

# Yumurtalık kanserinde hedefe yönelik tedavi stratejilerinde moleküler mekanizmaların rolü

## The role of molecular mechanisms in targeted therapy strategies in ovarian cancer

Betül ÇOLAK<sup>1</sup> (ID), Demet CANSARAN DUMAN<sup>1</sup> (ID), Erkan YILMAZ<sup>1</sup> (ID)

### ÖZET

Kanser, kontrol edilemeyen hücre bölünmeleri sonucunda doku ve organlarda meydana gelen hasarların bütünüdür. Farklı görülme sıklığı ve ölüm oranları ile ilişkili birçok kanser türü vardır. Yumurtalık kanseri dünya genelinde yaygınlık olarak yedinci sırada gelmekte olup kansere bağlı ölüm nedeni olarak beşinci sırada gelmektedir. Kanser türlerinin kendi içinde standart tedavi yöntemleri olmasına rağmen bireyler bu tedavi yöntemlerine farklı cevaplar vermektedir. Geliştirilen tüm tedavi stratejilerine rağmen yumurtalık kanseri hala yüksek ölüm oranına sahiptir. Bu sebeple günümüzdeki tedavi yöntemlerinin etkinliğini engelleyen ilaca karşı oluşan direnç mekanizmalarını kavramak, yeni tedavi yöntemleri geliştirmek ve moleküler karakterizasyonunu belirlemek oldukça önemlidir. Son yıllarda oldukça gündeme gelen yumurtalık kanserinde hedefe yönelik terapi stratejileri geliştirilmesi kapsamında yolak analizleri üzerine odaklanılmıştır. Bu kapsamda onkoproteinlerin WNT, Hedgehog ve NOTCH sinyal yolağı gibi yolaklardaki etkinlik durumları değerlendirilmiştir. Ayrıca, son yıllarda etkinliği belirlenmiş Nanog proteini ve fotodinamik tedavi seçeneklerinin yumurtalık kanseri üzerindeki yenilikçi tedavi etkinliği detaylandırılmıştır. Yumurtalık kanseri tedavisinde mevcut ve geliştirilmesi

### ABSTRACT

Cancer is a disease that occurs in tissues and organs as a result of uncontrolled cell divisions. There are numerous types of cancer related with different frequencies and mortality rate. Ovarian cancer is the seventh common type of cancer worldwide and is the fifth cause of cancer-related death. Although there are standard treatment methods for cancer types, people give different responses to these treatment methods. In spite of all the treatment strategy developed, ovarian cancer still has a high mortality rate. For this reason, it is very important to better understand the drug resistance mechanisms that prevent the effectiveness of today's treatment methods, to develop new treatment methods and the determination of molecular characterization. In recent years, research has focused on methods containing pathway analysis within the scope of developing targeted therapy strategies for ovarian cancer. In this context, the activity status of onco-proteins in pathways such as WNT, Hedgehog and NOTCH signaling pathways were evaluated. In addition, the innovative treatment efficiency of Nanog protein and photodynamic therapy options on ovarian cancer has been detailed in recent years. It will be possible to increase the quality of the healing process of

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Demet CANSARAN DUMAN

Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü Merkez Laboratuvarı, Tandoğan / Ankara - Türkiye

E-posta / E-mail : dcansaran@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 24.02.2021

Kabul Tarihi / Accepted : 16.04.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2022.60362

Çolak B, Cansaran Duman D, Yılmaz E. Yumurtalık kanserinde hedefe yönelik tedavi stratejilerinde moleküler mekanizmaların rolü  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 79(1): 153 - 162

hâlâ devam eden tedavi yöntemlerinin moleküler karakterizasyonlarının aydınlatılması ile bu hastalıktan şikayeti olan hastaların iyileşme süreçlerinin kalitesinin artırılması mümkün hâlâ gelebilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Yumurtalık kanseri, hedefe yönelik tedavi, moleküler karakterizasyon

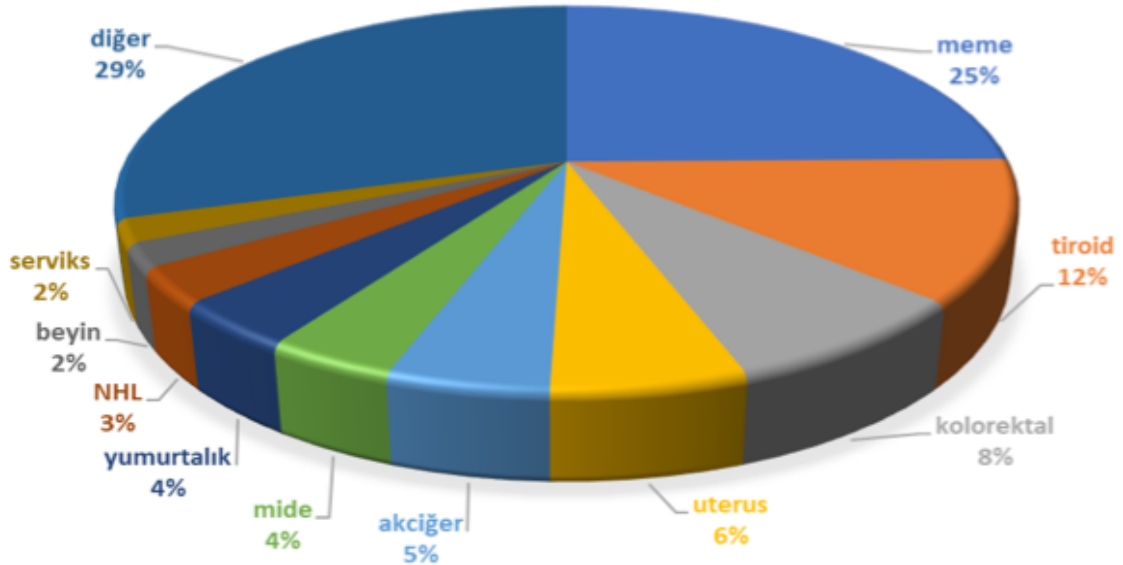
patients suffering from this disease by enlightening the molecular characterizations of the treatment methods that are available and still being developed in the treatment of ovarian cancer.

**Key Words:** Ovarian Cancer, targeted therapy strategies, molecular characterisation

## GİRİŞ

Kanser, kontrol edilemeyen hücre bölünmesi ve çoğalması olarak tanımlanan, genetik ve çevresel koşulların etkisi altında olan oldukça karmaşık yapıya sahip bir hastalıktır (1). Kanser hücreleri büyümek için, normal bir hücrenin gerek duyduğu büyüme faktörlerine ihtiyaç duymaz. Bu nedenle hücrenin normal büyüme süresine uymaz. Kanser türlerinin kendi içinde standart tedavileri olmasına rağmen

bireyler bu tedavilere farklı cevaplar vermektedir. Bu durum kanserin kişisel bir hastalık olduğunu gösterir. Erkekler ve kadınlarda akciğer kanseri en sık görülen ve ölüm ile sonuçlanan kanser türüdür. Prostat kanseri erkeklerde, meme kanseri ise kadınlarda ikinci sırada gelmektedir (2). Yumurtalık kanseri ise dünya genelinde yaygınlık olarak yedinci sırada gelmekte olup, kansere bağlı ölüm nedeni olarak beşinci sırada gelmektedir (3, 4). Kadınlarda görülen kanserlerin yüzde dağılımları Şekil 1’de verilmiştir.



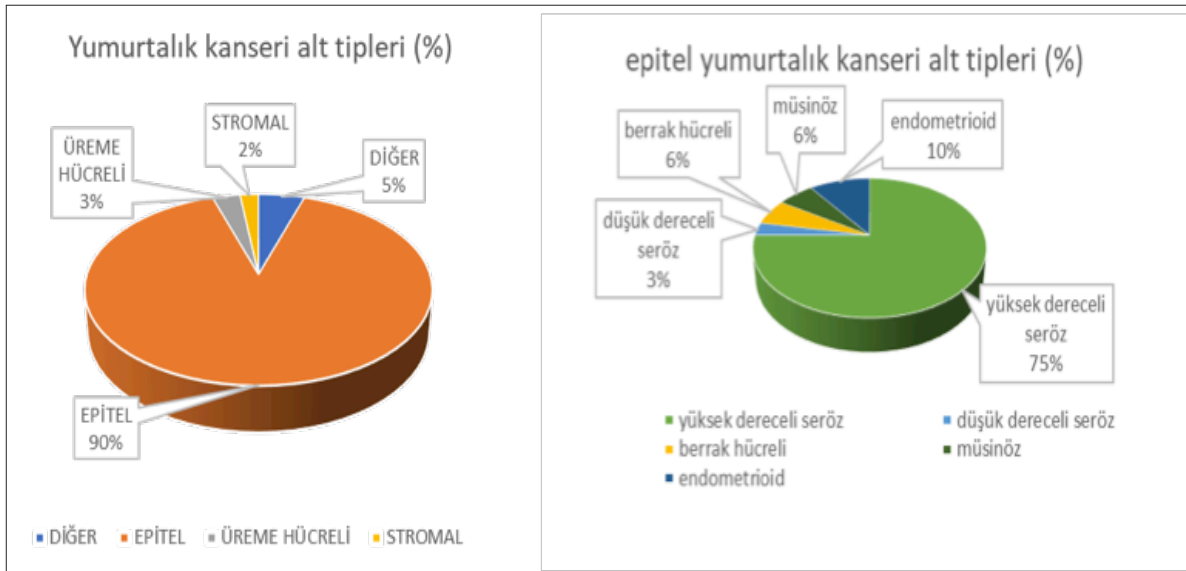
Şekil 1. Kadınlarda görülen kanserlerin yüzde dağılımları

### Yumurtalık Kanseri Alt Tipleri

Tüm jinekolojik kanserlerde olduğu gibi yumurtalık kanserinde de erken teşhis, tedavi için umut vaat etmektedir. Ancak ileri evredeki bir yumurtalık kanserinde yüksek morbidite, erken teşhisin güçlüğü ve gelecek vadeden tarama araçlarının eksikliği nedeniyle hayatta kalma oranı oldukça düşüktür (5). Tümörleşme sürecinin başladığı yer, yumurtalık kanserinin türünü belirler. Yumurtalık kanserine neden olan bu tümörler temelde üç gruba ayrılır (6, 7). Bunlar epitel, stromal ve üreme hücreli tümörlerdir. Epitel tümörler tüm yumurtalık kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluştururlar. Tümörleşme süreçleri yumurtalıkların dışını kaplayan doku katmanında başlamaktadır. Stromal tümörlerin tümörleşme aşamaları ise yumurtalık dokusunda başlar. Yumurtalık dokusu hormon üreten hücreleri içermektedir. Hormonal sistemin hızlı yanıt özelliğinden dolayı bu tümörlerin teşhis edilmesi çoğunlukla diğer yumurtalık tümörlerinden daha çabuk olabilir. Erken teşhis kolaylığından ötürü stromal tümörler tüm yumurtalık tümörlerinin %2'sini oluşturmaktadır (7, 8). Üreme hücreli tümörler, yumurtalık hücrelerinde

başlamaktadır. Oldukça düşük görülme oranına sahip olan bu yumurtalık kanseri daha çok genç yaşlardaki kadınlarda görülmektedir (9). Bu gruplar dışında ender olarak hematolojik malignitelerin metastazlarına bağlı tutulumlarda görülebilir.

Epitel yumurtalık karsinomunun başlıca histolojik alt tipleri, seröz, berrak hücreli, müsinöz ve endometrioid tümörleri içerir. Bunlar tip 1 karsinomlar olarak adlandırılır. Yüksek dereceli seröz karsinomlar ise tip 2 karsinom olarak adlandırılır ve en yaygın olanıdır. Tipik olarak fallop tüpü ve yumurtalık sınırlarının ötesine yayıldıktan sonra teşhis edilir. Oldukça heterojen bir hastalıktır. Yumurtalık kanserinin yaklaşık olarak %68'ini yüksek dereceli seröz karsinomlar oluşturmaktadır ve geç teşhis edilmesi sebebiyle olumsuz prognoza sahiptirler. Vakaların yaklaşık %80'inde TP53 gen mutasyonları görülmektedir (10-13). Yüksek dereceli seröz karsinomların ise yaklaşık %90'ı BRCA1 ve BRCA2 genlerinde görülen mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir (14). Yumurtalık kanserinin alt tiplerinin istatistiksel dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Yumurtalık kanserinin alt tiplerinin istatistiksel dağılımı (9)

## Yumurtalık Kanseri Tedavi Yöntemlerine Genel Bakış

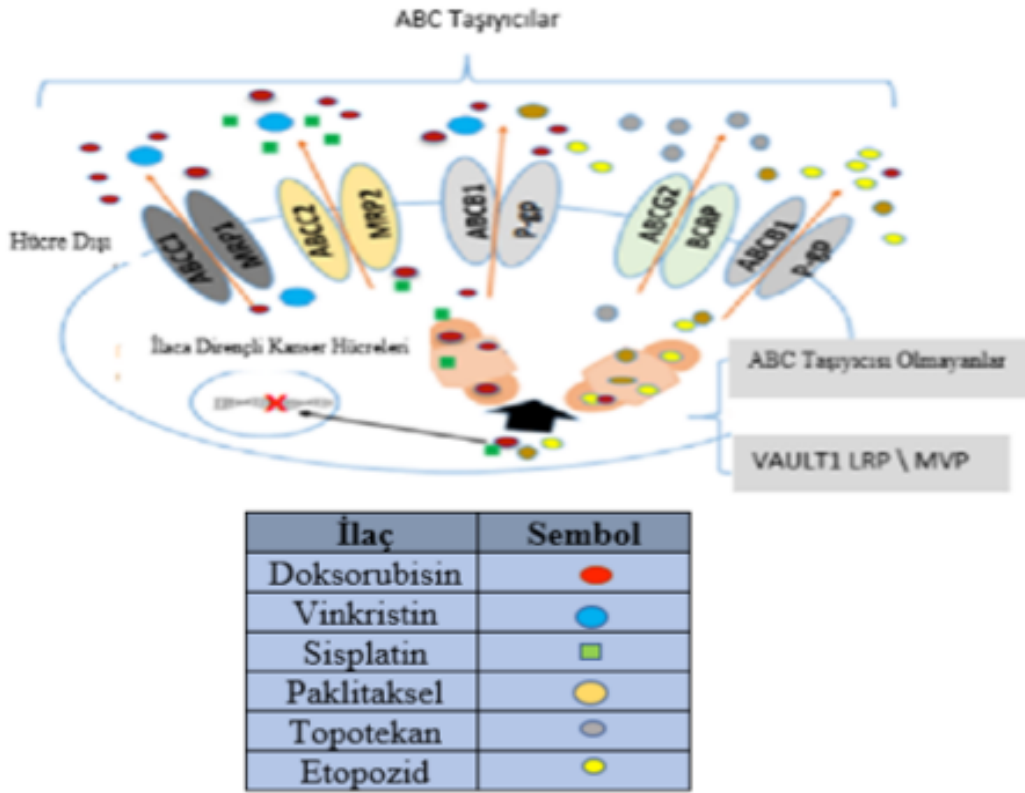
Yumurtalık kanseri tipik olarak nüks oranı yüksek bir malignitedir. Farklı kanser türleri için tedavi seçenekleri tümörün patolojik aşamasına bağlıdır. Güncel tedavi yöntemleri; cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyasyon terapisini birleştirmektedir. Kemoterapi tedavi sürecinin en önemli kısmını içerse de yenilikçi tedavilere ihtiyaç vardır. Bunlardan bazıları; kök hücre tedavisi, hormon tedavisi ve biyolojik yöntemlerdir. Biyolojik yöntemler kendi aralarında immünoterapi, antikor tedavileri, aşılar, inhibitörler ve gen terapisi olarak gruplandırılabilir. Her tedavi yönteminin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Ayrıca tedavi yöntemleri de kişiden kişiye değişmektedir. Bu durum kanserin kişisel bir hastalık olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile kanserin tek ve kesin bir tedavisinden bahsetmek mümkün değildir. Uygun olan tedavi yöntemleri tek başına veya birlikte uygulanabilir (15).

Prostat, yumurtalık ve meme kanserleri heterojen yapıya sahiptir ve hasta da zaman içerisinde gelişen terapötik direnç sorunları ile karşı karşıyadır. Yumurtalık kanseri tedavisinde geleneksel ve yenilikçi tedavi yaklaşımları mevcut olsa da hastalarda zamanla ilaca bağlı direnç veya ilaç toksisitesi hastalığın seyrini hâlâ etkilemektedir. Kullanılan bu ilaçlar kanser hücrelerinin yanı sıra sağlıklı hücreler üzerinde de toksik etki göstermektedir. Bu durum ise etkilenen sağlıklı hücrelerin bulunduğu organların zarar görmesine sebebiyet vermektedir.

Yumurtalık kanserinde ilaç direnci mekanizmasını anlamak için araştırmalar devam etmektedir. Artan DNA onarımını, yüzey P170-glikoproteininin ifade seviyesinin aşırı artışı, artan hücresel glutatyon seviyelerini (GSH) de içeren birçok mekanizma bulunmaktadır (16, 17). Kanser hücreleri, tedavide etkili olan ilaç dozlarını elimine edebilecek taşıma proteinleri üretebilirler. Klasik ilaç direnci, ATP'ye bağımlı glikoprotein Pgp'yi kodlayan yüksek düzeyde MDR-1 geninden kaynaklanmaktadır (17, 18). Pgp, ilacı hücrelerin dışına taşıyarak hücrelerdeki

sitotoksik ilaçların seviyelerinin azalmasına neden olur. Kemoterapi genellikle kanser hücrelerinde Pgp'nin ifade seviyesini düzenler ve bu durum ilaç direnci ile sonuçlanır. Pgp ifadesi olmayan hücrelerin direnç mekanizmasına karşı farklı yöntemleri vardır. İlaç direnci ile ilişkili protein (MRP)'nin seviyesinin hücre içinde artması, ilacı hücreden dışarı atan bir proteinin varlığı ile belirlenmiştir. MRP1, ABCC1'den kodlanırken; MRP2 de ABCC2'den kodlanır. Özellikle yumurtalık kanserinde yaygın olarak kullanılan sisplatin ile birçok kanser ilacına karşı direnç oluştururlar (17, 19). Yumurtalık kanseri tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapötik ajanlar ve onların direnç mekanizmasında rol alan proteinler Şekil 3'teki gibi ifade edilmektedir (17).

Maya ve memeli sisteminde bakır taşıyıcı CTR1, platin bileşiklerinin alımına aracılık eden taşıyıcılardan biridir (20). Sisplatin, CTR1'in hızlı bozulmasıyla hücresel akışını azaltır ve bu da ilaç direncine neden olur. Hücreler tarafından CTR1 ifade seviyesinin artması, platin konsantrasyonunun artmasına ve sisplatine direncin azalmasına neden olur (21, 22). Bakır taşıyıcı ekspresyonu için bir modülatör olan bortezomib ile platin ilaçların kombinasyonu, platine dirençli katı tümörler için güncel bir seçenektir (23). Yumurtalık kanseri hücrelerinde sisplatine direnç gösteren hücrelerde birçok epigenetik değişiklik saptanmıştır ve bu durum direnç mekanizmasının anlaşılması için yeni yollar göstermiştir. Kanser hücresi popülasyonu içindeki bazı hücrelerin, potansiyel ölümcül maruziyetle popülasyonun ortadan kaldırılmasını önlemek için tersine çevrilebilir ilaç toleransı durumuna ulaştığı gözlenmiştir (24). Kromatin durumunu değiştirmek ve IGF-1'i devreye almak, insülin benzeri büyüme faktörü ilaç direncini artıracaktır. IGF-1 reseptör inhibitörleri ile tedavi sürecinin etkinliğin artması ile oluşan bu süreç önemli bir terapötik strateji olabilecektir. Ayrıca folat bağlayıcı gibi sitotoksik genleri inaktive ederek kanser hücrelerinde, DNA hipermetilasyonu çoklu ilaca dirençli fenotiplerin oluşturulmasında kritik rol oynar (25). ABCG2 tarafından kodlanan bir



Şekil 3. Yumurtalık kanserinde direnç mekanizması (17)

başka iyi bilinen taşıyıcı, meme kanserine dirençli proteinin yumurtalık ve göğüs kanserlerinde aşırı ifade edildiği bulunmuştur. Normal epitel hücrelerinin ilaca dirençli kanserli hücrelere dönüşme mekanizması epitelyal mezenkimal geçişi aktive etmektir (26). Yumurtalık kanseri hastalarında zaman içerisinde oluşan ilaç direnci gibi birçok önemli etkeni etkin tedavi yöntemleri ile en aza indirip başarı oranı yüksek tedavi seçenekleri oluşturmak için hedefli çalışmalar her geçen gün artmaktadır.

#### **Yumurtalık Kanserinde Hedefe Yönelik Terapi Stratejileri**

Geliştirilen tüm tedavi stratejilerine rağmen, yumurtalık kanseri hala yüksek bir ölüm oranına sahiptir. Son yıllarda yumurtalık kanserinde hedefe yönelik terapi stratejileri kapsamında gerçekleştirilen

birçok çalışmada, odaklanılan yollar ve bu yollara özgü tedavi seçenekleri yer almaktadır. Ovaryum kanser hücrelerinde, kontrolsüz hücre proliferasyonu, hücre farklılaşmanın bloke edilmesi, apoptoz yolağı, değişmiş doku yapısı gibi kanser hücrelerinin karakteristik özelliklerine sebep olmak üzere yolların aktivitesi artmış veya inaktive olabilmektedir. Ovaryum kanserinde tedavisinde veya kemoterapilere karşı zamanla oluşan direnç nedeniyle yollarda oluşan farklılaşmaların moleküler karakterizasyonun belirlenmesi ile daha etkin tedavi yaklaşımlarının hastalara sunulması mümkün olabilmektedir. Bu çalışmamız ile ovaryum kanseri üzerine gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda belirlenen bazı yolların hastalık üzerindeki etkinliği hakkında bilgi verilmesi sağlanmıştır.

### Apoptoz yolağı

Apoptoz, intrinsik ve ekstrinsik yol olmak üzere iki yolla gerçekleşir. Apoptozu tetikleyen hücre içi sinyaller; DNA hasarı, hücre içi Ca<sup>++</sup> düzeyi artışı, pH azalışı, metabolik ve/veya hücre siklus bozuklukları ve hipoksidir. Hücre dışı sinyaller ise; büyüme ve üreme faktörlerinin yetersizliği, ölüm reseptörlerinin aktivasyonu (FAS - FAS ligand aracılığı ile apoptoz, TNF aracılığı ile apoptoz), sitotoksik T lenfosit ve dış etkenler (toksinler, UV, kemoterapötik ilaçlar, radyasyon)'dir. Her iki sinyal yolunda da kaspazlar görev almaktadır. Hücre içi sinyaller intrinsik apoptoz yolunu devreye sokarken, hücre dışı sinyaller ekstrinsik yol ile apoptozu indüklerler (27-29).

Yumurtalık kanserinde, kanserli hücreleri öldürmek yerine onların gelişmesine olanak sağlayan bazı genler vardır. Bcl-2 ailesi proteinleri ve tirozin-protein kinazlar, sırasıyla iç ve dış apoptoz yollarında aktif iken, apoptoz inhibitörü proteinleri (IAP) hem iç hem dış apoptoz yolağında aktiftir. Bcl-2 anti-apoptotik proteini yumurtalık kanserinde oldukça yüksek konsantrasyonlar da ifade edilir (30-32). Ayrıca Bcl-X ve Mcl-1 ile birlikte kemoterapiye direnci modüle eder ve sağ kalımı azaltır (32, 33). Buna karşın, Bid, Bad, Bax ve Bak apoptozu indükleyerek ovaryum kanseri tedavisine yanıt verir ve sağ kalımı artırır. Ovaryum kanseri tedavisi için yapılan klinik çalışmalar, Bcl-2 inhibitörleri ile sisplatin yanıtı iyileştirmiş olduğunu belirlemiş ve elde edilen bu sonuç aynı zamanda yumurtalık kanseri çalışmalarının pre-klinik modellerinde de görülmüştür (17, 34, 35).

Bir başka anti-apoptotik gen ailesi, IAP proteinleridir. Survivin, yumurtalık ve diğer kanser hücrelerinde bulunan apoptotik proteinler için iyi karakterize edilmiş bir inhibitördür. Survivin hücre bölünmesinde önemli bir rol oynar ve böylece apoptozu kontrol eder. İfade seviyesi artan c-Met, hücre çoğalmasını, infiltrasyonunu, anjiyogenezi ve dayanıklılığını etkiler (17, 36, 37). c-MET'in anti-apoptotik aktivitesi, tedavinin kemodirenç seviyesine bağlıdır (38). Radyoterapi, c-Met ifadesini indükler ve hayatta kalma sürecini artıran sinyal

dizisini tetikleyerek ve tedavinin yanıtını artırır. Gerçekleştirilen bir çalışma kapsamında, yumurtalık kanseri hücreleri c-Met inhibitörleriyle tedavi edildiğinde, hücre proliferasyonunun önemli ölçüde azaldığı ve kanser hücrelerinin apoptozunun arttığı belirlenmiştir (39). Böylece, spesifik proteinler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) aracılığı ile tümör genişlemesi ve metastazını engeller (39).

### WNT Sinyal Yolağı

Wnt yolağı genel olarak canlıların yaşam döngüsü boyunca geçirdiği embriyonik ve erişkinlik aşamalarının tamamında; dokularda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve hareket yeteneğinde çok önemli rollere sahiptir (40, 41). Wnt sinyal yolağı üç bilinen mekanizma tarafından yürütülür. Bunlar; kanonikal yol olarak da adlandırılan Wnt  $\beta$ -katenin yolağı, Wnt/Ca yolağı ve Wnt düzlemsel hücre kutuplaşması yolağıdır. Yapılan çalışmaların sıklığı nedeniyle mekanizması en çok bilinen Wnt  $\beta$ -katenin yolağıdır (42). Wnt sinyal yolağı kök hücre biyolojisinde, organ veya doku rejenerasyonunda ve metabolik dengenin sağlanmasında oldukça önemlidir. Bu yolağın beklenmedik şekilde aktivasyonunun artması birçok tümör alt tipinin gelişimine yol açmıştır. Bu durum kanser kök hücrelerinin davranışını etkilemektedir. Kanser kök hücrelerinin ilaca direnç gösterebilme özelliğinden dolayı hastalıkların nüks ettiği öngörülmektedir. Bu sebeple Wnt sinyal yolağını etkileyen yeni terapötik ilaçların keşfi, kanser kök hücrelerin inaktifleştirilmesine ve dolaylı olarak da kanserin ortadan kaldırılmasına yönelik ümit verici ilerlemeler olarak kaydedilmektedir. Yumurtalık kanseri tedavisinde gelişen ilaç direncinde büyük rol oynadığı için bu yolak, terapötik etkinliğin belirlenmesinde aday bir hedef oluşturmaktadır. R-spondinler (RSPO) Wnt sinyalini başlatmasa da lösin açısından zengin tekrar içeren G-protein bağlı reseptörlere (LGR) bağlanarak, düşük doz Wnt proteinlerine verilen yanıtları artırabilirler (43). Fonksiyonel RSPO'lar, yumurtalık kanseri dâhil olmak üzere çeşitli malignitelerin hastadan türetilen tümör ksenograft modellerinde kanser hücrelerinin tümör

oluşumunu azalttığı gösterilen çoklu insan tümör tiplerinde ve anti-RSPO monoklonal antikolarında bulunmuştur (44). Kirpi (PORCN) inhibitörleri, farklı hedef oluşturarak Wnt yolağının sinyal mekanizmasını inhibe etmektedir. Bu mekanizma da ligandların taşınması, salgılanması ve aktivitesi için gerekli olan Wnt proteinlerinin modifikasyonlarından Asetiltransferaz PORCN sorumludur (45). WNT974, Wnt sinyal engellemesinin bir sonucu olarak asit kaynaklı yumurtalık kanseri hücreleri üzerinde sitostatik etkiler uyguladığı gösterilen seçici bir PORCN inhibitörüdür. Konvansiyonel kemoterapötik ilaç karboplatin ile kombine edildiğinde, WNT 974 uygulaması, tek ilaç tedavileri ile karşılaştırıldığında asit örneklerinde artmış sitotoksik etkilere ve hücre döngüsü durmasına neden olmuştur (46).

Son yıllarda, yumurtalık kanseri dahil olmak üzere birçok kanser türünde klinik deneylerle Wnt inhibitörlerinin mekanizması üzerine yapılan çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalarda, Wnt sinyallesini antagonize eden Ipafricept olarak adlandırılan rekombinant bir füzyon proteininin varlığından söz edilmiştir. Yapılan birçok çalışmada, Ipafricept'in kanser kök hücrelerini baskılayıp, farklılaşmayı artırdığı gözlemlenmiştir. Yumurtalık kanserinde taksanlarla ilişkilendirilmiştir. Yine yakın dönemde yapılan çalışmalarda, platin tedavisine duyarlı olan yumurtalık kanseri hastalarında paklitaksel ve karboplatinle birlikte faz 1B denemesi yapılmıştır (47). Bu çalışmayı engelleyen en önemli unsur Ipafricept'in etkin olabildiği dozlarda hasta da kemik toksisitesi göstermesidir. Genel olarak hastalar tarafında iyi derecede tolere edilebilmesine rağmen bu durum göz ardı edilemez. PORCN ve diğer Wnt yolağı inhibitörleri ile ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir (48).

### **Hedgehog Sinyal Yolağı**

Omurgalılarda olgun Hh proteinleri, hücre membranına bağlı reseptörler olan Patched 1 ve Patched 2'nin ligandlarıdır ve bu reseptörlere bağlandıklarında Hh sinyal yolağı aktifleşmektedir. İnsan epididim proteininin (HE4) ekspresyonunun,

yumurtalık kanseri hücrelerinde Rab 23 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu bilinmektedir (49). Rab 23, Sonic Hedgehog (Shh) sinyal yolunda önemli bir rol oynayan Ras ile ilgili küçük GTPase süper ailesinin bir üyesidir. 2001 yılında Eggenschwiler ve ark. (50), Rab23'ün Sonic Hedgehog sinyal yolunun önemli bir negatif düzenleyicisi olduğunu belirlemiştir ve Rab23'ün tümör baskılayıcı bir role sahip olduğunu tespit etmiştir. Rab 23, esas olarak Hedgehog sinyal yolu ve kanserle ilişkili sinyal yollarında zenginleştirilmiştir.

### **NOTCH Sinyal Yolağı**

Notch yolağının kanserdeki rolü ile ilgili çalışmalar 1980'lerin sonlarına dayanmaktadır. Bu yolak ilk olarak akut T hücre lenfoblastik lösemisinde (T-ALL) tanımlanmıştır (51). Notch reseptörü ile ona uygun olan ligandın bağlanması Notch sinyalini aktive eder ve bu da kanser hücrelerinin çoğalmasına yol açmaktadır (52). Notch sinyal yolağının bu beklenmedik ifadesinin, yumurtalık karsinomasının ilerlemesi ile de ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Yumurtalık kanseri dokusunda, Notch1 proteini oldukça yüksek seviyelerdedir (52). Notch yolağının etkinliği; farklılaşma, çoğalma ve apoptoz gibi hücre için oldukça önemli olayların sinyal kaskadını başlatır (53). Bu yolak tümör immünitesi, kemoterapötik ilaç dirençliliği, anjiyogenez (54), kanser kök hücre (55), gibi durumlarda da etkin role sahiptir (56)..

### **Yumurtalık Kanseri Tedavisinde Yenilikçi Yaklaşımlar**

Kanser insidansı, metastaz, ilaç direnci ve nüks, özellikle yumurtalık kanseri başta olmak üzere onkolojik hastalıkların kritik konularıdır. Direnç mekanizmasının üstesinden gelmek için mekanizmayı anlamak ve yeni stratejiler geliştirmeye ihtiyaç vardır. Nanog proteininin kanser kök hücreleri gibi çalıştığı bulunmuştur (57). Yumurtalık kanseri hücrelerinin zamanla geliştirdiği çoklu ilaç direnci tedavideki en önemli engellerden biri olmaktadır. Bu nedenle Nanog, somatik hücrelerin yeniden programlanmasında önemli bir araçtır ve aşırı ekspresyonu, yumurtalık kanseri hücrelerinde istila, ilerleme, hastalığın nüksetmesi ve kemoterapi direnci gibi süreçleri

tetikler. Tüm yumurtalık kanseri alt tiplerinde Nanog'un ifadesinin arttığı bilinmekle beraber en çok yüksek dereceli seröz karsinomlarda görülmektedir. Bu bilgiler ışığında, Nanog'un teşhiste biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öngörülmektedir. Ayrıca, Nanog'un doğrudan hedeflenmesinin yumurtalık kanserinde tümör nüksü ve çoklu ilaç direncinin temel nedeni olan kanser kök hücrelerin kendini yenileme sürecini ortadan kaldıracaktır. Bu nedenle, kemorezistans için yumurtalık kanseri kök hücrelerde Nanog mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni terapötik hedeflerin belirlenmesi ve kansere karşı daha etkin yaklaşımların ortaya çıkmasına yol açabilir (57).

Yukarıda bahsedilen tedavi yöntemlerine ek olarak farklı birkaç tedavi yöntemi mevcuttur. Bu yöntemler her bireye uygun olmadıklarından dolayı yaygın kullanımda değildir. Bu güncel tedavi yöntemlerinden ilki fotodinamik tedavidir. LED veya

lazer ışık kullanılarak yapılan bu uygulamada ışığa hassas ajanların uyarılması amaçlanmıştır. Bir diğer yöntem ise kanserli hücrelerin 50 °C-100 °C gibi yüksek derecelerde ısıtılarak protein ve lipid tabakasının yapısını bozularak öldürülmeye çalışılmasıdır. Bu yöntem radyofrekans ablasyon tedavisi olarak literatüre geçmiştir.

Sonuç olarak kanser çözümlenmesi ve tedavi süreci oldukça zor bir hastalıktır. Kanser tedavisini bu denli zor kılan ise karmaşık bir yapıya sahip bir hastalık olmasıdır. Dünya da birçok bilim insanı kansere karşı mücadele adına çeşitli tedavi yolları geliştirmektedir. Yumurtalık kanseri hedefli tedavi yaklaşımlarını ve moleküler karakterizasyonunu belirlemeye yönelik çalışmaların artması ile, yakın gelecekte yan etkisi olmayan ve yumurtalık kanseri tedavisi sürecinde hastanın yaşam kalitesini artıran stratejilerin geliştirilmesi mümkün hale getirecektir.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: a critical analysis. *Indian J Cancer*, 2016; 53 (3): 441-2.
- Torre LA, Siegel RG, Ward EM, Jemal A. global cancer incidence and mortality rates and trends-an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016; 25 (1): 16-27.
- Ottevanger, PB. Ovarian cancer stem cells more questions than answers. *Semin Cancer Biol*, 2017; 44: 67-71.
- Keyvani V, Farshchian M, Esmaeili SA, Yari H, Moghbeli M, Nezhad SRK, et al. Ovarian cancer stem cells and targeted therapy. *J Ovarian Res*, 2019; 12 (1): 120.
- Türkiye Kanser İstatistikleri, 2010. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2010-yili-kanser-istatistikleri.html>, (Erişim Tarihi: 23.02.2020).
- Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, 2003; 97 (10): 2631-42.
- Reid BM, Permeth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Cancer Biol Med*, 2017; 14 (1):9-32.
- Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2006; 20 (2): 207-25.



9. Reavis HD, Drapkin R. The tubal epigenome an emerging target for ovarian cancer. *Pharmacol Therap*, 2020; 210: 107524.
10. Koshiyama M, Konishi I, Mandai M, Komatsu T, Yamamoto S, Nanbu K, et al. Immunohistochemical analysis of p53 protein and 72 kDa heat shock protein (HSP72) expression in ovarian carcinomas. Correlation with clinicopathology and sex steroid receptor status. *Virchows Arch*, 1995; 425 (6): 603-9.
11. Santin AD, Zhan F, Bellone S, Palmieri M, Cane S, Bignotti E, et al. Gene expression profiles in primary ovarian serous papillary tumors and normal ovarian epithelium: identification of candidate molecular markers for ovarian cancer diagnosis and therapy. *Int J Cancer*, 2004; 112 (1): 14-25.
12. Salani R, Kurman RJ, Giuntoli R, Gardner G, Bristow R, Wang TL, et al. Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. *Int J Gynecol Cancer*, 2008; 18 (3): 487-91.
13. Cho KR, Shih IM. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol*, 2009; 4: 287-313.
14. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Subtypes of ovarian cancer and ovarian cancer screening. *Diagnostics*, 2017; 7 (1): 12.
15. Baykara O. Current modalities in treatment of cancer. *Balikesir Health Sci J*, 2016; 5: 154-65.
16. Johnson SW, Laub PB, Beesley JS, Ozols RF, Hamilton TC. Increased platinum-DNA damage tolerance is associated with cisplatin resistance and cross-resistance to various chemotherapeutic agents in unrelated human ovarian cancer cell lines. *Cancer Res*, 1997; 57 (5): 850-6.
17. Chandra A, Pius C, Nabeel M, Nair M, Vishwanatha JK, Ahmad S, et al. Ovarian cancer: current status and strategies for improving therapeutic outcomes. *Cancer Med*, 2019; 8 (16): 7018-31.
18. Januchowski R, Sterzyńska K, Zaorska K, Sosińska P, Klejewski A, Brazert M, et al. Analysis of MDR genes expression and cross-resistance in eight drug resistant ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2016; 9 (1): 65.
19. Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice. *Oncologist*, 2003; 8 (5): 411-24.
20. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99 (22): 14298-302.
21. Holzer AK, Manorek GH, Howell SB. Contribution of the major copper influx transporter CTR1 to the cellular accumulation of cisplatin, carboplatin, and oxaliplatin. *Mol Pharmacol*, 2006; 70 (4): 1390-4.
22. Howell SB, Safaei R, Larson CA, Sailor MJ. Copper transporters and the cellular pharmacology of the platinum-containing cancer drugs. *Mol Pharmacol*, 2010; 77 (6): 887-94.
23. Kilari D, Guancial E, Kim ES. Role of copper transporters in platinum resistance. *World J Clin Oncol*, 2016; 7 (1): 106-13.
24. Sharma SV, Lee DY, Li B, Quinlan MP, Takahashi F, Maheswaran S, et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell*, 2010; 141 (1): 69-80.
25. Chang X, Monitto CL, Demokan S, Kim MS, Chang SS, Zhong X, et al. Identification of hypermethylated genes associated with cisplatin resistance in human cancers. *Cancer Res*, 2010; 70 (7): 2870-9.
26. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002; 2 (6): 442-54.
27. Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell*, 2004; 116(2): 205-19.
28. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev*, 2007; 87(1): 99-163.
29. Smaili SS. Mitochondria, calcium and pro-apoptotic proteins as mediators in cell death signaling. *Braz J Med Biol Res*, 2003; 36(2): 183-90.
30. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer*, 2002; 2(6): 442-54.
31. Loriot Y. Radiosensitization by a novel Bcl-2 and Bcl-XL inhibitor S44563 in small-cell lung cancer. *Cell Death Dis*, 2014; 5(9): e1423.
32. Eliopoulos AG. The control of apoptosis and drug resistance in ovarian cancer: influence of p53 and Bcl-2. *Oncogene*, 1995; 11(7): 1217-28.
33. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 2007; 26(9): 1324-37.

34. Wang H. Small-molecule inhibitor of Bcl-2 (TW-37) suppresses growth and enhances cisplatin-induced apoptosis in ovarian cancer cells. *J Ovarian Res*, 2015; 8.
35. Zeitlin BD, Zeitlin IJ, Nör JE. Expanding circle of inhibition: small-molecule inhibitors of Bcl-2 as anticancer cell and antiangiogenic agents. *J Clin Oncol*, 2008; 26(25): 4180-88.
36. Lengyel E. C-Met overexpression in node-positive breast cancer identifies patients with poor clinical outcome independent of Her2/neu. *Int J Cancer*, 2005; 113(4): 678-82.
37. Di Renzo, MF. Overexpression of the Met/HGF receptor in ovarian cancer. *Int J Cancer*, 1994; 58(5): 658-62.
38. Gherardi E. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer*, 2012; 12(2): 89-103.
39. De Bacco F. Induction of MET by ionizing radiation and its role in radioresistance and invasive growth of cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2011; 103(8): 645-61.
40. Lustig B, Behrens J. The Wnt signaling pathway and its role in tumor development. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2003; 129 (4): 199-221.
41. Jager M, Dayraud C, Mialot A, Quéinnec E, Guyader H, Manuel M. Evidence for involvement of Wnt signalling in body polarities, cell proliferation, and the neuro-sensory system in an adult ctenophore. *PLoS One*, 2013; 8 (12): e84363.
42. Lien WH, Fuchs E. Wnt some lose some: transcriptional governance of stem cells by Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Genes Dev*, 2014; 28 (14): 1517-32.
43. de Lau WBM, Snel B, Clevers HC. The R-spondin protein family. *Genome Biol*, 2012; 13 (3): 242.
44. Chartier C, Raval J, Axelrod F, Bond C, Cain J, Hoskins CD, et al. Therapeutic targeting of tumor-derived r-spondin attenuates  $\beta$ -catenin signaling and tumorigenesis in multiple cancer types. *Cancer Res*, 2016; 76 (3): 713-23.
45. Teeuwssen M, Fodde R. Wnt signaling in ovarian cancer stemness, EMT and therapy resistance. *J Clin Med*, 2019; 8 (10): 1658.
46. Boone JD, Arend RC, Johnston BE, Cooper SJ, Gilchrist SA, Oelschläger DK, et al. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in primary ovarian cancer with the porcupine inhibitor WNT974. *Lab Invest*, 2016 ;96 (2): 249-59.
47. Moore KN, Gunderson CC, Sabbatini P, Mcmeekin DS, Smaledone GM, Burger RA, et al. A phase 1b dose escalation study of ipafricept (OMP54F28) in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*, 2019; 154 (2): 294-301.
48. Harb J, Lin PJ, Hao J. Recent development of wnt signaling pathway inhibitors for cancer therapeutics. *Curr Oncol Rep*, 2019; 21 (2): 12.
49. Gao L, Zheng M, Guo Q, Nie X, Li X, Hao Y, et al. Downregulation of Rab23 inhibits proliferation, invasion, and metastasis of human ovarian cancer. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019; 116: 105617.
50. Eggenschwiler JT, Espinoza E, Anderson KV. Rab23 is an essential negative regulator of the mouse Sonic hedgehog signalling pathway. *Nature*, 2001; 412 (6843): 194-8.
51. Yağcı E, Güneş HV. Notch Sinyal Yolağı ve Karsinogenez. *Osmangazi J Med*, 2017; 39(1): 109-16.
52. Zasada MB, Piecuch A, Dittfeld A, Mielańczyk L, Michalski M, Wyrobiec G, et al. Notch signalling pathway as an oncogenic factor involved in cancer development. *Contemp Oncol*, 2016; 20 (4): 267-272.
53. Ohishi K, Finney BV, Flowers D, Anasetti C, Myerson D, Bernstein ID. Monocytes express high amounts of Notch and undergo cytokine specific apoptosis following interaction with the Notch ligand, Delta-1. *Blood*, 2000; 95 (9): 2847-54.
54. Dufraigne J, Funahashi Y, Kitajewski J. Notch signaling regulates tumor angiogenesis by diverse mechanisms. *Oncogene*, 2008; 27 (38): 5132-7.
55. Harrison H, Simões BM, Rogerson L, Howell SJ, Landberg G, Clarke RB. Oestrogen increases the activity of oestrogen receptor negative breast cancer stem cells through paracrine EGFR and Notch signalling. *Breast Canc Res*, 2013; 15 (2): R21.
56. Iqbal W, Alkarim S, Alhejin A, Mukhtar H, Saini KS. Targeting signal transduction pathways of cancer stem cells for therapeutic opportunities of metastasis. *Oncotarget*, 2016; 7 (46): 76337-353.
57. Mahalaxmi I, Devi SM, Kaavya J, Arul N, Balachandar V, Santhy KS. New insight into NANOG: A novel therapeutic target for ovarian cancer (OC). *Europ J Pharmacol*, 2019; 852: 51-7.