



HIF-1 ve KANSER



Amaç

Hif 1 in görevlerini, tümörün ne olduğunu ve tümör tiplerini anlatmak. Hif-1'in kanser üzerindeki etkilerini göstermek. Biyomolekülleri hücre içinde sentezlenen devrenin potansiyelini gösteren bir deneyi tanıtmak.

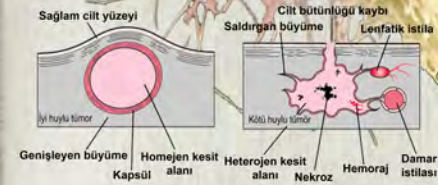
Kerem Yılmaz-Servet Gökay Yıldız-Mete Aküzüm-Emre Kına-Mert Gürler

Tümör Nedir

Neoplazm dokunun anormal bir şekilde büyümesidir. Doku ilerleyen safhada bir kitle oluşturursa tümör olarak adlandırılır. Bu anormal büyüme her zaman tümör oluşturmayabilir. Neoplazm genel olarak "benign" ve "malignant" neoplazm olarak ikiye ayrılır.^[1]

Benign (iyi huylu) tümörler arasında, uterin myomlar ve melanositik nevüsler (deri benleri) bulunur. Sınırlı ve lokalizedirler, benign tümörler kansere sebep olmaz, yakındaki dokuları istila etmez ve diğer bölgelere yayılmazlar. Ancak benign tümörler kan damarları veya sinirler gibi hayati yapılara baskı yaparsa tehlikeli olabilirler. Bu nedenle bazen tedaviye ihtiyaç duyulur.

Malignant (kötü huylu) tümörler, kanserli büyümelerdir. Genellikle tedaviye dirençlidirler ve vücudun diğer bölümlerine yayılabilirler (metastaz). Kontrolsüz ve anormal şekilde büyürler, yakındaki dokuları, kan damarlarını istila ederek vücut işlevlerine müdahale edip hayati tehlike oluşturabilirler. Çıkarıldıktan sonra tekrarlayabilirler.^{[2][3]}



Hif 1 A Nedir ve Görevleri

HIF-1 (Hypoxia induced factor 1) normoksik koşullarda düşük, hipoksik koşullarda ise yüksek miktarda üretilen protein bazlı bir moleküldür. Hif-1, anjiyogenez sağlayan VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) ve eritropoezde görev alan eritropoetin de dahil olmak üzere 60'tan fazla genin transkripsiyonunu uyarmaktadır. Hidroksilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon modifikasyonlarıyla regüle edilir.

Normoksik koşullarda Ubikitin oksijen yardımı ile Hif-1'i işaretler ve proteazomlar bu işaretli molekülleri yıkar. Hipoksik koşullarda ise oksijen eksikliğinden dolayı bu yıkım gerçekleşmez.^[4]

Hücre çoğalmasında ve hayatta kalmasında büyük rol oynayan Hif-1, memelilerde bebeklektikten erginliğe geçene kadar olan kitle artışında dokuların damarlanmasına yardım eder.

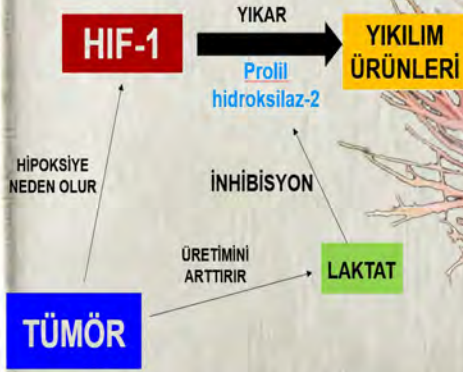
Rejeneratif etkisi ile ilgili olarak ise elde edilen bulgulara göre Hif-1 upregüle edildiğinde, tamir mekanizması bulunan zarar görmüş hücrelerin rejenerasyonu olduğu, downregüle edildiğinde ise yara ve skar doku oluştuğu gözlemlenmiştir.^[5]



HIF 1 A'NIN KANSERE ETKİSİ

HIF-1α insandaki birçok kanserde aşırı salgılanır. Tümörlerde hızlı hücre çoğalması, tümör kılcallarının bozulmuş kan dolaşımı, hipoksik ortam için öncüdür. Tümör hücrelerinin hipoksik koşullara adaptasyonunu sağlayan moleküler mekanizmalar HIF-1α'nın seviyesini artırır. HIF-1α'nın tümör gelişimi ile ilişkisi:

- 1) HIF-1α, özafagal, beyin, göğüs, akciğer, ovaryum, servikal, ve kolon kanserlerini içeren çeşitli kanserlerde artar.
- 2) HIF-1α, tümör hücrelerinin hipoksiye adaptasyonunu sağlayan glikolitik enzim genleri ve anjiyogenik sinyal genleri gibi hedef genlerin ekspresyonunu artırır. Anjiyogenez tümör büyümesi için kritiktir çünkü tümör hücrelerinin hızlıca çoğalmasını sağlayan oksijen ve besini sağlar. Tümör hücreleri genellikle, düşük oksijen miktarı, yüksek glikoz tüketim oranı ve anaerobik glikoliz ile karakterizedir. HIF-1α, tümör hücrelerinde aldolaz A, Fosfogliserat Kinaz 1 ve Piruvat Kinaz gibi metabolik enzimlerin aktivasyonu ile anaerobik glikolizi uyarır.
- 3) Tümördeki hipoksik koşullar hücre ölüm sinyalini aktive eden fizyolojik stres ortamı oluşturur. Bu ortamda sadece kanser gelişimine katkıda bulunan ölümsüz hücreler yaşayabilir. HIF-1α tümör büyümesinde hipoksik kontrolü sağlar.^[6]



Hücre İçinde Devre

Southampton üniversitesinde, HIF-1α / HIF-1β protein-protein etkileşimini in vitro inhibe eden bir siklik heksapeptid üretilmiştir. İnsan hücrelerinde siklik peptid HIF-1 inhibitörünün üretimini, koşullu olarak kodlayan ek bir kromozomal kontrol devresi tasarlandı. Bu devrede hipoksiye yanıt olarak, HIF-1 inhibitörünün şartlı üretimi sağlandı. Bu şartlı üretim sonucunda hipokside sentezlenen HIF-1 inhibe edildi. Bu mühendisliği tabii tutulmuş hücreler, hipoksik hücrelerdeki HIF-1 aktivitesi ve glikoliz inhibe etmenin ölümcüllüğünü göstermek için kullanıldılar. Yaklaşımları, HIF-1 inhibitörünün, hücrelere kimyasal sentezle ve hedefli olarak verilmesine olan ihtiyacı ortadan kaldırdı ve diğer biyoaktif bileşiklerin de üretim mekanizmalarının insan hücreesindeki kromozomlara dahil edilebileceğini gösterdi. Bu çalışma, çevresel veya hücre hastalık uyarılarına yanıt olarak biyomolekül üreten beki devrelerinin potansiyelini, göstermektedir.^[7]



Kaynakça:
[1] Cooper GM (1992). Elements of human cancer. Boston: Jones and Bartlett Publishers. p. 16. ISBN 978-0-86720-191-8.
[2] <http://pathology.jhu.edu/pc/BasicTypes1.php?area=ba>
[3] Taylor, Elizabeth J. (2000) Dorland's Illustrated medical dictionary. (29th ed.). Philadelphia: Saunders. p. 1184. ISBN 0721662544.
[4] ee JW, Bae SH, Jeong JW, Kim SH, Kim KW (Feb 2004). "Hypoxia-inducible factor (HIF-1)alpha: its protein stability and biological functions". Experimental & Molecular Medicine.
[5] Zhang Y, Strehin I, Bedelbaeva K, Gourevitch D, Clark L, Lefterovich J, Messersmith PB, Heber-Katz E. Drug-induced regeneration in adult mice. Sci Transl Med. 2015;290.
[6] <http://biotek.ankara.edu.tr/files/Nilgun-CEKIN-HIF-1-protein-in-kanser-ilaclarina-direnç-gelisimindeki-rolunun-arastirilmesi.pdf>
[7] <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acssynbio.6b00219>