

Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri

Hatice GÜNEŞ

Izmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, İzmir-TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 08.01.1997

Özet: Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. Vücudun farklı dokularında çeşitli hücreler tarafından belli uyarıcılara karşı salgılanıp pek çok farklı biyolojik fonksiyonları kontrol eden sitokinlerin en önemli etkilerinden biri hücre bölünmesi üzerindedir. Bazı sitokinler hücre döngüsünün ilerlemesinde pozitif rol oynarken, bazıları hücre bölünmesini engelleyici etki gösterirler. Sitokinlerin hücre bölünmesi üzerindeki pozitif ve negatif etkileri hücre tipine bağlı olarak değişir. Burada bazı sitokinlerin hücre döngüsü üzerindeki etkilerinin moleküler mekanizmaları anlatılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hücre Döngüsü, Sitokinler, Büyüme faktörleri, TGF- β .

Effects of Cytokines on Cell Cycle

Abstract: Cytokines are cellular regulatory proteins. They are secreted by specific cells, which are activated by certain stimuli, in different tissues. Cytokines control numerous biological functions and one of their important effects is on cell division. Although some of the cytokines have a positive effect on the cell cycle, some play a negative role. The positive and negative effects of cytokines depend upon the cell type. In this paper, the molecular mechanisms of cytokine effects on the cell cycle are examined.

Key Words: Cell cycle, Cytokines, Growth Factors, TGF- β .

Giriş

Sitokinler hücrel düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Bazıları klasik hormon gibi davranırlar. Şöyle ki; belli hücreler tarafından kana veya çeşitli hücrel sıvılara salgılanıp vücudun diğer bölgelerindeki hücrel reseptörlerine bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize olmuş etkiler gösterirler. Bunlar otokrin (bir hücre tarafından salgılanan sitokinin aynı hücre üzerine etkisi) ve parakrin (belli bir hücre tarafından salgılanan sitokinin yakındaki komşu hücreye etkisi) etkilerdir (1).

Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Sitokinler başlıca şu ana gruplara ayrılmaktadır: 1) Büyüme

faktörleri (Epidermal büyüme faktörü, EGF; Platelet orijinli büyüme faktörü, PDGF; insülin benzeri büyüme faktörü-1, IGF-1; İnsülin benzeri büyüme faktörü-2, IGF-2; Sinir büyüme faktörü, NGF; Asidik fibroblast büyüme faktörü, aFGF; Basık fibroblast büyüme faktörü, bFGF; Neurolökin; Amfiregulin; Hepatosit büyüme faktörü, HGF v.b.)

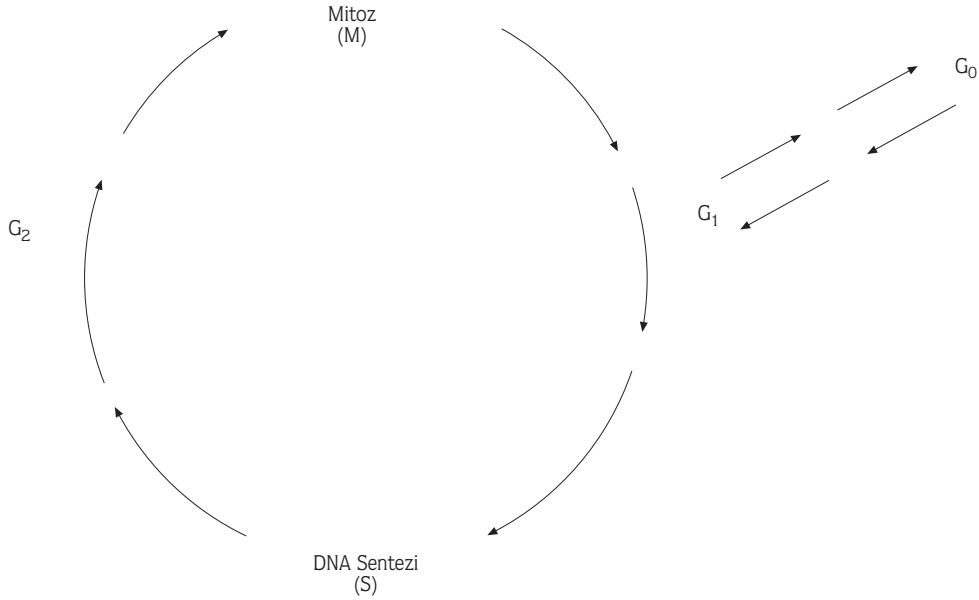
2) Lenfokinler (interlökin-1 α , IL-1 α ; IL-1 β ; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-9; IL-10; IL-11; IL-12; IL-13; IL-14; IL-15) **3) Koloni sitimüle eden faktörler** (Granülosit/makrofaj koloni sitimüle eden faktör, GM-CSF; Granülosit-CSF; Multi-CSF; Eritropoietin, EPO; Lösemi inhibitör faktör, LIF) **4) Transforme edici büyüme faktörleri** (TGF- α ; TGF- β) **5) Tümör nekroz faktörleri** (TNF- α ; TNF- β) **6) Interferonlar** (IFN- α ; IFN- β ; IFN- γ) (2).

Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücre metabolizmasının değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır. Onların en önemli etkilerinden biri hücre bölünmesi ve farklılaşması üzerindedir. Normal hücreler belli faktörler tarafından gönderilen spesifik sinyaller sonucu bölünür. Bu faktörler büyüme faktörleri ve sitokinlerdir. Büyüme faktörleri hücre bölünmesi üzerinde pozitif etki gösterirken, bazı sitokinlerin hücre bölünmesini engelleyici etkileri bilinmektedir. Belli bir hücrenin yüzeyinde mevcut olan reseptörler, bu hücrenin hangi faktörlere cevap vereceğini belirlerler. Son yıllarda bu faktörlerin hücre bölünmesi üzerinde pozitif ve negatif etki mekanizmaları yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Burada bu faktörlerin hücre bölünmesi üzerine olan etkilerinin moleküler mekanizmaları incelenecektir.

Hücre Bölünmesinin Büyüme Faktörleri Tarafından Sitimüle Edilmesi

Hücre döngüsünde DNA replikasyonu ve hücre bölünmesinin regülasyonu en iyi anlaşılan olaylardır (3). Bir çok yetişkin dokulardaki hücreler bölünmeyen (quiescent) durumdadır. Bu faz hücre döngüsünün Go fazı olarak adlandırılır. Bölünen hücreler interfaz (G1, S, G2) ve M fazlarından geçerler (Şekil 1). Go durumundaki hücrelerin G1 fazına geçmesi bir takım özel olayları gerektirir. Bu olaylar hücreyi DNA sentezine teşvik eder ve bu safha "restriction point" (R) olarak bilinmektedir. Bölünmekte olan bir hücrenin G1, G2 ve M fazlarını geçmesinde belli düzenleme noktaları vardır (4). Bu düzenlemelerin bazıları protein fosforilasyonunu içerir. *Protein kinaz* (PK) olarak bilinen proteinler hücre döngüsünün S ve M fazlarındaki kontrolünde rol oynadığı bilinmektedir. Bu enzimler hücre döngüsünde kompleks olaylara katılan çeşitli proteinlerin fosforilasyonuna yol açarak onların aktivitelerini düzenler (Şekil 2). PK'ler heterodimerik proteinlerdir. Bu proteinin regülasyon kısmı "cyclin" katalitik kısmı ise "cyclin-dependent kinaz" (CDK) olarak isimlendirilir. Herhangi bir "cyclin" ile birleşmediği sürece CDK hiçbir katalitik aktivite göstermez. Her bir CDK farklı bir "cyclin" ile kompleks oluşturur ve bu kompleksdeki *cyclin*'nin tipi hangi proteinlerin fosforile edileceğini belirler. Diğer bir deyişle PK'nın farklı fonksiyonları fosforile olma derecesine ve diğer faktörlerle oluşturduğu komplekslere bağlıdır.

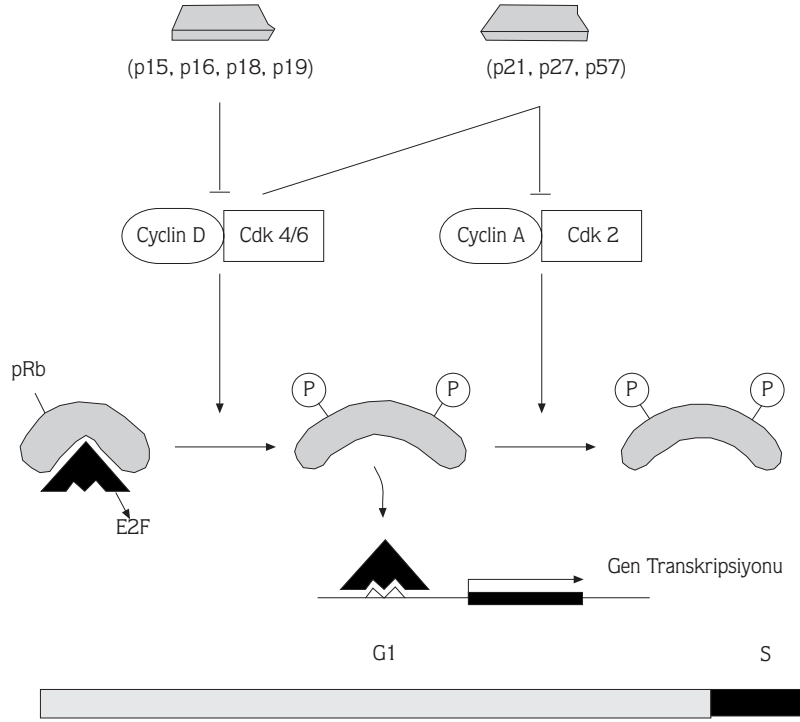
Çeşitli büyüme faktörleri Go/G1'de *kompetans* ve/veya *progresyon* faktörü olarak rol oynarlar ve hücrelerin quiescent durumdan bölünme durumuna geçmesini kontrol ederler. Bir hücrenin S fazına geçmesi için her iki uyarının gerekli olduğuna inanılmaktadır. Bazı durumlarda PDG-F (platelet orijinli büyüme faktörü) gibi tek bir büyüme faktörü hücre bölünmesini



Şekil 1. Hücre döngüsü ve regülasyonu. Bölünen hücreler dört fazdan geçerler: G1, son hücre bölünmesi ve yeni DNA sentezi arasında; S, bütün hücrelerin DNA'larının replikasyonunu içeren sentez fazı; G2, DNA sentezi ve mitoz arasında; M, kromozomların iki yavru hücreye dağıtımı ve hücre bölünmesini içeren mitoz devresi. "Quiescent" hücrelerin G₀ fazında buldukları bilinmektedir. Bu hücreler sitümele edildiklerinde hücre siklusuna girerler. Hücrelerin DNA sentezi ve mitozla gitmeleri için bir takım olaylara gereksinim vardır. Bu olaylar oklar ile sembolize edilmiştir (2).

sağlayacak her iki kapasiteye de sahiptir. Çoğu kez hücre bölünmesi birden fazla büyüme faktörünü gerektirir. Örneğin, PDG-F fibroblastlara *kompetans* sinyali iletmekte, EGF (epidermal büyüme faktörü) ve IGF-I (Insulin benzeri büyüme faktörü) ise *progresyon* sinyalini ileterek hücrelerin S fazına girmelerini sağlamaktadır. T ve B lenfositlerin aktivasyonu da aynı sekandaki olayları gerektirir. G₀'daki T lenfositlerin hücre reseptörlerinin antijenle etkileşimi ve interleukin-1 (IL-1) ile birlikte uyarımı *kompetans* sinyallerini oluşturarak pek çok genin transkripsiyonuna yol açar. Bunlardan bazıları IL-2 ve IL-2 reseptörüdür. IL-2'nin reseptörüne bağlanması *progresyon* sinyalini sağlar ve hücreler S fazına geçer.

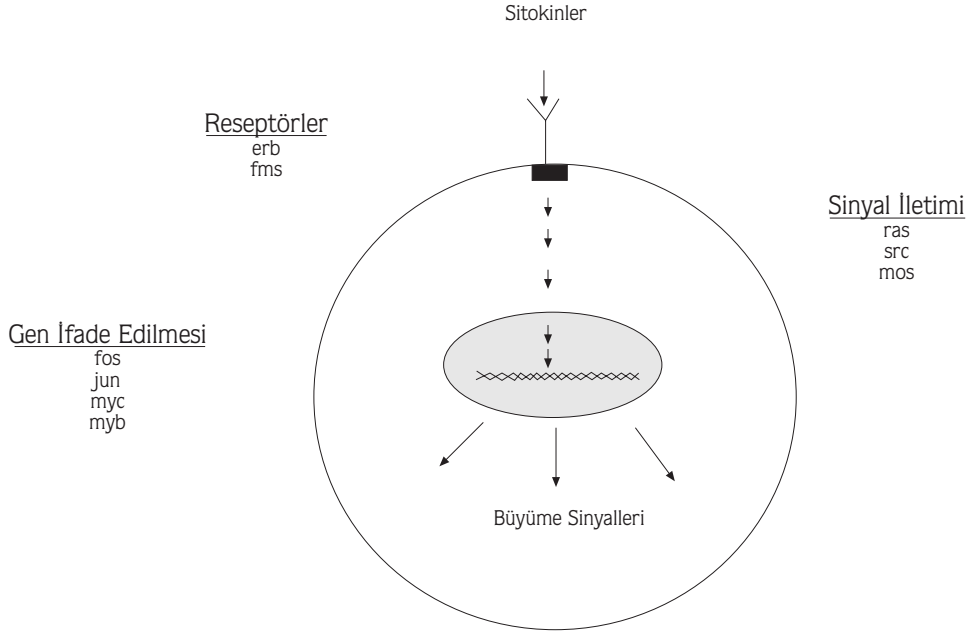
Yukarıda verilen örneklere karşın, büyüme faktörlerinin fonksiyonları üzerinde çalışılan hücre tipine göre değişmektedir. Örneğin, sitokinlerin melanoma tümörleri üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Sitokinlerin normal insan melanositleri ve malin melanoma hücrelerinin proliferasyonu üzerindeki etkileri incelendiğinde, bFGF ve HGF'nün normal insan melanositlerinin bölünmesini arttırdığı; buna ilaveten, melanoma hücrelerinin EGF, TGF- α ve NGF tarafından sitümele edildiği gözlenmiştir (5). TNF- α , TGF- β ve IL-6 melanosit hücrelerinin büyümesinde inhibitör olarak rol oynarlar fakat melanoma hücreleri için daha az etki gösterirler.



Şekil 2. Hücre döngüsünün kontrolünde rol alan enzimler ve proteinler (4). Protein kinaz enzimi herhangi bir "cyclin" ve "cyclin dependent kinaz" (cdk) kompleksinden (cyclin A-cdk2) oluşur. Her bir "cyclin-cdk" kompleksi, retinoblastoma proteininin (pRb) fosforilasyonuna yol açarak, transkripsiyon faktörü E2F'ın pRb'den ayrılmasını sağlar. E2F, S fazına geçiş için gerekli genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Bazı proteinler (p15, p16, p18, p19, p21, p27, p57) cyclin-cdk kompleksi üzerinde inhibitör etkisi gösterirler.

IFN- α ve IFN- γ 'nın melanoma hücrelerinin proliferasyonunu engellerken melanositleri etkilemediği bilinmektedir. Buna karşın IFN- β her iki hücrenin tipinin bölünmesini engeller. Bu bulgular melanosit transformasyonu sırasında, hücre siklusunun kontrol mekanizmalarında değişimler olduğunu göstermektedir.

Kompetans ve *progresyon* arasındaki fark çeşitli büyüme faktörleri tarafından düzenlenen genlerin ifade edilmesinde yatmaktadır. Bazı genlerin ifade edilmesi (proto-onkogen) quiescent hücrelerin büyüme faktörlerine maruz kalmasından hemen sonra gözlenir ve büyüme kontrolünde önemli rol oynar. Bazı retrovirüslerin akut transformasyona yol açması, retrovirüsün hücreye bir proto-onkogenin yakınına entegre olmasındadır. Transformasyona uğrayan proto-onkogenler onkogenler olarak adlandırılırlar ve tümör hücrelerinde aşırı bir şekilde ifade edildikleri gözlenir. Quiescent hücrelerin bölünmeye başlaması olayında bir çok proto-onkogenlerin ifade edilmesi büyüme faktörleri tarafından kontrol edilmektedir. Örneğin, hücrelerin PDGF'e bir kaç dakika maruz kalması *fos* ve *myc* proto-onkogenlerini aktive

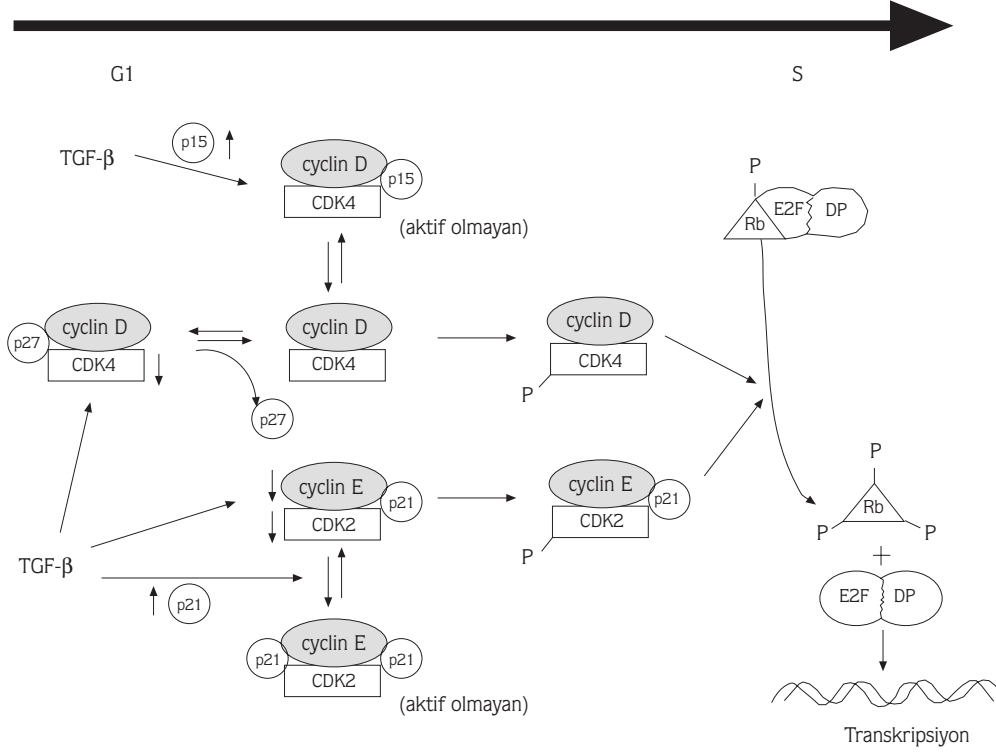


Şekil 3. Proto-onkogenlerin sitokinlere cevaptaki rolleri (2). Bazı proto-onkogenler sitokin reseptörlerini, sinyal iletiminde rol alan enzimleri, veya gen ifadesinin nuklear düzenleyicilerini kodlar. Bu genlerin mutasyonu veya fazla miktarda ifade edilmesi, mitojenlere gereksinim olmaksızın büyüme sinyallerini oluşturur.

etmektedir. Bu genler transkripsiyon faktörü olan *c-fos* ve *c-myc* proteinlerini kodlar. Bu proteinler hücre bölünmesini kontrol eden diğer G1 cyclinleri ve CDK'lerin ifadesine yol açar (;7).

Bir hücrenin S fazına girmesi ve hücre döngüsünü tamamlaması için bir çok genin ifade edilmesine gereksinim vardır. Örneğin, DNA'nın yapı taşlarının biosentezi ve DNA replikasyonu için gerekli enzimlerin sentezlenmesi, besin maddelerinin alınımı için transport sistemleri ve protein sentezi için ribozomların yeterli miktarda hazır olması hücre bölünmesi için gereklidir. Buna rağmen bütün bunların varlığı hücrelerin bölünmeyen durumdan aktif bir şekilde bölünür duruma geçmesi için yeterli değildir. Genelde bütün bu genlerin regülasyonu büyüme hormonlarına duyarlı proto-onkogenlerin aktive edilmesiyle gerçekleştirilir. Bazı proto-onkogen ürünlerinin sitokinler tarafından düzenlenen sinyallerin iletilmesi olayında fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Örneğin, *erb*, *fms* gibi bazı proto-onkogenler sitokin reseptörlerini; *ras*, *src* ve *mos* gibi proto-onkogenler sinyallerin iletilmesinde rol alan enzimleri (PK veya G proteinleri); ve *fos*, *jun*, *myc*, *myb* gibi proto-onkogenler nuklear transkripsiyon faktörlerini kodlar (Şekil 3). Bu gen ürünlerinde meydana gelen mutasyonlar düzensiz bölünmelere yol açar.

Proto-onkogenler hücre bölünmesi üzerinde pozitif etki gösterirken, *tümör suppressor* (TS) genler düzensiz hücre bölünmesini engeller. Bazı büyüme faktörleri TS genlerinin ifade edilmesini engeller veya protein fosforilasyon durumunu değiştirerek TS gen ürünlerini inaktive ederler.



Şekil 4. Hücre siklusunun TGF- β tarafından kontrolü (14). TGF- β 'nin hücre döngüsünde rol alan proteinler üzerindeki etkileri bir model olarak sunulmuştur. Ayrıntılar için metne bakınız.

Gerçekte retinoblastoma gen ürünü (pRb)'nün G1 fazının sonunda fosforile olduğu ve bu fosforilasyonun pRb'yi inaktive ettiği bilinmektedir. Bu olay S fazına geçmede kritik bir noktadır. Böylece pRb'nin fosforilasyonuna yol açan faktörlerin belirlenmesi, hücre döngüsünün G1'dan S fazına ilerlemesinin moleküler mekanizmasını anlamada çok önemlidir.

Hücre Bölünmesinin Sitokinler Tarafından Engellenmesi

Hücre bölünmesini engelleyen sitokinler, büyüme faktörlerinin hücre bölünmesi için aktive ettiği mekanizmaları inhibe ederler. IFN- α/β , TGF- β , TNF gibi büyüme faktörü reseptörlerinin "down-regulasyonuna", reseptörlerin inaktive edilmesine veya hücre bölünmesini sağlayacak sinyallerin iletilmesini engelleyebilirler. Hatta otokrin büyüme faktörlerinin üretiminde düzensizliklere yol açabilirler. Alternatif olarak TS günlerinin veya onların düzenleyicisi olan PK veya fosfatazların fazlasıyla ifade edilmesi hücre bölünmesini yol açan mekanizmalara ket vurabilir.

Bu mekanizmaların bazıları hücre kültürü çalışmalarında gözlenmiştir. Örneğin, IFN- α veya β 'nin "Daudi Burkitt's lenfoma" hücre hattının bölünmesini hemen durdurması, *myc* proto-onkogenini ve sinyallerin iletiminde rol oynayan tirozin kinaz enzimini kodlayan *fgf* proto-onkogeninin hızlı down-regulasyonuna yol açmasıyla ortaya çıkmıştır (8;9). Bu mekanizmanın proto-onkogenlerin transkripsiyonunun engellenmesi değil mRNA'nın stabilize edilmesi olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda IFN diğer genlerin de ifade edilmesine yol açarak hücrelerin B lenfosit büyüme faktörlerine cevap olarak bölünmelerine engel olur. Örneğin, "hairy cell leukemia" hücreleri IFN'a maruz bırakıldıktan sonra B lenfosit büyüme faktörlerine karşı duyarlılıklarını kaybederler. IFN, diğer hücre tiplerinde EGF reseptörlerinin "down-regulasyonuna" yol açarak hücre bölünmesini engelleyici rol oynar. Dolayısıyla IFN ile muamele edilen fibroblast hücrelerinde EGF'in mitojenik etkisinin azaldığı bilinmektedir (2). Hücre bölünmesi inhibitörleriyle TS genleri arasındaki ilişki tam bilinmemekle birlikte, IFN genlerinin TS genleri gibi rol aldığı önerilmektedir. Bununla ilgili bir çalışmada, "Daudi" hücre hattının IFN'la muamele edilmesi, Rb gen ürünlerinin fosforilasyon durumlarında değişikliklere yol açtığı görülmüştür (10). Bununla birlikte, bu durumun IFN'nun neden olduğu hücre bölünmesi inhibisyonunun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu tam bilinmemektedir. IFN ile muamele edilen hücreler Go/G1 fazında yığılma eğilimindedirler. Bu durumun sekonder bir etki olarak, pRb proteinin fosforilasyonu ve defosforilasyonu arasındaki dengeyi değiştirebileceği tahmin edilmektedir.

İnsan karsinoma hücre hatlarında interleukin-2 reseptörünün (IL-2R) α ve β zincirlerini ifade ettiği ve IL-2'nin tümör hücrelerinin büyümesini *in vivo* ve *in vitro* olarak engellediği bilinmektedir. Gastrik ve renal hücre karsinoma hücre hatları IL-2 ile muamele edildiğinde, IL-2'nin tümör hücre bölünmesini engellediği fakat IL-2R pozitif olan diğer karsinoma hücre hatlarında IL-2'nin hücre bölünmesini engellemediği gözlenmiştir (11). Ayrıca bütün karsinoma hücre hatlarının IL-2 ile muamele edilmesi, onların IFN- γ , TNF- α ve TGF- β 'nin hücre bölünmesini engelleyici etkilerine karşı duyarlılıklarını artırır. IL-2 gastrik karsinoma hücrelerinin, hücre döngüsünün Go/G1 fazında yığılmalarını sağlar ve gastrik karsinoma hücrelerinin bölünmesini engeller. Dolayısıyla IL-2'nin IL-2R pozitif karsinoma hücre hatlarının bölünmesini direkt etkilediği ve diğer sitokinlerin aktivitelerine karşı tümör hücrelerinin duyarlılığını arttırdığı anlaşılmaktadır.

Bütün bunlara ilaveten, büyüme faktörlerinin hücre proliferasyonunu artırıcı etkisi, büyüme faktörü reseptörlerine karşı geliştirilen antikorlarla engellenebilmektedir (12). Örneğin, EGF reseptörüne karşı üretilen monoklonal antikolar, ilerlemiş akciğer kanser hücrelerinin bölünmesinde inhibitör olarak rol alırlar. Benzer şekilde, sentetik büyüme faktörü analogları, ilgili reseptöre bağlanıp sinyal oluşumuna ket vurarak hücre bölünmesini engeller. Örneğin, büyüme faktörü rolü, suramin ve onun analogları tarafından bloke edilebilmektedir.

Hücre bölünmesinde önemli yeri olan diğer bir sitokin TGF- β 'dir. Bir çok değişik fonksiyonları olan bu sitokinin en önemli rolü hücre tipine bağlı olarak hücre bölünmesini pozitif veya negatif yönde etkilemesidir. Örneğin, TGF- β epitelial, endotelial ve hematopoetik hücrelerin bölünmesini engellerken mezenşim ve kas hücrelerinin bölünmesini stimüle eder (13;14). TGF- β 'nin hücre

bölünmesi üzerindeki fonksiyonu bu sitokinin hücre siklusunun ilerlemesinde önemli rol oynayan anahtar proteinlerle etkileşimi sonucu ortaya çıkar.

Hücre Döngüsünün TGF- β Tarafından Durdurulmasının Moleküler Mekanizması

Hücre döngüsünün ilerlemesi *cyclin*'ler ve *cyclin dependent kinase*'ler (CDKs) tarafından düzenlenir (15). Memeli hücrelerinde, cyclin D isoformları ile kompleks oluşturmuş CDK4 veya CDK6 ve cyclin E ile birleşmiş olan CDK2, G1 fazının ilerlemesini kontrol eder. Bu kompleksler CDK aktive eden kinaz (CAK)'ın CDK'yi fosforile etmesiyle aktive edilirler. G1 CDK'lerinin belli başlı substratı retinoblastoma gen ürünüdür (pRb). Hücre döngüsünün ilerlemesi hipofosforile olmuş pRb proteinini tarafından engellenmesine rağmen pRb'nin fosforilasyonu bu etkiyi ortadan kaldırır (14;16). pRb bu rolünü heteromerik E2F/DP1 transkripsiyon faktörüne bağlanıp onu inaktive etmesiyle gerçekleştirir (17). pRb'nin CDK'ler tarafından fosforile olması E2F/DP1'nin pRb'den ayrılmasını sağlar ve sonuç olarak belli genlerin transkripsiyonuna yol açarak hücreleri S fazına geçmeye hazırlar (Şekil 4).

CDK'nin düzenlenmesi, bir takım proteinlerin CDK'ye bağlanarak onu inaktive etmesiyle sağlanır. Bu proteinlerin fazlasıyla ifade edilmesi hücrelerin G1 fazında birikmesine yol açar (18). Akciğer epitel hücrelerinin bölünmesinin TGF- β tarafından durdurulmasına büyük bir olasılıkla bir CDK inhibitörü olan p27^{kip1}'nin neden olduğu ileri sürülmektedir (19). Quiescent hücrelerde p27^{kip1}, cyclin D-CDK4 ile kompleks halinde bulunmaktadır (Şekil 4). Hücreler hücre siklusuna girmeleri için uyarıldıklarında cyclin D-CDK4 kompleksinin miktarı giderek artar ve p27^{kip1}'nin seviyesini geçerek onun inhibitör etkisine ket vurur. TGF- β ile muamele edilen hücrelerde CDK4 sentezi azalır ve p27^{kip1}, cyclin E-CDK2 kompleksine girerek her iki kinaz enziminin aktivitesini kaybetmesine yol açar (20). Sonuç olarak pRb hipofosforile olmuş durumda muhafaza edilir ve hücre döngüsü G1 fazında durdurulur.

p21 yapısal olarak p27^{kip1} ile yakından ilişkilidir ve özellikle G1 cyclin-CDK kompleksini inhibe eder. Bu inhibisyon çok sayıda p21'nin bağlanmasını gerektirir. Buna ilave olarak p21 PCNA (bölünen hücre nükleus antijeni)'ya bağlanarak DNA polimeraz enziminin inaktivasyonuna neden olur. TGF- β 'nın kolon kanseri hücrelerinde hücre siklusunu durdurucu etkisi p21 proteinin seviyesinin artmasıyla ilişkilidir. Büyük bir olasılıkla bu inhibisyonun mekanizması TS geni olan p53'ün rol almasıyla gerçekleşir çünkü p21'in ifade edilmesi p53 tarafından pozitif olarak düzenlenir. Buna ilave olarak, TGF- β 'nın neden olduğu bazı hücrelerdeki hücre siklusunun engellenmesi mutasyona uğramayan (wild type) p53'e bağlı olduğu bilinmektedir (21). Buna karşın mutant p53'ün varlığı TGF- β 'a karşı dirençlik sağlar.

Diğer bir CDK inhibitörü p15^{INK4B}'dir. Bu proteinin seviyesi TGF- β ile muamele edilen keratinositlerde yaklaşık 30 kat artar (22). Bu artış cyclin D-CDK4 ve cyclin D-CDK6 aktivitesinin kaybolmasına yol açar. TGF- β G1 fazının son evrelerinde cyclin E ve CDK2'nin ekspresyonunu engeller. Keratinosit hücrelerinde CDK4 ve p27^{kip1} mRNA seviyesinin etkilenmemesi, TGF- β 'nın bu hücrelerdeki inhibitör etkisini p15^{INK4B} vasıtasıyla sağladığı anlaşılmaktadır.

myc gen ürünü, TGF- β 'nın hücre bölünmesi üzerinde olan etkisinin tipini belirlemede önemli rol oynar. Şöyle ki; *c-myc* protein seviyesinin TGF- β tarafından azaltılması hücre çoğalmasının engellenmesiyle paralellik gösterir. Buna karşın *c-myc* seviyesinin artması TGF- β 'nın mitojenik

etkisini göstermesi için gereklidir (Saltis, 1996). Bazı kanıtlar *c-myc*'nin hücre bölünmesi üzerindeki fonksiyonunun cyclin-CDK-pRb ile bağlantılı olduğunu ileri sürer. Bazı hücrelerde *c-myc*, G1 cyclin'lerinin pozitif regülasyonuna yol açar ve CDK4/CDK6 ve CDK2 *c-myc*'in potansiyel hedefleridir. *C-myc*'in hücrelere mikroenjekte edilmesi pRb'nin neden olduğu hücre bölünmesi inhibisyonunu ortadan kaldırır.

Özet olarak TGF- β 'nin hücre siklusunun ilerlemesini engellemesi, hücre tipine bağlı olan çeşitli mekanizmalara dayanır. TGF- β tarafından yaratılan hücre bölünmesini engelleyici sinyallerin son hedefi muhtemel olarak G1 fazının sonlarında rol alan CDK enzimleridir. Buna rağmen bu hedeflerin TGF- β 'nin bu inhibisyonunda bulunup bulunmadığı veya bu proteinler üzerinde olan etkilerin TGF- β 'nin hücre döngüsünü G1'nin başlarında durdurmasından mı kaynaklandığı henüz tam tanımlanmamıştır.

Sonuç olarak, büyüme faktörleri veya sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp sinyal iletimi olaylarını başlatarak hücre bölünmesini pozitif veya negatif yönde etkiler. Bir hücrenin yüzeyinde bulunan reseptörler bu hücrenin hangi faktörlere cevap vereceğini belirler. Böylece pozitif veya negatif sitokinlerin seviyesinde veya hücre yüzeyindeki reseptörlerin düzenlenmesinde meydana gelen dengesizlikler, hücre siklusu regülasyonunun kaybına yol açar. Bu tür mekanizmaların hücrelerin malin hale gelmesi için yeterli olmadığı fakat kesinlikle hücre transformasyonuna yol açtıkları bilinmektedir. Dolayısıyla sitokinlerin hücre bölünmesi üzerindeki etki mekanizmalarının bilinmesi, kontrolsüz hücre bölünmesi olarak bilinen kanserin tedavisinde geliştirilecek yöntemlere ışık tutmakta ve kanserin immüno-terapisinde sitokinlerin kullanımını giderek arttırmaktadır.

Kaynaklar

1. Kuby, J., Immunology, 1992 W.H. Freeman and Company, 245.
2. Clemens, M.J., Cytokines, Oxford, 1991 Bios Scientific Publishers Ltd., 57-75.
3. Cross, F., Roberts, J., Wentraub, H., Simple and complex cell cycles. Ann. Rev. Cell. Biol. 5: 341-395, 1989.
4. Raff, M.J., Size control: The regulation of cell numbers in animal development. Cell 86: 173-175, 1996.
5. Karagakis, K., Garbe C., Zouboulis C.C., Orfanus C.E., Growth control of melanoma cells and melanocytes by cytokines. Recent Results in Cancer Research 139: 169-182, 1995.
6. Kouzarides, T., Ziff, E., Behind the fos and jun leucine zipper. Cancer Cells 1: 71-76, 1990.
7. Bishop, J.M., Molecular themes in oncogenesis. Cell 64: 235-248, 1991.
8. Jonak, G.J., Knight, E., Selective reduction of c-myc messenger-RNA in Daudi cells by Human b-interferon. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 1747-1750, 1984.
9. Sharp, N.A., Luscombe, M.J., Clemens, M.J., Regulation of c-fgr proto-oncogene expression in burkitts-lymphoma cells-effect of interferon treatment and relationship to EBV status and c-myc messenger-RNA levels. Oncogene 4: 1043-1046, 1989.
10. Thomas, N.S.B., Burke, L.C., Bybee, A., Linch, D.C., The phosphorylation state of retinoblastoma (RB) in Go G1 is dependent on growth status. Oncogene 6: 317-322, 1991.

11. Yasumura, S., Lin, W.C., Weidmann, E., Hebda P., Whiteside, T.L., Expression of interleukin-2 receptors on human carcinoma cell lines and tumor growth inhibition by interleukin-2. *Intern J. Cancer* 59: 225-234, 1994.
12. Zumkeller, W., Schofield P.N., Growth factors, cytokines and soluble forms of receptor molecular in cancer patients. *Anticancer Research* 15: 343-348, 1995.
13. Massague, J., Cheifetz, S., Laiho, M., Ralph, D.A., Weis, F.M.B., Zentella, A., Transforming growth factor β . *Cancer Sur.* 12: 81-103, 1992.
14. Saltis, J., TGF- β : receptors and cell cycle arrest. *Mol. Cel. Endocrinol.* 116: 227-232, 1996.
15. Hunter, T., Pines, J., Cyclins and cancer II: cyclin D and cyclin dependent kinase inhibitors come of age. *Cell* 79: 573-582, 1994.
16. Sherr, C.J., G1 phase progression: cycling on cue. 1994. *Cell* 79: 551-560, 1994.
17. Lam, E.W.F., Lathangue, N.B., DP and E2F proteins-coordinating transcription with cell cycle progression. *Curr. Opin. Cell Biol.* 6: 859-866, 1994.
18. Alexandrow MG, Moses HL. Transforming growth factor β -1 inhibits mouse kerationcyets late in G1 independent effect on gene transcription. *Cancer Res.* 55, 1452-1457, 1995.
19. Polyak, K., Lee, M., Erdjument-Bromage, H., Koff, A., Roberts, J.M., Tempts, B., Massague, J., Cloning of p27, a cyclin dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 78: 59-66, 1994.
20. Ewen, M.E., Sluss, H.K., Whitehouse, L.L., Livingston, D.M., TGF- β inhibition of Cdk4 synthesis linked to cell cycle arrest1. *Cell* 74: 1009-1020, 1993.
21. Ewen, M.E., Oliver, C.J., p53 dependent respression of Cdk4 translation in TGF- β induced G910 cell cycle arrest. *Genes Dev.* 9: 204-217, 1995.
22. Hannon, G.J., Beach, D., p15 is a potential effector of TGF- β induced cell cycle arrest. *Nature* 371: 257-260, 1994.