



Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Derleme Makalesi

HMGB1'in Kansere ve Tedavisiyle İlişkisi

 Eylem TAŞKIN^{a*}  Celal GÜVEN^b  Salih Tunç KAYA^c  Yusuf SEVGİLER^d

^a Fizyoloji Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde, TÜRKİYE

^b Biyofizik Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi, Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi, Niğde, TÜRKİYE

^c Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

^d Biyoloji Bölümü, Fen-Edebiyat Fakültesi, Adıyaman Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: eylemtaskin@yahoo.com

DOI : 10.29130/dubited.579185

ÖZET

Yüksek mobilite grup kutusu 1 (HMGB1) histon olmayan DNA proteini olup, kısaca DAMP olarak ifade edilen (Damage-associated molecular pattern) tehlike sinyali veya alarmı olarak görev yapar. Hasarlanmış veya kanserli hücrelerden salınan HMGB1, gelişmiş glikasyon son ürünleri için reseptör (RAGE) ve Toll benzeri reseptörlerine (TLRs) bağlanarak mitojenle aktive olan kinaz (MAPK)'ları aktive ederek hücre içi etkilerini oluşturur. HMGB1 kanser ilaçlarına karşı gelişen dirençte önemli rol oynar. Aynı zamanda, yumuşak doku kanserlerine karşı kullanılan ilaçlardan biri olan adriyamisin (ADR) neden olduğu kalp yetmezliğinin gelişiminde de önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Dolayısıyla HMGB1 kanser tedavisinde ilaçlara karşı gelişen direncin ve/veya ilacın toksik etkisine karşı iyi bir terapötik ajan adaydır. Bu derlemenin amacı, HMGB1 ile kanser ve tedavisinde kullanılan bir ilaç olan ADR arasındaki ilişkiyi açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: HMGB1, Kansere, Adriyamisin, Kalp yetmezliği

The Relationship between HMGB1, Cancer and Its Treatment

ABSTRACT

High mobility group box-1 (HMGB1), one of nonhiston protein, plays role as danger signals, and alarming shortly named as DAMP. HMGB1 released from damaged and cancer cells triggers mitogen activated kinases (MAPK) to act intracellular effect by binding the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and toll like receptor (TLR). HMGB1 is essential to develop resistant against anticancer drugs. In addition, there is evidence that HMGB1 participate in developing to heart failure-induced by Adriamycin, one of anticancer drug against for solid cancer. Therefore, HMGB1 could be a good candidate for drug-resistant against to cancer and/or anticancer drug toxicity. The aim of the present review is to explain the relationship between HMBG1, cancer and Adriamycin used for cancer's treatment

Keywords: HMBG1, Cancer, Adriamycin, Heart failure

I. GİRİŞ

HMGB1 ya da amfoterin bir kromatin ilişkili [1], histon olmayan kromozomal bir protein olup ökaryotik hücrelerde bulunmaktadır [2]. HMGB1, normal ve kanserli hücrelerde bir çok biyolojik etkinliğe sahiptir ve transkripsiyon, replikasyon, rekombinasyon, DNA tamiri, genomik stabilizasyon ve TLR4 aktivasyonu gibi bir çok olayı düzenlemektedir. Ayrıca sağlıklı ve kanserli hücrelerin göçlerinde de önemli rol oynamaktadır. Monositlerden, makrofajlardan, doğal katil hücrelerinden de salgılanır ve hücre dışı proinflamatuvar sitokin olarak görev yapmaktadır. Ayrıca kanser hücrelerinde büyüme faktörleri, sitokinler ve hücrese stres uyarıları etkisiyle HMGB1 salgılanabilir ve aşırı üretimine neden olabilir. Dahası HMGB1'nin RAGE ve TLR4 için agonisttir ve bu iki reseptör hem kanser hücrelerinde hem de bağışıklık hücrelerinde bulunur. HMGB1, MAPK aracılığıyla kanser hücre büyümesine aracılık ederken, kanser hücrelerinin invazyonunu RAGE aracılığıyla yapar. HMGB1 ayrıca Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefini (mTOR) aktive ederek kanserli hücre sağ kalımında artış yapar. HMGB1 monositlerde apoptozu uyararak anti-kanser bağışıklık yanıtının azalmasına ve metazasyon da artış yapar. Kolon kanser fare hattı kullanılarak yapılan bir çalışmada, ADR'nin metaztası arttırdığı ve HMGB1'in antikor tedavisiyle bu artmış metaztasın önlendiği belirtilmektedir [2]. Ayrıca HMGB1 hücre dışı hasarla ilişkili molekül olarak da görev yapabilmektedir [1]. Özellikle akut ve kronik inflamasyonda hücre dışı sinyal molekülü olarak görev yapar. HMGB1 Kutu-A (Box-A), Kutu-B ve asidik karboksil grubu olmak üzere temel olarak üç alana sahiptir. Kutu-A bölgesi antienflamatuvar ve RAGE'e bağlanma bölgesi olarak işlev görür. Kutu-B ise sitokin fonksiyonlarına aracılık eder. Bu alan HMGB1'in inhibisyonunu hedefleyen kardiyovasküler hastalıklar için terapötik stratejiler etkili bir alan olmaya başlamıştır. HMGB1'in fazlalığı kardiyovasküler hastalıklarda patolojik rol oynarken, HMGB1'nin seviyesinin azalması faydalı olabilmektedir. HMGB1 hücre reseptörlerinden RAGE, TLR2, TLR4' e bağlanabilir. HMGB1 geninin susturulduğu kalp kası hücrelerinde apoptotik hücre sayısının azalması, kalp kası hücre kayıplarında HMGB1'in önemini vurgulamaktadır. Farelerde yapılan bir çalışmada HMGB1'in inhibisyonunun kardiyovasküler fonksiyon kayıplarında ADR alan hayvanlarda pozitif etkilerinin olduğu (kalp fonksiyonlarında ve sağ kalımlarında artış) belirtilmektedir [3].

HMGB1 hem kanserli hem de stromal hücrelerden üretilir ve stresli veya ölmekte olan hücrelerden hücre dışına salınır [4]. Ayrıca HMGB1 radyoterapi ve kemoterapi sürecinde kanserli hücrelerin sağ kalımı ve tekrardan büyümesi veya metastazını sağlamada etkilidir. Hücre dışına salınan HMGB1 proteini, çevredeki dokularda birçok hastalığın patogenezinin katılan ve inflamasyonu başlatan bir sitokin gibi davranır. Ayrıca kanser ilaçlarına karşı gelişen direncin önemli bir elemanı ve bundan dolayı kemoterapik yanıtın düzenlenmesinde immünöterapetik hedef olarak önerilir [1]. Dolayısıyla HMGB1 geninin susturulması veya etkisinin bloklanması sadece kalp kası gibi kanser olmayan dokularda etkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda ADR gibi kemoterapik ilaçlara karşı gelişen direncin önlenmesi veya azalmasında kanser tedavilerinde de etkili olabilir. Fakat HMGB1'in yaşam için vazgeçilmez olduğu da unutulmamalıdır. Çünkü HMGB1^{-/-} geni susturulmuş farelerinin hayat sürelerinin kıaldığı belirtilmektedir [5].

HMGB1, hücre göçünde RAGE; inflamasyon ve gen transkripsiyon işlevlerinde TLR4 ve p53 proteinleri aracılık eder. HMGB1'nin proinflamatuvar etkilerine p38, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (Erk) ve C-Jun N-terminal kinazı (JNK) aracılık eder. HMGB1' in hücre dışı sıvıda birikiminin toksik etkili, apoptoz ve nekroz gibi doku hasarlarına ve hücre ölümüne sebep olur. Hücre dışında biriken HMGB1'in endositozdan bağımsız bir yolla mitokondri içine girdiği ve dev mitokondri vakuollerinin oluşuma ve mitokondri DNA'sının hızlı yıkımına sebep olur. HMGB1'in mitokondriye

girmesinde TLR2, TLR4 veya RAGE sinyal yolları üzerinden olmaz. Fakat ROS aracılığıyla JNK'nin aktive edilmesinin bu süreçte etkili olduğu düşünülmektedir [5].

Kanserde HMGB1 miktarının arttığı, yaşlanma sürecinde azaldığı belirtilmektedir [5]. Kanserli dokunun apoptotik süreçlerle yok edilmesine yönelik yapılan araştırmalarda HMGB1'in de bu süreçte önemli olduğu belirlenmiştir [6, 7]. HMGB1'in hem erken hem de geç dönem de arttığı belirtilmektedir. Ayrıca aşırı miktarda asetile olmuş (hiperasetillenmiş) HMGB1'in inflamatuvar yanıtlarda da ilişkili olduğu ve bunun da apoptoz ile sonuçlanacak tümör hücrelerinin nihai kaderi için immün yanıtları tetiklemeye yardımcı olabileceği vurgulanmıştır. Bu bağlamda bu tür hücrelerden HMGB1 ve HSP90 proteinlerinin salınımı "tehlike sinyali" molekülü olarak apoptozisi başlatacak potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Aşırı asetillenmiş HMGB1'in hücre çekirdeğinden sitoplazmaya geçtiği ve buradan ekzositoz aracılığıyla salındığı ve istatistiksel olarak apoptotik ölümlerin arttığı da belirtilmektedir [8]. Az asetillenmiş (hipoasetillenmiş) HMGB1 pasif olarak nekroz sürecinde salınır. İki farklı çözünür HMGB1 formu, ölüm-anahtar aktivasyonunu takiben fare plazmasında bulunmuştur. Daha az asidik form 24 saatlik zaman diliminde bulunması bunun farklı post-translasyonel modifikasyon olduğu ve apoptozis ve/veya nekrozusun derecesine bağımlı olarak salındığı belirtilmektedir [8]. Farelerde yapılan bir çalışmada, glycyrrhizin kullanılarak HMGB1 bloke edilmesinin ADR'nin neden olduğu kalp yetmezliğini azalttığı belirtilmektedir. Bu etkide HMGB1/TLR2 etkileşiminin azaldığı ve TLR2 sinyal yolağının bloke edildiği sonucuna varılmıştır [9]. Adriamisin (ADR) tedavi amaçlı kullanımını kanser olmayan dokularda görülen toksik etkileri nedeniyle sınırlanmaktadır [10]. ADR kalp yetmezliği ve geri dönüşümsüz kalp kası hasarına neden olmaktadır [7]. Meydana gelen kalp kası hasarı ise tedavi amacıyla kullanılan ADR miktarı ile ilişkilidir. Örneğin 500-550 mg/m² dozunda ADR uygulanan hastaların % 4'ünde, 551-600 mg/m² lik dozunda ADR uygulanan hastaların %18'sinde, 600 mg/m² dozunda ADR uygulanan hastaların %36'sında da kalp yetmezliği gözlemlenmektedir [10]. Yıllar sonra ortaya çıkan ilacın bu toksik etkilerine bağlı ölüm oranı yaklaşık %20 olması dikkat çekicidir [11]. Yaşam koşullarının değişimine bağlı olarak kanserin görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Dolayısıyla ilacın bu toksik etkilerinin mekanizma ve/veya mekanizmalarının araştırılması ve anlaşılması her geçen gün önemini arttırmaktadır. ADR'nin istenilmeyen bu toksik etkilerine, lipid peroksidasyonu, nükleik asit ve protein sentezi inhibisyonu [7] gibi birçok faktör etkili olabilmektedir, fakat bu toksik etkilere katkısı en yüksek olanlar oksidatif stres ve enerji metabolizmasında meydana gelen bozulmadır [11]. Kalp yetmezliğine sebep olan ana mekanizma ise apoptotik kalp kası hücre kaybının olduğu ve sonuç olarak kalp doku kaybına ve şiddetli kalp kasılma gücü kaybına neden olmaktadır [7, 10]. Ancak hala bu apoptotik sürecin mekanizması gizemini korumaktadır [7].

Apoptozis programlanmış hücre ölümü olarak tanımlanmaktadır. Genetik olarak kontrol edilen apoptoz veya hücre ölümü, artık ihtiyaç duyulmayan veya potansiyel olarak zararlı olan hücrelerin yok edilmesi için çok hücreli organizmalar tarafından kullanılan temel bir hücresel mekanizmadır [12]. Başlatma mekanizmasına bağlı olarak, apoptoza neden olan sinyal yolları dışsal ve içsel yolak olmak üzere iki ana kısma ayrılır. Dışsal yol hücre ölüm reseptörleri (FasR, TNFR1, lenfotoksin reseptör, DR3, ve DR4/DR5) ile aktive edilirken, içsel yol mitokondriyal ve endoplazmik retikulum aracılığıyla başlatılır. Kaspazlar, hücre içi sistein-aspartik proteaz grubu olup, apoptoza aracılık eder. Kaspazlar inaktif proenzim olarak bulunur ve bunları proteolitik enzimler aktive eder. Kaspaz-8 (Kas-8)' in apoptotik ve sitokin aracılı hücre ölüm reseptörü olabileceği düşünülmektedir [5]. HMGB1 geninin baskılanmasının ADR kaynaklı aktif Kas-8 miktarında azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Kas-9 mitokondriyal ölüm yolunda etkili ve sitokrom-c'nin mitokondriden sitoplazmaya geçmesinde etkilidir. Kas-3 ve Kas-7'nin ise Kas-8 ve Kas-2'nin başlattığı bu apoptotik süreci arttırıcı olarak görev yapar [5]. Kaspaz aktivitesi apoptotik hücre ölüm yolağında kritik rol oynamasına rağmen, apoptozis-uyarıcı faktör (AIF) ve

endoknükleaz G'nin mitokondriden, nükleusa translokasyonunun aracılık ettiği ve böylece büyük DNA kırıklarının oluştuğu kaspazlardan bağımsız yolda tanımlanmıştır [5]. Yapılan bu çalışmada Kas-3 miktarının ADR kaynaklı kalp yetmezliğinde önemli olduğu ve apoptotik ölüm sürecinde kaspazlara bağımlı yol üzerinden gerçekleştiği AIF'e ait protein miktarında önemli bir değişim meydana gelmemesi sonucuna dayanılarak varılmıştır. HMGB1 de sadece endonükleaz aktivitesini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda apoptotik cisimlerin de bir parçası olur [5].

Kalp kası gibi kanser olmayan dokular için dış bir tehlike ise, HMGB1'nin birçok hepatoselüler, göğüs, gastrointestinal veya lenfoma gibi kanser türlerinde artmasıdır [13]. Bu tehlikenin kanser dokuları için yansıması ise Sisplatin gibi kanser tedavisinde kullanılan ilaçlara karşı HMGB1'in direnç geliştirmede rolünün olabilmesidir [14]. Hücre dışında HMGB1'in artması poliferasyon, kanser hücre göçü ve tümör hücrelerinin apoptozunda azalma da bu artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca anjiyojenik etkisinden dolayı kanser dokusunda kan damarı gelişimine katkı sağlayarak, tümör dokusunun artışında önemli paya sahip olduğu da vurgulanmaktadır [13]. HMGB1'in kanser ilerlemesi (progresyonu) ile ilişkili bir protein olduğu belirtilmektedir [2]. HMGB1'in makrofajlardan, monositlerden ve astrositler gibi bağışıklıkta rol oynayan hücrelerden de salındığı bilinmektedir. Ayrıca bu protein nekrotik veya hasar görmüş hücrelerden de salınır. Hücre dışına salınan HMGB1'in RAGE, TLR2 ve TLR4 almaçları aracılığıyla etkisini gösterir [13]. Dolayısıyla RAGE, TLR2-4-9'a bağlanarak sitokin veya kemokin olarak davranır. HMGB1'in kemoterapinin neden olduğu hücre toksisitesinin ardından lösemili hücrelerden salındığı ve kemoterapik ilaca karşı direnç gelişimini başlatabileceği belirtilmiştir. İlaçlara karşı direnç gelişiminde de apoptozisin en önemli mekanizma olduğu kabul edilmektedir [15].

TLR'ler evrimsel basamaklarda iyi korunmuş tip-1 transmembran super ailesidir. HMGB1 TLR2, 4 ve 9 ile ilişkilidir. HMGB1 ve TLR4 arasındaki ilişki radyoterapi ve kemoterapi sürecinde anti-kanser immüniteye aracılık eder. Fakat *in vitro* ve *in vivo* olarak TLR4 geninin susturulduğunda HMGB1 azalır ve doku hasarı, hücre göçü, adezyonu, anjiyogenez ve inflamasyona neden olur. Doku hasarı, inflamasyonda TLR2 ve TLR4 aracılığıyla olurken, TLR9 ise genellikle HMGB1-DNA kompleksinin nükleotid immünitesinden sorumludur ve RAGE bu süreci arttırabilir. İnflamasyon, kalp yetmezliği gibi bütün kardiyovasküler hastalıkların biyolojik sürecinde kritik rol oynar. HMGB1 ve RAGE'in kalp yetmezliği bulunan hastalarda miktarlarının arttığı da bilinmektedir. Ayrıca serum HMGB1 seviyesi kalp nakli yapılan kişilerde kalp yetmezliğinde hücre ölümünün bağımsız bir belirteçidir. HMGB1-RAGE yolağı inflamatuvar kardiyomyopatilerin inflamasyon yanıtlarına katıldığı ve sonuçta kalp yetmezliğine neden olduğu düşünülmektedir. Böylece HMGB1'in aktivitesinin ve ifadesinin (ekspresyon) önlenmesi kalp yetmezliği gelişimini önleyebilir. Hücre içi HMGB1 kanser tedavisinde negatif etkilere sahiptir. Platinleştirici kemoterapötik ajanlar HMGB1 miktarını artırır. Dolayısıyla HMGB1 kemoterapötik ajanlara karşı gösterilen dirence için yeni terapötik bir hedef haline gelmiştir. Dolayısıyla özel RNA'lar (siRNA) kullanılarak HMGB1 in susturulması kanser tedavilerinde kullanılan ilaçların sitotoksik (hücre öldürme) etkilerini arttırmaktadır. Fakat HMGB1 genin upregüle edilmesi tam tersi kemoterapötik ilaçlara karşı direnç gelişiminin artmasına neden olmaktadır. Artmış HMGB1 ifadesi kanser hücrelerinde kısmi olarak apoptotik ölümlerini azaltma yolu üzerinden kemoterapik ilaçlara karşı direnç gelişimini başlatmaktadır [5].

HMGB1 olası partnerlerinden biri de p53 proteini olabilir. Çünkü, HMGB1 ve p53'den oluşan kompleks DNA tamirinde ve hücre sağkalım ve ölümü arasında dengenin kontrol edilmesinde önemlidir. Kolon kanser hücrelerinde, HMGB1'in kaybı p53'ün sitoplazmik yerleşimini (translokasyonu) sağlarken, p53'ün kaybı HMGB1'in sitoplazmik yerleşimini arttırır. Bu bilgi HMGB1/p53 kompleksindeki üyelerinin birinin tersinir (resiplokal) olarak sitoplazmaya lokalizasyonunu sağladığını düşündürmektedir [5].

AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK), hücre enerji durumunu görüntüleyen çok duyarlı bir serin/treonin kinazdır. AMPK enerji stresi meydana geldiğinde aktive edilir ve enerji tüketimini bloke eder ve enerji üretimi artırır. Hücresel enerji metabolizmaya olan etkilerinin yanında, AMPK aynı zamanda hücre yapısı ve fonksiyonları da düzenler [16]. AMPK'nın aynı zamanda antioksidan etkinliğinin olduğu da rapor edilmiştir. p38 ve ASK1 aracılığıyla aktive edilir. p38 ve ASK1 her ikisi strese verilebilecek geniş hücresel yanıtlar aracılığıyla aktive edilir. Ayrıca ASK1'in inhibe edilesi p38'in fosforile edilmesini ve oksidatif stres hasarını azaltır. AMPK, p38'i ve ASK1'i inhibe ederek etkisizleştirir. Yapılan bir çalışmada ADR kaynaklı böbrek podositlerinde meydana gelen hücre hasarına karşı AMPK'nın koruyucu olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca oksidatif stresin AMPK'yı aktive ettiği de yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [17]. ADR'nin neden olduğu kalp yetmezliğinde oksidatif stresin önemli bir mekanizma olduğuna dair literatürde birçok kaynak bulunmaktadır [18-24]. AMPK hücre fonksiyonu için önemli bir protein olmasından dolayı hücre içi birçok yolak ve aracılıyla etkileşim içerisindedir. Bu araçlardan biri yakın bir zamanda tanımlanmıştır. Bu çalışmada, ADR'nin AMPK'yı zamana bağlı olarak inhibe ettiği rapor edilmiştir. Bu inhibisyonda mikroRNA-301a'nın rol aldığı bulunmuştur. Osteosarkoma hücre hattında yapılan bu çalışmada ADR'nin mikroRNA-301'nin üretimini önce arttırdığı fakat ilerleyen zamanda azaldığı, AMPK'nın da azaldığı fakat kolesterol sentez geninin ifadesinin arttığı belirtilmektedir. İlginç olarak bu kanser hattında ADR, Erk1/2 fosforilasyonunu arttırdığı da bulunmuştur. Ayrıca ADR, Kas-3'ün de parçalanmasını da uyarılmaktadır. Bununla birlikte ADR'ye karşı direnç gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu vurgulanmaktadır [25]. Kalp çoğunlukla ATP tüketir ve bunun büyük bir kısmını kas kasılma işinde kullanır. ADR'nin kalpte enerji metabolizması üzerine olumsuz etkilerine oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal elektron taşıma sistemi ve AMPK işlevlerini bozarak gerçekleştirir [11]. AMPK hücre enerji ve beslenme sinyalinde düzenleyici ve baş aktördür. Bu kinaz genel anlamda ister egzersiz gibi fizyolojik veya iskemi gibi AMP/ATP, ADP/ATP oranının yükseldiği hücre içi kalsiyum, reaktif oksijen ve nitrojen seviyesini artıran patolojik durumlardan kaynaklı hücre enerji stresinde aktive edilir [26]. AMPK, MAPK ile de ilişkilidir [26]. MAPK türleri arasında geçişte oldukça sıkı bir şekilde korunan serin/treonin protein kinaz ailesidir ve inflamasyon, bağışıklık, farklılaşma, hücre ölüm ve sağkalımı gibi birçok süreçte rol alır. Bu ailenin Erk1/2, JNK ve P38 olmak üzere üç üyesi bulunmaktadır [5]. Erk1/2 kalpte her tür streslerle aktive olan bu kinaz hücrenin sağ kalımında (antiapoptotik) görev yapar. Yapılan bu çalışmada HMGB1 geninin susturulması veya TLR4 ve/veya mTOR reseptörünün inhibe edilmesi Erk1/2'nin protein ve mRNA ifadesinde artışa neden oldu. JNK ise proapoptotik etkiye sahiptir. mTOR, Erk, MAPK yollarının bir elemanıdır ve protein üretimi, hücre büyüme ve farklılaşmasında (proliferasyon) da rol oynar. mTOR'un Erk1/2 ve Akt ile aktive edilmesi AMPK sinyalini azaltmasını sağlar. Yapılan bir çalışmada ADR'nin mTOR'un fosforlanmasını arttırdığı belirtilmektedir. ADR'nin kalpte AMPK'yı baskıladığı, fakat MAPK sinyal yolağını arttırdığı belirtilmektedir. ADR, AMPK'yı baskıladığı için ATP üretim kapasitesi azalmaktadır. Bu kalbin hipoksi, stres veya iskemiye karşı direncini azaltmaktadır. ADR'nin enerji dengesini bozarak direkt yoldan AMPK'ı aktive ederken, oksidatif stres ve genotoksik etkisiyle de indirekt yoldan AMPK'ı baskılar [26]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada ise, ADR'nin AMPK'yı aktive ettiği ve zıt olarak p38 ve mTOR'u azalttığı belirtilmektedir [27]. Bu bilgiler ADR'nin birçok hücre içi sinyal yolağı üzerinden AMPK'yı etkileyebildiğini göstermektedir.

JNK hücre apoptozis ve inflamasyonda rol alan bir kinazdır [28]. Kalp kası hücreleri sepsis, iskemi/reperfüzyon gibi stres koşullarında HMGB1 üretimini ve salınımını arttırmaktadır. Hücre dışına salınan HMGB1 ise reseptörüne bağlanarak proinflamatuvar etkilerinin ortaya çıkmasını ve bu etkide apoptotik kalp kası ve fonksiyon kayıplarına neden olur. Yapılan bir çalışmada ADR'nin kalp kasında HMGB1 üretimini arttırdığı ve bunun da apoptozisi tetiklediği belirtilmektedir [29]. Proapoptotik kinaz olan JNK'nın kalp kası apoptozunda önemli rol oynadığı düşünülmektedir [30]. JNK'ı aktive eden ana mekanizma oksidatif strestir. Ayrıca aynı çalışmada ADR'nin JNK üzerinden HMGB1'in ifadesinde

artış yaptığını belirtmektedir. Dolayısıyla JNK'nın etkisinin bastırıldığında HMGB1 miktarının da azaldığı bulunmuştur. İster genetik (JNK veya TLR4 geni susturulmasında) veya ister farmakolojik olarak HMGB1' nin etkisinin baskılanması kalp kasında görülen ADR' nin toksik etkisini tam anlamıyla önleyemediği vurgulanmaktadır [7].

II. SONUÇ

Adriamisin'in hedef doku dışında diğer dokularda oluşturmuş olduğu toksisite ve/veya hasarlarda HMGB1 ve ilişki sinyal yollarının aydınlatılması istenmeyen bu yan etkiler için tedavi geliştirilmesinde veya tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, ADR gibi kemotörapatik ilaçlara karşı gelişen dirençlerde de HMGB1'in katıldığına dair bulgular bulunmaktadır. Sonuç olarak; ister hasar görmüş hücrelerde, ister kanserli hücrelerde olsun HMGB1 bir sinyal molekülü olarak salınmaktadır. Dolayısıyla HMGB1 geninin susturulması veya ilaçlarla baskılanmasının terapötik etkiye sahip olabilir.

III. KAYNAKLAR

- [1] K. Amornsupak, T. Insawang, P. Thuwajit, P. O-Charoenrat, S. A. Eccles and C. Thuwajit, "Cancer-associated fibroblasts induce high mobility group box 1 and contribute to resistance to doxorubicin in breast cancer cells," *BMC Cancer*, vol. 14, no. pp. 955, 2014.
- [2] Y. Luo, Y. Chihara, K. Fujimoto, T. Sasahira, M. Kuwada, R. Fujiwara, K. Fujii, H. Ohmori and H. Kuniyasu, "High mobility group box 1 released from necrotic cells enhances regrowth and metastasis of cancer cells that have survived chemotherapy," *Eur J Cancer*, vol. 49, no. 3, pp. 741-751, 2013.
- [3] D. Du, J. Yan, J. Ren, H. Lv, Y. Li, S. Xu, Y. Wang, S. Ma, J. Qu, W. Tang, Z. Hu and S. Yu, "Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of glycyrrhizin derivatives as potent high-mobility group box-1 inhibitors with anti-heart-failure activity in vivo," *J Med Chem*, vol. 56, no. 1, pp. 97-108, 2013.
- [4] A. Tripathi, K. Shrinet and A. Kumar, "HMGB1 protein as a novel target for cancer," *Toxicol Rep*, vol. 6, no. pp. 253-261, 2019.
- [5] R. Kang, R. Chen, Q. Zhang, W. Hou, S. Wu, L. Cao, J. Huang, Y. Yu, X. G. Fan, Z. Yan, X. Sun, H. Wang, Q. Wang, A. Tsung, T. R. Billiar, H. J. Zeh, 3rd, M. T. Lotze and D. Tang, "HMGB1 in health and disease," *Mol Aspects Med*, vol. 40, no. pp. 1-116, 2014.
- [6] L. Wu and L. Yang, "The function and mechanism of HMGB1 in lung cancer and its potential therapeutic implications," *Oncol Lett*, vol. 15, no. 5, pp. 6799-6805, 2018.

- [7] Y. Yao, X. Xu, G. Zhang, Y. Zhang, W. Qian and T. Rui, "Role of HMGB1 in doxorubicin-induced myocardial apoptosis and its regulation pathway," *Basic Res Cardiol*, vol. 107, no. 3, pp. 267, 2012.
- [8] K. L. Simpson, C. Cawthorne, C. Zhou, C. L. Hodgkinson, M. J. Walker, F. Trapani, M. Kadirvel, G. Brown, M. J. Dawson, M. MacFarlane, K. J. Williams, A. D. Whetton and C. Dive, "A caspase-3 'death-switch' in colorectal cancer cells for induced and synchronous tumor apoptosis in vitro and in vivo facilitates the development of minimally invasive cell death biomarkers," *Cell Death Dis*, vol. 4, no. pp. e613, 2013.
- [9] Y. G. Ma, X. W. Zhang, H. Y. Bao, S. S. Yu, Z. W. Hu and W. Sun, "[Blocking extracellular HMGB1 activity protects against doxorubicin induced cardiac injury in mice]," *Yao Xue Xue Bao*, vol. 47, no. 11, pp. 1489-1495, 2012.
- [10] T. Narumi, T. Shishido, Y. Otaki, S. Kadowaki, Y. Honda, A. Funayama, S. Honda, H. Hasegawa, D. Kinoshita, M. Yokoyama, S. Nishiyama, H. Takahashi, T. Arimoto, T. Miyamoto, T. Watanabe, A. Tanaka, C. H. Woo, J. Abe, Y. Takeishi and I. Kubota, "High-mobility group box 1-mediated heat shock protein beta 1 expression attenuates mitochondrial dysfunction and apoptosis," *J Mol Cell Cardiol*, vol. 82, no. pp. 1-12, 2015.
- [11] K. Sturgeon, G. Muthukumar, D. Ding, A. Bajulaiye, V. Ferrari and J. R. Libonati, "Moderate-intensity treadmill exercise training decreases murine cardiomyocyte cross-sectional area," *Physiol Rep*, vol. 3, no. 5, pp. 2015.
- [12] A. Kondratskyi, K. Kondratska, R. Skryma and N. Prevarskaya, "Ion channels in the regulation of apoptosis," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1848, no. 10, Part B, pp. 2532-2546, 2015.
- [13] A. Meyer, N. Eberle, J. Bullerdiek, I. Nolte and D. Simon, "High-mobility group B1 proteins in canine lymphoma: prognostic value of initial and sequential serum levels in treatment outcome following combination chemotherapy," *Vet Comp Oncol*, vol. 8, no. 2, pp. 127-137, 2010.
- [14] N. Kawahara, T. Tanaka, A. Yokomizo, H. Nanri, M. Ono, M. Wada, K. Kohno, K. Takenaka, K. Sugimachi and M. Kuwano, "Enhanced coexpression of thioredoxin and high mobility group protein 1 genes in human hepatocellular carcinoma and the possible association with decreased sensitivity to cisplatin," *Cancer Res*, vol. 56, no. 23, pp. 5330-5333, 1996.
- [15] F. Lu, J. Zhang, M. Ji, P. Li, Y. Du, H. Wang, S. Zang, D. Ma, X. Sun and C. Ji, "miR-181b increases drug sensitivity in acute myeloid leukemia via targeting HMGB1 and Mcl-1," *Int J Oncol*, vol. 45, no. 1, pp. 383-392, 2014.
- [16] D. Garcia and R. J. Shaw, "AMPK: Mechanisms of Cellular Energy Sensing and Restoration of Metabolic Balance," *Mol Cell*, vol. 66, no. 6, pp. 789-800, 2017.
- [17] K. Gao, Y. Chi, W. Sun, M. Takeda and J. Yao, "5'-AMP-activated protein kinase attenuates adriamycin-induced oxidative podocyte injury through thioredoxin-mediated suppression of the

apoptosis signal-regulating kinase 1-P38 signaling pathway,” *Mol Pharmacol*, vol. 85, no. 3, pp. 460-471, 2014.

[18] N. Dursun, E. Taskin, M. B. Yerer Aycan and L. Sahin, “Selenium-mediated cardioprotection against adriamycin-induced mitochondrial damage,” *Drug Chem Toxicol*, vol. 34, no. 2, pp. 199-207, 2011.

[19] C. Guven, E. Taskin and H. Akcakaya, “Melatonin Prevents Mitochondrial Damage Induced by Doxorubicin in Mouse Fibroblasts Through Ampk-Ppar Gamma-Dependent Mechanisms,” *Med Sci Monit*, vol. 22, no. pp. 438-446, 2016.

[20] E. Taskin and N. Dursun, “The protection of selenium on adriamycin-induced mitochondrial damage in rat,” *Biol Trace Elem Res*, vol. 147, no. 1-3, pp. 165-171, 2012.

[21] E. Taskin and N. Dursun, “Recovery of adriamycin induced mitochondrial dysfunction in liver by selenium,” *Cytotechnology*, vol. 67, no. 6, pp. 977-986, 2015.

[22] E. Taskin, E. K. Kindap, K. Ozdogan, M. B. Aycan and N. Dursun, “Acute adriamycin-induced cardiotoxicity is exacerbated by angiotension II,” *Cytotechnology*, vol. 68, no. 1, pp. 33-43, 2016.

[23] E. Taskin, K. Ozdogan, E. Kunduz Kindap and N. Dursun, “The restoration of kidney mitochondria function by inhibition of angiotensin-II production in rats with acute adriamycin-induced nephrotoxicity,” *Ren Fail*, vol. 36, no. 4, pp. 606-612, 2014.

[24] H. Yapislari, E. Taskin, S. Ozdas, D. Akin and E. Sonmez, “Counteraction of Apoptotic and Inflammatory Effects of Adriamycin in the Liver Cell Culture by Clinopitolite,” *Biol Trace Elem Res*, vol. no. pp. 2015.

[25] Y. Zhang, G. Duan and S. Feng, “MicroRNA-301a modulates doxorubicin resistance in osteosarcoma cells by targeting AMP-activated protein kinase alpha 1,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 459, no. 3, pp. 367-373, 2015.

[26] S. Gratia, L. Kay, L. Potenza, A. Seffouh, V. Novel-Chate, C. Schnebelen, P. Sestili, U. Schlattner and M. Tokarska-Schlattner, “Inhibition of AMPK signalling by doxorubicin: at the crossroads of the cardiac responses to energetic, oxidative, and genotoxic stress,” *Cardiovasc Res*, vol. 95, no. 3, pp. 290-299, 2012.

[27] X. Wang, X. L. Wang, H. L. Chen, D. Wu, J. X. Chen, X. X. Wang, R. L. Li, J. H. He, L. Mo, X. Cen, Y. Q. Wei and W. Jiang, “Ghrelin inhibits doxorubicin cardiotoxicity by inhibiting excessive autophagy through AMPK and p38-MAPK,” *Biochem Pharmacol*, vol. 88, no. 3, pp. 334-350, 2014.

[28] D. N. Dhanasekaran and E. P. Reddy, “JNK signaling in apoptosis,” *Oncogene*, vol. 27, no. 48, pp. 6245-6251, 2008.

[29] P. Luo, Y. Zhu, M. Chen, H. Yan, B. Yang, X. Yang and Q. He, "HMGB1 contributes to adriamycin-induced cardiotoxicity via up-regulating autophagy," *Toxicol Lett*, vol. 292, no. pp. 115-122, 2018.

[30] H. Xu, Y. Yao, Z. Su, Y. Yang, R. Kao, C. M. Martin and T. Rui, "Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF- α /JNK," *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, vol. 300, no. 3, pp. H913-921, 2011.