

## Fox Yolağının Kansere Üzerine Etkisi

Funda Kosova\*<sup>1</sup>, Nurcan Umur<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya, Manisa, Türkiye  
<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Moleküler Biyoloji, Manisa, Türkiye

Funda Kosova, ORCID No: 0000-0001-8070-5067, Nurcan Umur, ORCID No: 0000-0001-6593-8751

### MAKALE BİLGİSİ ÖZ

Geliş: 29.05.2024  
Kabul: 16.09.2024

**Anahtar Kelimeler**  
Kanser, Ang-2, Foxa2

\* **Sorumlu Yazar**  
fundakosova@gmail.com

Kanser; hücrenin çoğalmasını, farklılaşmasını ve sağ kalımını denetleyen kritik genlerde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanan bir hastalıktır. Hücrelerin sürekli kontrolsüz olarak çoğalması ile kanser oluşmaktadır. Çeşitli kontrol mekanizmalarının denetiminden kurtulan hücreler çoğalmalarına devam ederek sıra dışı büyüyen anormal hücre kitlesinin oluşmasına neden olmaktadır. Kanser hücreleri, vücudun diğer bölgelerine yayılırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler. Hastalıkların tanısında kullanabilmek amacıyla birçok molekül üzerinde bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Bu moleküllerden bir tanesinin bile tanı amacıyla kullanılabilmesi, klinisyenler açısından hastalığın tanısının konmasında oldukça önemlidir. Literatüre baktığımızda biyobelirteçlerin birçok alanda araştırmalarda kullanıldığı görülmektedir. Ang-2 protein olup, kan damarlarının büyümesi ve stabilizasyonunda rol oynar. Ang-2 ile ilgili yapılan birtakım araştırmalarda, Ang-2 seviyelerinin kanserin prognozu ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Foxa2 de kanserin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar, Foxa2 ekspresyonunun kanserin prognozu ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Ancak, bu biyobelirteçlerin kullanımı kanserin tanısı veya tedavisi için henüz onaylanmamıştır. Bu nedenle, bu biyobelirteçlerin kanser üzerindeki etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Biz bu derlemede, kanser ile Foxa2 yolağı arasındaki ilişkileri araştırmayı ve geniş bir perspektifle okuyucuya sunmayı hedefledik.

### Effect of Fox Pathway on Cancer

#### ARTICLE INFO

Received : 29.05.2024  
Accepted : 16.09.2024

**Keywords**  
Cancer, Ang-2, Foxa2

\* **Corresponding Author**  
fundakosova@gmail.com

#### ABSTRACT

Cancer is a disease caused by changes in critical genes that control cell proliferation, differentiation and survival. Cancer occurs when cells multiply uncontrollably. Cancer cells spread to other parts of the body. Cancer cells accumulate and form tumors, tumors can compress, infiltrate or destroy normal tissues. Scientific studies are ongoing on many molecules in order to be used in the diagnosis of diseases. The fact that even one of these molecules can be used for diagnostic purposes is very important for clinicians in diagnosing the disease. When we look at the literature, we see that biomarkers are used in research in many areas. Ang-2 is a protein and plays a role in the growth and stabilization of blood vessels. Some studies on Ang-2 have shown that its levels may be associated with cancer prognosis. Foxa2 also plays a role in the pathogenesis of cancer. Some studies have suggested that Foxa2 expression may be associated with cancer prognosis. However, the use of these biomarkers has not yet been approved for the diagnosis or treatment of cancer. In this review, we aimed to investigate the relationships between cancer and the Foxa2 pathway and present them to the reader with a broad perspective.

## GİRİŞ

Kanser hücrenin çoğalmasını, farklılaşmasını ve sağ kalımını denetleyen kritik genlerde meydana gelen değişikliklerden kaynaklanan bir hastalıktır. Hücrelerin sürekli ve kontrolsüz çoğalması kanserin gelişmesine neden olan temel değişikliktir (1). Çeşitli kontrol mekanizmalarının denetiminden kurtulan hücreler çoğalmalarına devam ederek, sıra dışı büyüyen anormal hücre kitlesinin oluşmasına neden olmaktadır (2). Normal şartlar altında, eğer yeni hücreler gerekmiyorsa her hücrenin içinde bulunan bazı mekanizmalar hücreye bölünmesini durdurmasını söyler. Buna karşın kanser hücreleri, büyümeye ve bölünmeye devam ederler ve vücudun diğer bölgelerine yayılırlar. Kanser hücreleri birikerek tümörleri (kitleleri) oluştururlar, tümörler normal dokuları sıkıştırabilirler, içine sızabilirler ya da tahrip edebilirler (3). Kanser dünyada en yaygın ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Adolesans ve genç yetişkinlerde kanser sonrası 5 yıllık sağkalımı Avrupa'da %82'dir. Hayatta kalanların daha sonra primer neoplazmlara yakalanma riski yüksektir; bu riskin, genel popülasyondan beklenenden 1,5 ile 3,1 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Genç yetişkinlerde kanserden kurtulanlarla ilgili daha önce yapılan büyük ölçekli çalışmalar çoğunlukla lenfoma, testis kanseri ve meme kanseri gibi yaygın kanserlerden daha sonra ortaya çıkabilecek primer neoplazm riskine odaklanmıştır (4).

Son on yılda bu hastaların tanı ve tedavilerinde çok büyük ilerlemeler olmuştur. Ancak yine de bazı kanser türlerinin prognozu çok kötüdür. Kanser, metastaz ile, kan damarları ve lenfatik sisteme nüfuz etme yeteneğine bağlı olarak yayılır. Bu invazyonun, anjiogenesis ile kolaylaştığı, yapılan araştırmalarla saptanmıştır (5). Anjiyogenez büyüme, farklılaşma için temel bir faktör olmasının yanı sıra, tümör yayılması ve metastazı için de büyük önem taşımaktadır. VEGF'in mide kanseri de dahil olmak üzere, birçok kanser çeşidinde varlığı gösterilmiş ve artmasının özellikle malignite ile ilgili olduğu düşünülmüştür (6).

Kanserli hücre, büyüme ve çoğalma davranışı açısından normal bir hücreyle kıyaslandığında pek çok farklılık gösterir. Bunlar arasında kanserli hücrenin apoptozdan kaçması, büyüme uyarılarından bağımsız olarak büyüebilmesi, sonsuz bir bölünebilme kapasitesinin olması (ölümsüzleşme), yeni damarlar oluşturabilmesi (anjiyogenez) ve başka dokuları işgal etmesi (metastaz) en belirgin olanlardır. Bütün bu farklılıkların kaynağı, kanserli hücrede normal hücredekenden farklı bir protein örüntüsünün olmasıdır. Normal hücrede bulunan bazı proteinler artık yapılmıyor olabilir, bazı proteinlerin değişikliğe uğramış (yeni proteinler olarak nitelendirilebilecek) formları bulunabilir, bazı proteinlerin ise miktarında artış olabilir (2). Hastalıkların tanısında kullanabilmek amacıyla birçok molekül üzerinde bilimsel çalışmalar devam etmektedir. Bu moleküllerden bir tanesinin bile tanı amacıyla kullanılabilmesi, klinisyenler açısından hastalığın tanısının konmasında oldukça önemlidir.

### Foxa2

Foxa2, Foxa protein alt ailesinin bir üyesidir. Foxa proteinleri, merkezi olarak yerleştirilmiş bir DNA bağlayıcı çatal uçlu kutu alanı içerir. Foxa2'nin forkhead box alanı, Foxa alt ailesinin diğer iki üyesi olan Foxa1 ve Foxa3 ile neredeyse aynıdır. Foxa proteinleri, çatal uçlu kutu alanlarındaki güçlü benzerlik nedeniyle, monomerlerle aynı konsensus TATTGA(C/T)TT(A/T) G dizisine bağlanır. Forkhead kutusunun dışında, C-terminalinde bulunan korunmuş aktivasyon alanı II ve III ve N-terminalinde bulunan aktivasyon alanları IV ve V dışında Foxa proteinleri arasında çok az benzerlik vardır. Foxa proteinlerinin çatal uçlu alanı, bağlayıcı histonlara, histon 1 ve 5'e yapısal olarak benzerdir. Foxa proteinlerinin korunmuş C-ucu, histonlar H3 ve H4 ile etkileşime girer ve nükleozomal histonları yer değiştirir. Kromatini yeniden şekillendirme ve hücre tipi kısıtlı faktörleri toplama konusundaki bu benzersiz yetenek, Foxa proteinlerinin "öncü faktörler" olarak çalışmasını ve hücre ve doku tipi kimlikler sağlayan gen ekspresyonunu başlatmasını sağlamıştır. Foxa2, karaciğer, pankreatik a ve b hücreleri ve adipositler gibi metabolik olarak aktif dokulardaki

birkaç geni düzenleyerek glikoz ve homeostazın korunmasında çok önemli bir rol oynar. Ek olarak, Foxa2 lateral hipotalamik nöronlarda gen ekspresyonunu düzenleyerek beslenme davranışını kontrol ederek organizmanın enerji dengesine katkıda bulunur. Genetik, biyokimyasal ve biyoinformatik yaklaşımlar kullanılarak bu hücre tiplerinde Foxa2 için çeşitli hedefler belirlenmiştir. Hedef genlerden bazıları arasında Pdx-1 (bir pankreas ana düzenleyicisi), Sur1 ve Kir6.2 (insülin sekresyonu ile ilişkili ATP'ye duyarlı potasyum kanalı alt birimleri), transtiretin ve alfa-1 antitripsin, PEPCCK (glikoneogenez için gerekli hız sınırlayıcı bir hepatik enzim) ve oreksin ve melanin konsantre edici hormondur (beslenme davranışını destekleyiciler). Birkaç çalışma, Foxa2 ekspresyonunun ve aktivitesinin transkripsiyon sonrası seviyede düzenlendiğini göstermiştir. Foxa2 proteini, mRNA seviyeleri değil, insülinoma hücrelerinde mikroRNA (miRNA) 124a tarafından düzenlenir. Foxa2, kazein kinaz I ve AKT kinaz tarafından fosforilasyon yoluyla post-translasyonel olarak modifiye edilir. N-terminalinde yer alan IV işlem alanı, kazein kinaz 1 için 2 fosforilasyon bölgesi içerir. Bununla birlikte, bu fosforilasyon bölgeleri, Foxa2 transkripsiyonel aktivitesi için gerekli değildir. İnsülin sinyali aktive AKT, Foxa2'yi treonin156 üzerinde fosforile eder ve Foxa2'yi hepatositlerdeki sitoplazmik bölmeye taşır. Bununla birlikte, Foxa2 hücre altı lokalizasyonunun insülin tarafından başlatılan sinyalleme ile düzenlenmesi tartışmalıdır. Daha yakın zamanlarda, IKKa'nın Foxa2'yi serin107/111 üzerinde fosforile ettiği gösterilmiştir. Serin107/111 fosforilasyonu, Foxa2 transkripsiyonel aktivitesini, baskılanmış Foxa2 hedef genlerini inhibe ettiği ve karaciğer kanseri büyümesini desteklediği gösterilmiştir. Foxa2 proteini üzerindeki ek modifikasyonları ve bu tür modifikasyonların Foxa2 protein ekspresyonunu ve aktivitesini düzenlediği olası mekanizmaları belirlemeye çalışılmıştır (7). Memeliler, beslenme bolluğu ve açlık dönemlerinde enerji homeostazını korumak için karmaşık mekanizmalar geliştirmiştir. Bir organizmanın beslenme durumu, glikoz ve lipid homeostazını sürdürmenin bir yolu olarak periferik dokularda düzenleyici tepkiler ortaya çıkaran iki pankreatik hormon olan insülin ve glukagonun dolaşımdaki seviyeleri tarafından düzenlenir. Özellikle karaciğer, glikojen yıkımını, glukoneojenezi, yağ asidi oksidasyonunu ve ketogenezi düzenleyerek, böylece normoglisemiye koruyarak ve beyin gibi glikoza bağımlı dokulara sürekli enerji beslemesi sağlayarak bir "metabolik entegratör" görevi görür. Gıda alımını takiben, plazma insülin seviyeleri yükselir ve hepatik glikoz üretimini,  $\beta$ -oksidasyonu ve ketogenezi baskılar ve karaciğere glikozu depolamak üzere glikojene dönüştürmesi talimatını verir, insüline duyarlı enzim glikojen sentaz kinaz-3 tarafından düzenlenen bir süreç ve trigliseridi oluşumunu sağlar. Birçok metabolik yanıt, insülin/PI3K/Akt sinyal zincirinin aracılık ettiği plazma insülin seviyelerindeki değişikliklerle ortaya çıkar. Akt kinazlarının aşağı akış hedefleri, yumrulu skleroz 1 (Tsc1)-Tsc2 kompleksi, glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) ve Foxa1 gibi çatal uçlu kutu transkripsiyon faktörlerinin birkaç üyesidir. Foxa2 hepatik glikoz metabolizmasında merkezi bir rol ve hepatik lipid metabolizmasının ana düzenleyicisi olarak rol oynar. Açık durumda transkripsiyonel olarak aktif olan ve yağ asidi oksidasyonu, ketogenez ve VLDL salgılanması ve safra asidi metabolizmasında yer alan enzimlerin ekspresyonunu indükleyen çatal uçlu üye Foxa2, tek bir korunmuş treonin (Thr156) kalıntısında insülin/PI3K/Akt aracılı fosforilasyon yoluyla düzenlenir. Bu fosforilasyon olayı, Foxa2 aktivitesini zayıflatır. İlginç bir şekilde insülin, Foxa2'nin karaciğerde transkripsiyonel aktivitesini sadece beslenme sırasında değil, aynı zamanda hiperinsülinemik ob/ob veya db/db farelerde ve diyete bağlı obeziteye sahip hayvanlarda da inhibe eder. Diyabetik farelerde yapısal olarak aktif Foxa2-T156A'nın ifadesi, plazma glikoz seviyelerini normalleştirir, hepatik trigliserit içeriğini azaltır, insülin duyarlılığını artırır ve CPT1a gibi mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyon ve ketogenezde yer alan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu aktive ederek hepatik lipid metabolizmasını yükseltir (8).

## Anjiopoetin (Ang)

Anjiyopoietin-1, molekül ağırlığı 57 kDa olan 498 amino asitlik bir polipeptidi kodlarken, anjiyopoietin-2, 496 amino asitlik bir polipeptidi kodlar (9). Anjiyopoietin-1 ve anjiyopoietin-2, dimerler, trimerler ve tetramerler oluşturabilir. Anjiyopoietin-1, süper kümelenme alanı aracılığıyla daha yüksek dereceli multimerler oluşturma yeteneğine sahiptir. Ancak yapıların tümü tirozin kinaz reseptörüyle etkileşime giremez. Reseptör yalnızca tetramer seviyesinde veya daha yüksek bir seviyede aktive edilebilir (10). Yapısal olarak, anjiyopoietinler bir N-terminal süper kümelenme alanına, bir merkezi sarmal alana, bir bağlayıcı bölgeye ve ligand ile reseptör arasındaki bağlanmadan sorumlu bir C-terminal fibrinojenle ilişkili alana sahiptir (10).

Anjiyopoietinler, reseptör tirozin kinazlar, vasküler endotelial büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri arasındaki kolektif etkileşimler iki sinyal yolunu (Tie-1 ve Tie-2) oluşturur. İki reseptör yolu, spesifik tirozinlerin fosforilasyonunu indükleyerek hücre sinyallerine aracılık etmedeki rollerinin bir sonucu olarak adlandırılmıştır. Bu da hücre sinyalleme olarak bilinen bir süreç olan aşığı akışlı hücre içi enzimlerin bağlanmasını ve aktivasyonunu başlatır.

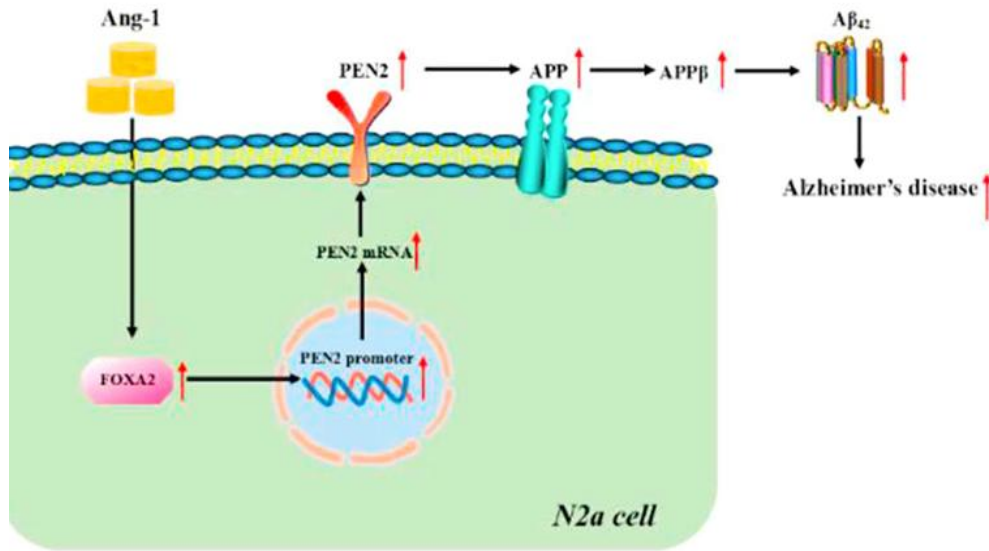
Tie-2/Ang-1 sinyali, LSK-Tie2+ hücrelerinde  $\beta$ 1-integrin ve N-kadherini aktive eder ve hücre dışı matris ve bunun hücresele bileşenleri ile hematopoietik kök hücre (HSC) etkileşimlerini destekler. Ang-1, in vivo HSC'nin sessizliğini teşvik eder. Tie-2/Ang-1 sinyalleme tarafından indüklenen HSC'lerin bu sessizliği veya yavaş hücre döngüsü, HSC'nin uzun süreli yeniden çoğalma yeteneğinin korunmasına ve HSC bölmesinin çeşitli hücresele streslerden korunmasına katkıda bulunur. Tie-2/Ang-1 sinyali, HSC'nin kemik iliğinde uzun süreli bakımı ve hayatta kalması için gerekli olan HSC'de kritik bir rol oynar. Endosteumda, Tie-2/Ang-1 sinyali ağırlıklı olarak osteoblastik hücreler tarafından eksprese edilir (11). Hangi spesifik TIE reseptörlerinin anjiyogenez stimülasyonunun sinyallere aracılık ettiği oldukça tartışmalı olmasına rağmen, TIE-2'nin anjiyopoietinlerin bağlanmasının bir sonucu olarak aktivasyon yeteneğine sahip olduğu açıktır.

Anjiyopoietin proteinleri 1'den 4'e kadar hepsi Tie-2 reseptörlerine yönelik ligandlardır. Tie-1, vasküler gelişim ve olgunlaşma için Tie-2'nin sinyal iletimini geliştirmek ve modüle etmek üzere Tie-2 ile heterodimerize olur. Bu Tirozin kinaz reseptörleri tipik olarak vasküler endotelial hücrelerde ve bağışıklık tepkileri için spesifik makrofajlarda eksprese edilir (9). Anjiyopoietin-1, vasküler destek hücreleri, böbrekteki özel perisitler ve karaciğerdeki hepatik yıldız hücreleri tarafından üretilen bir büyüme faktörüdür. Bu büyüme faktörü aynı zamanda bir glikoproteindir ve endotel hücrelerinde bulunan tirozin reseptörüne karşı agonist görevi görür (12). Anjiyopoietin-1 ve tirozin kinaz sinyalleme, kan damarı gelişiminin ve olgun damarların stabilitesinin düzenlenmesi için gereklidir (12). Anjiyopoietin-1 damar olgunlaşması, yapışması, göçü ve hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. Anjiyopoietin-2 ise hücre ölümünü teşvik ederek damarlanmayı bozar. Ancak vasküler endotelial büyüme faktörleri veya VEGF ile birlikte kullanıldığında neovaskülarizasyonu teşvik edebilir (9). Göç etmek için endotel hücrelerinin bazal laminayı ve kan damarlarının ECM iskelesini parçalayarak endotel bağlantılarını gevşetmeleri gerekir. Bu bağlantılar vasküler geçirgenliğin önemli bir belirleyicisidir ve aynı zamanda damar stabilitesi ve olgunluğunda önemli bir faktör olan peri-endotelial hücre temasını rahatlatır. Fiziksel bariyer kaldırıldıktan sonra VEGF büyüme faktörlerinin etkisi altında, anjiyopoietin-1, integrinler ve kemokinler gibi diğer faktörlerin de katkısıyla önemli bir rol oynar. VEGF ve ang-1 endotel tüp oluşumunda rol oynar (13).

Anjiyopoietin ve tirozin kinaz yolunun bozulması diyabet, sıtma, sepsis ve pulmoner hipertansiyon gibi kanla ilişkili hastalıklarda yaygındır (14). Bu kan serumunda anjiyopoietin-2 ve anjiyopoietin-1 oranının artmasıyla gösterilmiştir. Spesifik olmak gerekirse, anjiyopoietin seviyeleri sepsis için bir gösterge sağlar. Anjiyopoietin-2 üzerine yapılan araştırmalar, bunun septik şokun başlangıcında rol oynadığını göstermiştir. Ateş ve yüksek düzeyde anjiyopoietin-2

kombinasyonu, septik şok gelişme ihtimalinin artmasıyla ilişkilidir. Anjiyopietin-1 ve anjiyopietin-2 sinyalleme arasındaki dengesizliklerin birbirinden bağımsız hareket edebildiği de gösterilmiştir. Bir anjiyopietin faktörü yüksek seviyelerde sinyal verebilirken, diğer anjiyopietin faktörü temel seviyede sinyallemede kalır (15).

Anjiyopietin-2, endotel hücrelerindeki Weibel-Palade cisimciklerinde üretilir ve depolanır ve bir tek tirozin kinaz antagonisti olarak görev yaparlar. Sonuç olarak, endotel aktivasyonun, bozulmasına ve inflamasyonun oluşmasını aktive ederler (12). Anjiyopietin-2 ekspresyonunun serum seviyeleri, multipl miyelomun büyümesi, anjiyogenez ve oral skuamöz hücreli karsinomda genel sağkalım ile ilişkilidir (16,17). Dolaşımdaki anjiyopietin-2, kronik diyalizdeki çocuklarda erken dönemde kardiyovasküler hastalığın bir belirteçidir (18). Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüsü, endotel hücrelerinden anjiyopietin-2'nin hızlı salınmasına neden olur (19). Anjiyosarkomlu hastalarda anjiyopietin-2 düzeyi yüksektir (20).



Şekil 1: Foxa2 mekanizması (21)

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Forkhead box (Fox) gen ailesinin bir üyesi olan Forkhead box A2 (Foxa2), hepatosit nükleer faktör 3b (HNF3b) olarak da bilinen bir transkripsiyon faktörüdür. Foxa2'nin karaciğer, mide, pankreas, akciğer ve prostat gibi endoderm kaynaklı organların gelişiminde merkezi bir rol oynadığı iyi bilinmektedir (21). Doğum sonrası yaşamda Foxa2, karaciğer, pankreas ve yağ dokusundaki çoklu hedef genlerin düzenlenmesi yoluyla glukoz ve lipid metabolizmasını düzenler (22,23). Öte yandan, Foxa2'nin baskılanması veya genetik değişiklikleri çeşitli tümör türlerinde gösterilmiştir (24). Foxa2'nin aşırı ekspresyonu, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hücrelerinin büyümesinde önemli azalmaya, proliferasyonun durmasına, apoptoza ve klonojenik yetenek kaybına neden olmuştur (22). Tang ve ark. (25) Foxa2'nin insan akciğer kanserlerinde epitelyalden mezenkimal geçişin (EMT) inhibisyonu yoluyla tümör metastazını engellediğini göstermişlerdir. Song ve ark. (26) ayrıca Foxa2 kaybının pankreas kanserinde EMT için kritik olduğunu da bildirmiştir. Daha yakın zamanlarda Liu ve ark. Foxa2'nin inaktivasyonunun, bir

TNF $\alpha$ /IKK $\alpha$ /Foxa2/NUMB/NOTCH1 yoluyla inflamasyon aracılı karaciğer kanseri tümör oluşumuna katkıda bulunduğunu bulmuşlardır (27). İlginç bir şekilde, her iki Foxa1/2 geninin karaciğere özgü eksikliği, beklenmedik bir şekilde dişi farelerde şiddetli HCC (hepatocellular carcinoma) ile sonuçlandığını, ancak kanser tedavisinden sonra erkek mutantlarda tümör büyümesini azalttığını; bu, Foxa1 ve Foxa2'nin farelerde cinsel dimorfik HCC için gerekli olduğunu ortaya koymuşlardır (28). Tüm bu veriler Foxa2'nin bir tümör baskılayıcı olarak hareket etme potansiyeline sahip olduğunu ve dolayısıyla terapötik bir hedef olarak temsil edilebileceğini göstermektedir.

Hepatosit nükleer faktör 3-alfa (HNF3A) olarak da bilinen çatal uçlu kutu proteini A1 (Foxa1), ilk olarak karaciğerde transtiretin ve  $\alpha$ 1-antitripsin ekspresyonu için bir transkripsiyon faktörü olarak tanımlandı. Foxa1'in, NK2 homeobox 1 (NKX2-1) ile iş birliği yaptığı ve akciğer kanserinde bir onkogen olarak görev yaptığı bulunmuştur. Pankreas duktal adenokarsinomunun metastazı, Foxa1'e bağımlı güçlendirici yeniden programlama ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Geçtiğimiz birkaç yılda, Foxa1 ekspresyonu rapor edilmiştir. Foxa1, spesifik kanser türlerine bağlı olarak hem onkogen hem de tümör baskılayıcı gen olarak birçok insan kanseriyle ilişkili olabilir. Foxa1, aynı kanser türünde bile farklı alt tiplerde farklı roller oynayabilir. Foxa1'in birçok farklı kanserdeki prognostik rolü geniş çapta araştırılmıştır. Foxa1'in prostat kanserinde prognoz ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar tartışmalı sonuçlar göstermiştir (29). Yapılan bir çalışmada, primer prostat kanserinde yüksek Foxa1 ekspresyonu, prostat kanseri olan 350 hastada hastalığa özgü sağkalımın kötü olduğunu, ayrıca, Foxa1 ekspresyon düzeyleri primer prostat kanserinde Gleason skoru ve pT evresi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (29). Kemik metastazı sıklıkla ileri evre prostat kanseri (PCa) hastalarında görülür. PCa aracılı kemik yıkımını destekleyen mekanizmaları anlamak, bu ölümcül hastalığa karşı terapötik hedeflerin belirlenmesi için önemlidir. Çatal uçlu kutu A2'nin (Foxa2) PCa kemik metastazı numunelerinin bir alt kümesinde ifade edildiği bildirilmiştir. Foxa2, çatal uçlu bir transkripsiyon faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, Foxa2'nin PCa metastazındaki fonksiyonel rolünü belirlemek için, kemiklerde büyüeyebilen ve bir osteolitik reaksiyona neden olabilen PCa PC3 hücrelerinde Foxa2'nin ekspresyonunu düşürmüşler ve PC3/Foxa2 yıkım hücreleri, kontrol hücrelerine kıyasla tibial enjeksiyonun ardından daha az kemik lezyonu ürettiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca, Foxa2 yıkımının, kemiğin yeniden şekillenmesini düzenleyen köklü bir faktör olan PTHrP'yi kodlayan PTHLH'nin ifadesini azalttığını ve bu sonuçların, Foxa2'nin PCa kemik metastazında yer aldığını göstermişlerdir (29).

Anjiyopietin, embriyonik ve postnatal anjiyogenezde rol oynayan vasküler büyüme faktörleri ailesinin bir parçasıdır. Anjiyopietin sinyali en doğrudan, önceden var olan kan damarlarından yeni arterlerin ve damarların oluştuğu süreç olan anjiyogeneze karşılık gelir. Anjiyogenez filizlenme, endotelial hücre göçü, proliferasyon ve damar kararsızlaşması ve stabilizasyonu yoluyla ilerler. Kan damarlarının endotelial yapılarının bozulmasından sorumludurlar (15). Anjiyopietin sitokinleri, damarları çevreleyen düz kas hücrelerine sinyal göndererek mikrovasküler geçirgenliğin, vazodilatasyonun ve vazokonstriksiyonun kontrol edilmesinde rol oynar (30). Tanımlanmış dört anjiyopietin vardır: ANGPT1, ANGPT2, ANGPT3, ANGPT4 (31).

Anjiyopietin-2'nin farklı kanser türlerinde biyobelirteç olarak kullanılması önerilmiştir. Anjiyopietin-2 ekspresyon seviyeleri hem küçük hem de küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde kanser evresi ile orantılıdır. Aynı zamanda hepatoselüler ve endometrial karsinoma bağlı anjiyogenezde de rol oynadığı gösterilmiştir. Anjiyopietin-2'yi bloke eden antikörlerin kullanıldığı deneyler, akciğerlere ve lenf düğümlerine metastazı azalttığını göstermiştir (32). Araştırmalar, anjiyopietin sinyalinin kanser tedavisinde de önemli olduğunu göstermiştir. Tümör büyümesi sırasında pro-anjiyogenik moleküller ve anti-anjiyogenik moleküller dengesizdir. Denge

bozularak pro-anjiyogenik moleküllerin sayısı artar. Anjiyopietinlerin yanı sıra VEGF'lerin ve trombosit türevli büyüme faktörlerinin (PDGF'ler) de dahil olduğu bilinmektedir. Bu, kanser tedavilerine göre klinik kullanım açısından önemlidir çünkü anjiyogenezin inhibisyonu, tümör proliferasyonunu baskılamaya yardımcı olabilir (33).

Vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) yokluğunda Anjiopietin-2'nin ekspresyonu endotel hücre ölümüne ve vasküler gerilemeye yol açar (34). Artan Ang2 seviyeleri tümör anjiyogenezini, metastazı ve inflamasyonu teşvik eder. İnflamasyon ve kanserde Ang-2'yi kontrol etmeye yönelik etkili araçların klinik değeri olmalıdır (35). Anjiyopietin, daha spesifik olarak Ang-1 ve Ang-2, anjiyogenez için VEGF ile el ele çalışır. Ang-2, VEGF ile aynı zamanda hücre çoğalmasını ve endotel hücrelerinin göçünü kolaylaştırır (36). Serebral iskemi sonrasında sıçan beyninde Ang-1, Ang-2 ve VEGF ekspresyonunda değişiklikler olduğu rapor edilmiştir (37, 38).

Sonuç olarak, kanser üzerinde Fox yolağının etkisinin olduğu literatür taramaları sırasında ilginç bir sonuç çıkmıştır. Bu yolda anjiyogenez etkisi olan Ang-2'nin Foxa2'nin oluşumunu aktive ettiğini gözlemledik (Şekil 1). Kanser hastalarında anjiyogenez, kanserin proliferasyonu ve invazyonu için çok önemlidir. Ang-2, anjiyogenez etkisini VEGF aracılığı ile gerçekleştirmektedir. Böylece Ang-2 'nin artması VEGF aracılığı ile anjiyogenezini artırarak tümörün proliferasyonu artırmakta hatta invazyonu ve metastazı da artırdığı bildirilmiştir. Ang-2'nin artması Foxa2'nin artışına neden olmakta bu da aynı şekilde tümörün proliferasyonu ve metastazına neden olduğu literatür taramalarında gözlemlenmiştir. Bu konunun araştırmaya açık olduğu ve daha fazla çalışma yapılması gerektiğini öngörmekteyiz. Bu proteinlerden birinin kanser hastalarında biyobelirteç olarak kullanılması klinisyenler açısından kanserin erken tanı ve tedavisinde yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bizde burdan yola çıkarak bu konuda çalışma yapmak isteyen araştırmacılara toplu bilgi sunmak amacıyla bu derlemeyi hazırladık.

## KAYNAKLAR

1. Arı Z, Kosova F. Adipositokinler ve Meme Kanseri. F.Ü. Sağ. Bil. Dergisi. 2008 22 (6): 377 –84.
2. Demirpençe E. Kanserde moleküler tedavi hedefi olarak sinyal iletim yolları, 21. Ulusal Biyokimya Kongresi, İstanbul. 2009.
3. Ohta T, Kunimasa K, Kobayashi T, Sakamoto M, Kaji K. Propolis suppresses tumor angiogenesis by inducing apoptosis in tube-forming endothelial cells, biosci. Biotechnol. Biochem. 2008 72 (9):2336-440.
4. Chloe J Bright, Raoul C Reulen, David L Winter, et al. Risk of subsequent primary neoplasms in survivors of adolescent and young adult cancer (Teenage and Young Adult Cancer Survivor Study): a population-based, cohort study. Lancet Oncol. 2019 Apr; 20(4): 531–545.
5. Ölgen S, Bıçak I, Nebioğlu D. Angiogenesis ve kanser tedavisinde yeni yaklaşımlar, Ankara Eczacılık Fakültesi dergisi. 2002 31(3):193-214.
6. Inan S, Vatanserver S, Celik-Ozenci C, Sanci M, Dicle N, Demir R. Immunolocalizations of VEGF, its receptors flt-1, KDR and TGF-beta's in epithelial ovarian tumors. Histol Histopathol. 2006 Oct. 21(10):1055-64.
7. Meyenn FV, Porstmann T, Gasser E, Selevsek N, Schmidt A, Aebersold R, Stoffel M. Glucagon-Induced Acetylation of Foxa2 Regulates Hepatic Lipid Metabolism. Cell Metabolism. 2013 17 March 5436-447.
8. Andreoli V, Trecroci F, La Russa A, et al. Presenilin Enhancer-2 Gene: Identification of a Novel Promoter Mutation In A Patient With Early-Onset Familial Alzheimer's Disease. Alzheimers Dement. 2011

- Nov;7(6):574-8.
9. Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis. *Cancer Lett.* 2013 328(1):18-26.
  10. Arai, F. Quiescent stem cells in the niche. *Stembook*. Cambridge, MA: Harvard Stem Cell Institute. July 11, 2008 doi:10.3824/stembook.1.6.1. PMID 20614597.
  11. Jeansson M, Gawlik A, Anderson G, et al. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury". *J Clin Invest.* 1 2011 21(6):2278-89. doi:10.1172/JCI46322. PMC 3104773. PMID 21606590.
  12. Félétou, M. Chapter 2, Multiple Functions of the Endothelial Cells. *The Endothelium: Part 1: Multiple Functions of the Endothelial Cells—Focus on Endothelium-Derived Vasoactive Mediators.* 2011 San Rafael, CA: Morgan & Claypool Life Sciences.
  13. Oluboyo AO, Chukwu SI, Oluboyo BO, Odewusi OO. Evaluation of angiopoietins 1 and 2 in malaria-infested children. *Journal of Environmental and Public Health.* 2020; 1-5.
  14. Alves BE, Montalvao SA, Aranha FJ, et al. Imbalances in serum angiopoietin concentrations are early predictors of septic shock development in patients with post chemotherapy febrile neutropenia. *BMC Infect Dis.* 2010 10:143.
  15. Pappa CA, Tsirakis G, Samiotakis P, et al. Serum levels of angiopoietin-2 are associated with the growth of multiple myeloma. *Cancer Invest.* 2013 31(6):385–9
  16. Li C, Sun CJ, Fan JC, Geng N, Li CH, Liao J, et al. Angiopoietin-2 expression is correlated with angiogenesis and overall survival in oral squamous cell carcinoma. *Med Oncol.* 2013 3 (2): 571.
  17. Shroff RC, Price KL, Kolatsi-Joannou M, Todd AF, Wells D, Deanfield J, et al. Circulating angiopoietin-2 is a marker for early cardiovascular disease in children on chronic dialysis. *PLOS ONE.* 2013 8(2):e56273.
  18. Ye FC, Zhou FC, Nithianantham S, Chandran B, Yu XL, Weinberg A, et al.. "Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus induces rapid release of angiopoietin-2 from endothelial cells". *J Virol.* 2013 87(11):6326–35. doi:10.1128/JVI.03303-12.
  19. Amo Y, Masuzawa M, Hamada Y, Katsuoka K. "Observations on angiopoietin 2 in patients with angiosarcoma. *Br. J. Dermatol.* 2004 150 (5):1028–9. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.05932.x.
  20. Manczak M, Mao P, Calkins MJ, Cornea A, Reddy AP, Murphy MP, Szeto HH, Park B, Reddy PH. J Mitochondria-targeted antioxidants protect against amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease neurons. *Alzheimers Dis.* 2010 20 Suppl 2 :S609-31. doi: 10.3233/JAD-2010-100564.
  21. Lee CS, Friedman JR, Fulmer JT, Kaestner KH. The initiation of liver development is dependent on Foxa transcription factors. *Nature.* 2005 435:944-947.
  22. Wang H, Gauthier BR, Hagenfeldt-Johansson KA, Iezzi M, Wollheim CB. Foxa2 (HNF3b) controls multiple genes implicated in metabolism-secretion coupling of glucose-induced insulin release. *J Biol Chem.* 2002 277:17564-70.
  23. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature.* 2004 432:1027-1032.
  24. Akagi T, Luong Q, Gui D, et al. Induction of sodium iodide symporter gene and molecular characterisation of HNF3b/Foxa2, TTF-1 and C/EBPb in thyroid carcinoma cells. *Br J Cancer.* 2008 99:781-788.
  25. Wolfrum C, Asilmaz E, Luca E, Friedman JM, Stoffel M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature.* 2004 432:1027-1032.
  26. Song Y, Washington MK, Crawford HC. Loss of FOXA1/2 is essential for the epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2010 70:2115-2125.



27. Liu M, Lee DF, Chen CT, et al. IKKa activation of NOTCH links tumorigenesis via FOXA2 suppression. *Mol Cell*. 2012 45:171-184.
28. Li Z, Tuteja G, Schug J, Kaestner KH. Foxa1 and Foxa2 are essential for sexual dimorphism in liver cancer. *Cell*. 2012 148:72-83
29. Wang Z, Zhao Y, An Z, Li W, Molecular Links Between Angiogenesis and Neuroendocrine Phenotypes in Prostate Cancer Progression, *Front Oncol*. 2019 9:1491.
30. Valenzuela DM, Griffiths JA, Rojas J, Aldrich TH, Jones PF, Zhou H, McClain J, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Huang T, Papadopoulos N, Maisonpierre PC, Davis S, Yancopoulos GD. Angiopoietins 3 and 4: Diverging gene counterparts in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 96(5):19049.
31. Santulli G. Angiopoietin-like proteins: a comprehensive look. *Frontiers in Endocrinology*. 2014 5:4.
32. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. *Cells*. 2019 8 (5): 471. doi:10.3390/cells8050471.
33. Falcón BL, Hashizume H, Koumoutsakos P, Chou J, Bready JV, Coxon A, et al. Contrasting actions of selective inhibitors of angiopoietin-1 and angiopoietin-2 on the normalization of tumor blood vessels. *Am J Pathol*. 2009 175 (5):215970. doi:10.2353/ajpath.2009.090391. PMC 2774078.
34. Harmey, Judith 2004. VEGF and cancer. Georgetown, Tex: Landes Bioscience/Eurekah.com New York, N.Y. Kluwer Academic/Plenum Publishers. ISBN 0-306-47988-5.
35. Gu G, Zhu B, Ren J, Song X, Fan B, Ding H, Shang J, Wu H, Li J, Wang H, Li J, Wei Z, Feng S. Ang-(1-7)/MasR axis promotes functional recovery after spinal cord injury by regulating microglia/macrophage polarization. *Cell Biosci*. 2023 Feb 4;13(1):23. doi: 10.1186/s13578-023-00967-y.
36. Lim HS, Blann AD, Chong AY, Freestone B, Lip GY. Plasma vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and angiopoietin-2 in diabetes: implications for cardiovascular risk and effects of multifactorial intervention. *DiabetesCare*. 2004 27 (12):291824. doi:10.2337/diacare.27.12.2918. PMID 15562207.
37. Zan L, Wu H, Jiang J, Zhao S, Song Y, Teng G, Li H, Jia Y, Zhou M, Zhang X, Qi J, Wang J. Temporal profile of Src, SSeCKS, and angiogenic factors after focal cerebral ischemia: correlations with angiogenesis and cerebral edema. *Neurochem. Int*. 2011 58 (8): 872–879.
38. Bancaro N, Cal B, Troian M, Elia A, Arzola R, Attanasi G, La P, Cresp M, Gure B, Pereir R, Gu C. Apolipoprotein E induces pathogenic senescent-like myeloid cells in prostate cancer, *Cell Press*. 2023. Volume 41, Issue 3, 13 March,: 602-619.