



## Östrojen-bağımlı Meme Kanseri ve Sodyum-bağımlı Organik Anyon Taşıyıcı

Emre KARAKUŞ<sup>1</sup>

1. Justus-Liebig Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü, Giessen ALMANYA

**ÖZET:** Postmenopozal dönemde aktif östrojen plazma seviyesi biyolojik etki konsantrasyonunun altında olmasına rağmen, östrojen-bağımlı meme kanserinin üçte ikisi bu dönemde ortaya çıkmaktadır. Buna karşın plazmada mikromolar düzeyde inaktif östrojen olan steroid-sülfatlar bulunmaktadır. Özellikle postmenopozal dönemdeki kadında steroid sülfatlardan intratümöral hormonal aktif östrojen üretimi meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunda önemli rol oynar. Ancak steroid sülfatlar hidrofilik yapılarından dolayı intraselüler taşınmada bir membran taşıyıcıya ihtiyaç duymaktadır. Bugüne kadar steroid sülfatların meme dokusu tümör hücrelerindeki taşınma mekanizması geniş kapsamlı olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu derlemede solute carrier ailesinin yeni bir üyesi olan “sodyum-bağımlı organik anyon taşıyıcı” nın (Sodium dependent Organic Anion Transporter-SOAT) postmenopozal dönemde görülen östrojen-bağımlı meme kanserindeki rolü vurgulanacaktır.


**Anahtar kelimeler:** Meme kanseri, SOAT, Steroid sülfat

### Estrogen-dependent Breast Cancer and Sodium-dependent Organic Anion Transporter

**ABSTRACT:** Breast cancer in women is the most prevalent type of cancer and 95% of these cancers are hormone-dependent. Although the plasma levels of active estrogen in postmenopausal women is depend on the concentration of biological effects, the two-thirds of estrogen-dependent breast cancers are emerging in this period. By contrast, inactive estrogen sulphated steroids are still present in the plasma in micromolar concentrations. Intratumoral production of hormonally-active estrogens from sulphated steroids plays an important role in the proliferation of breast cancer cells, especially in postmenopausal women. Sulphated steroids require a membrane transporter to be carried into the cell because of their hydrophilic structure. To date, the answer of how sulphated steroids are carried into the cell still remains unclear. Therefore, the aim of this review was to determine the role of SOAT (Sodium-dependent Organic Anion Transporter), as a new member of the SLC-family, for the estrogen-dependent proliferation of breast cancer.

**Key words:** Breast cancer, SOAT, sulphated steroids

 Sorumlu yazar / Corresponding author;

 0442 2315552,

 emrekarakus@hotmail.de

## GİRİŞ

### Meme Kanseri ve Oluşumu

Kadınlarda görülen meme kanseri en sık rastlanan kanser türlerinden olup %24'lük oranla ilk sırada yer almaktadır. İstatistiksel olarak, 2006 yılında Almanya'da 47.500 (Giersiepen ve ark., 2005), ABD'de ise 2008 yılında 182.460 kadına meme kanseri teşhisi konulmuştur (Jemal ve ark., 2008). Yaş grupları içinde 100.000 kadında 45 yaşına kadar olanlarda 20.8'inde hastalık gözlemlenirken, 45-60 yaş aralığında 186.7, 60-75 yaş aralığında ise 238.5 kadında ortaya çıkmaktadır (Giersiepen ve ark., 2005). Bu artış, kaydedilmiş bütün kanser hastalıkları için eşit yaş korelasyonuna paralel olarak yükseliş göstermektedir.

Tümör oluşumu genel olarak organizmanın çok basamaklı kontrol sisteminin kapanmasıyla gerçekleşir. En tanınmış tümör süpresör geni p53, 17. kromozomda bulunup hücre siklusunda görev alan bir transkripsiyon faktördür. Tümörlerin yarıdan fazlasında p53 geninde mutasyon gösterilmiştir (Hollstein ve ark., 1991). Mutasyonu takiben yabancı tip p53'te hem bir fonksiyon kaybı hem de yeni bir onkogenik özellik kazanmış protein olarak değişmiş bir fonksiyon kazanımı karşımıza çıkabilmektedir (Roemer, 1999). p53 çok fonksiyonlu ve nükleik protein olarak stres altında olmayan hücrede çok düşük konsantrasyonlarda inaktif olarak bulunur. Görev olarak hücre fonksiyon ve siklusunun idamesinin kontrolünde merkezi bir role sahiptir. p53 geni DNA-hasarı (Nelson ve ark., 1994), hipoksi (Graeber ve ark., 1996), ışın tedavisi (Lowe ve ark., 1993) ve ısı şoku (Vogelstein ve ark., 2000; Vousden, 2002) gibi pek çok genotoksik stres faktörü aracılığıyla aktive edilir. Bu aktivasyon hücre içinde p53-konsantrasyonunda sürekli bir yükselişe ve transkripsiyon faktör olarak p53'te bir indüksiyona sebep olur. p53 hücre siklusunun durdurulması veya apoptozis aracılığıyla büyümenin inhibisyonu gibi

değişik hücresel reaksiyonlara katılır. Ayrıca p53 DNA-tamiri, bunun sonucu genom-stabilitesi (Tanaka ve ark., 2000), hem anjiyogenezin (el-Deiry, 1998) hemde tümörde büyümenin inhibisyonu (Zhu ve ark., 1999) gibi hücresel değişimde (Almog ve ark., 1997) önemli bir rol oynar. Sonuç olarak DNA-hasarı üzerine tepki gösteren ve hasarlı hücrenin büyümeye devam etmesine engel olan çok önemli bir kontrol proteindir (Levine, 1997).

Meme kanserlerinde risk faktörleri arasında aile hikâyesi, genetik yatkınlık, BRCA1 ve BRCA2 genlerinin taşınması, önceden geçirilen diğer benign meme hastalıkları, erken menarş, geç menopoz, obesitesi olan postmenopozal kadınlar, alkol alımı, düşük doz radyasyon, diabetes mellitus, ilk doğumunu geç yaşta yapmış kadınlar, pestisitlere maruz kalma, uzun süreli oral kontraseptif ilaç alımı sayılmaktadır (Kosova ve Arı, 2008).

Meme kanserlerinin gelişmesinde hormonların rolü olduğu ve hormonların etkisi olmadan meme kanseri olmayacağı bildirilmektedir (Meites ve ark., 1972; Cuzick ve ark., 1986). Hastalığın ortaya çıkmasında östrojenler önemli bir role sahiptir (Meites ve ark., 1972). Bundan dolayı kadınlarda meme kanseri erkeklere oranla 100 kat daha sık görülmektedir (Santen ve ark., 2007). Devam eden tümör progresyonları için de östrojenler, bütün meme kanserlerinde östrojen reseptör (ER) ispatlanabildiği ve meme karsinomundaki ilerleme östrojen-bağımlı olduğu için büyük bir anlam ifade etmektedir (Henderson ve ark., 1988; Carlstom, 1984). Bu özel anlam ise ER antagonistleri ile yapılan terapilerde başarı olarak yansımaktadır (Duffy, 2005). ER pozitif meme kanseri hücrelerinde östrojen ER'yi aktive ederek hücre siklusundaki G1-fazı kısaltıp hücrenin daha sık şekilde bölünmesine neden olur. ER antagonisti olan tamoxifen ER'yi bloke ederek östrojen-bağımlı hücre büyümesini durdurur (Osborne, 1998). Artan hücre proliferasyonu hücre

bölünme sayısının artmasına bu da mutasyon riskinin yükselmesine neden olur (Santen ve ark., 2009).

Meme kanserlerinin ortalama %95'i primer bir östrojen-bağımlı büyüme göstermektedir. Bu özellik hastalığın seyirinde kaybedilip östrojen-bağımsız halede gelebilmektedir ancak bununla beraber meme kanserlerinin üçte ikisi sürekli bir östrojen-bağımlılığı göstermektedir. Östrojen-bağımlılığı ile yaş-insidansı

arasındaki tezat dikkati çekmeye değer görünmektedir. Kadınlarda yaş grupları içinde en yüksek insidans östrojen seviyelerinin en düşük olduğu postmenopozal dönemde bulunur. Bir çok araştırmacı, postmenopozal dönemdeki meme kanserli vakalarda dejenere olmuş dokuda östrojen seviyesinin 1,4 pmol/g ile anlamlı olarak 0,06 pmol/ml'lik plazma östrojen seviyesinin üstünde olduğunu göstermişlerdir (Tablo 1 ve 2).

**Tablo 1.** Pre- ve postmenopozal kadınlarda plazma Östron ( $E_1$ ), Östradiol ( $E_2$ ) ve Östron-sülfat ( $E_1S$ ) konsantrasyonları (Pasqualini ve ark., 1996)

**Table 1.** Plasma concentration of estrone ( $E_1$ ), estradiol ( $E_2$ ) and estrone-sulfate ( $E_1S$ ) in pre- and postmenopausal women (Pasqualini et al., 1996)

	$E_1$ (pmol/ml)		$E_2$ (pmol/ml)		$E_1S$ (pmol/ml)	
	Sağlıklı	Meme kanseri	Sağlıklı	Meme kanseri	Sağlıklı	Meme kanseri
<b>Premenopozal</b>						
Foliküler Faz	0.16±0.04	0.19±0.08	0.25±0.07	0.21±0.13	1.86±0.50	3.64±1.17
Lüteal Faz	0.21±0.04	0.21±0.04	0.35±0.08	0.23±0.06	4.17±0.21	3.97±1.88
<b>Postmenopozal</b>						
	0.12±0.04	0.17±0.05	0.04±0.02	0.06±0.03	0.52±0.13	0.37±0.19

**Tablo 2.** Malign meme dokusunda  $E_1$ ,  $E_2$  ve  $E_1S$  konsantrasyonu (Pasqualini ve ark., 1994, 1996)

**Table 2.** Concentrations of  $E_1$ ,  $E_2$  and  $E_1S$  in malignant breast tissue (Pasqualini et al., 1994, 1996)

	$E_1$ (pmol/g)	$E_2$ (pmol/g)	$E_1S$ (pmol/g)
<b>Premenopausal</b>	1.40±0.08	1.20±0.60	1.27±0.36
<b>Postmenopausal</b>	1.00±0.15	1.40±0.70	3.35±1.85

İnatrütömoral östradiol seviyesi pre- ve postmenopozal meme kanseri hastalarında anlamlı bir farklılık göstermezken, intratütömoral  $E_2/E_1$  oranı postmenopozal meme kanseri dokusunda premenopozal döneme göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (Miyoshi ve ark., 2001). Menopoz öncesi meme karsinomlarında, dejenere doku ve plazma arasındaki  $E_2$  konsantrasyon oranı 5:1 iken postmenopozal meme karsinomlarında bu oran 23:1 şeklindedir (Pasqualini ve ark., 1996; Pasqualini,

2004). Meme kanseri dokusu  $E_2$  konsantrasyonu, morfolojik olarak normal görünen sağlıklı meme dokusundaki ile karşılaştırıldığında ise 2,3 kat yüksek olduğu gözlenmektedir (Chetrite ve ark., 2000). Yaş insidansı ile östrojen-bağımlılığı arasındaki görünür çelişki pek çok dokunun, bunlar arasında sağlıklı ve dejenere meme kanseri dokusunun,  $E_1S$  ve dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEAS) gibi steroid sülfattan östrojen oluşturmak için gerekli enzim donatımını barındırmasıyla açıklanabilmektedir.

### Kadında Östrojen Sentezi

Östrojen yapısı itibarıyla steroid hormondur. En önemli doğal östrojenler arasında  $E_1$ ,  $E_2$  ve östriol ( $E_3$ ) yer alır. Menopoz öncesi dönemde kadındaki östrojen biyosentezi ovaryumlarda olgun foliküllerin granüloz hücrelerinde gerçekleşmektedir. Gebelik döneminde aynı zamanda plasentadan da östrojen sentezi gerçekleşmektedir. Steroid sülfattan aktif östrojen sentezleme mekanizması “intrakrin östrojen sentezi” olarak tanımlanmaktadır. Östrojenlerin bu sentezi özellikle deri, kas, yağ, kemik ve meme bezi gibi perifer dokuda sitokrom peroksidazların bir üyesi olan aromataz enzimi ve steroid sülfataz (STS) ile katalize edilerek gerçekleşir (Sasano ve ark., 2006). Perifer dokuda intrakrin östrojen sentezi premenopozal dönemdeki kadınlarda toplam östrojen oluşumunun %75’ni, postmenopozal dönemdeki kadınlarda %100’e yakını oluşturmakta önemli bir rol oynadığı kabul edilir (Labrie, 1991). Menopoz öncesi östrojen ve progesterijen oluşumu ovaryumda meydana gelmektedir. Bu hormonlar hipotalamus tarafından Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) üzerinden ve hipofiz ön lobundan ise FSH ve LH tarafından kontrol edilir. Plazmada östrojen taşınması globülin veya albüminle gerçekleşir. Postmenopozal dönemde ovarial östrojen üretimi durmuştur ve serbest östrojen konsantrasyonu biyolojik etki seviyesinin altında olmasına rağmen östrojene-bağımlı meme kanserlerinin büyük bölümü bu dönemde ortaya çıkmaktadır. Buradaki görünür çelişki; gerekli hormonal aktif östrojenin tümör dokusunda steroid sülfatlardan oluşturulduğunu göstermektedir. Söz konusu ilk hormon ise dehidroepiandrosterondur (DHEA). İnsanda ve diğer primatlarda kısmen böbrek üstü bezinde sülfotransferaz ve karaciğerde sülfokonjugasyon ile DHEA’dan DHEAS’ye dönüştürülür (Satoh ve ark., 2005). Analog olarak  $E_1$ ’de  $E_1S$ ’ye metabolize edilir. Pre- veya postmenopozal dönemden bağımsız olarak sirküle olan östrojenin büyük kısmını  $E_1S$  oluşturmaktadır

(Sasano ve ark., 2006). Steroid sülfataz aracılığıyla konjugatın ayrılması sonrası östrojen tekrar biyolojik olarak hazır hale getirilir. Perifer kanda  $E_1S$  10-12 saat ile  $E_2$ ’ye göre (20 dakika) daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir (Woo ve ark., 1996).  $E_1S$  plazma konsantrasyonu ise  $E_1$  veya  $E_2$ ’e göre 10 kat daha yüksektir (Suzuki ve ark., 2003).

### Intrakrinoloji

Serbest steroidler,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  ve androstendiol hücre içi ER’ye difüzyon ile ulaşır reseptörü aktive edebilirken (Krishnan ve ark., 2000), intrakrin hormon üretiminde öncü molekül olan  $E_1S$  ve DHEAS hidrofilik yapı ve pKa’ları nedeniyle hücre membranından difüze olamazlar ve bir taşıma sistemine ihtiyaç duyarlar. Postmenopozal kadında sistemik aktif östrojenlerin konsantrasyonu çok düşük olduğu için, bir çok çalışma grubu tarafından meme dokusunda steroid sülfatlardan veya androjenlerden lokal bir sentez olduğu kabul edilir. Bu sentez için anahtar enzimler olan STS ve aromatazdan dolayı “Sülfataz yolu ve Aromataz yolu” olarak tanımlanmıştır (Pasqualini ve ark., 1997; Le Bail ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 2005).

Sülfataz yolunda biyolojik olarak inaktif olan  $E_1S$  hücre içi STS aracılığıyla hormonal aktif östrojen olan  $E_1$ ’e hidrolize edilir ve daha sonra  $17\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaz ( $17\beta$ HSD) aracılığıyla daha güçlü bir ER agonisti olan  $E_2$ ’ye indirgenir (Santner ve ark., 1984, 1986; Pasqualini ve ark., 1997; Şekil 1).  $E_1S$ ’nin plazma konsantrasyonu 2,5-15 nM (Remy-Martin ve ark., 1983; Platia ve ark., 1984) ile konjuge olmamış östrojenlere göre 10 kat daha fazla olduğu ve  $E_1S$ ’nin plazma yarılanma ömrü 10-12 saat ile  $E_1$  ve  $E_2$ ’den (20-30 dakika) anlamlı şekilde uzun olduğu için  $E_1S$  aktif östrojenlerin en önemli rezervuarı olarak bilinmektedir. (Ruder ve ark., 1972; Geisler, 2003).

Aromataz yolu üzerinden ise; adrenal bezden salgılanan androjenler (DHEA ve androstendion)  $3\beta$ -hidroksisteroid-dehidrogenaz ( $3\beta$ HSD),  $17\beta$ HSD ve aromataz enzimleri aracılığıyla aktif östrojene çevrilir

(Sasano ve ark., 1996; Labrie ve ark., 1998). Bu yolların kombinasyonu da adrenal bezin başlıca ürünü olarak gösterilen ve kan dolaşımında konjuge olmamış DHEA'ya göre 100 kat daha yüksek konsantrasyonda (2-10 $\mu$ M) sirküle olan DHEAS'de intarkrin östrojen sentezi için önemli bir kaynaktır. Bu yol yaşça ileri olan kadınlarda DHEAS konsantrasyonu (2-3  $\mu$ M) çok az bir şekilde düşüş gösterdiği için (Baulieu, 1996; Morris ve ark., 2001) özellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda çok anlamlıdır. DHEAS menopoz sonrası da kanda mikromolar düzeyde sirküle olur (Labrie ve ark., 1998). DHEAS'tan östrojen sentezi için metabolizma yolundan yararlanılır. Bunun ilk adımı, STS aracılığıyla DHEAS'nin sülfat bağının koparılmasıdır ki (desülfatlama) kanser araştırmalarının aktüel konusu STS'nin blokajıdır (Nussbaumer ve Billich, 2005). Steroidin sülfat bağlarından serbest bırakıldıktan sonra hücre içinde serbest E<sub>1</sub> ve DHEA halini almaktadır. E<sub>1</sub>'de kendi başına östrojen aktivitesini barındırmasıyla beraber 17 $\beta$ HSD aracılığıyla daha güçlü östrojen aktivitesine sahip E<sub>2</sub>'ye çevrilir. Yapı olarak bir androjen olan DHEA primer 3 $\beta$ HSD aracılığıyla androstendiona ve 17 $\beta$ HSD aracılığıyla da androstendiole dönüştürülür. Androstendiol ise 3 $\beta$ HSD aracılığıyla testesterona dönüştürülür. Her iki androjende (androstendion ve testesteron) aromataz enziminin substratıdır. Bu enzim artık androjenlerin A-halkasını aromataz edebilecek durumdadır ve bunun sonucu da androstendiondan E<sub>1</sub> ve testesterondan da E<sub>2</sub> oluşturulur ve neticede ER'ye sahip meme kanseri hücrelerinde östrojen ER'yi aktive ederek hücre daha sık olarak bölünmeye devam eder (Labrie ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 2005).

### **SLC Süper Ailesi (Solute Carrier Family)**

Bütün hücreler çift tabakalı protein, karbonhidrat ve yağları kapsayan fosfolipidlerden oluşan bir sitoplazmik membran ile karakterizedir. Fiziksel bariyer olma görevinin yanında, besin

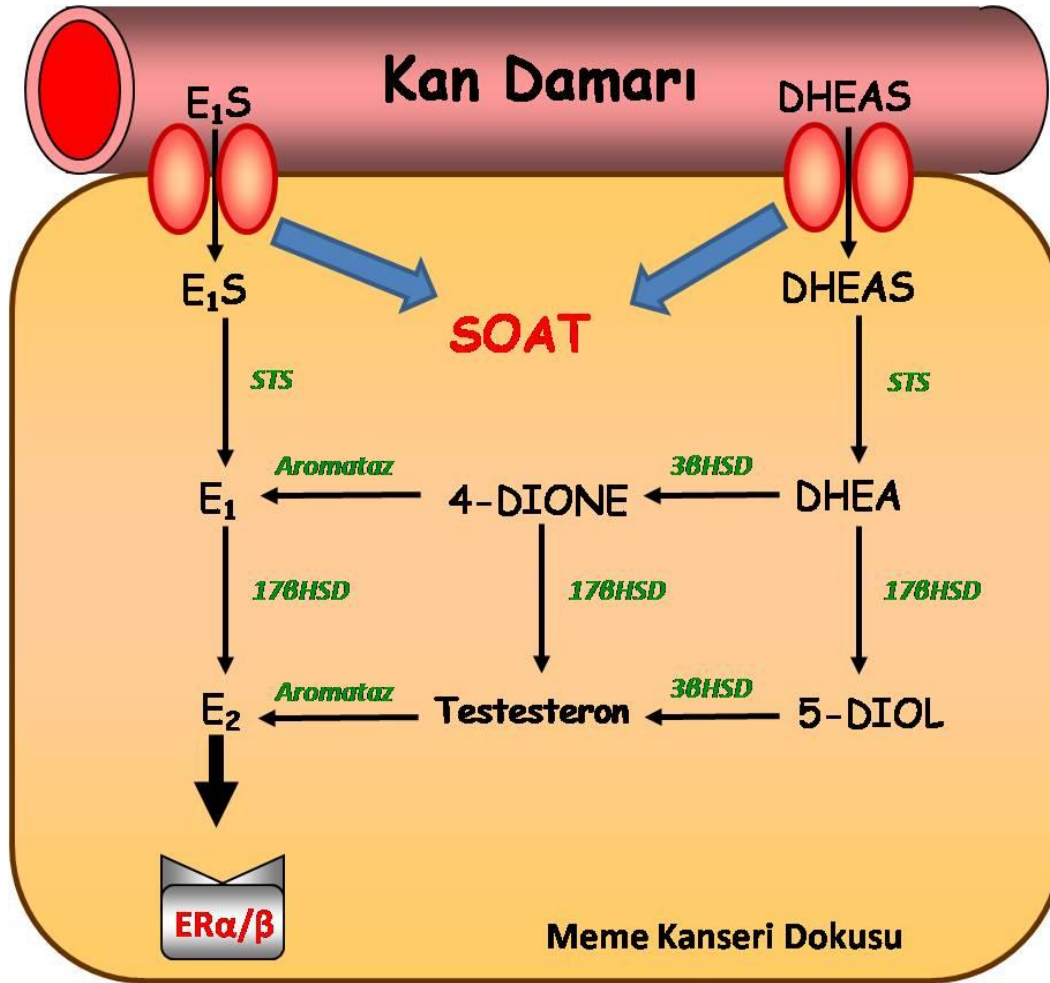
maddeleri ve enerji kaynaklarının hücre içine alınması ve metabolitlerinin atılması, hareket etme ve çoğalma görevlerini üstlenmiştir. Membran proteinler madde ve bilgi alışverişi, enerji transdüksiyonu ve taşıma için bir koşul gösterirler. Aktif transport her zaman membran taşıyıcı proteinleri üzerinden gerçekleşir. Maddelerin elektrokimyasal gradiente karşı (düşük konsantrasyondan yükseğe doğru) taşınabilmeleri için metabolik enerji gereksinimi vardır. Enerji ya doğrudan ATP'nin hidrolizinden elde edilir, ya da bir iyon gradiente oluşturularak sağlanır. Bu enerji sayesinde aktif transportta çoğu kez bir maddenin membranda taşınması başka maddenin de aynı anda taşınmasına bağlıdır ki böyle bir sisteme ko-transport sistemi denir. Eğer her iki madde aynı yönde taşınıyorsa transporta simport, maddeler zıt yönde taşınıyorsa antiport adı verilir. Bazı membran transport proteinleri ise maddeleri sadece membranın bir yüzünden diğerine taşırlar ki bu taşımaya da uniport denir. TC-Sistem (transporter classification system) membran taşıyıcı proteinleri enerjiden yararlanma karakterlerine göre sınıflandırır (Saier, 2000). Çoğunlukla enerji-bağımlı taşıma için sorumlu olan proteinler "Solute Carrier-Familie " (SLC-Familie) ve "ATP Binding Cassette-Familie " (ABC-Familie) diye ikiye ayrılır.

Human Genom Organizasyonu'nun (HUGO) İnsan Gen Adlandırma Komitesi (Human Gene Nomenclature Committee-HGNC) tarafından SLC-Transporter kavramı altında değişik taşıyıcılar kategorize edilmiştir. SLC taşıyıcılar hücre membranında ya da hücre içinde bulunan pasif taşıyıcılar olan uniport, simport ve antiport taşıma sistemlerini kapsamakta ve insan, rat ve fare genomunda 360 geni temsil eden 46 alt aileden oluşmaktadır (Hediger ve ark., 2004). İnfluks ve efluks taşıyıcı proteini olarak farklı iyonik ve non-iyonik endojen bileşikler ile ksenobiyotiklerin taşınmasına aracılık ederler. Eğer klonlanan yeni bir taşıyıcı protein daha önceden bilinen bu ailenin üyelerine

%20-25 homolog sekans gösterirse, aynı SLC-Ailesine kategorize edilir. Her bir taşıyıcıların gen adı SLC sembolünü takiben bulunan taşıyıcı-ailesinin numarasıyla başlar.

Bilinen SLC-Aileleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Her bir ayrı taşıyıcı geni ilk klonlanan aileden itibaren kronolojik olarak numaralandırılır. Sayı takibini kesmek için buna ek olarak gen numarası ile taşıyıcı

ailesinin sembolü arasında SLC2A4 örneğindeki gibi bir "A" bulunur (Hediger ve ark., 2004). Taşıyıcılardan yeni bir drug-target sistemi olarak yararlanılabileceği için farmakoloji yönünden önemlidir (Kramer ve ark., 1992; Petzinger ve ark., 1995; Root ve ark., 1995; Kramer ve Wess, 1996; Chen ve ark., 2004). Son yıllarda kan-beyin bariyerinde eksprese edilen SLC-taşıyıcılardan bu maksatla yararlanılmıştır (Hediger ve ark., 2004).



**Şekil 1.** Meme kanserinde intrakrin östrojen sentez mekanizması (Labrie ve ark., 1998; Suzuki ve ark., 2005' den uyarlanmıştır). STS (steroid sülfataz), 3βHSD (3β- hidoksisteroid-dehidrogenaz), 17βHSD (17β-hidoksisteroid-dehidrogenaz), DHEA (dehidroepiandrosteron), DHEAS (dehidroepiandrosteron-sülfat), E<sub>1</sub> (östron), E<sub>2</sub> (östradiol), E<sub>1</sub>S (östron sülfat), 4-DION (androstendion), 5-DIOL (androstendiol), ERα/β (östrojen-reseptör α/β)

**Figure 1.** Scheme representing intracrine mechanism of estrogen synthesis in human breast cancer (Modified from Labrie et al., 1998; Suzuki et al., 2005). STS (steroid sulfatase), 3βHSD (3β-hydroxysteroid dehydrogenase), 17βHSD (17β-hydroxysteroid dehydrogenase), DHEA (dehydro-epiandrosterone), DHEAS (dehydro-epiandrosterone sulfate), E<sub>1</sub> (estrone), E<sub>2</sub> (estradiol), E<sub>1</sub>S (estrone sulfate), 4-DION (androstenedione), 5-DIOL (androstenediol) and ERα/β (estrogen receptor α/β)

**Tablo 3.** HUGO veritabanına dayalı SLC-Aile Listesi (Bioparadigms™ (Anonimus 2009); Hediger ve ark., 2004).

**Table 3.** List of SLC-Families based on the HUGO databases (Bioparadigms™ (Anonimus 2009); Hediger et al., 2004).

SLC-Ailesi		Gen sayısı
SLC1	The high-affinity glutamate and neutral amino acid transporter family	7
SLC2	The facilitative GLUT transporter family	14
SLC3	The heavy subunits of the heteromeric amino acid transporters	2
SLC4	The bicarbonate transporter family	11
SLC5	The sodium glucose cotransporter family	12
SLC6	The sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family	20
SLC7	The cationic amino acid transporter/glycoprotein-associated amino-acid transporter family	14
SLC8	The Na <sup>+</sup> /Ca <sup>+</sup> exchanger family	3
SLC9	The Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger family	11
SLC10	The sodium bile salt cotransport family	7
SLC11	The proton coupled metal ion transporter family	2
SLC12	The electroneutral cation-Cl cotransporter family	9
SLC13	The human Na <sup>+</sup> -sulfate/carboxylate cotransporter family	5
SLC14	The urea transporter family	2
SLC15	The proton oligopeptide cotransporter family	4
SLC16	The monocarboxylate transporter family	14
SLC17	The vesicular glutamate transporter family	8
SLC18	The vesicular amine transporter family	3
SLC19	The folate/thiamine transporter family	3
SLC20	The type-III Na <sup>+</sup> -phosphate cotransporter family	2
SLC21/SLCO	The organic anion transporting family	20
SLC22	The organic cation/anion/zwitterion transporter family	18
SLC23	The Na <sup>+</sup> -dependent ascorbic acid transporter family	4
SLC24	The Na <sup>+</sup> -(Ca <sup>2+</sup> -K <sup>+</sup> ) exchanger transporter family	6
SLC25	The mitochondrial carrier family	46
SLC26	The multifunctional anion exchanger family	11
SLC27	The fatty acid transporter protein family	6
SLC28	The Na <sup>+</sup> -coupled nucleoside transport family	3
SLC29	The facilitative nucleoside transporter family	4
SLC30	The zinc efflux family	10
SLC31	The copper transporter family	2
SLC32	The vesicular inhibitory amino acid transporter family	1

SLC33	The acetyl-CoA transporter family	1
SLC34	The type-II Na <sup>+</sup> -phosphate cotransporter family	3
SLC35	The nucleoside-sugar transporter family	23
SLC36	The proton-coupled amino-acid transporter family	4
SLC37	The sugar-phosphate/phosphate exchanger family	4
SLC38	The System A and N, sodium-coupled neutral amino acid transporter family	6
SLC39	The metal ion transporter family	14
SLC40	The basolateral iron transporter family	1
SLC41	The MgtE-like magnesium transporter family	3
SLC42	The Rh ammonium transporter family	3
SLC43	The Na <sup>+</sup> -independent, system-L-like amino acid transporter family	3
SLC44	Choline-like transporter family	5
SLC45	Putative sugar transporter family	4
SLC46	Heme transporter family	3

### SLC10 Ailesi

SLC10 ailesi SLC transporter ailesinin şimdiye kadar saptanmış 46 alt ailesinden birisidir. Literatürlerde şimdiye kadar "sodyum-bağımlı safra asiti taşıyıcıları" olarak tanımlanmış ve safra asiti taşıyıcısı olan NTCP (Na<sup>+</sup>/taurocholate cotransporting polypeptide) ve ASBT'yi (apical sodium-dependent bile salt transporter) içermektedir. Her ikisinde konjuge olmuş ve konjuge olmamış safra asitlerini sodyum-bağımlı taşınmasına aracılık eder ve kesin olarak safra asitlerinin enterohepatik dolaşımının idamesine katılır. 2004 yılı itibariyle bu transport ailesine P3 (SLC10A3), P4 (SLC10A4), P5 (SLC10A5), Sodium-dependent Organic Anion Transporter (SOAT; SLC10A6) ve P7 (SLC10A7) olarak adlandırılmış dört yeni üye klonlanmış ve karakterize edilmiştir (Geyer ve ark., 2006).

P4 ekspresyonu spesifik olarak merkezi ve periferik sinir sisteminin kolinerjik nöronlarında ispatlanmıştır (Geyer ve ark., 2008). P5 tam olarak karaciğer ve böbreklerde eksprese edilir ve muhtemelen burada farmasötik substansların ve safra

asiti transportuna katılıyor (Fernandes ve ark., 2007); P7 ise bakteriyel proteinlere yüksek bir filogenetik akrabalık göstermektedir ve bütün SLC10 ailesinin kaynağı olduğu ihtimal olarak değerlendiriliyor (Godoy ve ark., 2007).

### Sodyum-bağımlı Organik Anyon Taşıyıcı (SOAT)

SOAT SLC10 ailesinin klonlanmış tamamen yeni bir taşıyıcısıdır (Geyer ve ark., 2004). SOAT/Soat insan, rat ve fare 370-377 amino asitten oluşmaktadır ve 40.3-41.2 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Amino asit zinciri uzunluğu bakımından NTCP/Ntcp (349-362 amino asit) ve ASBT/Asbt (348 amoni asit)'ye çok benzerlik göstermektedir. SOAT ASBT ve NTCP'ye sekans benzerliği ve homojenitesi bakımından sırasıyla %42 / %70 ve %33 / %63 tür. Diğer yandan SOAT ve ASBT filogenetik olarak SLC10 ailesinin birbirine en yakın taşıyıcılarıdır (Geyer ve ark., 2006). Buna karşın SOAT, NTCP ve ASBT'nin aksine safra asiti taşımamaktadır ancak spesifik olarak steroid sülfatlardan E<sub>1</sub>S, DHEAS ve PREGS'yi taşımaktadır



(Geyer ve ark., 2004, 2007). SOAT taşıdığı substratlarından dolayı endokronolojik dokulardan olan meme, testis, plasenta ve böbrek üstü bezinde steroid sülfatların taşınmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür.

SOAT insan beyin, kalın ve ince barsak, böbrek, karaciğer, ovaryum, prostat, dalak ve timusta çok az eksprese olmasına karşın testiste mRNA seviyesi, SOAT ekspresyonunun en düşük olduğu beyinden 678 kat daha yüksek oranda eksprese olmaktadır. Yine relatif yüksek ekspresyon insan plasenta ve pankreasta; orta derecede ekspresyon ise kalp, akciğer ve meme dokusunda gözlemlenmiştir (Geyer ve ark., 2007). Meerkamp ve ark. (2008), SOAT ekspresyonunu kantitatif RT-PCR aracılığıyla hem sağlıklı meme dokusunda hem de dejenere meme tümör dokusunda göstermiş, aynı anda STS ekspresyonunu da bu organlarda ispat etmiştir. Bu ko-ekspresyon intrakronolojik konseptte her iki proteininde fonksiyonel olarak beraber çalışmasını mümkün kılar.

SOAT, kanda sirküle olan biyolojik/hormonel inaktif steroid sülfatlardan E<sub>1</sub>S (K<sub>m</sub> 12 µM), DHEAS (K<sub>m</sub> 28,7 µM) ve PREGS (K<sub>m</sub> 11,3 µM) taşımaktadır ve taşıma ancak sodyum-bağımlı gerçekleşmektedir. Taşıyıcılar steroid sülfat için kesin olarak dokunun spesifik "uptake" kinden sorumludur ve insan plasentasında östrojen sentezi gibi önemli bir rol oynamasının yanında diğer perifer dokularda östrojen ve androjen sentezinde de rol alır (Geyer ve ark., 2007).

Patofizyolojik yönden steroid sülfat taşıyıcı östrojen-bağımlı meme kanserinde önemli gibi görünmektedir. İntraselüler taşınan steroid sülfat burada hormonal etkiye sahip aktif östrojene çevrilir ve tümör dokusunda intraselüler proliferatif bir etki şekillendirir (Suzuki ve ark., 2005). SOAT meme dokusunda mevcut ve dejenere dokuda ise daha fazla eksprese edilmektedir (Meerkamp ve ark., 2008).

SOAT transfekte edilerek yüksek ekspresyonu sağlanan meme kanseri hattı olan T47D hücrelerinde kontrole göre E<sub>1</sub>S için 10 kat daha fazla duyarlılık gösterilmiştir. Bu etki ER-antagonisti olan tamoxifen aracılığıyla da durdurularak, SOAT-etkisinin ER'ye ve E<sub>1</sub>S'den intrakrin östrojen sentezine bağlı olduğu ortaya konmuştur. Yine aynı hücre hattında SOAT inhibitörü olan 2- ve 4-SMP (2-, 4-sulfooksitmetilpurin) E<sub>1</sub>S aracılıklı proliferasyonu durdurduğu gözlemlenmiştir (Karakuş, 2009).

## SONUÇ

Steroid sülfatın taşınmasında rol oynayan SOAT gibi membran transporterler hakkında araştırmalar devam ettikçe östrojene bağımlı meme kanserinin patofizyolojisi daha kolay anlaşılacaktır. Ayrıca, moleküler biyoloji alanındaki ilerlemelere paralel olarak SOAT'ın in vivo antiendokrin tedavide de "drug-target" olabileceği düşünülmektedir.

## TEŞEKKÜR

Bu derlemenin yazımında fikir ve bilgilerinden faydalandığım, SOAT'ın moleküler teşhisini ilk olarak ortaya koyan ve membran taşıyıcıları konusunda otorite olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ernst Petzinger, Prof. Dr. Joachim Geyer ve Dr. Daniel Zahner'e teşekkür ederim.

## KAYNAKLAR

- Almog N., Li R., Peled A., Schwartz D., Wolkowicz R., Goldfinger N., Pei H., Rotter V., 1997. The murine C'-terminally alternatively spliced form of p53 induces attenuated apoptosis in myeloid cells. *Mol. Cell Biol.* 17, 713-722.
- Anonim, <http://www.bioparadigms.org/slc/menu.asp> [Erişim: 06.04.2009]
- Baulieu EE., 1996. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 3147-3151.

- Carlstrom K., 1984. Influence of intratumoral estradiol biosynthesis on estrogen receptors. *Recent Results Cancer Res.*, 91, 145-149.
- Chen NH., Reith ME., Quick MW., 2004. Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6. *Pflugers Arch.*, 447, 519-531.
- Chetrite GS., Cortes-Prieto J., Philippe JC., Wright F., Pasqualini JR., 2000. Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal, and in cancerous, human breast tissues. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 72, 23-27.
- Cuzick J. and Wang OY., 1986. The Prévention of breast cancer. *The Lancet*, 1:83-86.
- Duffy MJ., 2005. Predictive markers in breast and other cancers: a review. *Clin. Chem.*, 51, 494-503.
- el Deiry WS. 1998. Regulation of p53 downstream genes. *Semin. Cancer Biol.*, 8, 345-357.
- Fernandes CF., Godoy JR., Doring B., Cavalcanti MC., Bergmann M., Petzinger E., Geyer J., 2007. The novel putative bile acid transporter SLC10A5 is highly expressed in liver and kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 361, 26-32.
- Geisler J., 2003. Breast cancer tissue estrogens and their manipulation with aromatase inhibitors and inactivators. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 86, 245-253.
- Geyer J., Godoy JR., Petzinger E. 2004. Identification of a sodium-dependent organic anion transporter from rat adrenal gland. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 316, 300-306.
- Geyer J., Wilke T., Petzinger E., 2006. The solute carrier family SLC10: more than a family of bile acid transporters regarding function and phylogenetic relationships. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 372, 413-431.
- Geyer J., Doring B., Meerkamp K., Ugele B., Bakhiya N., Fernandes CF., Godoy JR., Glatt H., Petzinger E., 2007. Cloning and functional characterization of human sodium-dependent organic anion transporter (SLC10A6). *J. Biol. Chem.*, 282, 19728-19741.
- Geyer J., Fernandes CF., Doring B., Burger S., Godoy JR., Rafalzik S., Hubschle T., Gerstberger R., Petzinger E., 2008. Cloning and molecular characterization of the orphan carrier protein Slc10a4: expression in cholinergic neurons of the rat central nervous system. *Neuroscience*, 152, 990-1005.
- Giersiepen K., Heitmann C., Janhsen K., Lange C., 2005. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 25, Brustkrebs Robert Koch Institut. ([http://www.rki.de/cln\\_169/nn\\_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf](http://www.rki.de/cln_169/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/brustkrebs,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/brustkrebs.pdf))
- Godoy JR., Fernandes C., Doring B., Beuerlein K., Petzinger E., Geyer J., 2007. Molecular and phylogenetic characterization of a novel putative membrane transporter (SLC10A7), conserved in vertebrates and bacteria. *Eur. J. Cell Biol.*, 86, 445-460.
- Graeber TG., Osmanian C., Jacks T., Housman DE., Koch CJ., Lowe SW., and Giaccia AJ., 1996. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature*, 379, 88-91.
- Hediger MA., Romero MF., Peng JB., Rolfs A., Takanaga H., and Bruford E A., 2004. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteinsIntroduction. *Pflugers Arch.*, 447, 465-468.
- Henderson BE., Ross R., and Bernstein L., 1988. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Res.*, 48, 246-253.
- Hollstein M., Sidransky D., Vogelstein B., and Harris CC., 1991. p53 mutations in human cancers. *Science* 253, 49-53.
- Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T., and Thun MJ., 2008. Cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.*, 58, 71-96.
- Karakuş E., 2009. Die Bedeutung des Transporters SOAT (SLC10A6) für die Entwicklung von Estrogen-abhängigen Mammakarzinomen, Doktorarbeit, Farmakoloji ve Toksikoloji Enstitüsü, Giessen.

- Kosova F. ve Arı Z., 2008. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi, 22 (6): 377 - 384.
- Kramer W., Wess G., Schubert G., Bickel M., Girbig F., Gutjahr U., Kowalewski S., Baringhaus K. H., Enhsen A., Glombik H., 1992. Liver-specific drug targeting by coupling to bile acids. *J. Biol. Chem.*, 267, 18598-18604.
- Kramer W. and Wess G., 1996. Bile acid transport systems as pharmaceutical targets. *Eur. J. Clin. Invest.*, 26, 715-732.
- Krishnan V., Heath H., and Bryant HU., 2000. Mechanism of action of estrogens and selective estrogen receptor modulators. *Vitam. Horm.*, 60, 123-147.
- Labrie F., 1991. Intracrinology. *Mol. Cell Endocrinol.*, 78, C113-C118.
- Labrie F., Belanger A., Luu-The V., Labrie C., Simard J., Cusan L., Gomez JL., and Candas B., 1998. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogens in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids*, 63, 322-328.
- Le Bail JC., Marre-Fournier F., Nicolas JC., and Habrioux G., 1998. C19 steroids estrogenic activity in human breast cancer cell lines: importance of dehydroepiandrosterone sulfate at physiological plasma concentration. *Steroids*, 63, 678-683.
- Levine AJ., 1997. p53, the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell*, 88, 323-331.
- Lowe SW. and Ruley HE., 1993. Stabilization of the p53 tumor suppressor is induced by adenovirus 5 E1A and accompanies apoptosis. *Genes Dev.*, 7, 535-545.
- Meerkamp K., Zaichuk T., Ugele B., Petzinger E. and Geyer J., 2008. Expression of steroid sulfatase (STS) and sodium-dependent organic anion transporter (SOAT) in breast cancer. *Nauny-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.*, 388, (1), 11.
- Meites J. 1972, Relation of Prolactin and Estrogene to mammary tumorigenesis in the rat. *J. Nat. Cancer Inst.* 48,1217-24.
- Miyoshi Y., Ando A., Shiba E., Taguchi T., Tamaki Y., and Noguchi S., 2001. Involvement of up-regulation of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in maintenance of intratumoral high estradiol levels in postmenopausal breast cancers. *Int. J. Cancer*, 94, 685-689.
- Morris KT., Toth-Fejel S., Schmidt J., Fletcher WS., Pommier RF., 2001. High dehydroepiandrosterone sulfate predicts breast cancer progression during new aromatase inhibitor therapy and stimulates breast cancer cell growth in tissue culture: a renewed role for adrenalectomy. *Surgery*, 130, 947-953.
- Nelson WG. and Kastan MB., 1994. DNA strand breaks: the DNA template alterations that trigger p53-dependent DNA damage response pathways. *Mol. Cell Biol.*, 14, 1815-1823.
- Nussbaumer P. and Billich A., 2005. Steroid sulfatase inhibitors: their potential in the therapy of breast cancer. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents*, 5, 507-528.
- Osborne CK., 1998. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 339, 1609-1618.
- Pasqualini JR., Maloche C., Maroni M., and Chetrite G., 1994. Effect of the progestagen Promegestone (R-5020) on mRNA of the oestrone sulphatase in the MCF-7 human mammary cancer cells. *Anticancer Res.*, 14, 1589-1593.
- Pasqualini JR., Chetrite G., Blacker C., Feinstein MC., Delalonde L., Talbi M., and Maloche C., 1996. Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1460-1464.
- Pasqualini JR., Cortes-Prieto J., Chetrite G., Talbi M., and Ruiz A., 1997. Concentrations of estrone, estradiol and their sulfates, and evaluation of sulfatase and aromatase activities in patients with breast fibroadenoma. *Int. J. Cancer.*, 70, 639-643.
- Pasqualini JR. 2004. The selective estrogen enzyme modulators in breast cancer: a review. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1654, 123-143.
- Petzinger E., Nickau L., Horz JA., Schulz S., Wess G., Enhsen A., Falk E., Baringhaus KH., Glombik H., Hoffmann A., and., 1995. Hepatobiliary

- transport of hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors conjugated with bile acids. *Hepatology*, 22, 1801-1811.
- Platia MP., Fencil MD., Elkind-Hirsch KE., Canick JA., and Tulchinsky D., 1984. Estrone sulfatase activity in the human brain and estrone sulfate levels in the normal menstrual cycle. *J. Steroid Biochem.*, 21, 237-241.
- Remy-Martin A., Prost O., Nicollier M., Burnod J., and Adessi GL., 1983. Estrone sulfate concentrations in plasma of normal individuals, postmenopausal women with breast cancer, and men with cirrhosis. *Clin. Chem.*, 29, 86-89.
- Roemer K., 1999. Mutant p53: gain-of-function oncoproteins and wild-type p53 inactivators. *Biol. Chem.*, 380, 879-887.
- Root C., Smith CD., Winegar DA., Brieady LE., and Lewis MC., 1995. Inhibition of ileal sodium-dependent bile acid transport by 2164U90. *J. Lipid Res.*, 36, 1106-1115.
- Ruder HJ., Loriaux L., and Lipsett MB., 1972. Estrone sulfate: production rate and metabolism in man. *J. Clin. Invest.*, 51, 1020-1033.
- Saier MH Jr., 2000. A functional-phylogenetic classification system for transmembrane solute transporters. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 64, 354-411.
- Santen R., Cavalieri E., Rogan E., Russo J., Guttenplan J., Ingle J., and Yue W., 2009. Estrogen mediation of breast tumor formation involves estrogen receptor-dependent, as well as independent, genotoxic effects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1155, 132-140.
- Santen RJ., Boyd NF., Chlebowski RT., Cummings S., Cuzick J., Dowsett M., Easton D., Forbes JF., Key T., Hankinson S. E., Howell A., and Ingle J., 2007. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr. Relat. Cancer*, 14, 169-187.
- Santner SJ., Feil PD., and Santen RJ., 1984. In situ estrogen production via the estrone sulfatase pathway in breast tumors: relative importance versus the aromatase pathway. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 59, 29-33.
- Sasano H., Frost A. R., Saitoh R., Harada N., Poutanen M., Vihko R., Bulun SE., Silverberg SG., and Nagura H., 1996. Aromatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human breast carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 4042-4046.
- Sasano H., Suzuki T., Nakata T., and Moriya T., 2006. New development in intracrinology of breast carcinoma. *Breast Cancer.*, 13, 129-136.
- Satoh H., Yamashita F., Tsujimoto M., Murakami H., Koyabu N., Ohtani H., and Sawada Y., 2005. Citrus juices inhibit the function of human organic anion-transporting polypeptide OATP-B. *Drug Metab. Dispos.*, 33, 518-523.
- Suzuki T., Moriya T., Ishida T., Ohuchi N., and Sasano H., 2003. Intracrine mechanism of estrogen synthesis in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 57, 460-462.
- Suzuki T., Miki Y., Nakamura Y., Moriya T., Ito K., Ohuchi N., and Sasano H., 2005. Sex steroid-producing enzymes in human breast cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, 12, 701-720.
- Tanaka H., Arakawa H., Yamaguchi T., Shiraishi K., Fukuda S., Matsui K., Takei Y., and Nakamura Y., 2000. A ribonucleotide reductase gene involved in a p53-dependent cell-cycle checkpoint for DNA damage. *Nature*, 404, 42-49.
- Vogelstein B., Lane D., and Levine AJ., 2000. Surfing the p53 network. *Nature*, 408, 307-310.
- Vousden KH., 2002. Activation of the p53 tumor suppressor protein. *Biochim. Biophys. Acta*, 1602, 47-59.
- Woo LW., Purohit A., Reed MJ., and Potter BV., 1996. Active site directed inhibition of estrone sulfatase by nonsteroidal coumarin sulfamates. *J. Med. Chem.*, 39, 1349-1351.
- Zhu K., Wang J., Zhu J., Jiang J., Shou J., and Chen X., 1999. p53 induces TAP1 and enhances the transport of MHC class I peptides. *Oncogene*, 18, 7740-7747.