

Transforming Growth Factor- β 'nin Kanserde Baskılayıcı Rolü

The Suppressing Role of Transforming Growth Factor- β in Cancer

Pervin Vural

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya, Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Transforming Growth Factor- β (TGF β) doku homeostazının sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. TGF β sinyalizasyon yolunun bozulması kanserde büyük önem taşımaktadır. Proapoptotik etkisi ile, ayrıca epitelyal hücre proliferasyonu ve inflamatuvar cevabını da baskılayarak TGF β bir tümör supresörü gibi davranır. Tümör hücrelerinde, sitoplazmik kolu elemanlarında mutasyon sonucu TGF β yolunun yavaşlaması, ya da TGF β 'nin sitostatik etkilerinin baskılanması ile (nükleer kol), TGF β 'nin antitumoral etkileri bertaraf edilir. Tümör oluşumu sırasında TGF β antiproliferatif etkilerini kaybeder ve onkojenik özellikler kazanır. Bu derlemede kanserde TGF β 'ün tümör süpresif fonksiyonlarının buzulmasına neden olan mekanizmalar gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: TGF β , kanser, tümör supresör, onkogen

ABSTRACT

Transforming growth factor- β (TGF β) has a crucial role in tissue homeostasis and disruption of TGF β signaling pathway has been implicated in cancer. As a potential inhibitor of epithelial cell proliferation and inflammatory response, together with a proapoptotic effect, TGF β is a tumor suppressor. Tumor cells evade the antitumoral effect of TGF β , either by acquiring mutations in sitoplasmic branch elements that blunt TGF β signaling or by selectively preventing the sitostatic responses to TGF β (nuclear branch). During tumor progression, TGF β not only losses the antiproliferative response but can also become an oncogenic factor. This review is an overview of the mechanisms leading to impairment of tumor suppressive function of TGF β in cancer.

Key Words: TGF β , cancer, tumor suppressor, oncogene

GİRİŞ

Kanser, insan ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu nedenle kanserin etiopatogenezini aydınlatmak ve yeni tedavi alternatifleri bulmak birçok araştırmacının hedefi olmuştur. Kanser oluşumu, "transforming growth factor - β " (TGF β) gibi birçok

büyüme faktörlerinin de rol oynadığı çeşitli patogenetik mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmıştır. TGF β "nodal", "activin", BMP ("bone morphogenic protein") ve AMH ("anti-mullerian hormone")'i de kapsayan, doku homeostazının sürdürülmesi ve embriyonik gelişimin kontrolünde önemli rolleri olan geniş bir sitokin ailesinin başlıca üyesidir.

Birçok hücre tarafından sentezlenen TGF hücre bölünmesi (proliferasyon), farklılaşması (diferansiasyon), adhezyon, morfogenez, ekstraselüler matris oluşumu ve programlı hücre ölümü gibi çeşitli hücresel süreçlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bu büyüme faktörünün sinyalizasyon yolu birçok farklı yollar ile etkileşerek hücrenin homeostazını sağlamaktadır (1-3).

Son yıllarda TGF'nin kanser gelişimindeki rolünün araştırılması büyük bir hız kazanmıştır. İki yüzlü bir molekül olan TGF hem tümör supresör, hem de onkogen gibi davranabilmektedir. TGF epitelial hücrelerin bölünmesini baskılayarak tümör supresif etkisini göstermektedir. Mamafih, tümör hücreleri bu büyüme faktörünün antitümöral etkisini bertaraf etmektedir. Tümöral dokularda TGF onkogenik özellikler sergileyerek, kontrolsüz proliferasyon, metaplazi, displazi ve aplazi gelişmesi (epitelial-mezenkimal geçiş = EMT), invazyon ve metastaz gibi olayların gerçekleşmesine aracılık etmektedir (4,5).

TGF β Sinyalizasyon Yolu

TGF, yapısında bir disülfid köprüsü bulunan 25 kDa'luk bir homodimerdir. TGF hücrede inaktif pro-peptid şeklinde sentezlenir ve LTB (latent TGF-bağlayan proteinler) ile kompleks oluşturularak latent (inaktif) TGF formunda salgılanır. Pro-peptidin N-terminalinde "latency associated protein" (LAP) olarak adlandırılan bir dizi bulunur. Latent TGF'nin yapısından LTBP ve LAP proteinlerinin serin proteazlar aracılığı ile uzaklaştırılması (veya LAP'ın konformasyonel değişimi) sonucu aktif TGF oluşur (6,7).

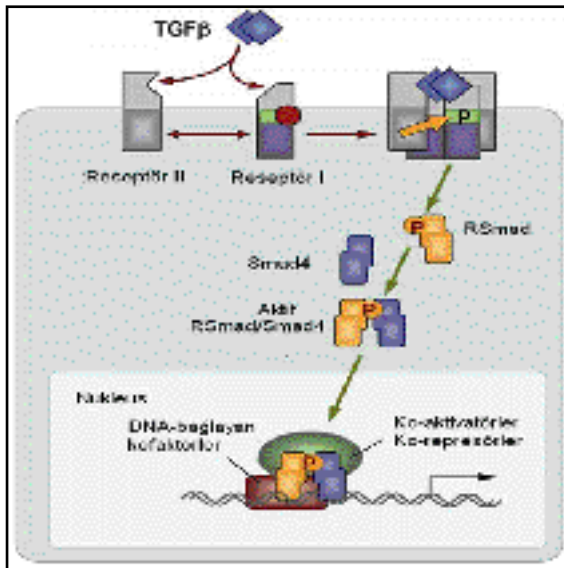
Bir kaskad şeklinde ilerleyen TGF sinyalizasyon yolunun aktivasyonu ligandın reseptörlerine bağlanması ile başlatılır. Hücre membranında TGF tip I (T RI) ve TGF tip II (T RII) olmak üzere iki tip reseptör bulunur. Endoglin ve betaglican olarak da adlandırılan TGF tip III reseptörleri (T RIII) TGF'nin ilk iki tip reseptörlerine bağlanmasını kolay-

laştırır. TGF tip II reseptörün membran dışı bölgesine, sonra da tip I reseptörüne bağlanır. Oluşan ligand/reseptör kompleksi ikişer T RI ve T RII içeren bir heterotetramerdir. T RI ve T RII reseptörleri serin/treonin kinaz özelliğine sahiptir. TGF'nin tip II reseptörüne bağlanması, bu reseptörün kinaz aktivitesinin ortaya çıkmasını ve tip I reseptörün yapısında bulunan GS (glisin, serin) bölgesinin fosforilasyonunu sağlamaktadır. Bu şekilde aktiflenmiş T RI sitozolde bulunan Smad proteinleri fosforiller (8). Smad proteinlerinin 8 alt tipi bilinmektedir. RSmad olarak adlandırılan Smad 2 ve 3 TGF, Smad 1, 5 ve 8 ise BMP ve AMH'nin sinyalizasyon yolunda yer almakta ve ligand/reseptör kompleksi tarafından fosforillenerek aktiflenmektedir. Smad4 (ko-Smad) ligand/reseptör kompleksi tarafından değil de RSmad proteinlerinin etkisi ile fosforillenmektedir. Smad proteinlerinin arasında 2 protein (Smad6 ve Smad7) Smad-reseptör veya Smad-Smad etkileşimlerini inhibe ederek TGF yolunun kontrolüne katılırlar (9).

Smad proteinlerinin yapısında bir bağlaç bölgesi tarafından birleştirilen iki globüler bölge bulunmaktadır. N-terminalindeki MH1 bölgesi 5'-AGAC-3' nukleotid dizisini tanıyarak DNA'ya bağlanır. Bağlaç bölgesinde ubiquitin ligaz'ın bağlandığı ve fosforilasyon yerleri bulunmaktadır. Bu bölge, ayrıca, diğer sinyalizasyon yollarının TGF yolu ile kesiştiği noktadır. C-terminalindeki MH2 bölgesi Smad-reseptör, Smad-Smad ve Smad-transkripsiyon faktör etkileşimlerine aracılık eder (9). MH2 bölgesinde aktif T RI tarafından fosforile edilen Ser-X-Ser aminoasit dizisi bulunmaktadır. Ser-X-Ser motifin fosforilasyonu sonrası RSmadlar Smad4'ün MH2 bölgesine bağlanırlar. RSmad/Smad4 kompleksin oluşması ile TGF yolun sitoplazmik kolu sonlandırılır ve kompleksin nukleusa aktarılması ile TGF yolun nukleer kolu başlatılmış olur. RSmad/Smad4 kompleksi nukleoporinlerin aracılığı ile sitozolden nukleusa aktarılır. Nukleusta RSmad/Smad4 kompleksi 300-400'e yakın genin promotör bölgesine bağ-

lanarak trans kripsiyonu regüle eder (10,11). RSmad/Smad4 kompleksin DNA'ya bağlanması çeşitli kofaktörler tarafından kolaylaştırılır ve kontrol edilir (12). Bu kofaktörler, komplekse çeşitli ko-aktivatör ve ko-represörlerin bağlanmasını da kolaylaştırarak transkripsiyonun regulasyonunu sağlar (2,9). Öte yandan, Smad/Smad/DNA etkileşimini kontrol eden kofaktörlerin aktivasyonu veya ekspresyonu TGF -Smad dışında birçok sinyalizasyon yolu tarafından kontrol edilir. Böylece TGF -Smad yolu hücredeki diğer sinyalizasyon yolları ile karşılıklı etkileşime girer (1,9).

TGF -Smad yolundaki sinyal iletilsinin durdurulması 2 mekanizma ile gerçekleştirilir: defosforilasyon ya da ubiquitinizasyon (3,9, 13). TGF reseptörlerinden ayrılınca, RSmad proteinleri hızla defosforile edilerek inaktive olur ve sitozole aktarılır (13). Defosforilasyon mekanizmasına ek olarak, ubiquitin ligaz enzimin etkisi ile RSmad'ların bağlaç bölgesine ubiquitin bağlanır. Ubiquitin bağlanmış RSmadlar ise proteozomal yıkılıma uğrar (3,9). RSmadların ubiquitinizasyonu hücrede TGF 'ya olan cevabın derecesini ve süresini kontrol eder (3,9).



Şekil 1. TGF sinyalizasyon yolunun sitoplazmik ve nukleer kolları.

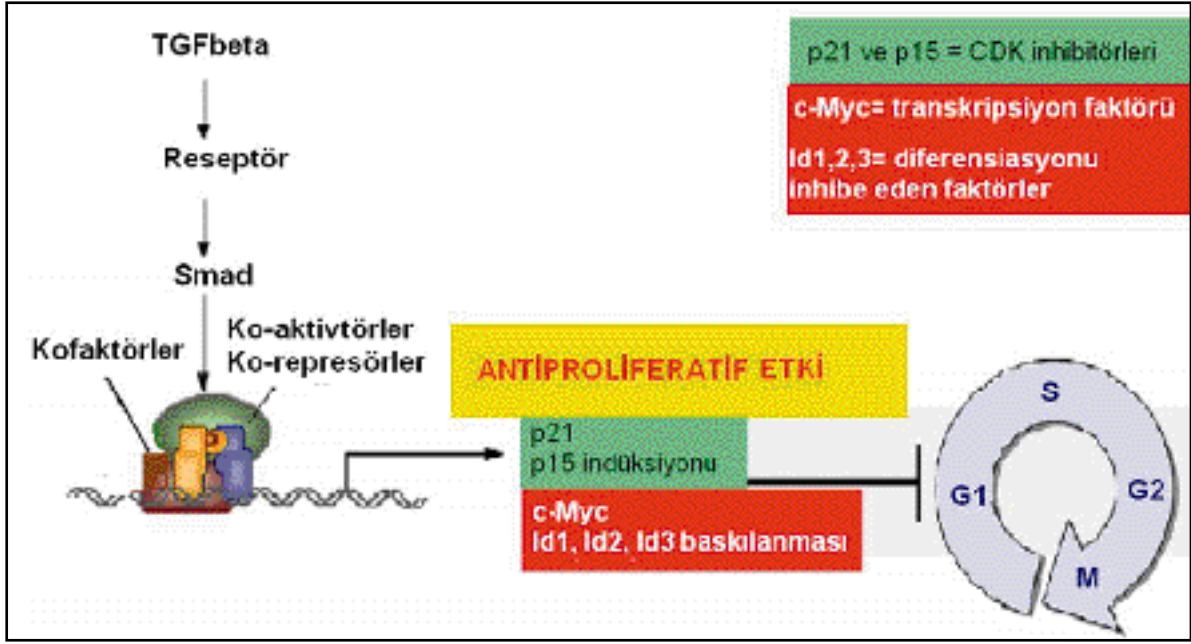
Son yıllarda TGF y olunun Smad proteinlerin aracılık etmediği birçok başka sinyalizasyon yolu ile etkileştiği öne sürülmüştür. Bu yollar arasında Ras-ERK-1 (extracellular regulated kinase), MAPK (mitogen-activated protein kinase), PI3K (phosphoinositide-3 kinase)-Akt, PP2A (protein phosphatase) ve Rho-proteinlerin aracılık ettiği yollar yer almaktadır (12, 14-16).

TGF β 'nin fonksiyonları

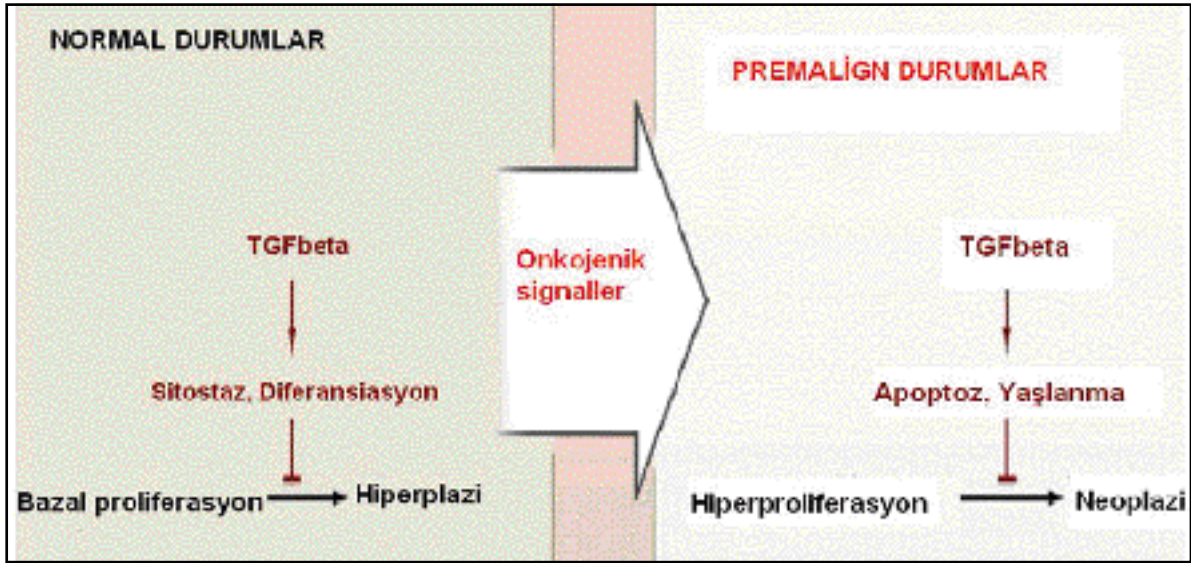
TGF β 'nin antiproliferatif etkisi: Normal hücrelerde TGF 'nin başlıca fonksiyonu proliferasyonu baskılaması ve diferansiasyonu hızlandırması ile ilgili olanıdır. Epitelyal ve hematopoetik hücrelerde TGF antiproliferatif etkilidir ve hücre siklusunun G1 fazında durmasını sağlamaktadır (1).

TGF 'nin etkisi ile, hücre siklusunun ilerlemesi için gerekli olan sikline bağımlı kinazların (CDK) inhibitörleri olan p21 ve p15 proteinlerinin sentezini aktifler (17,18). Ayrıca TGF , bir transkripsiyon faktörü olan c-Myc, ve diferansiasyonu inhibe edici faktörler olan Id1, 2 ve 3 genlerinin inaktivasyonunu sağlamaktadır (19,20).

TGF β 'nin proapoptotik etkisi: Bazı hücre tiplerinde TGF , henüz tam olarak aydınlatılmamış bir mekanizma ile apoptozu indüklemektedir. TGF -Smad yolunun etkisi ile TIEG-1 (TGF -inducible-early-response gene) geni indüklenir. TIEG-1 apoptozu indükleyen ve proliferasyonu baskılayan bir transkripsiyon faktörüdür (21). Hepatoma hücrelerinde ise TGF tarafından başlatılan apoptoz sürecin indüksiyonu DAPK (death-associated protein kinase)'ın aktivasyonu ile gerçekleştirilir (22). Mide karsinom hücrelerinde TGF Fas reseptörlerine bağlanarak sitozolde çeşitli kaspazların aktivasyonunu ve hücrenin apoptozu uğramasını sağlamaktadır (23). Prostat karsinomu hücrelerinde TGF 'nın başlatıldığı apoptoz sürecine ARTS (apoptoz regülasyonu) ve Daxx (Fas reseptörlerine bağlanan) proteinlerinin de katıldığı bildirilmiştir (24,25).



Şekil 2. TGF 'nin antiproliferatif etkisini sağladığı aracı moleküller.



Şekil 3. Normal ve premalign durumlarda TGF 'nin hücre proliferasyonu üzerindeki etkisi.

TGFβ'nin anti-inflamatuar etkisi: TGF bilinen en güçlü immün-supresif moleküllerden biridir. TGF immün sistemin efektör T (Th1 ve Th2) ve sitostatik T hücrelerini baskılayarak, düzenleyici T-reg hücrelerini ise aktifleyerek immün ve inflammatuar cevabı baskılamaktadır (26).

Kanser oluşumu ve TGF β

Kanser oluşumunda TGF iki farklı şekilde

etki gösterir: bazı durumlarda tümör supresör, bazen de onkogen gibi davranabilmektedir. Tümör supresif etkili TGF bir onkogene nasıl dönüşmektedir?

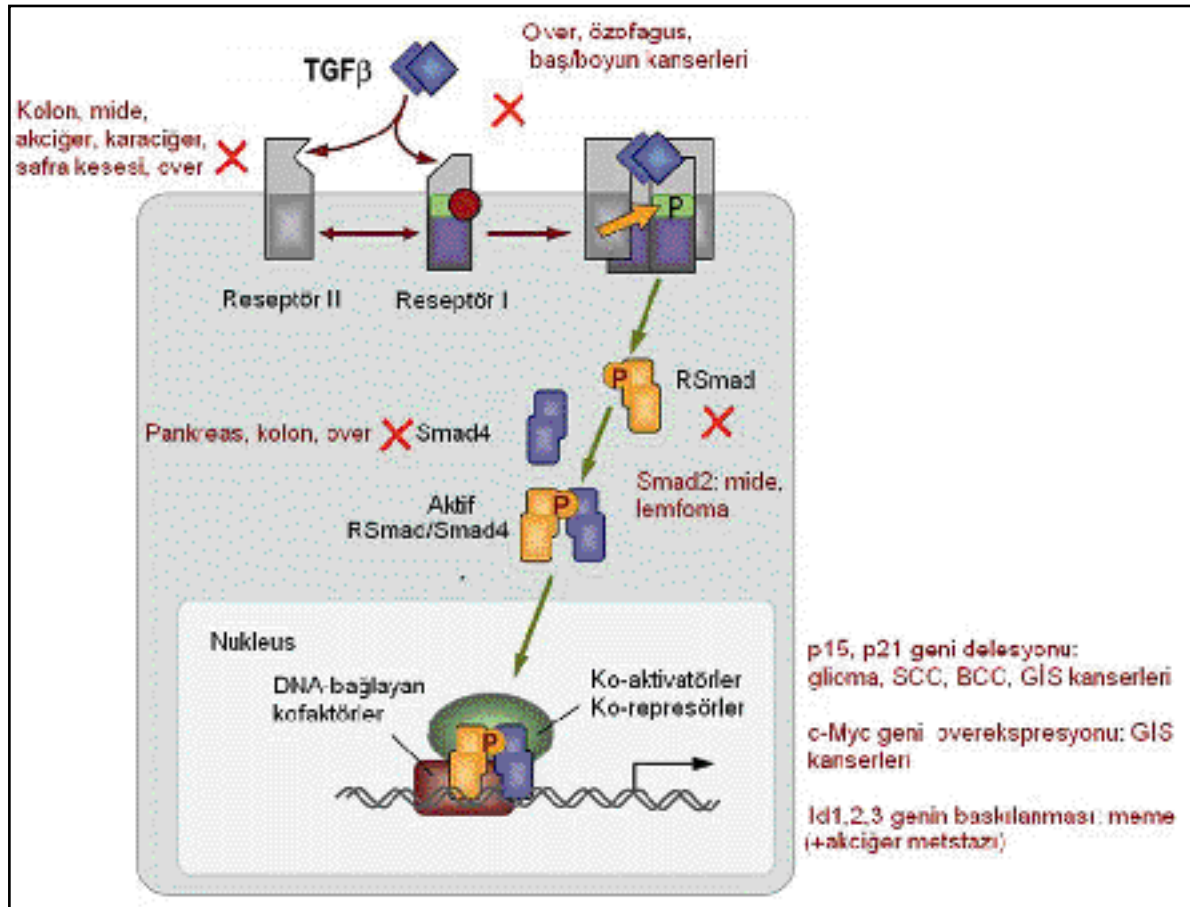
Normal durumlarda hücreler TGF 'nin sitostatik ve diferansiyasyonu hızlandırıcı etkisini kullanırlar. Herhangi bir nedenin etkisi ile TGF yolunda bir duraksama olduğunda hiperplazi gelişir. Hiperplazide hücre çoğalması hala kontrol altındadır. Premalign durum-

larda ise hücreler daha çok TGF 'nın pro-apoptotik etkisini kullanırlar. TGF yolunun baskılanması sonucu hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar ve neoplaziler (tümörler) oluşmaktadır. Tümör hücrelerinde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile TGF 'nın antiproliferatif ve tümör supresif etkisi ortadan kalkar. TGF onkojenik özellikler kazanır, kanser hücreleri TGF 'ü kendi avantajları için kullanıp kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlar, tümör komşu dokulara yayılır (invazyon) ve metastazlar oluşur (27).

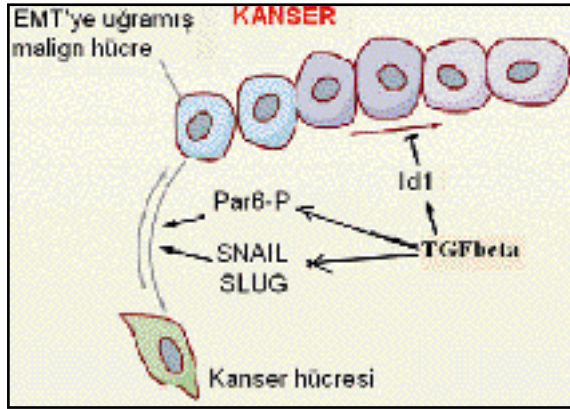
TGF sinyalizasyon yolu sitoplazmik kolu elemanlarının genlerindeki mutasyonlar, bu yolun inaktivasyonuna ve başta gastrointestinal sistem olmak üzere, çeşitli kanserlerin gelişmesine neden olurlar. Tip II reseptör geninde meydana gelen delesyon veya duplikasyonlar, reseptörün inaktivasyonuna veya kinaz özelliğinin kaybına neden olurlar

(28). Kolon, mide, akciğer, karaciğer, safra kesesi ve over kanserlerinde Tip II reseptör mutasyonları sık görülmektedir (28).

Tip I reseptör geninde oluşan "frameshift" ve "missense" mutasyonlara over, özofagus, baş/boyun bölgesi kanserlerinde sık rastlanılmaktadır (29). Ayrıca, ekspresyonun azalmasına neden olan her iki reseptör genin promoter bölgesindeki mutasyonlar, akciğer, mide, prostat ve mesane kanserlerinde görülür (28). TGF yolundaki kilit rollerine rağmen kanserde RSmad genlerinde mutasyonlara daha az rastlanır. Kolon, mide kanserlerin ve lenfomaların çok küçük bir kısmında Smad2 ve Smad3 proteinlerinin ekspresyonu azalmıştır (28,30). Smad2 ve 3'ün aksine, pankreas karsinomlarının %50 ve kolon kanserlerin %10'unda Smad4 geninde bir mutasyon söz konusudur (28,30). TGF yolundaki inhibitör etkili Smad6 ve Smad7



Şekil 4. TGF sinyalizasyon yolunun ilişkili olduğu kanser tipleri.

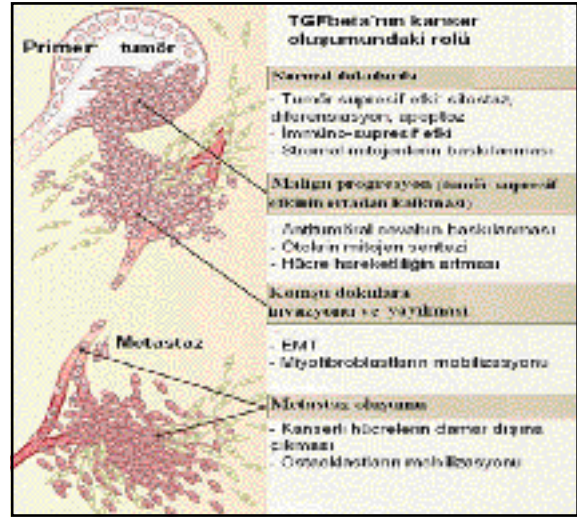


Şekil 5. TGF 'nin epitelyal-mezenkimal geçişi ve progenitör hücrenin kanser hücresine dönüşümü sürecindeki rolü.

genlerinin artmış ekspresyonu da endometrium ve tiroid kanserine neden olabilmektedir (31,32).

TGF yolu sitoplazmik kolu elemanlarının genlerindeki mutasyonlar kolorektal, pankreas, over, mide ve baş/boyun bölgesi kanserlerine neden olur. Bununla birlikte, meme, prostat, glioma, melanom, ve hematopoetik hücre kanserlerinde TGF yolun sitoplazmik kolu etkilenmezken, yolun nükleer kolunda bazı değişiklikler meydana gelir. Deney hayvanlarında p15 ve p21 genlerinin delesyonu deri squamoz hücreli ve bazal hücreli karsinomu, ayrıca gastrointestinal kanserlere de neden olduğu gösterilmiştir (33,34). p15 ve p21 proteinlerinin yokluğunda TGF tümör süpresif etkilerini gösterememektedir. Meme kanseri hücre kültürlerinde TGF 'nin Id1, Id2, ve Id3 genleri üzerindeki baskılayıcı etki yerine indüksiyon yaptığı gösterilmiştir (35). Hatta, hayvan deneyleri ile yapılan çalışmalarda Id1 ve Id3 proteinlerinin akciğer metastazı oluşumu için gerekli oldukları bildirilmiştir (36).

Kanserde TGFβ'nin anti-tümöral (ve anti-inflamatuar) immün cevabı baskılanır. TGF bir onkogen gibi davranmaya başlar. TGF 'nin hücre/hücre etkileşimi üzerindeki kontrol mekanizması bozulur ve TGF 'nin etkisi ile hücre/hücre adhezyon reseptörü olan "E-cadherin" sentezi baskılanır. Birçok kanser tiplerinde "E-cadherin" genin baskılandığı



Şekil 6. TGF 'nin kanser oluşumundaki rolü.

bildirilmiştir (37). Hücreler arasında adhezyonun bozulması ile birlikte hücreler hareketlilik kazanır, ve metaplazi, displazi ve anaplaziye öncülük eden epitelyal-mezenkimal geçiş (epithelial-mesenchymal transdifferentiation =EMT) süreci başlatılmış olur (38,39). EMT embriyonik gelişim sırasında nöral tüp, kalp, kraniofasial dokuların oluşumu için gereklidir (40).

Fakat EMT değişimi geçiren kanser hücrelerinde "E-cadherin" ve hücreler arası etkileşimlerinde önemli olan diğer faktörlerin kaybı söz konusudur (38,39). Bu hücrelerde TGF Id1 genini aktive ederek, hücre diferansiyasyonunu baskılar. Ayrıca, TGF Par-6 (hücre/hücre adhezyonu kontrolünde görevli olan faktör) ve SNAIL ve SLUG gibi transkripsiyon faktörleri aracılığı ile progenitör hücrelerin hareket özelliği yüksek olan kanser hücrelerine dönüşümünü sağlar (41). Kanser hücreleri TGF sentezlemeye başlar, ve bu büyüme faktörünü kendi avantajları için kullanmaya başlar. Kanser hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu tümöral doku komşu dokuları invaze eder. Damarlara ulaşmış olan kanser hücreleri, başta akciğer ve kemikler olmak üzere, çeşitli organlara yayılır (metastaz oluşumu).

Özetleyecek olursak, TGF hücre homeostazının sürdürülmesinde önemli role sahiptir.

Antiproliferatif, proapoptotik ve inflamatuvar cevabı baskılayıcı özellikleri ile TGF tümör supresyonu sağlamaktadır. Kanserde TGF 'nin anti-tümöral (ve anti-inflamatuvar) immün cevabı baskılanır. EMT sonucu hücreler arası etkileşimler bozulur, hücre hareketliliği artar, bunun sonucunda da yakın ve uzak metastazlar oluşur. TGF 'nin kanser oluşumundaki rolü göz önünde bulundurulacak olursa, bu büyüme faktörü ve sinyalizasyon yolunu inhibe ederek (anti-TGF ve anti-reseptör antikorumları veya reseptör kinaz inhibitörleri ile) yeni kanser tedavi alternatifleri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 807-21.
2. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in TGF-beta signaling through smads. *Annu Cell Dev Biol* 2005; 21: 659-93.
3. Ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta-Smad signaling. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 265-73.
4. Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29: 117-29.
5. Wakefield LM, Romerts AB. TGF-beta signaling: positive and negative effects on tumorigenesis. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12: 22-9.
6. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF-beta activation. *J Cell Sci* 2003; 116: 217-24.
7. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-91.
8. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700.
9. Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors. *Genes Dev* 2005; 19: 2783-810.
10. Kang Y, Chen CR, Massague J. A self-enabling TGF-beta response coupled to stress signaling: Smad engages stress response factor ATF3 for Id1 repression in epithelial cells. *Mol Cell* 2003; 11: 915-26.
11. Xu L, Massague J. Nucleocytoplasmic shuttling of signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 209-19.
12. Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. *Nature* 2003; 425: 577-84.
13. Inman GJ, Nicolas FJ, Hill CS. Nucleocytoplasmic shuttling of Smads 2, 3, and 4 permits sensing of TGF-beta receptor activity. *Mol Cell* 2002; 10: 283-94.
14. Moustakas A, Heldin CH. Non-Smad TGF-beta signals. *J Cell Sci* 2005; 118: 3573-84.
15. Mulder KM. Role of Ras and Mapks in TGF-beta signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2000; 11: 23-35.
16. Petritsch C, Beug H, Balmain A, Oft M. TGF-beta inhibits p70 S6 kinase via protein phosphatase 2A to induce G(1) arrest. *Genes Dev* 2000; 14: 3093-101.
17. Pardali K, Kurisaki A, Moren A, ten Dijke P, Kardassis D, Moustakis A. Role of Smad proteins and transcription factor Sp1 in p21 (Waf1/Cip1) regulation by transforming growth factor-beta. *J Biol Chem* 2000; 275: 29244-56.
18. Seoane J, Pouponnot C, Staller P, Schader M, Eilers M, Massague J. TGF influences Myc, Miz-1 and Smad to control the CDK inhibitors p15INK4b. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 400-8.
19. Chen JR, Kang Y, Siegel PM, Massague J. E2F4/5 and p107 as Smad cofactors linking the TGF-beta receptor to c-myc repression. *Cell* 2002; 110: 19-32.
20. Iavarone A, Garg P, Lasorella A, Hsu J, Israel MA. The helix-loop-helix protein Id2 enhances cell proliferation and binds to the retinoblastoma protein. *Genes Dev* 1994; 8: 1270-84.
21. Tachibana I, Imoto M, Adjei PN, Gores GJ, Subramaniam M, Spelberg TC, Urrutia R. Overexpression of the TGFbeta-regulated zinc finger encoding gene, TIEG, induces apoptosis in pancreatic epithelial cells. *J Clin Invest* 1997; 99: 2365-74.
22. Jang CW, Chen CH, Chen CC, Chen JY, Su YH, Chen RH. TGF-beta induces apoptosis through Smad-mediated expression of DAP-kinase. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 51-8.
23. Kim SG, Jong HS, Kim TY, Lee JW, Kim NK, Hong SH, Bang YJ. Transforming growth factor-beta 1 induces apoptosis through Fas ligand-independent activation of the Fas death pathway in human gastric SNU-620 carcinoma cells. *Mol Biol Cell* 2004; 15: 420-34.
24. Larisch S, Yi Y, Lotan R, Kemer H, Ejmer IS, Tony Parks W, Gotfried Y, Birkey Reffey S, de Caestecker MP, Danjelpour D, Book-Melamed N, Timberg R, Ducked CS, Lechleider RJ, Steller H, Orly J, Kim SJ, Roberts AB. A novel mitochondrial septin-like protein ARTS, mediates apoptosis dependent on its P-loop motif. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 915-21.
25. Perlman R, Schiemann WP, Brooks MW, Lodish HF, Weinberg RA. TGF-beta-induced apoptosis is mediated by adapter protein Daxx that facilitates JNK activation. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 708-14.

26. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, Robertson AK, Falvell RA. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 99-146.
27. Massague J. TGFb in cancer. *Cell* 2008; 134: 215-30.
28. Levy L, Hill CS. Alteration in components of the TGF-beta superfamily signaling pathways in human cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 41-58.
29. Kaklamani V, Badi L, romsan D, Liu J, Ellis N, Oddoux C, Oster H, Chen Y, Ahsan H, Offit K, Pasche B. No major association between TGFBR1*6A and prostate cancer. *BMC Genet* 2004; 5: 28.
30. Sjoblom T, Jones S, wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD, Mandelker D, Leary RJ, Ptak J, Silliman N. The concensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314: 268-74.
31. Cerutti JM, Ebina KN, Matsuo SE, Martins L, Maciel RM, Kimura ET. Expression of Smad4 and Smad7 in human thyroid follicular carcinoma cell lines. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 516-21.
32. Dowdy SC, Mariani reinboiz MM, keeney GL, Spielberg TC, Podratz KC, Janknetcht R. Overexpression of the TGF-beta antagonist Smad7 in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 368-73.
33. Jen J, Harper JW, Bigner SH, Bigner DD, Papadopoulos N, Markowitz S, Wilson JK, Kinzler KW, Vogelstein B. Deletion of p16 and p15 genes in brain tumors. *Cancer Res* 1994; 54: 63-53-8.
34. Krimperfort P, Ijpenberg A, Song JY, van der Valk M, Navijn M, Zevenhoven J, Berns A. p15Ink4b is a critical tumor suppressor in the absence of p16Ink4a. *Nature* 2007; 448: 943-6.
35. Padua D, Zhang XH, Wang Q, Nadal C, Gerald WL, Gomis RR, Massague J. TGFbeta primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell* 2008; 133: 66-77.
36. Gupta GP, Perk J, Acharyya S, de Candia P, MittalV, Todorova-Manova K, Gerald WL, Brogi E, Benezra R, Mssague J. ID genes mediate tumor reinitiation during breast cancer lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19506-11.
37. Padua D, Massague J. Roles of TGFb in metastasis. *Cell Res* 2009; 19: 89-102.
38. Miettinen PJ, Ebner R, Lopez AR, Derync R. TGF-beta induced transdiferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptor. *J Cell Biol* 1994; 127: 2021-36.
39. Off M, Peli J, Rudaz C, Schwarz H, Beug H, Reichmann E. TGF-beta and Ha-Ras collaborate in modulating the phenotypic plasticity and invasiveness of epithelial tumor cells. *Genes Dev* 1996; 10: 2462-77.
40. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in development and pathologies. *Curr Opin Cell Biol* 2003; 15: 740-6.
41. Ozdamar B, Bose R, Barrios_Rodilers M, Wang HR, Zhang Y, Wrana JL. Regulation of the polarity protein Par6 by TGF-beta receptors controls epithelial cell plasticity. *Science* 2005; 307: 1603-9.

Yazışma adresi:

Dr. Pervin Vural
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul,
pervinvural@yahoo.com
