlenmesinde rol oynayan bir baskılayıcı olarak iş görür. SIRT5'in Klf6 tarafından inhibisyonu, adiposit farklılaşması sırasında demetilasyon ile arttırıldı (31). Ek olarak, prostat kanserinde Klf6, tümör baskılayıcı gen olabilir. Prostat kanseri hastalarının %20'sinde ksenograftlarda/hücre hatlarında düşük Klf6 ekspresyon seviyeleri tespit edildi (32, 33).

KLF7

Klf7, glioma dokularında up regüle edildi ve sentezi, hastaların hayatta kalmasıyla ters orantılıydı. Klf7, glioma dokularında yüksek oranda eksprese edilen argininosüksinat liyazı (ASL) aktive etti. Üre döngüsünün metaboliti olan poliamin, gli-

oma hücrelerinde Klf7 tarafından artırıldı. ASL, Klf7 ile uyarılan glioma hücrelerinin büyümesini destekledi. Klf7'nin glioma hücrelerinin çoğalmasını, gücünü ve tümör oluşumunu desteklediği belirtildi (34). MiR-185'in aşırı ekspresyonu, küçük olmayan akciğer kanseri hücrelerinde Klf7 sentezini azalttı. Klf7'nin up regülasyonu, miR-185'in akciğer kanser hücrelerinin proliferasyonu ve yayılması üzerindeki inhibe edici etkilerini kısmen bloke etti (35). Akciğer adenokarsinomlarında, Klf7'nin yüksek ekspresyon oranı, pozitif lenf nodu metastazı, ileri TNM evresi ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkilendirildi. Klf7 sentezi yüksek olan Akciğer adenokarsinomlu hastalarda sağkalım oranı daha düşüktü ve Klf7'nin Akciğer Adenokarsinomu tanısında kullanılabileceği belirtildi (36).

KLF8

Yüksek derecede Klf8 ekspresyonu, karsinomlarda metastaz ve tümör nodu metastazı evresi ile ilişkiliydi (37). Klf8 sentezinin baskılanması, kanser hücrelerine E-kaderin sentez kabiliyetini geri kazandırdı ve hücre yayılmasını yüksek oranda bastırdı (38). Kültüre edilmiş hücrelerde, Klf8 üretimi hücre oluşumunu ve yayılmasını destekledi, apoptozu baskıladı, N-kaderin, vimentin ve fibronektini azalttı ve E-kaderini arttırdı (39).

Klf8, mide kanseri hücrelerinde malign fenotip ile ilişkilidir. Klf8, von Hippel-Lindau protein fonksiyonunun meydana gelmediği berrak böbrek hücre karsinomunda yüksek oranda eksprese edildi ve bu, HIF-1'de stabil bir yapının ortaya çıkmasına neden oldu. Hipoksi, mide kanseri hücrelerinde HIF-1a ve Klf8 sentezini arttırdı. Klf8, mide kanseri ilaçlarına dirençli hücre hatlarında ana hücre hatlarından daha yüksek bulundu. Yüksek oranda eksprese edilen Klf8, mide kanseri hücrelerinde P-gp ve Bcl-2 protein ekspresyonunu ve dirençle ilişkili gen MDR1 mRNA seviyelerini arttırdı ve kaspaz-3 ve Bax protein sentezini azalttı. Klf8 bastırıldığında, bu etkiler tersine döndü. Sonuç olarak, Klf8, MDR1 ekspresyonunu düzenlemesi ve apoptozu bloke etmesi nedeniyle, ilaç salım hızını artıran hipoksi'nin düzenlediği MDR de görev alır (40).

KLF9

Klf9'un restorasyonunun, HepG2 ve SK-Hep1 hücrelerinde üretimi önemli ölçüde bloke ettiği ve apoptozu neden olduğu bulundu. Klf9, p53 promotörünün proksimal bölgesi içindeki GC kutularına bağlanarak p53 sentezini düzenledi. Klf9'un ektopik ekspresyonu, tümör büyümesini durdurma ve in vivo olarak tümör büyümesinin gerilemesini destekleme için yeterliydi (41). Klf9'un aşırı sentezi, apoptozu uyardı, pankreas kanseri hücrelerinin üretimini azalttı, tümör hücre-

lerinin göçünü ve yayılımını engelledi ve hücre döngüsünü S fazında inhibe etti (42). Klf9 sentezi gliomalarda önemli ölçüde azaldı. Klf9'un azalmış ekspresyonu, glioma hücre üretimini destekledi. Klf9'un yeniden ekspresyonu, in vivo olarak glioma hücre oluşumunu ve tümör ilerlemesini bloke etti. Bunun nedeni miR-21 ifadesinin baskılanmasıydı (43). Klf9, MMP9 ekspresyonunu transkripsiyonel olarak down regüle etti ve meme kanseri hücrelerinin metastazını inhibe etti (44). Meme kanseri dokusu düşük Klf9 sentezine sahiptir ve bu durumun tümör boyutu ile bağlantısı vardır (45).

KLF10

Klf10, anormal tendon, osteopeni ve kardiyak hipertrofi gibi hücre ve organlardaki bozulma ile ilişkili bulundu. Klf10 pankreas kanseri, lösemi ve osteoporoz dahil olmak üzere çeşitli kanser hücrelerinde apoptozu indükledi ve anti-proliferatif etki ortaya çıkardı (46). Klf10 hücre döngüsünü yavaşlattı ancak hücre döngüsünü durduramadı (47). Klf10 eksikliği olan farelerde, DMBA/TPA uygulamasından sonra cilt tümörü oluşumunda bir artış ve papillom gelişiminde belirgin bir hızlanma meydana geldi. Onkogenik H-Ras transfeksiyonu sonrası koloni oluşumu deneylerinde, Klf10 ile baskılanmış fibroblastlar (MEF'ler), vahşi tip MEF'lerden daha fazla koloni üretti. Klf10, p21WAF1/CIP1 promotöründeki p53 ve Sp1 bağlanma bölgelerinden bağımsız olarak ve doza bağlı bir şekilde p21WAF1/CIP1 ekspresyonunu uyardı (48).

KLF11

Klf11'in tümör baskılayıcı veya onkogen olarak etkileri vardır ve bu etki doku ve tümör tiplerine ve kanser gelişimine göre değişir. Normal beyin dokuları grubuna kıyasla glioma gruplarında Klf11 transkripsiyonu arttı ve evre III-IV'te Klf11'in transkripsiyonu evre I-II'dekinden daha fazlaydı. Yüksek Klf11 sentezi sağkalımı azalttı. Sonuç olarak, Klf11 transkripsiyonu, glioma hastalarının hayatta kalmasında bağımsız bir prognostik belirteç olabilir (49). Mide kanserinde Klf11 ekspresyonu, komşu sağlıklı mide dokularından daha fazla arttı. Böylece, Klf11 ektopik sentezi mide kanseri (GC) hücre göçü ve istilası ile bağlantılıdır (50) Klf11, transforming growth factor-beta (TGF-beta) ile indüklenebilen bir genidir (TIEG). Klf11, hücre büyümesi kontrolü ile ilgili olarak TGF-beta etkilerini destekler ve hücre döngüsünün durmasını ve apoptozu indükleyen transkripsiyon genlerini düzenler. Karsinogenezde Klf11'in bazı etkileri vardır. Bir tümör baskılayıcı gen olarak, bu etki, bağlanma alanı fosforilasyonu ile önlenir. Ayrıca, Klf11, tümör destekleyici etkilere ve epitelyal-mezenkimal geçiş sürecinde önemli bir işleve sahip olabilir. (51).

KLF12

Klf12 ekspresyonunun, insan endometrial kanser (EC) dokularında normal endometriuma kıyasla daha yüksek olduğu gösterildi. Ek olarak, Klf12 üretimi, hastalık nüksü ve ayrıca hayatta kalma olasılığının azalması ile ilişkilendirildi. EC hücrelerinde Klf12'nin aşırı ekspresyonu, hücre apoptozunu azalttı, hücre göçünü artırdı ve hücre çoğalmasını destekledi. Klf12'nin up regülasyonu, CCND1, pAKT S473 MMP2 ve MMP9'un çevirisini önemli ölçüde artırdı. Ancak Klf12, AKT sinyalinin aktive ederek ve CCND1 ekspresyonunu uyararak EC tümörünün büyümesine katkı sağlamıştır (52). Klf12'nin insan endometrial stromal hücrelerinde (HESC'ler) adenovirüs yoluyla aşırı ekspresyonu, 8-Br-cAMP ve medroksiprogesteron asetat (MPA) tarafından uyarılan desidualizasyon biyobelirteç genleri olan, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 ve desidual prolaktinin (PRL) ekspresyonunu ve salgılanmasını bastırdı (53). MiR-137'nin hedefi olan Klf12, pankreas kanseri hücrelerinde kanser kök hücre fenotipini inhibe etti. MicroRNA miR-137, pankreas kanserinin klinik örneklerinde down regüle edildi ve onun sentezi, pankreas kanseri hücrelerinin oluşumunu ve yayılmasını olumsuz şekilde düzenledi. Klf12'nin miR-137 tarafından inhibisyonu ise, Wnt/-katenin sinyalini inhibe etti (54).

KLF13

Kolorimetrik MTS tahlili ve BrdU kombinasyonu, Klf13'ün, K-ras mutanlığı (K-ras+) içeren pankreas kanseri hücrelerinde, hücre büyümesini *in vitro* olarak bloke ettiğini gösterdi (55). Canlı Klf13 (-/-) farelerde dolaşımdaki eritrosit sayısı azalmış ve daha büyük bir dalak oluşmuştur. Klf13, eritropoezin normal kontrolünde rol oynadı. (56). Klf13, B ve T hücrelerinin gelişiminde rol aldı (57).

Klf13, AKT'nin aktivasyonu ile tersine çevrilebilen glioma hücre proliferasyonunu ve istilasını inhibe etti (58). Prostat kanseri ile ilgili olarak, Klf13'ün, tümör olmayan dokulara kıyasla prostat tümörü dokularında down regüle edildiği bulunmuştur. Klf13'ün aşırı sentezi, insan prostat kanseri hücrelerinde AKT yolunun baskılanmasıyla indüklenen hücre oluşumunu ve apoptozu önemli ölçüde inhibe etti (59). Bu arada, Klf13, insan papilloma virüsünün (HPV) bulunduğu rahim ağzı kanseri hücrelerinde de fazla sentezlendi (60).

KLF14

Klf14 ekspresyonu, kanserde down regüle olur ve Klf14 azalması, kromozom amplifikasyonuna ve tümör oluşumuna yol açan bir mekanizma olarak görev yaptı. Klf14'ün bir tümör baskılayıcı ve kanser için potansiyel bir biyobelirteç olabi-

leceği belirtildi (61). Klf14 ekspresyonu, kolorektal kanserde normal dokuya göre daha çok down regüle oldu. Düşük Klf14 ekspresyonu, N evresi, T evresi ve daha büyük tümör boyutu ile ilişkilendirildi. Klf14, glikolitik enzim Laktat dehidrojenaz B'yi down regüle ederek glikolizi düzenledi (62).

KLF15

Klf15 translasyon seviyeleri, komşu normal dokulara kıyasla Gastrik kanser dokularında önemli ölçüde azaldı. Klf15 sentezi uzak metastaz ve lenfatik metastaz ile negatif ilişkiliydi (63). Klf15 ekspresyonu, komşu normal dokulara kıyasla akciğer adenokarsinomu (LUAD) dokularında gözle görülür şekilde down regüle edildi. Düşük Klf15 ekspresyon seviyelerine sahip LUAD hastaları, yüksek Klf15 ekspresyon seviyeleri olan hastalara göre daha kötü prognoz seviyelerine sahipti (64). Meme kanseri hücre hatları, sitoplazmik bir lokalizasyon ile düşük bir Klf15 ekspresyonu gerçekleştirdi. Eksojen kaynaklı olarak Klf15'in aşırı eksprese edilmesi, baskın bir nükleer lokalizasyona neden oldu. Buna hücre proliferasyonunun azalması ve hücre döngüsünün G0/G1 fazında dinlenmesi eşlik etti. Ek olarak, nükleer Klf15 sentezi, p21'in up regülasyonuna yol açmıştır. P21 hücre döngüsünün G1'den S fazına geçişinin önemli bir engelleyicisidir (65).

KLF16

Klf16, histon asetil transferaz ve histon deasil transferaz ile etkileşime girer (66). Klf16, glioma dokularında ve hücrelerinde azaldı ve ayrıca hem in vitro hem de in vivo olarak U87MG hücre büyümesini inhibe etti. Klf16 transfeksiyonu, hücre çoğalması ile bağlantılı protein ve mRNA'ları azalttı. Klf16, glioma hastalarında TFAM düzeyi ile anlamlı bir negatif ilişki gösterdi (67). Mide kanseri dokusunda, komşu dokuya kıyasla hem protein hem de mRNA seviyelerinde, Klf16, önemli ölçüde arttı. Klf16 ekspresyon seviyesi, tümör boyutu, yayılma derinliği ve lenfatik metastaz ile pozitif olarak bağlantılıydı. Klf16, mide kanserinde önemli bir işlev görür. Bu nedenle mide kanseri hastalığını tedavi etmek için Klf16 yeni bir hedef olabilir (68).

KLF17

Östrojen sinyali, ER α /HDAC1'e bağlı mekanizma yoluyla Klf17 transkripsiyonunu bastırdı. Klf17 sentezi meme kanserinde ER α hedef genleri ile negatif korelasyon gösterdi. Artan Klf17 sentezi, ER α -pozitif meme kanseri hücrelerini endokrin tedaviye duyarlı hale getirdi (69). Meme kanseri üzerine yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulundu (70). Paclitaxel (birçok tümöre karşı önemli bir ajan),

düşük dozlarda bile hem MDA-MB-231 hem de MCF-7 hücrelerinde önemli toksite ortaya çıkardı. İlginç bir şekilde, Paclitaxel belirtilen düşük dozlarda hücre göçünü ve istilasını engellediği, Snail'i azalttığı ve E-kadherin mRNA sentezini arttırdığı bulunmuştur. Ek olarak, Paclitaxel tarafından inhibe edilen meme kanseri metastazı, ID-1 mRNA ekspresyonunun ve DJ-1'in down regülasyonu ve buna eşlik eden Klf17 transkripsiyonunda bir artış ile ilişkilidir (71). DJ-1 sentezi, metastatik olmayan hücrelere kıyasla oldukça invaziv meme kanseri hücrelerinde arttı. Ek olarak, DJ-1, snail ekspresyonunu artırarak ve E-cadherini down regüle ederek meme kanseri hücre istilasını destekledi. DJ-1'in aşırı ekspresyonu, Klf17'nin protein ve mRNA formlarını önemli ölçüde azalttı (72). Göğüs kanseri ile ilgili olarak, taxol ve melatonin, ID-1 ve DJ-1'i önemli ölçüde azalttı ve Klf17 transkripsiyonunu ve transkripsiyonunu arttırdı. Bu değişikliklere E-kadherin ekspresyonunda artış eşlik etti (73). Yüksek derecede metastatik 4T1 meme kanseri hücrelerinde Klf17'nin ektopik sentezi, hücrelerin meme yağ dokusundan akciğere metastaz yapma kapasitesini inhibe etti (74). Klf17'nin meme kanserinde metastaz ve EMT'nin negatif düzenleyicisi olduğu belirtildi. Akciğer adenokarsinomunda Klf17 ekspresyonu azaldı ve Klf17 ekspresyonunun akciğer adenokarsinomlu hastalarda tanı aracı olduğu belirtildi (75).

SONUÇ

Klf ailesinin 17 üyesi vardır. Klf'ler kanser gelişim süreciyle ilişkilidir. Klf'lerin spesifik bir kanser türüyle ilişkisi farklılık gösterdiği gibi, Klf'lerin farklı kanser türleriyle ilişkisi de yine farklılık göstermektedir. Bazı kanser türleri için spesifik bir Klf'nin artışı uyarıcı etki yaparken, başka bir kanser türü için bu Klf'nin artışı inhibitör etki yapabilir. Bunun tersi de söz konusu olabilir. Yani, bazı kanser türleri için spesifik bir Klf'nin azalması uyarıcı bir etki yaparken, başka bir kanser türü için bu Klf'nin azalması inhibitör etki yapabilir.

KAYNAKLAR

1. McConnell BB, Yang VW. Mammalian Kruppel-like factors in health and diseases. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1337-1381.
2. Tetreault MP, Yang Y, Katz JP. Kruppel-like factors in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(10):701-713.
3. Zhu B, Liu Q, Han Q, et al. Downregulation of Kruppel-like factor 1 inhibits the metastasis and invasion of cervical cancer cells. *Mol Med Rep.* 2018;18(4):3932-3940.
4. Huang Z, He H, Qiu F, et al. Expression and Prognosis Value of the KLF Family Members in Colorectal Cancer. *J Oncol.* 2022;2022:6571272.
5. Zhang D, Dai Y, Cai Y, et al. KLF2 is downregulated in pancreatic ductal adenocarcinoma and inhibits the growth and migration of cancer cells. *Tumour Biol.* 2016;37(3):3425-3431.
6. Chen Y, Yang L. FBXL19-AS1 aggravates the progression of hepatocellular cancer by downregulating KLF2. *JBUON.* 2021;26(2241-6293 (Electronic)):1333-1339.
7. Yuedi D, Houbao L, Pinxiang L, et al. KLF2 induces the senescence of pancreatic cancer cells by cooperating with FOXO4 to upregulate p21. *Exp Cell Res.* 2020;388(1):111784.

8. Sachdeva M, Dodd RD, Huang Z, et al. Epigenetic silencing of Kruppel like factor-3 increases expression of pro-metastatic miR-182. *Cancer Lett.* 2015;369(1):202-211.
9. Wang R, Xu J, Xu J, et al. MiR-326/Sp1/KLF3: A novel regulatory axis in lung cancer progression. *Cell Prolif.* 2019;52(2):e12551.
10. Wang X, Jiang Z, Zhang Y, et al. RNA sequencing analysis reveals protective role of kruppel-like factor 3 in colorectal cancer. (1949-2553 (Electronic)).
11. Yang W-T, Zheng P-S. Krüppel-like factor 4 functions as a tumor suppressor in cervical carcinoma. *Cancer.* 2012;118(15):3691-3702.
12. Zhao R, Liu Z, Xu W, et al. Helicobacter pylori infection leads to KLF4 inactivation in gastric cancer through a TET1-mediated DNA methylation mechanism. *Cancer Medicine.* 2020;9(7):2551-2563.
13. Yan C, Yu J, Liu Y, et al. MiR-32 promotes gastric carcinoma tumorigenesis by targeting Kruppel-like factor 4. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2015;467(4):913-920.
14. Rong Z, Luo Z, Zhang J, et al. GINS complex subunit 4, a prognostic biomarker and reversely mediated by Krüppel-like factor 4, promotes the growth of colorectal cancer. *Cancer Science.* 2020;111(4):1203-1217.
15. Kojima J, Kubota K, Moritake T, et al. The krüppel-like factor5 (KLF5) regulates uterine endometrial cancer proliferation and migration. *Gynecologic Oncology.* 2019;154:101.
16. He P, Yang JW, Yang VW, et al. Krüppel-like Factor 5, Increased in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, Promotes Proliferation, Acinar-to-Ductal Metaplasia, Pancreatic Intraepithelial Neoplasia, and Tumor Growth in Mice. *Gastroenterology.* 2018;154(5):1494-1508.e1413.
17. Yang D, Chen W, Zhang C, et al. KLF5 Is a Positive Regulator of Cell Proliferation in Gastric Cancer and Correlates with More Aggressive Disease. *Journal of the American College of Surgeons.* 2017;225(4):S193.
18. Du C, Gao Y, Xu S, et al. KLF5 promotes cell migration by up-regulating FYN in bladder cancer cells. *FEBS Letters.* 2016;590(3):408-418.
19. Takagi Y, Sakai N, Yoshitomi H, et al. High expression of Krüppel-like factor 5 is associated with poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Cancer Science.* 2020;111(6):2078-2092.
20. Dong Z, Yang L, Lai D. KLF5 strengthens drug resistance of ovarian cancer stem-like cells by regulating survivin expression. *Cell Proliferation.* 2013;46(4):425-435.
21. Jia L, Zhou Z, Liang H, et al. KLF5 promotes breast cancer proliferation, migration and invasion in part by upregulating the transcription of TNFAIP2. *Oncogene.* 2015;35(16):2040-2051.
22. Li X, Zhang B, Wu Q, et al. Interruption of KLF5 acetylation converts its function from tumor suppressor to tumor promoter in prostate cancer cells. *International Journal of Cancer.* 2014;n/a-n/a.
23. Liu R, Shi P, Zhou Z, et al. Krüppel-like factor 5 is essential for mammary gland development and tumorigenesis. *The Journal of Pathology.* 2018;246(4):497-507.
24. Pang J, Li Z, Wang G, et al. miR-214-5p targets KLF5 and suppresses proliferation of human hepatocellular carcinoma cells. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2018;120(2):1850-1859.
25. Wang Z, Qiu X, Zhang H, et al. KLF5 influences cell biological function and chemotherapy sensitivity through the JNK signaling pathway in anaplastic thyroid carcinoma. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* 2020;34(5).
26. Ma J-B, Bai J-Y, Zhang H-B, et al. KLF5 inhibits STAT3 activity and tumor metastasis in prostate cancer by suppressing IGF1 transcription cooperatively with HDAC1. *Cell Death & Disease.* 2020;11(6).
27. Lei Z, Ma X, Li H, et al. Up-regulation of miR-181a in clear cell renal cell carcinoma is associated with lower KLF6 expression, enhanced cell proliferation, accelerated cell cycle transition, and diminished apoptosis. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations.* 2018;36(3):93.e23-93.e37.
28. Liu Z, Zhao C, Du S, et al. MiR-4262 inhibits the development of esophageal cancer by negatively regulating KLF6 level. *Experimental and Molecular Pathology.* 2020;115:104476.
29. Sangodkar J, Shi J, DiFeo A, et al. Functional role of the KLF6 tumour suppressor gene in gastric cancer. *European Journal of Cancer.* 2009;45(4):666-676.
30. Hanoun N, Bureau C, Diab T, et al. The SV2 variant of KLF6 is down-regulated in hepatocellular carcinoma and displays anti-proliferative and pro-apoptotic functions. *Journal of Hepatology.* 2010;53(5):880-888.
31. Hong J, Wang X, Mei C, et al. Competitive regulation by transcription factors and DNA methylation in the bovine SIRT5 promoter: Roles of E2F4 and KLF6. *Gene.* 2019;684:39-46.

32. Chen C, Hyytinen E-R, Sun X, et al. Deletion, Mutation, and Loss of Expression of KLF6 in Human Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*. 2003;162(4):1349-1354.
33. Chen C, Hyytinen E-R, Sun X, et al. Deletion, Mutation, and Loss of Expression of KLF6 in Human Prostate Cancer. *The American Journal of Pathology*. 2003;162(4):1349-1354.
34. Guan F, Kang Z, Zhang J-T, et al. KLF7 promotes polyamine biosynthesis and glioma development through transcriptionally activating ASL. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2019;514(1):51-57.
35. Zhao L, Zhang Y, Liu J, et al. miR-185 Inhibits the Proliferation and Invasion of Non-Small Cell Lung Cancer by Targeting KLF7. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics*. 2019;27(9):1015-1023.
36. Niu R, Tang Y, Xi Y, et al. High Expression of Krüppel-like Factor 7 Indicates Unfavorable Clinical Outcomes in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Journal of Surgical Research*. 2020;250:216-223.
37. Liu J, Zheng H, Ding Y, et al. The level of Krüppel-like factor 8 expression predicts prognosis and metastasis in various carcinomas. *Medicine*. 2019;98(18):e15519.
38. Wang X, Zheng M, Liu G, et al. Kruppel-Like Factor 8 Induces Epithelial to Mesenchymal Transition and Epithelial Cell Invasion. *Cancer Research*. 2007;67(15):7184-7193.
39. Li JC, Yang XR, Sun HX, et al. Up-regulation of Krüppel-Like Factor 8 Promotes Tumor Invasion and Indicates Poor Prognosis for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;139(6):2146-2157.e2112.
40. Zhang H, Sun L, Xiao X, et al. Krüppel-like factor 8 contributes to hypoxia-induced MDR in gastric cancer cells. *Cancer Science*. 2014;105(9):1109-1115.
41. Sun J, Wang B, Liu Y, et al. Transcription factor KLF9 suppresses the growth of hepatocellular carcinoma cells in vivo and positively regulates p53 expression. *Cancer Letters*. 2014;355(1):25-33.
42. Zhong Z, Zhou F, Wang D, et al. Expression of KLF9 in pancreatic cancer and its effects on the invasion, migration, apoptosis, cell cycle distribution, and proliferation of pancreatic cancer cell lines. *Oncology Reports*. 2018.
43. Huang S, Wang C, Yi Y, et al. Krüppel-like factor 9 inhibits glioma cell proliferation and tumorigenicity via downregulation of miR-21. *Cancer Letters*. 2015;356(2):547-555.
44. Bai X-Y, Li S, Wang M, et al. Krüppel-like factor 9 down-regulates matrix metalloproteinase 9 transcription and suppresses human breast cancer invasion. *Cancer Letters*. 2018;412:224-235.
45. Jiang Z, Xu Z, Hu i, et al. Expression of Krüppel-like factor 9 in breast cancer patients and its effect on prognosis. *ONCOLOGY LETTERS*. 2020;20 1311-1317.
46. Memon A, Lee W. KLF10 as a Tumor Suppressor Gene and Its TGF- β Signaling. *Cancers*. 2018;10(6):161.
47. Spittau G, Happel N, Behrendt M, et al. Tieg1/Klf10 is upregulated by NGF and attenuates cell cycle progression in the pheochromocytoma cell line PC12. *Journal of Neuroscience Research*. 2010:NA-NA.
48. Song K-D, Kim D-J, Lee JE, et al. KLF10, transforming growth factor- β -inducible early gene 1, acts as a tumor suppressor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;419(2):388-394.
49. Xi Z, Zhang R, Zhang F, et al. KLF11 Expression Predicts Poor Prognosis in Glioma Patients. *Int J Gen Med*. 2021;14:2923-2929.
50. Ji Q, Li Y, Zhao Q, et al. KLF11 promotes gastric cancer invasion and migration by increasing Twist1 expression. *Neoplasma*. 2019;66(1):92-100.
51. Lin L, Mahner S, Jeschke U, et al. The Distinct Roles of Transcriptional Factor KLF11 in Normal Cell Growth Regulation and Cancer as a Mediator of TGF-beta Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8).
52. Ding L, Ding Y, Kong X, et al. Dysregulation of Krüppel-like factor 12 in the development of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2019;152(1):177-184.
53. Shen X, Hu Y, Jiang Y, et al. Krüppel-like factor 12 negatively regulates human endometrial stromal cell decidualization. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2013;433(1):11-17.
54. He Z, Guo X, Tian S, et al. MicroRNA-137 reduces stemness features of pancreatic cancer cells by targeting KLF12. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38(1).

55. Fernandez-Zapico ME, Billadeau DD, Urrutia R. KLF13 SUPPRESSES THE TRANSFORMING ACTIVITY OF K-RAS BY DIRECT DOWNREGULATION THE CYCLIN B GENE. *Pancreas*. 2004;29(4):360.
56. Gordon AR, Outram SV, Keramatipour M, et al. Splenomegaly and Modified Erythropoiesis in KLF13-/- Mice. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(18):11897-11904.
57. Outram SV, Gordon AR, Hager-Theodorides AL, et al. KLF13 influences multiple stages of both B and T cell development. *Cell Cycle*. 2014;7(13):2047-2055.
58. Wu R, Yun Q, Zhang J, et al. Downregulation of KLF13 through DNMT1-mediated hypermethylation promotes glioma cell proliferation and invasion. *Oncotargets and Therapy*. 2019;Volume 12:1509-1520.
59. Wang Q, Peng R, Wang B, et al. Transcription factor KLF13 inhibits AKT activation and suppresses the growth of prostate carcinoma cells. *Cancer Biomarkers*. 2018;22(3):533-541.
60. Zhang W, Hong S, Maniar KP, et al. KLF13 regulates the differentiation-dependent human papillomavirus life cycle in keratinocytes through STAT5 and IL-8. *Oncogene*. 2016;35(42):5565-5575.
61. Fan G, Sun L, Shan P, et al. Loss of KLF14 triggers centrosome amplification and tumorigenesis. *Nature Communications*. 2015;6(1).
62. Wu G, Yuan S, Chen Z, et al. The KLF14 Transcription Factor Regulates Glycolysis by Downregulating LDHB in Colorectal Cancer. *International Journal of Biological Sciences*. 2019;15(3):628-635.
63. Sun C, Ma P, Wang Y, et al. KLF15 Inhibits Cell Proliferation in Gastric Cancer Cells via Up-Regulating CDKN1A/p21 and CDKN1C/p57 Expression. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(6):1518-1526.
64. Wang X, He M, Li J, et al. KLF15 suppresses cell growth and predicts prognosis in lung adenocarcinoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;106:672-677.
65. Yoda T, McNamara KM, Miki Y, et al. KLF15 in breast cancer: a novel tumor suppressor? *Cell Oncol (Dordr)*. 2015;38(3):227-235.
66. Daftary GS, Lomber GA, Buttar NS, et al. Detailed structural-functional analysis of the Kruppel-like factor 16 (KLF16) transcription factor reveals novel mechanisms for silencing Sp/KLF sites involved in metabolism and endocrinology. *J Biol Chem*. 2012;287(10):7010-7025.
67. Chen X, Li S, Ke Y, et al. KLF16 suppresses human glioma cell proliferation and tumourigenicity by targeting TFAM. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*. 2018;46(sup1):608-615.
68. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure. *Circulation Research*. 2017;121(10):1192-1204.
69. Ali A, Ielciu I, Alkreathy HM, et al. KLF17 attenuates estrogen receptor α -mediated signaling by impeding ER α function on chromatin and determines response to endocrine therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*. 2016;1859(7):883-895.
70. Gao SP, Sun HF, Li LD, et al. UHRF1 promotes breast cancer progression by suppressing KLF17 expression by hypermethylating its promoter. *Am J Cancer Res*. 2017;7(7):1554-1565.
71. Ismail IA, El-Sokkary GH, Saber SH. Low doses of Paclitaxel repress breast cancer invasion through DJ-1/KLF17 signalling pathway. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018;45(9):961-968.
72. Ismail IA, Kang HS, Lee HJ, et al. DJ-1 upregulates breast cancer cell invasion by repressing KLF17 expression. *British Journal of Cancer*. 2014;110(5):1298-1306.
73. El-Sokkary GH, Ismail IA, Saber SH. Melatonin inhibits breast cancer cell invasion through modulating DJ-1/KLF17/ID-1 signaling pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;120(3):3945-3957.
74. Gumireddy K, Li A, Gimotty PA, et al. KLF17 is a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Nature Cell Biology*. 2009;11(11):1297-1304.
75. Cai X-d, Zhou Y-b, Huang L-x, et al. Reduced expression of Krüppel-like factor 17 is related to tumor growth and poor prognosis in lung adenocarcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;418(1):67-73.