

FOXO1 and FOXO3 Transcription Factors as Promising New Targets in the Treatment of Diseases

Hastalıkların Tedavisinde Umut Vadeden Yeni Hedeflerden: FOXO1 ve FOXO3 Transkripsiyon Faktörleri

Nihal VURANOK ¹

Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Sakarya



Yazışma Adresi / Correspondence:

Nihal VURANOK

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı MSc Student

T: +90 507 612 42 00

E-mail : vuranoknihal@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 25.02.2022 Kabul Tarihi / Accepted: 16.03.2022

 Nihal VURANOK <https://orcid.org/0000-0003-1020-1976>

Hippocrates Medical Journal / Hippocrates Med J 2022, 2(1):25-32 DOI: <https://doi.org/10.29228/HMJ.11>

Abstract

Introduction

The cells have evolved complex mechanisms to survive or coordinate the biological response to apoptosis. Forkhead box-O transcription factors (FOXOs) play critical roles in cellular processes by regulating the expression of genes involved in DNA repair, cell cycle, oxidative stress, gluconeogenesis and apoptosis. FOXO transcription factors are tightly controlled by nuclear cytoplasmic transition and post-translational modifications such as phosphorylation, acetylation and ubiquitination. Recent evidence suggest that FOXO activity is regulated in response to different stimuli, including oxidative stress. Abnormalities in post-transcriptional modification of FOXO1 and FOXO3 transcription factors are frequently associated with various diseases. In this study mechanisms of FOXO1 and FOXO3 transcription factors, post-transcriptional FOXO1 and FOXO3 modifications, and the clinical use of FOXO1 and FOXO3 as therapeutic agents were reviewed.

Keywords

FOXO; Disease; Medicine; Transcription Factors

Özet

Hücreler, hayatta kalmak veya apoptozun hücresel cevabını koordine edebilmek için ayrıntılı mekanizmalar geliştirmiştir. Forkhead box-O transkripsiyon faktörleri (FOXO); DNA hasar onarımı, hücre döngüsü ilerlemesi ve durdurulması, oksidatif stres tepkisi ve redoks sinyali, glukoneogenez ve apoptoz ile ilgili genlerin ekspresyonunu düzenleyerek çeşitli hücresel süreçlerin yürütülmesinde kritik rol oynamaktadır. FOXO transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonu; fosforilasyon, asetilasyon ve ubikütinasyon gibi transkripsiyon sonrası modifikasyonlar ve nükleer sitoplazmik geçiş ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Yapılan çalışmalar FOXO aktivitesinin düzenleyici etkisinin, oksidatif stres dahil olmak üzere farklı uyaranlara yanıt olarak oluştuğunu göstermektedir. FOXO transkripsiyon faktörlerinin transkripsiyon sonrası modifikasyonundaki anormallikler sıklıkla çeşitli hastalık durumlarıyla bağlantılıdır. Bu çalışmada, bilim insanlarına yeni araştırma fikirleri sunmak amacıyla FOXO transkripsiyon faktörlerinin tanımı ve sınıflandırılması, FOXO1 ve FOXO3 transkripsiyon faktörlerinin oksidatif stres ve kanser dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında transkripsiyon sonrası modifikasyonları ve tümör baskılayıcı özelliklerinin terapötik olarak klinik kullanımı literatür bilgisi ışığında araştırılarak derlendi.

Anahtar Kelimeler

FOXO; Hastalık; İlaç; Transkripsiyon Faktörleri

GİRİŞ

Forkhead box (FOX) transkripsiyon faktörleri, 110 amino asit ihtiva eden, 3 adet sıkıca korunmuş “ α -helix”, 3 adet “ β -sheet” ve 2 adet “loop” bölgesine sahip büyük bir proteindir (1). İnsanda 100’den fazla üyesi bulunan FOX proteinleri sekans benzerliği dikkate alınarak 19 alt aileye ayrılmıştır. Bunlar FOXA’dan FOXS’ye kadar isimlendirilmektedir (2).

O sınıfı FOX proteinleri (FOXOs), ailenin diğer üyelerine göre DNA bağlanma bölgelerinde sergilediği birtakım farklılıklardan dolayı İngilizcede ‘diğer, öteki’ anlamlarına gelen ‘other’ kelimesinin ilk harfi ile isimlendirilmiştir. FOXO proteinleri; sıkıca korunmuş bir DNA bağlama alanı (FKH), nükleer lokalizasyon sinyal alanı (NLS), nükleer eksternal sekans alanı (NES) ve bir COOH-terminal transkripsiyon aktivasyon alanı (TAD) olmak üzere dört ana fonksiyonel bölgeden oluşmaktadır(3). FOXO yapısında bulunan NES alanının kaybı, FOXO’nun nükleer geçiş yeteneğinin bozulmasına yani fonksiyon kaybına neden olmaktadır (4).

Memelilerde FOXO transkripsiyon faktörleri ailesinin, FOXO1 (FKHR,FOXO1a), FOXO3 (FKHRL1,FOXO3a), FOXO4 (AFX) ve FOXO6 olmak üzere dört üyesi tanımlanmıştır(3). Bu ailenin tüm üyeleri DNA tamirinde, apoptoz, hücre çoğalması, stres direnci ve metabolizmanın düzenlenmesinde görev alan hedef genlerin ifadesinde rol oynamaktadır (5).

FOXO TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNİN FONKSİYONEL DÜZENLENMESİ

FOXO transkripsiyon faktörlerinin aktivitesi, stabilitesi ve hücre içi lokalizasyonu, insülin/IGF (The insulin/insulin-like growth factor) sinyal yolağı ve reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS) ile düzenlenmektedir. İnsülin/IGF varlığında, transmembran reseptörleri ve insülin reseptör substrat (IRS) proteinleri aktive olmakta ve bu aktivasyona bağlı olarak, PI3K (phosphoinositol-3-kinase) aktivasyonu ile AKT’nin (Protein Kinase B) fosforilasyonu gerçekleşmek-

tedir. AKT ile fosforillenen ve nükleus dışında kalan FOXO proteinleri sitoplazmada 14-3-3 şaperon proteinlerine bağlanarak degradasyona uğramaktadır. FOXO transkripsiyon faktörlerinin hücre içi lokalizasyonu ve transkripsiyon aktivitesi Akt dışında farklı protein kinazlar tarafından fosforilendiğinde de değişikliğe uğramaktadır(6).İnsülin/IGF sinyali ile fosforilasyona uğrayarak inaktif halde sitoplazmada kalan FOXO proteinleri bunun tersine ROS ile c-Jun N-terminal kinazı (JNK) aktive etmek suretiyle nükleusta kalarak aktif hale gelmekte ve hücre homeostazını sağlayan çeşitli hücresel süreçleri düzenlemektedir(3).

FOXO transkripsiyon faktörlerinin translasyon sonrası düzenlenmesine neden olan fosforilasyon, asetilasyon/deasetilasyon, ubikütinasyon ve glikozilasyonun da dahil olduğu 400’ün üzerinde post-translasyonel modifikasyon (PTM) mekanizması belirlenmiştir(7). Bu PTM’ler FOXO’ların aktivitesini yani lokalizasyonunu, stabilite/degradasyonunu veya protein-protein (transkripsiyonel düzenleyici proteinlerle) etkileşimlerini, DNA motifine bağlanma afinitesini, onları indükleyerek veya inhibe ederek gerçekleştirmektedir (7).

FOXO degradasyonu, ubikuitin-proteozom sistemi ile kinazlar tarafından fosforillenmesi sonucu gerçekleşmektedir (8). FOXO transkripsiyon faktörlerinin histon asetiltransferazlar (HAT) ile asetilasyonu ve histon deasetilazlar (HDAC) ile deasetilasyonu arasındaki denge, çok sayıda gelişimsel süreci yöneterek organizmanın hayatta kalmasını sağlamaktadır (9).

FOXO TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİNİN YER ALDIĞI HÜCRESEL SÜREÇLER

Fizyolojik koşullar altında hücrenin yaşaması ve fonksiyonlarının devamı için oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki dengenin sağlanması gerekmektedir. Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkmaktadır. FOXO transkripsiyon faktörleri strese duyarlı antioksidan proteinlerin hücresel üretiminin iyi bilinen düzenleyicilerindedir(10). Oksidatif hasara uğratılmış fare granüloza hücrelerinde PI3K-Akt kaskadının indüklendiği, FOXO1’in fosforillenen nükleustan dışlandığı ve otofajik aktivitenin ortadan kalktığı bildirilmiş, sonuç olarak oksidatif

streste, FOXO1'in, tümör baskılayıcı olarak otofajiyi teşvik ettiği rapor edilmiştir(11).

Son dönemde yapılan araştırmalar, FOXO'ların sağlık ve hastalık durumundaki rolünün önemine otofaji perspektifinden ışık tutmaktadır. FOXO-otofaji hedeflemesi, hayvan modellerinde (örneğin, diyabetik kas atrofisi) hastalık ilerlemesini önlemede veya tersine çevirmede umut vadetmektedir(12).

FOXO1 aktivasyonu bazı hücrelerde apoptozda rol alırken, bazı hücrelerde de hücre döngüsü ilerlemesini düzenlemektedir. Örneğin FOXO1, hücre döngüsü inhibitörü p27 Kip1'in sentezini indükleyerek yardımcı T hücrelerinin dinlenme durumunu kontrol etmekte ve hücre döngüsü ilerlemesini bloke etmektedir(13).

FOXO1'in glikojen sentezi-glukoneogenez dengesinde, Akt aracılı önemi, yakın zamanda karaciğere özgü kondisyonel nakavt fareler kullanılarak gösterilmiştir(14). Bu çalışmada hem Akt hem de FOXO1'in yokluğunda farelerin, açlık ve beslenme yoluyla glikoz homeostazını koruyabildiği ve FOXO1'in özünde glikojenik olduğu ve yokluğunda, Akt aktivasyonu olmadan glikoz homeostazının korunabileceği gösterilmiştir. İnsülin kaynaklı Akt aktivasyonunun birincil işlevi, FOXO1'e karşı koymak ve böylece tokluk durumunda glikoz üretimini azaltmaktır. Bu çalışma aynı zamanda FOXO1'in glikojen ve lipid sentezi gibi anabolik süreçlerin insülin aracılı yukarı regülasyonunu engellemediğini de göstermiştir. Sonuç olarak FOXO1'in işlevinin in vivo koşullarda incelemek için transgenik yaklaşımlar kullanılmış ve FOXO1 proteininin karaciğer, kas, yağ dokusu ve pankreastaki hücrel metabolizmayı düzenlediğine dair kanıtlar literatürde yerini almıştır. Bu bilgiler ışığında, FOXO1 işlevindeki değişikliklerin, diyabet dahil olmak üzere pek çok farklı metabolizma hastalıklarına sebep olabileceği öngörülmektedir(15).

Sirtuin 1 (SIRT1), histon ve histon olmayan hedeflerini deasetile edebilen sınıf III HDAC'tır. Resveratrol ile tedavi edilen oksidatif strese maruz bırakılmış yumurtalık dokusunda yapılan bir çalışmada SIRT1 aracılı FOXO3a ekspresyonunun yumurtalık dokusu üzerindeki oksidatif hasarı ortadan kaldırmabileceği gösterilmiştir(16). Yapılan bir başka çalışmada melatoninin, fare yumurtalığında PTEN/AKT/FOXO3a yolağını baskılayarak sisplatin kaynaklı primordial folikül kaybını ön-

lediği gösterilmiştir(17) ayrıca aşırı androjenin (testesteron) fare folikülogenezinin erken evresinde, FOXO3 'a nın yeniden dağılımını indükleyerek, polikistik over sendromunun (PCOS) patogenezinde önemli rol alabileceği bildirilmiştir(18). Bu çalışmalarla, FOXO3 'a nın, primordial foliküllerin havuz sayısını, yumurtalık rezervini ve fizyolojik fonksiyonlarını etkilediği, hatta kadın doğurganlığının korunmasında önemli bir rol oynayabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur.

FOXO3'ün yenidoğan sıçan yumurtalığındaki oosit apoptozunda yer aldığına dair kanıt sunan başka bir çalışmada, SCF-PI3K/PKB-FOXO3 sinyal yolağının, p27kip1 ve Bim, Bad ve Bax gibi proapoptotik faktörlerin ekspresyonunu düzenleyerek primordial folikül oluşumuna ve oosit apoptozisine aracılık ettiği bildirilmiştir(19). İnsan yumurtalık granüloza tümör hücrelerinde yapılan bir çalışmada ise, FASLG ve BCL2L11 proapoptotik faktörlerinin ekspresyonunun yukarı doğru düzenlendiği ve hücre ölümünün FOXO3 ekspresyon vektörlerinin transfeksiyonu ile indüklendiği gösterilmiştir(20). Yapılan bu çalışmalarla, FOXO3'ün üreme dokularında eksprese edildiği ve apoptozu desteklediği ortaya konulmuştur.

Son zamanlarda, farklı patofizyolojik koşullar altında, FOXO ekspresyonu üzerindeki çeşitli mikroRNA'ların (miRNA) etkilerine odaklanılmıştır. Doğrudan FOXO mRNA'larını hedefleyen bir dizi miRNA, tümör gelişimi, büyümesi veya metastazında da rol oynamaktadır. Örneğin, miR-182'nin aşırı ekspresyonu, akciğer kanserinde ve melanomda FOXO3a'nın ekspresyonunda azalmaya sebep olarak, tümörün göç etme (in vitro) ve metastaz yapma (in vivo) yeteneklerini arttırdığı öte yandan miR-182'nin aşağı regülasyonunun, metastazı engellediği ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir(21,22). Gheysarzadeh ve Yazdanparast (2015), oksidatif stres koşulları altında, FOXO1 aktivitesinin arttığını gösterdikleri bir çalışmada, insan SK-N-MC nöroblastom hücrelerini Hidrojen peroksite (H₂O₂) maruz bırakmışlar, miR-182 'nin 10 kat aşağı regüle olduğunu, FOXO1 protein seviyelerinin dört kat arttığını (FOXO1 mRNA seviyeleri değişmedi) ve proapoptotik FOXO1 hedef gen ürünlerinin [Bcl-2 ile ilişkili X proteini ve hücre ölümü aracısının (Bim)] oluşumunun ve kaspaz-3'ün aktivasyonunun tetiklendiğini bildirmişlerdir(23). FOXO3, miR-132/miR-212'nin incelendiği bir başka çalışmada, her

iki miRNA'nın, alzheimer hastalarının beyinlerinin temporal kortikal alanlarında ve CA1 hipokampal nöronlarında aşağı regüle olduğu bildirilmiş, birincil nöronlarda ve PC12 hücrelerinde miR-132/212'nin doğrudan hedeflerinin fosfat ve tensin homologu (PTEN), FOXO3 ve p300 olduğu ve miR-132/212'nin anti-miR'ler (antagomirler) ile spesifik inhibisyonunun apoptoza yol açtığı gösterilmiştir(24). Uçar ve arkadaşları (2012), farelerde miR-132'nin işlevini bloke etmek için yapılan antagomir enjeksiyonunun, kalp hipertrofisini ve kalp yetmezliğini önlediğini, miyokardiyal stres durumunda miR-132/212'nin aşırı ekspresyonunun, FOXO3'ün aşağı regülasyonuna yol açarak açıklıktan sonra otofajik yanıtın bozulmasına neden olduğunu göstermişlerdir(25). İnsan glioma kaynaklı hücre hatlarında FOXO1'in aşağı regülasyonu üzerindeki üç miRNA'nın (miR-96, miR-182 ve miR-183) etkisine bakılan bir başka çalışmada ise, bu miRNA kümesinin, normal beyin ile karşılaştırıldığında glioma dokusunda güçlü bir şekilde yukarı regüle edildiği, üç miRNA'nın ayrı ayrı veya birlikte glioma hücrelerinde aşırı ekspresyonunun, FOXO1 ekspresyonunun aşağı regülasyonuna sebep olduğu ve hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Ters durumda ise bu miRNA'ların yıkılması, FOXO1'in yukarı regülasyonu ve apoptoz ile sonuçlanmıştır(26).

Kanser hücrelerindeki yüksek metabolik hız, hızlı çoğalmalarını desteklemekte ve genellikle yüksek ROS seviyeleriyle birlikte görülmektedir(27). FOXO proteinlerinin anormal ifadesinin tümör büyümesi, metastaz ve kanser tedavisine yanıtta kilit bir işlevi olduğu yapılan pek çok çalışmada gösterilmiştir(28,29). FOXO3 proteinlerinin otofaji mekanizması tarafından düzenlendiğinin gösterildiği bir çalışmada; FOXO3 aktivitesinin tümör hücresi apoptozunu artırıp ilaçla tedavinin etkinliğini destekleyebileceği temeline dayanan kanser tedavisinin oldukça ümit verici olduğu bildirilmiştir(30). Akciğer kanserinin erken evrelerinde hücre proliferasyonu ile ilişkili olarak FOXO3'ün ekspresyonunda azalma görülürken, geç tümör evrelerinde FOXO3 protein ekspresyonunun metastazla ilişkili olarak yukarı regüle edildiği, ayrıca N-cadherin ve diğer birkaç kanser metastazı ile ilişkili genin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir(31). FOXO1'in glioblastoma (GBM) hücreli tümörigenezdeki

rolünün incelendiği ve altında yatan mekanizmaların araştırıldığı bir başka çalışmada; FOXO1'in aşırı ekspresyonunun, LN18 ve T98G hücre hatlarında proliferasyonu belirgin şekilde inhibe ettiği ve G0/G1 fazında hücre döngüsünü durdurduğu gösterilmiş, sonuç olarak kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, FOXO1'in, GBM dokularında ve GBM hücre dizilerinde önemli ölçüde aşağı regüle edildiği tespit edilmiştir (P<0.05). Bu çalışmada ayrıca FOXO1'in SIRT1 ekspresyonunun düzenlenmesi yoluyla hücre yaşlanmasını kolaylaştırdığı sonucuna da varılmıştır. Epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT), hücre büyümesini, istilasını ve metastazı etkileyen karmaşık bir süreçtir. Bu çalışmanın sonuçları ile FOXO1'in EMT'yi ve GBM'de metastazı inhibe ettiği ortaya konmuş ve bu şekilde, GBM hücrelerinin tümörigenezi ve metastazının baskılanmasında FOXO1'in yeni bir mekanizması ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmada yer alan kanıtlar bilim insanlarına FOXO1'in GBM hücreli tümör tedavisine ışık tutmakta ve umut vadetmektedir(31).

Prostat kanseri hücreleri, kolon kanseri hücreleri ve meme kanseri dahil olmak üzere farklı insan kanser hücrelerinde FOXO1'in transkripsiyonel olarak baskılandığı ve otofajinin inhibe edildiği gösterilmiştir(32). Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) bloke edilmesi PI3K-PKB inhibisyonu ve FOXO3a aktivasyonu ile sonuçlanmakta ve meme kanseri, prostat kanseri ve yumurtalık kanseri için yeni ve değerli bir tedavi stratejisi sağlamaktadır(33).

FOXO proteinlerinin transkripsiyon sonrası düzenleyici mekanizmaların oldukça karmaşıktır ve bunların mRNA translasyonu ve stabilitesi üzerinde farklı etkileri bulunmaktadır. Örneğin, belirli fizyolojik koşullar altında bazı miRNA'lar (hedef mRNA'larının translasyonunu baskılamaya ek olarak), aktive edici,düzenleyici proteinleri işe katarak hedef mRNA translasyonunun uyarılmasına katkıda bulunurken aynı düzenleyici moleküller, hedef mRNA'ya, hücre tipine ve koşullara bağlı olarak oldukça

zıt etkiler uygulama yeteneğine sahip olabilmektedir(34). Sonuç olarak moleküler resim ancak mRNA'lar, miRNA'lar ve RNA bağlayıcı proteinler arasındaki tüm etkileşimler ortaya çıkarıldıktan sonra tamamlanmış olacaktır.FOXO transkripsiyon faktörlerinin yer aldığı hücresel süreçlere dair verdiğimiz örneklere ait tüm kanıtlar incelendiğinde, çok çeşitli ortamlarda çok yönlü bir protein ailesi olarak işlev gördüklerini söylemek mümkün görünmektedir ve bu moleküllerin birçok hastalıkta rolünün olması hiç de şaşırtıcı değildir.

Transkripsiyon sonrası düzenleyici etkileşimlerin karmaşıklığına ilişkin gelecekte yapılacak araştırmalarla, hastalık süreçlerinin mekanizmaları hakkında yeni bilgiler edinecek ve terapötik müdahaleye yönelik yeni yaklaşımlar sunulabilecektir. Bu güne kadar geliştirilen ve incelenen hayvan modelleri ile yapılan çalışmalarda, FOXO faktörlerinin rolleri hakkında çok şey ortaya konmuştur, ancak birçok soru hala cevapsızdır. FOXO transkripsiyon faktörlerinin dahil olduğu gelişim, farklılaşma, immün yanıt, çoğalma, metabolizma ve yaşlanmaya dair tüm hücresel süreçler hakkında yeni bilgiler sağlayacak araştırmalar yapmak, memeli FOXO transkripsiyon faktörlerinin bilinmeyen pek çok yönünü ortaya çıkarmak için oldukça önemli görünmektedir.

FOXO TRANSKRİPSİYON FAKTÖRLERİ VE İLAÇ HEDEFLEMESİ

Günümüzde FOXO1'i hedefleyen birkaç ilaç adayının geliştirildiği ve bazılarının patentinin alındığı bilinmektedir4. FOXO1'in inaktivasyonu, tümörigenezde çok önemli bir adım gibi düşünüldüğünden, bu faktörün aktivitesini geri yüklemek, tedavide umut vadeden bir strateji gibi görünmektedir.

Ayrıca FOXO transkripsiyon faktörlerinin, Akt, IKK (IkB kinase, inhibitor of kappa B), CK1 (Casein kinase-1), CDK2 (Cyclin-dependent kinase 2), Skp2 (di-asilgliserol kinaz 2), SGK (Serum and glucocorticoid-induced kinase), DYRK1a (Dual-specificity tyrosine phosphorylation and regulated kinase 1a), ERK (Extracellular signal-regu-

lated kinase) gibi birçok protein kinaz tarafından fosforilasyonunu bozan, FOXO1 aktivasyonu yeniden sağlayan küçük molekül inhibitörlerinin geliştirilmesi, ilaç tasarımları için umut vadetmektedir.

FOXO1 proteini sürekli olarak CRM1'e bağımlı bir şekilde çekirdekte sitoplazmaya taşındığından leptomisin B gibi CRM1 inhibitörleri ve diğer nükleer geçiş inhibitörleri, potansiyel anti-kanser ajanları olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir(35).

Günümüzde hala PI3K/Akt/FOXO1 sinyal yolağına özgü bazı bileşikler araştırılmaya devam etmektedir. Ayrıca, AKT efektör proteinleri olarak pirazolopirimidin türevleri, FOXO'ların yer değiştiricileri olarak tanımlanmış, ETP-45658 gibi küçük moleküllu bileşiklerin de, FOXO proteinlerinin hücre içi lokalizasyonunu ve işlevini etkileyebileceği bildirilmiştir(36).

Özetle, malign ve metabolik hastalıkları içeren geniş hücresel işlev yelpazesi nedeniyle FOXO1 proteini, bu hastalıkların tedavisi için hedeflenebilir görünmektedir. Bununla birlikte, FOXO1'in belirli bir duruma yanıt olarak gen ekspresyonunu nasıl bir mekanizma ile kontrol ettiğinin büyük ölçüde bilinmediğini ve bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunun in vitro olduğunu belirtmek gerekir. FOXO1 proteininin terapötik bir hedef olup olmayacağına dair daha fazla in vivo araştırma gerekmektedir. FOXO1 geninin dokuya özgü bir şekilde silinebildiği hastalık odaklı yeni fare modelleri ile pek çok hastalığın gelişiminde FOXO1'in rolüne dair daha kesin bilgiler sağlanabileceği düşünülmektedir.

Klorokin veya hidroksiklorokin gibi otofaji inhibitörleri, kanser tedavisine ilişkin klinik çalışmalarda antikan- ser ilaçları ile birarada kullanılarak test edilmiştir30. Söz konusu bu çalışmada FOXO3 proteininin bazal otofaji tarafından parçalandığı ve bu nedenle otofaji inhibisyonunun FOXO3'ü yukarı regüle ettiği, proapoptotik BBC3/PUMA geninin transaktivasyonu ve apoptoz duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir. Dolayısıyla bir otofaji inhibitörü tarafından FOXO3'ün aktivasyonunu temel alan ilaçların işlevinin, tümör hücresi büyümesini inhibe etmekten ziyade tümör hücresi ölümünü (apoptoz) teşvik edeceği

gösterilmiştir. Otofajinin aracılık ettiği FOXO3 protein döngüsü, tümör hücrelerinin kemoterapötik ilaçlara daha duyarlı hale getirilmesine de katkıda bulunmaktadır(30). Buna karşılık, resveratrolün, SIRT1 aktivasyonu yoluyla FOXO otofajisini indüklediği ve diyabetik kalplerde miyokard hasarını azalttığı yapılan başka bir çalışmada gösterilmiştir(37).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar FOXO1 ve FOXO3 transkripsiyon faktörlerinin nükleer aktivasyonunun düzenleyici etkisinin, oksidatif stres dahil olmak üzere farklı uyaranlara yanıt olarak oluştuğunu göstermektedir. FOXO1 ve FOXO3 transkripsiyon faktörlerinin transkripsiyon sonrası modifikasyonundaki anormallikler sıklıkla çeşitli hastalık durumlarıyla bağlantılı bulunmuştur. Derlememizde, bilim insanlarına yeni araştırma fikirleri sunmak amacıyla FOXO transkripsiyon faktörlerinin tanımı ve sınıflandırılmasını, FOXO1 ve FOXO3 transkripsiyon faktörlerinin oksidatif stres ve kanser dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında transkripsiyon sonrası modifikasyonlarının ve tümör baskılayıcı özelliklerinin terapötik olarak klinik kullanımını literatür bilgisi ışığında araştırdık ve sonuç olarak; FOXO1 ve FOXO3'ün inaktivasyonunun tümörigenezde oldukça önemli olduğunu ve ilaçların işlevinin, tümör hücresi büyümesini inhibe etmekten ziyade tümör hücresi ölümünü (apoptoz) teşvik edeceğini gördük. Dolayısı ile tedavide bu transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini geri yüklemenin umut vadeden bir strateji olacağını varsaydık. Ayrıca FOXO transkripsiyon faktörlerinin fonksiyonlarının hem önleyici hem de patojenik rolü dikkate alındığında^{38,39}; farklı doku tiplerinde, fizyolojik durumlarda, hastalık evrelerinde ve mikroçevrelerde rolünü yorumlarken ekstra özen gösterilmeli ve FOXO1 ve FOXO3 transkripsiyon faktörlerini hedef alan yeni terapötiklerin geliştirilebilmesi için altta yatan mekanizmalar üzerine daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliğini önemle vurgulamak gerekmektedir.

References

1. Kaestner KH, Knochel W, & Martinez DE. Unified nomenclature for the winged helix/forkhead transcription factors. *Genes & development*, 2000; 14(2), 142–146.
2. Hannehalli, S., & Kaestner, K. H. The evolution of Fox genes and their role in development and disease. *Nature reviews. Genetics*, 2009; 10(4), 233–240. <https://doi.org/10.1038/nrg2523>
3. Brown AK, Webb AE. Regulation of FOXO Factors in Mammalian Cells. *Current topics in developmental biology*, 2018; 127, 165–192. <https://doi.org/10.1016/bb.ctdb.2017.10.006>
4. Lu H, & Huang, H. FOXO1: a potential target for human diseases. *Current drug targets*, 2011; 12(9), 1235–1244. <https://doi.org/10.2174/138945011796150280>
5. Webb AE, Pollina EA, Vierbuchen T, Urbán N, et al. FOXO3 shares common targets with ASCL1 genome-wide and inhibits ASCL1-dependent neurogenesis. *Cell reports*, 2013; 4(3), 477–491. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.06.035>
6. Huang H, Tindall J. Dynamic FoxO transcription factors. *J Cell Sci*, 2007; 120 (15): 2479–2487. doi: <https://doi.org/10.1242/jcs.001222>
7. Wang Z, Yu T, Huang P. Post-translational modifications of FOXO family proteins (Review). *Molecular medicine reports*, 2016; 14(6), 4931–4941. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5867>
8. Wang F, Chan CH, Chen K, Guan X, et al. Deacetylation of FOXO3 by SIRT1 or SIRT2 leads to Skp2-mediated FOXO3 ubiquitination and degradation. *Oncogene*, 2012; 31(12), 1546–1557. <https://doi.org/10.1038/ncr.2011.347>
9. Zhang J, Zhong Q. Histone deacetylase inhibitors and cell death. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(20): 3885–3901.
10. Klotz LO, Sánchez-Ramos C, Prieto-Arroyo L; Urbánek P, et al. Redox regulation of FoxO transcription factors. *Redox Biology*, 2015; 6, 51–72. doi:10.1016/j.redox.2015.06.019
11. Shen M, Cao Y, Jiang Y, Wei Y, et al. Melatonin protects mouse granulosa cells against oxidative damage by inhibiting FOXO1-mediated autophagy: Implication of an antioxidant-independent mechanism. *Redox biology*, 2018; 18, 138–157. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.07.004>
12. O'Neill BT, Bhardwaj G, Penniman CM, Krumpoch MT, et al. FoxO Transcription Factors Are Critical Regulators of Diabetes-Related Muscle Atrophy. *Diabetes*, 2019; 68(3), 556–570. <https://doi.org/10.2337/db18-0416>
13. Peng SL. Foxo in the immune system. *Oncogene*, 2008; 27(16), 2337–2344. <https://doi.org/10.1038/ncr.2008.26>
14. Brunet A, Sweeney LB, Sturgill JF, Chua KF, et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science (New York, N.Y.)*, 2004; 303(5666), 2011–2015. <https://doi.org/10.1126/science.1094637>
15. Lu M, Wan M, Leavens KF, Chu Q, et al. Insulin regulates liver metabolism in vivo in the absence of hepatic Akt and Foxo1. *Nature medicine*, 2012; 18(3), 388–395. <https://doi.org/10.1038/nm.2686>
16. Wang D, Wang T, Wang R, Zhang X, et al. Suppression of p66Shc prevents hyperandrogenism-induced ovarian oxidative stress and fibrosis. *Journal of translational medicine*, 2020; 18(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02249-4>
17. Jang H, Lee OH, Lee Y, Yoon H, et al. Melatonin prevents cisplatin-induced primordial follicle loss via suppression of PTEN/AKT/FOXO3a pathway activation in the mouse ovary. *Journal of pineal research*, 2016; 60(3), 336–347. <https://doi.org/10.1111/jpi.12316>
18. Yang JL, Zhang CP, Li L, Huang L, et al. Testosterone induces redistribution of forkhead box-3a and down-regulation of growth and differentiation factor 9 messenger ribonucleic acid expression at early stage of mouse folliculogenesis. *Endocrinology*, 2010; 151(2), 774–782. <https://doi.org/10.1210/en.2009-0751>
19. Liu H, Luo LL, Qian YS, Fu YC, et al. FOXO3a is involved in the apoptosis of naked oocytes and oocytes of primordial follicles from neonatal rat ovaries. *Biochemical and biophysical research communications*, 2009; 381(4), 722–727. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.138>
20. Matsuda, F, Inoue N, Maeda A, Cheng Y, et al. Expression and function of apoptosis initiator FOXO3 in granulosa cells during follicular atresia in pig ovaries. *The Journal of reproduction and development*, 2011; 57(1), 151–158. <https://doi.org/10.1262/jrd.10-124h>
21. Yang WB, Chen PH, Hsu T, Fu TF, et al. Sp1-mediated microRNA-182 expression regulates lung cancer progression. *Oncotarget*, 2014; 5(3), 740–753. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1608>
22. Segura MF, Hanniford D, Menendez S, Reavie L, et al. Aberrant miR-182 expression promotes melanoma metastasis by repressing FOXO3 and microphthalmia-associated transcription factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009; 106(6), 1814–1819. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808263106>
23. Gheysarzadeh A, & Yazdanparast R. STAT5 reactivation by catechin modulates H2O 2-induced apoptosis through miR-182/FOXO1 pathway in SK-N-MC cells. *Cell biochemistry and biophysics*, 2015; 71(2), 649–656. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0244-6>
24. Wong HK, Veremeyko T, Patel N, Lemere CA, et al. De-repression of FOXO3a death axis by microRNA-132 and -212 causes neuronal apoptosis in Alzheimer's disease. *Human molecular genetics*, 2013; 22(15), 3077–3092. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt164>
25. Ucar A, Gupta SK, Fiedler J, Erikci E, et al. The miRNA-212/132 family regulates both cardiac hypertrophy and cardiomyocyte autophagy. *Nature communications*, 2012; 3, 1078. <https://doi.org/10.1038/ncomms2090>
26. Tang H, Bian Y, Tu C, Wang Z, et al. The miR-183/96/182 cluster regulates oxidative apoptosis and sensitizes cells to chemotherapy in gliomas. *Current cancer drug targets*, 2013; 13(2), 221–231. <https://doi.org/10.2174/1568009611313020010>
27. Lennicke C, Rahn J, Lichtenfels R, Wessjohann LA, et al. Hydrogen peroxide - production, fate and role in redox signaling of tumor cells. *Cell communication and signaling: CCS*, 2015; 13, 39. <https://doi.org/10.1186/s12964-015-0118-6>
28. Fu Z, Tindall DJ. FOXOs, cancer and regulation of apoptosis. *Oncogene*, 2008; 27(16), 2312–2319. <https://doi.org/10.1038/ncr.2008.24>

References

29. Trinh DL, Scott DW, Morin RD, Mendez-Lago M, et al. Analysis of FOXO1 mutations in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 2013; 121(18), 3666–3674. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-479865>
30. Fitzwalter BE, Towers CG, Sullivan KD, Andrysik Z, et al. Autophagy Inhibition Mediates Apoptosis Sensitization in Cancer Therapy by Relieving FOXO3a Turnover. *Developmental cell*, 2018; 44(5), 555–565.e3. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.02.014>
31. Yan H, Wu A. FOXO1 is crucial in glioblastoma cell tumorigenesis and regulates the expression of SIRT1 to suppress senescence in the brain. *Molecular medicine reports*, 2018; 17(2), 2535–2542. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8146> (Retraction published *Mol Med Rep.* 2018 Mar;17(3):4154)
32. Zhu WL, Tong H, Teh JT, Wang M. Forkhead box protein O3 transcription factor negatively regulates autophagy in human cancer cells by inhibiting forkhead box protein O1 expression and cytosolic accumulation. *PloS one*, 2014; 9(12), e115087. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115087>
33. O'Neill F, Madden SF, Clynes M, Crown J, et al. A gene expression profile indicative of early stage HER2 targeted therapy response. *Molecular cancer*, 2013; 12, 69. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-69>
34. Vasudevan S, Tong Y, Steitz JA. Switching from repression to activation: microRNAs can up-regulate translation. *Science (New York, N.Y.)*, 2007; 318(5858), 1931–1934. <https://doi.org/10.1126/science.1149460>
35. Mutka SC, Yang WQ, Dong SD, Ward SL, et al. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer research*, 2009; 69(2), 510–517. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0858>
36. Link W, Oyarzabal J, Serelde BG, Albarran MI, et al. Chemical interrogation of FOXO3a nuclear translocation identifies potent and selective inhibitors of phosphoinositide 3-kinases. *The Journal of biological chemistry*, 2009; 284(41), 28392–28400. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.038984>
37. Wang B, Yang Q, Sun YY, Xing YF, et al. Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice. *Journal of cellular and molecular medicine*, 2014; 18(8), 1599–1611. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12312>
38. Hornsveld M, Smits L, Meerlo M, van Amersfoort M, et al. FOXO Transcription Factors Both Suppress and Support Breast Cancer Progression. *Cancer research*, 2018; 78(9), 2356–2369. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2511>
39. Liu L, Tao Z, Zheng LD, Brooke JP, et al. FoxO1 interacts with transcription factor EB and differentially regulates mitochondrial uncoupling proteins via autophagy in adipocytes. *Cell death discovery*, 2016; 2, 16066. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2016.66>