

SİNYAL İLETİMİ ve KANSER

Dr. Lale Doğan

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü

Temel Onkoloji ABD

Reseptör Tirozin Kinaz (RTK)= Protein Tirozin Kinaz

RTK'lar hücre membranında yerleşim gösterir.

**İnsan genomunda ~ 90 TK geni tanımlanmıştır.
~ 60 Reseptör Tirozin Kinaz**

Protein tirozin kinazların düzenlediği işlevler;

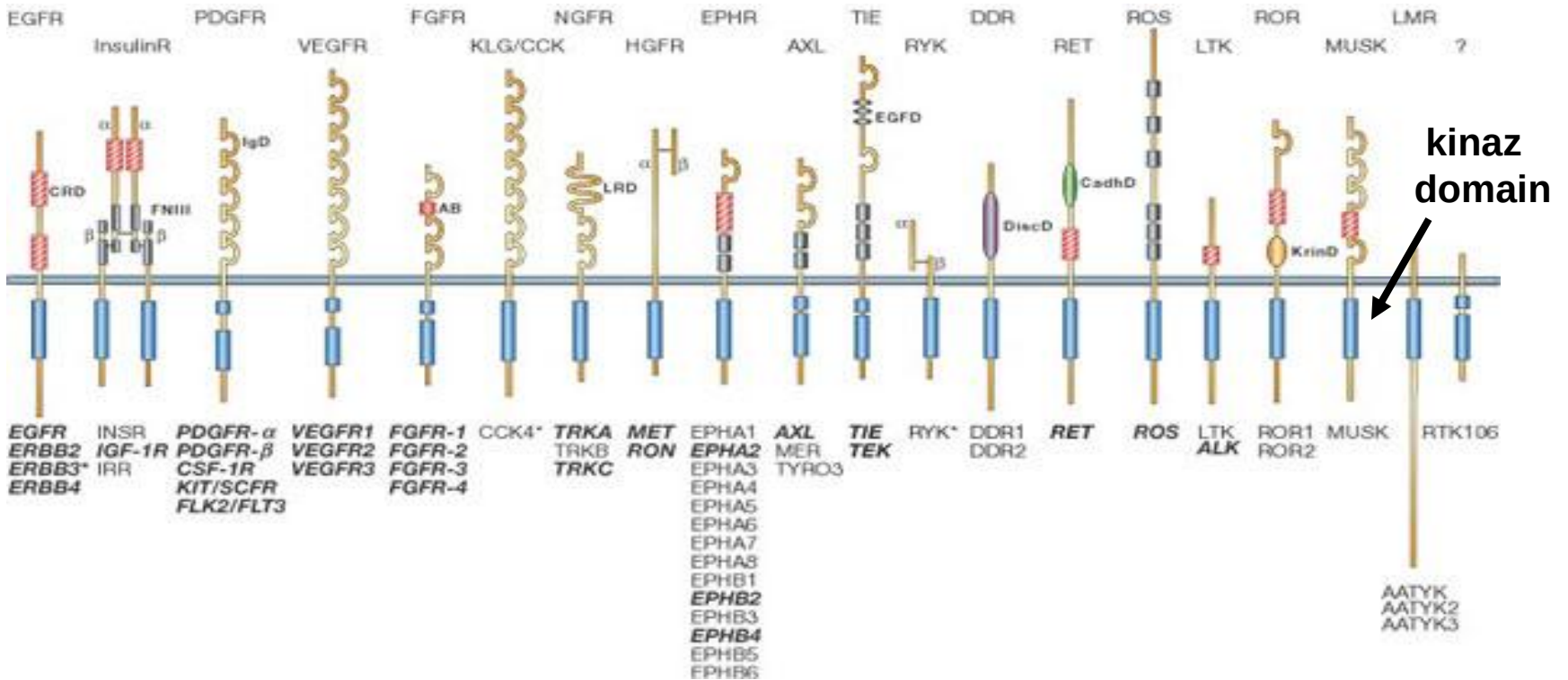
Çoğalma

Yaşama

Diferansiyasyon

Motilite

RESEPTÖR TİROZİN KİNAZLAR



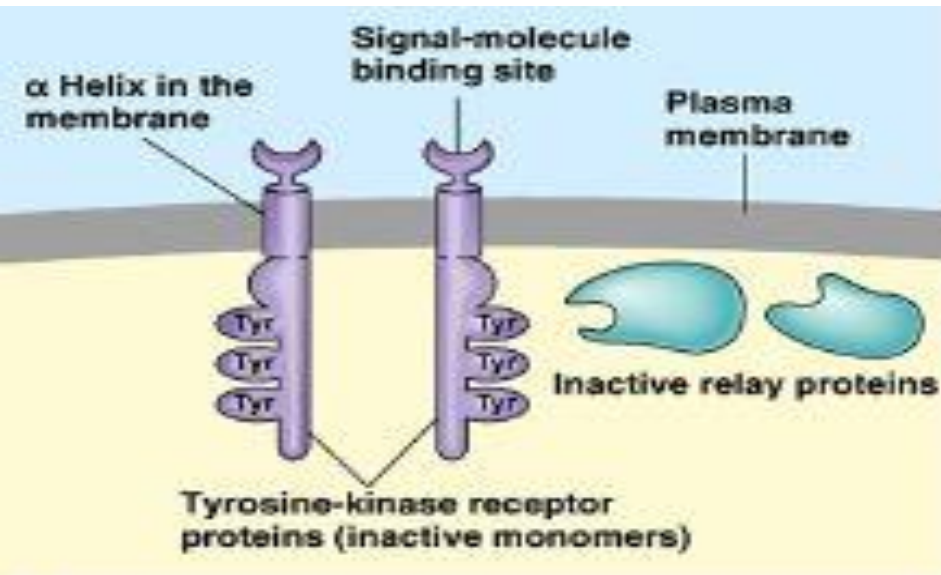
Kinaz aktivitesi : belirli aminoasitlere fosfat grubu ekleme işlevi
(Tirozin, serin, treonin)

RTK ile Sinyal İletiminin Basamakları

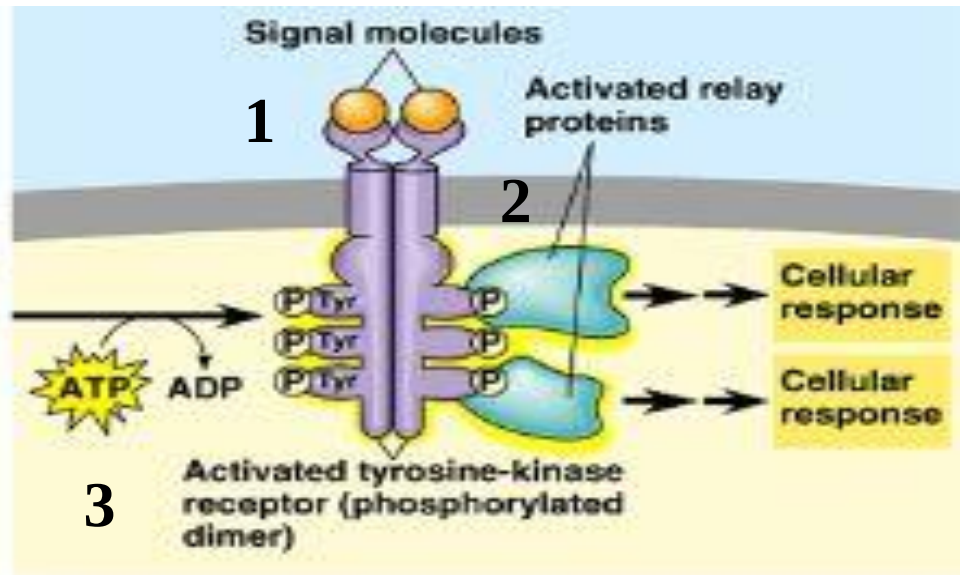
1. Ligandın bağlanması (büyüme faktörü, hormon)

2. Reseptör dimerizasyonu /oligomerizasyon

3. Sitoplazmik domainde *otofosforilasyon*

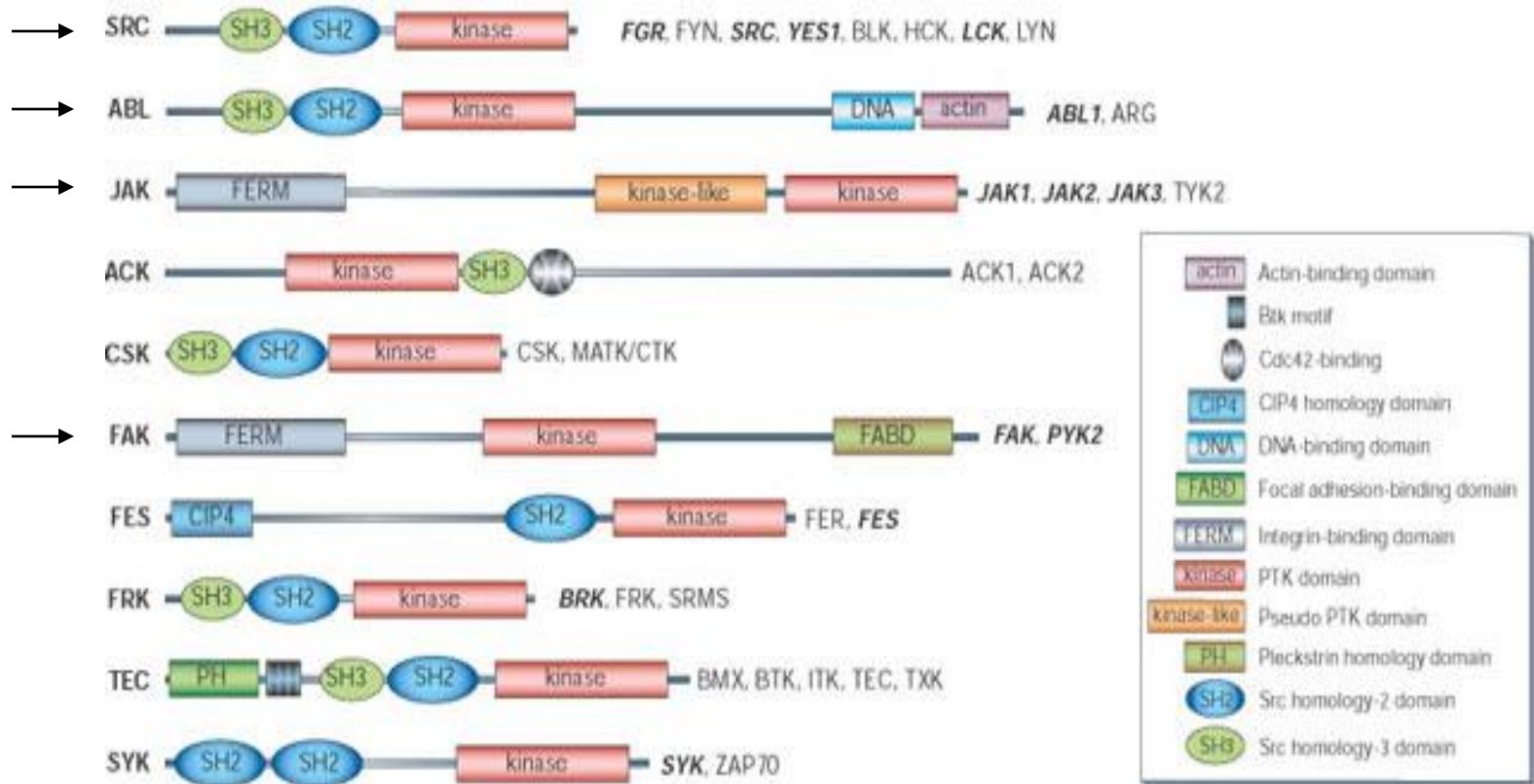


İnaktif reseptör



Aktif reseptör dimeri

Sitoplazmik Tirozin Kinazlar (Nonreseptör RTK)



SH2 Domain (Src-homology 2)

Non-katalitik domain (*docking site*)

Aktif RTK'ya bağlanır.

İşlevi :

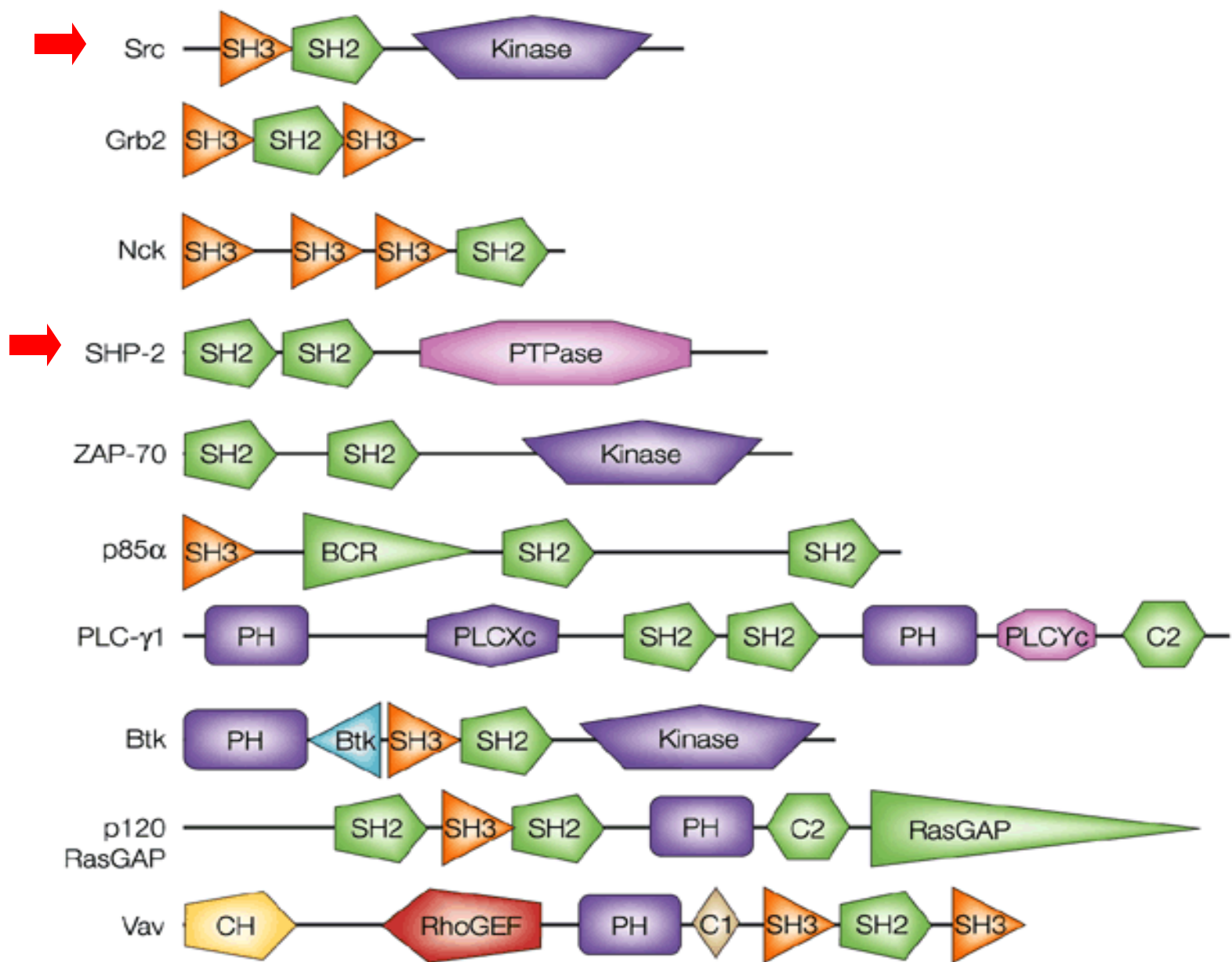
RTK ile efektör molekülün etkileşimini sağlar

Bağlanma Özellikleri :

- 1. RTK'da fosforile tirozine (p-Tyr) bağlanır.**
- 2. Spesifik bağlanma**
- 3. Tersinir bağlanma (*reversible signaling*)**

SH2 Domain İçeren Proteinler

1. Enzim ; *Btk : Bruton tyrosine kinase*
2. Onkoprotein ; *Bcr-Abl*
3. Scaffold protein ; *Shc*
4. Adaptör protein ; *Grb2 : growth-factor-receptor-bound protein 2*
5. Transkripsiyon faktörü ; *STAT*
6. Regülatör protein ; *Socs (supressor of cytokine signaling)*



SH2 domain içeren proteinler

PI3-Kinaz (Fosfoinozitid 3-Kinaz) Sinyal İletim Yolu

RTK veya **Ras** ile uyarılma



Hücre zarında fosfolipidlerin fosforilasyonu



PIP3 (fosfotidil inozitol trifosfat) oluşumu (Lipid mediyatör)



AKT (Protein Kinaz B) uyarılır.

PTEN (tümör baskılayıcı protein) PIP3 oluşumunu inhibe eder.

PTEN mutasyonları p53 den sonra ikinci sırada yer alır.

İnsan kanserlerinin **%30** 'unda PI3-Kinaz yolunda mutasyon

PI3-Kinaz Yolu ile Fosforile Olan Proteinler

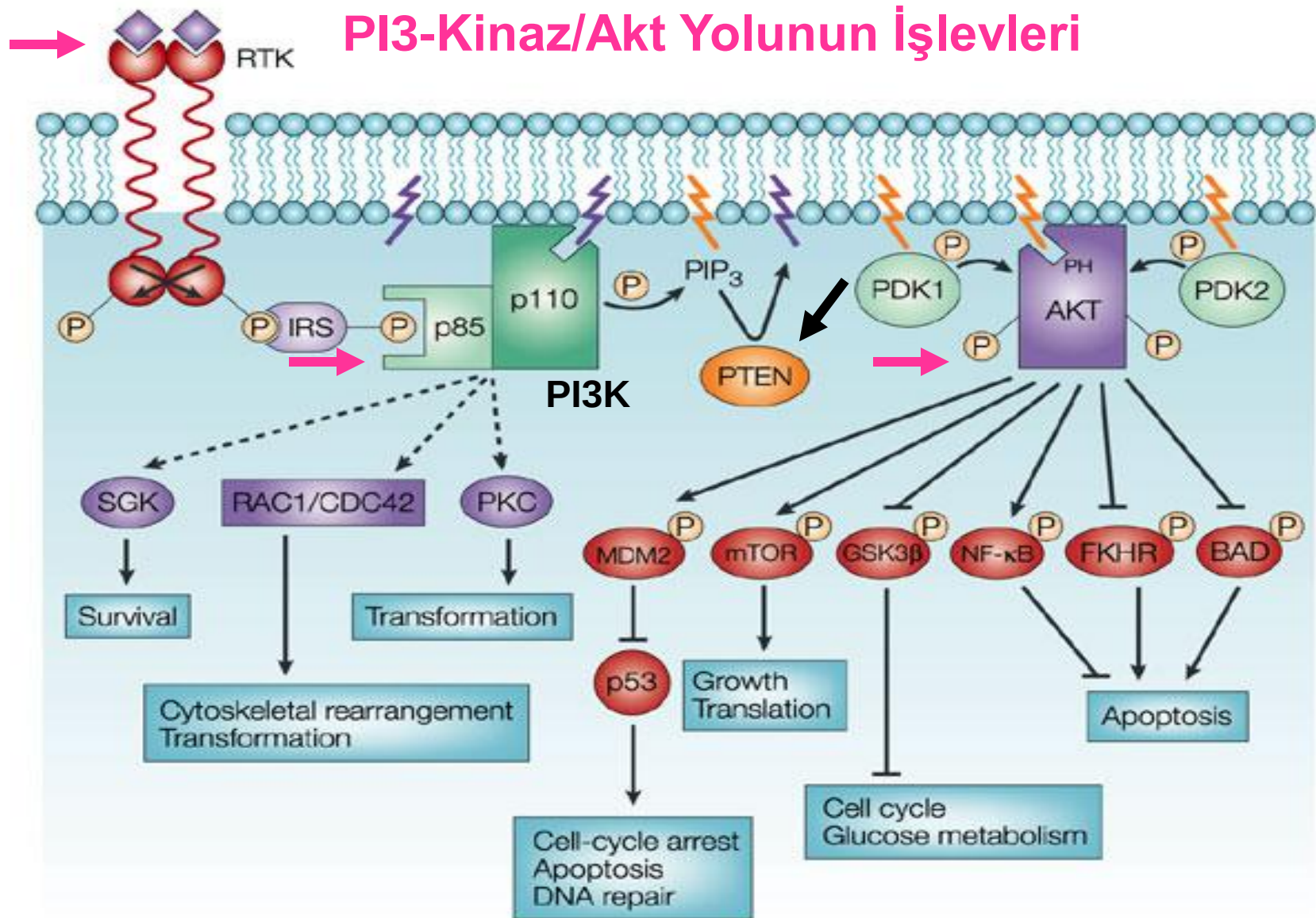
Mdm2

BAD

GSK3 (glikojen sentaz kinaz 3)

NFKB (Nuclear factor-kB)

mTOR



mTOR: mammalian Target Of Rapamycin

mTOR

***“Algılayıcı” protein* (protein kinaz)**

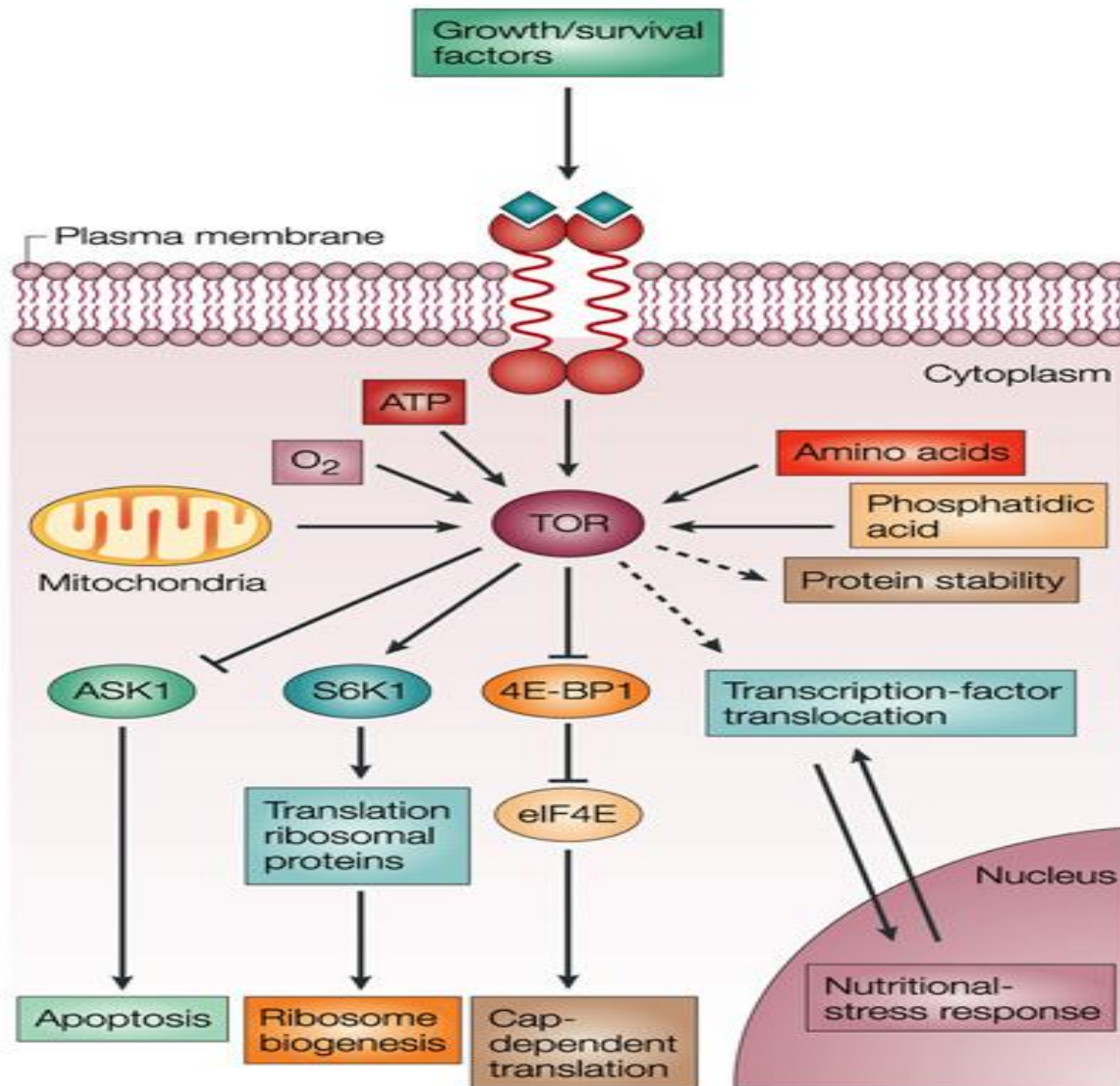
Hücre büyümesi, metabolizma ve kanser ile ilişkili

**Ribozomal aktivite (translasyon)
ve
transkripsiyon üzerine etkili**

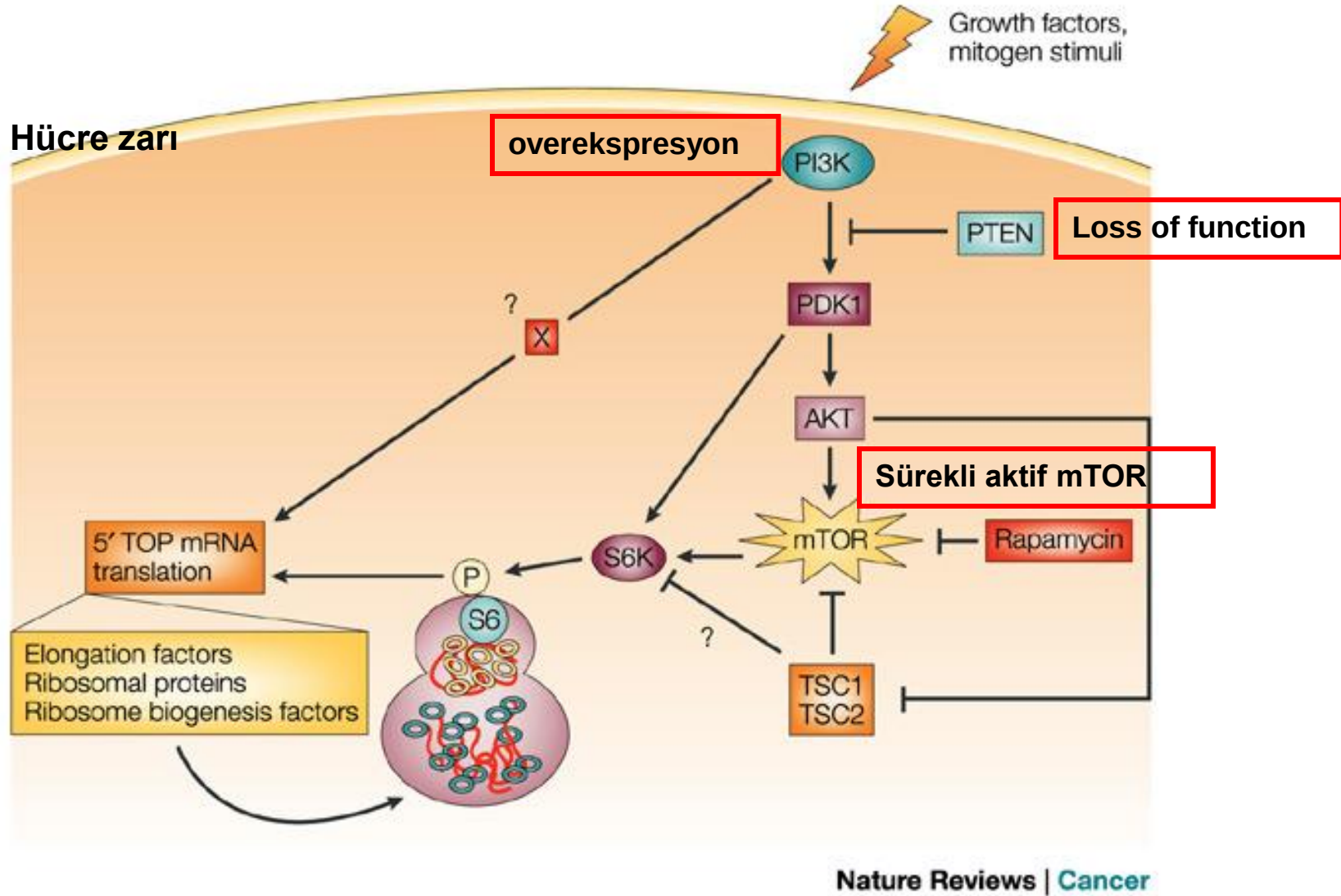
Efektör proteinleri;

S6 Kinaz ve 4E *‘initiation’* faktörü

mTOR 'un İşlevleri

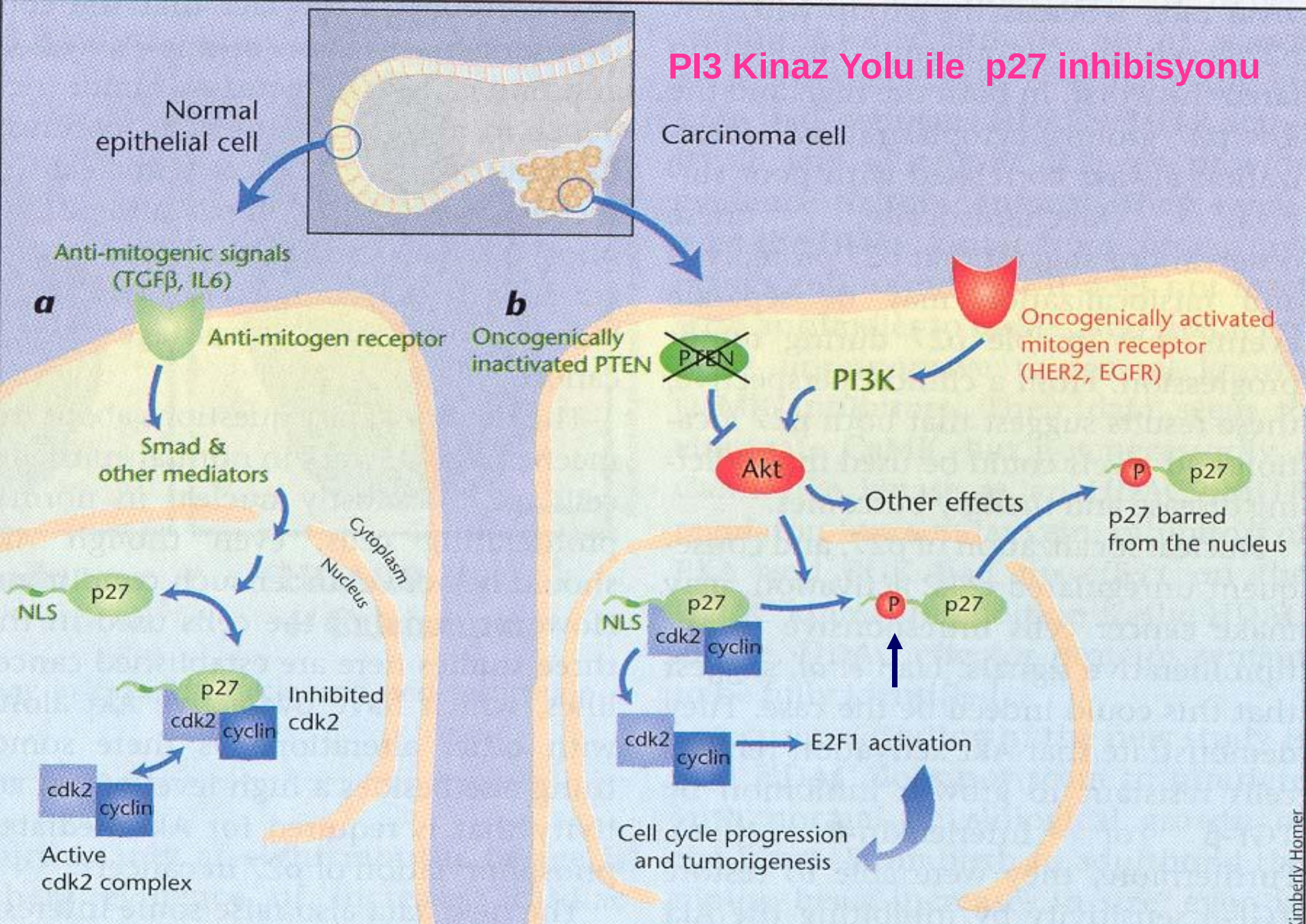


Translasyonun Kanserde Önemi Var mı?



Büyüme faktörleri, onkoproteinler, hücre döngüsü proteinlerinin translasyonu artar !!

PI3 Kinaz Yolu ile p27 inhibisyonu



Hücre zarı

Ligand

Reseptör

Onkojenik sinyal iletimi

ONKOJENİK SİNYAL İLETİMİ

Normal hücre  RTK otoinhibisyonu

mutasyon/yapısal değişiklik



Tirozin kinaz = Onkoprotein



Hücre transformasyonu

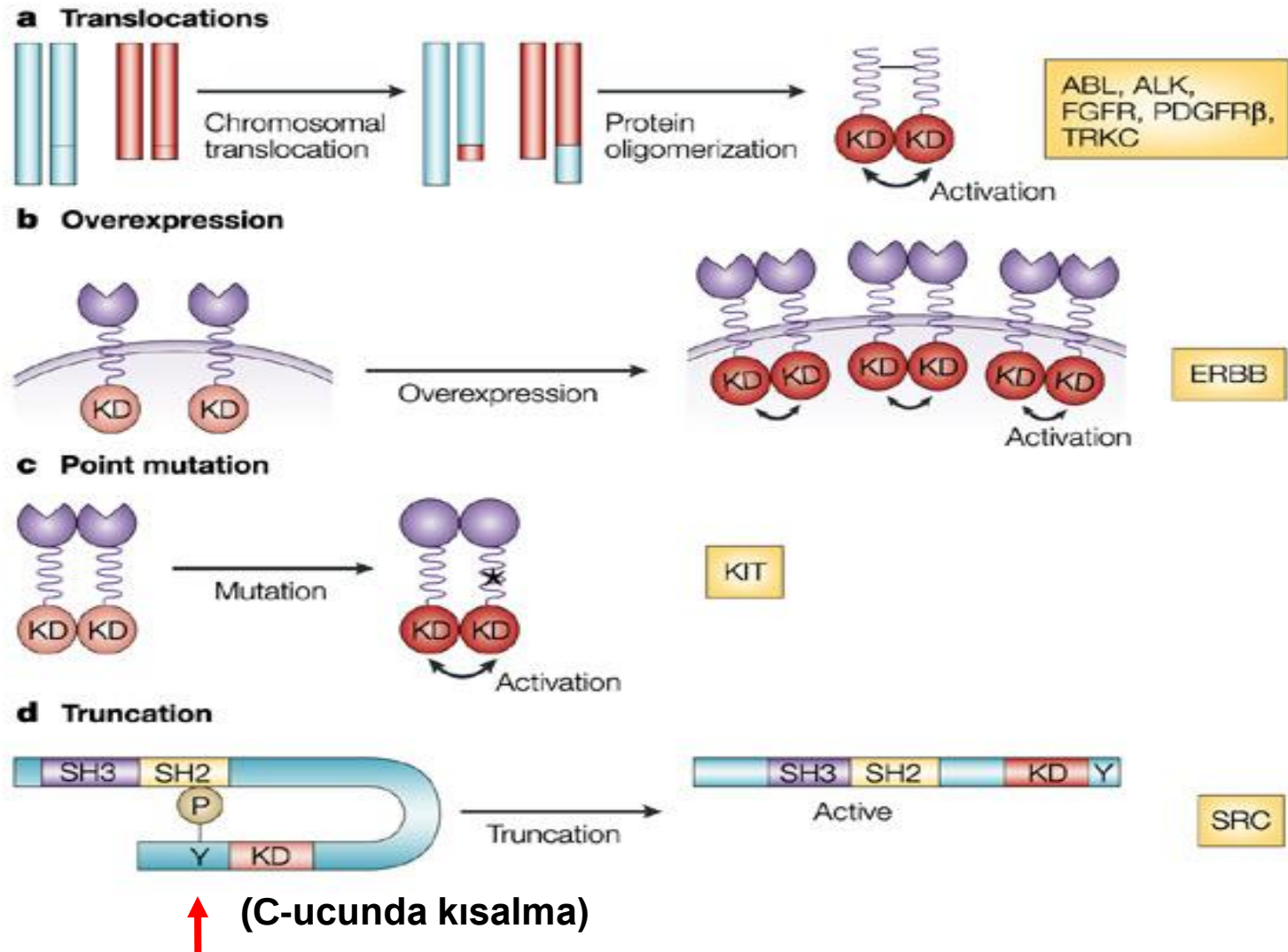
Tirozin Kinaz Aktivitesini Etkileyen Onkojenik Mekanizmalar

1. Translokasyon

2. Nokta mutasyonları (*Gain-of-function*)

3. RTK sentezinin artması

Tirozin Kinaz Aktivitesini Etkileyen Onkojenik Mekanizmalar



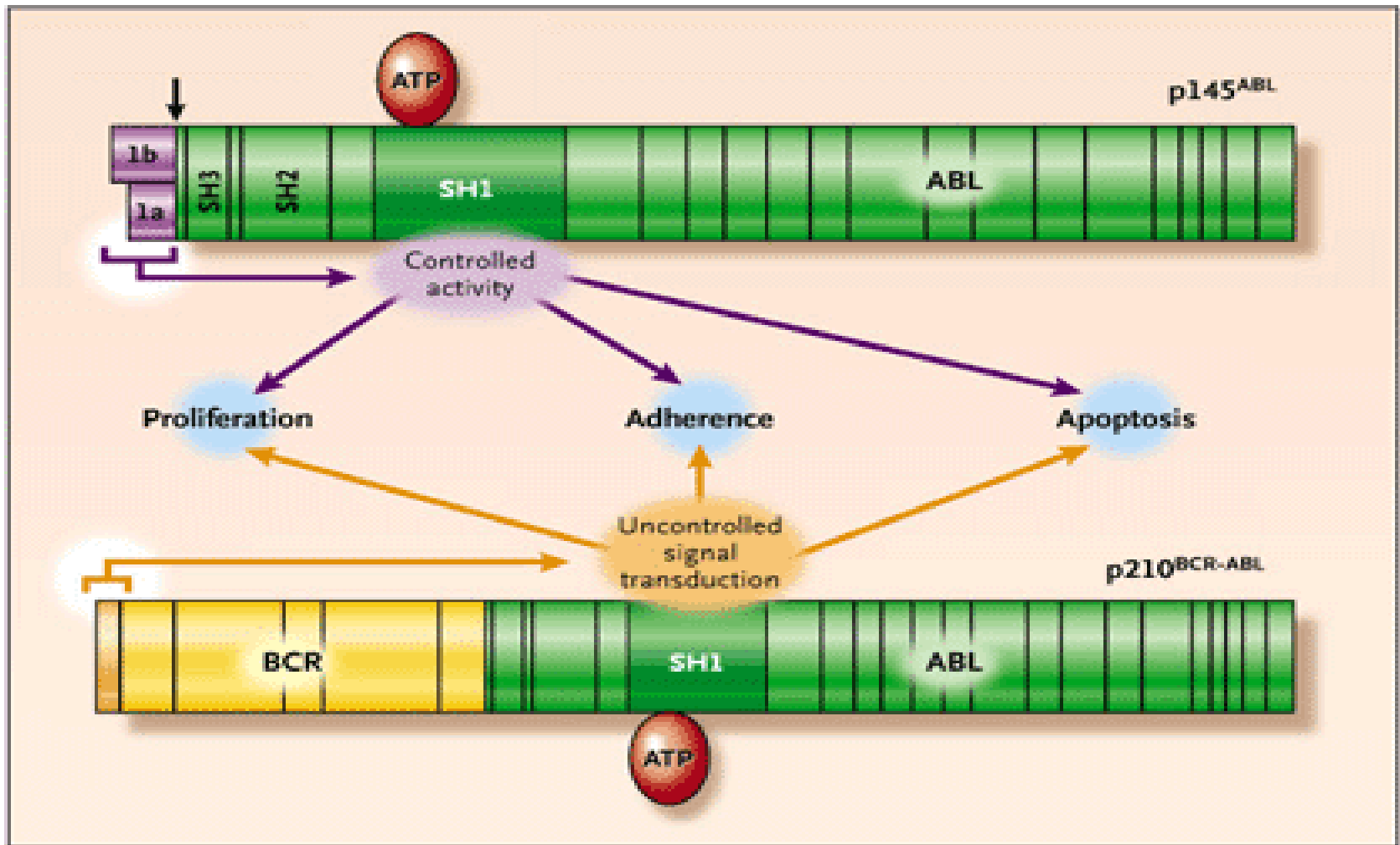
Kanserde Onkojenik Değişime Uğrayan Tirozin kinazlar-1

PTK (proto-onkogen)	Onkojenik Değişim	Kanser Tipi
EGFR/erb1 (c-erbB)	Amplifikasyon Delesyon	Meme CA, glioblast. mutf. Over, Non-small-cell CA
ErbB2/HER2/Neu	Amplifikasyon	Meme,over,mide, NSCC, Kolon CA
PDGF-β	Tel - PDGF-β (t(5;12) translokasyon	Kronik myeloid lösemi
EphB4	Ekspresyon ↑	İnfiltratif duktal karsinom
Kit/SCFR (c-kit)	<i>Gain-of-function</i> mutasyon,delesyon	AML, SCLC,GİS tümörleri
Flt1/VEGFR1	ekspresyon	anjiyogenezis

Kanserde Onkojenik Değişime Uğrayan Tirozin kinazlar-2

PTK (proto-onkogen)	Onkojenik Değişim	Kanser Tipi
Src (c-src)	C- ucunda kısalma Ekspresyon / kinaz aktivite ↑	Kolon CA meme
Abl (c-abl)	Füzyon Bcr-Abl (p210)	Kronik myeloid lösemi
JAK1 – JAK3	Ekspresyon ↑	Lösemiler
FAK (fokal adezyon kinaz)	Ekspresyon ↑	Adezyon / invazyon

BCR-ABL Onkoprotein



Onkojenik Tirozin Kinazın Özellikleri

Sinyal yolunun aktivasyonu (çevresel koşullardan bağımsız)

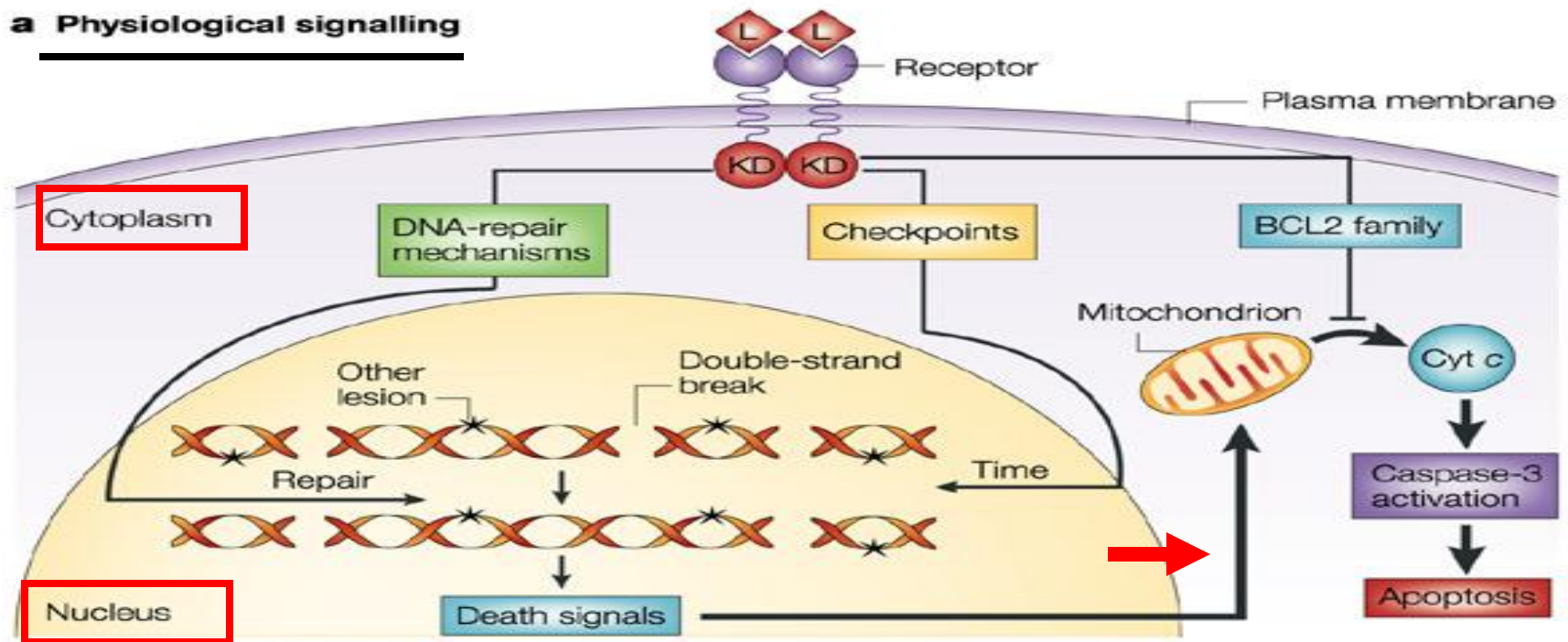
Proliferasyonun uyarılması (büyüme faktörü olmadan)

Apoptozisten koruyucu etki (*survival* faktörleri olmadan)

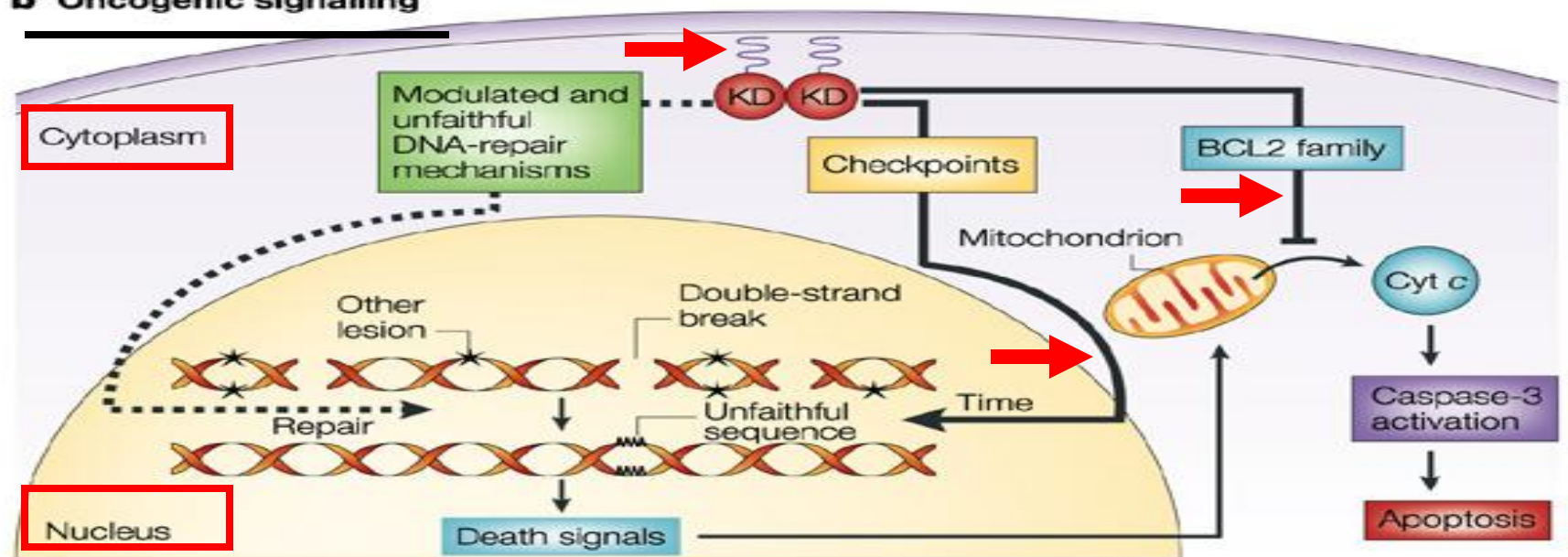
İnvazyon ve metastazın uyarılması

Hücrenin genotoksik uyarıya dirençli davranması

a Physiological signalling



b Oncogenic signalling



Genel kavramlar:

MAPK : *Mitogen activated protein kinase*

ERK : *Extracellular signal regulated kinase*

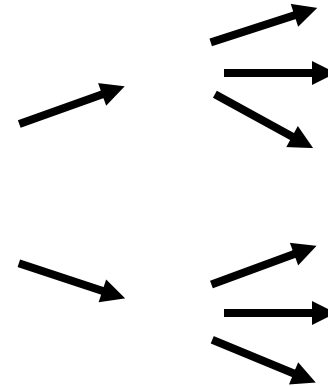
MAPKKK : MAP kinase kinase kinase (serin/treonin kinaz)

MAPKK : MAP kinase kinase (serin/tirozin kinaz)

MAPK : MAP kinase

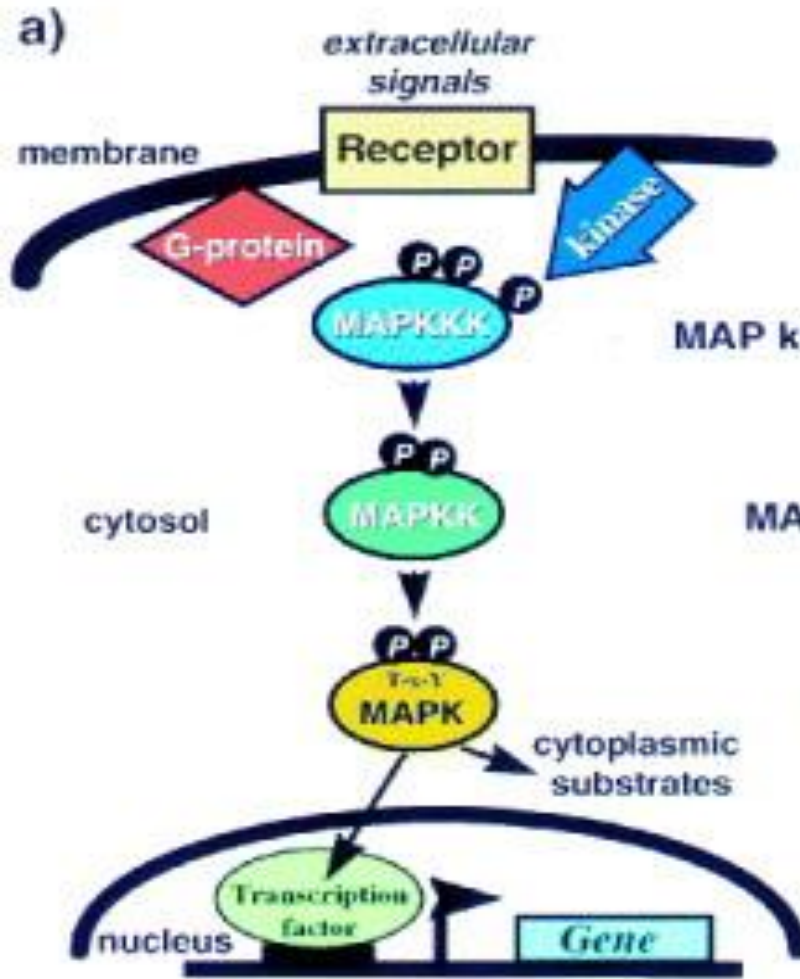
Neden Kinaz Kaskadı ?

1. Sinyal Amplifikasyonu

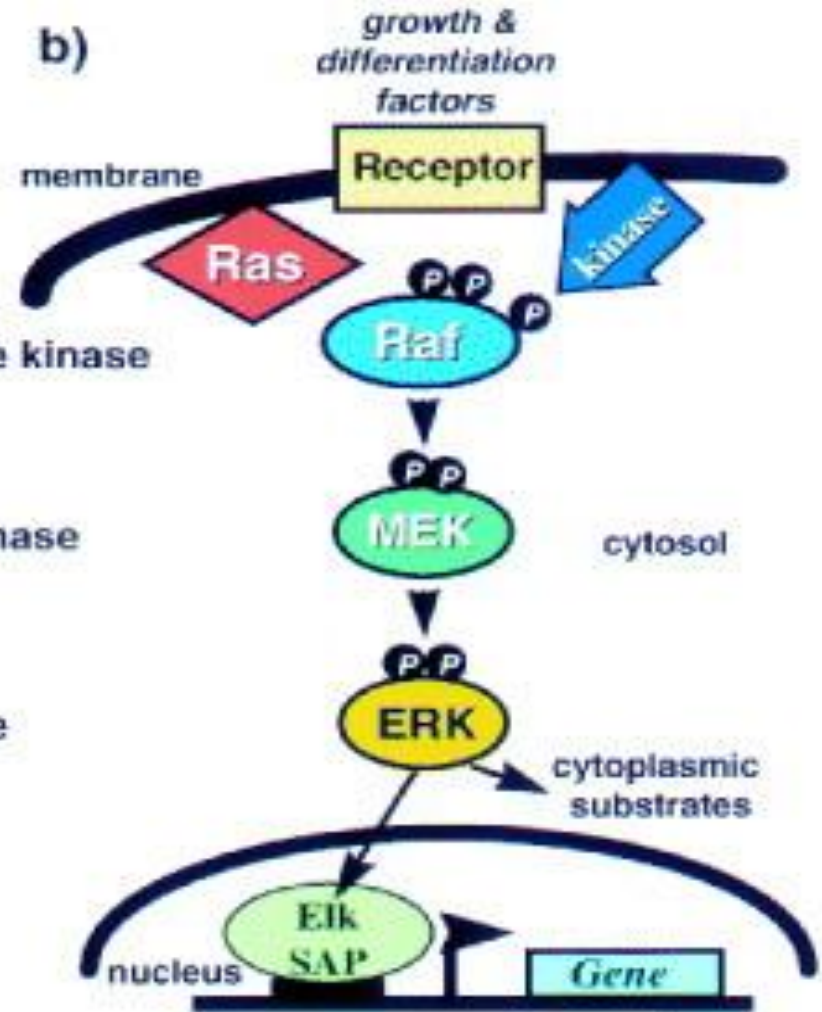


2. Sinyal ayarı (*fine tuning*) *on/off* *volume* *balance*

Genel MAPK Yolağı

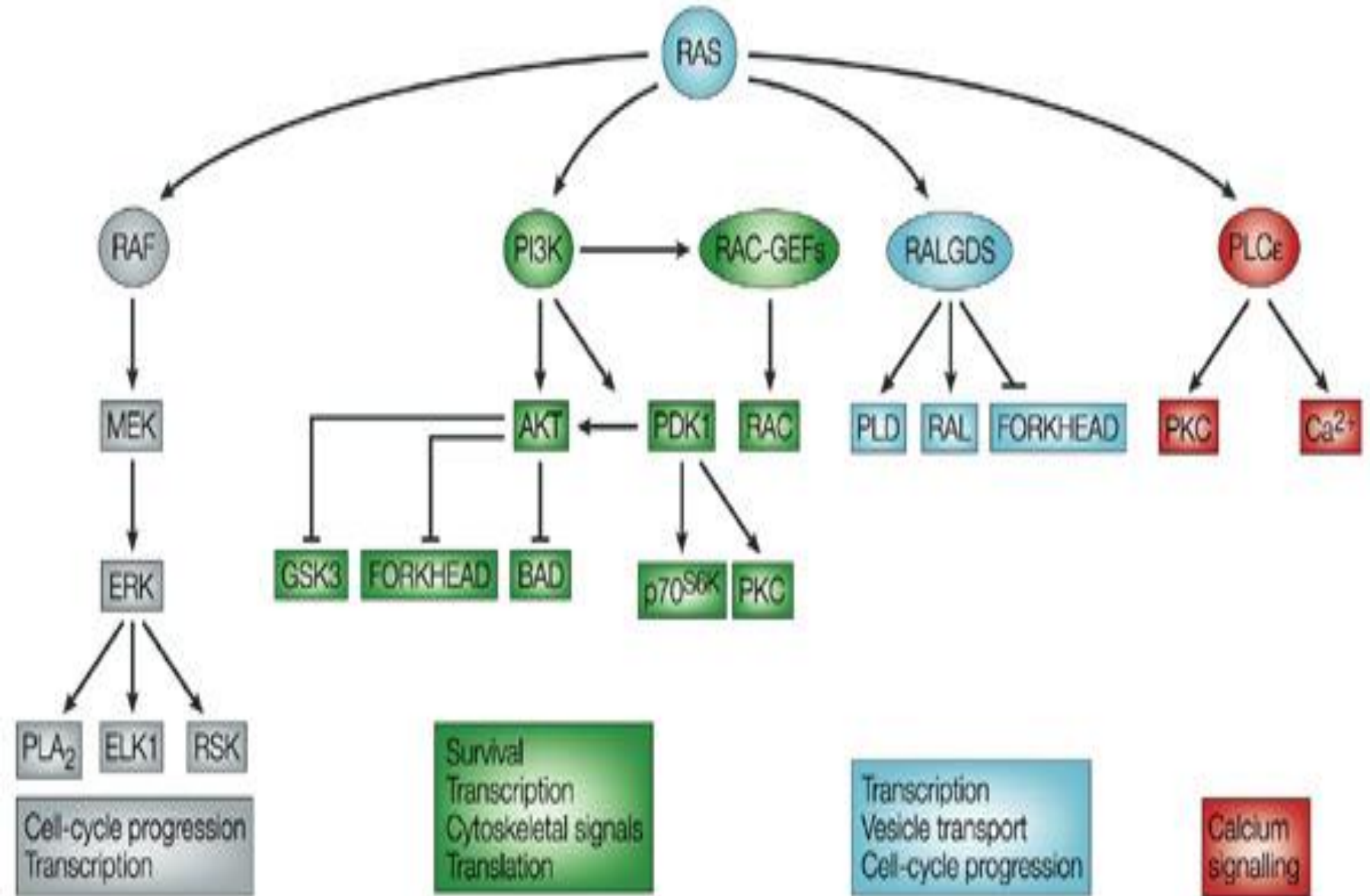


ERK Yolağı

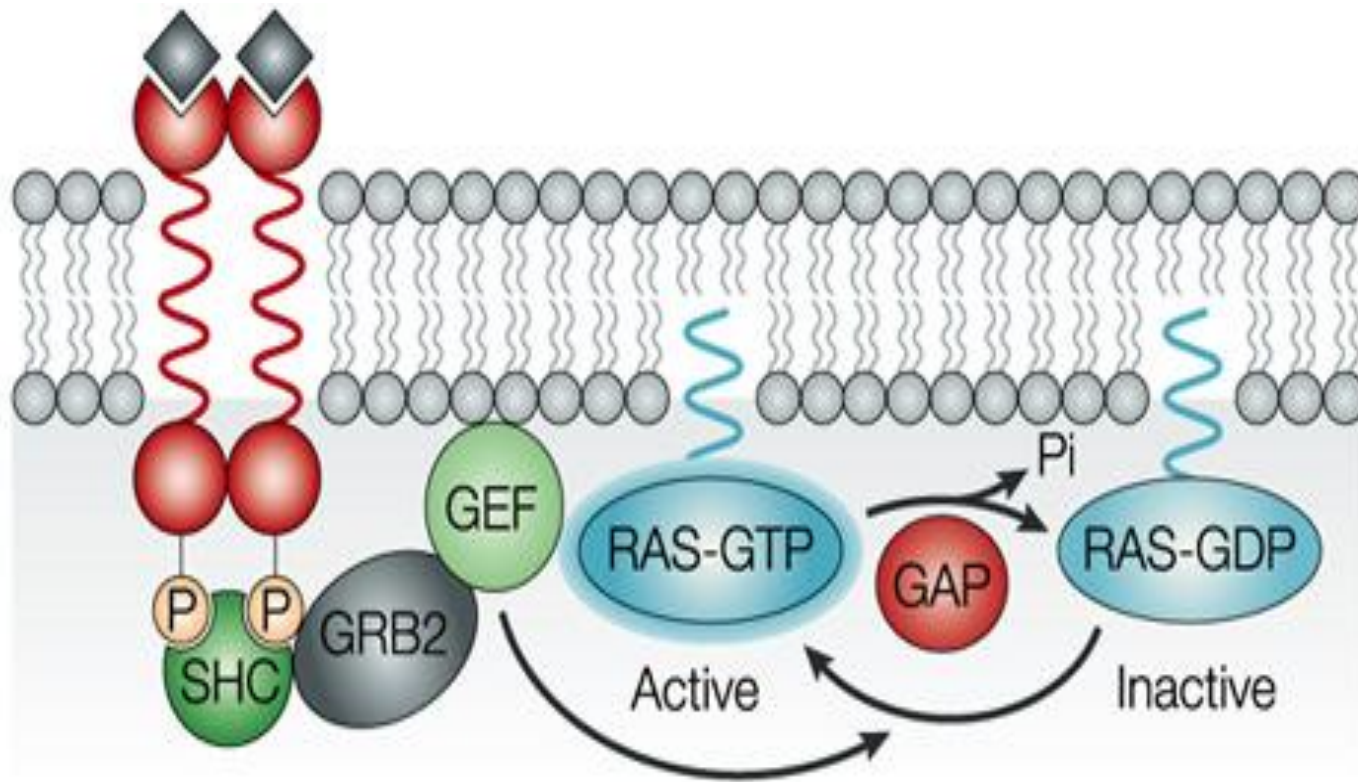


İnsan tümörlerinin %30'unda hiperaktif

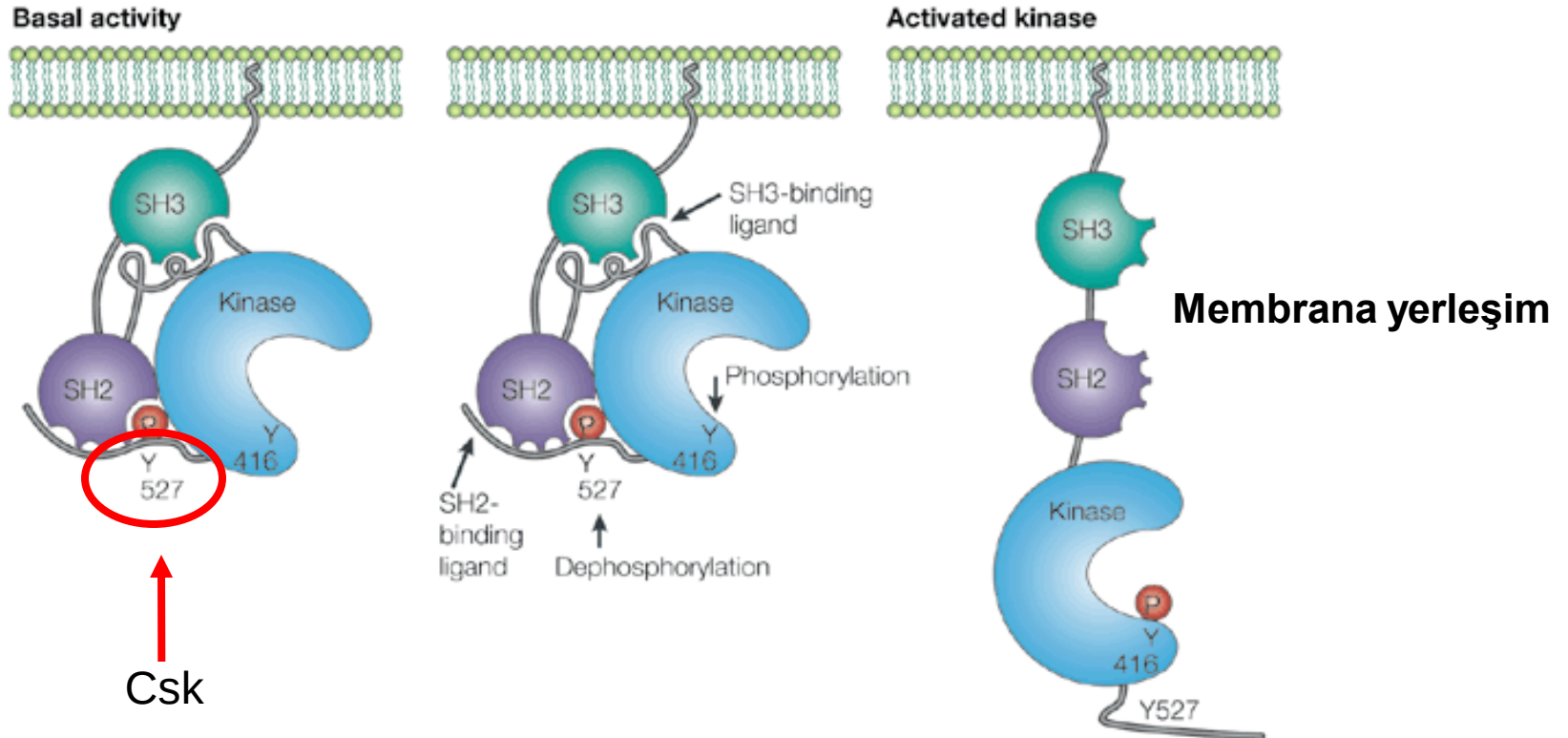
Ras ile Aktive olan Proteinler



Ras Aktivasyonu



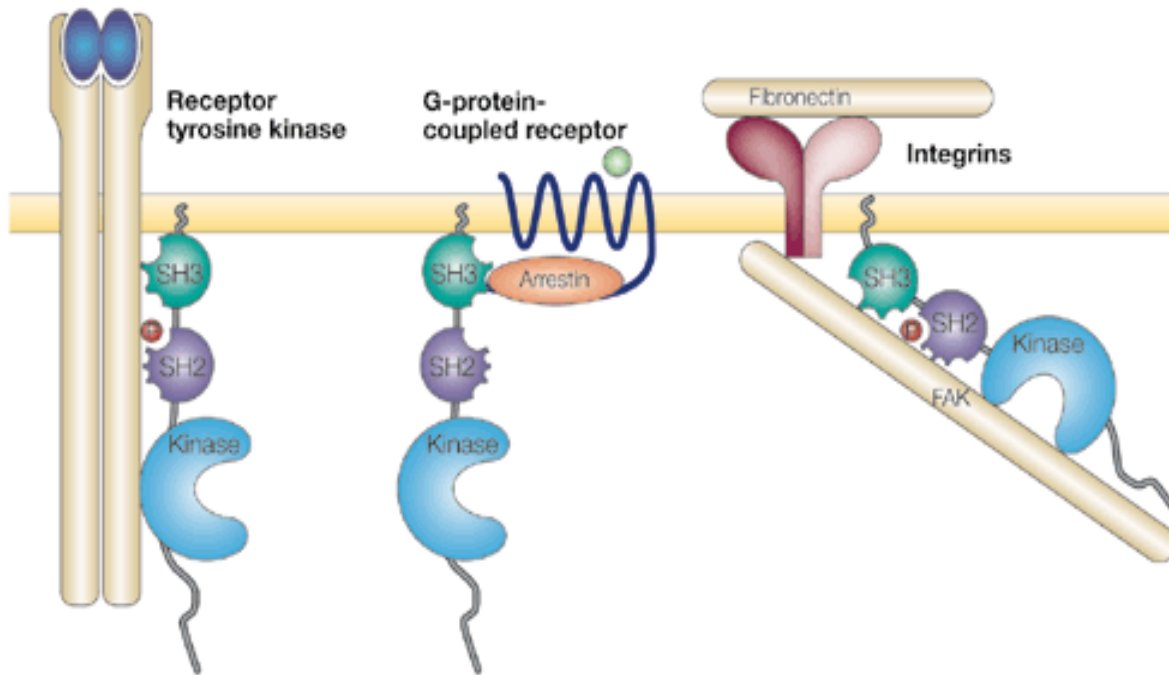
Src Aktivasyonu-1



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

1. Y527 mutasyonu/delesyon
2. Csk aktivitesinde azalma
3. Fosfatazlar

Src Aktivasyonu-2



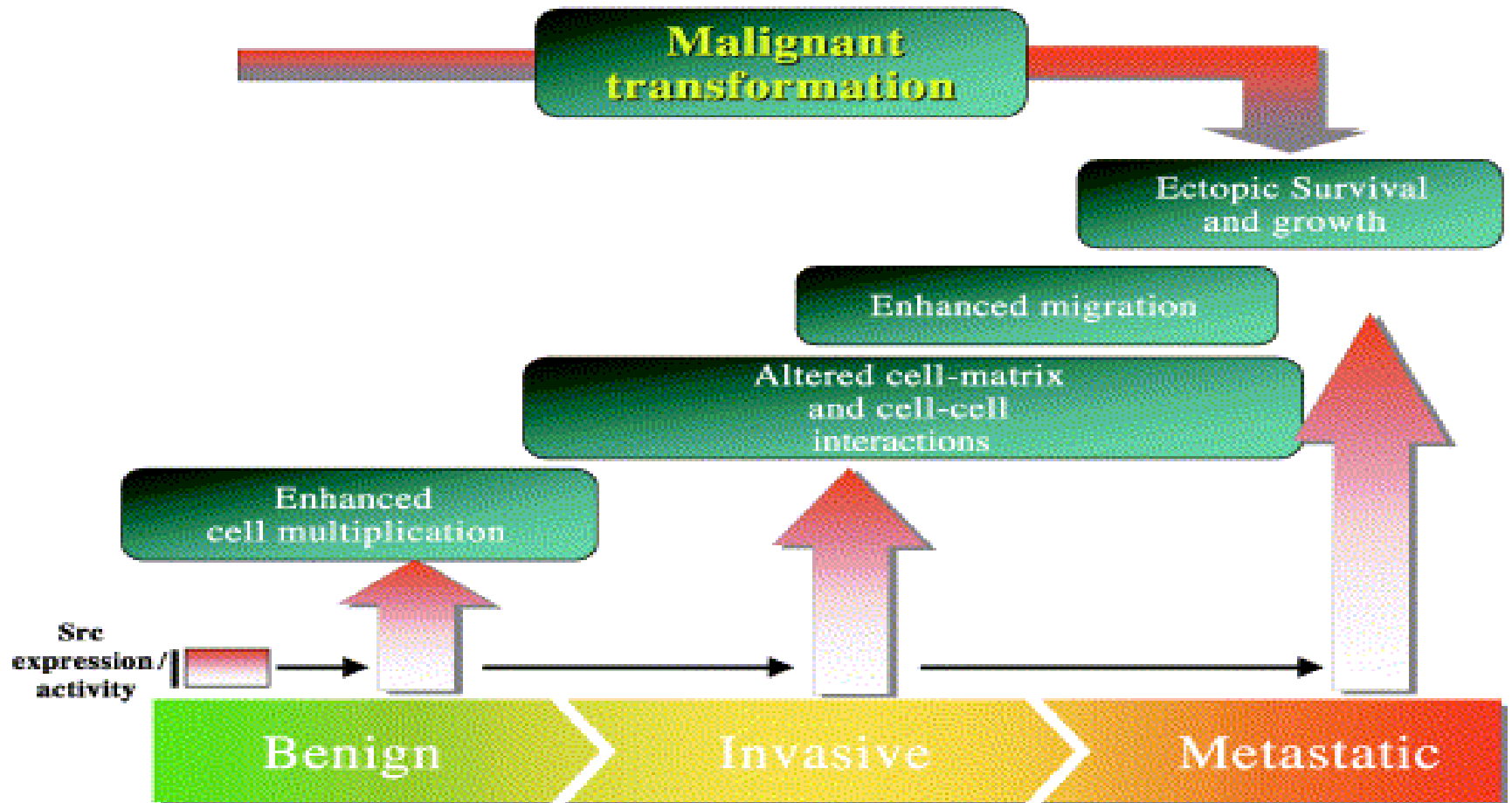
Nature Reviews | [Molecular Cell Biology](#) , 2002

RTK-Src

GPCR-Src

FAK-Src

Src onkoproteini ile karsinogenez ilişkisi



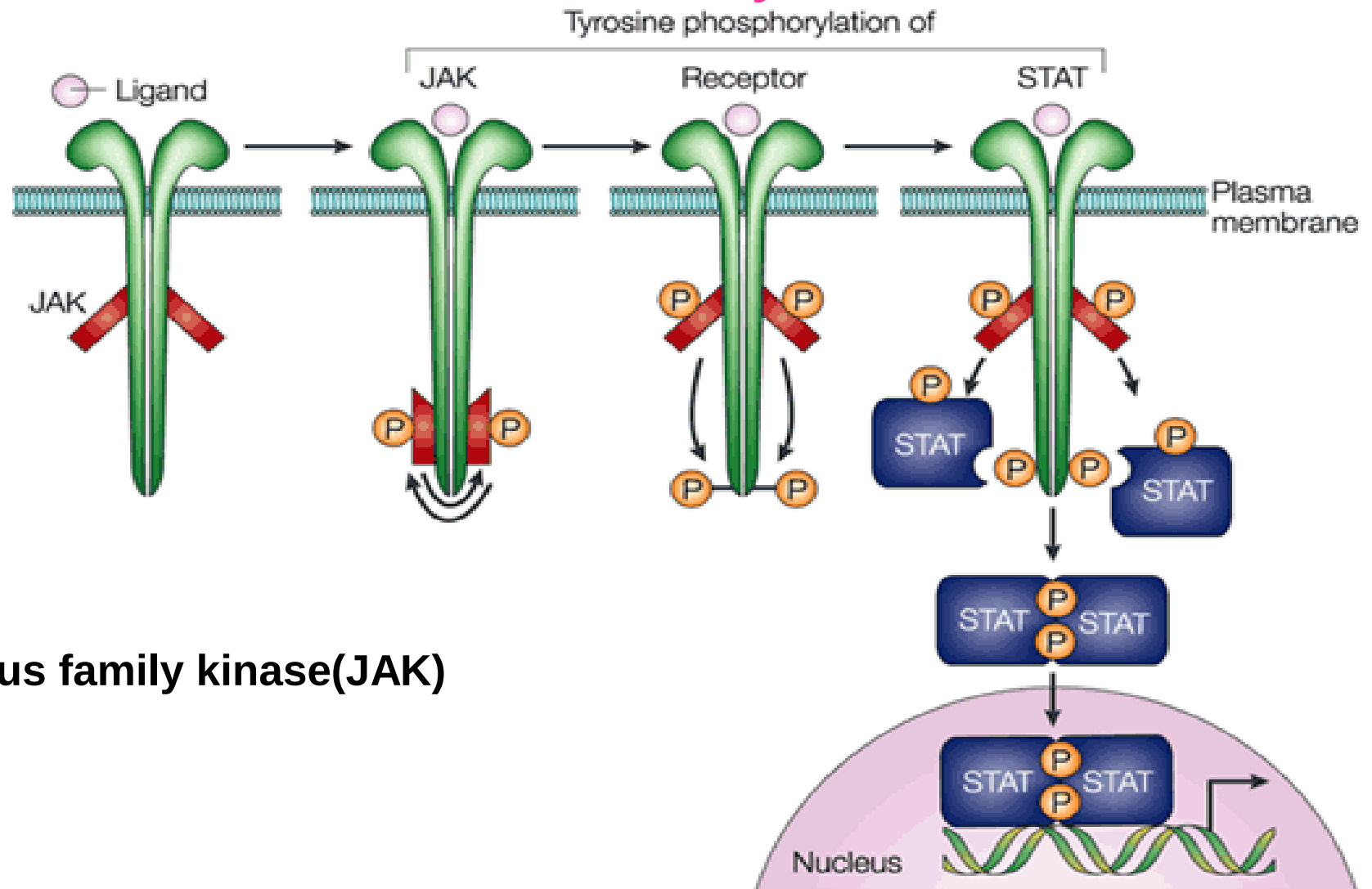
Adapted from John Wyke

STAT

Signal Transducers and Activators of Transcription

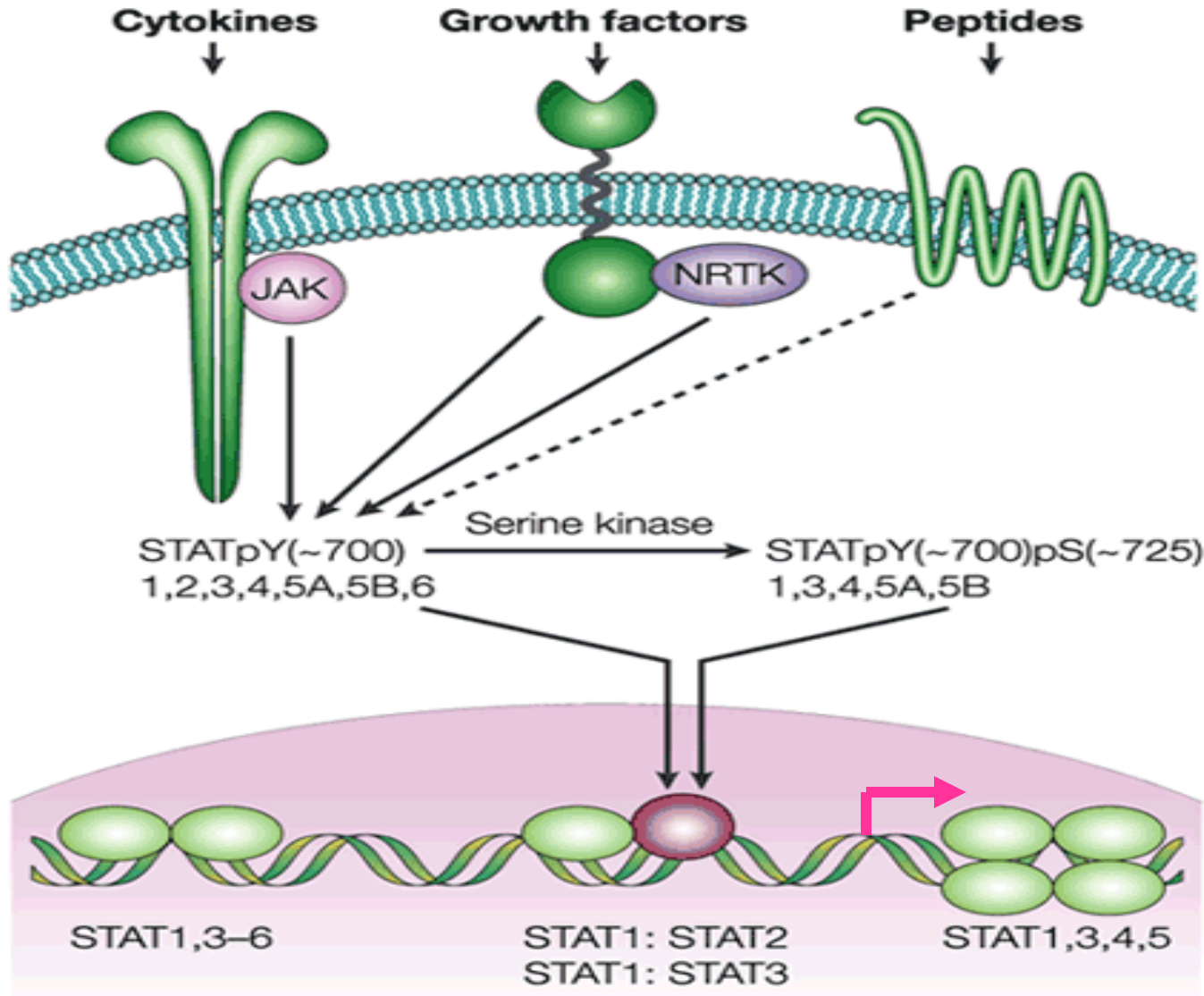
SH2 domain içeren transkripsiyon faktörleri

STAT aktivasyonu-1



Janus family kinase(JAK)

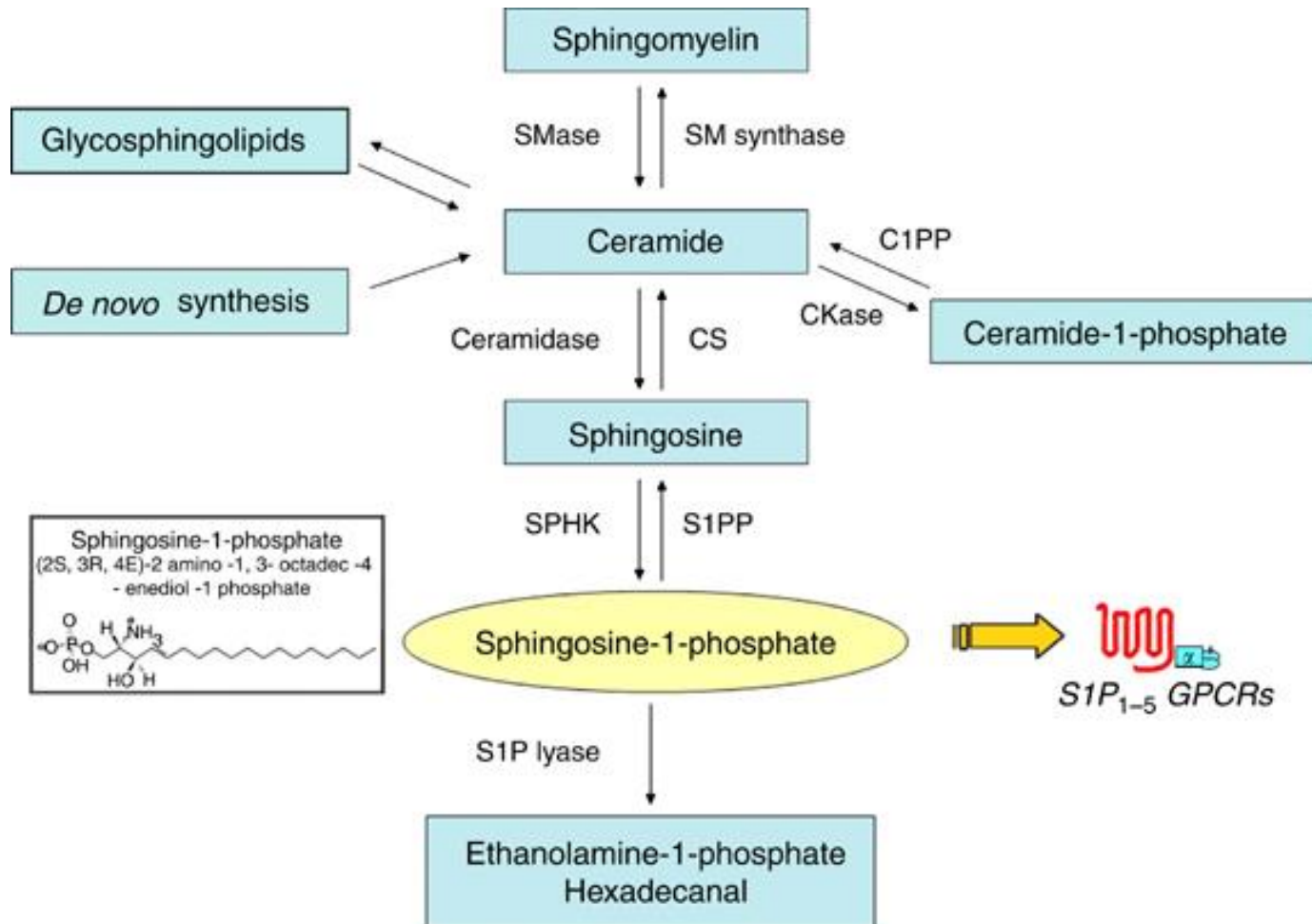
STAT aktivasyonu-2



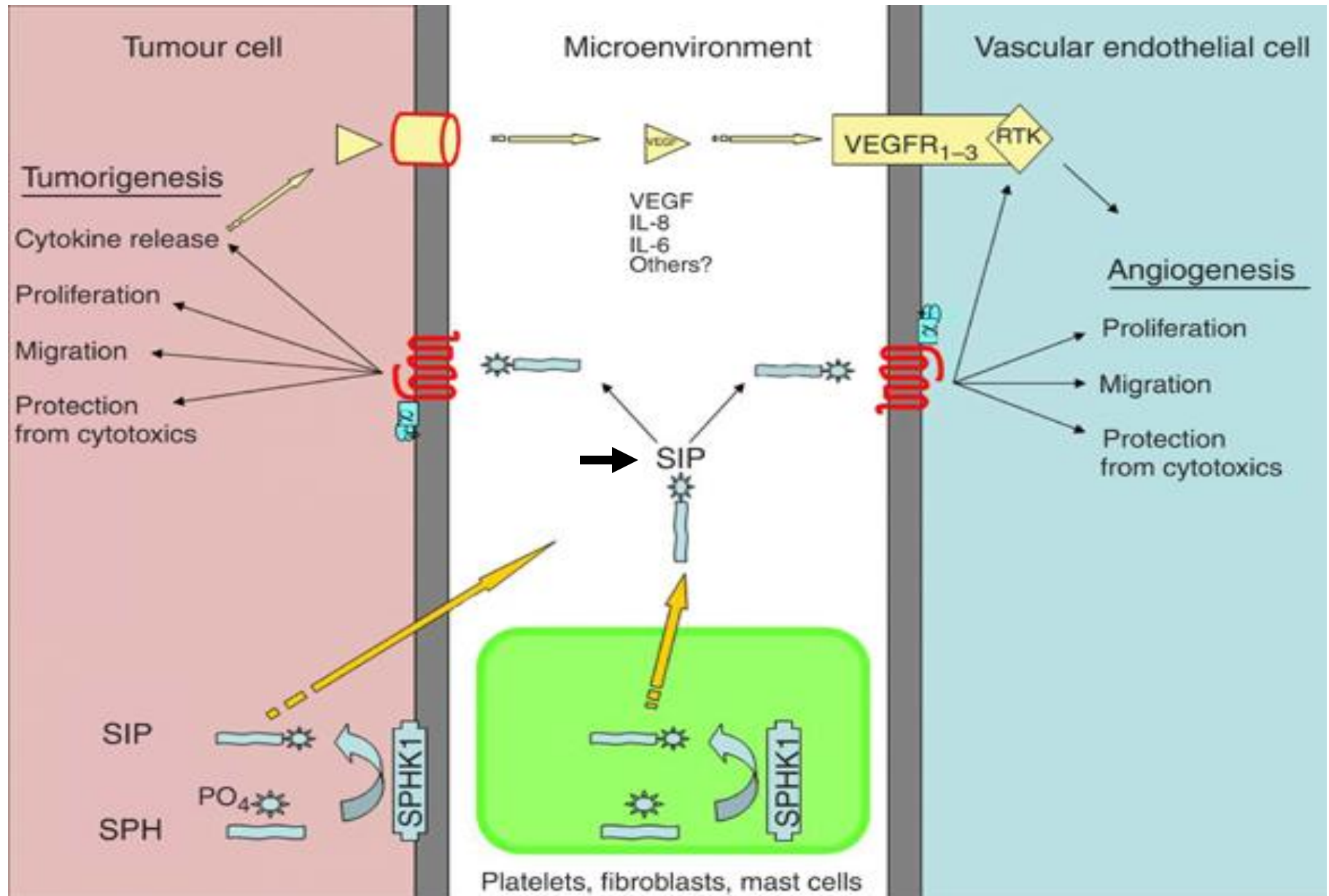
HEDEF GENLER

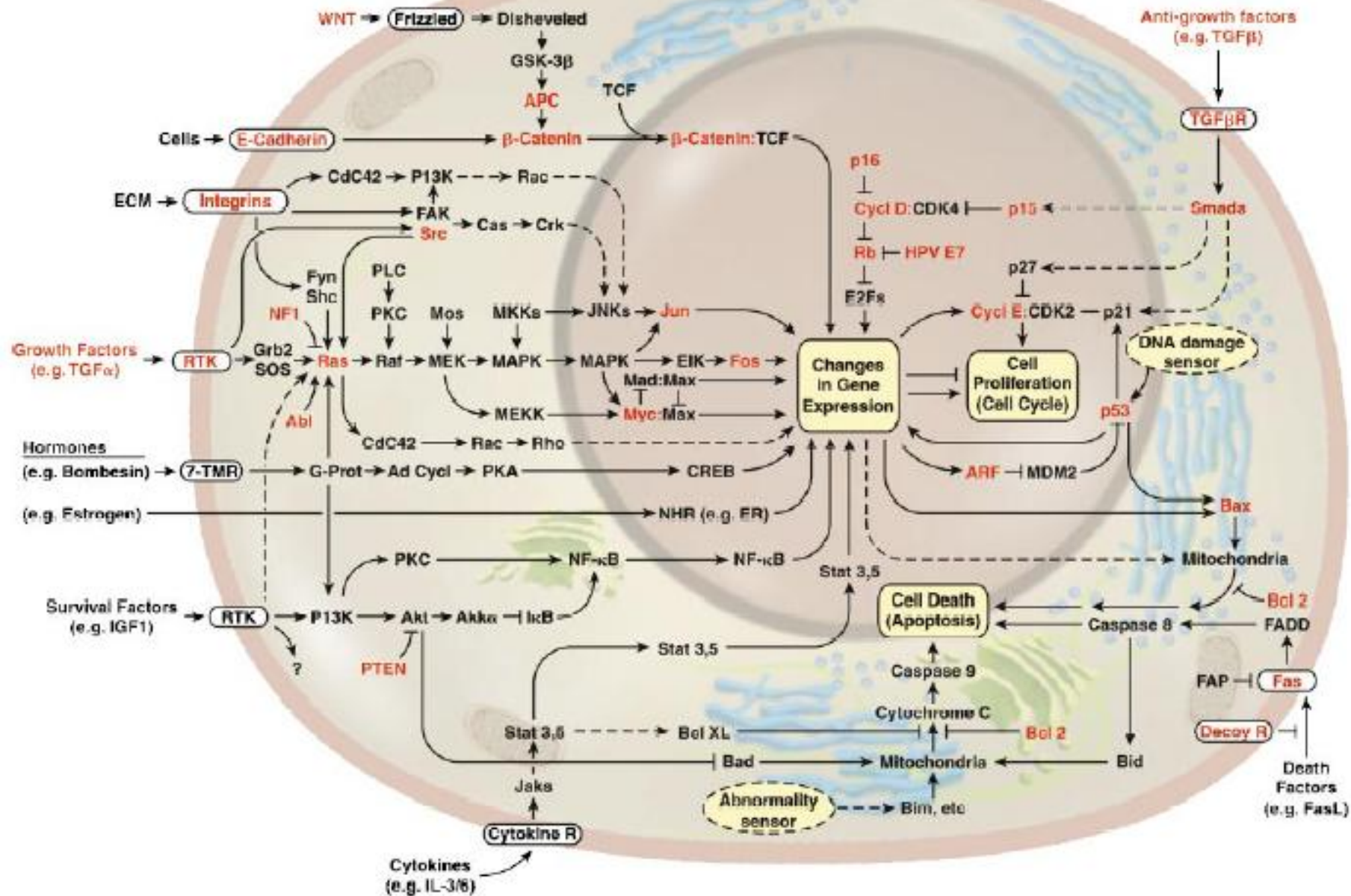
↓
Büyüme
Yaşama
Apoptozis
Diferansiyasyon
Savunma

Biyoaktif Sfingolipidler



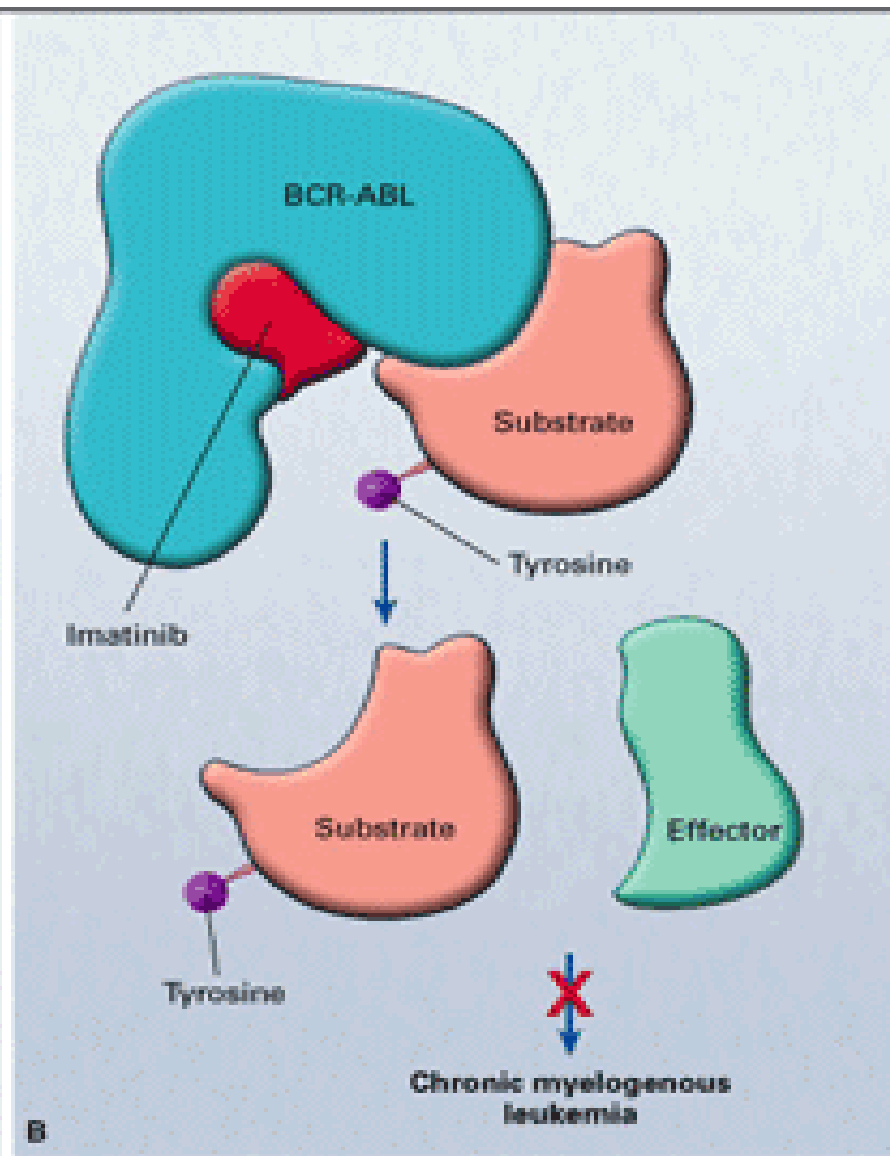
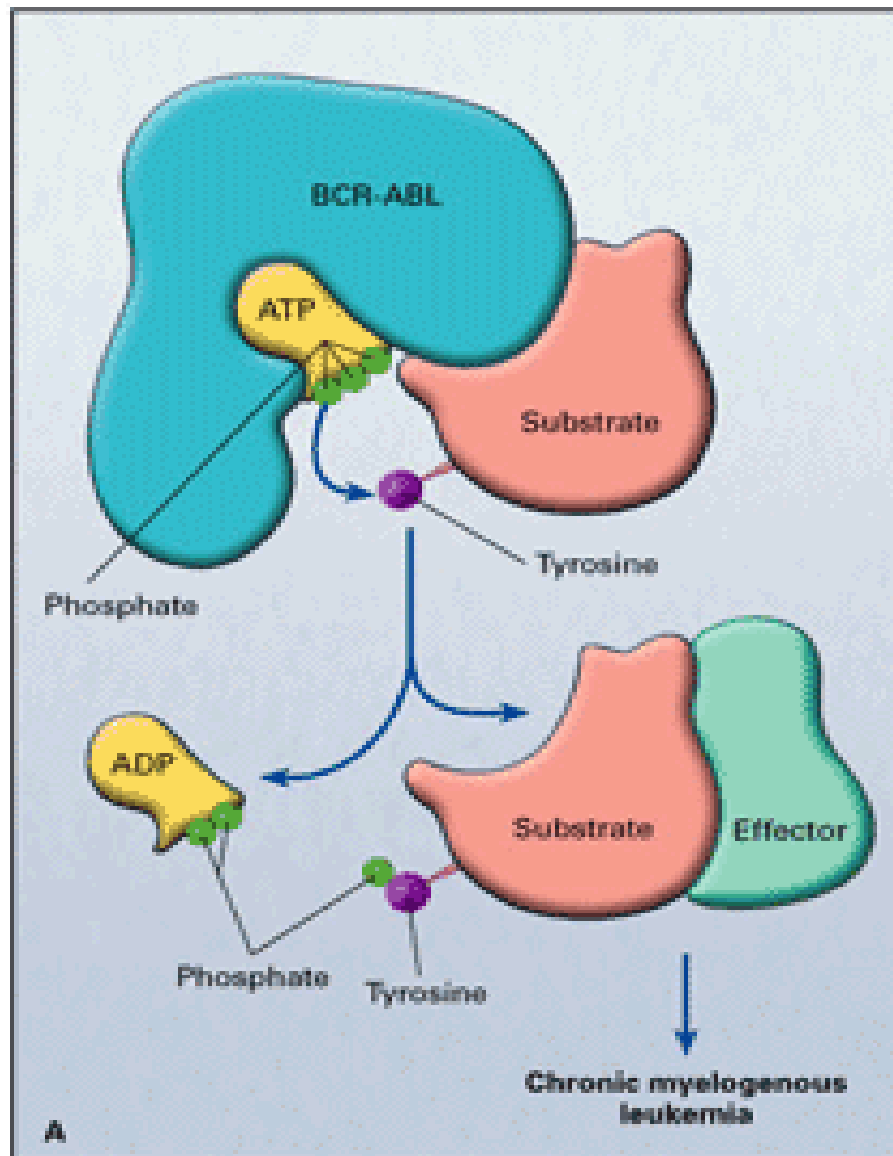
Sfingosin 1P (SIP) ve Karsinogenezde Rolü

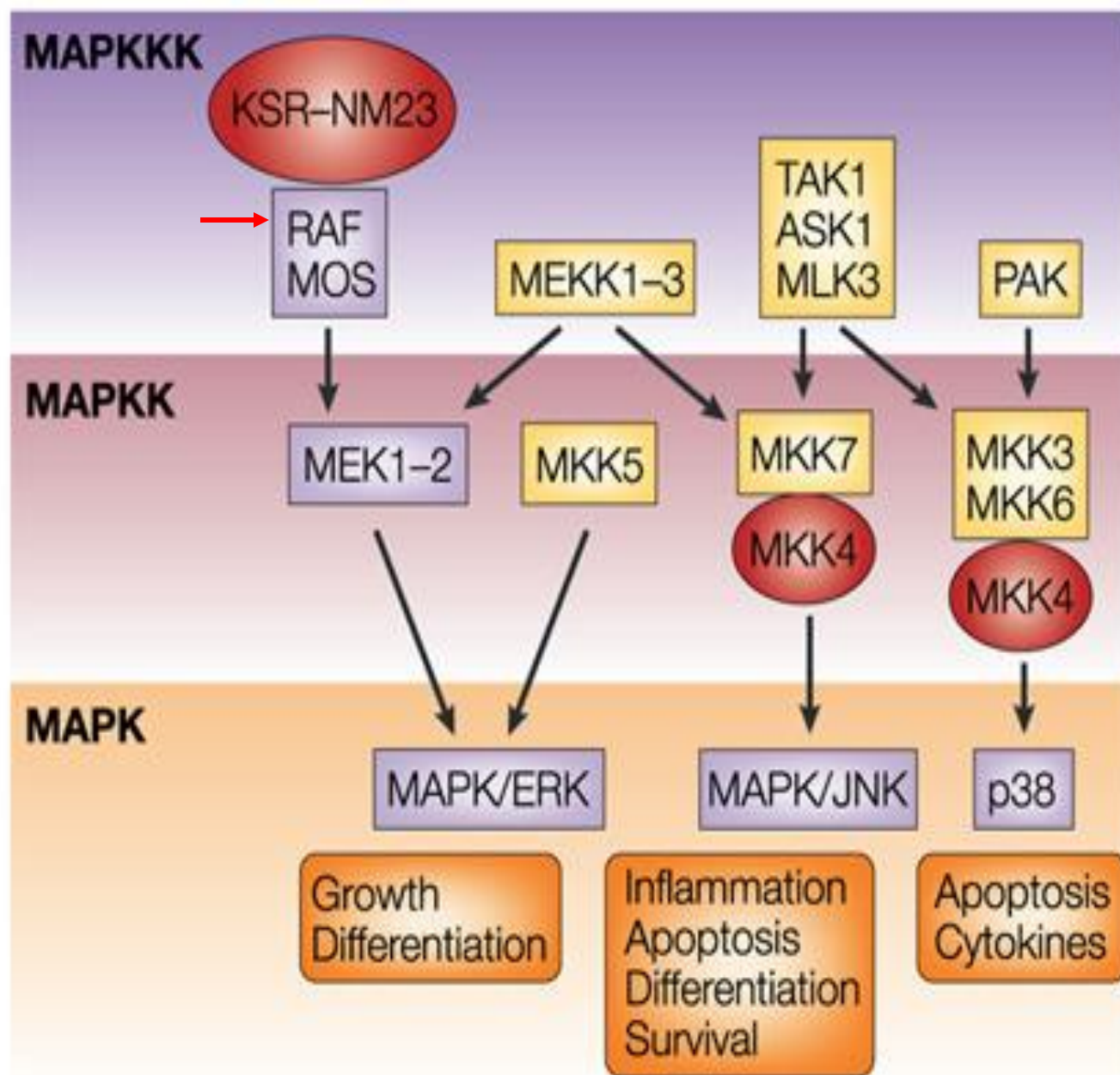


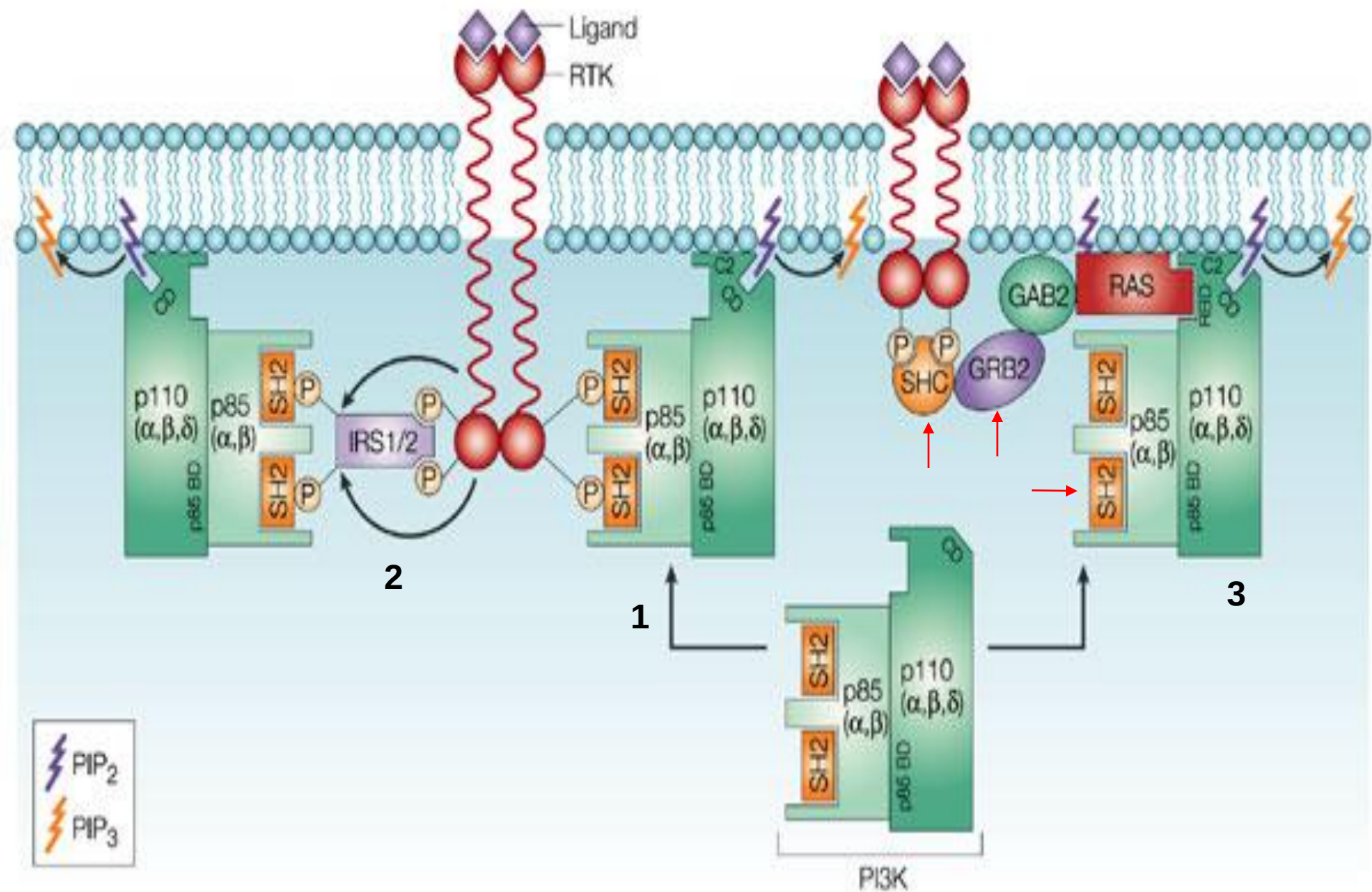


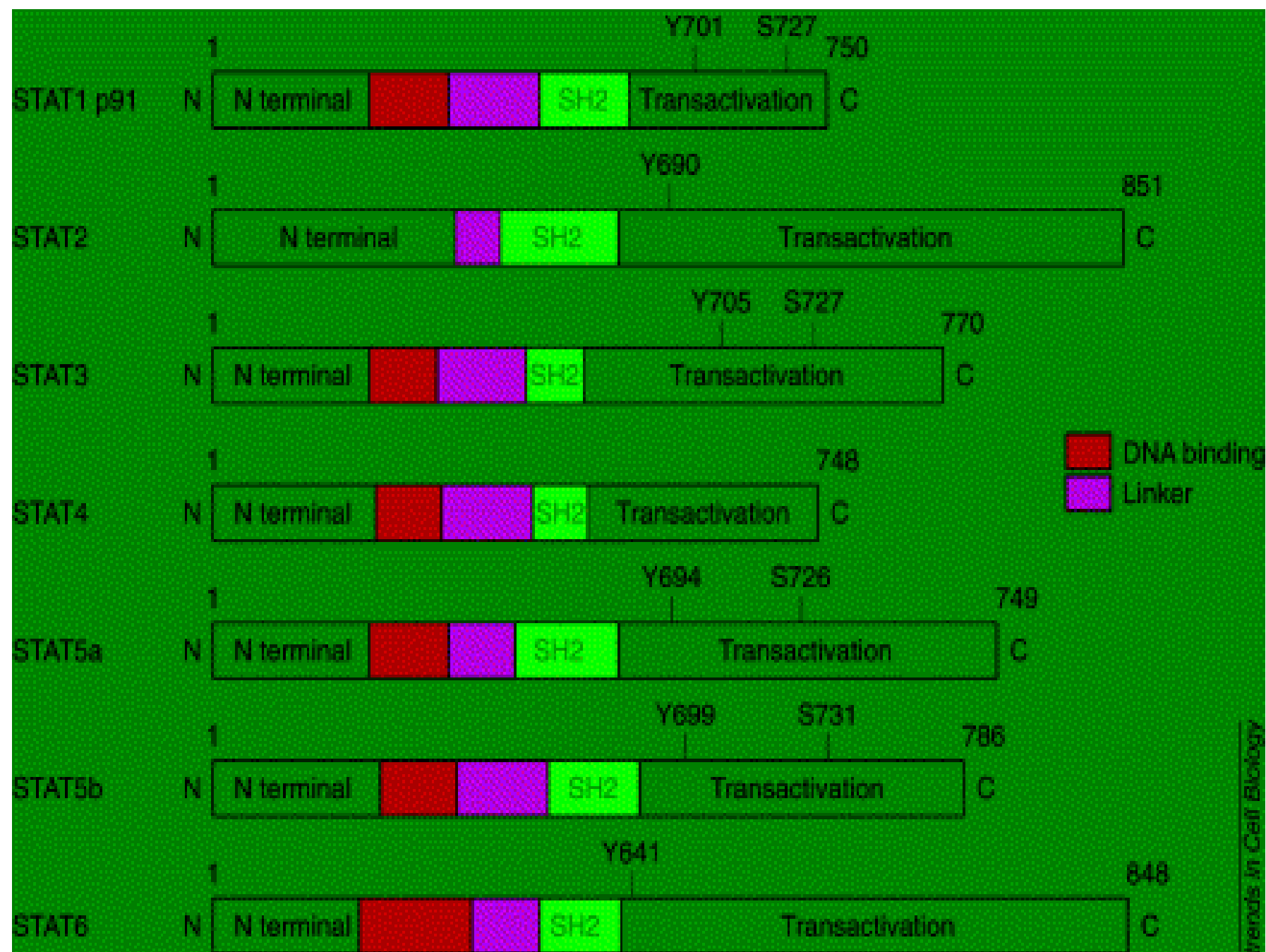
Sinyal İletiminde 4 “T”

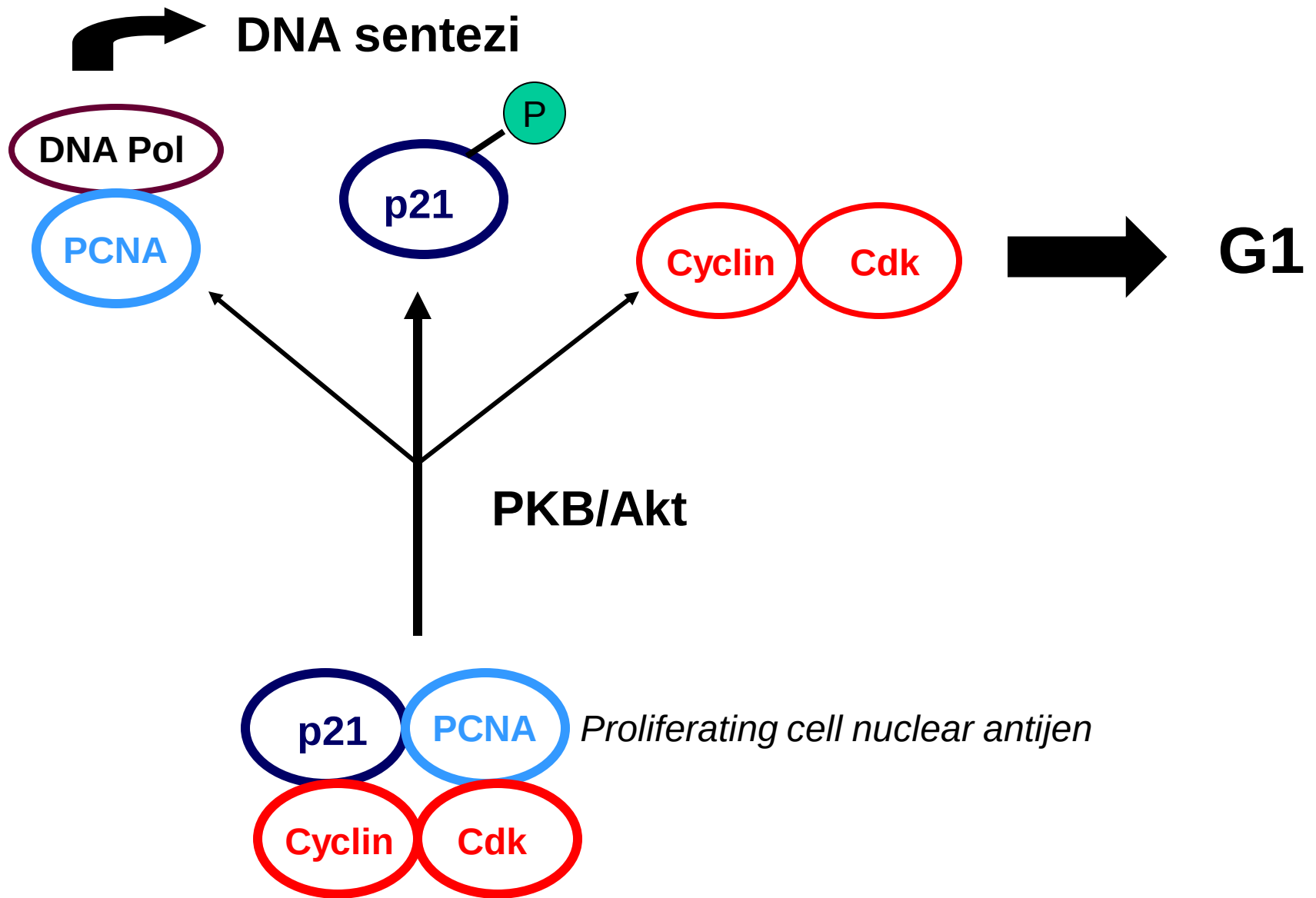
1. Yeterli ve uygun cevap (**T**uning)
2. Uygun zaman (**T**iming)
3. Sinyalin integrasyonu (**T**eaming)
4. Doğru cevap (**T**rueness)











PI3 Kinaz Yolu ile p21 inhibisyonu