

İyon kanalları ve kanser

Ion channels and cancer

Mümin Alper Erdoğan¹, Oytun Erbaş²

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İyon kanalları yaşayan hücrelerin temel yapısal elemanları içindedir. Son yıllarda iyon kanallarının tümör gelişiminde ve kanserin ilerleyişinde hayati öneme sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Normal bir hücrenin kansere dönüşümü sırasında iyon kanallarının ekspresyonunu etkileyebilen veya iyon kanal aktivitesinde bir değişime neden olabilen bir seri genetik değişim meydana gelmektedir. İyon kanalları kanser hücresinde proliferasyon, apoptoz, migrasyon, anjiyogenez ve metastaz ile ilişkilidir. İyon kanalları halen onkolojide yeni bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Sonuçta iyon kanallarının kanserle ilgili anahtar süreçlerdeki rollerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, tanı ve tedavi için moleküler-hedefli araçların geliştirilmesini kolaylaştıracaktır.

Anahtar sözcükler: Kanser; iyon kanalları; metastaz; yeni hedefler; proliferasyon.

ABSTRACT

Ion channels are in the basic structural elements of living cells. In recent years it has emerged that ion channels have vital importance in tumor development and cancer progression. A series of genetic alterations that can affect the expression of ion channels or cause a change in ion channel activity occurs during transformation of a normal cell to the cancer. Ion channels are associated with cancer cell proliferation, apoptosis, migration, angiogenesis and metastasis. Ion channels still constitute a new field of research in oncology. Ultimately, a detailed understanding of the role of ion channels in key processes related to cancer will facilitate the development of molecular-targeted tools for diagnosis and treatment.

Keywords: Cancer; ion channels; metastasis; new targets; proliferation.

Hücre membranı, non-polar hidrofobik moleküllerin intraselüler ve ekstraselüler kompartımanlar arasında difüzyonuna olanak sağlar ve yine bu membran iyon göçüne karşı önemli bir bariyer olarak görev yapar. İyonların bu membrandan düzenli transportuna olanak sağlayabilmek için zaman içinde çeşitli mekanizmalar gelişmiştir. Bunlarda iyon kanalları plazma membranı içinde porlar şekillendirir ve pasif taşıyıcılara benzer şekilde iyonların akışına, genellikle Na⁺, K⁺, Ca⁺² ve Cl⁻ gibi inorganik iyonların elektrokimyasal gradientleri doğrultusundaki akışına olanak sağlarlar. İyon kanalları kapılı (gated) ve kapısız (non-gated) olmak üzere iki gruba ayrılır. Kapısız olanlar iyon geçişine devamlı açıktır; kapılı olanlar

ise yine kendi aralarında üç gruba ayrılır. Bunlar; bir ligandın (kimyasal ajan ya da nörotransmitter) iyon kapısı üzerindeki bir reseptöre bağlanması ile (direkt) ya da ayrı bir reseptöre bağlanmasıyla (indirekt) kapılanma gösteren ligand kapılılar; gerilim ve basınca duyarlı, hücre iskeletinin gerilmesi ile açılan mekanik kapılılar ve hücre membranı potansiyelinde meydana gelen voltaj değişimlerine bağlı olarak kapılanma gösteren voltaj kapılı iyon kanallarıdır.

Plazma membran iyon kanalları tüm yaşayan hücrelerin temel yapısal elemanları içindedir ve hücre proliferasyonu için gereklidir. Geçen on yılda ve sonrasında iyon kanallarının tümör gelişiminde ve kanserin büyümesinde hayati derecede öneme

Geliş tarihi: 05 Şubat 2018 **Kabul tarihi:** 27 Şubat 2018

İletişim adresi: Dr. Mümin Alper Erdoğan, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 35620 Çiğli, İzmir, Türkiye.

Tel: 0543 - 381 86 77 e-posta: alpero86@gmail.com

sahip olduğu açıkça ortaya çıkmıştır. Normal bir hücrenin kansere dönüşümü sırasında iyon kanallarının ekspresyonunu etkileyebilen ya da iyon kanal aktivitesinde bir değişime neden olabilen bir seri genetik değişimler meydana gelir. Bu kanalların kanser gelişiminin hangi basamağında ortaya çıktıkları ve eğer bu kanallar eksprese oluyor ise sağlıklı hücre ile kanser hücresi arasında ne şekilde farklı ekspresyonların meydana geldiği tam olarak bilinmemektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğu bir hücre hattının proliferasyonu ve iyon kanallarının varlığıyla ilişkilidir, fakat doğal epitel dokular ile kanserli olanlarının özelliklerini karşılaştırmamaktadır. İyon kanalları kanser hücresinde proliferasyon, apoptoz, migrasyon, anjiyogenez ve metastaz ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca iyon kanalları madde transportu, volüm kontrolü, enzim aktivitesi, sekresyon, gen ekspresyonu ve interselüler iletişimde de rol oynarlar. Bu kanallardaki değişimlerin kanser hücresine büyüme sinyalizasyonunda kendi kendine yetme, büyüme karşıtı sinyallere karşı duyarsızlık, apoptozdan kaçma, sınırsız replikasyon potansiyeli, sürekli devam eden anjiyogenez ile doku invazyonu ve metastaz yeteneklerini kazandırdıkları düşünülmektedir.

Son yıllardaki bir takım çalışma iyon kanallarının kanserdeki rollerini iki temel başlık üzerinde toplamaktadır:^[1]

1) İyon kanallarının proliferasyon, apoptozis, migrasyon ya da anjiyogenez gibi kanserle ilişkili belli hücrel davranışlarla olan spesifik ilişkisi,

2) Belirli insan kanser türlerinin karakteristiği olan çeşitli kanalların spesifik ekspresyonları ve bunların altı temel kanser özelliği ile olan ilişkisi.

İyon Kanalları ve Proliferasyon İlişkisi

K⁺ Kanallarının Rolü

Proliferasyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar, çok ya da az spesifik inhibitörler tarafından K⁺ kanal ekspresyonunun inhibisyonu veya kanal blokajının hücre proliferasyonunu azalttığını göstermektedir.^[2] Çalışmalar, prostat, kolon, akciğer, meme ve diğer dokulardaki kanserlerde çok çeşitli K⁺ kanallarının, temel olarak K⁺-seçici iyon kanallarının bilinen tüm alt ailelerinin üyelerinin bulunduğunu ortaya çıkarmıştır. Farklı alt aileler 2P-alanlı K⁺ kanalları, Ca²⁺-aktif K⁺ kanalları, Shaker-tip voltaj kapılı K⁺ kanalları, ether a go-go (EAG) voltaj kapılı K⁺ kanalı ailesinden oluşmaktadır.^[2-4] Bu kanallar ve bunların kanser

hücrelerindeki ekspresyonları detaylı bir şekilde incelenmiştir.^[2] Farklı K⁺ kanallarının fonksiyonel olabilmek için çok farklı hücrel koşullara gereksinim duymalarından dolayı halen günümüzde bu K⁺ kanallarının proliferasyonu nasıl tetikledikleri açıkça bilinmemektedir.

Bütün farklı potasyum kanallarının proliferasyonda rolleri olduğu tespit edilmiştir ve çoğu çalışma voltaj-kapılı K⁺ kanallarının özellikle epitel kökenli tümör hücrelerinin proliferasyonundaki etkilerine dayalıdır.^[3-7] Çalışmaların çoğunluğu hücre kültürü hatlarında gerçekleştirilmiştir ve sadece birkaç çalışma iyon kanallarının normal epitel doku ile karsinomalı epitel dokulardaki özelliklerini kıyaslamaktadır. Bu yüzden voltaj kapılı K⁺ kanallarının kanser hücrelerinde önemli düzeylerde eksprese edilip edilmediği ya da normal epitel dokuda da fonksiyonlarının olup olmadıkları tam olarak bilinmemektedir.^[3] Kanser hücrelerindeki membran voltajının, son derece diferensiyasyon epitel hücrelerle kıyaslandığında genellikle daha fazla depolarize olması da atlanmaması gereken bir noktadır.^[3,4] Proliferatif koşullar altında ve serum içeren besi yeri içerisinde hücre membranları ileri derecede depolarize durumdadır, fakat Ringer solüsyonu içinde hücrelerde böyle bir durum söz konusu değildir.^[8] Bu yüzden, karsinoma hücrelerindeki depolarize membran voltajı K_v kanallarının aktivasyonu için uygun çevreyi sağlayabilmektedir. Serumdaki mitojenlere ve ekstraselüler proteinlere maruz kalma, muhtemelen bazal membranın bütünlüğünün bozulduğu ve submukozal doku ile kan damarlarının kanser tarafından istila edildiği kanserin ileri safhasında daha da fazla önem taşımaktadır. Ayrıca, kanser hücrelerindeki fosfolipid metabolitlerin kendine özgü bileşimi ve diğer intraselüler faktörler K_v kanalları için aktivasyon penceresini değiştirebilirler.^[3,4] Tümör dokusunun tamamen farklı metabolik durumu, oksijen yetersizliği ve lokal asidoz gibi sayısız diğer faktörün de dikkate alınması gerekir.

Prostat, uterus, glial hücre, mide, pankreas, hipofiz bezi, meme ve kolorektum tümörleri gibi birçok tümör tipi Ca²⁺-aktif K⁺ kanallarını eksprese eder.^[9] Çalışmalar bu kanalın hızlı gelişen malign prostat kanser hücrelerinde yüksek bir aktiviteye sahip olduğunu, fakat iyi huylu prostat hiperplazisinden kültüre edilmiş epitel hücrelerde iletkenliğe çok az katkıda bulunduğunu göstermektedir.^[8] Voltaj-aktif K⁺ kanalları için belirtildiği gibi, Ca²⁺-aktif K⁺ kanallarının *in situ*

kanser hücrelerinde fonksiyonel olarak anlamalı olduğunu kanıtlamak gereklidir. Bu nedenle sağlıklı donörlerden ve benign hiperplazili ya da kanserli hastalardan alınan dokular üzerinde çalışmaların yapılması önerilmektedir.^[9]

K⁺ kanallarının bir sınıfı ardı ardına iki por alanının varlığıyla karakterize edilmiştir.^[10] Bu 2P-alanlı K⁺ kanalları olarak adlandırılan kanallar dinlenme membran potansiyelinde açıktır ve bu yüzden sızıntı ya da geriplan K⁺ kanalları olarak kabul edilirler. Bu kanal ailesinin bir üyesi olan TWIK-ilişkili asit-duyarlı K⁺ kanalı TASK3 (KCNK9) meme, akciğer ve prostat kanserlerinde genomik amplifikasyondan dolayı aşırı derecede eksprese edilir. KCNK9 meme kanseri biyopsilerinde genomik olarak amplifiye olmuştur ve kansere tümör formasyonu, serum ve oksijen deprivasyonuna direnç gibi onkogenik özellikleri verir.^[11] Çok sayıda kolorektal kanserde bu kanalın artmış ekspresyonu tespit edilmiştir.^[12] ATP-duyarlı K_{ATP} kanalları primer rat hepatositlerinde ve insan karaciğer hücrelerinde bulunmaktadır.^[13] Ayrıca, insan meme kanser hücrelerinin G₁ fazı ilerleyişinde K_{ATP}'nin rolüne ilişkin bilgiler bulunmaktadır.^[14] Bu yüzden çeşitli potasyum kanalları hücre proliferasyonu ve kanser büyümesine karışmaktadır. Muhtemelen K⁺ kanallarının her tipinin hücre büyümesini destekleme potansiyeline sahip olduğu ancak bunların katkılarının hücre-spesifik özelliklere ve çevresel faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir.^[9]

Cl⁻ Kanallarının Rolü

Cl⁻ kanalları tüm dokularda eksprese edilmekte ve bu kanalların proliferasyonda ve hücre döngüsündeki rolleri çeşitli çalışmalarla açıklanmıştır. Prolifere hücrelerin temel özelliği her dokuda eksprese edilen Ca²⁺-aktif Cl⁻ kanallarının aktivitesinin hücre döngüsü esnasında değiştiğini gösteren Ca²⁺ dalgalanmalarıdır. Aslında sığır trakeasında keşfedilen CLCA protein ailesinin, Ca²⁺-aktif Cl⁻ kanallarını şekillendirdiği savunulmaktadır.^[15] CLCA ailesinin bir üyesi olan CLCA2'nin β4 integrin ile beraber akciğer metastazını düzenlediği öne sürülmektedir.^[16] Volüm-düzenlemeli Cl⁻ kanalları, insan prostat kanser hücre hattında ve akciğer kanser hücrelerinde tespit edilmiştir.^[17,18] Cl⁻ akımları, mikroglia, glioma hücreleri, nöroblastoma ve endotel hücreler gibi birçok hücre tipinin proliferasyonunda role sahiptir.^[9,19-21] Büyük olasılıkla Cl⁻ kanalları proliferasyon sırasında iyonların ve

substratların transmembran hareketini dengeler ve hücre döngüsü esnasında hücre volümünü azaltan düzenleyici bir mekanizma sağlar.^[9]

Ca²⁺ Kanallarının Rolü

Ca²⁺ hücre döngüsünün esas regülatörüdür ve hücre proliferasyonu için gereklidir. Voltaj-kapılı L-tip Ca²⁺ kanallarının ekspresyonu kolon kanserinde artmaktadır.^[22] T-tip Ca²⁺ kanallarının kanser hücrelerinde Ca²⁺ girişi için etkili bir yolak olduğu gösterilmiştir.^[23] Bu voltaj-kapılı kanallardan ayrı olarak, amilorid-duyarlı Na⁺ kanallarının ekspresyonu malign glioma hücrelerinde tespit edilmiştir.^[24] Seçici olmayan katyon kanalları da proliferasyon ve kanser ile ilişkilendirilmektedir. En önemlileri geçici reseptör potansiyeli ailesi (TRP) iyon kanallarıdır. Bunlar da özellikle prostat kanseri ile ilişkilendirilmektedir.^[25] Bu kanalların en belirgin rolü içe doğru Ca²⁺ akışı yolağını ve muhtemelen membran voltajının depolarizasyonunu, böylece içe doğru Ca²⁺ akışının voltaj-kapılı Ca²⁺ kanalları vasıtasıyla meydana gelebilmesini sağlamaktır.^[9]

Hücre Proliferasyonunun Kontrolünde İyon Kanalları

İyon kanalı blokörleri, iyon kanallarının hücre proliferasyonu ve kanser gelişimi üzerine etkilerini belirlemede önemli bir araçtır. 4-aminopiridin (4-AP) ve TEA⁺ gibi birçok iyon kanal blokörü özellikle kanalı inhibe etmek için gerekli yüksek konsantrasyonlarda kullanıldıklarında hücre içine girebilir ve kontrolsüz etkilere neden olabilirler. Sınırlı sayıda kanal için sadece sınırlı sayıda yüksek derecede spesifik peptid-toksin inhibitörleri mevcuttur. Bu sorunun giderilmesi için, kendi kanallarının ekspresyonunu azaltan küçük-interferans RNA ya da küçük-inhibe edici RNA'ların (siRNA) kullanılması önerilmektedir. Ancak, siRNA tarafından güçlü bir supresyon ile kanalın proliferasyona olan katkısı belirlenebilir. Ayrıca, baskılanmış kanal başka bir yolak ile yer değiştirebilir ve bu nedenle kanal proteininin etkisi tam olarak saptanamayabilir.

Temel olarak iyon kanalları proliferasyonu iki farklı yol ile etkileyebilir. Her hücre intraselüler Ca²⁺, pH ve hücre volümü gibi temel homeostatik parametreleri sürdürebilmek ve substratların alınımı ile metabolik ürünlerinin atılmasına imkan verebilmek için iyon kanalı fonksiyonuna gereksinim duymaktadır. Bu yüzden bu kanalların

inhibisyonu hücre döngüsü sırasında belli bir basamakta hücre proliferasyonunu engellememekte, fakat azaltmaktadır. Diğer taraftan K^+ kanallarının hiperpolarize aktivasyonu şeklindeki iyon kanalı aktivitesi, hücre döngüsünde özel kontrol noktalarında gereklidir ve bu nedenle proliferasyonda belli bir role sahiptir.^[9]

Hücre döngüsü

Gelişen embriyolar ve bölünen hücreler, gelişmeyi ve hücre bölünmesini koordine eden saat veya zamanlayıcılara sahiptirler. Bu zamanlayıcılar, siklin-bağımlı kinazlar ve siklinlerin dalgalanması ile kontrol edilen hücre döngüsünün temelini oluşturmaktadırlar. K^+ akımlarının inhibisyonu ve membran depolarizasyonu, siklin-bağımlı kinaz inhibitörleri olan p27 ve p21'in akümülyasyonuna neden olur. Bu nedenle hücre döngüsü-ilişkili proteinler, direkt olarak membran voltajı ile düzenlenebilmektedir. EAG, büyük (BK) ve orta (IK1)-iletken K^+ kanalları ve K_{ATP} kanalları, G_1 fazı boyunca ilerlemeyi tetikler ve membran voltajında dalgalanmalara neden olur.^[26] Voltaj-aktif Cl^- kanalı gibi Cl^- kanalları da hücre döngüsü saati tarafından düzenlenir.^[27]

Ca^{+2} sinyalizasyonu

Ca^{+2} sinyalizasyonu hücre döngüsü ve proliferasyon için temel teşkil eder. Bu sinyalizasyon intraselüler depolardan Ca^{+2} salınımına ve hücre tipine bağlı olarak farklı tipte Ca^{+2} kanalları vasıtasıyla ekstraselüler boşluktan Ca^{+2} girişine gereksinim duyar. Uyarılabilir dokularda içe doğru Ca^{+2} akımları voltaj-kapılı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla meydana gelir. Pulmoner arter düz kas hücrelerindeki proliferasyonla ilişkili Ca^{+2} artışı, membran depolarizasyonuna ve voltaj-kapılı Ca^{+2} kanallarının aktivasyonuna neden olan K_v akımlarının hücre döngüsü-kontrollü inhibisyonundan dolayı oluşmaktadır.^[28] Uyarılamayan dokularda membranın hiperpolarizasyonu ekstraselüler sıvıdan Ca^{+2} girişi için tetikleyici gücü sağlayan intraselüler Ca^{+2} artışında önemli rol oynar. Mitojenik stimülasyon ya da onkojenik etki aracılığıyla oluşan proliferatif Ca^{+2} artışı daha kompleks olabilmektedir. Örneğin; Ca^{+2} sinyali dalgalanabilmekte ve içe doğru Ca^{+2} akımı hücre döngüsü boyunca sürekli olarak değişmektedir.^[29,30]

Hacim (Volüm) düzenlenmesi

Hücre döngüsü boyunca hücre volümü sürekli olarak değişir: Sitozol; DNA çiftlerini, substratları

ve sentez edilen proteinleri barındırmaktadır. Hücresel büyüme, mitoz ve hücresel göç hücre volümünü değiştirir ve bu yüzden böyle dengesizlikleri kompanze etmek için uygun mekanizmalar gereklidir. Özellikle G_1/S geçişi sırasında ve M fazı civarında büyük volüm değişiklikleri meydana gelir. Hücre volümü ve proliferasyon oranı arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur. Bir taraftan mitojenler substratların alımını ve hücre şişmesini stimüle ederken, diğer taraftan hücre şişmesi ERK-1 ve ERK-2 gibi hücre döngüsü düzenleyicilerini aktive eder.^[31] Enzimler gibi makromoleküllerin aktiviteleri büyük oranda kendi konsantrasyonlarına bağlıdır. Bu yüzden hücre volümündeki değişiklikler hücre proliferasyonunu kontrol eden enzimlerinin oranını etkiler. Aslında hücre volümü ve proliferasyon arasında çan eğrisi şeklinde bir korelasyon mevcuttur.

Hızla proliferen olan tümör hücreleri, büyümesi G_0 fazında durdurulmuş hücrelerle kıyaslandığında göç etme yeteneğine, yüksek bir metabolizmaya ve artmış mitotik orana sahiptirler. Bu yüzden K^+ ve Cl^- kanallarının paralel aktivasyonları nedeniyle düzenleyici bir volüm azalışı (RVD) oluşmaktadır. Volüm-düzenlemeli Cl^- kanalları sadece hücre volümünü kontrol etmeyebilir. DNA ve protein sentezi için amino asitlerin ve diğer substratların alımı kısmen bu kanallar tarafından meydana getirilmektedir.^[32] Volüm-düzenlemeli K^+ ve Cl^- kanallarının belli bir düzeyin üzerindeki aktivasyonu hücre büzülmesine neden olur ve apoptozu iletir.

İyon Kanalları ve Metastaz

Metastaz kanserin hayatı en çok tehdit eden evresidir. Kanserın benign ve malign formları metastaz ile ayrılmaktadır. Metastaz; bir primer tümörden hücrelerin ayrılması, bazal membranın proteolitik enzimlerin sekresyonu yoluyla degradasyonu, kan ya da lenfatik dolaşım sistemine girişi (intravazasyon), ikincil bir dokuya adezyonu ve anjiyogenezi içeren kompleks bir süreci kapsamaktadır.

Çeşitli iyon kanallarının metastaz ile ilişkisi incelenmiş ve en sıklıkla Voltaj-Kapılı Sodyum Kanallarının (VGSC) rol oynadığı tespit edilmiştir. Küçük-hücreli akciğer karsinomu (SCLC) gibi bazı kanser hücrelerinde VGSC'lerin varlığı bilinmektedir.^[33,34] Grimes, prostat kanser hücrelerinde hücre metastazı ve VGSC ekspresyonu arasındaki ilişkiyi belirlemiştir.^[35]

Daha sonra moleküler analizler Nav1.7'yi metastatik hücrelerdeki bu akımların nedeni olarak tanımlamıştır.^[36] Daha ileri *in vivo* analizler VGSC α proteininin farklı derecelerde prostat kanseri dokularındaki epitelyal hücre membranlarında lokalize olduğunu göstermiştir.^[37,38] Fonksiyonel çalışmalar VGSC α ilişkili hücrel aktivitelelerin prostat kanserinde metastaz için gerekli olduğunu belirlemiştir.^[39-42]

Farklı metastatik yeteneklere sahip meme kanseri hücreleri üzerine yapılan çalışmalarda fonksiyonel VGSC proteininin sadece son derece metastatik meme kanseri hücrelerinde var olduğu belirlenmiştir.^[43,44] Voltaj-kapılı sodyum kanallarının çeşitli hücrel davranışlar üzerine olan etkisinin incelenmesi VGSC'nin proliferasyonla değil, metastatik meme kanseri hücrelerinin invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir.^[43] Voltaj-kapılı sodyum kanallarının metastazın temel basamakları olan yönlü motilite ve endositoz ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[44] Bu çalışmada metastatik meme kanseri hücreleri ve dokularında kardiyak sodyum kanalı Nav1.5'in neonatal splice formunda (nNav1.5) upregülasyon belirlenmiştir. Küçük bir hasta grubunda nNav1.5 ekspresyonu ile metastaz arasında pozitif bir korelasyon tanımlanmıştır.^[44] Daha ileri bir çalışmada nNav1.5'in alternatif splicing alanının adult izoform ile karşılaştırıldığında 31 nükleotid (7 amino asit) farklılığı ile sonuçlandığı D1:S3 ekstraselüler kıvrımı üzerinde olduğu bulunmuştur. Amino asitler arasında böylesine bir farklılık nNav1.5'e karşı spesifik bir antikor (NESO pAb) geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Epitop ekstraselüler kıvrım üzerinde olduğu için antikorun *in vitro* uygulanması nNav1.5 transfekte hücrelerde Na⁺ akımını spesifik olarak hedefler ve bloke eder. NESOpAb'ın duyarlılığı ve seçiciliğinin Tetrodotoksin (TTX) gibi VGSC blokörlerinden daha iyi olduğu belirlenmiştir.^[45] Son yıllarda VGSC'lerin yüksek düzeyde agresif bir kanser olan SCLC'de varlığı incelenmiştir.^[46] Küçük-hücreli akciğer karsinomu hücreleri üzerindeki *in vitro* analizler prostat ve meme kanseri olgularında olduğu gibi VGSC'nin endositozdaki rolünü göstermiştir.^[44,47]

İyon kanalları ve altı temel kanser özelliği

İyon kanallarının kanserle olan ilişkisini altı başlık altında özetleyebiliriz:

1. Büyüme sinyalizasyonunda kendi kendine yetme

2. Büyüme karşıtı (anti-growth) sinyallere karşı duyarsızlık
3. Programlı hücre ölümünden (apoptoz) kaçma
4. Sınırsız replikasyon potansiyeli
5. Anjiyogenez devamlılığı
6. Doku invazyonu ve metastaz

Büyüme sinyalizasyonunda kendi kendine yetme

Normal hücreler inaktif, sessiz bir durumdan aktif, proliferatif bir duruma geçişte mitojenik büyüme sinyallerine gereksinim duymaktadır. Ancak tümör hücre proliferasyonu sadece dışarıdan gelen büyüme sinyallerine bağımlı değildir. Çünkü bu hücreler önemli derecede büyüme otonomisi kazanmaktadır. Tümör hücrelerinin otonomik büyüme geçişlerinin altında üç faktör yatmaktadır: (i) Otokrin ya da parakrin şekilde görev yapan intrinsik mitojenleri üretme ve serbestleme yeteneğine sahip heterojen neoplastik hücre popülasyonu kazanımı; (ii) Büyüme sinyallerini alıp bunları devam eden yolaktaki hedeflere ileten iyon kanalları ve hücre yüzey reseptörlerinin özelliklerinde veya ekspresyonlarında değişme; ve (iii) En sonunda gen ekspresyonunu hedefleyen intraselüler yolların deregülasyonu.^[1]

Kanser hücrelerinde fazla miktarda mitojen bulunmaktadır. Kanser hücreleri bu eksternal sinyalleri alan membran reseptörlerinin ve iyon kanallarının değişmiş fonksiyonları veya ekspresyonları nedeniyle kontrolsüz proliferasyon için intrinsik bir potansiyelin gelişmesi ile bu mutajenlere karşı aşırı duyarlı hale de gelmektedir. İçe doğru Ca⁺² akışı hücre-siklus ilerleyişi için gerekmektedir ve ekstraselüler Ca⁺² düzeylerinde bir azalma hücrelerin G₁/S sınırında kalmasına neden olmaktadır ve G₁ fazı boyunca ilerlemeyi sonlandırmaktadır. Cav3 kanalları birkaç kanser-kaynaklı hücre hatlarında eksprese edilir ve bunların en spesifik blokaj ajanı olan mibefradil anti-proliferatif etki gösterir.^[48,49] Belli özofagal karsinoma hücre hatlarında eksprese edilen Cav3.1 kanallarının siRNA-aracılı susturulması, hücre döngüsü durdurucu protein p21'in artışına neden olan p53 tümör-supresör transkripsiyon faktörü-bağımlı yolak aracılığı ile hücre proliferasyonunu azaltır.^[48]

Ca⁺² geçiren bazı TRP kanallarının ekspresyonu kanserde değişmektedir. Bunlar arasından ilk tanımlananlar epitelyal Ca⁺² taşıyıcıları

olan TRPV5 ve TRPV6, soğuk/mentol reseptörü TRPM8, melanom-spesifik TRPM1 (melastatin) ve sıcak/kapsaisin reseptörü TRPV6 kanallarıdır. Bunların artmış ekspresyonu prostat, kolon, meme, tiroid ve ovaryum primer tümörleri yanı sıra bu bilinen insan tümörlerinden elde edilmiş hücre hatlarında da (Örn: LNCaP ve PC-3 prostat kanseri, SW480 kolorektal kanseri ve T47D meme kanser hücre hatları) tespit edilmiştir.^[50-52] TRPV6'nın; östrojen, progesteron, tamoksifen ve 1,25-dihidroksivitamin D ile regülasyonu meme kanseri hücre proliferasyonunu etkilemektedir ve TRPV6 mRNA ekspresyon düzeyleri normal meme dokusu ile kıyaslandığında meme kanser dokularında 2-15 kat artmıştır.^[52] PCa ilerleyişinin prognostik bir belirteci olan Gleason skoru 7'den büyük yüksek-dereceli prostat tümörlerinde TRPV6 ekspresyon düzeyleri önemli derecede artış göstermektedir.^[53] TRPV6 ekspresyonunun siRNA-aracılı susturulması LNCaP insan PCa hücrelerinin proliferasyonunu yavaşlatır, hücre döngüsünün S fazında toplanmalarını azaltır ve proliferasyon hücre nükleer antijeninin (PCNA) ekspresyonunu azaltır.^[54]

K⁺ kanalları membran voltajının sürdürülmesinde temeldir ve bu nedenle bu kanallar tüm hücrelerin tamamlayıcı bir parçasıdır. Bu kanallar Na⁺-H⁺ değiştiricisi ve Na⁺-K⁺ ATPaz ile uyum içinde fonksiyon yapmalarıyla intraselüler pH'ın (pHi) düzenlenmesine katılırlar ve birçok tipinin dominant intraselüler katyon K⁺'un dışa doğru akımına izin vermesi nedeniyle hücre volümünün ozmotik düzenlenmesi için de önemlidirler.^[55] Genellikle kanser hücreleri normal hücrelerden daha az negatif membran voltajına sahiptirler, bu nedenle kanser hücreleri büyük olasılıkla hücre döngüsü ilerleyişi sırasında değişen faktörlere (mitojenler, ATP düzeyi, ikinci haberciler, [Ca²⁺]_i, pH, ozmolarite ve membran gerginliği gibi) yanıt olarak geçici hiperpolarizasyon üretmek için belli tiplerde K⁺ kanallarının yüksek düzeyde ekspresyonuna gerek duyarlar.^[32] Meme kanser hücre hatlarında büyüme, G-proteini-bağlantılı içe doğru düzeltici K⁺ kanallarından GIRK1 (K_{ir}3.1, KCNJ3) kanalları ile fonksiyonel bağlantısı nedeniyle β-adrenoreseptör sinyalizasyon yolağına bağlıdır. Beta-adrenerjik yolağı, akciğer, pankreas ve kolon adenokarsinomalarının büyüme düzenlenmesine de karışmaktadır.^[56,57] Meme ve akciğer kanserleri K2P üyesi TASK-3'ün (K_{2P}9.1, KCNK9) aşırı ekspresyonu ile karakterizedir ve TASK-3'ün

heterolog aşırı ekspresyonu olan deneysel hayvan modellerinde hücrelerin tümörojenik potansiyel kazandıkları gösterilmiştir.^[58]

Büyüme karşıtı sinyallere karşı duyarsızlık

Malign hücrelerde görülen büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık büyük ölçüde Ca²⁺ geçirgen iyon kanallarının ekspresyonlarındaki değişimleri kapsayan, bozulmuş Ca²⁺ homeostazından ileri gelmektedir. Genellikle büyüme inhibitörü sinyallerin etkisi depo-opere Ca²⁺ girişi (SOCE) nedeni ile [Ca²⁺]_i'de bir artışla birlikte endoplazmik retikulum Ca²⁺ depo düzeylerinde sürekli bir azalmaya yol açmaktadır. Örneğin; bu olayların PCa hücrelerinde hem TNF-α hem de ATP'nin büyüme karşıtı etkilerine eşlik ettiği gösterilmiştir.^[59,60] Bu hücrelerde ATP'nin büyüme bloğunu indüklemeye yeteneği depo-bağımlı TRP kanallarından TRPC1 ve TRPC4'ün geçici azalışı ile önemli derecede uyuşmaktadır.^[59] Bu nedenle kanser hücreleri; büyüme inhibitörü sinyallere duyarsız hale gelebilmek için, endoplazmik retikulum depo miktarındaki azalmalara ve devamında SOCE'nin aktivasyonuna karşı koruyucu mekanizmalar geliştirir. Buna bir örnek olarak; tiroid kanser hücrelerinde P2Y reseptörleri yoluyla ATP-indüklemeli Ca²⁺ sinyalizasyonu, normal insan tirositleri ile kıyaslandığında SOCE aktivasyonunda ve IP3-bağımlı Ca²⁺ salınımı mekanizmasında spesifik azalma göstermektedir.^[61]

Özellikle büyük iletken Ca²⁺-bağımlı K⁺ kanalı (BKCa) ve çeşitli karsinojenler tarafından aktive olduğunda birçok anti-kanser proteininin transkripsiyonunu aktive eden ve büyüme bloğu veya apoptozise neden olan p53 tümör-supresör transkripsiyon faktörü gibi diğer önemli büyüme inhibitörü sinyaller arasındaki birleşmelere neden olmaktadır.^[62] İnsan HeLa servikal ve A2780 ovaryan kanser hücre hatlarında BKCa kanallarının farmakolojik blokajı, artmış p53 ekspresyonuyla beraber G₁ fazında hücre döngüsü bloğunu ve apoptozu indüklemektedir.^[63]

Programlı hücre ölümünden (apoptoz) kaçma

Apoptoz normal doku homeostazının bir parçasıdır ve birçok hastalığın patogeneğinde apoptotik fonksiyonlardaki anormallikler rol oynamaktadır. Genellikle apoptozda yetersizlik kansere neden olabilirken, apoptozdaki artış doku dejenerasyonuna neden olabilir. Apoptozun moleküler

mekanizması başından sonuna kadar birçok moleküler oyuncuyu ve sinyalizasyon yolağını kapsayan kompleks bir mekanizmadır. Ancak fizyolojik ya da patolojik bir sürecin parçası olup olmadığına bakmaksızın apoptoz daima mitokondriyal, sitoplazmik ve endoplazmik retikulum-aracılı 3 ana Ca^{+2} -bağımlı içe doğru Ca^{+2} akımını kapsamaktadır.^[64]

Kanser hücreleri apoptozdan etkin bir biçimde kaçmak için, örneğin; Ca^{+2} geçirgen kanalların ekspresyonunda azalma veya kendi aktivasyonlarına neden olan sinyalizasyon mekanizmaları ile içe doğru Ca^{+2} akımını büyük ölçüde azaltan ya da önleyen mekanizmaları kullanmak zorundadırlar. PCa hücrelerinin hormon-duyarsız apoptoz-dirençli fenotipleri, pro-apoptotik uyarana cevaben aşırı Ca^{+2} yüklenmesini önler ve dolayısıyla mitokondriyal ve sitoplazmik apoptotik yolların etkinliğini azaltan SOCE düzeylerinde önemli derecede azalma yapar.^[65,66] Depo azalımından başka, aktivasyon mekanizmalı Ca^{+2} -geçirgen kanalların azalmış ekspresyon düzeyleri de kanser hücrelerinin apoptozdan kaçma yeteneklerine katkıda bulunmaktadır. Örneğin; Sıçan insülinoma RIN-5F hücreleri ve U937 monosit hücre hattında TRPM2 kanalının (endojen ADP-riboz-duyarlı, siklik ADP-riboz-duyarlı ve H_2O_2 -duyarlı TRP üyesi) heterolog aşırı ekspresyonu H_2O_2 -indüklemeli apoptozu artırırken, antisens siRNA aracılı susturumu H_2O_2 ve TNF- α tarafından indüklenen hücre ölümünü ve içe doğru Ca^{+2} akımını önemli derecede baskılamaktadır.^[67]

Apoptozda Ca^{+2} homeostazındaki değişimlere ek olarak, membran potansiyelinde düşüş, hücre büzülmesi, DNA kırılması ve fagositoza neden olan bir seri değişiklik meydana gelir. Apoptozu tetikleyen çeşitli dış ve iç uyarınların, endojen ölüm-gerçekleştirici kaspazların ve DNA kırıcı endonükleazların salınımlarının inhibisyonu için K^+ düzeylerinin yüksek olması gereklidir. Dışa doğru artmış K^+ akımıyla şekillenen intraselüler K^+ kaybı, erken apoptotik hücre volümü azalışı (AVD) için gereklidir. Bu yüzden malign hücreler apoptozdan kaçmak için plazma membran K^+ kanallarının azalması sonucu şekillenen intraselüler K^+ kaybını önlemek zorundadırlar. Buna uygun olarak çeşitli insan kanser türlerindeki kanserli hücreler normal hücrelere kıyasla apoptoza karşı direnç artışına katkıda bulunan iki faktöre sahiptirler. Bunlar; yüksek mitokondriyal membran potansiyeli ve redoks-duyarlı K^+ kanalı $Kv1.5$ 'lerin

düşük düzeyde ekspresyonudur.^[68] SGC7901 gastrik kanser hücrelerinde $Kv1.5$ kanallarının farmakolojik blokajının da apoptoz-indükleyici kemoterapötik ilaçlara (adriyamisin, sisplatin, vinkristin ve 5-florourasil) direnci artırdığı gösterilmiştir.^[69]

Kanser hücrelerinin apoptoz-dirençli fenotiplere değişimi, volüm-düzenlemeli anyon kanallarının (VRAC) artmış ekspresyonundan dolayı düzenleyici volüm azalışı (RVD; hipoozmotik strese cevaben hücre volümünün yenilenmesi) yeteneğindeki artış ile ilgilidir. Bazı hücre tiplerinde çoğunlukla endozomal Cl^-/H^+ değiştiricisi olarak fonksiyon yaptığı bilinen, fakat plazma membranı Cl^- kanalı olarak da fonksiyon yapabilen, CLC ailesi üyesi CLC-3 kanserle ilgisi tespit edilen son kanallardan biridir.^[70,71] Benzeri şekilde insan bronşiyal epitelyal hücrelerinde (HBEC) CLC-3'ün aşırı ekspresyonu TGF- α -indüklemeli apoptozu inhibe etmektedir.^[72]

Sınırsız replikasyon potansiyeli

Normal hücreler proliferatif büyümelerini 60-70 bölünmeyle sınırlandıran intrinsik bir programa sahiptirler. Kopyalanan, duplike olan hücre sayısı telomerler olarak adlandırılan kromozomların terminal kısımları içinde kaydedilir. Telomerler, kromozomların son uçlarını koruyan binlerce farklı kısa 6 baz çifti sekansı şeklindeki telomerik tekrarlarından meydana gelir.^[73] Her hücre bölünmesi sırasında telomer 50-100 baz çifti kadar kısalır ve sonuç olarak telomerin kaybı, kromozomal füzyona, yeniden düzenlemeye ve en sonunda hücre ölümüne neden olacak şekilde kromozomal DNA'yı korumasız halde bırakır. Böylece telomer kısalması hücre bölünmesini bloke eden replikatif yaşlanmayı indükler.^[73] Malign hücreler telomer kısalmasını önleyerek hücre bölünmesi kontrol noktalarını atlayabilir ve ölümsüz hale gelir. Kanser hücrelerinin %85-90'ında telomer stabilizasyonu ya da uzaması telomerik DNA'nın uzamasını ve sentezini katalizleyen multimerik ribonükleoprotein olan telomeraz tarafından desteklenmektedir.

Ca^{+2} homeostazı telomeraz aktivitesini düzenleyebilir. Örneğin; rekombinant fungal immün düzenleyici protein (reFIP-gts) A549 insan akciğer adenokarsinoma hücrelerinde, telomerazın katalitik bileşeni olan insan telomeraz revers transkriptazın (hTERT) nükleer translokasyonunu önleyen endoplazmik retikulum stresi ve intraselüler Ca^{+2} salınımlarıyla ilgili olan anti-telomeraz bir etki ortaya koyar.^[74]

Ca²⁺ salınımı telomeraz aktivitesini büyük olasılıkla inhibe ederken, içe doğru Ca²⁺ akımı zıt etkiye neden olabilir. Aslında telomeraz-pozitif SW626 ovaryan karsinoma hücrelerinin artmış ekstraselüler Ca²⁺ düzeyleri ile inkübasyonu telomeraz aktivitesini artırmaktadır ve bu etki L-tip voltaj-opere Ca²⁺ kanallarının bir blokaj ajanı olan verapamil tarafından inhibe edilmektedir.^[75]

Anjiyogenez devamlılığı

Hücre fonksiyonu, büyümesi ve sağ kalımının sürdürülebilmesi için oksijen ve besinlerin bulunması çok önemlidir. Bu yüzden neoplastik kitle gelişmek için anjiyogenez olarak bilinen bir süreç olan, dolaşım sisteminin endoteliumundan yeni kan damarları büyümesini stimüle eden intrinsik bir yetenek geliştirmek zorundadır. Normal vaskülarizasyon hiyerarşik bir biçimde birleşmiş ve etkin kan damarları ile kapiller ağı kapsamasına rağmen, tümörlerin vaskülarizasyonu fazlasıyla karışık, kaotik, sızdıran nitelikte ve verimsiz olabilir.^[76] Tümör hücreleri, vasküler endotelial hücreler üzerine *in vitro* ve *in vivo* mitojenik ya da pro-anjiyogenik etkilere sahip bir takım büyüme faktörleri sekrete ederler. Bunlar en güçlü endotelial hücre mitojenleri olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi proteinleri yanı sıra vazoaaktif peptidler, VIP, endotelin-1, anjiyotensin II, nöropeptid Y ve kalsitonini kapsamaktadır. Vazospesifik fonksiyonlar için reseptör tirozin kinazlara (RTK) bağlanan diğer güçlü mitojenler, fibroblast büyüme faktörleri (FGF) ve trombosit-kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF). VEGF, FGF ve PDGF endotelial hücreleri ve tümör hücrelerini kapsayan çeşitli hücre tipleri tarafından salınırlar.^[77]

Ca²⁺ geçirgen kanallar ve Ca²⁺-bağımlı sinyalizasyon anjiyogenez için çok önemlidir.^[78] Oral olarak aktif antineoplastik aktiviteye sahip bir ajan olan karboksiamidotriazol (CAI), Ca²⁺ kanalı-araçlı sinyal transdüksiyonunu bozma ve dolayısıyla VEGF sinyalizasyonu, endotelial proliferasyon ve anjiyogenezi inhibe ederek görev yapan, voltaj-opere olmayan bir Ca²⁺ kanalı inhibitörüdür.^[79] Karboksiamidotriazol tedavisinin B16F1 murin melanoma hücrelerinin hepatik metastazlarında, metastazları çevreleyen normal karaciğer dokusunun damar hacmini etkilemeksizin, mikrodamarların yoğunluğunu ve boyutlarını azaltarak göreceli damar hacmini azalttığı bildirilmiştir.^[80]

Ca²⁺-aktive K⁺ kanalları (KCa); Ca²⁺ girişi için elektrokimyasal itici gücü ve devamında vazodilatasyon yapıcı faktörlerin ve gen ekspresyonunun Ca²⁺ bağımlı sentezini sağlayan endotelial hiperpolarizasyonu sağlamaktadır. Kolon adenokarsinomu bulunan hastaların mezenterik arterlerinde yapılan çalışmalar, endotelial hücrelerde ortalama K_{Ca} membran akım yoğunluğunda değişim olmaksızın, orta-iletken (IK_{Ca} ya da K_{Ca}3.1) ve büyük-iletken (BK_{Ca}, Slo ya da K_{Ca}1.1) KCa kanallarını eksprese eden endotelial hücrelerin sayısında artış olduğunu göstermiştir.^[81] Ayrıca normal beyin dokusuyla kıyaslandığında metastatik beyin tümör dokusunda ve tümör kapiller endotelinde K_{Ca} kanallarının artmış ekspresyonu tespit edilmiştir.^[82] Yüksek dereceli gliomalarda aşırı derece eksprese edilen insan Erg1 (Kv11.1, HERG, KCNH2) kanalının farmakolojik olarak spesifik blokajı, glioblastoma multiform hücrelerindeki VEGF sekresyonunu büyük olasılıkla VEGF transkripsiyon düzeylerinin düzenlenmesi yoluyla azaltmaktadır.^[83]

Doku invazyonu ve metastaz

Tümör hücreleri yüksek migrasyon, motilite ve invazyon potansiyelleri nedeniyle kan ya da lenfatik damarlardan penetre olabilir, intravasküler sistem boyunca sirküle olabilir ve sonrasında başka bir alanda proliferere olabilirler. Bu süreç metastaz olarak adlandırılır. Ekspresyonları kanserde değişim gösteren bir takım plazma membranı iyon kanalı, tümör metastazının şekillenmesi ve hastalığın ilerlemesi için çok önemli olan hücre migrasyonu, motilitesi ve invazyonuna karışmaktadır.

Metastaz artışının uyarılabilir membranların karakteristiği olan akımlar ve membran kanallarının varlığıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu olay öncelikle yüksek derecede metastatik kanser kaynaklı hücre hatları yanı sıra metastatik meme, prostat ve servikal karsinoma biyopsilerinde artmış ekspresyonu tespit edilmiş olan voltaj-kapılı Na⁺ kanallarıyla (VGSC) ilgilidir.^[38,44,84] Spesifik VGSC proteininin fazlalığından çok Na⁺ akımı varlığı metastaz için çok önemlidir. Çünkü metastatik prostat kanserli dokularda Nav1.7 kanalı en çok artan kanal iken (20 kat), yüksek derecede metastatik meme kanser hücrelerinde Nav1.5 kanalının yaklaşık 1000 kat kadar aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir.^[38,84] Kanal açılmasının agonistler tarafından kolaylaştırılması hücre proliferasyonuna ya da yaşayabilirliğine zarar

vermeksizin migrasyonu artırırken, VGSC'lerin farmakolojik blokajı çoğunlukla yüksek dereceli metastatik hücre hatlarında migrasyonun azalmasıyla sonuçlanır.^[1] Yapısal ve fonksiyonel çalışmalar kanser hücrelerinde insan embriyonik genlerinin re-eksprese olabildikleri fikrini desteklemekte, ayrıca yüksek dereceli metastatik kanserlerin çoğunlukla VGSC'lerin embriyonik izoformlarını eksprese ettiklerini göstermektedir.^[38,44,85]

Hücre migrasyonu ve metastazın artması özellikle intraselüler Ca^{+2} 'daki değişikliklere ya da G-protein-ilişkili reseptör (GPCR) aktivasyonuna cevaben hücre membran voltajını düzenleyen K^+ kanallarının aktivasyonunu da gerektirmektedir. Benign meme dokuları, primer invaziv meme karsinomaları ve metastatik meme karsinomalarında GIRK1 mRNA düzeyleri ve metastatik davranış arasında özellikle de lenf nodu metastazı sayısı ile direkt korelasyon tespit edilmiştir.^[86] Bir başka çalışmada ise yüksek düzeyde metastatik MDA-MB-435 hücre hattında küçük iletken Ca^{+2} -aktif K^+ kanallarının (SK3 ya da $K_{Ca2.3}$) overekspresyonunun proliferasyonda değil ancak migrasyonda önemli rol oynadıkları ortaya konulmuştur.^[87] HERG K^+ kanalının ekspresyonu normal kolonik mukozaya ya da adenomalarda yok iken, metastatik insan kolorektal kanserlerinde hem mRNA hem de proteininin yüksek düzeylerde ekspresyonu tespit edilmiştir.^[88] Özellikle ClC-3 Cl^- kanalı ve BK_{Ca} K^+ kanalının inhibisyonu deneysel tümör modellerinde tümör gelişimini sınırlandırır ve hücrenin göç etme yeteneğini bozar. Cl^- kanalı inhibitörü klorotoksin, malign glioma tedavisi için klinik denemelerdedir.^[70]

Hücre migrasyonu sırasında gözlemlenen morfolojik ve adhezyona ilişkin değişikliklere intraselüler Ca^{+2} 'daki ani Ca^{+2} artışları ya da dalgalanmaları şeklindeki tekrarlayan değişimler neden olmaktadır.^[89] Geçici reseptör potansiyeli kanal ailesinin iki üyesini, ısı-duyarlı TRPV1 ve mekanosensitif TRPV4 kanallarını eksprese eden insan hepatoblastoma (HepG2) hücrelerinin migrasyonu esasen TRPV1 kanalı kimyasal agonisti kapsaisin tarafından artırılırken, TRPV1 antagonisti kapsazepin tarafından inhibe edilmektedir, ancak TRPV4 değişimlerine duyarlıdır.^[90] Depo-opere kalsiyum kanallarının (SOC-SOCE) bileşenleri olan STIM1 ve Orai1 proteinlerinin *in vitro* meme tümörü migrasyonu için esansiyel oldukları ve bu iki proteinin siRNA aracılı inhibisyonunun

hayvan modellerinde tümör metastazını azalttığı gösterilmiştir.^[91,92]

Klinik yaklaşım ve gelecek

İyon kanallarının kanserin gelişmesi ile büyümesine ve tümörün malignitesine olan katkılarına ilişkin dikkate değer kanıtlar bulunmaktadır. Fakat henüz bu bilgilerin klinik uygulaması oldukça uzak gözükmektedir. Bu durum birkaç farklı nedenle açıklanabilir. Bir taraftan K^+ kanalları ve diğer iyon kanallarının hücre proliferasyonu ve apoptozdaki rollerine ilişkin bilgilerimiz tam değildir. Diğer taraftan kanalın gerçek tümör dokusundaki fonksiyonel etkisine ve bu kanalların tümör gelişiminin farklı basamaklarındaki rollerine ilişkin çok az bilgi mevcuttur. Son olarak BK K^+ ya da K_V kanalı gibi kanserle ilişkili birçok iyon kanalı için henüz halen yüksek düzeyde spesifik blokörlere ihtiyaç bulunmaktadır.^[9]

Sadece belli bir kanal, normal dokuda ve karsinomada farklı şekillerde eksprese ediliyorsa, iyon kanallarının anormal ekspresyonu malign dönüşüme ilişkin bir belirteç olarak kullanılabilir. İyon kanallarının inhibisyonu için yüksek düzeyde spesifik toksinlerin geliştirilmesi gerekmektedir, fakat bunlar K^+ ve Cl^- kanallarının sadece bazı tipleri için bulunmaktadır. Orta-iletken kanallar karibdotoksin ve Tram-34 tarafından inhibe edilirken, büyük-iletken BK kanalları için karibdotoksin, iberiotoxin ya da paksilin gibi spesifik blokörler bulunmaktadır.^[93] Ca^{+2} giriş yolağının blokörleri de proliferasyonu inhibe edebilir. Bunlar indirekt olarak K^+ kanallarının inhibisyonu (azalmış itici güç) ya da direkt olarak hücre döngüsü ve proliferasyon için esas olan sitozolik Ca^{+2} artışlarının inhibisyonu yoluyla (Ca^{+2} kanal blokörü ile) görev yaparlar.^[94] Çok az bileşik dışında K_V kanal blokörlerinin çoğu oldukça non-spesifiktir. Bununla birlikte çeşitli tipte K_V kanallarını da bloke eden PI3-kinaz inhibitörü LY294002 gibi indirekt K_V kanal inhibitörleri tanımlanmıştır.^[95]

Esas amaç tümör dokularında aşırı eksprese edilmiş K^+ , Cl^- ya da Ca^{+2} kanallarını seçici bir biçimde inhibe ya da aktive eden güçlü yeni ilaçlar belirlemektir.^[96] Ayrıca onkojenik iyon kanallarının "gerçek" dokudaki fonksiyonlarını incelemek için doğal kanser dokuları üzerinde daha fazla çalışmaya ve daha çok iyi hayvan modeline ihtiyaç bulunmaktadır. Diğer ana problem kanserin progresyonuna karıştığı iddia edilen iyon kanallarının çoğunun diğer birçok etkilenmemiş dokuda da eksprese edilmeleri ve belli bir fonksiyona sahip

olmalarıdır. Çoğu kanalın kanser spesifik olmaması, fakat aksine farklı dokularda çoğu hücrede eksprese edilmeleri nedeniyle bunların kanser hücrelerinde seçici olarak hedeflenmesi, kanal fonksiyonunun farmakolojik olarak bozulmasının büyük olasılıkla normal hücrelerde de önemli bir toksisite meydana getirmesi nedeniyle terapötik kullanımda ana sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanal inhibitörlerinin lokal uygulamaları ya da ilaçların dokuya hedeflenmesi sistemik etkileri önleyebilir. Bu amaçla nano-teknolojik ilaç taşıyıcı sistemler iyon kanallarının hedeflenmesinde gelecek vaad eden bir araştırma konusudur.

Ancak spesifik tipte bir iyon kanalının kanser tedavisi ve tanısı için potansiyel terapötik bir hedef olarak öneminin belirlenmesinde öncelikle çeşitli temel sorular çözümlenmelidir: (i) Kanalın moleküler yapısı nedir? (ii) Hangi spesifik tip kanserde kanal aşırı ya da az eksprese edilir? (iii) Kanalın hangi kanser süreci ya da özelliği ile ilgilidir? (iv) Kanalın aktivasyonunu düzenleyen endojen sinyalizasyon yolları nelerdir? (v) Hangi sinyalizasyon yolları kanal ekspresyonunu kontrol eder? (vi) Kanal belli tipte bir neoplaziye nasıl spesifik olmaktadır?^[1]

İyon kanallarının önemi sadece kanser tedavisi ile sınırlı değildir. Kanserde kanalların ekspresyon şekli ve fonksiyonel değişiklik derecelerinden yararlanılarak tanısız amaçlı olarak kullanılabilirler. Bunun iyi bir örneği, ekspresyonu ve fonksiyonu prostat kanseri derecesi ile ilişkili olduğu gösterilen TRPV6 kanalıdır.^[97,98] Bir tümörün TRPV6 durumu klinik neticenin güvenilir bir prediktörüdür. TRPV6 pozitif prostat kanseri hastaları, TRPV6 kanallarının prostat haricinde doku invazyonu ve metastaz için yüksek potansiyele sahip olması nedeniyle kötü prognoza sahiptirler. Onkogenik potasyum kanallarının (Eag1, Erg1, TASK-3) doku düzeylerindeki artışı malign transformasyonun bir işareti olarak görev yaparken, TRPM1 kanalının azalmış ekspresyonunun düşükten yüksek metastatik fenotipe geçişte melanoma hücre değişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[11,99] Ancak bu kanalların tanı amaçlı kullanılmasında, membran proteinleri olduklarından dolayı sadece doku biopsilerinde tespit edilebilmeleri, fakat bunların kan örneklerinde değerlendirilememesi bir dezavantaj oluşturmaktadır. Yine de bu kanal ekspresyonlarının çeşitli görüntüleme teknikleri ile (florasan vb.) tespiti ve değerlendirilmesi geliştirilecek yeni yöntemler ile avantaj haline dönüştürülebilir.

Dünyada ve ülkemizde kanser olgularının sayısı her geçen gün artmaktadır. Kanser, kardiyovasküler hastalıklardan sonra Türkiye'deki toplam ölümlerin ikinci nedenidir. Yapılan tahminler, kanser insidansının önümüzdeki yıllarda da yüksek olacağını göstermektedir. Bunun sonuçları; insan ömründe ve yaşam kalitesindeki azalmanın yanı sıra bu hastalık nedeniyle sağlık sektörünün ve ülkenin yüz yüze kalacağı ekonomik yükün de artmasıdır. Bu nedenlerle kansere karşı açılan savaşta terapötik amaçla potansiyel gücü ve popülaritesi artan yeni tedavi girişimlerin geliştirilmesi ve etkinliğinin incelenmesi hem dünya hem de ülkemiz için büyük önem arz etmektedir.

İyon kanalları hala onkolojide yeni bir araştırma alanını oluşturmaktadır. Ayrıca Hanahan ve Weinberg tarafından tanımlanan onkogenik özellikler listesi son zamanlarda "immün denetimden kaçma" ve "metabolik stres", "proteotoksik stres", "mitotik stres", "oksidatif stres" ve "DNA hasarı ilişkili stres" tarzı stres-ilişkili fenotipler gibi yeni özellikler ile genişletilmiştir.^[100] Sonuçta iyon kanallarının kanserle ilgili anahtar süreçlerdeki rollerinin ayrıntılı bir şekilde anlaşılması, tanı ve tedavi için geliştirilmiş moleküler-hedefli araçların gelişimini kolaylaştıracaktır. Klinik yaklaşımdaki yan etki ve benzeri diğer spesifikite dışı sınırlamalar *in vivo* ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ve bunların iyon kanalı hedeflenmesinde optimizasyonları ile aşılabilecektir. siRNA tabanlı tedaviler bu anlamda oldukça önem arz etmektedir ve iyon kanalı hedeflenmesinde kullanılabilir.^[101] Sistemik siRNA uygulamaları için nanolipozomal ilaç taşıyıcılar deneysel modellerde kullanılmaktadır.^[102] Bu da siRNA tedavisinin dolaşımdaki olası dezavantajlarını ve sistemik yan etkilerini minimuma indirerek, ayrıca da pasif olarak tümör dokusuna hedeflenmeyi sağlayarak bu yöntemin ileride klinikte kullanılabilmesine yönelik önemli veriler elde edebilmemizi sağlayacaktır. Bu araştırmalara ve konuya daha çok zaman ayırıp, daha fazla denemeler yaparak iyon kanal aktivitesindeki manipülasyonlar ile bu ölümcül hastalığa karşı savaşabilme konusunda yapılan çalışmalar umut vaad etmektedir. Böylece kansere karşı savaşta bu yeni tedavi yaklaşımının etkinliğinin ve ayrıntılarının ortaya çıkarılmasıyla kanserin organizmadaki yayılımını ve iletişimini keserek onu kronik bir hastalık haline dönüştürebilmek ve yakın gelecekte kanser tedavisinde çok önemli bir yol kat edebilmek mümkün olabilecektir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer. *Trends Mol Med* 2010;16:107-21.
- Wang Z. Roles of K⁺ channels in regulating tumour cell proliferation and apoptosis. *Pflugers Arch* 2004;448:274-86.
- O'Grady SM, Lee SY. Molecular diversity and function of voltage-gated (Kv) potassium channels in epithelial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37:1578-94.
- Pardo LA. Voltage-gated potassium channels in cell proliferation. *Voltage-gated potassium channels in cell proliferation. Physiology (Bethesda)* 2004;19:285-92.
- Chang KW, Yuan TC, Fang KP, Yang FS, Liu CJ, Chang CS, et al. The increase of voltage-gated potassium channel Kv3.4 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003;32:606-11.
- Abdul M, Hoosain N. Voltage-gated potassium ion channels in colon cancer. *Oncol Rep* 2002;9:961-64.
- Bianchi L, Wible B, Arcangeli A, Tagliatalata M, Morra F, Castaldo P, et al. *herg* encodes a K⁺ current highly conserved in tumors of different histogenesis: a selective advantage for cancer cells? *Cancer Res* 1998;58:815-22.
- Bloch M, Ousingasawat J, Simon R, Schraml P, Gasser TC, Mihatsch MJ, et al. *KCNMA1* gene amplification promotes tumor cell proliferation in human prostate cancer. *Oncogene* 2007;26:2525-34.
- Kunzelmann K. Ion channels and cancer. *J Membr Biol* 2005;205:159-73.
- Patel AJ, Lazdunski M. The 2P-domain K⁺ channels: role in apoptosis and tumorigenesis. *Pflugers Arch* 2004;448:261-73.
- Mu D, Chen L, Zhang X, See LH, Koch CM, Yen C, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the *KCNK9* potassium channel gene. *Cancer Cell* 2003;3:297-302.
- Kim CJ, Cho YG, Jeong SW, Kim YS, Kim SY, Nam SW, et al. Altered expression of *KCNK9* in colorectal cancers. *APMIS* 2004;112:588-94.
- Malhi H, Irani AN, Rajvanshi P, Suadican SO, Spray DC, McDonald TV, et al. KATP channels regulate mitogenically induced proliferation in primary rat hepatocytes and human liver cell lines. Implications for liver growth control and potential therapeutic targeting. *J Biol Chem* 2000;275:26050-7.
- Klimatcheva E, Wonderlin WF. An ATP-sensitive K⁽⁺⁾ current that regulates progression through early G1 phase of the cell cycle in MCF-7 human breast cancer cells. *J Membr Biol* 1999;171:35-46.
- Cunningham SA, Awayda MS, Bubien JK, Ismailov II, Arrate MP, Berdiev BK, et al. Cloning of an epithelial chloride channel from bovine trachea. *J Biol Chem* 1995;270:31016-26.
- Abdel-Ghany M, Cheng HC, Elble RC, Pauli BU. The breast cancer beta 4 integrin and endothelial human *CLCA2* mediate lung metastasis. *J Biol Chem* 2001;276:25438-46.
- Jirsch J, Deeley RG, Cole SP, Stewart AJ, Fedida D. Inwardly rectifying K⁺ channels and volume-regulated anion channels in multidrug-resistant small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 1993;53:4156-60.
- Shuba YM, Prevarskaya N, Lemonnier L, Van Coppenolle F, Kostyuk PG, Mauroy B, et al. Volume-regulated chloride conductance in the LNCaP human prostate cancer cell line. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:1144-54.
- Gérard V, Rouzaire-Dubois B, Dilda P, Dubois JM. Alterations of ionic membrane permeabilities in multidrug-resistant neuroblastoma x glioma hybrid cells. *J Exp Biol* 1998;201:21-31.
- Schlichter LC, Sakellaropoulos G, Ballyk B, Pennefather PS, Phipps DJ. Properties of K⁺ and Cl⁻ channels and their involvement in proliferation of rat microglial cells. *Glia* 1996;17:225-36.
- Soroceanu L, Manning TJ Jr, Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁽⁻⁾ and K⁽⁺⁾ ion channel blockers. *J Neurosci* 1999;19:5942-54.
- Wang XT, Nagaba Y, Cross HS, Wrba F, Zhang L, Guggino SE. The mRNA of L-type calcium channel elevated in colon cancer: protein distribution in normal and cancerous colon. *Am J Pathol* 2000;157:1549-62.
- Gray LS, Perez-Reyes E, Gomora JC, Haverstick DM, Shattock M, McLatchie L, et al. The role of voltage gated T-type Ca²⁺ channel isoforms in mediating "capacitative" Ca²⁺ entry in cancer cells. *Cell Calcium* 2004;36:489-97.
- Bubien JK, Keeton DA, Fuller CM, Gillespie GY, Reddy AT, Mapstone TB, et al. Malignant human gliomas express an amiloride-sensitive Na⁺ conductance. *Am J Physiol* 1999;276:1405-10.
- Wissenbach U, Niemeyer B, Himmerkus N, Fixemer T, Bonkhoff H, Flockerzi V. TRPV6 and prostate cancer: cancer growth beyond the prostate correlates with increased TRPV6 Ca²⁺ channel expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1359-63.
- Wonderlin WF, Woodfork KA, Strobl JS. Changes in membrane potential during the progression of MCF-7 human mammary tumor cells through the cell cycle. *J Cell Physiol* 1995;165:177-85.
- Block ML, Moody WJ. A voltage-dependent chloride current linked to the cell cycle in ascidian embryos. *Science* 1990;247:1090-2.

28. Platoshyn O, Golovina VA, Bailey CL, Limsuwan A, Krick S, Juhaszova M, et al. Sustained membrane depolarization and pulmonary artery smooth muscle cell proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;279:1540-9.
29. Nilius B, Schwarz G, Droogmans G. Control of intracellular calcium by membrane potential in human melanoma cells. *Am J Physiol* 1993;265:1501-10.
30. Pandiella A, Magni M, Lovisolo D, Meldolesi J. The effect of epidermal growth factor on membrane potential. Rapid hyperpolarization followed by persistent fluctuations. *J Biol Chem* 1989;264:12914-21.
31. Rouzaire-Dubois B, Dubois JM. K⁺ channel block-induced mammalian neuroblastoma cell swelling: a possible mechanism to influence proliferation. *J Physiol* 1998;510:93-102.
32. Wonderlin WF, Strobl JS. Potassium channels, proliferation and G1 progression. *J Membr Biol* 1996;154:91-107.
33. Marx A, Siara J, Rüdell R. Sodium and potassium channels in epithelial cells from thymus glands and thymomas of myasthenia gravis patients. *Pflugers Arch* 1991;417:537-9.
34. Pancrazio JJ, Viglione MP, Tabbara IA, Kim YI. Voltage-dependent ion channels in small-cell lung cancer cells. *Cancer Res* 1989;49:5901-6.
35. Grimes JA, Fraser SP, Stephens GJ, Downing JE, Laniado ME, Foster CS, et al. Differential expression of voltage-activated Na⁺ currents in two prostatic tumour cell lines: contribution to invasiveness in vitro. *FEBS Lett* 1995;369:290-4.
36. Diss JK, Archer SN, Hirano J, Fraser SP, Djamgoz MB. Expression profiles of voltage-gated Na⁽⁺⁾ channel alpha-subunit genes in rat and human prostate cancer cell lines. *Prostate* 2001;48:165-78.
37. Abdul M, Hoosein N. Expression and activity of potassium ion channels in human prostate cancer. *Cancer Lett* 2002;186:99-105.
38. Diss JK, Stewart D, Pani F, Foster CS, Walker MM, Patel A, et al. A potential novel marker for human prostate cancer: voltage-gated sodium channel expression in vivo. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:266-73.
39. Fraser SP, Ding Y, Liu A, Foster CS, Djamgoz MB. Tetrodotoxin suppresses morphological enhancement of the metastatic MAT-LyLu rat prostate cancer cell line. *Cell Tissue Res* 1999;295:505-12.
40. Fraser SP, Salvador V, Djamgoz MBA. Voltage-Gated Na⁺ channel activity contributes to rodent prostate cancer cell migration in vitro. *Journal of Physiology* 1998;513:131.
41. Djamgoz MBA, Mycielska M, Madeja Z, Fraser SP, Korohoda W. Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltage-gated Na⁺ channel activity. *J Cell Sci* 2001;114:2697-705.
42. Mycielska ME, Djamgoz MB. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease. *J Cell Sci* 2004;117:1631-9.
43. Roger S, Besson P, Le Guennec JY. Involvement of a novel fast inward sodium current in the invasion capacity of a breast cancer cell line. *Biochim Biophys Acta* 2003;1616:107-11.
44. Fraser SP, Diss JK, Chioni AM, Mycielska ME, Pan H, Yamaci RF, et al. Voltage-gated sodium channel expression and potentiation of human breast cancer metastasis. *Clin Cancer Res* 2005;11:5381-9.
45. Chioni AM, Fraser SP, Pani F, Foran P, Wilkin GP, Diss JK, et al. A novel polyclonal antibody specific for the Na(v)1.5 voltage-gated Na⁽⁺⁾ channel 'neonatal' splice form. *J Neurosci Methods* 2005;147:88-98.
46. Onganer PU, Djamgoz MB. Small-cell lung cancer (human): potentiation of endocytic membrane activity by voltage-gated Na⁽⁺⁾ channel expression in vitro. *J Membr Biol* 2005;204:67-75.
47. Mycielska ME, Fraser SP, Szatkowski M, Djamgoz MB. Contribution of functional voltage-gated Na⁺-channel expression to cell behaviors involved in the metastatic cascade in rat prostate cancer: II. Secretory membrane activity. *J Cell Physiol* 2003;195:461-9.
48. Lu F, Chen H, Zhou C, Liu S, Guo M, Chen P, et al. T-type Ca²⁺ channel expression in human esophageal carcinomas: a functional role in proliferation. *Cell Calcium* 2008;43:49-58.
49. Roger S, Potier M, Vandier C, Besson P, Le Guennec JY. Voltage-gated sodium channels: new targets in cancer therapy? *Curr Pharm Des* 2006;12:3681-95.
50. Prevarskaya N, Zhang L, Barritt G. TRP channels in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1772:937-46.
51. Zhuang L, Peng JB, Tou L, Takanaga H, Adam RM, Hediger MA, et al. Calcium-selective ion channel, CaT1, is apically localized in gastrointestinal tract epithelia and is aberrantly expressed in human malignancies. *Lab Invest* 2002;82:1755-64.
52. Bolanz KA, Hediger MA, Landowski CP. The role of TRPV6 in breast carcinogenesis. *Mol Cancer Ther* 2008;7:271-9.
53. Fixemer T, Wissenbach U, Flockerzi V, Bonkhoff H. Expression of the Ca²⁺-selective cation channel TRPV6 in human prostate cancer: a novel prognostic marker for tumor progression. *Oncogene* 2003;22:7858-61.
54. Lehen'kyi V, Flourakis M, Skryma R, Prevarskaya N. TRPV6 channel controls prostate cancer cell proliferation via Ca⁽²⁺⁾/NFAT-dependent pathways. *Oncogene* 2007;26:7380-5.
55. Ikuma M, Binder HJ, Geibel J. Role of apical H-K exchange and basolateral K channel in the regulation of intracellular pH in rat distal colon crypt cells. *J Membr Biol* 1998;166:205-12.
56. Schuller HM. Neurotransmitter receptor-mediated signaling pathways as modulators of carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res* 2007;39:45-63.
57. Plummer HK, Yu Q, Cakir Y, Schuller HM. Expression of inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) and beta-adrenergic regulation of breast cancer cell lines. *BMC Cancer* 2004;4:93.

58. Mu D, Chen L, Zhang X, See LH, Koch CM, Yen C, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the KCNK9 potassium channel gene. *Cancer Cell* 2003;3:297-302.
59. Thebault S, Flourakis M, Vanoverberghe K, Vandermoere F, Roudbaraki M, Lehen'kyi V, et al. Differential role of transient receptor potential channels in Ca²⁺ entry and proliferation of prostate cancer epithelial cells. *Cancer Res* 2006;66:2038-47.
60. Vanoverberghe K, Mariot P, Vanden Abeele F, Delcourt P, Parys JB, Prevarskaya N. Mechanisms of ATP-induced calcium signaling and growth arrest in human prostate cancer cells. *Cell Calcium* 2003;34:75-85.
61. Schöfl C, Rössig L, Mader T, Börger J, Pötter E, von zur Mühlen A, et al. Impairment of ATP-induced Ca²⁺-signalling in human thyroid cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 1997;133:33-9.
62. Pei L, Wisner O, Slavin A, Mu D, Powers S, Jan LY, et al. Oncogenic potential of TASK3 (Kcnk9) depends on K⁺ channel function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7803-7.
63. Han X, Wang F, Yao W, Xing H, Weng D, Song X, et al. Heat shock proteins and p53 play a critical role in K⁺ channel-mediated tumor cell proliferation and apoptosis. *Apoptosis* 2007;12:1837-46.
64. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000;407:770-6.
65. Vanden Abeele F, Skryma R, Shuba Y, Van Coppenolle F, Slomianny C, Roudbaraki M, et al. Bcl-2-dependent modulation of Ca(2+) homeostasis and store-operated channels in prostate cancer cells. *Cancer Cell* 2002;1:169-79.
66. Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ca²⁺ homeostasis in apoptotic resistance of prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;322:1326-35.
67. Hara Y, Wakamori M, Ishii M, Maeno E, Nishida M, Yoshida T, et al. LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol Cell* 2002;9:163-73.
68. Burg ED, Remillard CV, Yuan JXJ. K⁺ channels in apoptosis. *J Membr Biol* 2006;209:3-20.
69. Han Y, Shi Y, Han Z, Sun L, Fan D. Detection of potassium currents and regulation of multidrug resistance by potassium channels in human gastric cancer cells. *Cell Biol Int* 2007;31:741-7.
70. McFerrin MB, Sontheimer H. A role for ion channels in glioma cell invasion. *Neuron Glia Biol* 2006;2:39-49.
71. Lemonnier L, Shuba Y, Crepin A, Roudbaraki M, Slomianny C, Mauroy B, et al. Bcl-2-dependent modulation of swelling-activated Cl⁻ current and ClC-3 expression in human prostate cancer epithelial cells. *Cancer Res* 2004;64:4841-8.
72. Cheng G, Shao Z, Chaudhari B, Agrawal DK. Involvement of chloride channels in TGF-beta1-induced apoptosis of human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:1339-47.
73. Cheung AL, Deng W. Telomere dysfunction, genome instability and cancer. *Front Biosci* 2008;13:2075-90.
74. Liao CH, Hsiao YM, Sheu GT, Chang JT, Wang PH, Wu MF, et al. Nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase and calcium signaling in repression of telomerase activity in human lung cancer cells by fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma tsugae*. *Biochem Pharmacol* 2007;74:1541-54.
75. Alfonso-De Matte MY, Moses-Soto H, Kruk PA. Calcium-mediated telomerase activity in ovarian epithelial cells. *Arch Biochem Biophys* 2002;399:239-44.
76. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15-8.
77. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005;69:4-10.
78. Munaron L. Intracellular calcium, endothelial cells and angiogenesis. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2006;1:105-19.
79. Faehling M, Kroll J, Föhr KJ, Fellbrich G, Mayr U, Trischler G, et al. Essential role of calcium in vascular endothelial growth factor A-induced signaling: mechanism of the antiangiogenic effect of carboxyamidotriazole. *FASEB J* 2002;16:1805-7.
80. Luzzi KJ, Varghese HJ, MacDonald IC, Schmidt EE, Kohn EC, Morris VL, et al. Inhibition of angiogenesis in liver metastases by carboxyamidotriazole (CAI). *Angiogenesis* 1998;2:373-9.
81. Köhler R, Degenhardt C, Kühn M, Runkel N, Paul M, Hoyer J. Expression and function of endothelial Ca(2+)-activated K(+) channels in human mesenteric artery: A single-cell reverse transcriptase-polymerase chain reaction and electrophysiological study in situ. *Circ Res* 2000;87:496-503.
82. Hu J, Yuan X, Ko MK, Yin D, Sacapano MR, Wang X, et al. Calcium-activated potassium channels mediated blood-brain tumor barrier opening in a rat metastatic brain tumor model. *Mol Cancer* 2007;6:22.
83. Masi A, Becchetti A, Restano-Cassulini R, Polvani S, Hofmann G, Buccoliero AM, et al. hERG1 channels are overexpressed in glioblastoma multiforme and modulate VEGF secretion in glioblastoma cell lines. *Br J Cancer* 2005;93:781-92.
84. Diaz D, Delgadillo DM, Hernández-Gallegos E, Ramírez-Domínguez ME, Hinojosa LM, Ortiz CS, et al. Functional expression of voltage-gated sodium channels in primary cultures of human cervical cancer. *J Cell Physiol* 2007;210:469-78.
85. Roger S, Rollin J, Barascu A, Besson P, Raynal PI, Lochmann S, et al. Voltage-gated sodium channels potentiate the invasive capacities of human non-small-cell lung cancer cell lines. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:774-86.
86. Stringer BK, Cooper AG, Shepard SB. Overexpression of the G-protein inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1) in primary breast carcinomas correlates with axillary lymph node metastasis. *Cancer Res* 2001;61:582-8.

87. Potier M, Joulin V, Roger S, Besson P, Jourdan ML, Leguennec JY, et al. Identification of SK3 channel as a new mediator of breast cancer cell migration. *Mol Cancer Ther* 2006;5:2946-53.
88. Lastraioli E, Guasti L, Crociani O, Polvani S, Hofmann G, Witchel H, et al. *herg1* gene and HERG1 protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells. *Cancer Res* 2004;64:606-11.
89. Wei C, Wang X, Chen M, Ouyang K, Song LS, Cheng H. Calcium flickers steer cell migration. *Nature* 2009;457:901-5.
90. Waning J, Vriens J, Owsianik G, Stüwe L, Mally S, Fabian A, et al. A novel function of capsaicin-sensitive TRPV1 channels: involvement in cell migration. *Cell Calcium* 2007;42:17-25.
91. Potier M, Gonzalez JC, Motiani RK, Abdullaev IF, Bisailon JM, Singer HA, et al. Evidence for STIM1- and Orai1-dependent store-operated calcium influx through ICRAC in vascular smooth muscle cells: role in proliferation and migration. *FASEB J* 2009;23:2425-37.
92. Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. *Cancer Cell* 2009;15:124-34.
93. Jensen BS, Strobaek D, Olesen SP, Christophersen P. The Ca²⁺-activated K⁺ channel of intermediate conductance: a molecular target for novel treatments? *Curr Drug Targets* 2001;2:401-22.
94. Munaron L, Antoniotti S, Fiorio Pla A, Lovisolo D. Blocking Ca²⁺-entry: a way to control cell proliferation. *Curr Med Chem* 2004;11:1533-43.
95. El-Kholy W, Macdonald PE, Lin JH, Wang J, Fox JM, Light PE, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor LY294002 potently blocks K(V) currents via a direct mechanism. *FASEB J* 2003;17:720-2.
96. Conti M. Targeting K⁺ channels for cancer therapy. *J Exp Ther Oncol* 2004;4:161-6.
97. Wissenbach U, Niemeyer B, Himmerkus N, Fixemer T, Bonkhoff H, Flockerzi V. TRPV6 and prostate cancer: cancer growth beyond the prostate correlates with increased TRPV6 Ca²⁺ channel expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;322:1359-63.
98. Fixemer T, Wissenbach U, Flockerzi V, Bonkhoff H. Expression of the Ca²⁺-selective cation channel TRPV6 in human prostate cancer: a novel prognostic marker for tumor progression. *Oncogene* 2003;22:7858-61.
99. Duncan LM, Deeds J, Hunter J, Shao J, Holmgren LM, Woolf EA, et al. Down-regulation of the novel gene *melastatin* correlates with potential for melanoma metastasis. *Cancer Res* 1998;58:1515-20.
100. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
101. Erdogan MA, Ozpolat B. Abstract 514: Targeting of Voltage-gated sodium channel NaV1.5 inhibits cell proliferation and colony formation in breast and ovarian cancer cells. *Cancer Research* 2013;73:514.
102. Erdogan MA, Ozpolat B. Targeting of NaV1.5 channel in metastatic breast cancer models in vitro and in vivo mice as a novel therapy. *European Journal of Cancer* 2017;72(Suppl 1):S43.