



# Serebral Kavernöz Malformasyonların Moleküler ve Genetik Temelleri

## Molecular and Genetic Basis of Cerebral Cavernous Malformations

Mansur CİCİ, Sayra DİLMAÇ, Gamze TANRIÖVER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Yazışma Adresi  
Correspondence Address

**Gamze TANRIÖVER**  
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Histoloji ve Embriyoloji  
Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye  
E-posta:  
gamzetanriover@yahoo.com

### ÖZ

**Amaç:** Serebral kavernöz malformasyonlar (SKM) santral sinir sisteminde ölümcül hemorajik inmelere ve fokal nörolojik sorunlara neden olma eğilimi gösteren damarsal lezyonlardır. Bu malformasyonlar, ilgili genlerinden birisinde oluşacak fonksiyon kaybı mutasyonlarıyla ortaya çıkmakta olup; büyük çoğunlukta sporadik olmasına rağmen ailesel kalıtımla da ortaya çıktığı genetik çalışmaların sonuçlarıyla da belirtilmektedir.

**Gereç ve Yöntemler:** SKM ve ilgili genlerin moleküler ve genetik özelliklerini değerlendirerek hastalığın mekanizmalarının aydınlatılmaya çalışılması amaçlanmaktadır.

**Bulgular:** İnsan üzerinde yapılan genetik çalışmalar bu hastalığın üç gen bölgesi ile bağlantısı olduğunu göstermiş; bunlar; KRIT1 (KREV1 - RAPIA interaction trapped-1 veya CCM1), CCM2 (OSM veya Osmo-sensing scaffold for MEKK3) ve PDCD10 (Programmed cell death 10 veya CCM3) genleri olarak belirlenmiştir. Bu genlerin eksprese ettikleri proteinler, tek başlarına işlev sahibi olmalarının yanında birlikte görev aldıkları üçlü kombine yapılarıyla da hücre-hücre bağlantılarında, hücrenin migrasyonu ve apoptozunda önemli görevleri üstlenmektedirler. Özellikle endotel hücrelerinde ortaya çıkan bu sorunlar merkezi sinir sisteminde ciddi etkilerle kendini göstermektedir.

**Sonuç:** SKM ile ilişkili genler ve proteinlerin görevlerinin detaylı olarak aydınlatılması, birçok hastalığın temelinde de etkin rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir. Özellikle hücre-hücre bağlantıları, hücrenin migrasyonu ve ölümü gibi önemli basamakların işlemindeki rolleri, bu proteinlerin önemini anlamamıza olanak sağlayacak ve konuyla ilgili literatürün gelişmesine ışık tutacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** CCM1, CCM2, CCM3, Serebral kavernöz malformasyon

Geliş tarihi \ Received : 04.11.2015  
Kabul tarihi \ Accepted : 21.12.2015

### ABSTRACT

**Objective:** Cerebral Cavernous Malformations (CCM) are vascular lesions that can cause potentially lethal focal neurologic problems and hemorrhagic stroke. Loss of function mutations in the relevant genes emerge sporadically or with familial inheritance.

**Material and Methods:** The aim of the study was to determine the molecular and genetic basis of CCMs and their known roles in cells.

**Results:** Genetic studies have so far suggested that three genes are associated with the pathogenesis of CCM; KRIT1 (KREV1 - RAPIA interaction trapped-1 or CCM1), CCM2 (OSM or Osmo-sensing scaffold for MEKK3) and PDCD10 (Programmed cell death 10 or CCM3). The encoded proteins of these genes form a triple complex in addition to their solitary roles. These genes encode proteins that are involved in cell junction, cell-cell adhesion, cell migration and apoptosis. The problems that develop in the vascular endothelium have serious effects, especially in the central nervous system.

**Conclusion:** CCM genes will provide more information on their role in the cell junction, cell death and migration in the future.

**Key Words:** CCM1, CCM2, CCM3, Cerebral cavernous malformation

DOI: 10.17954/amj.2017.64

## GİRİŞ

Vasküler malformasyonlar anjiyogenik gelişim sürecinde meydana gelen, vücudun belirli bir bölgesinde görülen damar bozukluklarıdır. Akciğer ve gastrointestinal sistemin organlarında da görülmesine rağmen sıklıkla beyinde karşımıza çıkmaktadırlar. Oluştukları organlar nedeniyle; vasküler malformasyonlar, tıkanma, kanama ve kalp yetmezliği gibi sorunlara yol açması nedeniyle hayati tehlikesi yüksek rahatsızlıklardır. Vasküler malformasyonların bir kısmı kalıtsal olarak ortaya çıkabildiği gibi çoğunun da sporadik olarak geliştiği bilinmektedir (1).

Serebral vasküler malformasyonlar (SVM), merkezi sinir sisteminde (MSS) ortaya çıkan, neoplastik olmayan fakat serebral dolaşımı etkileyen vasküler lezyonlar olarak tanımlanırlar (2). SVM'ların bir kısmı embriyonik dönemdeki duraksamaya bağlı olarak ortaya çıktığı için, patolojinin tipine ve oluş evresine göre farklı histolojik ve klinik bulgularla seyretmektedirler (3).

Serebral vasküler malformasyonlardan biri; kavernöz anjiyom, kavernöz malformasyon ya da serebral kavernoma olarak isimlendirilen serebral kavernöz malformasyonlardır (SKM). SKM'lar vücudun birçok yerinde özellikle deri ve retina da görülebilir fakat genellikle en ciddi semptomlar MSS'nde görülmektedir (4). SKM'lar kapillerlerin varolan damar elemanlarını kaybetmesi, anormal vasküler yapıların ortaya çıkmasıyla karakterize vasküler bir hastalıktır (5). Kavernomların etrafında normal beyin parankim dokusunun olmayışı, bu alanı besleyen ana arterin yokluğu nedeniyle lezyon içindeki kan akımını düşürmektedir (6). Işık mikroskopik incelemelerde, kan ile dolu kanallar ya da kavernlerden oluşan lezyonlar normal vasküler yapılar sergilemektedirler (Şekil 1) (7). Lezyon içindeki esas hasarın damar endotelinde, altındaki bazal lamina

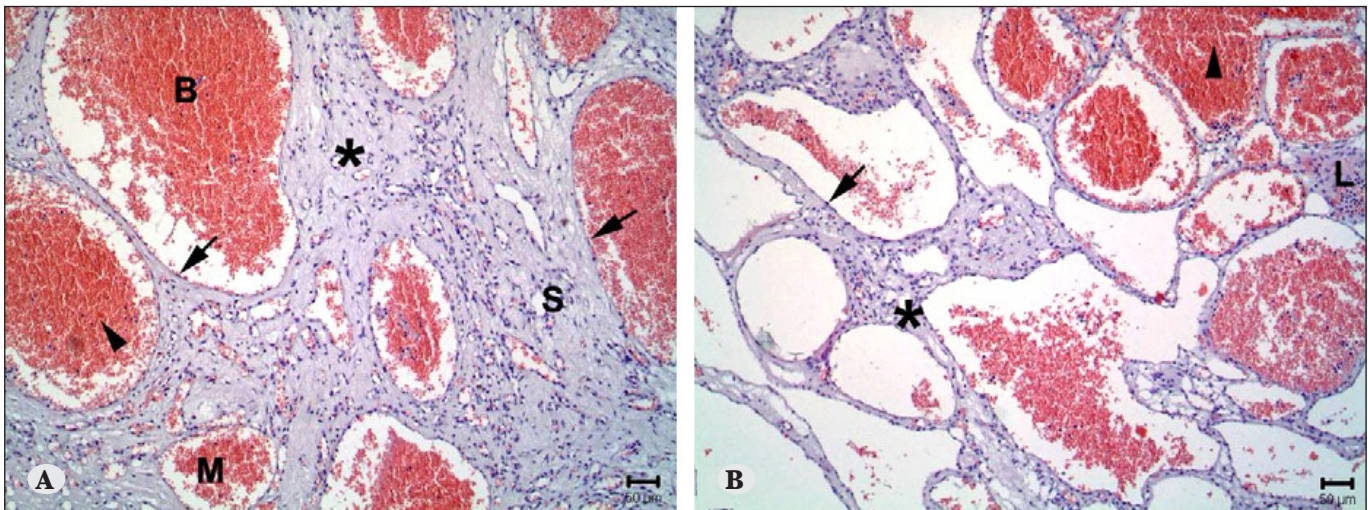
ve perisitlerde olduğu elektron mikroskopik incelemelerde gözlenmiştir. Endotelial hücrelerin altındaki bazal laminanın ince membranöz bir yapı sergilediği hatta yer yer kaybolduğu, eritrositlerin endotel hücreleri arasından geçişini kolaylaştırarak kavern içerisine kanın girişiyle hemorajinin gözlenmesi lezyonların önemli oluşumlarıdır. Beyin parankimasına kan hücrelerinin kolaylıkla çıkması bu alanlarda hemosiderin depozitlerinin oluşmasına sebep olmakta ve endotelial hücre bağlantılarının kaybolmasıyla hem kan beyin bariyerinin bozulmasını hem de hemoraji riskini arttırmaktadır (7).

SKM'lar %0.5-1 oranında özellikle Hispanik-Amerikalılarda (İspanyol kökenli Amerikalılar) ve Kafkaslarda (%40) görülmektedir. Bu olguların %80'i sporadik, %20'si ise genetik olarak ortaya çıkmaktadır (4).

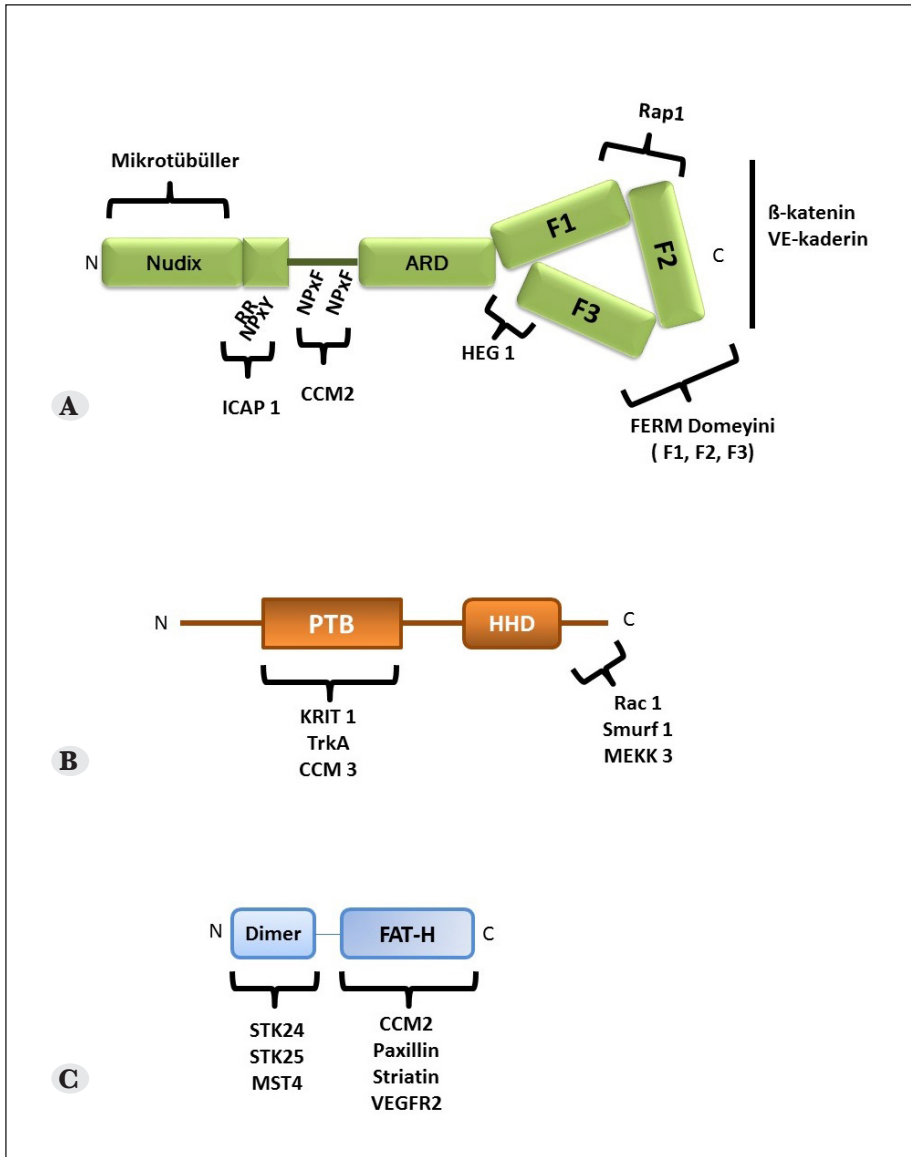
Genetik çalışmalar lezyonun oluşumundan sorumlu 3 gen bölgesinin varlığı üzerine yoğunlaşmıştır. Bunlar; KRIT1 (KREV1-RAP1A interaction trapped-1 veya CCM1) kromozom 7q, CCM2 (OSM veya Osmo-sensing scaffold for MEKK3) kromozom 7p ve PDCD10 (Programmed cell death 10 veya CCM3) kromozom 3q genleridir. Yapılan bağlantı (linkaj) analizleri sonucunda bu genlerden en çok CCM1'in etkin rol oynadığı ancak diğer iki genin de buna eşlik ederek hareket ettiği vurgulanmaktadır (8).

### SKM Oluşumundan Sorumlu Genler CCM1 (KRIT1)

7. Kromozomun q11-q22 lokusunda yer alan ve SKM'nun ailesel formlarında ilk bulunan gendir (8). CCM1'in ürünü olan KRIT1; RAS protein ailesine ait bir GTPaz olan RAP1A ile etkileşen ve ankirin tekrarlı yapı barındıran bir proteindir (9,10). KRIT1 geni, 20 ekzona sahip, 736 aminoasitlik proteini kodlamaktadır. Bu genin 16 ekzonu;



**Şekil 1:** Hematoksilen-Eozin ile boyanmış histolojik serebral kavernöz malformasyon kesitleri. (A,B) Ok: vasküler sinüzoidleri çevreleyen endotel hücreleri. Okbaşı: Kan hücreleri ve trombus. B: büyük, M: orta ve S: küçük sinüzoidler. L: Sinüzoidlerden dışarı sızan lökositler. Skala 50 µm (Tanrıöver G. ve ark. Clin Neurol Neurosurg, 2013)



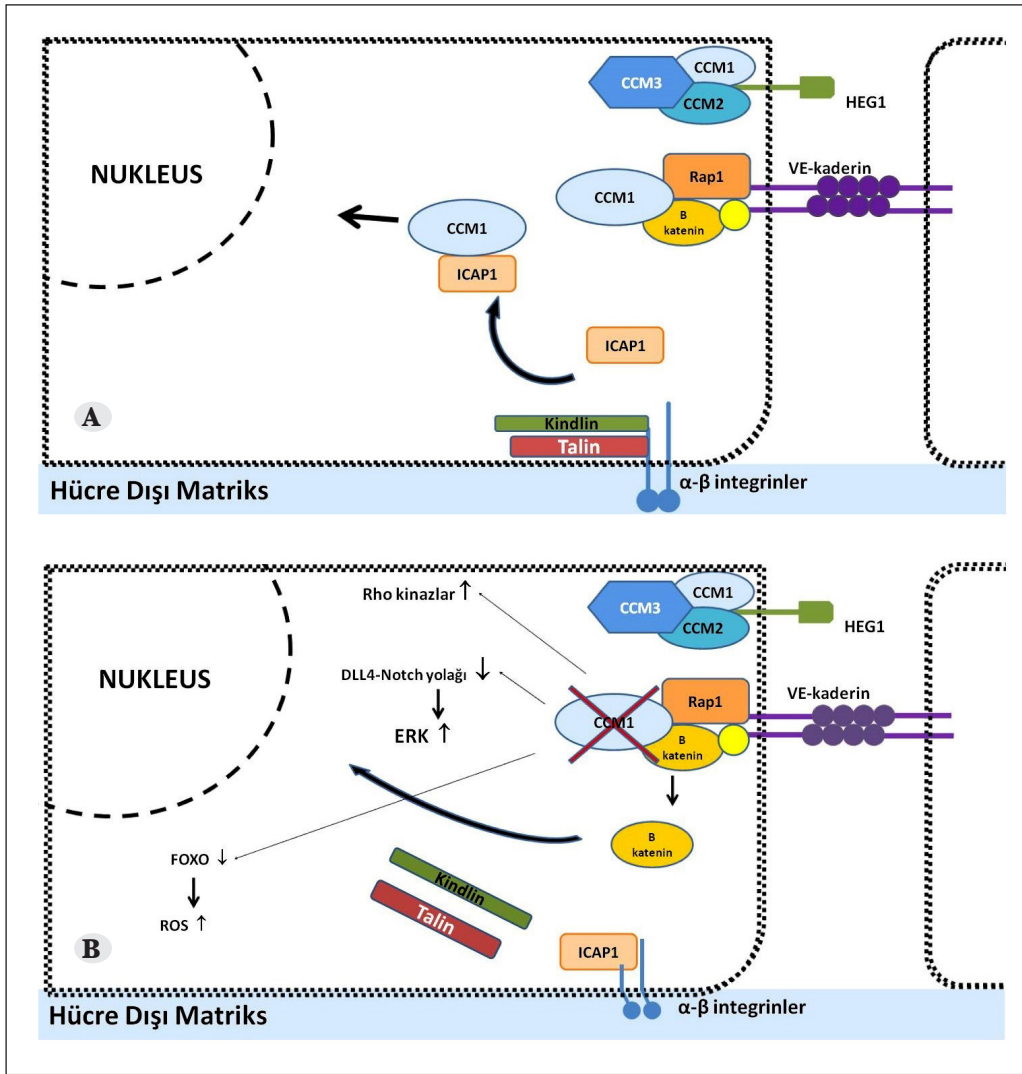
**Şekil 2:** CCM genlerinin yapıları, etkileşimde oldukları moleküller ve bağlanma noktaları gösterilmiştir. **A)** CCM1'in moleküler yapısı. **B)** CCM2'nin moleküler yapısı. **C)** CCM3'ün moleküler yapısı.

üretilen proteinin 3 adet NPxY/F motifi ve ankirin tekrarlı bir yapıya sahip N-terminalini, 14-20 eksonları da 4.1 ezrin, radixin, moesin (FERM) domainini barındıran C-terminalini kodlamaktadır (Şekil 2A) (4, 11). Bu NPxY/F motiflerinden ilki  $\beta$ 1-integrin regülatörü olan integrin sitoplazmik adaptör proteini 1 alfa (ICAP1 $\alpha$ ) ile etkileşime girerek  $\beta$ 1-integrine, talin ve kindlin proteinlerinin bağlanmasına engel olur. Talin ve kindlin;  $\beta$ 1-integrine bağlanarak hücrel integrin aracılı sinyal iletiminde görevli moleküllerdir (Şekil 3A,B) (12-13).

SKM lezyonlarında endotelial bariyerin bozulduğunun gözlenmesi dolayısıyla bu bariyerin güçlenmesi için; hücrede Rho süper ailesine ait proteinlerin miktarında azalmanın sağlanmasına ilaveten Rac (Ras ilişkili C3 botulinum toksin substrat) proteinlerinin de artması gerekmektedir. Borikova ve ark.nın yaptıkları çalışmada KRIT1'in Rho (Ras homolog genleri proteinleri) sinyalizasyonunda

inhibitör role sahip olduğunu ve bu inhibisyonun da endotelial bariyer oluşumu ve devamlılığının sağlanmasını güçlendirdiğini göstermişlerdir (14). Rho'nun aktivasyonu ise; aktin sitoskeletonde miyozin hafif zinciri ve LIM kinazların (LIM domain içeren cofilin protein ailesine ait kinazlar) ROCK (Rho ilişkili protein kinaz) aracılığıyla fosforillenmesini sağlamaktadır. Bu yolağın aktivasyonu, beyindeki damar endotelinde yer alan okludin ve klaudin-5'i fosforilleyerek yapılarında konformasyonel bir değişime sebep olmakta ve görevlerini yapamaz hale getirmektedir (14). Okludin ve klaudin-5'in hücreler arası sıkı bağlantı komplekslerinden olduğu dikkate alınınca endotelial hücreler arasındaki bu bağlantıların bozulması lezyona kan akımının girişini kolaylaştırmaktadır (15).

KRIT1 geninin kaybı, SKM lezyonlarının ortaya çıkışında oldukça önemli olup; hücrel morfolojinin belirlenmesinde dinamik bir yapı sergilemektedir (16).



**Şekil 3:** Hücre hücre bağlantı bölgelerine işaret eden şekil, SKM proteinlerinin de birbirleriyle ilişkilerini açıklamaktadır. **A)** Hücre arası bağlantılar, CCM1 ile VE kaderinler arasındaki ilişkiyle sağlanmaktadır. ICAP1 molekülü stoplazmada yer alır ve integrinlere bağlanamaz. Integrinler; talin ve kindlin arasında bağlantı oluşturmakta ve hücre dışı matris stoplazmadaki proteinlerle bu şekilde ilişkiye girmektedir. **B)** Eğer hücrede CCM1 proteini eksik ise; VE-kaderinlerin bağlantı yapısı bozulacağından, bağlantıda aracı olan β-katenin de stoplazmada serbest hale geçecektir. CCM1 hücrede bulunmadığı için ICAP1 proteini bağlanacak sitoplazma da serbestleşecek ve talin ve kindlin integrinler ile bağlantı kuramayacaktır. Bu durumda; integrinlerin aktivasyonu durdurulur ve integrinler katlantılı bir hal alarak, hücre dışı matris ile olan bağlantılarını koparırlar.

Gunel ve ark. KRIT1'in mikrotübül ile ilişkili bir protein olduğunu ve mitoz sonunda mikrotübüllerin artı uçlarında bulunduğunu göstererek bu proteinin mikrotübüllerin hedef tayininde muhtemel bir role sahip olduğuna işaret etmişlerdir. Yapılan immünopresipitasyon deneylerinde KRIT1 ve tubulin proteinlerinin birlikte aynı kompleks yapıda yer aldıkları, fakat birbirleriyle özellikle direkt etkileşimde olmalarının gerekmediği öngörülmüştür (17).

Anjiyogenezin başlamasında ilk adım, endotel hücrelerinin tüp şeklini alması, endotel hücrelerinin birbirleri ve hücre dışı matris ile etkileşimleriyle gerçekleşmektedir. Hücreler arası adezyon molekülü olan PECAM1 (Platelet endotelial hücre adezyon molekülü 1), endotelial tübül şekillenmesinde rol alan (18,19) ve KRIT1'in etkileşim içerisinde olduğu partneri Krev1'in GTPaz aktivitesini destekleyen bir moleküldür (10). PECAM1 mikrotübül hücre iskeletine Krev1 ve KRIT1 ile bağlanarak potansiyel bir sinyal yolağının çalışmasına olanak tanmaktadır.

ICAP1a, KRIT1 bağlayan protein β1-integrinin C terminaline bağlanmakta ve hücre ve matris etkileşimleri

hakkında hücre içerisine bilgi taşımaktadır (20,21). Sonuç olarak, bir yandan KRIT1 ve mikrotübüller arasındaki bağlantı, diğer yandan da KRIT1 ile Krev1'in ICAP1a ile olan ilişkisi hücre-hücre ve hücre-matris bağlantıları arasında potansiyel bir sinyal yolağı görevini üstlenmektedir. Bu bağlantıların bozulması ya da fonksiyonunu kaybetmesi, hücrelerde mikrotübül yönlendirmesinin bozulmasına ve anormal kapiller gelişimi görülmesine sebep olmaktadır (Şekil 3B). Bu durum da tübülogenezin bozulması ile sonuçlanır (17). SKM hastalarında tübülogenezin bozulduğu ve anormal kavern yapılarının ortaya çıktığı bilinmektedir.

### CCM1'in Anjiyogenezdeki Rolü

Hücrede VE-kaderinlerin (vasküler endotelial kaderin) yokluğu, hücre-hücre bağlantılarında zayıflamaya yol açmaktadır. Bağlantıların zayıflaması, sinyal iletiminde sorunlara ve damarlarda anjiyogenezin tetiklenmesine sebep olmaktadır. Hücrede KRIT1'in yokluğu, β-kateninlerin VE-kaderinlerden ayrılıp serbest kalmasına ve sitoplazmadan nükleusa translokasyona yönelmesine

neden olur. Nükleusa geçişle transkripsiyonel bir aktivasyon görülür ve hücre döngüsü yeniden aktive olur. Bu durum, hücrenin bölünme ve proliferasyonunu tetiklerken anjiyogenez de beraberinde etkilemektedir (Şekil 3B) (22,23).

Hücre içi iskeletinin organizasyonu, kontrolü ve hücrenin ekstraselular matris (ESM) ile bağlantılarının kurulması ve düzenlenmesinde  $\beta$ -1 integrin önemli bir role sahiptir. Sitosolde bulunan talin ve kindlin molekülleri integrinlerin  $\beta$ -1 koluna bağlanarak, hücre içi mikrotübüller aracılı ilişki kurulmuş olur. Bu bağlantı ESM'e sıkı tutunmayı desteklemektedir. KRIT1, hücre içinde serbest halde olan ICAP1 $\alpha$  molekülü ile bağlanarak ICAP1 $\alpha$ 'nın integrinlere tutunmasını engeller ve bu durum da hücre-ESM bağlantısının korunmasını sağlamış olur (Şekil 3A,B).

CCM1 geninde olabilecek bir mutasyon sonucu, hücrede KRIT1 eksikliği veya hatalı KRIT1 ekspresyonu görülür. Bu hata sonucunda, KRIT1 işlevini yerine getiremez, ICAP1 $\alpha$  molekülünü bağlayamaz ve serbest kalan ICAP1 $\alpha$  integrinlere bağlanarak ortamda bağlanması gereken talin ve kindlin proteinlerinin bağlantısını engellemiş olur. Böylelikle hücre-ESM bağlantısı bozulur ve hücre migrasyon eğilimi gösterir (Şekil 3A) (24).

Anjiyogenezde önemli yollardan biri de Notch sinyal yolağıdır. Memelilerde 4 adet Notch reseptörü (Notch1-4) ve 5 adet de ligandının (DLL1, DLL3-4, ve Jagged 1-2) olduğu bilinmektedir. Notch-DLL4 ilişkisinin endotelial tomurcuklanmayı kontrol altında tuttuğu ve tümör anjiyogenezinde endotelial hücrelerin tomurcuklanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (22,25). CCM1 veya ICAP1 $\alpha$ 'dan herhangi birinin hücrede yokluğu üzerine yapılan çalışmalarda, DLL4-Notch sinyal iletim yapısının bozulduğu ve anjiyogenezin aşırı miktarda arttığını göstermektedir (26,27).

### CCM1'in Endotelial Mezenşimal Geçişteki Olası Roller

Hücrede apikal-bazal kutuplaşmasının ve hücre-hücre bağlantılarının kaybolması endotelial mezenşimal dönüşüm ile ilişkilidir. CCM1'in fonksiyonel kaybı, Notch sinyal iletimini hasara uğratmakta ve oluşan bu hasar durumu da BMP6 (kemik morfojenik proteini 6) miktarında artışla ortaya çıkmaktadır. BMP6'nın hücrede artışı, TGF- $\beta$  (transforme edici büyüme faktörü  $\beta$ ) molekülünü ve BMP sinyal yolağını aktive eder ve endotelial mezenşimal dönüşümün artmasını tetiklemektedir (28).

### CCM2

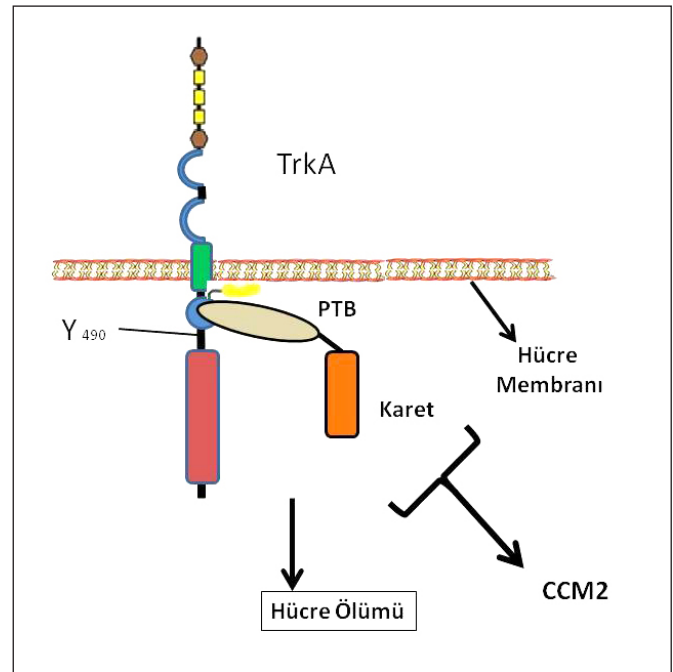
CCM2/OSM/Malcaavernin/MGC4607; 7p22'de yer alan 444 aminoasitlik bir proteini kodlayan 10 ekzondan oluşmuş bir gen dir. PTB (fosfo tirozin bağlayan) ve HHD (Harmonin Homology Domain - hücre ölüm yolları ile bağlantılı) olmak üzere iki domeyine sahiptir (Şekil 2B).

PTB domeyini yapı olarak ICAP1 $\alpha$ 'ya benzer ve CCM2 bu PTB domeyini sayesinde KRIT1'e bağlanmaktadır. Bu ilişki sayesinde CCM2 KRIT1'i sitoplazmada tutmakta, KRIT1'in nükleusa translokasyonu engellenmektedir (29). CCM2 hücre-hücre bağlantılarında CCM1 ve CCM3 ile birlikte üçlü bir kompleks yapı oluşturur. Bu bağlantıda CCM1 ve CCM3'ü bağlayan bir aracı rolündedir ve bu bağlantıyı da PTB domeyini ile yapar (30).

CCM2'nin vasküler endoteldeki ekspresyonu, bu proteinin prenatal dönemdeki ekspresyonuna dikkat çekmiş ve CCM2 delesyonunda vasküler gelişimde ortaya çıkacak problemlere ilaveten erken embriyonik dönemde embriyonun yaşayamadığı görülmüştür (31).

CCM2; hücrede TrkA (Tirozin reseptör kinaz A), kaspaz aktivitesi ve hücre ölümü arasında moleküler bir bağlantı görevi üstlenmektedir. TrkA; sinir hücrelerinde bulunan, sinaptik esnekliği ve sağlamlığı sağlayan tirozin kinaz ailesine ait bir reseptördür (32). CCM2, PTB "domeyini ile TrkA'nın hücre membranına yakın kısmına bağlanmaktadır. (Şekil 4).

TrkA'nın hücrede bazı sinyal yollarını aktive ettiği ve hücreyi ölüm yollarına götürdüğü bilinmekte ve TrkA ekspresyonu hücrede Bcl-2, kaspaz-3 ve p53 ekspresyonlarını etkilemektedir. TrkA'nın hücreyi ölüme götürmesi Bcl-2 ekspresyonunun baskılanması ve p53 seviyelerinde artışa



**Şekil 4:** CCM2'nin PTB (fosfo tirozin bağlayan) ve Karet (hücre ölüm yolları ile bağlantılı) olarak iki domeyini bulunur. CCM2; PTB domeyini (Gri renk) ile TrkA'nın hücre membranına yakın kısmına bağlanmaktadır ve bu bağlanma hücrenin ölüm yolağına girmesine aracılık etmektedir. TrkA bağımlı hücre ölümü için her iki domeyin de (PTB ve Karet) gereklidir.

neden olması şeklinde 2 yol ile olmaktadır. Bcl-2; birçok hücre türünde anti-apoptotik bir proteindir ve artan p53 miktarı Bcl-2 transkripsiyonunu baskılamaktadır. İkinci yol ise; TrkA'nın kaspaz-3 aktivasyonunu artırarak hücrede Bcl-2'nin seviyesini azaltmasıdır. Bcl-2 kaspazların hedefidir ve aktive olan kaspaz-3 apoptozu başlatır.(33)

Medulloblastom ve nöroblastoma hücrelerinde CCM2 ekspresyonu az bulunmuş ve bu durum TrkA bağımlı ölümlere yönelimi hızlandırmıştır dolayısıyla tümörün büyümesi ve yayılması da bu şekilde desteklenmektedir. Bunun aksine, CCM2 ve TrkA'nın kombine yüksek miktardaki ekspresyonunun nöroblastoma hücrelerini ölüme götürdüğü, hastalarda sağkalım süresini uzattığı gösterilmiştir. Bu bulgular CCM2-TrkA sinyalizasyonunun tümör gerilemesinde spesifik fonksiyonel bir rolü olabileceğini akıllara getirmektedir (34).

### CCM3

CCM3; PDCD10 (programlı hücre ölümü proteini 10) geni, 3. kromozomda q25.2-q27 lokusunda yer almaktadır. 212 amino asitlik proteini kodlayan gen, 7 ekzondan oluşmaktadır, N terminalinde dimerizasyon domeni ve C terminalinde de fokal adezyon hedefli bir homoloji domeni bulunmaktadır (35). PDCD10'un N-terminalinde Serin/Threonine Kinazları bağlayan ve fosforilleyen aynı zamanda da PDCD10'in Germ Center Kinase III (GCK- III) ailesi ile bağlantı kurmasını sağlayan bir domenin yer alır(Şekil 2C) (4, 36). Bu domenin ve bir golgi proteini olan GM130 proteini ile bir kompleks oluşturan CCM3, golgi aygıtı üzerine yerleşmiştir. Fidalgo ve ark, GM130 ve CCM3 proteinlerinin golgi aygıtının cis kısmında birlikte bulduklarını göstermişlerdir. PDCD10 geninde oluşan fonksiyon kaybı mutasyonunda GM130 proteininin de golgi üzerindeki konumunu koruyamadığı, golgi yapısında bozulmalara yola açtığı gösterilmiştir. Hücre içindeki bozulmalar, bu hücrelerin göçünde de hatalara sebep olmaktadır (36). CCM3 ve birlikte çalıştığı öngörülen STK25 proteinlerinin, oksidatif stres altında

ekspresyonunun arttığı ve apoptozu indüklediği, bu durumun da ERK kinaz aktivitesini azalttığı ile ilgili bilgiler literatürde yer almaktadır (37).

Louvi ve ark. nöronal migrasyonda, özellikle ön beyinde subventriküler zondan kortikal zona göç eden progenitör hücrelerde, ventriküler ve subventriküler zonda yer alan postmitotik hücrelerde; CCM3'ün etkin bir rolü olduğunu göstermişlerdir. CCM3 mRNA ekspresyonlarının değerlendirilmesine dayalı çalışmada, migrasyondaki etkisine rağmen nöral progenitör hücrelerin proliferasyonunda aynı derecede etkin role sahip olmadığı da gösterilmiştir. CCM3 geninin knock-out (ortadan kaldırılması) edilmesine dayalı çalışmalarda, kortikal tabakalanmalarda incelmelerin olduğu ve bu durumun yetişkin farelerde de devam ettiği belirlenmiştir. *In vitro* ve *in vivo* çalışmaların sonuçları, günümüzde CCM3'ün nöronal morfolojiyi etkileyebileceğini söylememize imkân sağlamaktadır (38).

### SONUÇ

SKM lezyonlarının ortaya çıkışında etkin role sahip bu üç genin birlikte lokalize oldukları literatürde irdelenmeye çalışılmaktadır (30). CCM genlerinin genetik yapıları ve fonksiyonları hakkında önemli bilgiler edinilmiş olsa da hâlâ günümüzde soru işaretleri içeren basamaklar yer almaktadır. Genlerin ilişkili oldukları sinyal yolları ve oluşturdukları üçlü kompleks yapı hakkındaki bilgiler hâlâ tartışmaya açıktır. Sinyal yolları ile olan bağlantıları tam olarak aydınlatılmış olmasa da CCM genlerinin hücrelerde anjiyogenez, migrasyon, hücre çoğalması ve hücre ölümü gibi önemli işlevleri olduğu bilinmektedir. Bu özellikler göz önüne alındığında karsinogenez, tümör oluşumu ve metastaz basamaklarında da rolleri olabileceği düşünülebilir.

Bu yüzden, CCM genleri ya da proteinlerinin fonksiyonlarının karsinogenez üzerine etkilerinin aydınlatılması büyük önem taşımaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol* 2001; 20(5-6):327-35.
2. McCormick WF. The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg* 1966; 24(4):807-16.
3. Stein JP, Munjaal RP, Lagace L, Lai EC, O'Malley BW, Means AR: Tissue-specific expression of a chicken calmodulin pseudogene lacking intervening sequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80(21):6485-89.
4. Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol* 2007; 6(3):237-44.
5. Uranishi R, Baev NI, Ng PY, Kim JH, Awad IA. Expression of endothelial cell angiogenesis receptors in human cerebrovascular malformations. *Neurosurgery* 2001; 48(2):359-67; discussion 367-8.
6. Clatterbuck RE, Eberhart CG, Crain BJ, Rigamonti D: Ultrastructural and immunocytochemical evidence that an incompetent blood-brain barrier is related to the pathophysiology of cavernous malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(2):188-92.

7. Tanriover G, Sozen B, Seker A, Kilic T, Gunel M, Demir N. Ultrastructural analysis of vascular features in cerebral cavernous malformations. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(4):438-44.
8. Craig HD, Gunel M, Cepeda O, Johnson EW, Ptacek L, Steinberg GK, Ogilvy CS, Berg MJ, Crawford SC, Scott RM, et al. Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet* 1998; 7(12):1851-8.
9. Laberge-le Couteux S, Jung HH, Labauge P, Houtteville JP, Lescoat C, Cecillon M, Marechal E, Joutel A, Bach JF, Tournier-Lasserre E. Truncating mutations in CCM1, encoding KRIT1, cause hereditary cavernous angiomas. *Nat Genet* 1999; 23(2):189-93.
10. Serebriiskii I, Estojak J, Sonoda G, Testa JR, Golemis EA. Association of Krev-1/rap1a with Krit1, a novel ankyrin repeat-containing protein encoded by a gene mapping to 7q21-22. *Oncogene* 1997; 15(9):1043-49.
11. Marchuk DA, Srinivasan S, Squire TL, Zawistowski JS. Vascular morphogenesis: Tales of two syndromes. *Hum Mol Genet* 2003; 12(1):97-112.
12. Bouvard D, Vignoud L, Dupe-Manet S, Abed N, Fournier HN, Vincent-Monegat C, Retta SF, Fassler R, Block MR. Disruption of focal adhesions by integrin cytoplasmic domain-associated protein-1 alpha. *J Biol Chem* 2003; 278(8):6567-74.
13. Moser M, Legate KR, Zent R, Fassler R. The tail of integrins, talin, and kindlins. *Science* 2009; 324(5929): 895-99.
14. Borikova AL, Dibble CF, Sciaky N, Welch CM, Abell AN, Bencharit S, Johnson GL. Rho kinase inhibition rescues the endothelial cell cerebral cavernous malformation phenotype. *J Biol Chem* 2010; 285(16):11760-64.
15. Yamamoto M, Ramirez SH, Sato S, Kiyota T, Cerny RL, Kaibuchi K, Persidsky Y, Ikezu T. Phosphorylation of claudin-5 and occludin by rho kinase in brain endothelial cells. *Am J Pathol* 2008; 172(2):521-33.
16. Schuyler SC, Pellman D. Microtubule "plus-end-tracking proteins": The end is just the beginning. *Cell* 2001; 105(4):421-4.
17. Gunel M, Laurans MS, Shin D, DiLuna ML, Voorhees J, Choate K, Nelson-Williams C, Lifton RP. KRIT1, a gene mutated in cerebral cavernous malformation, encodes a microtubule-associated protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(16):10677-82.
18. Albelda SM, Muller WA, Buck CA, Newman PJ. Molecular and cellular properties of PECAM-1 (endoCAM/CD31): A novel vascular cell-cell adhesion molecule. *J Cell Biol* 1991; 114(5):1059-68.
19. Reedquist KA, Ross E, Koop EA, Wolthuis RM, Zwartkruis FJ, van Kooyk Y, Salmon M, Buckley CD, Bos JL. The small GTPase, Rap1, mediates CD31-induced integrin adhesion. *J Cell Biol* 2000; 148(6):1151-58.
20. Zawistowski JS, Serebriiskii IG, Lee MF, Golemis EA, Marchuk DA. KRIT1 association with the integrin-binding protein ICAP-1: A new direction in the elucidation of cerebral cavernous malformations (CCM1) pathogenesis. *Hum Mol Genet* 2002; 11(4):389-96.
21. Zhang J, Clatterbuck RE, Rigamonti D, Chang DD, Dietz HC. Interaction between krit1 and icap1alpha infers perturbation of integrin beta1-mediated angiogenesis in the pathogenesis of cerebral cavernous malformation. *Hum Mol Genet* 2001; 10(25):2953-60.
22. Limbourg FP, Takeshita K, Radtke F, Bronson RT, Chin MT, Liao JK. Essential role of endothelial Notch1 in angiogenesis. *Circulation* 2005; 111(14):1826-32.
23. Vestweber D, Winderlich M, Cagna G, Nottebaum AF. Cell adhesion dynamics at endothelial junctions: VE-cadherin as a major player. *Trends Cell Biol* 2009; 19(1):8-15.
24. van den Berg MC, Burgering BM. CCM1 and the second life of proteins in adhesion complexes. *Cell Adh Migr* 2014; 8(2):146-57.
25. Noguera-Troise I, Daly C, Papadopoulos NJ, Coetzee S, Boland P, Gale NW, Lin HC, Yancopoulos GD, Thurston G. Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature* 2006; 444(7122):1032-37.
26. Brutsch R, Liebler SS, Wustehube J, Bartol A, Herberich SE, Adam MG, Telzerow A, Augustin HG, Fischer A. Integrin cytoplasmic domain-associated protein-1 attenuates sprouting angiogenesis. *Circ Res* 2010; 107(5):592-601.
27. Wustehube J, Bartol A, Liebler SS, Brutsch R, Zhu Y, Felbor U, Sure U, Augustin HG, Fischer A. Cerebral cavernous malformation protein CCM1 inhibits sprouting angiogenesis by activating DELTA-NOTCH signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(28):12640-45.
28. Maddaluno L, Rudini N, Cuttano R, Bravi L, Giampietro C, Corada M, Ferrarini L, Orsenigo F, Papa E, Boulday G, et al. EndMT contributes to the onset and progression of cerebral cavernous malformations. *Nature* 2013; 498(7455):492-96.
29. Revencu N, Vikkula M. Cerebral cavernous malformation: New molecular and clinical insights. *J Med Genet* 2006; 43(9):716-21.
30. Hilder TL, Malone MH, Bencharit S, Colicelli J, Haystead TA, Johnson GL, Wu CC. Proteomic identification of the cerebral cavernous malformation signaling complex. *J Proteome Res* 2007; 6(11):4343-55.

31. Tanriover G, Sozen B, Gunel M, Demir N. CCM2 expression during prenatal development and adult human neocortex. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(5):509-14.
32. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: Roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72:609-42.
33. Lavoie JF, Lesauteur L, Kohn J, Wong J, Furtoss O, Thiele CJ, Miller FD, Kaplan DR. TrkA induces apoptosis of neuroblastoma cells and does so via a p53-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2005; 280(32):29199-207.
34. Harel L, Costa B, Tcherpakov M, Zapatka M, Oberthuer A, Hansford LM, Vojvodic M, Levy Z, Chen ZY, Lee FS, et al. CCM2 mediates death signaling by the TrkA receptor tyrosine kinase. *Neuron* 2009; 63(5):585-91.
35. Li X, Zhang R, Zhang H, He Y, Ji W, Min W, Boggon TJ. Crystal structure of CCM3, a cerebral cavernous malformation protein critical for vascular integrity. *J Biol Chem* 2010; 285(31):24099-107.
36. Fidalgo M, Fraile M, Pires A, Force T, Pombo C, Zalvide J. CCM3/PDCD10 stabilizes GCKIII proteins to promote Golgi assembly and cell orientation. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 8):1274-84.
37. Zhang H, Ma X, Deng X, Chen Y, Mo X, Zhang Y, Zhao H, Ma D. PDCD10 interacts with STK25 to accelerate cell apoptosis under oxidative stress. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2012; 17:2295-305.
38. Louvi A, Nishimura S, Gunel M. Ccm3, a gene associated with cerebral cavernous malformations, is required for neuronal migration. *Development* 2014; 141(6):1404-15.