

Hücre İçi Sinyal Yolakları ve Klinik Yansımaları

*Dok. Öğr. N. Ceren SÜMER TURANLIGİL**
*Dr. Yiğit UYANIKGİL***

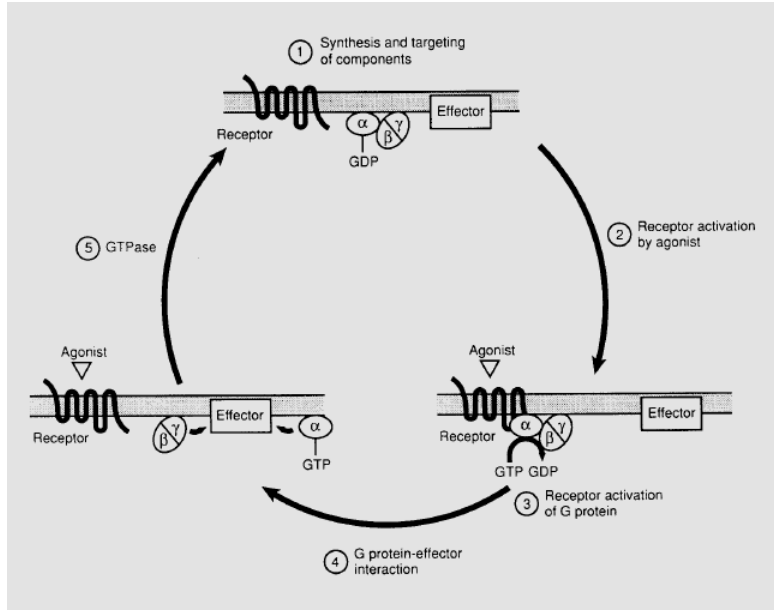
Hücrelerin en önemli özelliklerinden bir tanesi otokrin, parakrin, endokrin sinyallere yanıt vermeleridir. Bir sinyal molekülü reseptörüne bağlandığında hücre çoğalması, farklılaşması, hareketi, metabolizması ve davranışı gibi hayati olayların düzenlenmesinde görevli bir takım hücre içi yanıtları başlatır. Hücre içi sinyal moleküllerinin etki mekanizması reseptörlerin lokalizasyonundan etkilenir. Steroid hormonlar, reseptörü hücre içinde olan sinyal molekülleridir. Kolesterolden sentezlenirler ve testosteron, östrojen, progesteron ve kortikosteroidleri içerirler. Steroid reseptörler, transkripsiyon faktörü gibi görev yaparlar¹.

Androjen duyarsızlık sendromunda (testiküler feminizasyon sendromu), testosteron reseptörünü sentezleyen gende mutasyon vardır. Hormon reseptöre bağlanamaz ve hücreler hormona yanıt vermez. Hastalar, ikincil seks karakterleri kadın fenotipi gösteren erkek bireylerdir¹.

Diğer bir grup sinyal molekülü hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bunların arasında peptid hormonlar, nöropeptidler, büyüme faktörleri, nörotransmitterler, eikosanoidler ve lökotrienler vardır. Sinyal molekülü özgün reseptöre bağlandığında, reseptörle ilişkili hedef moleküller ve yollar aktive olur¹. G proteini ile eşleşmiş sinyal transdüksiyonu şu bileşenleri içerir: G proteini ile eşleşmiş reseptörler (GPCR), G proteinlerinin kendileri, G proteini ile regüle edilen efektörler ve RGS (G proteininin GTPaz etkinliğini aktive eden proteinlerin bir ailesi) üyeleridir² (Şekil 1).

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, İZMİR

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İZMİR



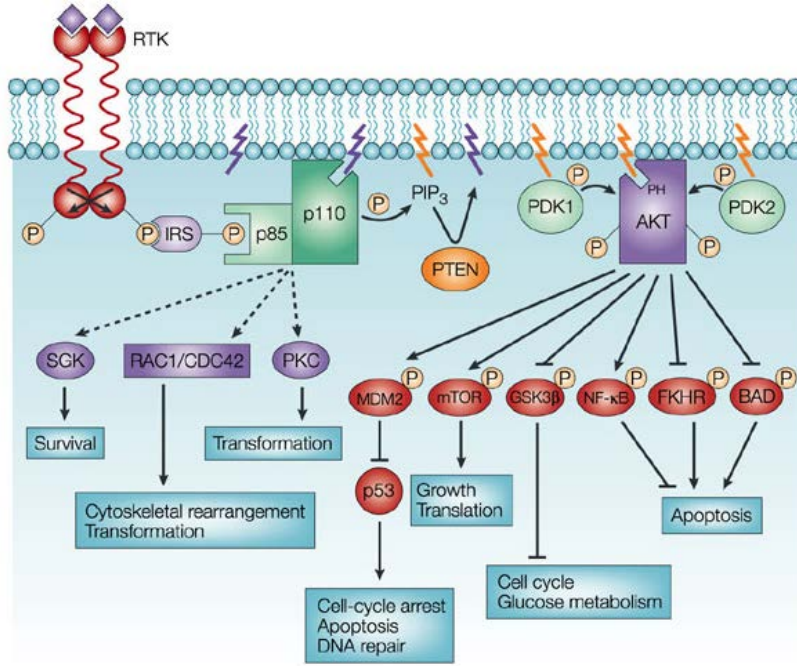
Şekil 1. G proteininin GTPaz döngüsü ².

G proteini üç alt birim içerir: α , β ve γ . Dinlenme halindeyken α alt birime ADP bağlıdır. Reseptöre hormon bağlanması α alt birimde GPCR etkinliği aracılığıyla GDP'nin bırakılmasına ve hücrede GDP'ye göre 10 kat fazla konsantrasyonda bulunan GTP'nin bağlanmasına sebep olur. Etkinleşmiş GTP bağlı α alt birim, β ve γ 'dan ayrılır ve bir hedefle, efektörle etkileşir ^{1, 2}. Fizyolojik koşullarda G proteini alt birimleri tarafından efektör regülasyonu geçicidir ve α alt birimin GTPaz etkinliği tarafından sonlandırılır. Efektör proteinler ikinci haberci olan enzimleri veya iyon kanallarını içerebilir. α alt birimin GTPaz etkinliği, RGS proteini ile hızlandırılır. G proteinlerinde ve GPCR'lerde işlev kaybı veya kazanımı yönünde mutasyonlar olabilir. İşlev kaybı mutasyonları hormon direncine sebep olurken, işlev kazanımı mutasyonları endokrin hiperfonksiyona neden olur ² (Tablo I).

Tablo 1: GPCR işlev kaybı mutasyonlarıyla giden hormona direnç hastalıkları (CaR: kalsiyumu tanıyan reseptör, FSH: folikül stimüle edici hormon, TRH: tirotropin-salıcı hormon, GHRH: büyüme hormonu salıcı hormon, GnRH: gonadotropin salıcı hormon)².

Reseptör	Hastalık
V2 vazopressin	Nefrojenik diyabetes insipidus
ACTH	Ailesel ACTH direnci
LH	Erkek psödohermafroditizmi
TSH	Ailesel hipotroidizm
CaR	Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
	Neonatal ağır primer hiperparatiroidizm
Endotelin B	Hirschprung hastalığı
FSH	Hipergonadotropik over yetmezliği
TRH	Santral hipotroidizm
GHRH	Büyüme hormonu yetmezliği
GnRH	Hipogonadotropik hipogonadizm
PTH	Blomstrand kondrodizplazi

Reseptör tirozin kinazlar substrat proteinleri tirozin kalıntılarında fosforiller (Şekil 2). EGF (Epidermal büyüme faktörü), NGF (Nöronal büyüme faktörü), PDGF (Trombosit kaynaklı büyüme faktörü), insülin ve bazı büyüme faktörü reseptörleri tirozin kinazlardır. Ligandıyla etkileşim sonrası reseptör dimerleşir, sinyal moleküllerinin akışı, SH2 (Src homoloji-2) domeynleri boyunca olur. Sitokin reseptörleri, reseptörün bileşeni olmayan tirozin kinazları uyarır. Sitokin reseptörleriyle ilişkili tirozin kinazlar iki aileye üyedir: Src (sarkoma ile ilişkili) ailesi ve Janus kinaz ailesi (JAK). Diğer enzimlere bağlı reseptörler tirozin fosfataz, serin ve treonin kinaz proteinleridir. TGF- β (transforme edici büyüme faktörü beta) ailesi üyeleri, serin ve treonin kalıntılarını fosforilleyen protein kinazlardır. TGF- β hedef hücrelerinin çoğalmalarını inhibe eder. Tirozin kinazlarda ve sitokin reseptörlerinde olduğu gibi, ligandın TGF- β reseptörüne bağlanması dimerleşmeyle sonuçlanır ve sitozolik serin veya tirozin kinaz domeyni reseptörün polipeptid zincirlerinde fosforilleme yapar¹.



Şekil 2. Tirozin kinaz reseptör yolları ¹¹.

Tirozin kinazların iki sınıfı vardır: 1) reseptör tirozin kinazlar; 2) reseptör olmayan tirozin kinazlar. Birinci gruptakiler ligand bağlayan hücre dışı bir domeyne ve katalitik bir hücre içi kinaz domeynine sahip transmembran proteinlerdir. İkinci gruptakiler sitozolde, çekirdekte ve plazma membranının iç yüzünde bulunur ve Src ailesini, Fps/Fes'i (Fujinami poultry sarkoma/felin sarkoma) ve fes-ile ilişkili alt aileyi (Fer) içerir. Kanseri hücrelerinde tirozin kinaz aktivitesi ligand yokluğuna rağmen meydana gelen otofosforilasyonu belirleyen bir protein tarafından bozulabilir. Ya regülasyonu bozulur ya da tirozin kinaz reseptörü veya ligandı aşırı eksprese olur. Tirozin kinaz PDGF reseptörü aktivasyonu yapan tümörlere kronik miyelomonositik lösemi, c kit aktivasyonu görülen hastalıklara da sistemik mastositoz ve mast hücre lösemisi örnek gösterilebilir ¹. Hodgkin lenfoma-Reed Stenberg hücrelerinde

7 farklı tirozin kinaz reseptörünün ekspresyonu ve etkinleşmesi söz konusudur³. Tirozin kinazlar bilinen en potent mitojenik ve transforme edici moleküller arasındadır. Paksillin, tensin, ezrin gibi hücre iskeleti ile ilişkili proteinlerin tirozinlerinin fosforillenmesi hücre şeklinin değişmesine ve tümör invazyonunda rol oynayabilecek adezyon kaybına neden olur. Diğer tirozinle fosforillenen substratları kodlayan β -katenin veya α -katenin gibi genler sırasıyla kolon ve prostat kanserinde mutasyona uğrayabilir⁴.

X'e bağlı (Bruton) agamaglobulinemisi adlı immün yetmezlik sendromunda serumdaki B lenfositlerin ve globulinlerin düzeyi düşüktür ve sendrom, Btk (Bruton tirozin kinaz) adlı gendeki bir mutasyondan kaynaklanır⁵.

Hücre içi sinyal iletiminin ana yolları, bir sinyali iletmek veya arttırmak için uyarılan hedef enzimleri içerir. Arttırılmış bir sinyal, uyarıya yanıt olarak gen anlatımını düzenlemek amacıyla çekirdeği uyarabilir. Temel hücre içi sinyal yolları cAMP ve cGMP yolları, fosfolipaz C-Ca⁺² yolağını, NF-kB transkripsiyon yolağını, Ca⁺²- kalmodülün, MAP kinaz yolağını ve JAK-STAT yolağını içerir¹.

Siklik AMP (siklik adenosin monofosfat-cAMP) yolağı, ATP'den adenilat siklaz enzimiyle cAMP oluşumuyla sonuçlanır. cAMP'nin hücre içi etkilerine cAMP bağımlı protein kinaz (protein kinaz A) aracılık eder. cAMP protein kinaz A'ya bağlandığında katalitik alt birimleri ayrılır ve her biri hedef proteinlerdeki serin kalıntılarını fosforiller veya hücre çekirdeğine göç eder. Katalitik alt birim çekirdekte CREB (CRE-bağlayıcı protein) adlı CRE'ye (cAMP yanıt elemanı) bağlı transkripsiyon faktörünü fosforiller ve gen etkinliği değişir¹. CREB, hücre proliferasyonundan, farklılaşmasından ve sağ kalımından sorumlu genlerin etkinliğini düzenleyen lösin zipper transkripsiyon faktörüdür ve akut lösemili hastaların kemik iliğinde aşırı derecede eksprese olur⁶. Farede metastatik melanom hücrelerinde DNA'ya bağlanma domeyni mutasyona uğratılan CREB ile ilişkili proteinlerin, radyasyon direncinde ve tümörleşme ve metastaz yapma potansiyelinde azalma gösterilmiştir. CREB proteinleri hücreleri apoptozdan kaçırmaktadır ve bunu Bcl-2 ekspresyonunu

arttırarak yapmaktadır⁷. Ayrıca aktive CREB proteini mezotelyomalarda aşırı eksprese olmaktadır ve apoptozu önlemektedir⁸.

İnsan cAMP düzeyleri, hipofiz adenomlarında anormalleşebilir. Özellikle büyüme hormonu salgılayan adenomlarda cAMP yolu kilit noktadır ve fenotipi etkileyebilir⁹. Tip 1 Nörofibromatoziz'de, nörofibromin aracılı cAMP oluşumunda bozukluk vardır¹⁰. Bilateral adrenal hiperplaziler cAMP sinyal yolağına katılan molekülleri kodlayan genlerde mutasyonlardan kaynaklanabilir¹¹.

cGMP yolağı cGMP yapmak için guanilat siklazı kullanır. Retinanın fotoreseptörleri ışık sinyallerini sinir impulslarına dönüştürmek için cGMP'yi kullanır¹. Merkezi sinir sisteminde nitrik oksit (NO) duyarlı çözünebilir guanilat siklaz (sGC), cGMP sentezinden sorumludur. Fosfodiesterazlar (PDE), beyinde cGMP'yi hidroliz eden enzimlerdir. NO/cGMP sinyal yolağı öğrenme ve hafıza olaylarında çok önemli bir yere sahiptir. Yaşlanma da PDE ekspresyonunda ve etkinliğinde artışla ve cGMP derişiminde azalmayla ilişkilidir¹².

Hücre içi sinyal yolağında etkin diğer bir ikincil haberci bir fosfolipid olan PIP₂'den (fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat) türer. PIP₂'nin fosfolipaz C (PLC) adlı enzimle hidrolizi diaçilgliserol (DAG) ve inozitol 1,4,5 trifosfat (IP₃) adlı iki adet ikincil habercinin oluşumuyla sonuçlanır. Bu iki haberci, iki farklı sinyal yolağı zincirini harekete geçirir: Protein kinaz C (PKC) ve kalsiyum (Ca⁺⁺) serbestleştirilmesi. PLC'nin iki formu vardır: PLC-β ve PLC-γ. PLC-β, G proteiniyle aktive olur. PLC-γ ise reseptör protein trozin kinazlarla ilişki kurmaya izin veren SH2 domeynleri içerir. SH2 domeyninin düzenleyici işlevleri vardır, örneğin kinaz katalitik domeyninin allosterik düzenlenmesine katılır. DAG, protein kinaz C ailesi üyelerini (serin ve treonin kinazları) aktive eder. PKC, diğer hücre içi hedefleri, örneğin MAP Kinaz yolağını aktive eder ve gen ekspresyonunu ve hücre proliferasyonunu etkileyecek transkripsiyon faktörlerinde fosforillenmeye sebep olur^{1,13}.

Tirozin fosfataz proteinleri N uçlarında bir SH2 domeyni ve C uçlarında

SHP1 ve SHP2 denen sitoplazmik tirozin fosfataz domeynleri içerir ve birçok hücrel işleve katılır. SHP1 ve SHP2 progenitör hücre gelişimini, hücrel büyümesini, doku enflamasyonunu, kemotaksisi ve oksidatif stres yollarını içeren hücrel surveyi modüle eder. Bu işlevlerinden dolayı SHP1 ve SHP2 diyabet, nörodejenerasyon ve kanser gibi hastalıklarda rol oynarlar¹⁴. Çeşitli sinyalleme proteinlerinin SH2 domeyni mutasyonları immün yetmezliklere, bazal karsinomaya ve diyabete sebep olabilir¹⁵.

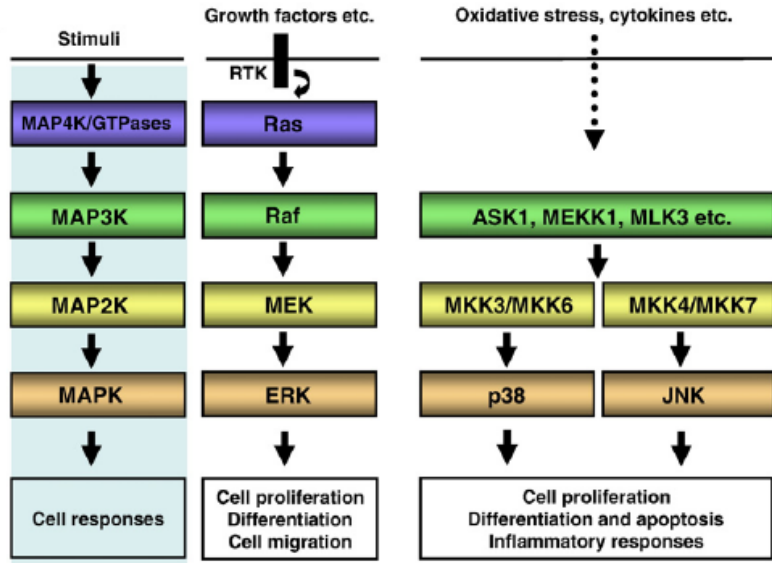
NF-kB (nükleer faktör kappa B), immün yanıtta yer alan, hücre proliferasyonuna ve apoptoza katılan yaygın bulunan enhancer bağlayıcı bir transkripsiyon faktörü olup 50 ve 65 kDa alt birimlerden (p50 ve p65) oluşur¹⁶. p50 DNA'ya bağlanır, p65 ise transkripsiyonel aktivasyon yapar. p65, IκB denen inhibitör sitoplazmik protein ailesine bağlı halde bulunur. Bu bağlanma, Nf-kB'nin çekirdeğe translokasyonunu ve dolayısıyla DNA'ya bağlanmasını engeller. IκB, proteolizle regüle edilir ve yıkımı NF-kB'nin serbest kalmasıyla, örneğin transkripsiyonel aktivasyon yapar¹⁷. NF-kB ve AP1 gibi diğer transkripsiyon faktörleri aracılı hücrel yanıtlar, kanser kaşeksisinde önemli rol oynar¹⁸.

İnsan sitomegalovirüsü (HCMV) proteinleri, Nf-kB ile etkileşime girer¹⁹. Nf-kB, HIV transkripsiyonunu tetiklemektedir, bu nedenle inhibe edilmesi yoluyla anti-HIV tedavisi üzerine çalışmalar vardır²⁰. NF-kB, astımlı insanların havayolu epitelinde aktive olarak bulunur²¹.

Yaşamsal bir çok işlev serbest sitozolik kalsiyum derişimiyle düzenlenir. Ca⁺⁺ sinyal iletimi, serbest sitozolik Ca⁺⁺ derişimindeki artışlara dayanır. Ca⁺⁺ hücre dışı boşluktan gelebilir veya hücre içi boşluklardan salınabilir. Ca⁺⁺ hücre içi depolarda Ca⁺⁺ pompaları aracılığıyla birikir ve IP3 ve Ryanodin reseptörleri aracılığıyla salınır. Kalsiyum taşıyan bu proteinlerden herhangi birindeki mutasyonlar hastalığa sebep olabilir. Anormal Ryanodin reseptörleri malign hipertermi, merkezi delik hastalığı gibi iskelet-kas patolojisine sebep olurken, plazma membranı Ca⁺⁺ kanalları mutasyonları hipokalemik periyodik paralizi, farede musküler disgenez, paraneoplastik Lambert-Eaton miyasteni sendromu gibi hastalıklara neden olur. Ca⁺⁺ pompa bozuklukları ise Brody

hastalığına neden olur. Epizodik ataksi tip 2, spinoserebellar ataksi tip 6, ailesel hemiplejik migren gibi bazı nörolojik hastalıklar plazma membranında Ca^{++} kanallarının, Lowe'nin okuloserebrorenal sendromu, manik depresyon, Alzheimer hastalığı gibi bazı diğerleri IP3 reseptörlerinin bozulmuş işleviyle ilişkilendirilebilir²².

MAP Kinazlar büyüme faktörleriyle ve diğer sinyalleme molekülleriyle aktive olan ve çekirdeğe transloke olan serin ve treonin protein kinazlardır²³. Mitojenik sinyal yollarıyla etkinleşme durumunda MAPK'lar çekirdeğe gider ve transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmasını indükler. MAPK ailesinin en az üç alt grubu vardır: 1) ERK'ler (alt tipleri 1, 2, 4) (ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz), 2) P38 (alt tipleri α , β , γ , δ) ve 3) Jnk (alt tipleri 1, 2, 3) (c-Jun NH₂-terminal kinaz). ERK aktivasyonuna, iki protein kinaz aracılık eder: Raf, ve ardından MEK (MAP kinaz veya ERK kinaz). Bir büyüme faktörünün reseptörünün uyarılması GTP-bağlayan ve Raf'la etkileşen protein Ras'ın (Rat sarkoma virus ile ilgili) aktivasyonuna neden olur. Raf'la etkileştikten sonra Raf MEK'i fosforile ve aktive eder, o da serin ve treonin kalıntılarında fosforilemek suretiyle ERK'i aktive eder. ERK de çekirdekteki ve sitozoldeki hedef proteinleri fosforiller. Sitokinler ve ultraviyole radyasyonu JNK ve p38 MAPK aktivasyonu yapar. Bu aktivasyona küçük Ras'dan farklı, küçük GTP bağlayan proteinler aracılık eder. p38 MAPK ve Jnk, mitojenlere ek olarak genotoksik, hipoksik, ozmotik veya oksidatif hücresel stres uyarılarıyla da aktive olur (Şekil 3) ve hücre büyümesine alternatif olarak hücre ölümünü tetikleyebilir^{1, 9, 23}.



Şekil 3. MAPK sinyal yolları ²³.

Alzheimer, Parkinson, ALS (Amiyotropik Lateral Skleroz) hastalıklarında ve özellikle akciğer ve kolon kanserlerini de içeren çeşitli kanserlerde MAPK yolağıyla ilişkili moleküllerde mutasyonlar tanımlanmıştır ²³.

JAK-STAT yolağı ise tirozin kinaz proteinleri ile transkripsiyon faktörleri arasında transkripsiyon faktörlerini doğrudan etkileyen sıkı bir ilişki kurar. STAT (transkripsiyonun sinyal iletilicileri ve aktivatörleri) proteinleri stoplazmada inaktif halde bulunan, SH2 domeynine sahip proteinlerdir. Reseptörüne bir ligandın bağlanması STAT proteinlerini bir araya getirir ve reseptörle ilişkili JAK protein tirozin kinazlara SH2 domeynleri boyunca bağlanmasına ve fosforillenmesine sebep olur. Fosforillenmiş STAT proteinleri dimerleşir ve çekirdeğe transloke olarak hedef genlerin transkripsiyonunu etkinleştirir ¹. Bu yolak hematopoetik hücre gelişiminde rol oynar ve örneğin JAK2 mutasyonlarında myeloproliferatif bozukluklar görülür. Neoplastik hücre transformasyonunda yani karsinogenezde de özel öneme sahiptir. STAT3 ise

yardımcı T hücrelerinin farklılaşmasında görev alır ve bozukluklarında enflamatuvar hastalıklar görülür²⁴⁻²⁷. STAT1'in aktivasyonu apoptozle ilişkili bulunmuştur²⁸. Viral proteinler, konak hücrelerdeki JAK-STAT yolağını inaktive ederek MHC-1 antijen sunumunun doğru çalışmasını engellerler²⁹.

Hücrelerin içindeki etkin sinyal yolları; hücrelerin hayatta kalımı, göçleri, çeşitli metabolitlerin sentezleri ve hücre içine alınıp hücrenin kullanılabilirliği forma dönüştürülmesinde fonksiyon görür. Bu yollar üzerinde meydana gelebilecek genetik ya da epigenetik değişimler sonucunda klinik önem taşıyan hastalıklar meydana gelebilir.

Kaynaklar

1. Kierszenbaum AL. Histology and Cell Biology An Introduction to Pathology. Second edition. Canada: Elsevier 2007; 85-104.
2. Spiegel AM, G protein defects in signal transduction. Hormone Research 2000, 53 (suppl 3): 17-22.
3. Renne C, Hansman ML, Brauninger A. Rezeptor-Tyrosinkinase in Hodgkin-Lymphomen. Pathologie 2009, 30: 393-400.
4. Epstein RJ. Human Molecular Biology. An Introduction to the Molecular Basis of Health and Disease. United Kingdom: Cambridge University Press 2003; 253-288.
5. Narula G, Currimbhoy Z. Transient myelodysplastic syndrome in X-linked agammaglobulinemia with a novel Btk mutation. Pediatric Blood and Cancer 2008 December, 51(6): 826-828.
6. Cheng JC, Esparza S, Sandoval S ve ark. Potential role of CREB as a prognostic marker in acute myeloid leukemia. Future Oncology 2007, 3 (4): 475-480.
7. Jean D, Harbison M, McConkey DJ. CREB and its associated proteins act as survival factors for human melanoma cells. The Journal of Biological Chemistry 1998, 273 (38), Issue of September 18: 24884-24890.
8. Shukla A, Bosenberg MW, MacPherson MB ve ark. Activated cAMP response element binding protein is overexpressed in human mesotheliomas and inhibits apoptosis. The American Journal of Pathology 2009 November, 175(5): 2197-2206.
9. Pertuit M, Barlier A, Enjalbert A ve ark. Signalling pathway alterations in pituitary adenomas: involvement of G α , cAMP and mitogen-activated protein kinases. Journal of Neuroendocrinology 2009 November, 21(11): 869-877.

10. Brown JA, Gianino SM, Gutmann DH. Defective cAMP generation underlies the sensitivity of CNS neurons to neurofibromatosis-1 heterozygosity. *Journal of Neuroscience* 2010 April, 30(16): 5579-5589.
11. Bimpaki EI, Nesterova M, Stratakis CA. Abnormalities of cAMP signaling are present in adrenocortical lesions associated with ACTH-independent Cushing syndrome despite the absence of mutations in known genes. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 2009 July, 161(1): 153-161.
12. Domek-Opaciska KU, Strosznajder JB. Cyclic GMP and Nitric oxide synthase in aging and Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology* June 2010, 41 (2-3): 129
13. Filippakopoulos P, Müller S, and Knapp S. SH2 domains: Modulators of nonreceptor tyrosine kinase activity. *Current Opinion in Structural Biology* 2009, December 19(6):643-649.
14. 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, November 22(11): 1251-1267.
15. Lappalainen I, Thusberg J, Shen B ve ark. Genome wide analysis of pathogenic SH2 domain mutations. *Proteins* 2008 August, 72(2): 779-792.
16. Shishodia S ve Aggarwal BB. Nuclear Factor-kB activation: A question of life and death. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology* 2002, 35(1): 28-40.
17. Bakkar N, Guttridge DC. NF-kappaB signaling: A tale of two pathways in skeletal myogenesis. *Physiological Reviews* 2010 April, 90(2): 495-511.
18. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A. Skeletal muscle in cancer cachexia: the ideal target of drug therapy. *Current Cancer Drug Targets* 2008 June, 8(4): 285-298.
19. Marshall EE, Geballe AP. Multifaceted evasion of the interferon response by cytomegalovirus. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 2009 September, 29(9): 609-619.
20. Mingyan Y, Xinyong L, De Clercq E. NF-kappaB: The inducible factors of HIV-1 transcription and their inhibitors. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 2009 January, 9(1): 60-69.
21. Sheller JR, Polosukhin VV, Mitchell D ve ark. Nuclear factor kappa B induction in airway epithelium increases lung inflammation in allergen-challenged mice. *Experimental Lung Research* 2009 December, 35(19): 883-895.
22. Missiaen L, Callewaert G, Parys JB ve ark. Intracellular calcium: physiology and physiopathology. *Verhandelingen-Koninklijke Academie Voor Geneeskunde van België* 2000, 62(6): 471-499.
23. Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta* 2010, 1802: 396-405.
24. Nagata K, Shomoda K. Myeloproliferative diseases caused by JAK2 mutation. *Rinsho Byon: The Japanese Journal of Clinical Pathology* 2009, April 57(4): 357-364.
25. Frank DA. STAT3 as a central mediator of neoplastic cellular transformation. *Cancer Letters* 2007, June 28, 251(2):199-210.

26. Hankey PA. Regulation of haematopoietic cell development and function by STAT3. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library* 2009, June 1 (14): 5273-5290.
27. Egwuagu CE. STAT3 in CD4+ T helper cell differentiation and inflammatory diseases. *Cytokine* 2009, September 47 (3): 149-156.
28. Wagner M, Siddiqui MA. Signaling networks regulating cardiac myocyte survival and death. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)* 2009 September, 10(9): 928-937.
29. Zhou F. Molecular mechanisms of viral immune evasion proteins to inhibit MHC class I antigen processing and presentation. *International Reviews of Immunology* 2009, 28(5): 376-393.

Yazışma Adresi:

Dr. Yiğit UYANIKGİL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD
35100 Bornova- İzmir

Tel: 0232 3904091-35

E-posta: yigit.uyanikgil@ege.edu.tr