

Glukokortikoid Reseptör Geni (NR3C1) ve Meme Kanserinde Rolü

Zehra KAYA¹

Öz

Meme kanseri oldukça heterojen bir kanser olup, kanserin orijinine bağlı olarak adenokarsinom, duktal, lobular ve meme ucu karsinom olarak sınıflandırılabilir. Histolojik tiplendirme dışında meme kanseri östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR) ve epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (ERBB2/HER2) gibi düzenleyicilerdeki mutasyonlar ile ayrıca moleküler olarak sınıflandırılabilir. Glukokortikoidler (GC) meme kanseri dahil birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. GC'ler kemoterapinin yan etkilerini azaltmak ve normal dokuyu meme kanserinde genotoksik ilaçların uzun süreli etkilerine karşı korumak için sıklıkla bir adjuvan tedavi olarak uygulanır. GC'lerin etkileri genellikle glukokortikoid reseptör (GR) aracılığı ile gerçekleşir. GR etkilerinin anlaşılması meme kanseri tedavisindeki potansiyel ilgisinin tartışılmasında önemli olacaktır. Bu derlemenin amacı, meme kanserinin gelişmesi ve ilerlemesinde GR'nin etkilerini tanımlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Glukokortikoid, Glukokortikoid reseptör, Meme kanseri, Kanser

Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) and Breast Cancer

Abstract

Breast cancer is a highly heterogeneous and can be classified as adenocarcinoma, ductal, lobular, and breast carcinoma depending on the origin of the cancer. Apart from histological typing, breast cancer is also classified by genetic mutations of regulators such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and epidermal growth factor receptor 2 (ERBB2 / HER2). Glucocorticoids (GCs) are used in the treatment of many diseases including breast cancer. GCs are often performed as an adjuvant therapy to reduce the adverse effects of chemotherapy and to protect the normal tissue against the long-term effects of genotoxic drugs in breast cancer. Effects of GCs are generally mediated by the glucocorticoid receptor (GR). Understanding GR effects will be important in the discussion of their potential relevance in breast cancer therapeutics. This review aims to determine the effects of GR in the development and progression of breast cancer.

Keywords: Glucocorticoid, Glucocorticoid receptor, Breast cancer, Cancer

¹Dr. Zehra KAYA, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD.
Yazışma adresi: Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi 65080, Kampüs/Van
Tel: 0432 4445065/25167, e-posta: zkaya@yyu.edu.tr
Geliş Tarihi: 21 Mayıs 2018; Kabul Tarihi: 18 Haziran 2018

Giriş

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda kanser ilişkili ölümlerin başlıca sebebidir. Meme kanseri oldukça heterojen bir kanser olup, kanserin orijinine bağlı olarak adenokarsinom, duktal, lobular ve meme ucu karsinom olarak 4 sınıfa ayrılabilir (1). Duktal karsinomun invaziv tipi meme kanserinin en çok görülen histolojik tipidir ve bütün meme kanserli vakaların %70-80'nini bu tip oluşturur. Histolojik tiplendirmeden ayrı olarak meme kanseri östrojen reseptör (ER), progesteron reseptör (PR) ve ERBB2/HER2 gibi düzenleyicilerin genetik mutasyonlarına göre de sınıflandırılır. Gen ekspresyon profiline göre meme kanseri 5 moleküler alt tipe ayrılır; luminal A, luminal B, ERBB2-ilişkili, bazal-benzeri ve normal benzeri (2). Bu alt başlıklar hastalığın teşhisi ve tedavisinde çok detaylı moleküler mekanizmalar sağlar.

Glukokortikoidlerin (GC) ana fizyolojik fonksiyonları arasında immünolojik fonksiyonun (immünosüpresyon) azaltılması, glukoz üretiminin artırılması, karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasının değiştirilmesi, kemik mineralizasyonun düzenlenmesi ve merkezi sinir sisteminin etkilenmesi yer almaktadır (3,4,5). GC'ler stres durumlarında salgılanırlar. Böyle stres durumlarında hipotalamus hipofiz bezini uyararak kortikotropin salgılatıcı hormon salgılar. Böylece GC'ler üretilir ve kan dolaşımına salgılanır ve globülinlere bağlanarak vücut boyunca taşınırlar (6). Bu sistem hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini olarak adlandırılır.

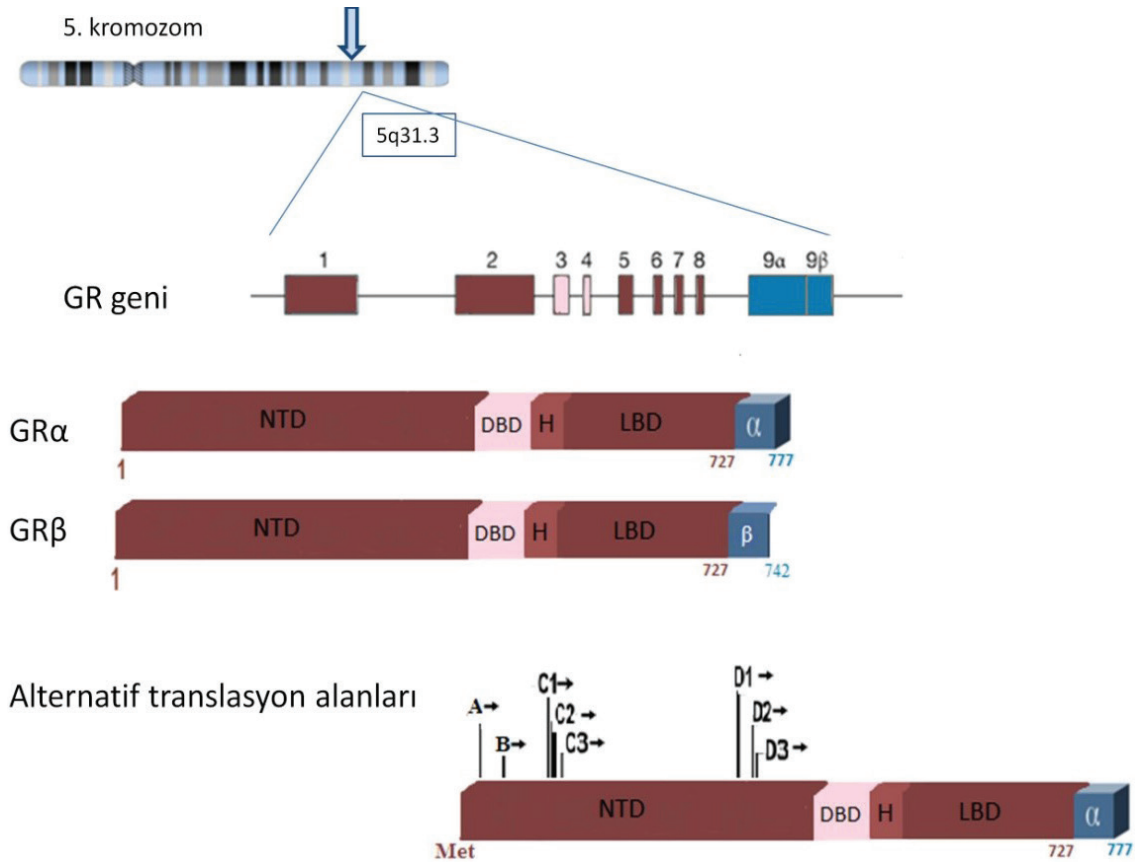
GC'lerin kanser dahil bir çok hastalığın tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bununla birlikte malignitelerdeki etkileri tam netleşmemiştir. Hematolojik malignitelerin çoğunda anti-kanser etkisi bulunurken, solid tümörlerde birbirine zıt etkilerinin olduğu görülmüştür (7). GC'ler, glukokortikoid reseptör (GR) ile etkileşerek gen transkripsiyonunu pozitif veya negatif olarak etkiler. Benign ve invaziv hastalıklarda, invaziv karakterlerin artışıyla GR ve mRNA ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Ancak bunun, çalışmaların genellikle tümörün epitel bileşenleri üzerine yoğunlaşmasından dolayı olabileceği ve GR ekspresyonunun tümörün diğer bileşenlerinde de olabileceği belirtilmektedir. Son çalışmalar ile GR ekspresyonunun meme tümörünün stromal ve adipoz dokularında da meydana gelebileceği anlaşılmıştır (8).

Glukokortikoid reseptör geni (NR3C1) ve proteinin yapısı

Glukokortikoidler (GC) büyüme, hücrel enerji üretimi, metabolik süreçler, üreme, immün ve kardiyovasküler fonksiyon gibi hücrel olayların önemli düzenleyicileri olmaları dışında, homeostazın sürdürülmesi ve stresten kurtulmada yardımcı mekanizmaların aktifleştirilmesinde de önemli rol oynarlar. GC'ler steroid/tiroid/retinoik asit ve nükleer reseptör süper ailesinden olan glukokortikoid reseptör (GR) ile etkileşerek gen transkripsiyonunu pozitif veya negatif olarak etkiler (9).

İnsan GR geni orijinal olarak 1985'de klonlanmış ve 9 ekzondan oluştuğu bildirilmiştir (10). Bu gen 5. kromozomun uzun kolunda (5q31) lokalize olup (11), yapısal ve fonksiyonel 3 domain kodlar (Şekil 1). Bunlar; N-terminal domain (NTD-transaktivasyonu içerir), DNA-bağlayıcı domain (DBD) ve C-terminal domain (Ligand-bağlayıcı domain-LBD).

GR'nin mRNA seviyeleri en fazla akciğer, dalak, beyin ve karaciğerde bulunmaktadır. Bu genden alternatif kesip-ekleme sonucu GR α (777 aa) ve GR β (742 aa) olmak üzere yüksek oranda homolog olan 2 izoform meydana gelir (12). Bu izoformların 727 amino asidi (aa) aynıdır, fakat GR α 'nın ek olarak 50 aa'ı vardır ve GR β ayrı olarak homolog olmayan 15 aa'e sahiptir (Şekil 1). GR α 'nın moleküler ağırlığı 97 kDa, GR β 'nin ise 94 kDa'dur. Bir ligand-bağlayıcı transkripsiyon faktörü olarak fonksiyon gösteren klasik GR'yi simgeleyen GR α , primer olarak hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve bütün organ-dokularda eksprese edilir. Diğer yandan GR β , GC'lere ve agonistlerine bağlanmaz, GR α -bağımsız gen-spesifik transkripsiyonel aktiviteye sahiptir ve GR α 'nın transkripsiyonel aktivitesi üzerinde dominant olarak negatif etki gösterir (6,13). GC'lere duyarlı genlerin ekspresyonu GR α tarafından ayarlanırken, GR β izoformu GC'lere bağlanmaz ve transkripsiyonel olarak inaktiftir (10,12). GR β esasen nükleusta lokalize olmuştur ve fizyolojik rolü henüz belli değildir. Bununla birlikte herhangi bir trans-aktifleştirici aktiviteye sahip değildir. Ayrıca bazı araştırmacılar GR β 'nin önemli bir baskılayıcı etkisinin olmadığını ifade ederken (14), diğerleri GR α ile dimerizasyonundan dolayı bir dominant negatif baskılayıcı olarak hareket edebileceğini savunmaktadır (15,16) ve bundan dolayı GC direnci fenomeninde payı olabileceği



Şekil 1. Glukokortikoid reseptör geni ve protein izoformları.

ifade edilmektedir (17). İnsanlarda üçüncü bir izoform GR γ bulunmaktadır ve bu izoform alternatif splicing sonucu DNA-bağlama domaininde eklenen bir amino asitten dolayı GR α 'dan farklıdır (18). Başlıca izoformu GR α olup, bu izoform LBD yüzünden nükleusa girişi baskılanmıştır ve sadece ligand bağlandığı zaman nükleusa girişi serbest hale geçer.

İmmunojenik veya amino-terminal A/B bölgesi olarak da adlandırılan NTD, aktivasyon fonksiyonu (AF)-1 adındaki önemli bir transaktivasyon domainini içerir. AF-1, reseptörün transkripsiyonun başlamasından sorumlu moleküller (koaktivatörler, kromatin düzenleyiciler ve temel transkripsiyon faktörleri) ile etkileşiminde önemli rol oynar (6). DBD, 420-480 aa'lerinin olduğu bölgeye denk gelir ve iki çinko parmak motifi içerir. Bu motifler sayesinde hedef genlerin promotor bölgesindeki spesifik DNA dizisi olan GC yanıt elementine (GRE) bağlanır (6). DBD, steroid reseptör ailesinde

en yüksek korunmuş domainidir. İlk çinko parmak içerisindeki sadece birkaç aa (proksimal (Cys)-kutu olarak bilinir) aynı kökenden GRE'lerin spesifik tanınmasından sorumludur. İkinci çinko parmak içerisindeki diğer aa seti (distal (D)-kutu olarak bilinir) DBD'nin zayıf dimerizasyon ara yüzeyini oluşturur. Ayrıca GR α 'nın DBD bölgesi reseptör dimerizasyonu ve nükleer translokasyon için önemli diziler taşır (6). DBD ve LBD arasında kalan bölge GR'nin dimerizasyonunda rol alır (15).

GR α 'nın LBD bölgesi 481-777 aa'lerinin olduğu kısımdır ve GC'lere bağlanarak GR α 'nın ligand-indüklü aktivasyonunda önemli rol oynar. Ayrıca ligand bağlanmasından sorumlu ve hedef genlerin transkripsiyonel aktivasyonuna karışan ikinci bir trans-aktivasyon domaini AF-2'yi içerir (6). LBD ve DBD domainlerinde bulunan çeşitli alt domainler, nükleer lokalizasyon sinyallerinin (NLS) yanısıra HSP'ler ve koaktivatörler ile etkileşimden ve dimerizasyondan sorumlu bölgeler

gibi işlevsel rollere sahip oldukları tespit edilmiştir (19). GR'yi kodlayan gendeki polimorfizmler ise GR fonksiyonundaki değişiklikler ve GC duyarlılığındaki bireysel farklılıklar ile ilişkilidir (20).

Glukokortikoid reseptörün fonksiyonu

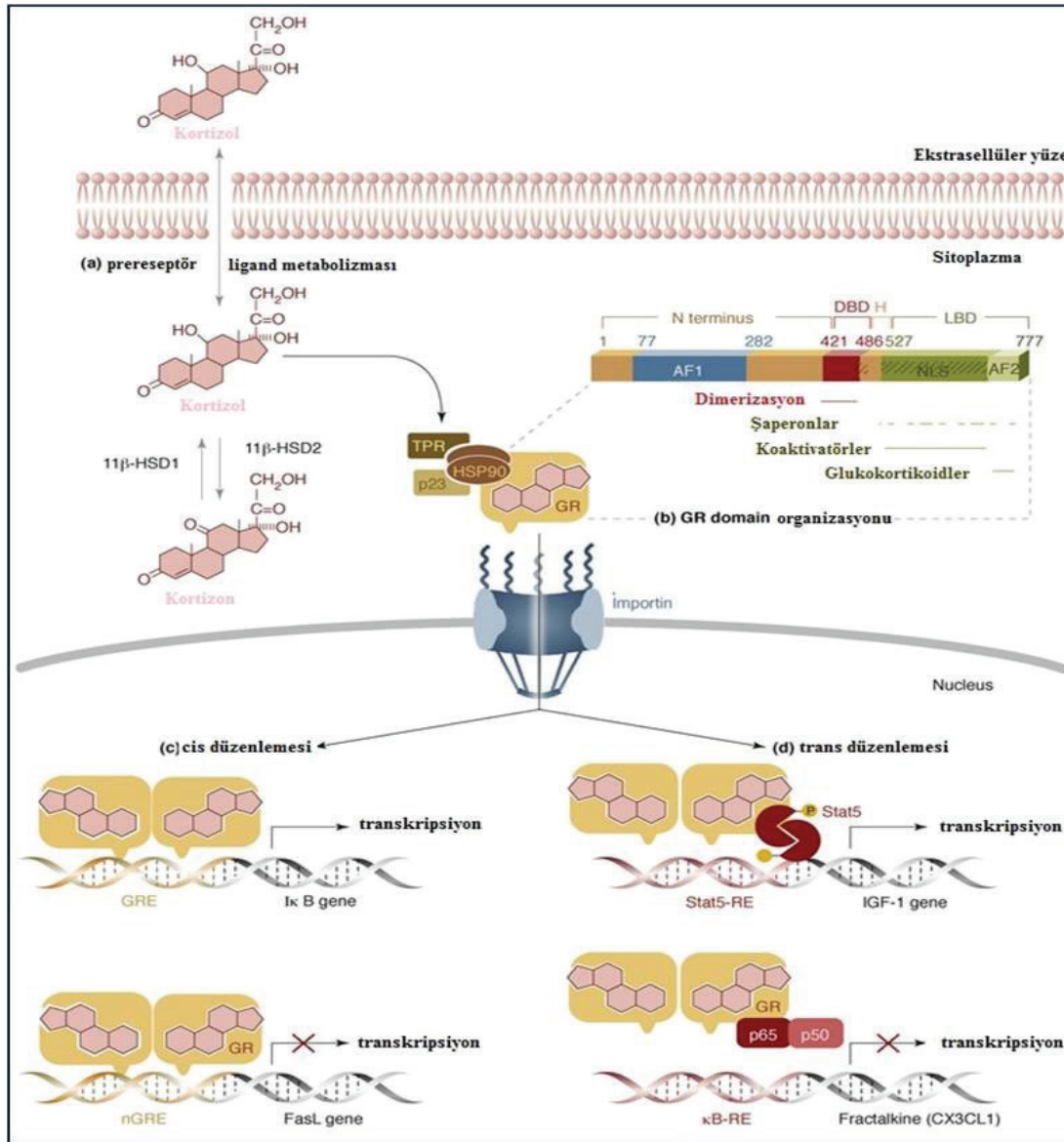
GR her bir hücre tipinde hücre başına 2000 ile 30.000 arasında eksprese edilir (21). Reseptöre ligand bağlı olmadığı durumlarda GR'lerin çoğu sitoplazmada yerleşmiş halde bulunur. Sitoplazmada inaktif halde duran GR, şaperon kompleks (ısı-şok proteinleri, hsp40, hsp70, hsp90, p23 ve p60) ile etkileşime girdiğinde ligandına (kortizol) bağlanmak için hazırlanır (22). HSP'ler LBD bölgesinde DBD bölgesine bitişik olarak yerleşmiş nükleer translokasyon sinyali (NL)-1 ve NL-2 adındaki iki nükleer lokalizasyon dizisini (NLS) maskeleyerek ligand bağlanmasını düzenler. NL-1'in fonksiyonu nükleer translokasyon sisteminin bir protein bileşeni olan importin- α 'ya bağlıdır. İportin aktifleşmiş reseptörün nükleer pordan geçişini kolaylaştırır. Ligand bağlandığı zaman reseptör konformasyonel bir değişikliklerle şaperon kompleksinden ayrılır, NLS'ler importin ile etkileşir ve reseptör nükleusa geçerek orada hedef genlerin transkripsiyonunu düzenler (Şekil 2) (23). Ca^{+2} -bağlı protein olan kalretikulin, reseptörün DNA-bağlama domaini ile fiziksel olarak etkileşerek GR'nin nükleustan çıkışında (nükleer eksport) rol oynar (24). Ayrıca, GR C-terminal bölgesinde bir nükleer eksport sinyaline sahip olan protein 14-3-3 ile de etkileşir ve GR'nin yerleşimini sitoplazmaya kaydırır (25). GR'nin bazı kısımları plazma membranı (membran GR) ile ilişkili olabilir veya ligandına bağlandıktan sonra mitokondriye geçebilir (26).

Ligand bağlı olmadığı durumda reseptör fosforillenmiş (Ser203) haldedir, ligand bağlandığı zaman ise hiper-fosforillenmiş (Ser203 ve Ser211) olur. GC bağlandıktan sonra aktifleşen GR, ya direkt olarak (cis düzenleme) ya da *de novo* sentezlenmiş bazı proteinler (transkripsiyon faktörleri ve ko-aktivatörler) ile etkileşerek (trans düzenleme) hedef genlerin transkripsiyonunu aktifleştirir (Şekil 2). Aktifleşmiş olan GR nükleus içerisinde gen ekspresyonunun seviyesini değiştirmek için yanıt genlerinin düzenleyici bölgeleri ile etkileşebilir. GR'nin bağlandığı bu genlerde farklı bağlanma alanları vardır. Nükleus içerisinde hedef genlerin promotöründe GC yanıt elementine (GRE) bir

homodimer olarak bağlanır ve genin ekspresyonunu düzenler (Transkripsiyonun GRE-aracılı aktivasyonu) (27).

GR DNA'ya bağlandıktan sonra transkripsiyonu aktifleştirmek için farklı mekanizmalar kullanabilir. Transkripsiyonun baskılanmasında ise GR negatif glukokortikoid yanıt elementi (nGRE) ve diğer transkripsiyon faktörleri ile işbirliği içinde çalışır. Fakat inflamatuvar yanıtın baskılanması GRE'den bağımsız olarak trans düzenleme ile gerçekleşir. GR diğer transkripsiyon faktörleri ile protein-protein etkileşimi yaparak GRE-içermeyen promotorlar ile de bağlantı kurabilir. Bu nedenle inflamatuvar yanıt için nükleer faktör kapp B (NF- κ B) ve aktivatör protein (AP)-1 gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin hedef genlerde onların yanıt elementlerine bağlanmaları gerekmektedir (28). GR α 'nın AP-1, NF- κ B, p53 ve transkripsiyonun sinyal dönüştürücüleri ve aktivatörleri (STAT) gibi diğer transkripsiyon faktörleri ile bir monomer gibi etkileşerek GRE'lerden bağımsız olarak gen ekspresyonunu düzenleyebilir (Şekil 2) (29). Bununla ilgili olarak yapılan çalışmalarda protein-protein etkileşimleri sayesinde diğer transkripsiyon faktörlerinin transaktivasyonu baskılaması, glukokortikoidler vasıtasıyla immün fonksiyon ve inflamasyonun baskılanmasında özellikle önemli olabilir. İmmün sistem üzerinde glukokortikoidlerin etkilerinin önemli bir kısmı GR ve diğer transkripsiyon faktörleri (AP-1, NF- κ B, STAT gibi) arasındaki etkileşimler ile açıklanabilir (30). GR'ler bundan dolayı transkripsiyon faktörleri olarak hareket etmelerinin yanı sıra diğer transkripsiyon faktörlerinin korepressörü veya koaktivatörleri olarak da hareket edebilir. AF-1 ve AF-2 aktivasyon fonksiyonları yoluyla GC-GR kompleksi koaktivatör olan diğer hücre proteinleri (p160, p300/CREB-bağlayıcı protein [CPB], p300/CPB-ilişkili faktör [P/CAF]) ve korepresörler ile de etkileşebilir. AF-2 ligand bağlandıktan sonra aktifleşirken, AF-1 temel transkripsiyonel mekanizma bileşenleri ile etkileşime girer (20).

GR ve diğer proteinler arasındaki etkileşime ek olarak reseptörün stabilitesi ve hücre içi lokalizasyonu GR'nin post-translasyonel modifikasyonları (ubikitinasyon, sumolasyon, asetilasyon ve fosforilasyon) ile de kontrol edilir. GR'nin ubikitinasyonu transkripsiyonel



Şekil 2. GR sinyal yolağı. (a) Kortikosteroid-bağlayan globulinsiz kortizol hücreye girer, orada ya 11β-HSD2 tarafından inaktif edilir ya da sinyal iletimini başlatmak için sitozolik GR heterokompleksi tarafından bağlanır. (b) GR; bir N-terminal transaktivasyon domaini (AF-1), bir merkezi DNA-bağlama domaini (DBD), bir eklenti bölgesi (HR) ve bir C-terminal ligand-bağlama domaini (LBD)'den oluşan modüler bir proteindir. LBD içerisinde ayrıca bir ligand-bağımlı transaktivasyon domaini (AF-2), nükleer lokalizasyon sinyalleri (NLS) ve protein-protein etkileşim domainleri de bulunur. GR heterokompleksi ko-şaperonlar ile ilişkili olan şaperon ısı-şok protein 90 (HSP90) içerir. Ligand bağlanması GR kompleksinin ve importin-aracılı nükleer translokasyonun moleküler yeniden düzenlenmesini indükleler. (c) Gen ekspresyonunun cis düzenlenmesi ligand-aktifleşmiş GR homodimerleri ve DNA arasındaki direkt bir etkileşimi içerir. GR glukokortikoid yanıt elementleri (GRE) ile etkileşerek inhibitör κB (IκB) gen ekspresyonunu indükleler ve negatif GRE'ler (nGRE) ile etkileşerek Fas ligandını baskırlar. (d) Gen ekspresyonunun trans düzenlenmesi ise GR'nin diğer transkripsiyon faktörlerine bağlanmasıdır. Ligand-aktifleşmiş GR DNA-bağlı Stat5 ile etkileşir ve Stat5-yanıt elementi (Stat5-RE) üzerinden insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'i birlikte aktive ederler. Bununla birlikte ligand-aktifleşmiş GR NFκB'nin p65 alt ünitesi ile etkileşerek p65'in κB-yanıt elementine bağlanmasını azaltır, bundan dolayı NFκB aracılı fraktalkin (CX3CL1) gen transkripsiyonu inhibe olur.

düzenlemede önemli olduğu için, ligand bağlandıktan sonra GR stabilize olur ve direkt olarak parçalanma için proteozom yolağına yönelir. Böylece reseptör düzenlenmesi bozulur ve transkripsiyonel aktivitesi azalır (31). GR'nin sumolasyonu, hem transkripsiyonel aktivasyonu hem de protein stabilitesini etkiler (32). Histon deasetilaz 2 (HDAC2) GR'yi deasetile ederken, hGR HR bölgesinde asetillenmiştir ve böylece GR'nin NF-κB-indüklü gen ekspresyonu inhibe edilir. GR'nin asetilasyonu GR-GRE bağlanmasını ve GRE-aracılı gen ekspresyonunu da etkiler. Örneğin, CLOCK ve BMAL1 sirkadian ritim ilişkili transkripsiyon faktörleri GR'yi asetiller ve GR-indüklü transkripsiyonel aktivite baskılanır (33). GR'nin fosforilasyonu kinazlar ve fosfatazlardan oluşan çeşitli hücreselel enzimlerle düzenlenmektedir ve çoğunlukla reseptörün NTD bölgesinde (serin 131, 141, 203, 211, 226 ve 404'de) meydana gelir. GR'nin fosforilasyonu GC'ler ve mitojen-aktifleştirici kinazlar (MAPK) ile aktifleştirilir ve GR-indüklü gen ekspresyonu ya artırılır ya da baskılanır (34).

Hücreselel olaylarda (stres, sitokinler ve mitojenler gibi) oluşan değişiklikler GR fosforilasyon alanlarında birçok kinazı toplayabilir, böylece GR-uyarılmış farklı sinyal yolları koordine olur ve GR glukokortikoidlere farklı yanıt verir. 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz nedeniyle kortizolün kortizona doku-spesifik dönüşümü de dokunun GC'lere duyarlılığının diğer önemli bir faktörüdür. GC-GR aracılı mekanizmalar ile ilgili yolların herhangi bir adımında oluşan değişiklik dokuda GC duyarlılığında değişikliğe yol açabilir.

Yaşamın erken döneminde meydana gelen olumsuz olayların yetişkinlikte hastalık hassasiyetini arttırabileceği ve düşük doğum ağırlığı ile yaşamın son dönemlerinde ortaya çıkan kardiyovasküler ve metabolik bozukluk riskinin artması arasındaki ilişki bilinmektedir. GC'ler ile yapılan çalışma ile de yetersiz beslenme ve yaşamın ilk dönemindeki stresin GR ekspresyonunda kalıcı dokuya özgü değişiklikler oluşturduğu ve bundan dolayı yetişkinlerde GC sekresyonunun negatif feedback düzeninin bozulduğu ortaya konulmuştur (35).

Glukokortikoidler ve Meme Kanseri

Meme kanserinde GC'lerin araştırılması yeni bir durum değildir ve 1970'li yıllardan itibaren GR'nin

bu kanserdeki rolü anlaşılmasına başlanmıştır (36). Meme kanseri hücre hatlarıyla yapılan çalışmalarda GC'lerin verilmesinin ve GR aktivasyonunun hücreleri apoptozdan koruduğu (37,38) ve meme kanseri dahil birçok kanserde hücrelere GC uygulandığında kemoterapi direnci geliştiği gösterilmiştir (39). Kemoterapi veya radyoterapide kanser hücre ölümüne GC'ler aracılığıyla oluşan direnç, çoğunlukla serin/treonin sağkalım kinaz 1 (SGK1), mitojen aktifleştirici protein kinaz fosfataz (MKP1/DUSP1) ve NF-κB'nin negatif düzenleyicisinin (IκBα) artmasıyla gerçekleşir (40). GR geninin hücre hatlarındaki çalışmalarını takiben hayvan modelleri ve hastalarda da incelenmeye başlanmıştır. İlk klinik çalışmalar, GC tedavisinde istenilen sonucu göstermemiş ve hatta meme kanseri hastalarında GC'lerin de dahil olduğu steroid tedavisinde metastazın arttığı gözlenmiştir (41). Sonraki yıllarda meme kanserinin alt tiplerinin belirlenmesi ve yeni deneysel yöntemlerin geliştirilmesi nedeniyle ilk çalışmaların sonuçları dikkate alınmamıştır. Böylece yeniden incelenmesi gerektiği anlaşılmuştur.

Üçlü negatif meme kanseri ksenograft tümörlerde GR aktivasyonunun kemoterapi-indüklü apoptozu baskıladığı görülmüş ve GR antagonisti ile tedavi yapılırsa bu durumun tersine çevirilebileceği ifade edilmiştir (42,43). GR ekspresyonu meme kanserli hastalarda ER olup olmamasına göre (ER+ ve ER-) farklı etkiler göstermektedir. GR geninin yüksek ekspresyonu adjuvant kemoterapi uygulanmış veya uygulanmamış erken aşamalı ER negatif (-) tümörlü hastalarda önemli oranda sağkalımı düşürmüştür. Ancak ER pozitif (+) hastalarda, GR ekspresyon yüksekliği olanlarda, genin düşük ekspresyonlu olanlarına göre daha iyi bir sonuç gözlenmiştir (44). Hayvan modellerinde fizyolojik stresle ilgili yapılan araştırmalarda, stres yanıtını azaltan bir müdahale yapıldığında kanser sağkalım yollarını önleyerek GC seviyelerini düşürebileceği ve tümör büyümesini azaltabileceği belirlenmiştir. Bu yaklaşım ER (-) hastalar için etkin olurken, ER (+) olanlarda herhangi bir etki göstermemiştir (45). GR, hem ER negatif hem de PR negatif meme kanserlerinde kötü gidişatın habercisi olarak karşımıza çıkmaktadır (44,46). ER (-) meme kanserinin erken aşamalarında tümörde yüksek orandaki GR ekspresyonunun kötü prognoz ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (44).

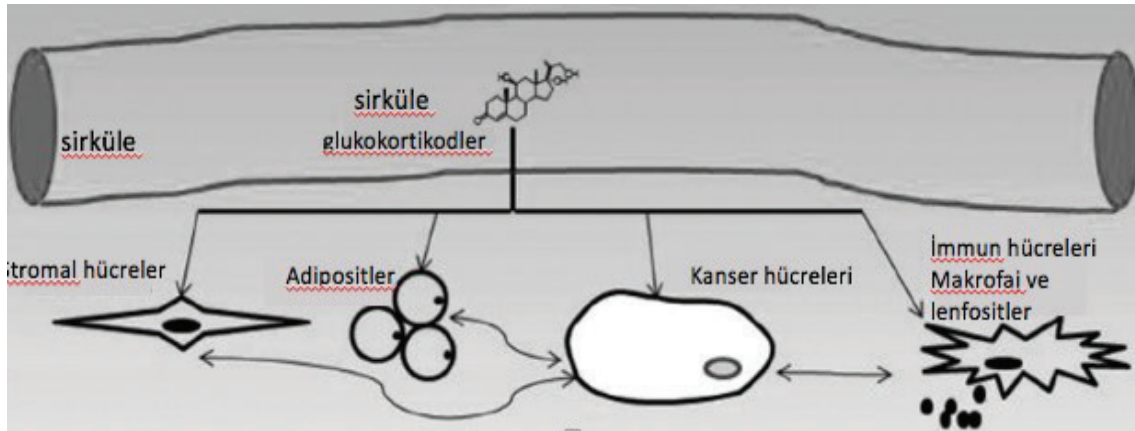
GR vücutta neredeyse her hücrede farklı oranlarda eksprese edilir. Hem kanser hücreleri hem de stromal hücreleri GR eksprese edebildiğinden dolayı, GC sinyallerindeki değişikliklerden de etkilenebilirler. Tümör mikroçevresinde GR ekspresyonun parakrin ve endokrin-ilişkili artışı GC sinyallerini değiştirebilir (Şekil 3). Artan GC'ler memenin mikroçevresinin önemli bir bileşeni olan adipositlerde insülin direncini indukleyebilir. İnsülin dirençli adipositler çoğunun tümör ilerlemesinde etkisi olduğu bilinen pro-inflamatuvar sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılatır (47). Adipositler ayrıca inaktif öncülünden aktif GC üretmekten sorumlu olan enzim 11β -HSD1'i yüksek oranda eksprese eder. Yüksek oranda eksprese olan 11β -HSD1 lokal GC düzeylerini arttırarak, GR tümör sinyallerini etkileyebilir (48). Bu bulgulara rağmen tümör mikroçevresinin artmış GR sinyalleriyle nasıl etkilendiğini açıklamak için daha çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kanser ilişkili mortalitelerin çoğundan metastaz sorumludur ve GC'lerin metastazdaki rolü henüz bilinmemektedir. In vitro çalışmalarla GC'lerin çeşitli mekanizmalarla hücre göçünü/invazyonunu baskıladığı gösterilmiştir (49). Ayrıca anjiyogenezde GC'lerin pro-anjiyogenik faktörleri (IL-8 ve VEGF) baskılayarak yeni damarların büyümesini baskıladığı belirlenmiştir. (50). GC'lerin metastazdaki etkileri ile ilgili yeni çalışmalarda mikroRNA (miRNA) ile ilgili yeni bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmalara göre sentetik

GC tedavilerinin miR-708 transkripsiyonunu induklediği gösterilmiştir. miR-708, metastaz baskılayıcı bir miRNA'dır ve dolayısı ile GC'lerin metastazda baskılayıcı rolü olduğu anlaşılmaktadır (51). Bugüne kadar GC sinyallerinin miRNA'ları düzenlemesi hakkında çok az bilgi mevcuttur. miR-708'in keşfi tümör ilerlemesi ve metastazda GC-aracılı gen düzenlemesi hakkında yeni bilgilerin oluşmasında imkan sağlayacaktır. Farklı organlarda farklı miRNA'lar ile GC'ler arasında ilişki tespit edilmiştir ama bu sinyal yolağının tam olarak anlaşılabilmesi için daha çok araştırma yapılmalıdır.

İlk yapılan çalışmalar ile meme tümörleri ve GR metilasyonu arasında bir ilişki bulunamamış (52), ancak son çalışmalar ile GR metilasyonunun ilişkili olduğu tespit edilmiştir (53). Bununla uyumlu olarak GR ekspresyonunun düşük olduğu ERa (+) kanserlerde daha yüksek bir metilasyon eğilimi gözlenmiştir (53). GR ve meme kanseri arasındaki ilişki ile ilgili olarak epigenetik çalışmalar henüz yeterli değildir ve bu nedenle bu ilişkinin aydınlatılması için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Glukokortikoidler, sirkadiyen varyasyonun merkezi bir düzenleyicisi olduğundan, bir gün boyunca büyük ölçüde farklılık gösterir ve bundan dolayı kan glukokortikoid düzeyleri ile meme kanseri riskinin doğrudan ilişkilendirilmesi basit bir iş değildir. Büyük kohort alımları neticesinde meme kanseri gelişiminde glukokortikoid kullanımının



Şekil 3. Meme tümörlerinin farklı bileşenlerinde GC'lerin etkisi.

bir risk teşkil etmediği öne sürülmektedir (54,55). Ancak yine de daha fazla çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Glukokortikoidler immün hücre fonksiyonunu etkileme yeteneğine sahiptir, adiposit farklılaşması ve lokal adiposit mikroçevresini değiştirme yeteneği vardır. Bu durumda kanser gelişiminde etkin rol oynayabileceği düşünülebilir. Dolayısı ile tüm doku tiplerinde GR'nin etkisinin anlaşılması, meme kanseri tedavisindeki potansiyel ilgisinin tartışılmasında önemli olacaktır. Çalışmaların tamamlanması ile eksternal olarak uygulanan glukokortikoidlerin kemoterapi yanıtındaki rolü de netleşmiş olacaktır.

Meme kanseri gelişiminde GC'lerin potansiyel rolü oldukça geniştir. GC'lerin tümör hücresi tiplerinde tümör progresyonunu etkilediği mekanizmaları belirleyebilmek için hala çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Kanser hastalarında ağır stres faktörlerine maruz kalındığında GC düzeylerinde değişimler meydana gelebilir ve bu tümör büyümesini ilerletebilir. Böyle strese maruz kalmış hastaların teşhisi, müdahale yapılması açısından önem taşımaktadır. Meme kanseri gibi, insan kanserlerinde GC sinyallerinin etkisinin ve moleküler mekanizmasının anlaşılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (Eds.), AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed., Springer, New York, NY, Breast 2010; pp. 347-376.
2. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets, Proc Natl Acad Sci 2003; 100: 8418-8423.
3. Lecoq L, Vincent P, Lavoie-Lamoureux A, et al. Genomic and non-genomic effects of dexamethasone on equine peripheral blood neutrophils. Vet Immunol Immunopathol 2009; 15: 126-31.
4. Moutsatsou P, Papavassiliou AG. The glucocorticoid receptor signalling in breast cancer. J Cell Mol Med 2008; 12: 145-63.

5. Simoncini T, Genazzani AR. Non-genomic actions of sex steroid hormones. Eur J Endocrinol 2003; 148: 281-92.

6. Duma D, Jewell CM, Cidlowski JA. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 102: 11-21.

7. Sundahl N, Clarisse D, Bracke M, et al. eCollection 2016. Selective glucocorticoid receptor-activating adjuvant therapy in cancer treatments. Oncoscience 2016; 3: 188-202.

8. McNamara KM, Kannai A, Sasano H. Possible roles for glucocorticoid signalling in breast cancer. Mol Cell Endocrinol 2018; 466: 38-50.

9. Beato M, Sanchez-Pacheco A. Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex. Endocr Rev 1996;17: 587-609.

10. Hollenberg, SM, Weinberger C, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. Nature 1985; 318: 635-641.

11. Encio IJ, Detera-Wadleigh SD. The genomic structure of the human glucocorticoid receptor. J Biol Chem 1991; 266: 7182-7188.

12. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. J Biol Chem 1996; 271: 9550-9559.

13. Kino T, Manoli I, Kelkar S, et al. Glucocorticoid receptor (GR) has intrinsic, GR-independent transcriptional activity. Biochem Biophys Res Commun 2009; 381: 671-675.

14. K. Hecht J, Carlstedt-Duke P, Stierna J, et al. Evidence that the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor does not act as a physiologically significant repressor, J Biol Chem 1997; 272: 26659.

15. Yudt MR, Jewell CM, Bienstock RJ, et al. Molecular origins for the dominant negative function of human glucocorticoid receptor beta. Mol Cell Biol 2003; 23: 4319.

16. Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR, et al. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action J Biol Chem 1999; 274: 27857.
17. Goulding NJ. The molecular complexity of glucocorticoid actions in inflammation – a four-ring circus. Curr Opin Pharmacol 2004; 4: 629-636.
18. Rivers C, Levy A, Hancock J, et al. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing, J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4283.
19. Hollenberg SM, Evans RM. Multiple and cooperative transactivation domains of the human glucocorticoid receptor. Cell 1988; 55: 899-906.
20. Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair, Trends Endocrinol Metab 2008; 19: 331-339.
21. Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions, Monaldi Arch Chest Dis 2000; 55: 256.
22. Morishima Y, Murphy PJ, Li DP, et al. Stepwise assembly of a glucocorticoid receptor hsp90 heterocomplex resolves two sequential ATP-dependent events involving first hsp70 and then hsp90 in opening of the steroid binding pocket. J Biol Chem 2000; 275:18054.
23. Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular determinants of glucocorticoid receptor mobility in living cells: the importance of ligand affinity. Mol Cell Biol 2003; 23: 1922-1934.
24. Holaska JM, Black BE, Rastinejad F, et al. Ca²⁺ dependent nuclear export mediated by calreticulin. Mol Cell Biol 2002; 22: 6286-6297.
25. Kino T, Souvatzoglou E, De Martino MU, et al. Protein 14-3-3 σ interacts with and favors cytoplasmic subcellular localization of the glucocorticoid receptor, acting as a negative regulator of the glucocorticoid signaling pathway. J Biol Chem 2003; 278: 25651-25656.
26. Boldizar F, Talamber G, Szabo M, et al. Emerging pathways of non-genomic glucocorticoid (GC) signalling in T cells. Immunobiology 2010; 215: 521-526.
27. Wang J, Frederick MJ, Garabedian, Deciphering the phosphorylation —code of the glucocorticoid receptor in vivo. J Biol Chem 2002; 277: 26573.
28. Adcock IM, Caramori G. Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids, Immunol Cell Biol 2001; 79: 376.
29. Kino T, Chrousos GP. Tissue-specific glucocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes: multifactorial states of clinical importance. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 609-613.
30. Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? Ann Intern Med 2003; 139: 59-370.
31. Kinyamu HK, Chen J, Archer TK. Linking the ubiquitin– proteasome pathway to chromatin remodeling/modification by nuclear receptors. J Mol Endocrinol 2005; 34: 281-297.
32. Le DY, Mincheneau N, Le GP, et al. Potentiation of glucocorticoid receptor transcriptional activity by sumoylation. Endocrinology 2002; 143: 3482-3489.
33. Nader N, Chrousos GP, Kino T. Circadian rhythm transcription factor CLOCK regulates the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor by acetylating its hinge region lysine cluster: potential physiological implications. Faseb J 2009; 23: 1572-1583.
34. Gallihier-Beckley AJ, Williams JG, Collins JB, et al. Glycogen synthase kinase 3 beta-mediated serine phosphorylation of the human glucocorticoid receptor redirects gene expression profiles. Mol Cell Biol 2008; 28: 7309-7322.
35. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. Eur J Endocrinol 2004; 151: 49-62.
36. Horwitz KB, Costlow ME, McGuire WL. MCF-7; a human breast cancer cell line with estrogen, androgen, progesterone, and glucocorticoid receptors. Steroids 1975; 26:785-795.
37. Moran TJ, Gray S, Mikosz CA, et al. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells. Cancer Res 2000; 60: 867-872.

38. Mikosz CA, Brickley DR, Sharkey MS, et al. Glucocorticoid receptor-mediated protection from apoptosis is associated with induction of the serine/threonine survival kinase gene, sgk-1. *J Biol Chem* 2001; 276: 16649-16654.
39. Herr I, Pfitzenmaier J. Glucocorticoid use in prostate cancer and other solid tumours: implications for effectiveness of cytotoxic treatment and metastases. *Lancet Oncol* 2006; 7: 425-430.
40. Wu W, Chaudhuri S, Brickley DR, et al. Microarray analysis reveals glucocorticoid-regulated survival genes that are associated with inhibition of apoptosis in breast epithelial cells. *Cancer Res* 2004; 64: 1757-1764.
41. Sherlock P, Hartmann WH. Adrenal steroids and the pattern of metastases of breast cancer. *JAMA* 1962; 181: 313-317
42. Pang D, Kocherginsky M, Krausz T, et al. Dexamethasone decreases xenograft response to Paclitaxel through inhibition of tumor cell apoptosis. *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 933-940.
43. Skor MN, Wonder EL, Kocherginsky M, et al. Glucocorticoid receptor antagonism as a novel therapy for triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 6163-6172.
44. Pan D, Kocherginsky M, Conzen SD. Activation of the glucocorticoid receptor is associated with poor prognosis in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71: 6360-6370
45. Spiegel D, Butler LD, Giese-Davis J, et al. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer – a randomized prospective trial. *Cancer* 2007; 110: 1130-1138.
46. Zhang C, Wenger T, Mattern J, et al. Clinical and mechanistic aspects of glucocorticoid induced chemotherapy resistance in the majority of solid tumors. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 278-287.
47. Park J, Euhus DM, Scherer PE. Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 2011; 32: 550-570.
48. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294: 2166-2170.
49. Law ME, Corsino PE, Jahn SC, et al. Glucocorticoids and histone deacetylase inhibitors cooperate to block the invasiveness of basal-like breast cancer cells through novel mechanisms. *Oncogene* 2013; 32:1316-1329.
50. Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells, *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3003-3009.
51. Lin KT, Yeh YM, Chuang CM, et al. Glucocorticoids mediate induction of microRNA-708 to suppress ovarian cancer metastasis through targeting Rap1B, *Nat Commun* 2015; 6: 5917.
52. Lien HC, Lu YS, Cheng AL, et al. Differential expression of glucocorticoid receptor in human breast tissues and related neoplasms. *J Pathol* 2006; 209: 317-327.
53. Nasset KA, Perri AM, Mueller CR. Frequent promoter hypermethylation and expression reduction of the glucocorticoid receptor gene in breast tumors. *Epigenetics* 2014; 9: 851-859.
54. Lietzen LW, Ahern T, Christiansen P, et al. Glucocorticoid prescriptions and breast cancer recurrence: a Danish nationwide prospective cohort study. *Ann Oncol* 2014; 25: 2419-2425.
55. Sorensen GV, Cronin-Fenton DP, Sorensen HT, et al. Use of glucocorticoids and risk of breast cancer: a Danish population-based case-control study. *Breast Cancer Res* 2012; 14: 21-30.