



Kanser Dostu MEIS Proteinleri

Büşra ÇİMEN¹, Abdullah ASLAN^{1*}

¹ Fırat Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Programı, Elazığ, Türkiye

Büşra ÇİMEN ORCID No: 0000-0003-3415-3390

Abdullah ASLAN ORCID No: 0000-0002-6243-4221

*Sorumlu yazar: aaaslan@firat.edu.tr

(Alınış: 15.09.2021, Kabul: 21.03.2022, Online Yayınlanma: 29.06.2022)

Anahtar Kelimeler
 İnhibitör,
 Kanser,
 MEIS
 Proteinini,
 Metastaz

Öz: Miyeloid kanser türünden ismini alan MEIS; enerji üretimini teşvik eden, ROS seviyelerini minimum düzeye indirmeye çalışan, kalp kası gelişim evresinde görev alan bir proteindir. Kanserli hücreler MEIS proteinini metastaz için kullanmaktadır. MEIS proteinini kanserli hücrelerde durdurmak amacıyla 'kanseri kendi silahıyla vurma' olarak tanımlanan MEIS protein inhibitörleri (MEISi) keşfedilmiştir. MEIS protein inhibitörleri göğüs ve pankreas gibi kanser türlerinden, %75 ve %95 gibi ciddi oranda kanserli hücrelerin yayılımını engellediği belirlenmiştir. Bu derlemede MEIS proteinlerinin; kanser türleri ve hastalıklar üzerindeki etkisi, MEIS inhibitörlerinin (MEISi) keşfi, kanser tedavisinde MEIS protein inhibitörlerinin önemiyle ilgili bilgilerden bahsedilmektedir.

Cancer Friendly MEIS Proteins

156

Keywords
 Cancer,
 Inhibitor,
 MEIS proteins,
 Metastasis

Abstract: MEIS, named after the type of myeloid cancer; It is a protein that promotes energy production, tries to minimize ROS levels, and takes part in the development phase of the heart muscle. Cancerous cells use the MEIS protein for metastasis. In order to stop the MEIS protein in cancerous cells, MEIS protein inhibitors (MEISi), which are defined as 'shooting the cancer with its own weapon', have been discovered. It has been determined that MEIS protein inhibitors prevent the spread of cancerous cells, such as 75% and 95%, from cancer types such as chest and pancreas. In this review, MEIS proteins; Information about the effects on cancer types and diseases, the discovery of MEIS inhibitors (MEISi), the importance of MEIS protein inhibitors in cancer treatment are mentioned.

1. GİRİŞ

Kanser; kontrolsüz hücre bölünmesi ve bölünme sonucunda meydana gelen hücrelerin yayılım göstermesi ile oluşan genel hastalıklara verilen isimdir. Moleküler seviyede kanserli hücreler kontrolsüz olarak bölünebilir fakat diğer doku ve hücrelere yayılma özelliği göstermeyebilir, bu tür tümörler beningiyi huylu olarak isimlendirilmektedir. Cerrahi yöntemler ile tümörlü doku, normal dokudan ayrılabilir. Primer dokuyu parçalayarak, lenf sistemi yardımıyla vücutta başka doku ve organlara ulaşabilen tümör hücreleri kanserleşmiştir ve malignan/kötü huylu tümör olarak isimlendirilmektedir. Bu tür tümör hücreleri, farklı doku tiplerinde sekonder tümör (metastaz) oluşturma özelliğine sahiptir. Kanser, gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Kanser hastalığının öldürücü olması, kalıcı hasar meydana getirmesi (sakatlık vs) ve tedavilerinin

yüksek maliyetli olması, ülke ekonomilerinde ağır kayıplara neden olmaktadır. Yapılan araştırmalarda önümüzdeki yıllarda ölüm sebepleri içerisinde kanser hastalığının birinci sırada yer alacağı tahmin edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün araştırmalarına göre 2020'de her sene kanser hastalığı tanısı bırakılan kişi sayısı 17 milyon, 2030 senesinde 24 milyona ulaşacağı, 17 milyon kişinin aynı sene yaşamlarının sona ereceğini ve 2030'da ise 75 milyon kişinin kanser hastalığıyla yaşamlarını sürdüreceği tahmin edilmektedir [1].

Son beş yılda (2015-2019) dünyada 1 milyondan fazla kanserle ilgili çalışma yapılmıştır, fakat kanser hastalığına kesin bir çözüm bulunamamıştır. Bunun en büyük sebebi ise kanserli hücrelerin vücudumuzda bulunan faydalı proteinleri kendi menfaatlerine kullanmasıdır, bu proteinlerden biri MEIS proteindir. Miyeloid kanser türünden ismini alan MEIS; enerji üretimini teşvik eden, ROS seviyelerini minimum

düzele indirmeye çalışan bir proteindir. Ayrıca kalp kası gelişim evresinde de bu protein görev almaktadır. Kanserli hücreler MEIS proteini metastaz için kullanmaktadır [2]. MEIS proteinini kanserli hücrelerde durdurmak amacıyla 'kanser kendi silahıyla vurma' olarak tanımlanan MEIS protein inhibitörleri (MEISi) Türk akademisyen Fatih KOCABAŞ tarafından keşfedilmiş ve bu çalışma Uluslararası Hemotoloji-Onkoloji ödülüne layık görülmüştür. Yapılan çalışmada MEIS protein inhibitörleri göğüs ve pankreas gibi kanser türlerinden, %75 ve %95 gibi ciddi oranda kanserli hücrelerin yayılımını engellediği belirtilmiştir. MEIS protein inhibitörleri ile ilgili çalışmalar hala devam etmekle birlikte, son zamanlarda kanserin yayılımını engelleyen heyecan verici bir buluş olarak değerlendirilmektedir [3].

1.1. MEIS 1 ve MEIS 2 Proteinleri

MEIS 1'in gen uzunluğu 137360 bp'dir, bu bölgede *MEIS 1*; LOC729348, LOC100507073, DNMT3AP1 (DNA metiltransferans 3A psödojen 1) ile beraber yer almaktadır. Kromozom üzerindeki MEIS 1 proteini 2p14 lokusunda bulunmaktadır [4]. MEIS 1 proteini 390 aminoasitten meydana gelmektedir, 43 kDa ağırlığına sahiptir. MEIS 1 (miyeloid ekotropik viral entegrasyon bölgesi 1), yapılan çalışmalar sonucunda miyeloid lösemi hücrelerinde viral entegrasyon bölgesi olarak belirtilmiştir. *MEIS 1* geni; homeobox genlerinin TALE ailesi sınıfında yer alan transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır [5]. *MEIS 1*; PREP1, CREB1, GSK3, SALL4 gibi transkripsiyon faktörleri ile dolaylı veya doğrudan etkileşim içerisinde düzenlenmektedir [6]. MEIS 1 proteini; Hif1a, SOX2, GATA1, CCND1, CCND3, PF4, ile farklılaşma ve çoğalma amacıyla etkileşim içerisinde [7]. CREB proteinleri MEIS 1'in DNA'ya bağlanmasına yardımcı olmaktadır (CREB proteinlerine, GSK3 (Glikojen sentaz kinaz 3) proteinleri de eşlik etmektedir) [8]. MEIS 1 ile alakalı son 10 yılda yapılan çalışmalarda; kalp rejenerasyonunda, kök hücre fonksiyonu ve tümör genizde önemli rollerinin olduğu belirtilmiştir [9]. N terminalindeki bağlanma alanlarından dolayı Pbx1 ve HOXA9 ile etkileşim içerisinde [7]. MEIS 1 TALE ailesinin üyesidir ve MEIS 2, MEIS 3'de bu ailenin diğer üyelerini oluşturmaktadır. MEIS 2 ve MEIS 3 proteinleri, MEIS 1 proteinine yüksek oranda benzerlik göstermektedir (MEIS 1 protein benzerlik oranı; MEIS 2 proteini için %83, MEIS 3 proteini için ise %66'dır) [10].

MEIS 2 geni; homeobox genlerinin TALE ailesi sınıfında yer alan transkripsiyon faktörünü kodlamaktadır. *MEIS 2*; LOC110120842, LOC110120896, LOC110120905, LOC145845, MIR8063, CSNK1A1P1 ve C15orf41 ile aynı bölgede yer almaktadır. Ayrıca MEIS 2 proteini 15q14 kromozom lokusunda bulunmaktadır [11].

1.2. MEIS 1-MEIS 2 Proteinlerinin Etkileri ve Kanserle Olan İlişkileri

Embriyogeneze MEIS 1 proteini; hematopoez ve vasküler gelişimde, doğum sonrasında ise kemik iliğinde yer almaktadır [12]. Ayrıca bu protein; murin fetal

karaciğerde, hematopoetik kök hücrelerde, fetal ve embriyonik dokularda, arka beyin –beyincikte, pankreas adacıklarında, kolon, düz kas, ince bağırsakta, tükürük bezinde, uterus, adrenal bezde, endometriyum gibi farklı doku tiplerinde bulunmaktadır [13].

MEIS 1 proteini hipoksi tümör markörleri olan Hif-1a ve Hif-2a ekspresyonunda pozitif olarak bir artışa sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada MEIS 1 proteinin silinmesiyle, Hif-1a ve Hif-2a seviyelerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir. Sonuç olarak ROS düzeylerinin ve apoptozun eş zamanlı olarak yükseldiği belirtilmiştir [9].

15q14 kromozomunda gerçekleşen delesyonlar bazı hastalıklara neden olmaktadır, örneğin; zihinsel engellilik, yüz dismorfizmi, konjenital kalp defekleri. Zihinsel engelli, yüz dismorfizmi ve konjenital kalp defekleri rahatsızlığı olan bazı hastalarda (toplam 23 hastada) yapılan çalışma sonucunda 15q14 kromozomu üzerinde bulunan *MEIS 2* geninin delesyona uğradığı ve *MEIS 2* genindeki delesyonun bu hastalıkların oluşumunda etkili olabileceği tahmin edilmektedir [14]. İnsan embriyonik kök hücrelerin (hESC) farklılaşmasına neden olan etkeni belirlemek amacıyla yapılan bir çalışmada CRISPR / CAS9 teknolojisini kullanarak, embriyonik kök hücrelerde *MEIS 2* geni silinmiştir. Silinme sonrasında hESC'ler farklılaşma için uyarıldığında hematopoez farklılaşmasında bozulmalar meydana geldiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak *MEIS 2*, *TALI* genini hedefleyerek insan embriyonik kök hücrelerinin endotelial hematopoetik geçişini düzenlediği belirtilmiştir [15]. Ayrıca farklı bir çalışmada MEIS 1 proteini lenfoblastik ve miyeloid lösemiden izole edilen kemik iliği hücrelerin ekspresyonunda artış gösterdiğinde, terminal farklılaşmanın bir uyarıcısı olan granülosit koloni uyarıcı faktörün etki mekanizmasını önlediği belirtilmiştir [16].

MEIS 1; HOXA7, HOXA9 ve HOXB3'ü eksprese eden hücre tiplerinde lösemi işlemini hızlandırmaktadır. NUP98-HOXA9 oluşturduğu kompleks MEIS 1 ile birlikte ifade edildiğinde, akut miyeloid lösemi oluşumu hızlandırmaktadır [17]. HOXA9 ve MEIS 1 kaspaz aracılı apoptoz oluşumunu ortadan kaldırmaktadır [18].

MEIS 1'in küçük hücreli olmayan akciğer adenokarsinom kanser hücrelerindeki rolünü belirlemek için yapılan bir çalışmada MEIS 1'in, kanser hücrelerinin proliferasyonunu sınırladığı ve kanser hücresinin proliferasyonunu kontrol edebilecek terapötik stratejiyi temsil edebileceği belirtilmiştir [19].

İnsan özofagus skuamöz karsinom hücre hattında (KYSE-30) *MEIS 1* geninin silinmesi sonucu hücredeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise silinen *MEIS 1* geninin KYSE-30 hücre hattında farklılaşmalara sebep olabileceği belirtilmiştir [20].

Omurgalılarda ürogenital kanal ve kolon dahil olmak üzere birçok vücut fonksiyonlarında görev alan HOXB13, prostat dokusunda da spesifik bir transkripsiyon faktörü olarak çalışmaktadır. HOXB13'de

tekrarlanan G84E gerçekleşen mutasyon prostat kanseri oluşum riskini arttırmaktadır. Prostat kanserinde HOXB13'de G8E4 mutasyonu sonucunda, MEIS 1 proteininin kanserli hücrelerdeki potansiyelini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada; MEIS 1 proteininin HOXB13'ün ömrünün uzamasına, hücre proliferasyonu ve gen düzenlemesinde HOXB13'ün kanser teşvik edici etmenlerine yardımcı olduğu belirtilmiştir [21].

MEIS 1 proteini; pankreas kanseri hücrelerinde metastatik hücre yapışma molekülü olan Mcam'ın aktive etmede etkin rol oynamaktadır. Patel ve ark. [22] yaptıkları çalışmada; MEIS 1 proteinin ID1 aktivasyonu yoluyla malign periferik sinir kılıfı tümörlerinin ilerlemesi ve hayatta kalması konusunda yardımcı olduğu belirtilmiştir. Yokoyama ve ark. [23] yapmış oldukları farklı bir çalışmada ise; MEIS 1, Sytl1 ekspresyonunun artmasını sağlayarak lösemi hücrelerinin gelişimini sağladığı gözlemlenmiştir (Sytl1, CXCR4'ün hücre içi trafiğini belirlemektedir).

Fare lösemi dokusunda MEIS 2 protein miktarının yüksek olduğu belirlenmiştir. Transkripsiyon faktörü olan AML1-ETO'nun Run bölgesine MEIS 2 proteini sıkıca bağlanarak akut miyeloid lösemiye (AML) tetiklediği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [24].

PTBP1, kolorektal ve böbrek gibi birçok farklı kanser türlerinde yüksek miktarda bulunmaktadır, ayrıca kanserin ilerlemesini de kolaylaştırmaktadır. PTBP1'in LN metastatik mesane kanserindeki etkisi belirlemek amacıyla Xie ve ark. [25] yaptıkları çalışmada, mesane kanserinin ilerlemesi aşamasında PTBP1'in katkısı olduğu, ayrıca MEIS 2 ve PKM'nin PTBP1 etkisiyle mesane kanserinin ilerlemesine katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır.

Denizkestanelerinin gelişim evresinde *foxQ2* geni önemli görevleri bulunmaktadır. Yaguchi ve ark. [26] yaptıkları çalışmada MEIS transkripsiyon faktörünün; *foxQ2* geninin ekspresyonunu koruyarak, nöroektoderm spesifikasyon\ farklılaşma aşamasını düzenlediği ve böylece denizkestanesinin türü olan *Hemicentrotus pulcherrimus*'un embriyo gelişiminde, ön- arka vücut eksenini oluşumuna katkı sağladığı belirtilmiştir.

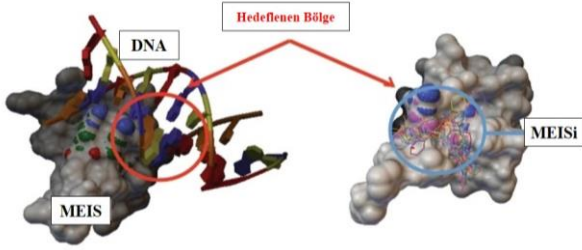
Huzursuz bacak sendromu (Restless Legs Syndrom:RLS) sinir sistemi hastalıklarından birisidir. Genellikle akşam-geceleri bacaklarda ciddi olarak rahatsız edici ağrılara neden olmaktadır. Çoğul gebelik, böbrek hastalığı ve demir eksikliği anemisi RLS hastalığı görülme riskini arttırdığı tahmin edilmektedir. 2007 yılında büyük oranda yapılan çalışmalar sonucunda RLS hastalığıyla ilgili üç genomik bölge tanımlanmıştır. Bunlar; MEIS1, BTBD9 ve MAP2K5/SKOR1 bölgeleridir. RLS hastalığında MEIS 1'in etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışma sonucunda; MEIS 1 ve SKOR 1 arasında bağlantı olduğu, bu bağlantının RLS hastalığının gelişimine katkı sağladığı tahmin edilmektedir [27].Transkripsiyon faktörleri; tüm hücrelerde bulunan genlerin kontrolünden sorumludur, birçok protein kompleksleriyle birlikte çalışmaktadır. Çocukluk ve ergenlik döneminde sıklıkla görülen kemik

tümörlerinden biri Ewing sarkoma hastalığıdır. Ewing sarkom hastalığına neden olan 'EWS-FLI1' olarak adlandırılan transkripsiyon faktörlerine sahip, sadece kemik tümöründe bulunan bir proteindir. Yapılan araştırmalarda MEIS 1 proteini transkripsiyonel düzenlemede EWS-FLI1 ile birlikte çalışarak, Ewing sarkoma hücrelerinin hayatta kalma konusunda yardımcı olan, süper güçlendirici bir onkogen olarak tanımlanmıştır [28]. Rett sendromu farklı nörolojik bozukluklar sonucu oluşan nörogelişimsel bir hastalıktır. Rett sendromu hastalarında; dil ve el kullanım becerilerinde gerileme, epilepsi, apraksik yürüme, zihinsel engellilik, otizm spektrum bozukluğu, solunumda sıkıntı, gastrointestinal sorunlar, skolyoz ve otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu gibi etkiler görülmektedir. Srivastava ve ark. [29] yapmış oldukları çalışmada *MEIS 2* genindeki bozukluklar Rett sendromunda olduğu gibi, otizm spektrum bozukluğu ve bozulmuş uyku düzenine neden olabileceği belirtilmiştir. Giliberti ve ark. [30] yapmış oldukları çalışmada ise; 10 yaşındaki erkek çocuğunda *MEIS 2* geninin mutasyona uğradığı ve bunun sonucunda da, nörogelişimsel bozukluklara olabileceği tahmin edilmektedir.

1.3. MEIS Protein İnhibitörleri (MEISi)

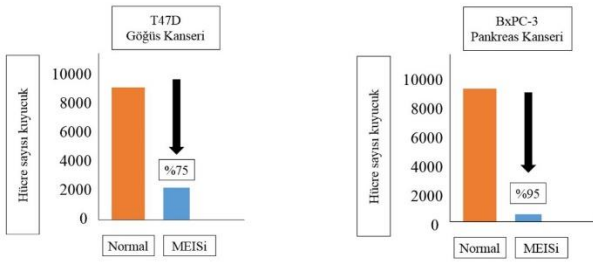
MEIS proteinin DNA'ya bağlanma özelliği bulunmaktadır. Kanserli hücreler DNA'ya bağlanan MEIS proteini sayesinde yayılım göstermektedir. MEIS protein inhibitörleri Fatih Kocabaş tarafından keşfedilmiştir [2].

Hedefe yönelik bir ilaç olarak tasarlanan bu moleküller (MEISi), DNA ile MEIS proteini arasındaki etkileşimi zayıflatarak kanserli hücrelerin yayılımını engellemektedir. Ayrıca MEIS proteinlerinin inhibitörleri hücre zarından geçebilme özelliği olan ve etkileşimini hücre içerisinde gösteren bir yapıya sahiptir. MEISi'leri; fare deneylerinde, ex vivo deneylerde insanların kordon kanında bulunan ve in vivo klinik araştırmalarda MEIS proteinlerinin inhibisyonunda etkili olarak hemotopoetik kök hücre ekspresyonunu arttırdığı, *P21*, *Hif1a* ve *Hif2a* genlerinin oranlarında düşme sağlayan ve MEIS proteinlerinin (MEIS 1, MEIS 2, MEIS 3) transkripsiyonel aktivasyonlarını önleyen kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır. Bu inhibitörlerin bulunması aşamasında birçok farklı çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Homeobox ailesi inhibitörlerinin kütüphanesi oluşturulmuştur, Autodock Vina ve PaDEL-ADV kullanılarak MEIS homedomain proteinine karşı silicoda milyonlarca küçük molekül taranmıştır. Ayrıca PubChem biyotahlil analiziyle sitotoksit ve kardiyotoksisiye sahip olmayan MEISi'nin belirlenmesini kolaylaştırmıştır [31].



Şekil 1. MEIS-DNA etkileşim bölgesi ve MEISi ile engellenmesi [30].

MEIS inhibitörleri, yan etkisinin olup olmadığını gözlemlemek için ilk olarak fare üzerinde denenmiştir. Deneysel sonucunda herhangi bir sorun ile karşılaşmamıştır. Ayrıca farelerin kök hücrelerini çoğalttığı gözlemlenmiştir [2]. Bulunan MEISi'lerinin kanser hücrelerinin yayılımına olan etkisini belirlemek amacıyla, özellikle MEIS proteinlerini kullanarak yayılım gösteren göğüs ve pankreas kanseri hücreleri üzerinde ilk olarak denenmiştir. Göğüs kanseri hücrelerini (T47D) %75 oranında yayılımını azalttığı, pankreas kanseri hücrelerinde (BxPC-3) ise %95 oranında yayılımını azalttığı belirtilmiştir. Fatih Kocabaş MEISi buluşunun ardında İsveç'te bulunan Uluslararası Hematoloji- Onkoloji Derneği tarafından ödüle layık görülen ilk Türk akademisyen olmuştur [3].



Şekil 2. MEISi'lerinin göğüs ve pankreas hücre yayılımına etkisi [3].

SONUÇ

Fatih Kocabaş'ın MEIS protein inhibitörleri buluşunun ardından bu ürünü geliştirme amacıyla 'TÜBİTAK Genç Bireysel Girişim' 'TTGV' ve 'BIG BANG' yarışmalarında "MEINOX ilaç teknolojisi" isimli iş fikri ile katılmış ve kabul edilmiştir. Kocabaş ve ekibi; AR&GE çalışmasını ÜR&GE çalışmaları ile devam ettirerek bu çalışmanın yapılabilirliğini ve maliyet değerinin belirlenmesini amaçlamaktadır. Ayrıca bağımsız bilim insanlarının çalışmalarında kullanması amacıyla MEISi satışının yapılması planlanmaktadır, böylece ÜR&GE çalışmalarına fon sağlanmış olacak ve katma değerinin ülkemizde kalacağı için ekonomiye katkısının olacağı düşünülmektedir [3].

Dünyada ölüm nedenleri içerisinde ikinci sırada yer alan kanser hastalığının metastaz oluşturmasını engellemek amacıyla geliştirilen bu inhibitörler, ilerde birçok farklı kanser türleri üzerindeki etkileri araştırılarak kanser alanındaki çalışmalarda çok önemli gelişmelere neden olacağı, ayrıca MEISi farklı hastalıklar üzerindeki etkisinin araştırılması planlanmaktadır.

Bilgi

Bu derleme Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Bünyesinde Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans semineri kapsamında sözlü olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Horozoğlu M. Uzman sistemler kullanılarak over (yumurtalık) kanseri tespiti. Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Konya.; 2018.
- [2] Kocabaş F, et al. Identification of cardiogenic and hematopoietic MEIS Inhibitors. Poster SessionI-Basic Science-Cardiac Biology and Physiology, Session held on 20 April P69.; 2018.
- [3] İnternet; 2021; Kasım 11. Erişim adresi: <https://www.youtube.com/watch?v=zMpAnW9N6R4>
- [4] Sitwala KV, et al. HOX proteins and leukemia. Int J Clin Exp Pathol. 2008;1, 461-474.
- [5] Crist RC, et al. A conserved tissue-specific homeodomain-less isoform of MEIS 1 is downregulated in colorectal cancer. Plos One. 2011;6, 1-7.
- [6] Morgado E, et al. Flt3 is dispensable to the HOXA9/MEIS 1 leukemogenic cooperation. American Society of Hematology. 2007;109, 4020-4022.
- [7] Wong P, et al. MEIS 1 is an essential and rate-limiting regulator of MLL leukemia stem cell potential. Genes Dev. 2007;21, 2762-2774.
- [8] Wang Z, et al. GSK-3 promotes conditional association of CREB and its coactivators with MEIS1 to facilitate HOX-mediated transcription and oncogenesis. Cancer Cell. 2010;17, 597-608.
- [9] Kocabaş F, et al. Development of Small Molecule MEIS Inhibitors that modulate HSC activity. Scientific Reports. 2020; 10, 1-17.
- [10] Aksöz M, et al. Emerging roles of MEIS 1 cardiac regeneration stem cells and cancer. Current Drug Targets. 2018;19, 181-190.
- [11] Louw J, et al. MEIS 2 Involvement in Cardiac Development, Cleft Palate, and Intellectual Disability. American journal of medical genetics. 2015; 5, 1142-1146.
- [12] Svingen T, et al. Altered HOX gene expression in human skin and breast cancer cells. Cancer Biology Therapy. 2003; 2, 518-23.
- [13] Owens BM, et al. Hox and non-hox homeobox genes in leukemic hematopoiesis. Stem Cell. 2002; 20, 364-79.
- [14] Verheije R, et al. Heterozygous loss-of-function variants of MEIS 2 cause a triad of. European Journal of Human Genetics. 2018;27, 278-290.
- [15] Wang M, et al. MEIS 2 regulates endothelial to hematopoietic transition of human embryonic stem cells by targeting TAL 1. Stem Cell Research & Therapy. 2018;9, 1-13.
- [16] Calvo KR, et al. MEIS 1a suppresses differentiation by G-CSF and promotes proliferation by SCF: potential mechanisms of cooperativity with Hoxa9

- in myeloid leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;23,13120-13125.
- [17] Kroon E, et al. Defining roles for HOX and MEIS 1 genes in induction of acute myeloid leukemia. Mol Cell Biol. 2001;21, 224-234.
- [18] Wermuth PJ, et al. MEIS 1-mediated apoptosis is caspase dependent and can be suppressed by coexpression of HOXA9 in murine and human cell lines. Blood. 2005;105, 1222-1230.
- [19] Li W, Huang K, Guo H and Cui G. MEIS 1 regulates proliferation of non-small-cell lung cancer cells. J Thorac Dis. 2014; 6, 850-855.
- [20] Mahmoudian RA, Bahadori B, Rad A, Abbaszadegan MR and Forghanifard MM. MEIS 1 knockdown may promote differentiation of esophageal squamous carcinoma cell line KYSE-30. Mol Genet Genomic Med. 2019; 7, 1-8.
- [21] Johng D, et al. HOXB13 interaction with MEIS 1 modifies proliferation and gene expression in prostate cancer. Wiley The Prostate. wileyonlinelibrary.com/journal/pros. 2018.; 1-11.
- [22] Patel Av, et al. An shrna screen identifies MEIS 1 as a driver of malignant peripheral nerve sheath tumors. Ebiomedicine. 2016;9, 110- 119.
- [23] Yokoyama T, et al. MEIS 1-mediated transactivation of synaptotagmin-like 1 promotes CXCL12/CXCR4 signaling and leukemogenesis. The Journal of Clinical Investigation. 2016;126, 1664-1678.
- [24] Vegi NM, et al. MEIS 2 is an oncogenic partner in aml1-eto-positive aml. Cell Reports. 2016;16, 498-507.
- [25] Xie R, et al. Polypyrimidine tract binding protein 1 promotes lymphatic metastasis and proliferation of bladder cancer via alternative splicing of MEIS 2 and PKM. Cancer Cell. 2019;449, 31-44.
- [26] Yaguchi J, et al. MEIS transcription factor maintains the neurogenic ectoderm and regulates the anterior-posterior patterning in embryos of a sea urchin *Hemicentrotus Pulcherrimus*. Developmental Biology. 2018;444, 1-8.
- [27] Catoire H, et al. A direct interaction between two restless legs syndrome predisposing genes: MEIS 1 And SKOR 1. Scientific Reports. 2018; 8, 1-9.
- [28] Lin L, et al. Super-enhancer-associated MEIS 1 promotes transcriptional dysregulation in ewing sarcoma in co-operation with EWS-FLI1. Nucleic Acids Research. 2018.;1-13,Doi: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>,
- [29] Srivastava S, et al. Monogenic disorders that mimic the phenotype of rett syndrome. Neurogenetics. 2018;19, 41-47.
- [30] Giliberti A, et al. MEIS 2 gene is responsible for intellectual disability cardiac defects and a distinct facial phenotype.2019.;Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.01.017>.
- [31] Kocabaş F, et al. *Hematopoietic and cardiogenic MEIS inhibitors that enhance cellular proliferation and HDR gene expression*. 5th International Congress of the Molecular Biology Association of Turkey (MolBiyKon'17). 2017.; 8-10 September, Istanbul.