



# Kanser İlişkili Yeni Hedef Molekül SLAMF7

## SLAMF7: A Novel Cancer-Related Target Molecule

Seda BULUT<sup>1</sup>, İlhan YAYLIM<sup>2</sup>

SB: [0000-0002-5825-9942](https://orcid.org/0000-0002-5825-9942) İY: [0000-0003-2615-0202](https://orcid.org/0000-0003-2615-0202)

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Kanser hücre için kontrolsüz büyüme getirisi sağlayan, geniş bir çeşitlilik ve karmaşık süreçlerle karakterize edilir. Hastalığın erken teşhisi, prognozunu iyileştirilmesi, sağ kalım süresinin ve tedavi şansının artırılması gibi hedeflere ulaşmak için bu karmaşık süreçlerin aydınlatılması gerekmektedir. Bu nedenle kanserin, nasıl ve neden başladığını, metastazın ve nüksün nasıl oluştuğunu anlamak önemlidir. Biyobelirteçler, kanser hücrelerinin varlığını, türünü ve agresifliğini belirlemede ve kişiye özel, hedefe yönelik tedavi ajanlarının seçilmesinde yardımcı olmaktadır.

Sinyalleme lenfositik aktivasyon molekülü aile üyesi 7 (SLAMF7 [CD319, CS1, CRACC]), çok çeşitli hücre tiplerinde bulunan bir yüzey glikoproteini olup, farklı kanser türlerinde ekspresyon göstermektedir. Bu ekspresyonun hastalığın seyri ve tedavi yanıtları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SLAMF7'nin immün hücrelerle olan etkileşimleri, kanser hücrelerinin büyümesi, yayılması ve hayatta kalmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, SLAMF7'nin kanser mekanizmasındaki rolü, hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için daha iyi anlaşılmalıdır.

Bu derleme, SLAMF7'nin özelliklerini detaylı bir şekilde ele alırken, kanser biyolojisi ve tedavisindeki potansiyel önemini vurgulamakta ve bu alanda gelecekte yapılacak araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** SLAMF7, CS1, CRACC, SLAM ailesi, kanser

### Abstract

Cancer is characterized by a wide variety of complex processes that yield uncontrolled growth for the cell. These complex processes must be elucidated to achieve goals such as early disease detection, improving prognosis, survival time, and chances of cure. It is, therefore, important to understand how and why cancer starts and how metastasis and recurrence occur. Biomarkers determine the presence, type, and aggressiveness of cancer cells and help in the selection of personalized, targeted therapeutic agents.

Signaling lymphocytic activation molecule family member 7 (SLAMF7 [CD319, CS1, CRACC]) is a surface glycoprotein found in various cell types and is expressed in different cancer types. This expression is thought to be associated with disease progression and treatment responses. SLAMF7 interactions with immune cells are associated with cancer cells' growth, spread, and survival. Moreover, the role of SLAMF7 in cancer mechanisms must be better understood to develop targeted therapeutic strategies.

This review details the properties of SLAMF7, highlights its potential importance in cancer biology and therapy, and provides a basis for future research in this field.

**Keywords:** SLAMF7, CS1, CRACC, SLAM family, cancer

### Giriş

Kanser, hemen hemen her organda ya da dokuda, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi ve büyümesi, normal sınırlarının ötesine geçmesi, komşu organ veya dokuları da istila edebilmesi ile karakterize geniş bir hastalık grubunu ifade etmektedir. Dünyada milyonlarca insanı etkilemekte, küresel ölüm nedenleri arasında

ikinci sırada bulunmakta ve insidansı artmaya devam etmektedir (1). GLOBOCAN 2020 verilerine göre insidansı en yüksek olan kanser türleri sırasıyla meme, akciğer, kolorektum, prostat, mide, karaciğer, serviks uteri ve özofagus kanserleridir. Mortaliteye göre sıralandığında ise akciğer, kolorektum, karaciğer, mide, meme, özofagus, pankreas ve prostat kanserleri şeklinde devam etmektedir (2).

Günümüzde kanser hücrelerini yok etmek veya çoğalmalarını engellemek için cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi gibi yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu tedavi yaklaşımları sonrasında kanser hastalarının hayatta kalma süreleri uzamasına rağmen, hastaların büyük bir kısmı nüks yaşamakta ve uzun süreli bir sağkalım sağlanamamaktadır. Bu sebeple kanser başlangıcının, metastaz mekanizmasının, nüksün nasıl ve neden oluştuğunun anlaşılması önemlidir (3).

Hücre-doku biyolojisi açısından gelişimi, patolojisi, genetiği, biyokimyasal parametreleri ve tedaviye verdiği yanıt çeşitliliğinin kapsamı açısından kanser, karmaşık ve çok yönlüdür (4). Hastalığın erken tanısına olanak sağlanması, prognozun seyrinin iyileştirilebilmesi, sağkalım ve tedavi şansının artırılabilmesi kompleks süreçlerin açığa kavuşturulması ile mümkün olacaktır. Kanser hücrelerinin varlığını, türünü ya da agresifliğini saptamada rol oynayan, ayrıca kişiye özgü ve hedefe yönelik tedavi ajanlarının belirlenmesi için yardımcı olan biyobelirteçler ise bu sürecin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Anormal biyolojik moleküllerin çok küçük seviyelerinin erken bir aşamada tespit edilmesi, ölçülebilmesi ve biyobelirteçlerin bireysel sınıflarının sınırlı özgüllüğe sahip olması gibi kısıtlar, henüz kanserin karmaşık doğasını aydınlatılabilecek tanısız ya da prognostik biyobelirteçlere sahip olmadığımızı göstermektedir. Fakat yeni ve daha özgül biyobelirteçlerin ve hedefe yönelik terapötik moleküllerin keşfi için büyük ölçekli tespit yeteneğine sahip, hassas, hızlı teknolojiler geliştirilmeye devam edilmektedir (5, 6).

Biyobelirteçler ve hedef moleküller, kanser teşhisi ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Sinyalleme lenfositik aktivasyon molekülü aile üyesi 7 (SLAMF7 [CD319, CS1, CRACC]) başta hematolojik kanserler olmak üzere bir-

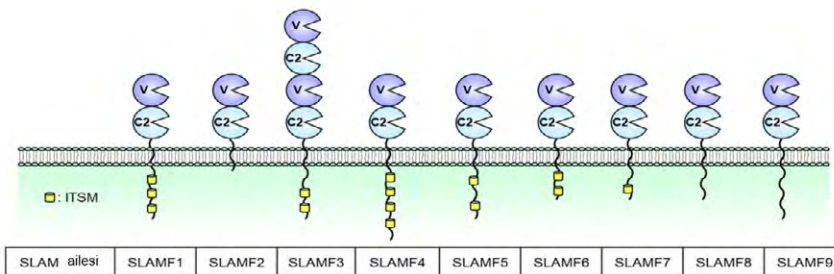
çok kanser türünde kilit rol alan, yeni bir biyobelirteç ve hedef moleküldür.

Bu derleme, SLAMF7'nin kanser biyolojisi ve tedavisi üzerindeki olası etkisini belirtmekte ve bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalar için bir çerçeve sunmaktadır.

### SLAMF Proteinlerinin Yapısı, Fonksiyonu ve Kanserle İlişkisi

Sinyalleme lenfositik aktivasyon molekülü 7 (SLAMF7)'nin de içinde bulunduğu SLAM ailesi dokuz üyeden oluşur (7,8). Çeşitli doğal ve edinsel bağışıklık hücrelerinin aracılık ettiği bağışıklık yanıtlarında, tümör immünesinde ve kanser immünoterapisinde rol oynayan SLAM ailesinin üyeleri; SLAMF1 [CD150], SLAMF2 [CD48], SLAMF3 [CD229, Ly9], SLAMF4 [CD244, 2B4], SLAMF5 [CD84], SLAMF6 [CD352, Ly108, NTB-A, SF2000], SLAMF7 [CS1, CD319, CRACC], SLAMF8 [CD353] ve SLAMF9 [CD84H1, SF2001]' dur ve her biri immünglobulin (Ig) süper ailesinin üyeleridir (9, 10).

Hücre yüzeyinde glikozilfosfatidilinositol (GPI) çapası bağlantılı bir glikan olan SLAMF2 hariç, geri kalan SLAMF üyeleri, hücre dışı IgV (değişken) ve IgC2 (sabit) benzeri yapılardan oluşan transmembran glikoproteinlerdir (10,11) ve SLAMF2, SLAMF8 ve SLAMF9 dışındaki tüm SLAMF üye reseptörlerinin sitoplazmik kuyruğu, sinyal adaptör proteinleri; SLAM ilişkili protein (SAP) ve Ewing sarkomu ilişkili transkript 2 (EAT-2) ile etkileşime girebilen tirozin bazlı anahtar bir motifi (ITSM) içerir (9,12,13). (Şekil 1). Bu adaptörlerin SLAM ailesi reseptörleri tarafından kullanımı, stabil hücreler arası yapışmayı ve hücreselektör işlevini teşvik ederken, bu adaptörlerin yokluğunda ITSM sinyali hücreselektör aktivasyonu engelleyebilir (14). SLAM ailesine üye pro-



Şekil 1. Dokuz üyeli sinyal lenfositik aktivasyon molekülü (SLAM) ailesinin reseptör yapıları (9).

teinler kendi kendine ligand olarak çalışabilir veya birbirleriyle etkileşime girebilirler (15).

SLAM ailesinin üyeleri, kolorektal kanser (16), skuamöz hücreli baş-boyun karsinomu (17), renal karsinom, merkezi sinir sistemi tümörleri, hepatoselüler karsinom ve kronik lenfositik lösemi (KLL), akut miyeloid lösemi (AML), lenfoma, multiple miyelom gibi çeşitli hematolojik kanserlerde farklı düzeylerde eksprese edilmektedir (13).

### SLAMF7'nin Yapısı ve Sinyal Yolakları Üzerindeki Etkisi

CS1, CD319, CRACC isimleriyle de bilinen SLAMF7'nin sitoplazmik kuyruğunda bir ITSM bulunur ve SLAM ile ilişkili protein (SAP) ile etkileşim halindedir ve bir adaptör proteini olan EAT-2'yi bağlar (18). EAT-2'yi ifade eden hücrelerde SLAMF7 sinyalleme aktive olurken, EAT-2'nin olmadığı durumlarda inhibe olmaktadır. EAT-2 ekspresyonu olmayan hücrelerde, immün hücreler ile miyeloma hücreleri arasındaki homotipik SLAMF7 etkileşimini takiben, SLAMF7'nin ITSM motifindeki tirozin kalıntısı aracılığıyla bağlanan SH2 alanı içeren inositol fosfat 1 (SHIP-1) varlığında immün hücre inhibe edilir, bu bağlantı SLAMF7'yi fosforile eden Src kinazları gerektirir. EAT-2 ekspresyonu olan hücrelerde ise, etkileşimi takiben EAT-2 çoğunlukla SLAMF7'nin ITSM'si içindeki fosforile tirozin kalıntısına bağlanır ve ardından fosfolipaz C gamma 1 (PLC  $\gamma$ -1) ve fosfolipaz C gamma 2 (PLC  $\gamma$ -2), EAT-2 üzerindeki fosforile tirozine bağlanır ve bu da sonuçta immün hücrelerde ERK (ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz) sinyal yolu aktive edilir. Fakat miyeloma hücrelerinde EAT-2 ve CD45 ekspresyonunun olmaması nedeniyle bu sinyal yolları işlevsiz kalır (19-22).

### SLAMF7'nin İmmün Modülasyon Üzerine Etkisi

SLAMF7 T ve B hücreleri, monositler, dentritik hücreler, doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinde ifade edilir ve immünette önemli rol oynayan doğal öldürücü (NK) hücre reseptörü olarak tanımlanır (23).

SLAMF7 hümmoral ve oto-immünte, sitotoksik efektör, hücre sağkalımı, hücre adhezyonu ve lenfosit gelişimi ile ilişkilidir (24). Ayrıca "Yeme beni" sinyali olarak işlev göerek, antikorların tanınmasını artırır ve makrofajlar tarafından kanser hücrelerinin fagositozunu teşvik eder (25).

Monositler ve dentritik hücrelerde de ifade edilen SLAMF7'nin monositlere bağlanması proinflatuar sitokinlerin üretimini engelleyerek, kemik iliği mikro

çevresini etkileyebilmekte (26) ve Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılı proinflatuar sitokin indüksiyonunu arttırabilmektedir fakat bu durumun monosit, makrofaj fagositozuna etkisi bulunmamaktadır (27).

SLAMF7 yüksek düzeyde aktive olmuş makrofajlarla ilişkili inflamasyonda da merkezi bir role sahiptir, inflamasyon bölgelerindeki makrofajlar tarafından seçici olarak eksprese edilir ve IFN- $\gamma$  tarafından güçlü bir şekilde regüle edilir bu da güçlü bir inflamasyonun oluşumuna neden olur (28).

### SLAMF7'nin Doğal Öldürücü (NK) Hücreleriyle İlişkisi

NK hücreleri kanser ve enfeksiyona karşı doğuştan gelen immün yanıtta önemli rol oynayan kemik iliği kaynaklı lenfositlerdir, doğal sitotoksiste ve antikora bağlı hücre aracılı sitotoksiste (ADCC) yoluyla hedef hücreleri tanıyarak, yok ederler (29).

SLAMF reseptörü ile NK hücreleri arasındaki homofilik ilişki, sitolitik aktiviteleri yönetmektedir (18). SLAMF7 ekspresyonu, NK hücre aktivasyonunu düzenleyen sitokinlerden etkilenir, NK hücrelerinde SLAMF7 ligasyonu SLAMF7 eksprese eden hedef hücrelerin lizisini teşvik eder ve hücre degranülasyonunu artırır (30).

Kanserin başlangıcında ve devamlılığında, neoplastik ilerlemenin sınırlandırılmasında ve kanser immünteğinde önemli rol oynadığı bilinen NK hücreleri, anti-tümör tedavilerin keşfi ve geliştirilmesi adına, kanser araştırmalarında büyük ilgi görmüştür. Özellikle litik kemik lezyonları, anemi, kemik iliğinde monotipik plazma hücre çoğalması, serumda monoklonal immünglobulin birikimi ve böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterize bir kemik iliği plazma neoplazmi olarak tanımlanan multiple miyelom (MM) da, NK hücreleri anti-tümör etkinliğe aracılık eder (19).

### SLAMF7'nin Kanser Biyolojisindeki Çift Yönlü Rolü

SLAMF7 kanser türüne ve eksprese edildiği düzeye bağlı olarak kanserde hem inhibe edici hem de uyarıcı olarak ikili işleve sahiptir. Multiple miyelom ve meme kanseri gibi bazı kanser türlerinde SLAMF7'nin aşırı ekspresyonu tümörün immün sisteminin saldırısından kaçmasına yardımcı olurken, renal hücreli karsinom ve over kanseri gibi bazı kanser türlerinde ise SLAMF7'nin düşük ekspresyonu kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (10).

SLAMF7 multipl miyelom hastalarından elde edi-

len iyi huylu ve neoplastik plazma hücrelerinde yüksek seviyelerde ifade edilir (31). Ayrıca serum çözünürlüğü SLAMF7 (sSLAMF7) pozitif MM hastalarında, sSLAMF7 negatif MM hastalarına kıyasla daha kısa progresyonsuz sağkalım süreleri ve agresif klinik özellikler sergilemektedir (32). En sık görülen pediatrik kanserlerden biri olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı alan hastaların monositlerinde SLAMF7 ifadesinde artış mevcutken, kemoterapi tedavisi sonrasında reseptör ifadelerinin değiştiği ve SLAMF7 ifadesinin azaldığı gösterilmiştir (33).

Kronik lenfositik lösemi hastalarında SLAMF7 ekspresyon eden primer NK hücrelerinin degranülasyon kapasitesinin önemli ölçüde azaldığı, SLAMF7 ve SLAMF1 aşırı ekspresyonu ile proliferasyonun azaldığı, B hücre giriş reseptörü (BCR) ligasyonuna yanıtın bozulduğu açığa çıkarılmıştır (34).

SLAMF7'nin doğal öldürücü (NK)/T hücreli lenfomalı ve büyük granüler lenfosit (LGL) lösemili hastaların biyopsi dokuları ile kan örneklerinde (35, 36), pankreatik adenokarsinomda (37) ve over kanserinde DNA metilasyonu ile ilişkili bir molekül olarak (38) yüksek düzeyde ekspresyon edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Büyük hücreli lenfoma ve plazma hücreli miyeloma ile patobiyolojik özellikleri ortak bir grup agresif B hücreli neoplazmı olarak tanımlanan plazmablastik lenfoma (PBL)'da, SLAMF7 ifade edilir ve elotuzumab PBL hücre hattı modelinde in vitro antikora bağlı hücreli sitotoksitesiteye neden olur (39).

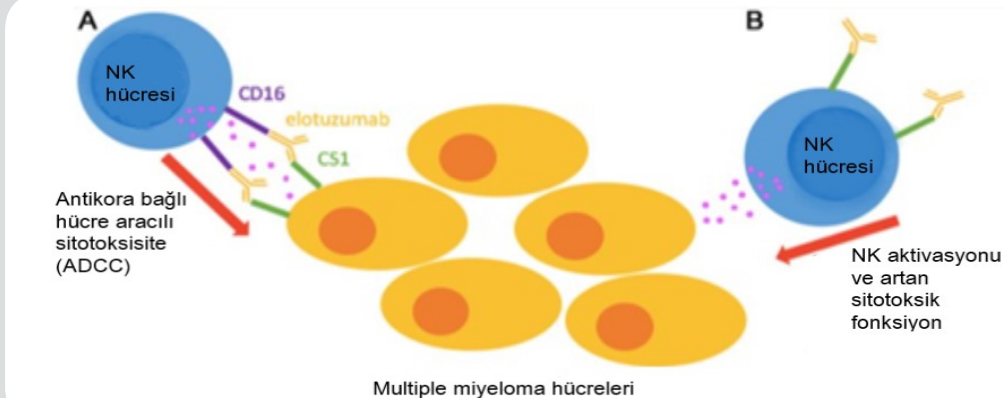
Kolorektal kanserde yüksek düzeyde ifade edilen SLAMF7 (40) ile birlikte miyeloid hücrelerde ekspresyon edilen tetikleyici reseptör 1 (TREM1) immünojenik hücre ölümüne neden olur (7).

Lenf nodu pozitif meme kanserli hastalarda SLAMF7'nin yüksek düzeyde ifadesinin, güçlü bir pozitif prognostik olduğu ve SLAMF7 ekspresyonu olanların daha yüksek sağkalım ve daha düşük nüks oranına sahip olduğu bildirilmiştir (8). Üçlü negatif meme kanseri hastaları ile yapılan bir başka çalışmada SLAMF7'nin güçlü bir lenfoid aktivasyona yol açabileceği, kanser hücrelerine karşı immün yanıtı etkileyebileceği ve immün yanıtı indükleyen kemoterapi kaynaklı immünojenik hücre ölümüyle bağlantılı olabileceği ifade edilmiştir (41). Ayrıca SLAMF7 transkript seviyelerinin çeşitli inhibitör reseptörlerle güçlü bir şekilde korelasyonu ve yüksek SLAMF7 ekspresyonunun, berrak hücreli renal hücreli karsinomda kötü sağkalımın göstergesidir (42).

### SLAMF7'nin Klinik Önemi ve Terapötik Potansiyeli

NK hücre aktivasyonunda ve miyelom hücreleri ile kemik iliği stromal hücreleri arasındaki ilişkide rol oynadığı öne sürülen SLAMF7, multiple miyelom tedavisi için önemli bir hedef molekül haline gelmiştir (43).

SLAMF7'nin yüksek düzeyde ifade edildiği miyelom plazma hücrelerinin, NK hücrelerinin antikora bağlı hücre aracılı sitotoksitesitesini arttıran ve ilgili sinyal mekanizmalarının değiştirilmesi yoluyla in vivo ve in vitro miyelom hücre büyümesinin baskılanmasına neden



**Şekil 2.** Elotuzumab'ın multiple miyeloma karşı etki mekanizması. A: NK hücre reseptörü CD16 (FcγR1/3) multiple miyelom hücrelerinde SLAMF7'ye bağlı elotuzumabın Fc bölgesine bağlandığında antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksitesitesinin (ADCC) aktivasyonu; B: CS1-elotuzumab etkileşimi yoluyla NK hücresinin doğrudan aktivasyonu (23).

olan Elotuzumab (HuLuc63, anti-CS1 antikor, Elo), SLAMF7'yi hedefleyen immünohistimülantör bir monoklonal antikordur (43,44).

Elotuzumab, miyelom hücreleri yüzeyinde SLAMF7'ye bağlanır, NK hücreleri CD16 (FcγRIII) tarafından antikorun Fc bölgesini tanır ve SLAMF7'ye özgü bir şekilde miyelom hücrelerine karşı antikora bağlı hücrel sitotoksitesinin indüklenmesi tetiklenir. NK hücreleri yüzeyindeki SLAMF2'ye elotuzumabın bağlanması doğal sitotoksitesiyi de harekete geçirir. NK hücrelerinin aktivasyonu, interferon gamma (IFN-γ) salgılanmasını indükler ve diğer immün hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayabilir (23,45). (Şekil 2).

Elotuzumab, multiple miyeloma hücrelerine yönelik NK'nın sitotoksitesisini artırmak için SLAMF7-SLAMF7 etkileşimlerini, CD16'dan bağımsız bir şekilde de teşvik edebilir (46). Ayrıca kanserli hastalarda aktif, tümöre özgü sitotoksik CD4 T hücreleri sıklıkla bulunur ve SLAMF7 bu CD4 T hücrelerinin sitotoksitesisini arttırmaktadır (47).

Elotuzumabın proteozom inhibitörü bortezomib ve HSP90 inhibitörlerine dirençli multiple miyeloma hücrelerinde antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksitesiyi potansiyel olarak aktive edebileceği, elotuzumab ve bortezomib kombinasyonunun multiple miyeloma hücrelerinin lizisini artırarak, multiple miyeloma ksenograft fare modelinde önemli anti-tümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (48). Klinik çalışmalarda genellikle progresif multiple miyeloma hastaları tarafından iyi tolere edildiği ifade edilen elotuzumabın, hayvan modellerinde aynı etkinliği göstermediği belirtilmiştir (49).

Elotuzumabın lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanıldığı faz II klinik çalışmada, 150 multiple miyeloma hastasının progresyonsuz sağkalımının 6,9 aydan 9,7 aya çıktığı ve objektif yanıt oranının %66'dan %63'e yükseldiği bildirilmiştir (50). Bortezomib tedavisi gören hastalarda, elotuzumabın objektif yanıt oranını %45'ten %48'e çıkardığı gözlemlenmiştir (51). Elotuzumabın lenalidomid ve düşük doz deksametazon ile birlikte kullanıldığı bir başka çalışmada ise objektif yanıt oranının %82 oranında arttığı ifade edilmiştir (52).

Çeşitli immün hücreler üzerindeki geniş ekspresyonu ve immün sistem içindeki karmaşık düzenleyici işlevleri olan SLAMF7 molekülünü hedefleyen elotuzumabın, doza, hastaların genel sağlık durumuna ve farklı faktörlere bağlı olarak ortaya çıkabilecek potansiyel toksisitesi ve advers etkileri bulunmaktadır. Preklinik ve klinik ça-

lışmalarda elotuzumabın en sık gözlenen toksisite ve advers etkileri arasında yorgunluk, lenfopeni, nötrojeni, trombositopeni, göğüs ağrısı, hepatotoksisite, gastroenterit ve normal immün yanıtın etkilenmesi ile potansiyel enfeksiyona yatkınlık sayılabilir (10).

SLAMF7'nin, kanser tedavisinde immün hücre aracılı immünoterapi için kanser hücrelerini hedefleme potansiyeli bulunmaktadır. Spesifik tümör ilişkili antijenleri hedefleyebilen kimerik antijen reseptör (CAR)-T hücre tedavisi, SLAMF7 molekülünün kanser üzerindeki etkisi bağlamında ortaya çıkan tedavilerdendir. SLAMF7 ekspresyonunun sitogenetik anormallikler, gen mutasyonları veya hastalık evresinden bağımsız olarak miyelom hücrelerinde eşit derecede yüksekliği, SLAMF7'yi CAR-T tedavisi için rasyonel bir hedef haline getirmiştir (53-55). Günümüzde multiple miyelom tedavisinde allojenik kordon kanı CAR-NK hücreleri de herhangi bir sitokin salınım sendromu veya nörotoksisite olmadan olumlu klinik yanıtlar verdiği için ilgi görmektedir (56).

SLAMF7'nin deglikozilasyonunun fagositozu arttırdığını gösteren yeni bir çalışmada, hiperglikozile SLAMF7'nin meme kanseri hücrelerinde antikor-ilaç konjugatları tarafından gerçekleştirilen deglikozilasyonun, hedefe yönelik immünoterapötik ajanların yanıtını artırmak için potansiyel bir strateji olabileceği öne sürülmektedir (57).

## SONUÇ

Son yıllarda yapılan çalışmalar SLAMF7'nin immün hücrelerle ilişkileri ve tümör immün mikro çevresinin düzenlenmesinde oynadığı rol açısından bir tanısal ve prognostik bir biyobelirteç, aynı zamanda antitümör immünoterapi için ise hedef molekül olduğunu göstermiştir. SLAMF7'nin kanser patogenezindeki kilit rolünü ayrıntılı şekilde açığa çıkarmak, farklı kanser türlerindeki biyolojik işlevlerini belirleyebilmek, tedavide ve klinik süreçlerde hedef molekül etkinliğini arttırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu, hem kanser tedavisinde yeni ve daha etkili stratejiler geliştirmemize yardımcı olacak hem de hastalığın prognozunu ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirecektir.

Received/Geliş Tarihi: 15 .10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 10 .01.2024

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Erişim adresi: <https://www.who.int/health-topics/cancer> Erişim tarihi: 08.09.2023.
2. GLOBOCAN 2020. Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf> Erişim tarihi: 08.09.2023
3. Yin W, Wang J, Jiang L, James Kang Y. Cancer and stem cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021;246(16):1791-801.
4. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov*. 2022;12(1):31-46.
5. Hristova VA, Chan DW. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert Rev Proteomics*. 2019;16(2):93-103.
6. Zou J, Wang E. Cancer Biomarker Discovery for Precision Medicine: New Progress. *Curr Med Chem*. 2019;26(42):7655-71.
7. Roh SA, Kwon YH, Lee JL, Kim SK, Kim JC. SLAMF7 and TREM1 Mediate Immunogenic Cell Death in Colorectal Cancer Cells: Focus on Microsatellite Stability. *Anticancer Res*. 2021;41(11):5431-44.
8. Assidi M. Strong prognostic value of SLAMF7 protein expression in patients with lymph node-positive breast cancer. *Oncol Lett*. 2022;24(6):433.
9. Ishibashi M, Morita R, Tamura H. Immune Functions of Signaling Lymphocytic Activation Molecule Family Molecules in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(2).
10. Farhangnia P, Ghomi SM, Mollazadehghomi S, Nickho H, Akbarpour M, Delbandi AA. SLAM-family receptors come of age as a potential molecular target in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1174138.
11. Cannons JL, Tangye SG, Schwartzberg PL. SLAM family receptors and SAP adaptors in immunity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:665-705.
12. McArdel SL, Terhorst C, Sharpe AH. Roles of CD48 in regulating immunity and tolerance. *Clinical Immunology*. 2016;164:10-20.
13. Fouquet G, Marcq I, Debuyscher V, Bayry J, Singh AR, Bengrine A, et al. Signaling lymphocytic activation molecules Slam and cancers: friends or foes? *Oncotarget*. 2018;9(22).
14. Wilson TJ, Clare S, Mikulin J, Johnson CM, Harcourt K, Lyons PA, et al. Signalling lymphocyte activation molecule family member 9 is found on select subsets of antigen-presenting cells and promotes resistance to Salmonella infection. *Immunology*. 2020;159(4):393-403.
15. Wu N, Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathologies. *Current Opinion in Immunology*. 2016;38:45-51.
16. Zhang Y, Zhang Q, Han X, Han L, Wang T, Hu J, et al. SLAMF8, a potential new immune checkpoint molecule, is associated with the prognosis of colorectal cancer. *Transl Oncol*. 2023;31:101654.
17. Agresta I, Lehn M, Lampe K, Cantrell R, Hennies C, Szabo S, et al. CD244 represents a new therapeutic target in head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1).
18. Kumaresan PR, Lai WC, Chuang SS, Bennett M, Mathew PA. CS1, a novel member of the CD2 family, is homophilic and regulates NK cell function. *Mol Immunol*. 2002;39(1-2):1-8.
19. Campbell KS, Cohen AD, Pazina T. Mechanisms of NK Cell Activation and Clinical Activity of the Therapeutic SLAMF7 Antibody, Elotuzumab in Multiple Myeloma. *Front Immunol*. 2018;9:2551.
20. Guo H, Cruz-Munoz ME, Wu N, Robbins M, Veillette A. Immune cell inhibition by SLAMF7 is mediated by a mechanism requiring src kinases, CD45, and SHIP-1 that is defective in multiple myeloma cells. *Mol Cell Biol*. 2015;35(1):41-51.
21. Perez-Quintero LA, Roncagalli R, Guo H, Latour S, Davidson D, Veillette A. EAT-2, a SAP-like adaptor, controls NK cell activation through phospholipase Cgamma, Ca<sup>++</sup>, and Erk, leading to granule polarization. *J Exp Med*. 2014;211(4):727-42.
22. Wilson TJ, Garner LI, Metcalfe C, King E, Margraf S, Brown MH. Fine specificity and molecular competition in SLAM family receptor signalling. *PLoS One*. 2014;9(3):e92184.
23. Malaer JD, Mathew PA. CS1 (SLAMF7, CD319) is an effective immunotherapeutic target for multiple myeloma. *Am J Cancer Res*. 2017;7(8):1637-41.
24. Cho SF, Xing L, Anderson KC, Tai YT. Promising Antigens for the New Frontier of Targeted Immunotherapy in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23).
25. Lu Y, Huntoon K, Lee D, Wang Y, Ha J, Qie Y, et al. Immunological conversion of solid tumours using a bispecific nanobioconjugate for cancer immunotherapy. *Nat Nanotechnol*. 2022;17(12):1332-41.
26. Kim JR, Horton NC, Mathew SO, Mathew PA. CS1 (SLAMF7) inhibits production of proinflammatory cytokines by activated monocytes. *Inflamm Res*. 2013;62(8):765-72.
27. Choe U, Pham Q, Kim YS, Yu L, Wang TTY. Identification and elucidation of cross talk between SLAM Family Member 7 (SLAMF7) and Toll-like receptor (TLR) pathways in monocytes and macrophages. *Sci Rep*. 2023;13(1):11007.
28. Simmons DP, Nguyen HN, Gomez-Rivas E, Jeong Y, Jonsson AH, Chen AF, et al. SLAMF7 engagement superactivates macrophages in acute and chronic inflammation. *Sci Immunol*. 2022;7(68):eabf2846.
29. Cerwenka A, Lanier LL. Natural killer cell memory in infection, inflammation and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(2):112-23.
30. Gutierrez-Guerrero A, Mancilla-Herrera I, Maravillas-Montero JL, Martinez-Duncker I, Veillette A, Cruz-Munoz ME. SLAMF7 selectively favors degranulation to promote cytotoxicity in human NK cells. *Eur J Immunol*. 2022;52(1):62-74.
31. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, Szmania S, Draksharapu A, Shum BP, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*. 2008;14(9):2775-84.
32. Ishibashi M, Soeda S, Sasaki M, Handa H, Imai Y, Tanaka N, et al. Clinical impact of serum soluble SLAMF7 in multiple myeloma. *Oncotarget*. 2018;9(78):34784-93.



33. Powers SB, Ahmed NG, Jose R, Brezgiel M, Aryal S, Bowman WP, et al. Differential Expression of LLT1, SLAM Receptors CS1 and 2B4 and NCR Receptors NKp46 and NKp30 in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
34. von Wenserski L, Schultheiss C, Bolz S, Schliffke S, Simnica D, Willscher E, et al. SLAMF receptors negatively regulate B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia via recruitment of prohibitin-2. *Leukemia.* 2021;35(4):1073-86.
35. Elmaagacli AH, Salwender H, Jehn C, Dahmash F, Singh A, Wilson O, et al. Strong expression of SLAMF7 in natural killer/T-cell lymphoma and large granular lymphocyte leukemia - a prominent biomarker and potential target for anti-SLAMF7 antibody therapy. *Leuk Lymphoma.* 2019;60(13):3335-8.
36. Elmaagacli AH, Jehn C, Shikova Y, Huber M, Salwender H, Dahmash F, et al. Advanced systemic mastocytosis with strong expression of signaling lymphocyte activation marker family member 7 (SLAMF7) responsive to therapy with elotuzumab and lenalidomide. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(2):485-7.
37. Zhuang L, Huang C, Ning Z, Yang L, Zou W, Wang P, et al. Circulating tumor-associated autoantibodies as novel diagnostic biomarkers in pancreatic adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2023;152(5):1013-24.
38. Wang S, Fu J, Fang X. A novel DNA methylation-related gene signature for the prediction of overall survival and immune characteristics of ovarian cancer patients. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):62.
39. Shi J, Bodo J, Zhao X, Durkin L, Goyal T, Meyerson H, et al. SLAMF7 (CD319/CS1) is expressed in plasmablastic lymphoma and is a potential diagnostic marker and therapeutic target. *British Journal of Haematology.* 2019;185(1):145-7.
40. Li X, Zhou H, Huang W, Wang X, Meng M, Hou Z, et al. Retrospective analysis of the efficacy of adjuvant cytokine-induced killer cell immunotherapy combined with chemotherapy in colorectal cancer patients after surgery. *Clin Transl Immunology.* 2022;11(1):e1368.
41. Blaye C, Darbo E, Debled M, Brouste V, Velasco V, Pinard C, et al. An immunological signature to predict outcome in patients with triple-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy. *ESMO Open.* 2022;7(4):100502.
42. O'Connell P, Hyslop S, Blake MK, Godbehere S, Amalfitano A, Aldhamen YA. SLAMF7 Signaling Reprograms T Cells toward Exhaustion in the Tumor Microenvironment. *J Immunol.* 2021;206(1):193-205.
43. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24 Suppl 2:S83-S94.
44. Zagouri F, Terpos E, Kastritis E, Dimopoulos MA. Emerging antibodies for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2016;21(2):225-37.
45. Tai YT, Dillon M, Song W, Leiba M, Li XF, Burger P, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood.* 2008;112(4):1329-37.
46. Pazina T, James AM, Colby KB, Yang Y, Gale A, Jhatakia A, et al. Enhanced SLAMF7 Homotypic Interactions by Elotuzumab Improves NK Cell Killing of Multiple Myeloma. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(10):1633-46.
47. Cachot A, Bilous M, Liu YC, Li X, Saillard M, Cenerenti M, et al. Tumor-specific cytolytic CD4 T cells mediate immunity against human cancer. *Sci Adv.* 2021;7(9).
48. van Rhee F, Szmania SM, Dillon M, van Abbema AM, Li X, Stone MK, et al. Combinatorial efficacy of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab (HuLuc63) and bortezomib against multiple myeloma. *Mol Cancer Ther.* 2009;8(9):2616-24.
49. Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, van Rhee F, Bensinger WI, Ding H, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(3):552-9.
50. Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, De La Rubia J, Garderet L, Laribi K, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood.* 2016;127(23):2833-40.
51. Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, Siegel DS, Zimmerman TM, Mohrbacher A, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1960-5.
52. Lonial S, Vij R, Harousseau JL, Facon T, Moreau P, Mazumder A, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1953-9.
53. O'Neal J, Ritchey JK, Cooper ML, Niswonger J, Sofia Gonzalez L, Street E, et al. CS1 CAR-T targeting the distal domain of CS1 (SLAMF7) shows efficacy in high tumor burden myeloma model despite fratricide of CD8+CS1 expressing CAR-T cells. *Leukemia.* 2022;36(6):1625-34.
54. van de Donk N, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol.* 2021;8(6):e446-e61.
55. Liu D. Cancer biomarkers for targeted therapy. *Biomark Res.* 2019;7:25.
56. Buller CW, Mathew PA, Mathew SO. Roles of NK Cell Receptors 2B4 (CD244), CS1 (CD319), and LLT1 (CLEC2D) in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(7).
57. Wang SH, Chou WC, Huang HC, Lee TA, Hsiao TC, Wang LH, et al. Deglycosylation of SLAMF7 in breast cancers enhances phagocytosis. *Am J Cancer Res.* 2022;12(10):4721-36.