

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BEYİN KANSERLİ HASTALARDA BAZI HÜCRELER
ARASI, DÜZENLEYİCİ VE BÜYÜME FAKTÖRÜ
DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Hazırlayan
Yasameen Hameed JASIM**

**Danışman
Prof. Dr. Nalan ÖZDEMİR
Prof. Dr. Firas Shawqi ALGBURI**

Doktora Tezi

**Mart 2025
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BEYİN KANSERLİ HASTALARDA BAZI HÜCRELER
ARASI, DÜZENLEYİCİ VE BÜYÜME FAKTÖRÜ
DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Yasameen Hameed JASIM**

**Danışman
Prof. Dr. Nalan ÖZDEMİR
Prof. Dr. Firas Shawqi ALGBURI**

**Mart 2025
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Yasameen Hameed JASIM



“Beyin Kanserli Hastalarda Bazı Hücreler Arası, Düzenleyici ve Büyüme Faktörü Değişkenlerinin Değerlendirilmesi” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Yasameen Hameed JASIM

Danışman

Prof. Dr. Nalan ÖZDEMİR

Kimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

TEŞEKKÜR

Bu teze doğru yolculuğum boyunca bana verdikleri inanılmaz yardım ve rehberlik için tez danışmanlarım Prof. Dr. **Nalan ÖZDEMİR** ve Prof. Dr. **Firas Shawqi ALGBURI**'ye derin şükranlarımı ve özel takdirlerimi sunmak istiyorum. Onların uzmanlıklarından ve alanlarındaki kapsamlı bilgilerinden büyük ölçüde faydalandım ve onlar önemli bir ilham ve rehberlik kaynağım olmuşlardır. Onların rehberliği ve yapıcı eleştirileri, tezin kalitesini artırmada ve gelişimini kolaylaştırmada önemli katkılar sunmuştur.

Ayrıca bu tezi yazarken bana sağlam bir temel ve sürekli destek sağlayan değerli aileme şükranlarımı sunmak istiyorum. Babam, annem ve kardeşlerimin sevgi ve sürekli desteklerini takdir ediyorum. Sürekli desteğiniz ve cesaretlendirmeniz, bu inanılmaz başarıyı elde etmemde önemli bir rol oynamıştır. Akademik yolculuğum boyunca verdiği sarsılmaz destek ve sürekli ilham için sevgili kocam Dr. Buraq Mahmoud'a içten şükranlarımı sunmak istiyorum. Ayrıca, hayatıma neşe ve mutluluk getiren oğlum İbrahim'e de teşekkür etmek istiyorum. İkinize de varlığınız ve sürekli cesaretlendirmeniz için teşekkür ederim.

Bu projenin nihai tamamlanmasına katılan tüm bireylere şükranlarımı sunmak istiyorum. Tavsiye, yardım ve teknik destekte bulunan tüm bireylere minnettarım. Bu araştırmaya yardımınız ve katılımınız için hepinize olan derin takdirimi ifade etmek için basit bir şükran ifadesi yeterli olmayacaktır.

Son olarak, bana bu yolda ilerlemek için güç ve irade bahşeden Cenab-ı Allah'a derin şükranlarımı sunmak istiyorum. Onun yardımı ve rehberliği olmasaydı, bunu başaramazdım. Aldığım tüm faydalar ve sahip olduğum öğrenme fırsatları için minnettarım.

Devam eden yardımlarınız ve desteğiniz için hepinize teşekkür ediyorum. Bu inanılmaz şeyin başarısına katkıda bulunan her bir bireyi ve anın her yönünü takdir ediyorum.

Yasameen Hameed JASIM

Kayseri, Mart 2025

BEYİN KANSERLİ HASTALARDA BAZI HÜCRELER ARASI, DÜZENLEYİCİ VE BÜYÜME FAKTÖRÜ DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yasameen Hameed JASIM

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Mart 2025**

Danışman: Prof. Dr. Nalan ÖZDEMİR, Prof. Dr. Firas Shawqi ALGBURI

ÖZET

Kanser, bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve ardından uzak anatomik bölgelere metastaz yapması ile karakterize olan bir grup hastalıktan oluşur. Beyin kanseri, yüksek ölüm oranı ve karmaşık biyolojik yapısı nedeniyle önemli bir araştırma konusudur. Bu çalışmada, beyin kanseri hastalarında bazı hücreler arası, düzenleyici ve büyüme faktörü değişkenlerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmada, Irak'ta bulunan çeşitli hastanelerden 90 gönüllü dahil edilip üç grup oluşturuldu. Bu gönüllüler üç gruba ayrıldı: kontrol grubu, iyi huylu beyin tümörü olan hastalar ve kötü huylu beyin tümörü olan hastalar. Her grup kendi içinde diyabeti olanlar ve olmayanlar şeklinde iki alt gruba ayrıldı. Araştırmada, hücresel iletişim ve büyüme faktörlerine etkisi bilinen amiloid polipeptid, anjiopietin-1, anjiopietin-2, desmoglein-3, eotaksin-2, integrin beta-1, integrin beta-3, intellektin-1, proprotein konvertaz-1 ve sestrin-1 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak ticari kitler ile ölçüldü. Hastalığa dair bilgileri içeren bir anket formu uygulandı ve numune toplama için etik onayı alındı. Bulgular beyin kanseri hastalarında bu parametrelerin belirgin değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Beyin kanserinin iyi veya kötü huylu olmasına bağlı olarak sonuçların değiştiği gözlemlendi. Hastalarda diyabet olmasının da parametrelerde belirgin farklara yol açtığı bulundu. Ayrıca, vücut kitle indeksi ve yaş gibi faktörlerin de biyobelirteç seviyeleri üzerinde etkili olduğu gözlemlendi. Sonuç olarak, bu biyobelirteçlerin beyin kanseri tanı ve tedavi süreçlerinde bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma, beyin tümörleri ile ilişkili biyobelirteçlerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayarak gelecekteki klinik uygulamalara ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Beyin kanseri, diyabet, büyüme faktörleri, hücresel iletişim, vücut kitle indeksi.

EVALUATION OF SOME INTERCELLULAR, REGULATORY, AND GROWTH FACTOR VARIABLES IN PATIENTS WITH BRAIN CANCER

Yasameen Hameed JASIM

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Ph.D. Thesis, March 2025

Supervisor: Prof. Nalan ÖZDEMİR, Prof. Firas Shawqi ALGBURI

ABSTRACT

Cancer is a group of diseases characterized by the uncontrolled proliferation of certain cells, followed by metastasis to distant anatomical regions. Due to its high mortality rate and complex biological structure, brain cancer remains a significant research topic. This study evaluates certain intercellular, regulatory, and growth factor variables in brain cancer patients. A total of 90 volunteers from various hospitals in Iraq were included in the study and divided into three groups: a control group, patients with benign brain tumors, and patients with malignant brain tumors. Each group was further subdivided into two subgroups based on the presence or absence of diabetes. The levels of biomarkers known for their roles in cellular communication and growth factors, including amyloid polypeptide, angiopoietin-1, angiopoietin-2, desmoglein-3, eotaxin-2, integrin beta-1, integrin beta-3, intelectin-1, proprotein convertase-1, and sestrin-1 were measured using commercial kits with the ELISA method. A questionnaire capturing disease information was administered, and ethical approval was obtained for sample collection. The findings revealed significant changes in these parameters among brain cancer patients. Results varied depending on whether the brain tumor was benign or malignant. Additionally, diabetes was found to cause notable differences in these parameters. Moreover, factors such as body mass index and age were observed to influence biomarker levels. In conclusion, these biomarkers may play a role in the diagnosis and treatment of brain cancer. This study contributes to a better understanding of biomarkers associated with brain tumors, potentially guiding future clinical applications.

Keywords: Brain cancer, diabetes, growth factors, cellular communication, body mass index.

İÇİNDEKİLER

BEYİN KANSERLİ HASTALARDA BAZI HÜCRELER ARASI, DÜZENLEYİCİ VE BÜYÜME FAKTÖRÜ DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	iii
KABUL ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xi
TABLolar LİSTESİ	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Beyin Anatomisi.....	4
1.2. Beyin Tümörü Türleri	6
1.2.1. Birincil beyin tümörü:	6
1.2.2. Metastatik beyin tümörü	7
1.2.2.1. Glioblastoma.....	7
1.2.2.2. Piloitik Astrositom - Derece I.....	8
1.2.2.3. Düşük-Dereceli Astrositom – Derece II	9
1.2.2.4. Anaplastik Astrositom - Derece III	9
1.2.2.5. Glioblastoma Multiforme - Derece IV	9
1.3. Amilin	10
1.4. Anjiyopoietinler	11
1.4.1. Anjiyopoietin-1	13
1.4.2. Kanserde Anjiyopoietinlerin Düzensizliği	14
1.4.3. Anjiyopoietin-2	15
1.5. Desmogleinler	17
1.6. Eotaksinler	19

1.6.1. Eotaksin-2	20
1.7. İntegrinler	21
1.7.1. İntegrinlerin Kanserdeki Rolü.....	21
1.7.2. İntegrin-beta 1	22
1.7.3. İntegrin-beta 3	24
1.8. İntelektin	25
1.8.1. İntelektin-1.....	25
1.9. Proprotein Konvertazlar (PC)	27
1.9.1. Proprotein Konvertaz 1 (PCSK1, PC1/3)	27
1.9.2. Sestrinler	28
1.9.3. Sestrin 1.....	29

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1 Materyal	32
2.1.1 Alet ve Ekipmanlar	32
2.2. Metot.....	32
2.2.1. Hastalar ve klinik veriler	32
2.2.2. Materyallerin Toplanması	33
2.2.3. Analizlerin Yapılması	34
2.2.4. Amiloid Polipeptit (IAPP) Tayini.....	34
2.2.4.1. Test Prosedürü	34
2.2.5 Anjiyopoietin 1 tayini.....	35
2.2.5.1. Test Prosedürü	35
2.2.6. Anjiyopoietin 2 Tayini.....	36
2.2.6.1. Test Prosedürü	37
2.2.7. DSG3 (Desmoglein-3) Tayini.....	38
2.2.7.1. Test Prosedürü	38
2.2.8. Eotaksin 2 Tayini.....	39
2.2.8.1. Test Prosedürü	39
2.2.9. İntegrin Beta-1 Tayini.....	40
2.2.9.1. Test Prosedürü	40
2.2.10. İntegrin Beta-3 Tayini.....	41
2.2.10.1. Test Prosedürü	41

2.2.11. İntelektin-1 Tayini	42
2.2.11.1. Test Prosedürü	42
2.2.12. Neuroendokrin Konvertaz 1, PCSK1, Tayini	43
2.2.12.1. Test Prosedürü	43
2.2.13. Sestrin 1, SESN1, Tayini	44
2.2.13.1. Test Prosedürü	44
2.15. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Ölçümü	45
2.14. İstatistik Analiz	45

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Beyin Kayserinde Parametre Düzeyleri	47
3.2. VKİ'nin Beyin Kanseri Üzerine Etkileri	59
3.3. Beyin Kanseri Yaşın Etkisi	66

4. BÖLÜM

TARTIŞMA- SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1. Beyin Kanseri Biyobelirteçlerin Düzeyleri	73
4.2. Grupların Parametre Seviyeleri ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile İlişkileri	97
4.3. Beyin Kanseri Yaşın Etkisi	104
4.3. Sonuçlar	111
4.4. Öneriler	111
KAYNAKÇA	113
EKLER	152
ÖZGEÇMİŞ	155

KISALTMALAR

AgRP	: Pro-Agouti-iliskili protein
Akt	: Protein Kinase B (PKB)
AM	: Adrenomedullin
AMPK	: Aktive edici proteinn kinaz
Ang1	: Anjiopietin-1
Ang2	: Anjiopietin-2
Ang3	: Anjiopietin-3
Ang4	: Anjiopietin-4
AP	: Amiloid Polipeptide
AP-1	: Aktive edici protein 1
BBB	: Kan-beyin bariyeri
BT	: Beyin Tümörleri
c-Myc	: Hücresel Miyelositomatozis Onkogen
CA 19-9	: Karbohidrat antijen 19-9
CCL24	: Kemokin (C-C motif) ligand 24
CCR2	: Kemokin reseptör tip 2
CCR3	: Kemokin reseptör tip 3
CCR5	: Kemokin reseptör tip 5
CCRT	: Kemoradyoterapi
CSMO	: Klinik Olarak Önemli Makula Ödemi
CT	: Bilgisayarlı tomografi
CX3CR1	: CX3C motifli kemokin reseptörü 1
db/db	: Leptin reseptör geninde mutasyon taşıyan diyabetik fare modeli
DM	: Diabetik mellitus
DSC3	: Desmokolın 3
DSG1	: Desmoglein 1
DSG2	: Desmoglein 2
DSG3	: Desmoglein 3
DSG4	: Desmoglein 4
DSGs	: Desmogleinler
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ECM	: Hücre dışı matriks
Eotaksin 1	: CCL11
Eotaksin 2	: CCL24
Eotaksin 3	: CCL26
Elf-1	: E74 benzeri faktör
EZH2Y641X	: Zeste Homolog 2 Y641X mutasyonunun güçlendiricisi
FBG	: Tokluk kan glukoz
FOXC-2	: Forkhead box protein C2
GBM	: Glioblastoma Multiforme
GSK-3β	: Glikojen Sentaz Kinase-3 Beta
HCC	: Hepatoselüler karsinoma
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HFD	: Yüksek yağlı diyet
hIAPP	: İnsan islet amiloid polipeptit
HL-1	: Endothelial lektin
HNSCC	: Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinomu
HOMA	: Homeostatik model değerlendirme
HPV	: İnsan papilloma virüs
HRP	: Horse radish peroksidase
IAPP	: İlet amiloid polipeptit
IGR	: Bozulmuş glukoz düzenlenmesi
IL	: İnterlökin
ITGB1	: İntegrin beta 1
ITLN	: İntelektin
ITLN1	: İntelektin1
ITLN2	: İntelektin2
KEGG	: Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
LEF	: Lenfoid Güçlendirici Bağlayıcı Faktör
MAPK	: Mitojenle aktiveleşen protein kinaz
MCP-1	: Monosit Kemotaktik Protein-1
MMP7	: Matriks Metalloproteinaz-7
MPM	: Kötü huylu pleural mesotiheliom

MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
N0M0	: Bölgesel lenf nodu tutulumunun olmadığını (N0) ve uzak metastazın olmadığını (M0) gösterir
NGT	: Normal Glikoz Toleransı
NPDR	: Non-Proliferatif Diyabetik Retinopati
NPY	: Pro-neuropeptit Y
ob/ob	: Leptin geninde mutasyon taşıyan genetik olarak obez fare modeli
OD	: Optik yoğunluk
OSCC	: Oral skümaoz hücreli karsinoma
PC	: Proprotein Konvertaz
PC1	: Proprotein Konvertaz 1
PC2	: Proprotein Konvertaz 2
PC4	: Proprotein Konvertaz 4
PC5	: Proprotein Konvertaz 5
PC7	: Proprotein Konvertaz 7
PCSK1	: Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 1
PDAC	: Pankreatik duktal adenokarsinomu
PDGF	: Platelet-güdümlü büyüme faktörü
PI3-AKT	: Fosfoinozitol 3-kinaz-AKT
PKP3	: Plakofilin 3
PLGF	: Plasental büyüme faktörü
POMC	: Proopiomelanokortin
pT	: Patolojik Tümör evresi
RTKs	: Reseptör tirozin kinaz
SAA	: Serum amiloid A
SABC	: StreptAvidin-Biotin Complex
ShDSG3	: Desmoglein-3'ü hedefleyen kısa keskin RNA
SESN	: Sestrin
SQCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
T2DM	: Tip 2 diyabet
TCF	: T-cell Factor
Tie-2	: Tirozin kinaz reseptör
TMB	: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzid

TNF a	: Tümör nekroziz faktör alfa
TSC1	: T�b�loz Skleroz Kompleksi 1
TSC2	: T�b�loz Skleroz Kompleksi 2
VEGF	: Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
VK�	: Vücut Kitle İndeksi
WPB	: Weibel–Palade cisimcikleri



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.1. DSÖ beyin ve MSS kanserleri derecelendirmesi	8
Tablo 2.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.	32
Tablo 3.1. Çalışma grupları parametre seviyeleri	58
Tablo 3.2. Parametrelerin gruplarda diyabet varlığına göre sonuçları	59
Tablo 3.3. VKİ'nin beyin kanserlerinde parametreler üzerine etkisi	66
Tablo 3.4. Beyin kanserinde yaşın parametre seviyelerine etkisi	72



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Genel Beyin Görüntüsü	4
Şekil 1.2.	(A) İyi Huylu Beyin Tümörü, (B) Kötü Huylu Beyin Tümörü.	7
Şekil 1.3.	Desmoglein 3'ün Şematik Görünümü	19
Şekil 2.1.	Çalışma Grupları.....	33
Şekil 3.1.	Üç Grup Arasında (G1, G2 ve G3) Amiloid Polipeptit Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	47
Şekil 3.2.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Amiloyid Polipeptit Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B, C ve D İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$))	48
Şekil 3.3.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) Anjiopietin-1 Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	49
Şekil 3.4.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Anjiopietin-1 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B, C ve D İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$))	49
Şekil 3.5.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) Anjiopietin-2 Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	50
Şekil 3.6.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Anjiopietin-1 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	50
Şekil 3.7.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) Desmoglein 3 Seviyelerinin Karşılaştırması G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri	51
Şekil 3.8.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Desmoglein-3 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A ve B İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	51
Şekil 3.9.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) Eotaksin 2 Seviyelerinin Karşılaştırması, (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	52

Şekil 3.10.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Eotaksin 2 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B, C ve D İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	52
Şekil 3.11.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) İntegrin Beta-1 Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	53
Şekil 3.12.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki İntegrin Beta 1 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B, C ve D İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	53
Şekil 3.13.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) İntegrin Beta-3 Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	54
Şekil 3.14.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki İntegrin Beta 3 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B ve C İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	54
Şekil 3.15.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) İntelektin-1 Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	55
Şekil 3.16.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki İntelektin-1 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	55
Şekil 3.17.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) Nörendokrin Konvertaz 1 Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	56
Şekil 3.18.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Nörendokrin Konvertaz 1 Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B, C ve D İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	56
Şekil 3.19.	Farklı Grupların (G1, G2 ve G3) Sestrin Seviyelerinin Karşılaştırması (G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri)	57
Şekil 3.20.	Diyabet Varlığında Farklı Gruplardaki Sestrin Seviyelerinin Karşılaştırılması (A, B ve C İstatiksel Olarak Anlamlılığı Göstermektedir ($P<0,05$)).	57

Şekil 3.21.	Vki'in Beyin Kanserinde Amiloid Polipeptit Seviyelerine Etkisi	60
Şekil 3.22.	Vki'nin Beyin Kanserinde Anjiopoietin-1 Seviyelerine Etkisi.....	60
Şekil 3.23.	Vki'in Beyin Kanserinde Anjiopoietin-2 Seviyelerine Etkisi.....	61
Şekil 3.24.	Vki'nin Beyin Kanserinde Desmoglein 3 Seviyelerine Etkisi.....	61
Şekil 3.25.	Vki'nin Beyin Kanserinde Eotaksin 2 Seviyelerine Etkisi.....	62
Şekil 3.26.	Vki'nin Beyin Kanserinde İntegrin Beta-1 Seviyelerine Etkisi.....	62
Şekil 3.27.	Vki'nin Beyin Kanserinde İntegrin Beta-3 Seviyelerine Etkisi.....	63
Şekil 3.28.	Vki'in Beyin Kanserinde İntelektin-1 Seviyelerine Etkisi	64
Şekil 3.29.	Vki'nin Beyin Kanserinde Proprotein Konvertaz1 Seviyelerine Etkisi	64
Şekil 3.30.	Vki'in Beyin Kanserinde Sestrin 1 Seviyelerine Etkisi.....	65
Şekil 3.31.	Yaşın Beyin Kanserinde Amiloid Polipeptit Seviyelerine Etkisi.....	67
Şekil 3.32.	Yaşın Beyin Kanserinde Anjiopoietin-1 Seviyelerine Etkisi	67
Şekil 3.33.	Yaşın Beyin Kanserinde Anjiopoietin-2 Seviyelerine Etkisi	68
Şekil 3.34.	Yaşın Beyin Kanserinde Desmoglein 3 Seviyelerine Etkisi	68
Şekil 3.35.	Yaşın Beyin Kanserinde Eotaksin 2 Seviyelerine Etkisi	69
Şekil 3.36.	Yaşın Beyin Kanserinde İntegrin Beta-1 Seviyelerine Etkisi	69
Şekil 3.37.	Yaşın Beyin Kanserinde İntegrin Beta-3 Seviyelerine Etkisi	70
Şekil 3.38.	Yaşın Beyin Kanserinde İntelektin-1 Seviyelerine Etkisi.....	70
Şekil 3.39.	Yaşın Beyin Kanserinde Proprotein Konvertaz1 Seviyelerine Etkisi	71
Şekil 3.40.	Yaşın Beyin Kanserinde Sestrin 1 Seviyelerine Etkisi	71

GİRİŞ

Kanser, bazı hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve ardından uzak dokulara metastaz yapması ile karakterize olan bir grup hastalıktan oluşur [1]. Kanser, küresel ölçekte önde gelen ölüm nedenlerindendir ve kanser tedavisi oldukça maliyetli bir süreçtir. Uzun yıllardır yapılan araştırmalar kanser tedavisinde önemli ilerlemeler sağlamıştır. Bu gelişmeler çoğunlukla hedef tedavi, immün terapi ve kombinasyonel tedaviyi kapsamaktadır. Ancak kanser vakalarında hala önemli bir ölüm oranı söz konusudur. Bununla birlikte, geleneksel kanser tedavilerinin dezavantajları da yok değildir [2]. Beyin tümörleri (BT), beyin dokusunda meydana gelen düzensiz hücre bölünmesine bağlı olarak gelişen atipik doku çoğalmalarıdır. Bu neoplazmaların beyin içinde herhangi bir fizyolojik bir rolü de yoktur. Serebral genişleme, hipertansiyon ve ödem gibi komplikasyonlar akut nörolojik semptomlar ortaya çıkarabilir [3]. Kötü huylu veya iyi huylu (kanseri olmayan) lezyonlar (kanseri) olarak ortaya çıkabilirler, Birincil beyin kanserleri dahili olarak gelişirken, ikincil veya metastatik beyin tümörleri diğer anatomik bölgelerden beyne metastaz yapar. İkincil beyin kanserleri sıklıkla kolon, deri, akciğerler veya meme gibi anatomik bölgelerden metastaz yapar [4]. Ulusal Beyin Tümörü Vakfı (UBTV), gelişmiş ülkelerde beyin tümörlerine bağlı ölüm oranlarında yüzde 300'lük bir artış yaşandığını bildirmektedir [3]. Tümörler, intrakraniyal veya ekstrakraniyal atipik serebral büyümelerdir ve birincil veya ikincil olarak sınıflandırılabilirler, Birincil tümörler nörolojik sistemdeki glial hücrelerden kaynaklanır ve yavaş büyürler, gliomlar spesifik tümör türleridir. Öte yandan kanser, sağlıklı beyin dokusuna zarar verebilecek anormal hücrelerin hızla çoğalması anlamına gelir [5]. BT, bir beyin hücresinin düzensiz ve anormal gelişimini ifade eder [6]. İnsan beyninin hacmi sınırlıdır ve sağlam bir yapıya sahiptir. Sonuç olarak, beyinde meydana gelen öngörülemez herhangi bir ilerleme veya anomali, bireyin işlevsel kapasitelerini etkileyebilir. Ayrıca, bu gelişmeler diğer vücut organlarına da metastaz yapma kapasitesine sahiptir ve bu da kritik tıbbi sorunlara yol açabilir [7]. Beyin kanseri,

hücrelerin düzensiz çoğalmasını kolaylaştıran bir dizi biyolojik süreçle ayırt edilen çok yönlü bir hastalıktır. Promotör metilasyonu, değiştirilmiş gen ifadesi ve tümör baskılayıcı genleri ve onkogenleri etkileyen genetik değişiklikler bu tür yollara örnek verilebilir. Bu karmaşık moleküler yollar beyin kanserinin ilerlemesine ve gelişmesine katkıda bulunur [8]. Beyin tümörü, beyin hücrelerinin anormal ve kontrolsüz bir şekilde büyümesidir. İnsan kafatasının hacimsel ve sert yapısı göz önünde bulundurulduğunda, içinde öngörülemeyen herhangi bir büyüme veya gelişme, etkilenen belirli beyin bölgesine bağlı olarak insan işlevini potansiyel olarak etkileyebilir. Diğer vücut organlarını istila edebilir ve insan fonksiyonlarını bozabilir [9]. Beyin kanseri, insanlardaki tüm malignitelerin %2'sinden daha azını oluşturmalarına rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bildirildiği üzere, çok sayıda hastalık ve ölümden sorumludur [10].

Kanser hücrelerinde normal hücre büyümesi düzeni bozulur ve bu hücreler kendi kan kaynaklarını oluşturma kapasitesine sahip olurlar. Bu, hücrelerin orijinal organlarından vücudun diğer bölgelerine göç etmelerini ve burada çoğalmalarını sağlar. Kanser kalıtsal bir hastalıktır; sporadik olarak ortaya çıkabilir veya kalıtsal olabilir. Kansere neden olan ajanlar arasında hepatit B, papillomavirüs, insan papillomavirüsü gibi virüsler, DNA mutasyonları üreten kimyasal karsinojenler, tekrarlanan hasar, iyonlaştırıcı radyasyon (örneğin UV radyasyonu), aşırı hücre büyümesini teşvik eden hormonlar ve genetik anormallikler bulunur [11]. Adezyon molekülleri sadece kanser hücrelerinde değil, aynı zamanda tümörün mikro-çevresindeki kanserli olmayan hücrelerde de ortaya çıkabilirler. Adezyon molekülü modifikasyonları, kanser hücreleri tarafından salınan ve yeni oluşan kan damarlarının gelişimini başlatan pro-anjiyojenik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar [12]. Bununla birlikte, bu kan arterlerini kaplayan endotel hücrelerinde kritik adezyon moleküllerinin ekspresyonu azalır [13]; böylece immün hücre adezyonu ve tümöre infiltrasyon engellenir. Bu kaçınma stratejisi kullanılarak solid tümörlere karşı immün yanıt engellenmektedir [14]. Adezyon molekülleri de aynı şekilde lökositler ve kanser hücreleri arasındaki bağlantıları etkiler. Antijen sunumu sürecinde dendritik hücreler, integrin $\alpha V\beta 4$ gibi integrinler aracılığıyla terminal kanser hücreleriyle etkileşime girer [15]. Dendritik hücreler ayrıca anti-enflamatuvar etkileşimleri kolaylaştıran 2 integrini de ifade edebilir, Düzenleyici T hücrelerinde, miyeloid türevli baskılayıcı hücrelerde ve dendritik hücrelerde bulunan integrin αE , hücresel ortamına bağlı olarak tümörijenik

süreçleri kolaylaştırabilir veya engelleyebilir. Antitümör immün yanıtta, dendritik hücreler tarafından ifade edilen çeşitli adezyon moleküllerinin kesin işlevini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [13].

Amiloidojenik bir peptit olan amilin, insülin tarafından tetiklenen ve pankreastaki beta hücreleri tarafından üretilen nöroendokrin bir hormondur. Kas ve karaciğer hücrelerinde glikoz alımı kolaylaşır ve kan glikoz dengesi yeniden sağlanır [16]. Anjiyopoietin-1 (Ang1), bir endotel hücre tirozin kinaz reseptörü olan Ang1 reseptörünü (Tie2) uyarmak için salınan ve işlev gören bir proteindir. Anjiyogenez, metastaz ve tümör yayılımı, kanserde Ang1 aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmektedir [17]. Diğer bir antagonist olan Anjiyopoietin-2 (Ang2), vasküler stabiliteyi ve anjiyogenezi uyarır [18]. Desmogleinler (DSG'ler) hücreler arası bağlantıların mimarisinde ve bütünlüğünde rol oynayan proteinlerdir [19]. Eotaxin-2 (kemokin (C-C motif) ligand 24 (CCL24) insan beyni de dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunan lenfositler, eozinofiller ve bazofillerde son derece güçlü bir kemoatraktandır. İntegrin beta-1 (ITGB1), kanser maligniteleri için kritik olan terapötik direnci ve gelişimsel süreçleri düzenler [20]. Kanser, obezite ile de bağlantılı olan insan intellektin-1 ile ilişkilidir [21]. Proprotein konvertaz-1 (PCSK1), nöroendokrin dokularda tokluk hormonlarının ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynar [22]. Sestrin ailesinin korunmuş bir üyesi olan sestrin-1, stresle ilişkili patofizyolojik süreçlerde rol oynar [23]. Bu tez kapsamında, beyin kanseri hastalarında hücre büyümesi, hücre birleşimi ve hücre düzenlenmesiyle ilgili faktörlere bağlı bazı değişkenlerin değerlendirilmesi ve bunların hastalığın erken teşhisinde belirteç olarak kullanılabilme olasılığı araştırıldı. Bu amaçla, çalışmada Şubat 2023 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Irak'ta beyin kanseri hastaları ve kontrol kişilerinden alınan 90 kan örneği alındı. Örnekler; kötü huylu beyin tümörlü hastalar (diyabetli ve diyabetsiz), iyi huylu beyin tümörlü hastalar (diyabetli ve diyabetsiz) ve kontrol grubu (diyabetli ve diyabetsiz) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Bunun nedenleri;

1. Bilindiği üzere yüksek kan şekeri seviyeleri, kanser hücrelerinin büyümesini artırır.
2. Diyabet, düşük dereceli kronik bir iltihaplanma durumu ile ilişkilidir. Kronik iltihaplanma, vücudu beyin tümörleri dahil olmak üzere belirli kanser türlerinin gelişimine yatkın hale getirebilir.

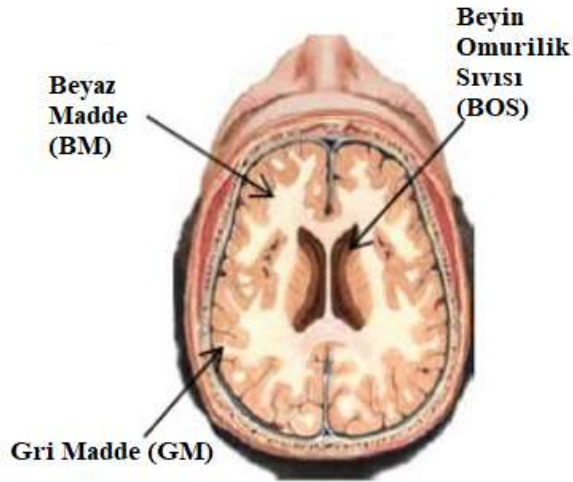
1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Beyin Anatomisi

Beyin, tüm organizmalarda bulunan temel organlardır, Homo sapiens'te merkezi işlem birimi olarak çalışır ve bedensel işlemlerin algılanmasını, düzenlenmesini ve koordinasyonunu kolaylaştırır, Beyin yapısı üç ana bileşenden oluşur:

1. Ön beyin: Serebrum, talamus ve hipotalamus, biliş, hafıza ve bilgi alışverişinin gerçekleştiği ön beyni oluşturur.
2. Orta beyin: Tektum ve tegmentum orta beyni oluşturur. Uzun süreli hafızanın gelişimine katkıda bulunur.
3. Arka beyin: Diğer kritik görevlerin yanı sıra solunumu, kalp atış hızını ve hareketi düzenleyen pons ve medulla oblongata arka beyni oluşturur [24]. Genel beyin görüntüsü Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Genel beyin görüntüsü [25]

Beyinde iki temel hücre tipi vardır: nöronlar ve glial hücreler. Beyin tümörleri iki ana kategoride sınıflandırılabilir. Tüm beyin kanserlerinin tahmini olarak %70'ini oluşturan birincil beyin tümörleri, beynin içinde içsel olarak ortaya çıkan tümörlerdir. Buna karşılık, ikincil beyin tümörleri diğer anatomik bölgelerden beyne metastaz yapmış olanlardır. Tümörlerin geri kalan %30'u ikincil tümörler olarak sınıflandırılır ve bunların çoğunluğu kötü huyludur [26]. Gerekli tedavi türü beyin tümörünün yeri, türü ve özelliklerine göre belirlenir. Tümörler için terapötik yaklaşım olarak genellikle beyin cerrahisi önerilmektedir. Beyin gliomları, merkezi sinir sistemini etkileyen tüm BT'lerin yaklaşık %30'unu ve tüm tehlikeli BT'lerin yaklaşık %80'ini oluşturan en yaygın tümör türüdür [4]. Kafatasındaki hücrelerin çoğalması ve aşırı üretimi beyin tümörlerinin oluşumuyla sonuçlanır. Vücudun kontrol merkezi olan beyne yük getirmenin yanı sıra, tümörler bireyin sağlığı için tehlikeli olabilir [27]. Araştırmaya göre, beyin tümörleri tüm ciddi Merkezi Sinir Sistemi (MSS) malignitelerinin %85 ila %90'ını oluşturmaktadır [27].

Beyin tümörü, beyindeki nöronların beklenmedik bir şekilde çoğalmasıdır. Kötü huylu ya da iyi huylu beyin tümörlerinin her ikisi de düşünülebilir. Bir tümörün kötü huylu özelliklerini değerlendirmek, tümörün heterojen yapısı ve diğer beyin bölgelerine benzerliği nedeniyle zor bir iştir. Son yıllarda beyin tümörlerinin görülme sıklığı şiddetli bir şekilde artmıştır. Yaşam tarzlarındaki ve çevresel koşullardaki hızlı değişim oranı bu etkiye katkıda bulunur [28]. İyileşme olasılığı, bu etkinin erken tespit edilmesiyle geç bir aşamaya göre daha önemlidir. Ancak günümüzde kanserlerin büyük çoğunluğu ileri evrede tespit edilebilmektedir, Sonuç olarak, erken teşhis mutlak bir gerekliliktir. Doğruluk ve işlem süresi, radyoloğun uzmanlık alanına ve teşhis edilen veri hacmine bağlıdır [24].

Yeni teşhis edilen beyin ve MSS kanseri görülme sıklığı, en yüksek oranları (ağırlıklı olarak Avrupa'da) en düşük oranlardan (ağırlıklı olarak Asya'da) ayıran beş faktörlü bir bölünme ile önemli küresel farklılıklar sergilemiştir [29]. Önceki araştırmalara göre, beyin tümörlerinin görülme sıklığı dünya çapında uluslar arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Genel olarak, beyin tümörlerinin görülme sıklığı sanayileşmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere kıyasla ve Batı'da Doğu'ya kıyasla daha yüksektir. Ayrıca, bu hastalıkların yaşa göre standardize edilmiş dağılımında dünya çapında önemli farklılıklar vardır; en yüksek oranlar Afrika'da, en düşük oranlar ise Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya'dadır [30]. Beyin tümörleri, çok sayıda kanser türü arasında en yıkıcı

olanlardan biridir ve şaşırtıcı sayıda çocuk ve yetişkinin hayatına mal olmuştur [31]. Dünya Sağlık Örgütü'nün en güncel tahmini, 2019 yılında toplam 700.000 nüfustan 86.000 kişiye beyin tümörü teşhisi konulduğunu göstermektedir. Bu 700.000 bireyin %69,1'inde iyi huylu tümörler, %30,1'inde ise kötü huylu tümörler bulunmaktadır [32, 33]. Ölümün çokluğu nedeniyle şu anda tıbbi görüntüleme en çok çalışılan konudur [34]. Erken teşhis, kötü huylu bir tümör büyüdüğünde insanların hayatta kalma oranlarını potansiyel olarak artırabilir [35]. Tümör için tedavi rejimi, Derece 1'den Derece 4'e kadar uzanan seviyelerde değişim gösterir. Derece 1, tümörler Dünya Sağlık Örgütü tarafından iyi huylu olarak kategorize edilirken, Derece 4, tümörler kötü huylu olarak kategorize edilir. Ancak bu, tümörün boyutuna, şekline ve türüne bağlıdır. Örneğin, doktorlar tümörleri radyasyon, kemoterapi veya cerrahi kullanarak tedavi edebilir [34, 36].

1.2. Beyin Tümörü Türleri

Beyin tümörlerinin iki türü vardır.

1.2.1. Birincil beyin tümörü:

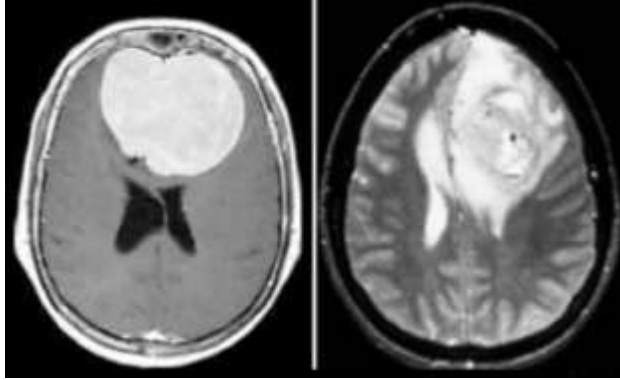
Bu çeşit beyin tümörü içten gelişir ve metastaz yapmaz. Bu tümörler iyi huylu veya kötü huylu olma potansiyeline sahiptir.

a) İyi huylu: Bu tümör kademeli bir büyüme modeli sergiler ve fark edilebilir sınırlara sahiptir [24].

Araknoid membranın meningotelyal hücrelerinden kaynaklanan, en sık görülen iyi huylu, yavaş büyüyen neoplazmlar olan meningiomlar, birincil beyin tümörünün en yaygın şeklidir (Şekil 1.2). Buna karşın, DSÖ II. ve III. derece menenjiyomlar, %78 ve %44'lük 5 yıllık sağkalım oranlarıyla da kanıtlandığı üzere daha agresiftir [37].

b) Kötü huylu: Düzensiz bir sınır ve hızlı genişleme kötü huylu beyin tümörlerini karakterize eder. Bu neoplazmlar komşu beyin dokusuna sızarak komşu serebral bölgelere metastaz yapabilir [24].

İyi huylu ve kötü huylu beyin tümörlerinin görüntüleri Şekil 1.2'de verilmiştir.



Şekil 1.2. (a) İyi huylu beyin tümörü, (b) Kötü huylu beyin tümörü görüntüleri [24].

1.2.2. Metastatik beyin tümörü

Bu tümör vücudun başka bir bölgesinden kaynaklandıktan sonra beyne gider, Bu etki, dolaşım yoluyla beyne giden neoplastik hücreler tarafından tetiklenir, Meme ve akciğer kanseri hastalığın en yaygın formlarıdır. Yaklaşık 120 farklı beyin tümörü türü mevcut olup, en yaygın olanları şunlardır: Gliomlar, bir nöronun etrafındaki glial hücrelerden kaynaklanan bir beyin tümörü alt tipidir [38]. Glioma tipi kanserin birincil türü astrositomdur [39]. Astrositom, DSÖ [24] tarafından aşağıdakilerden oluşan dört sınıfa ayrılmıştır: Birincil kötü huylu beyin tümörleri, anormal hücre çoğalması geliştiren merkezi sinir sistemi (MSS) veya beyin tümörlerinden kaynaklanır. Bu maligniteler nöronal ya da glial hücreleri etkileyebilir ve gliomlar bu hücrelerden kaynaklanır. Oligodendroglioma, astrositoma, glioblastoma ve medulloblastoma gliomaların farklı çeşitleridir. Derece 1 ila 4 birincil kötü huylu beyin tümörleri metastaz eğilimlerine ve büyüme hızlarına göre sınıflandırılır. Yüksek dereceli olarak sınıflandırılan gliomlar 3 veya 4 olarak derecelendirilir [40]. Glioblastom, kötü huylu birincil beyin tümörlerinin %45'ini ve tüm birincil beyin tümörlerinin %15'ini oluşturur; görülme sıklığı 100.000'de 3,2'dir ve tanıda medyan yaş 64'tür [37].

1.2.2.1. Glioblastoma

Agresif doğası nedeniyle, gliomanın en yaygın ve oldukça kötü huylu formu olan glioblastom, DSÖ derece 4 tümör olarak sınıflandırılır [41]. Bu tip birincil beyin tümörleri hem Kuzey Amerika hem de Avrupa'da en yaygın olanlarıdır. Medyan sağkalım süresinin yalnızca 15 ay civarındadır [42]. Yeni tanı konulan glioblastoma hastalarının tahmini %50'si bir yıl içinde hayatını kaybetmekte, %90'ı ise ilk tanıdan sonra üç yıldan

fazla yaşayamamaktadır. Sonuçlar, diğer birçok kanser türüne kıyasla yaşam yıllarını önemli ölçüde azaltmaktadır [1].

Tablo 1.1. DSÖ beyin ve MSS kanserleri derecelendirmesi [43]

Derece	Histolojik davranış	Tedavi/hastalık gelişimi
I	Düşük çoğalma hızı	Cerrahi rezeksiyon ile tedavi edilebilir
II	Düşük çoğalma hızı, ancak genellikle yarayışsız	Çoğunlukla nüks eder
III	Malignitenin histolojik kanıtı: Nükleer atipi ve hızlı mitotik aktivite	Hastalar genellikle adjuvan radyasyon ve kemoterapi alırlar
IV	Sitolojik olarak kötü huylu, mitotik olarak aktif, nekroza eğilimli tümörler	Genellikle, hızlı ameliyat öncesi ve sonrası hastalık evrimi ve ölümcül sonuç

DSÖ glioma tümörünün dört türünü dereceler halinde şu şekilde ayırt etmektedir: Derece 1 BT iyi huyludur ve GCL ile neredeyse aynı yüzeye sahiptir, Derece 2 BT doku bakımından marjinal olarak farklılık gösterir, Derece 3 BT tehlikelidir (garip görümlü doku), Derece 4 BT ise dokuda gözlemlenebilir anormalliklerle karakterize en ciddi glioma türüdür [7]. Tüm BT'ler arasında meningioma-tümörler (MT'ler) en non-invaziv olanlardır. Omurilikte (beynin içinde) gelişir ve serebrum tarafından sarılır. MT'lerin büyük çoğunluğu zararsız veya hafiftir, Buna karşılık, hipofiz organlarını hedef alan maligniteler hipofiz tümörleri olarak adlandırılır [44]. DSÖ astrositomları dört farklı sınıflandırmaya tabi tutmaktadır [24].

1.2.2.2. Pilositik Astrositom - Derece I

Yaşamın ilk yirmi yılında, pilositik astrositomlar en yaygın primer tümörlerdir ve tüm beyin malignitelerinin tahmini %15'ini oluştururlar. Yaş arttıkça görülme sıklığında belirgin bir azalma gözlenir ve yetişkinlerde tanı nadirdir. İyi tanımlanmış sınırları ve yavaş büyümeleri nedeniyle DSÖ bu tümörleri iyi huylu (Derece I) olarak sınıflandırmaktadır [45].

1.2.2.3. Düşük-Dereceli Astrositom – Derece II

Düşük dereceli gliom tanısı alan ergenler, bu lezyonların benzersiz özellikleri nedeniyle klinik ve tedavi zorluklarıyla karşılaşabilir. Yüksek dereceli gliomların aksine düşük dereceli gliomlar genellikle genç bireylerde tespit edilir. Bu gliomlara yönelik tedavi prosedürleri; yaş, doğurganlık ve tümörün eloquent bölgelere yerleşimi gibi spesifik hususlar nedeniyle standartlaştırılmamıştır, Buna ek olarak, tümör kategorizasyonu paradigmasındaki gelişmeler, düşük dereceli gliomların teşhis ve tedavisinde rezeksiyonun rolünü önemli ölçüde değiştirmiştir [46].

1.2.2.4. Anaplastik Astrositom - Derece III

DSÖ'nün 3. Derece olarak sınıflandırdığı anaplastik astrositomlar, yetişkinlerde görülen birincil beyin tümörlerinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır. Bu özel tümör varyantı için önerilen tedavi stratejisi radyasyon, kemoterapi ve güvenli cerrahi eksizyonun bir araya getirilmesinden oluşmaktadır. Son yıllarda tedavi rejimlerinde kaydedilen ilerlemeye rağmen, genel prognoz kasvetli olmaya devam etmektedir, medyan sağkalım süresi 31 aydır, ancak göreceli 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %23,6 ve %15,1 civarındadır [47].

1.2.2.5. Glioblastoma Multiforme - Derece IV

Glioblastoma Multiforme (GBM), oldukça agresif ve yaygın kötü huylu astrositom olarak tanımlanan bir glioma türüdür. Büyük çoğunluğu astrositomlar, oligodendrogliomlar, oligoastrositomlar ve ependimomlar dahil olmak üzere glioma alt tiplerinden oluşur. Tümörün özellikleri, beyin tümörleri için DSÖ tarafından oluşturulan bir derecelendirme ölçeğini belirler [24]. Beyin tümörü olan hastaların yaklaşık 3 yıllık genel sağkalım oranı %66'dır, Buna karşılık, oligodendroglioma teşhisi konulanların 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80,6 iken 10 yıllık göreceli sağkalım oranı ise %63,8'dir. Buna karşılık, glioblastoma multiforme olarak da adlandırılan GBM hastaları için 10 yıllık sağkalım oranı sadece yüzde 2,7 iken, 5 yıllık sağkalım oranı sadece yüzde 5,4'tür [48].

1.3. Amilin

Amilin, pankreatik beta hücrelerinde insülin ile birlikte üretilen merkezi sinir sistemi aktivasyonuna sahip bir nöroendokrin hormondur. Gastrointestinal sisteme besin iletimi ile indüklenir ve kan glukoz homeostazını eski haline getirme ihtiyacını gösterir. İnsülin, hepatositlerde ve kas hücrelerinde glikoz emilim sürecini kolaylaştırır, böylece glikozu kan dolaşımından uzaklaştırır ve enerji olarak kullanılmasına ve depolanmasına olanak sağlar [49]. İnsan amilinin ilk belirtileri muhtemelen 1901 yılında tip 2 diyabetik hastaların pankreatik adacıklarında hiyalin birikintileri keşfedildiğinde tanımlanmıştır. Daha sonra amilin, amiloidojenik bir peptid olarak tanımlanmış, başlangıçta adacık amiloid polipeptidi (IAPP) olarak adlandırılmış ve daha sonra beta hücre malignitelerinden çıkarıldıktan sonra amilin olarak tanımlanmıştır. Amilin, hastalığın varlığında düzensizliğe, yanlış katlanmaya, kendi kendine birleşmeye ve amiloid birikintilerinin oluşumuna maruz kalsa da, hastalığın gelişimine kesin katkısı henüz bilinmemektedir [16].

Amilin kalsitonin (CT) içerir ve CT peptid ailesinin bir üyesidir, Adrenomedullin (AM) ve AM2'nin iki mutant formu (α CGRP ve β CGRP) CGRP'yi (intermedin) oluşturur. Terapötik öneme sahip ilaç hedefleri, çok sayıda kritik homeostatik sürecin kontrolündeki rolleri nedeniyle bu ailenin tüm üyelerini kapsamaktadır [50]. İnsan adacık amiloid polipeptidi (hIAPP) veya amilin, insülin ile birlikte pankreastaki adacık hücreleri tarafından salgılanan 3904 Da'lık bir peptid hormondur [51]. Amiloidler şeklindeki dallanmamış fibriller, moleküller arası β tabakaları tarafından bir arada tutulan istiflenmiş monomerlerden oluşur. Bakteri ve ökaryotlarda farklı proteinlerin hücre dışı ve hücre içi fibriller ürettiği keşfedilmiştir [52]. Moleküller arası β -setlerin birbirine bağladığı istiflenmiş monomerler, dallanmamış fibriller olan amiloidleri oluşturur, Farklı proteinler tarafından üretilen hücre dışı ve hücre içi fibrillerin varlığı bakterilerde ve ökaryotlarda görülmüştür [53].

Gliomadan farklı olarak vücutta bir başka sistemik peptid sentezi kaynağı daha mevcuttur [54]. Yakın zamanda trombositlerin trombozdan sonra beyin ve deride önemli miktarda A β salınımı yaptığı ve bu salınımın kan damarlarının yakınında yoğunlaştığı gözlemlenmiştir [55]. Kanser hastalarında trombosit hiperaktivasyonunun, tümörleri çevreleyen vaskülatür içinde kanser hücrelerinin neden olduğu mikrotrombüs ve

agregatların oluşumuyla sonuçlandığı gözlenmiştir. Çeşitli kanserlerde, yüksek trombosit sayısı sağkalım için kötü bir prognozla ilişkilendirilirken, trombositopeni veya antitrombosit ilaçlar kısa vadede kanser, kanser mortalitesi ve metastaz riskini azaltabilir, Trombositler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salgılanması yoluyla glioma hücrelerini etkiler [53]. Amilin, glikoz metabolizmasını düzenlemek, enflamatuvar tepkileri modüle etmek ve beyindeki amilin reseptörüne bağlanarak potansiyel olarak nörojenezi teşvik etmek de dahil olmak üzere birçok kritik beyin sürecinde rol oynar. Ancak yüksek miktarda amilin, hücre kültürlerinde nörotoksik etkilere ve agregasyon oluşumuna neden olabilir [56].

Yapılan bir araştırmada Amiloid beta peptidlerinin gliomların ilerlemesine katkısı incelenmiştir. Tam uzunluktaki Amiloid beta 40'ın anjiyogenezi doza bağlı olarak inhibe ettiği ve çıplak farelerde insan U87 glioblastoma subkutanöz ksenograft sayısını azalttığı gösterilmiştir. Amiloid betanın kısa bir peptit dizisinin (11-20) güçlü antianjiyojenik özelliklere sahip olduğu gözlenmiştir. Sistemik olarak uygulandığında, bu peptit gliomların gelişimini, anjiyogenezi ve invazivliğini inhibe eder. Glioma invazyonu, gelişimi ve anjiyogenezinin azaldığı amiloid beta 40'ın aşırı eksprese eden transgenik farelerde bunun aksine bulgular gözlenmiştir [53]. Gliomadan farklı olarak vücutta bir başka sistemik peptit sentezi kaynağı daha mevcuttur [54]. Trombositlerin deri ve beyindeki trombozdan sonra önemli miktarda amiloid beta salgıladığı ve bu salınının özellikle kan damarlarının çevresinde lokalize olduğu gösterilmiştir [55].

Başka bir araştırmada [57], amiloid birikimi ile ayırt edilen amiloidoz hastalığının, farelerin tümörlerinde glioma hücreleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İnsan glioma örneklerinde amiloid birikimini görselleştirmek için amiloid spesifik histokimyasal boyalar amiloid beta kullanılmış; glioma hücrelerinde, kan damarlarında ve astrositlerde amiloid beta tespit edilmiştir. Bu durum, anti-tümör ilaçların ve glioma görüntülemenin tümör amiloid birikimini hedef alabileceğini göstermektedir.

1.4. Anjiyopoietinler

1990'larda anjiyopoietinlerin tanımlanması vasküler biyolojide çok önemli bir ilerlemedir. Anjiyopoietinler, Tie-2 tirozin kinaz reseptörü için ligand olarak işlev görür, Tie-2'ye benzer şekilde, anjiyopoietin-1 (Ang1) ve anjiyopoietin-4 (Ang4) agonist olarak işlev görürken, antagonistik etkiler anjiyopoietin-2 (Ang2) ve anjiyopoietin-3 (Ang3)

tarafından sergilenir [58]. Yaklaşık 75 kDa moleküler ağırlığa sahip olan glikoproteinler, kan damarı oluşumu ve stabilitesinde çok önemlidir [59]. Anjiyopoiyetinler, C-terminalinde fibrinojen benzeri bir alan ve N-terminalinde sarmal bir alan içerir. C-terminal fibrinojen benzeri alan anjiyopoiyetinlerin Tie-2 reseptörüne bağlanmasından sorumluyken, N-terminal sarmal-bobin alanı homo-oligomerizasyonu teşvik eder ve reseptör aktivasyonunu uyarır. Ang1, Ang2, Ang3 ve Ang4 insanlarda tanımlanan dört Ang4. Bununla birlikte, Ang3 kemirgenlerde de tespit edilmiştir [60]. Salgılanan bir grup küçük glikoprotein ligand olan anjiyopoiyetinler, anjiyogenez, vasküler olgunlaşma ve gelişim için gereklidir. Protein reseptörleri olan reseptör tirozin kinazların (RTK'lar) fosforillenmesi anjiyopoiyetinlerin işlevidir [61].

Anjiyopoiyetin 1 ve Ang 2, üzerinde en çok araştırma yapılan ve kapsamlı bir şekilde karakterize edilen iki anjiyopoiyetindir. Perivasküler hücreler tarafından üretilen Ang1, Tie-2 reseptöründe bir agonisttir. Buna karşılık, Weibel-Palade cisimcikleri tarafından depolanan ve salgılanan Ang2, bir antagonist rolü oynar. Endotel hücre bağlantılarında vasküler endotelyal-kadherin gibi bileşenlerin birikmesini teşvik eden Ang1, bağlantı bütünlüğünün korunmasında önemli bir bileşendir. Hücre bağlantılarıyla ilişkili aktin hücre iskeletinin uyarılması VEGF gibi proteinlerin aracılık ettiği penetrasyonu önler. Aksine, Ang2 yarışmalı bir antagonist olarak işlev görerek yukarıda bahsedilen stabilizasyon sürecini engeller [62]. Ang2 ekspresyonu normal fizyolojik koşullar altında normaldir, ancak tümörler gibi patolojik durumlarda artar. Tümörlerde artan Ang2 seviyeleri, metastazın ilerlemesine ve tümör genişlemesine katkıda bulunan bir faktördür. Ek olarak, Ang2, VEGF gibi anjiyogenik ajanlarla birleştirildiğinde tümörlerde anjiyogeneze neden olur [60]. Anjiyopoiyetin-Tie sinyal sistemi, vasküler geçirgenliği, homeostazı, sakinliği, stabiliteyi, vasküler gelişimi, anjiyogenezi ve yeniden şekillenmeyi düzenleyen önemli bir mekanizmadır. Bu sinyal yolu, çeşitli hastalıklar için potansiyel terapötik seçenekleri nedeniyle son zamanlarda önemli bilimsel ilgi toplamıştır [63]. Ang1, Ang2 ve Ang4, diğer büyüme faktörlerine ek olarak, Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi (KEGG) veri tabanına göre Mitojenle aktiveşen protein kinaz (MAPK), RAS, RAP 1 ve fosfoinozitol 3-kinaz-AKT (PI3-AKT) dahil olmak üzere sinyal yolları aracılığıyla hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, büyümesini ve anjiyogenezi artırır. HIF-1, anjiyopoiyetin sinyal yolu aracılığıyla anjiyogenezi indükler. Romatoid artrit ve Kaposi sarkomu gibi herpes virüs enfeksiyonu ile ilişkili hastalıklar, anjiyogenezin aracıları

olarak anjiyopoietinleri içerir [60]. Anjiyopoietinlerin rolleri son yirmi yılda anjiyogenez ve yara iyileşmesinin ötesinde önemli ölçüde genişlemiştir. Bu bileşiklerin diğer biyolojik süreçlerin yanı sıra hücre göçü ve istilası, enflamasyon ve hücre sağkalımında da rol oynadığı anlaşılmıştır. Bu moleküllerin bozulması enfeksiyon, septik şok, diyabet ve kanser dahil olmak üzere çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmiştir [58].

1.4.1. Anjiyopoietin-1

Anjiyopoietin-1 salgılanan ve anjiyopoietin büyüme faktörü olarak sınıflandırılan bir proteindir. Endotel hücrelerinde yaygın olarak dağılmış bir reseptör tirozin kinaz olan oldukça etkili bir Tie2 (Tek) stimülatörüdür. Vasküler stabilite artar ve Ang1 tarafından Tie2 aktivasyonu hem sağlıklı gelişim hem de patoloji veya hasara yanıt olarak vasküler yeniden şekillenme için gereklidir [64]. Buna karşılık, merkezi sinir sistemi içindeki Ang1 ifadesinin kesin doğası tam olarak anlaşılamamıştır. Önceki araştırmalar, Ang1'in yetişkin beyinde perisitler, endotel hücreleri, nöronlar ve astrositler dahil olmak üzere çeşitli beyin hücrelerinde ifade edildiğini öne sürerek kesin olmayan sonuçlar vermiştir [17]. Bununla birlikte, Ang1'in merkezi sinir sistemi ifadesi hakkında hiçbir şey bilinmemektedir. Önceki araştırmalardan elde edilen çelişkili sonuçlara göre, yetişkin beyinde Ang1 ifadesi perisitler, endotel hücreleri, nöronlar ve astrositlerle ilişkilendirilmiştir [65]. Bununla birlikte, damar kooperasyonundaki işlevi bilinmemektedir. Ang1, son çalışmalarla karaciğer metastazında vasküler kooperasyonun önemli bir aracısı olarak tanımlanmıştır. Konak karaciğerdeki Ang1 eksikliğinin tümör ilerlemesini ve karaciğer metastazlarında koopting vaskülatür oluşumunu engellediği kesin süreçler bilinmemektedir [66]. VEGF sinyali ile birlikte, Ang1/Tie2 sinyali vasküler yeniden şekillenmeyi, filizlenen anjiyogenez ve durgun endotel hücrelerini aktif olanlara kaydırmayı düzenler [67]. Yapılan bir araştırmaya göre [17], Ang1'in gelişim çağındaki ve yetişkinlerin beyin dokusunda ekspresyonu tam olarak bilinmemektedir. Aksine, yetişkin beyninin analizi Ang1'in esas olarak serebellumdaki astrositler tarafından ifade edildiğini ve esas olarak serebrumdaki nöronlardan türetildiğini ortaya koymuştur. Bulgular hem gelişmekte olan hem de yetişkin beyinlerinde Ang1 ekspresyonu sergileyen hücre tiplerini ortaya koymaktadır. Bu, Ang1'in beyin homeostazı, patolojik durumlar ve beyin gelişimindeki rolünü araştıran gelecekteki araştırmalar için bir temel oluşturmaktadır.

1.4.2. Kanserde Anjiyopoietinlerin Düzensizliği

Sağlıklı kişilerin kan dolaşımındaki Ang1 seviyeleri nispeten yüksektir ve önceden var olan kan damarlarının stabilitesinin ve bütünlüğünün korunmasında hayati bir rol oynar. Aksine, zayıflamış anjiyogenez seviyeleri sağlıklı bireylerde Ang2'nin sınırlı ifadesine yansımaktadır [68]. Tersine, kanser teşhisi konan bireylerde Ang1 ve Ang2'nin ifade şekli bozulur. Kanser hastalarında serum Ang2 konsantrasyonları yüksektir ve buna dolaşımdaki Ang1'in Ang2'ye oranında önemli bir azalma eşlik eder [69]. Kanser teşhisi konulan bireylerde Ang1 ve Ang2'nin ifade modelinde gözlenen değişiklik, bu anjiyojenik faktörlerin belgelenmiş rolleriyle tutarlıdır. Sağlıklı dokulardaki kan damarlarıyla karşılaştırıldığında, tümör kan damarları kıvrımlı, sızdıran, düzensiz boyutlu ve ince duvarlı yapılar dahil olmak üzere anomalilerle karakterize edilir. Kanser hastalarında Ang1 ve Ang2'nin değişen ifade modelinden etkilenen perisitlerin görece azlığı, tümör vaskülatüründeki bu fiziksel özelliklere katkıda bulunabilir [58]. Klinik araştırmaların önemli bir kısmı, Ang1 ve Ang2'nin serum konsantrasyonları ile kanser prognozu arasında güçlü bir negatif ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, bu moleküllerin kanserin başlaması ve ilerlemesinde çok önemli roller oynayabileceğini ima etmektedir [70, 71]. Kanser hastalarında Ang2 upregülasyonunun altında yatan süreçler birçok araştırmaya konu olmuştur. Ang2 ağırlıklı olarak endotel hücreleri tarafından sentezlenir, ancak sağlıklı kişilerde ifadesi minimum düzeydedir. Ang2 geninin promotör bölgesi, transkripsiyonun başlatılmasını ve durdurulmasını yöneten pozitif ve negatif düzenleyici unsurları kapsar. Ets-1, E74 benzeri faktör 1 (Elf-1), aktive edici protein 1 (AP-1) ve forkhead box protein C2 (FOXC-2) dahil olmak üzere transkripsiyon faktörleri, çeşitli konumlara bağlanarak Ang2 gen promotörünün trans-elementleri veya pozitif düzenleyicileri olarak işlev görür [72]. Negatif düzenleyici trans-elementlerin kimliği hala belirsizdir; bununla birlikte, kanser hücrelerinde promotörün yüksek oranda metillenmiş DNA'sı ile Ang2 ekspresyonu arasındaki ters korelasyona dayalı olarak Ang2 promotörünün epigenetik baskılanmasına dair kanıtlar vardır [73]. Kanser hastalarında Ang2'nin yukarı regülasyonunda hipoksi ve sitokinlerin önemli rolleri vardır. Hipoksi, solid tümörlerin ilerlemesinde ve terapötik direncin ortaya çıkmasında bir faktör olarak tanımlanmıştır [74]. Kanser hücrelerinin bir dizi büyüme faktörü ve sitokin salgıladığı da bilinmektedir [75]. Hem hipoksi hem de sitokinlerin kültürlenmiş endotel hücrelerinde Ang2 ekspresyonunu önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir [76]. Ang2'nin

transkripsiyonel indüksiyonunda rol oynayan Ets-1 gibi transkripsiyon faktörleri bu uyarılar tarafından uyarılır. Tümör kaynaklı VEGF, birçok sitokin arasında endotelde Ang2 üretiminin oldukça güçlü bir indükleyicisi olarak kabul edilmiştir. Bu etki, yumurtalık kanserinde anjiyogenezi teşvik eder ve konakçı vasküler dengesini bozar. Buna ek olarak, enflamatuvar mediatör onkostatın M'nin (OSM) hem in vitro hem de in vivo olarak endotel hücrelerinde Ang2 ekspresyonunu uyarabildiği görülmüştür [58]. Bir kadınlık hormonu olan östrojenin dişi sıçanlarda Ang2 ekspresyonunu artırabileceği de varsayılmıştır. Ayrıca sitokinler, ekspresyonunu tetiklemenin yanı sıra endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinden (WPB) önceden oluşturulmuş ve depolanmış Ang2'nin salınımını tetikleme yeteneğine de sahiptir. Örneğin Ang2, trombin gibi uyarılara yanıt olarak endotel hücrelerinden hızla salınır [77].

1.4.3. Anjiopoietin-2

Anjiyopoietin-2, anjiyogenezdaki kritik yollardan biri olan anjiyopoietin/Tie (Ig ve EGF homoloji alanlarına sahip tirozin kinaz) sinyal sisteminin bir bileşeni olan bir büyüme faktörüdür. Ang2, Ang1'in keşfinden kısa bir süre sonra gerçekleşen bir cDNA kütüphanesi taramasıyla tanımlanmıştır. Yaklaşık 496-aa'lık bir protein olan Ang2, olgun Ang1'de gözlenen dokuz sisteinden birinden yoksundur, ancak Ang1 ile yaklaşık %60'lık bir amino asit benzerliği paylaşır. Bir salgılama sinyal peptidine, -NH₂-terminal sarmal-bobin alanına ve -COOH-terminal fibrinojen benzeri bir alana sahiptir. Ang1'in aksine, Ang2 otokrin olarak çalışır ve ekspresyonu üzerinde sıkı bir düzenleme sergiler, Ang2 antagonistik etkisini Tie1'e bağlanmadan kalırken Tie2 reseptörüne Ang1'e eşdeğer bir afinite ile bağlanarak gösterir [78]. Trombin, hipoksi ve kanser gibi enflamatuvar araçlara ek olarak, Ang2 ekspresyonunu indükleyen durumlar da vardır [79].

Anjiyopoietin 2, Ang1'in neden olduğu Tie2 fosforilasyonuna müdahale ederek bağlama bağlı bir antagonist olarak işlev görür. Bu süreç vasküler bütünlüğü tehlikeye atar ve anjiyogenezi uyarır, belki de anti-anjiyojenik tedaviye dirençle sonuçlanır [18]. Çok sayıda tümör hücresinde Ang2'nin önemli ölçüde ekspresyonu gözlenmiştir; tümör anjiyogenezi ve enflamasyonla ilişkilidir [80]. Ang2, hepatoselüler karsinomada (HCC) yüksek oranda eksprese edilir ve çalışmalara göre seviyeleri HCC'nin gelişimi ve prognozuyla güçlü bir şekilde ilişkilidir [81]. Kronik böbrek yetmezliği, diyabet veya hipertansiyondan kaynaklanan kardiyovasküler komplikasyonların yanı sıra

miyokardiyal iskemi (MI) ve kalp yetmezliği (KY) gibi kanser ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH), artmış Ang2 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Ang2 ekspresyonu çok sayıda kötü huylu insan tümöründe artmıştır. İn situ hibridizasyon çalışmalarının kullanılmasıyla, nöroendokrin tümörler, hepatoselüler karsinom ve mide kanseri gibi çok sayıda kanser türünün yüksek Ang2 ekspresyon seviyelerine sahip olduğu gözlemlenmiştir [82].

Melanomlu hastalarda, dolaşımdaki yüksek Ang2 seviyeleri metastatik hastalığın ilerlemesiyle ilişkilendirilmiştir. Özellikle, evre III/IV (metastaz taşıyan) melanom tanısı konan hastalar serumlarında önemli ölçüde yüksek Ang2 konsantrasyonları sergilemiştir [83]. Klinik öncesi ve klinik verilerle bağlantılı olarak, bu sonuçlar Ang2'nin özellikle erken evrede metastaz yapma eğilimiyle bilinen bir malignite olan melanomda metastazın ilerlemesi için vazgeçilmez olduğunu göstermektedir [84]. Ang2 çoğunlukla endotel hücreleri tarafından ifade edilir ve otokrin etki yoluyla vasküler yeniden şekillenmeyi destekler [85]. Bununla birlikte, çeşitli kanser türlerinde tümör hücreleri tarafından düşük seviyelerde Ang2 ekspresyonu çeşitli araştırmalarda belgelenmiştir [86]. Biyopsilerin karşılaştırmalı incelemesine göre, metastatik alanlar birincil bölgelere kıyasla daha fazla oranda Ang2 eksprese eden tümör hücresi içermektedir. Tümör hücrelerinde Ang2 varlığının birincil tümörlerin oluşumu için gereksiz olduğu keşfedilmiştir. Bununla birlikte, orijinal tümörler üzerinde ek araştırmalar yapılırken, tümör hücrelerinde Ang2 ekspresyonunun inhibe edilmesinin, immünolojik ve vasküler özellikler çoğunlukla değişmeden kalmasına rağmen, intratümöral nekrozda kayda değer bir artışa neden olduğu keşfedilmiştir [83]. Ang2'den yoksun tümör hücrelerinin transkripsiyonel profillerinin derinlemesine analizi, redoks homeostazında bozulmalar ve hücresel oksidatif stres yanıtında artış tespit etmiştir. Ang2'den yoksun tümör hücrelerinin ultrastrüktürel incelemeleri, reaktif oksijen türlerinin (ROS) sentezinin artmasına ve ardından MAPK stres sinyalinin aktivasyonuna yol açan kusurlu mitokondrilerin önemli ölçüde çoğaldığını ortaya koymuştur. İn vitro ve in vivo olarak, artan ROS konsantrasyonları Ang2-silenced tümör hücrelerinin kolonizasyon potansiyelini inhibe etmiştir [87]. Toplamda bu sonuçlar, tümör hücrelerinde eksprese edilen Ang2'nin oksidatif strese karşı koruma sağlayarak metastakoloi oluşumunun pozitif bir düzenleyicisi olarak işlev gören ve şimdiye kadar ihmal edilen işlevini aydınlatmaktadır [83].

1.5. Desmogleinler

Desmogleinler (DSG'ler), daha doğrusu desmoglein 1 (DSG1), desmoglein 2 (DSG2), desmoglein 3 (DSG3) ve desmoglein (DSG4), doku yapısının ve bütünlüğünün korunmasından sorumlu olan hayati desmozomlar içinde hücreler arası bağlantı proteinleri olarak çalışan kadherinlerdir [88]. DSG'ler morfogenez, farklılaşma ve hücre çoğalması dahil olmak üzere çok sayıda biyolojik sürece katılır [89]. DSG'ler ayrıca epitelyal-mezenkimal geçişi ve hücreden hücreye yapışmayı kolaylaştırmadaki rolleri nedeniyle çeşitli tümörlerin tümörjenitesi ile de ilişkilendirilmiştir [90]. Özellikle, DSG3'ün kanser türüne bağlı olarak bir tümör promotörü veya baskılayıcısı olarak işlevi tanımlanmıştır [91]. Örneğin, metastazın kolaylaştırılmasıyla bağlantılı bir durum olan oral skuamöz hücreli karsinom vakalarında azalmış DSG3 konsantrasyonları tespit edilmiştir [92]. Tersine, DSG3 ekspresyonu skuamöz hücreli karsinom ve inverted papillomda yukarı doğru düzenlenmiştir [93], dolayısıyla baş ve boynu etkileyen hücrelerin istilasını ve çoğalmasını teşvik eder [94]. Yüksek DSG3 ekspresyonunun yetersiz tümör farklılaşması ve pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) vakalarında hasta sağkalımının azalması ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. Bu, DSG3'ün PDAC için öngörücü bir biyobelirteç olarak işlev görme potansiyeline sahip olabileceğini göstermektedir [95].

Kadherin süper ailesinin bir üyesi olan DSG3, kalsiyumu bağlayan bir transmembran glikoproteindir. DSG3 ağırlıklı olarak skuamöz epitelyal keratinositlerin desmozomları içinde lokalize olur [96]. Kanserle ilgili olarak, DSG3'ün işlevi tartışmalıdır. DSG3'ün beklenen tümör önleyici etkisi, bir hücre adezyon proteini olarak işlevine ve DSG3 aşağı regüle edildiğinde keratinositlerde gözlenen artan hareketliliğe bağlanabilir. Bir dizi çalışmaya göre, azalan DSG3 seviyeleri skuamöz epitelyal malignitelerin gelişimini ve ilerlemesini kolaylaştırabilir [97].

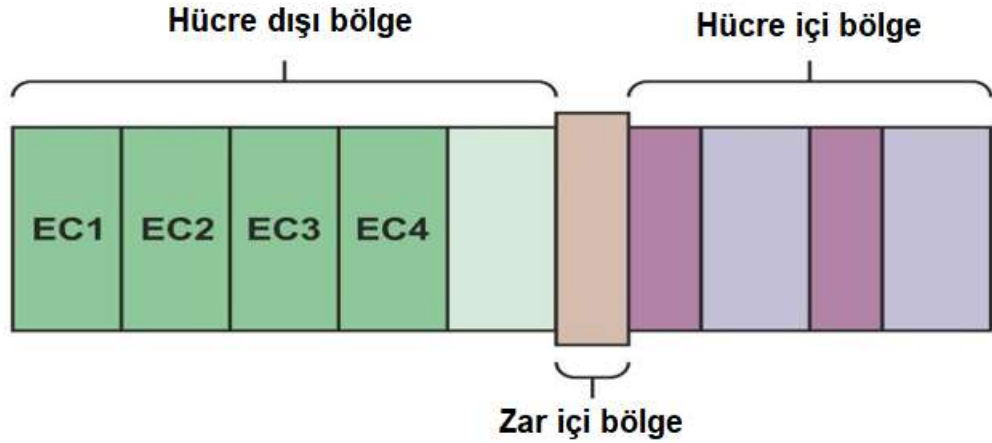
Buna karşılık, bilim insanları DSG3'ün onkojenik doğasına ilişkin kanıtları ortaya koymulardır [19]. Çok sayıda araştırmada, skuamöz hücreli karsinomlarda DSG3 aşırı ekspresyonu belgelenmiştir [96]. DSG3'ün kanserdeki rolü, mevcut kanıtlarla desteklendiği üzere, skuamöz hücreli karsinomların ötesine uzanabilir. Abula ve ark. tarafından pankreas kanseri hücre hatlarında daha yüksek DSG3 ekspresyonu tespit edilmiştir. DSG3'ün azaltılması hücre sağkalımının azalması ile ilişkilendirilmiş, ancak

zorunlu aşırı ekspresyon bu etkileri tersine çevirmiştir [19]. Rektal kanserli hastalarda, DSG3 önemli bir prognostik faktör ve kombinasyon kemoradyoterapisine yanıtın öngörücüsü olarak tanımlanmıştır. DSG3 ekspresyonu olmayan atipik karsinoid akciğer tümörleri, DSG3 eksprese eden tümörlere kıyasla azalmış bir 5 yıllık sağkalım oranı göstermiştir [96].

Ayrıca, doku sertliğinin değiştiği katı tümörlerde DSG3'ün aşırı ekspresyonu görülmüştür [98]. DSG3 seviyeleri kanserde artmaktadır, ancak kesin etki mekanizması belirsizliğini korumaktadır. DSG3'ün in vitro aşırı ekspresyonu çok sayıda sinyal yolunu uyararak önemli hücre hareketliliği artışları ve membran çıkıntıları ile sonuçlanmış ve pro-kanseröz doğasını kanıtlamıştır. Tersine, DSG3 tükenmesinin engellenmesi hem tümör gelişimini hem de metastazı engellemiştir [99].

Desmosomal alt birimler üzerine yapılan araştırmalar, çoklu DSG'lerin ifade modellerinin çeşitli malignitelerin biyolojik aktiviteleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [100]. Desmozomal proteinler ile baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunun klinikopatolojik özellikleri arasındaki korelasyonlar sınırlı sayıda araştırmanın konusu olmuştur [100]. DSG3'ün yukarı regülasyonu, baş ve boynu etkileyenler de dahil olmak üzere çeşitli malignite türlerinde belgelenmiştir. Bu durum, A431 epidermoid karsinom hücre hattında birçok sinyal yolunu uyararak hücreyel invazyon ve hareketliliğin artmasına neden olan ektopik DSG3 ekspresyonu ile desteklenmektedir [101].

Desmoglein 3, akciğer ve timus kanseri dokularında skuamöz farklılaşma için bir belirteç olarak değerlendirilmiştir [97]. Epitel hücreleri DSG3'ü hücre-hücre yapışması ve çok sayıda hücre içi sinyal yolağı için bir yüzey düzenleyicisi olarak kullanmaktadır [102]. Hassas hücre-hücre yapışmasının fizyolojik ortamlarda desmozomal proteinler tarafından kolaylaştırıldığı kabul edilmektedir. Örnek olarak, DSG3 desmosomal proteinlerin kadherin ailesi içinde sınıflandırılan 130 kDa kalsiyum bağımlı bir yüzey yapışma molekülüdür (Şekil 1.3) [103].



Şekil 1.3. Desmoglein 3'ün şematik görünümü [103].

1.6. Eotaksinler

Eotaksin-1 (CCL11), eotaksin-2 CCL24 (eotaksin-2, CK6 ve MPIF-2 olarak da bilinir) ve eotaksin-3 (CCL26) eotaksin ailesinin önde gelen elemanlarıdır. En önemli reseptörleri kemokin reseptör tip 3 (CCR3)'tür [104]. CCL11, kemokin reseptör tip 2 (CCR2)'ün bir antagonisti ve kemokin reseptör tip 5 (CCR5) için bir ligand olarak işlev görür. Bir CCR2 antagonisti olarak [105] CCL24 CX3C motifli kemokin reseptörü 1 (CX3CR1) için bir ligand olmasının yanı sıra [106], CCL26 CCR2, CCR5 ve CCR1 için bir antagonisttir [107]. Eotaksinler, eozinofil ve bazofil göçünü daha az derecede düzenleyen başlıca kemotaktik ajanlardır [108]. Sonuç olarak, eotaksinler alerjik reaksiyonların patofizyolojisinde önemli ölçüde yer almaktadır [104]. Ek olarak, eotaksin ekspresyonu meme kanseri gibi malignitelerde yukarı doğru düzenlenmektedir [109]. Oral skuamöz hücreli karsinomlarda [110] ve kolorektal kanserde [111] tümör mikroçevresine eozinofil alımı söz konusudur. Bununla birlikte, eozinofillerin malignitelerdeki kesin rolü belirsizliğini korumaktadır [112]. Çünkü pro-kanser ve anti-kanser aktiviteleri tümör tipine bağlıdır. CCL26'nın CCR3 aracılığıyla TAM ve eozinofil alımını uyardığı [113] ve miyeloid türevli baskılayıcı hücreleri CX3CR1'e bağlı olarak tümör bölgelerine alındığı gösterilmiştir [106]. Eotaksinler etkilerini tümör mikro çevresinin hücresel bileşiminin ötesinde gösterirler. Renal hücreli karsinom [114] ve glioma gibi malignitelerin daha yüksek CCR3 ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir [115]. Bu reseptörün kanser hücresi üzerindeki aktivasyonu göç ve proliferasyonu uyarır [116]. CCL11, ERK MAPK aktivasyonu yoluyla kanser hücrelerinin apoptozunu azaltır [117]. Ek olarak, eotaksinler tümör vaskülarizasyonunu uyarır. Anjiyogenez, vasküler

endotelial hücrelerdeki CCR3 ekspresyonu nedeniyle eotaksinler, özellikle de CCL11 tarafından kolaylaştırılır [118]. Potansiyel olarak anjiyogenez üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olan CCL11, hepatoselüler karsinom hücrelerinde VEGF sentezini uyaran CCR3 reseptörünü uyarak anjiyogenezi kolaylaştırır [119]. Buna karşılık, eotaksinlere çekilen eozinofiller belirli tümör bileşenlerinin nekrozunu çöktüğünde anjiyogenez engellenir [112].

1.6.1. Eotaksin-2

CC kemokin ailesinin bir bileşeni olan Eotaksin-2 (CCL24), insan beyni de dahil olmak üzere çok sayıda dokuda bulunur ve eozinofiller, bazofiller, z ve lenfositler için güçlü bir kemoatraktandır [20]. İnsanlar, kromozom 7 üzerinde kemokin (C-C motifi) ligand 24 geni tarafından kodlanan güçlü bir kemoatraktan olan Eotaksin-2'ye sahiptir [120]. Aktif T hücreleri ve monositler enflamasyon sırasında eotaksin-2 üretir; bu protein lenfositleri, bazofilleri, eozinofilleri ve monositleri çeker [121]. Ayrıca, solunum epitel hücreleri, bronş düz kas hücreleri, vasküler endotel hücreleri, fibroblastlar ve yardımcı T hücreleri dahil olmak üzere diğer hücre tipleri, eotaksin-2 reseptörü olarak da bilinen C-C kemokin reseptörü-3'ü ifade eder [122]. Bu hücreler eotaksin-2 uyarımına yanıt verir [123]. Eotaksin-2'nin düzenlenmesi makrofajlar ve monositler arasında farklılık gösterir; sırasıyla adaptif bağışıklık ve doğuştan gelen bağışıklık ile ilişkilidir [120]. Önceki çalışmalar CCL24 ve CCR3 ile akciğer ve deride inflamasyon ve fibrozis arasında bir ilişki kurmuştur [124].

CCL24, tek ligandı ile etkileşime girerek ve endotel hücrelerinden eozinofil ayrışmasını teşvik ederek dokuya eozinofil girişini artırabilir. Başlangıçta CCL24, eozinofillerin aksine monositlerden elde edilmiştir. CCL24 ekspresyonunun yakın zamanda astımlı kişilerin bronş epitel hücrelerinde yükseldiği bulunmuştur [125]. Alternatif olarak eotaksin-2 olarak adlandırılan C-C patern kemokin ligand 24 (CCL24), eozinofilik özofajit, alerji ve primer biliyer kolanjit gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilen inflamatuvar bir kemokindir [126]. Buna ek olarak, primer ve metastatik kolorektal maligniteleri olan bireyler CCL24 mevcut olduğunda kötü prognoza sahiptir, bu da onu immün tedavi için çekici bir hedef haline getirir [127]. Ayrıca, akut promyelositik lösemi (APL) CCL24'ün gerekli olduğu bir hastalıktır ve akciğer ve APL hücrelerinde trans-

retinoik asit tarafından all-CCL24 üretimi ile farklılaşma tedavisi uyarılır; bu süreçlerin her ikisi de lösemik hücre göçünü indükler [128, 129].

1.7. İntegrinler

İntegrinler, hücreler ve hücre dışı matris arasındaki bağlantılara kritik bir şekilde aracılık eder (ECM), yirmi dört heterodimerik reseptörden oluşurlar ve birçok hücreyel fonksiyona katılırlar [130]. İntegrinler, kovalent olarak bağlı olmayan alfa ve beta alt birimlerinden oluşan bir tür transmembran reseptörüdür. Ankraj bağımlı hücre sağkalımı ve hücre adezyonu ve temasına ek olarak, integrinler doku onarımı, hemostaz, bağışıklık yanıtı, hücre farklılaşması, bölünmesi, büyümesi, tanınması ve göçü dahil olmak üzere çeşitli hücreyel işlevleri düzenler [131]. Yapılan çalışmalara göre, integrinler tümör hücrelerinin ekstraselüler matrise yapışması ile ilişkili invazyon, migrasyon ve metastaz gibi birçok süreçte rol oynamaktadır [132]. Ayrıca, önceki araştırmalar integrinlerin tümör anjiyogenezinin düzenlenmesi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur [21]. İntegrinler, kanser hücrelerinin çoğalmasını, hayatta kalmasını ve farklılaşmasını teşvik etmek için epidermal büyüme faktörü reseptörü ve vasküler epidermal büyüme faktörü reseptörü dahil olmak üzere tirozin kinaz reseptörleri ile etkileşime girebilir [133]. İntegrinler, hücre dışı matris (ECM) bileşenlerine bağlanarak gelişim, normal homeostaz ve hastalık boyunca hücreyel faaliyetleri düzenleyen sinyal kaskadları oluşturan transmembran reseptörleridir [134]. İntegrinler çeşitli ligandları bağlama kapasitesine sahiptir. Kolajen, laminin ve fibronektin dahil olmak üzere çok sayıda ECM bileşenini bağlarlar. Ayrıca, çözünür moleküller veya hücreyel reseptörlerle teması yoluyla hücreler arası iletişimi kolaylaştırır [135]. İntegrinler, kemorezistansı, hücre hareketliliğini ve metastazı düzenleyerek kanserde iyi belgelenmiş işlevler görür [136]. Kanser hücrelerinde çeşitli glikozilasyon değişiklikleri tespit edilmiştir. Glikanlar hücre-hücre adezyonuna aracılık ettiğinden, bu değişiklikler tümör hücrelerinin ayrışmasını ve invazyonunu etkiler [137].

1.7.1. İntegrinlerin Kanserdeki Rolü

İntegrinler kanser hücresi hareketliliği, istilası, hayatta kalması, tümör büyümesi ve metastazının düzenlenmesinde çok önemlidir [138].

- ✓ Fibroblastlar, endotel hücreleri, kemik iliğinin mezenkimal kök hücreleri, immünolojik hücreler ve adipositler gibi kanserle ilişkili stromal hücreler, integrinleri ifade eder ve kanser ilerlemesinde rol oynayan sinyal yollarına katkıda bulunur.
- ✓ İntegrinler, sinyal yollarında onkogenlerle koordine olarak ve progenitör hücrelerin özelliklerini modüle ederek kanserin başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunur [139].
- ✓ İntegrinler, sitokin reseptörleri ve büyüme faktörleriyle sinerjik olarak etkileşime girerek, invazyon, göç ve hücre sağkalımı yoluyla kanserin seyrini etkiler.
- ✓ İntegrinler, endotel hücrelerinin göçünü, çoğalmasını ve perisitlerle etkileşimini düzenler, tümöre oksijen sağlayan yeni kan damarları geliştirmek için kritik öneme sahiptir ve kanser anjiyogenezine katkıda bulunur [138].
- ✓ Kanser metabolizmasındaki değişiklikler integrinlerin işlevlerini etkileyerek bozunmalarını, membran taşınmalarını ve transkripsiyonlarını etkiler. Bu durum özellikle hipoksi ve değişmiş glikoz kullanımını içeren durumlarda belirgindir [140].
- ✓ Kanserde glikanların yapısında ve işlevinde gözlenen değişiklikler integrin aracılı sinyali etkiler.
- ✓ İntegrinler ve hücre dışı matris arasındaki etkileşimler, hücre sağkalımını kolaylaştırarak ve apoptozu inhibe ederek ilaç direncine katkıda bulunabilir [138].

1.7.2. İntegrin-beta 1

İntegrin beta 1 (ITGB1) veya CD29, integrin ailesinin bir bileşenidir, alfa ve beta transmembran alt birimleri, en az yirmi dört farklı heterodimerik reseptör üretmek üzere bir araya gelir [141]. ITGB1'in kanser fenotipleri geliştirmedeki işlevi üzerine çok şey yazılmıştır [142]. Önceki araştırmalara göre, çoğunlukla normal ve tümör hücrelerinde ifade edilen ITGB1, anjiyogenez, tümör ilerlemesi ve metastaz dahil olmak üzere çok sayıda gelişimsel süreci düzenlemektedir [143]. Diğer araştırmalara göre ITGB1 ayrıca radyasyon, kemoterapi ve hedefe yönelik tedaviye karşı çok sayıda kanser direncinde rol

oynamaktadır [144]. Bu sonuçlara dayanarak, ITGB1 katı tümörlerin biyolojisiyle ilgili önemli araştırmalara konu olmuştur; anormal protein veya RNA ifadesi kolorektal [145], gastrik [146], akciğer [147], prostat [148] ve pankreatik malignitelerle [149]. Potansiyel olarak karsinogeniktir ve antitümör tedavi ile hedeflenebilir. Bununla birlikte, kanser hastalarında ITGB1 ekspresyonunun öngörücü değeri kesin değildir. Buna karşılık, bazı çalışmalar düşük ITGB1 protein ekspresyonu ile daha agresif meme kanseri arasında bir ilişki bulamamış [21], diğerleri ise başka bulgulara ulaşmıştır [150].

Meme kanseri hastalarında sağkalım, çeşitli çalışmalara göre ITGB1 protein ekspresyonu ile önemli ölçüde ilişkili değildir [151]. Transmembran reseptörü integrin beta 1, hücre dışı uyarıya yanıt olarak aktive olur, Hücre dışı sinyalleri sitoplazmaya iletmenin yanı sıra hücre yapışmasını, proliferasyonunu ve göçünü kontrol eder.

İntegrin alt birimi $\beta 1$ 'in anormal ekspresyonu, kolon [152] ve meme kanseri [153] dahil olmak üzere bir dizi kötü huylu tümörde gözlenmiştir, İntegrin $\beta 1$ aşırı ekspresyonu doku organizasyonunu etkiler [154], hücre kadherini düzenler [155], ve geleneksel tedaviye direnç gösterir [156]. Önceki araştırmalar da osteosarkomun kötü huylu melanom ile tutarlı olarak anormal integrin-1 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir [157]. Çeşitli maligniteler, apoptotik yolu inhibe ederek hücre sağkalımını destekleyen anormal derecede yüksek seviyelerde kurucu NF- κ B aktivitesi ile karakterize edilir [158]. NF- κ B sinyalinin baskılanmasının, larenks kanseri ve meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli malignitelerin ilerlemesini engellediği görülmüştür [159].

Tümör yayılımı kanser tedavisinde en önemli engeller arasındadır; bu nedenle acilen daha etkili kontrol önlemlerine ihtiyaç duyulmaktadır [160]. Metastaz ile ilişkili olan integrinler, kanser hücrelerinin membranları aracılığıyla hücreler arası iletişimi ve tümör hücreleri ile hücre dışı matris arasındaki sinyal alışverişini kolaylaştırır [161]. İntegrinler, 8β ve 18α alt birimlerinin bulunduğu heterodimerlerdir. Örnek olarak, integrin $\beta 1$, birkaç α alt biriminden (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve V) oluşan dimerlerden oluşan β alt ailesine aittir. İntegrin $\beta 1$ (ITGB1), karaciğer, küçük hücreli olmayan akciğer ve meme dahil olmak üzere malign hücrelerin çoğalmasını ve hareketliliğini düzenlemede çok önemlidir [162]. Özofageal skuamöz hücreli karsinom (ESCC) ve normal epitelde tümör kitlesinin invazyon cephesinde $\alpha 6\beta 1$ ve $\alpha 6\beta 4$ integrinlerinin konumu arasında pozitif bir korelasyon vardır, İntegrin dağılımındaki bu değişiklik tümör büyümesi ile ilişkilidir [163]. ITGB1'i

modüle ederek miR-134, küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde tümör hücresi göçünü ve invazyonunu azaltır [164]. Başka bir çalışmaya göre, ITGB1 miR-493-5p'nin potansiyel bir hedefidir ve bolluğu küçük hücreli olmayan karsinomda prognozla ilişkilidir [165].

1.7.3. İntegrin-beta 3

Malignitelerde β integrinler tarafından gösterilen çeşitli aktiviteler arasında $\alpha\beta3$ integrin en çeşitli olanlardan biridir [166]. Çok sayıda kanser hücresinin istilasına, metastazına, çoğalmasına ve hayatta kalmasına katılır [167]. $\alpha\beta3$ integrin, lenf nodu veya kemik metastazları ve belirli kanser türlerinde hasta sağkalımının azalması ile ilişkilidir [168]. $\beta1$ integrine benzeyen $\beta3$ integrin, kötü huylu hücreler ve hücre dışı matris (ECM) arasında fokal adezyonlar oluşturabilir, kanonik olmayan FAK'tan bağımsız bir sinyal kaskadını aktive ederek, $\beta3$ integrin süspansiyondaki kanser hücrelerinde anoikisi (ayrılma ile indüklenen programlanmış hücre ölümü) inhibe eder [169]. Ayrıca, tümör büyümesi, endotel hücreleri de dahil olmak üzere kanser ve somatik hücreler tarafından, taze kan damarlarının gelişimiyle ilgili olan anjiyogenezin kontrolü yoluyla etkilenebilir [164].

Tümör yayılması ile ilgili olarak, $\beta3$ integrin, ağırlıklı olarak sitokinlerin kontrolü yoluyla kanser hücresi sağkalımı, tümör başlangıcı ve tümör geçmişi üzerinde çeşitli etkiler gösterir [170]. Önceki çalışmalar $\beta3$ integrin ile kanser kök hücreleri arasında bir ilişki kurmuştur [171]. Mekanistik açıdan bakıldığında, bağlanmamış $\alpha\beta3$ integrinin Ras ile ilişkili protein Ral-B ve GTPaz KRas'ın tümör hücrelerinin plazma membranına alınmasını kolaylaştırdığı belirlenmiştir. Tümör başlangıcı, ankraj bağımsızlığı ve kendini yenileme için gerekli olan TANK bağlayıcı kinaz 1 ve nükleer faktör- κB , bu işlemin nedeniyle aktive olur [170]. İlginç bir şekilde, kanser hücrelerinin hayatta kalması $\beta3$ sinyal yolağında reseptör tirozin kinaz (RTK) gerektirmez. Bu, kanser hücrelerinin RTK'ya dayanmadan $\beta3$ integrini kullanabileceği anlamına gelir ve bu da RTK'yı bloke eden tedavilere dirençle sonuçlanabilir [170]. Ayrıca, araştırmalar $\beta3$ integrinin VEGF reseptörü 2'nin (VEGFR2) ekspresyonunu azaltabildiğini ve böylece VEGF/VEGFR tarafından oluşturulan anjiyogenez ve tümör büyümesini engellediğini göstermiştir. Bu, $\beta3$ integrinin tümörlerin ilerlemesini modüle ettiği ekstra bir mekanizmanın altını çizmektedir [164]. $\beta1$ ve $\beta3$ integrin alt birimleri en çok beyinde bulunur [172].

1.8. İntelektin

Omentin olarak telaffuz edilen intellektin (ITLN), intellektine özgü bölgesi ve fibrinojen benzeri alanı ile diğer immün lektinlerden ayrılan 34 kDa'lık bir lektindir [173]. Amino asit özdeşliğinin %83'ünü tamamlayan intellektin-1 (Omentin-1) ve intellektin-2 (Omentin-2) olarak bilinen iki homologu vardır. Subkutan yağ dokusundaki eksik konsantrasyonuna rağmen, ITLN esas olarak viseral yağ dokusundaki stromal ve vasküler fraksiyon hücreleri tarafından sentezlenir, ancak adipositlerde sentezlenmez [174]. Ayrıca, ITLN1'in ekspresyonu böbrek toplama kanalında, epikardiyal yağda, ince bağırsakta, kolonda, yumurtalıkta ve akciğerde tespit edilirken, ITLN2'nin ekspresyonu bağırsak Paneth hücrelerinde gözlenmiştir [175]. Her iki ITLN homologunun mikroporda glikan zincirlerine bağlanması ancak insanlarda bağlanmaması, adipokinlerin antimikrobiyal savunmada yer alabileceğini göstermektedir [176].

1.8.1. İntelektin-1

Yeni yağ deposuna özgü salgılanan protein insan intellektin-1 (omentin-1, endotelial lektin HL-1 ve intestinal laktoferrin reseptörü olarak da adlandırılır) glikan bağlayıcı galaktofuranoz parçasına sahiptir ve 34 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Dönüştürücü kabiliyeti başlangıçta onu ayırt etmiştir. Bakteri hücrelerinin duvarı [177] ITLN1 seviyelerinin sağlıklı kişiler ve çeşitli kanser türlerine sahip hastalar arasında farklılık göstermesi, ITLN'nin kanserdeki işlevine ilişkin spekülasyonlara yol açmıştır [178].

Yeni yapılan çalışmalar, gastrointestinal kanser teşhisi konan bireylerin visseral yağ dokusunda daha yüksek ITLN1 ve ITLN2 mRNA seviyeleri göstermiştir [179]. Ek olarak, kanser kaşeksisi lokalize dolaşımda olmayan ITLN1 proteini ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bazı araştırmalara göre aşırı kilolu ve obez olmak ITLN1 ve kanser arasındaki bağlantıyı etkileyebilir [180].

İntelektinin işlevi ve ifade biçimleri türler arasında farklılık gösterir. Örnek olarak, insan intellektin 1 (hITLN1) kapsamlı doku ifadesi sergiler, patojenlere karşı bağışıklık savunma mekanizmalarında yer alır, laktoferrin için bir reseptör olarak işlev görür ve çok sayıda bozukluk için bir biyobelirteç görevi görür [181]. İntelektin 1 (ITLN1) galaktofuranoz bağlayan ve salgılanan bir lektindir. Öncelikle bağırsak goblet hücreleri tarafından salınır ve parazit enfeksiyonu ve enflamasyonla ilişkilendirilir. Son raporlar

ITLN1'in anti-enflamatuar özelliklere sahip adipokinler arasında olduğunu göstermektedir [182]. Sarı yağ dokusunda insülin kaynaklı glikoz emilimini ve nitrik oksit oluşumunu artırırken C-reaktif protein ve tümör nekroz faktörü ekspresyonunu azaltarak diyabet ve iskemik kalp hastalığının önlenmesine yardımcı olur. Leptin ve PAI-1 dahil olmak üzere bazı adipokinler, plevral mezotelyoma, prostat kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve kolon kanseri dahil olmak üzere kötü huylu durumlarda artmış konsantrasyonlar sergilemektedir [183]. Ek olarak, insan kolorektal polip örneklerinin immünohistokimyasal incelemesi, ITLN1 ekspresyonunda pürüzlü ve geleneksel adenom-karsinom yolları yoluyla ilerleyici bir düşüş olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgulara göre, ITLN1 kolorektal karsinogenezin düzenlenmesini önemli ölçüde etkileyebilir [184, 185]. Viatitious endotelial hücre sağkalımı ve farklılaşması, Akt-enos sinyal yolunun *in vitro* aktivasyonu yoluyla intellektin-1 tarafından kolaylaştırılır [186]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, serebral iskemik sıçanlarda, intellektin-1'in anti-apoptotik ve anjiyojenik etkilerine Akt-enos aktivasyonu aracılık etmektedir [187]. Önceki bir çalışmaya göre, intellektin-1'in apoptozu baskıladığı ve iskemik sıçanlarda vasküler endotelial hücre aktivitesini ve anjiyogenezi arttırdığı bulunmuştur [187].

Bilim insanları çok sayıda tümör araştırmasında Intellektin-1'in hücre farklılaşmasını yavaşlattığını keşfetmiştir [188]. Buna karşılık, hITLN1'in araştırmacılar tarafından çoğu mide kanseri dokusunda aşırı eksprese edildiği tespit edilmiştir. Aşırı ekspresyon derecesi ile gastrik adenokarsinom tanısı arasındaki korelasyon negatif iken, lenf nodu metastazı, uzak metastaz ve tümör infiltrasyonu konusunda iyimserdir [189]. Ayrıca, hITLN1 ekspresyonunun malign plevral mezotelyoma (MPM) tanısı konan hastaların %88'inde tespit edildiğini belirtmek gerekir. Bununla birlikte, bifazik MPM, sarkomatoid tip MPM veya kötü diferansiye MPM ile başvuran hastalarda nadiren tespit edilir, Bu bulgu, hITLN1'in MPM'yi tanımlamada daha fazla özgüllük ve doğruluk sergilediğini ve bu nedenle MPM ile akciğer kanseri arasında ayırım yapmak için bir belirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir [190].

Ekzojen hITLN1'in DU145 hücre hattına transfeksiyonu, prostat kanserinde hücre canlılığında bir azalmaya neden olur. Buna karşılık, hITLN1 içermeyen DU145 hücreleri gelişmiş proliferatif kapasite ve tümörijenisite göstermektedir. Bu, hITLN1'in prostat kanseri hücre hatlarında tümör büyümesinin baskılayıcısı olarak hareket ettiğini göstermektedir [191]. hITLN1 ekspresyonu ayrıca nöroblastom (NB) hücre hatlarında ve

dokusunda azalmıştır. Salgılanan hITLN1'in, N-myc aşağı akışla düzenlenen genleri yukarı doğru düzenleyerek NB hücre çoğalmasını, büyümesini ve metabolizmasını *in vivo* ve *in vitro* olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Ek olarak, hITLN1, NB hücrelerinde N-myc'nin aşağı akışında kontrol edilen genlerin aşırı ekspresyonu ile ilişkili Krüppel benzeri faktör 4'ün ekspresyonunu artırır. Bu sonuçlar hITLN1'in NB'nin gelişimi ve metastazında önemli bir rol oynadığını göstermektedir [192].

1.9. Proprotein Konvertazlar (PC)

Proprotein Konvertaz ailesi yedi üyeden oluşur: furin, PC1, PC2, PC4, PACE4, PC5 ve PC7. Bu yapıdaki enzimler, ham substratların temel amino asit modellerinin bölünmesi yoluyla işlevsel moleküllere dönüştürülmesinde esastır [193]. Matriks metalloproteinazlar, büyüme faktörleri, hücre yüzeyi reseptörleri ve büyüme faktörü reseptörleri gibi kanserin ilerlemesi ve dönüşümünde rol oynayan proteinler PC'ler tarafından uyarılır [194]. PC seviyelerindeki değişiklikler, çeşitli tümör hücrelerinin artan invazyonu ve proliferasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Aksine, biyomühendislik ürünü inhibitör α 1-PDX kullanılarak, PC aktivitesi inhibe edildiğinde tümör hücrelerinin malign fenotipine katkıda bulunan çeşitli PC substratlarının işlenmesinin azaltılabileceği gözlemlenmiştir [195]. FANG aşılama denemesi olarak bilinen yeni bir faz II denemesi, furini hedeflemek için shRNAi DNA kullanan otolog tümör bazlı bir ürünün geliştirilmesini içeriyordu. Bu FANG aşılama sürecinin ilerlemiş kanserli hastalar için güvenli olduğu ve uzun bir sağkalım süresiyle ilişkili bir bağışıklık tepkisine neden olduğu belirlenmiştir [196].

1.9.1. Proprotein Konvertaz 1 (PCSK1, PC1/3)

Nöroendokrin dokular proteaz proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 1 (PCSK1, PC1/3) içerir. Proopiomelanokortin (POMC), pro-nöropeptid Y (NPY) ve pro-Agouti ile ilişkili protein (AgRP), vücut ağırlığı düzenlemesinde rol oynayan diğer merkezi propeptidler arasında PC1/3 aracılığıyla aktive edilir. Proghrelin, pro-cholecystokin (CCK) ve proglucagon gibi periferik tokluk hormonları da PC1/3 tarafından uyarılır (glukagon benzeri peptit 1 üretilir).

Sonuç olarak, malabsorptif ishal, hipogonadotropik hipogonadizm, adrenal disfonksiyon, merkezi diyabet insipidus ve hiperfajik obezite dahil olmak üzere insanlarda PCSK1

fonksiyon kaybı mutasyonlarından kaynaklanan çeşitli endokrinopatiler dizisi beklenebilir [197-199]. PC1/3, pankreas, hipofiz, adrenal, tiroid, ince bağırsak (özellikle enteroendokrin L ve K hücreleri) ve beyin (özellikle hipotalamusun arkuat ve paraventriküler çekirdeklerinde) γ ve β hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda nöroendokrin ve nöral organda bulunur [22]. Dahası, bu PC1/3 eksikliği olan makrofajların endotoksin/LPS maruziyeti, kanser hücresi sağkalımını tehlikeye atan bir sitokin fırtınasına neden olur [200]. PC1/3 proteini önemli ölçüde makrofajlar içinde sitokin ve kemokin üretimini düzenler. Özellikle, PC1/3 eksikliği olan makrofajlar, LPS uyarımına yanıt olarak TLR4 MyD88 bağımlı sinyal yolunun yukarı regülasyonunu sergileyerek kalıcı bir pro-inflamatuar aktive durum geliştirir. Doğuştan gelen bağışıklık yollarını kullanarak, bu PC1/3-KD makrofajları tarafından üretilen moleküller naif T yardımcı hücrelerini bağlar ve yumurtalık ve meme kanseri hücre hatlarının canlılığını engeller. Bu çalışmanın sonuçları; PC1/3'ün immün yanıt düzenlemesi üzerindeki önemli etkisinin ve kansere yönelik terapötik yaklaşımlar için olası sonuçlarının altını çizmektedir [200, 201].

1.9.2. Sestrinler

Son derece korunmuş bir protein ailesi olan sestrinler, strese maruz kaldıklarında hücrel aktivasyona uğrarlar [202]. Üç sestrin izoformu mevcuttur: sestrin1, sestrin2 ve sestrin3 [203]. Sestrin ekspresyon seviyeleri sağlıklı insan hücrelerinde eksiktir; bununla birlikte, hasarlı hücrelerde, stres altında, çeşitli hastalıklardan etkilenen veya bir bağışıklık tepkisi geçiren hücrelerde yükselir ve belirli işlevleri yerine getirirler [204]. Lösün bağlanması, kompleksteki rapamisinin mekanik hedefi (mTORC) ve reaktif oksijen türleri (ROS), sestrinler üzerindeki üç işlevsel bölge tarafından düzenlenir [205]. AMPK, mTORC1 ve otofaji dahil olmak üzere hücrel metabolizma mekanizmaları, strese bağlı bir protein ailesi olan sestrinler tarafından düzenlenir [206]. Özellikle, tümör baskılayıcı p53, Sestrin ailesinin iki üyesini, yani Sestrin1 ve Sestrin2'yi özel olarak hedef almıştır [207]. DNA hasarı, otofajiyi artıran, mTORC1'i inhibe eden ve AMPK'yı aktive eden Sestrin 1 ve Sestrin 2'nin üretimini uyarır [208].

İnsan maligniteleri genellikle hem mTORC1 hem de mTORC2 komplekslerinin aktivasyonunu sergiler, bu da tümör proliferasyonunu ve ilerlemesini kolaylaştırırken kanser tedavilerine karşı tümör yanıtını azaltır [209].

Gen mutasyonları, oksidatif stres ve metabolik düzensizlik kanser ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Canlı hücrelerin aksine, kanser hücreleri oksidatif strese maruz kaldıklarında çoğalırlar. Araştırmalar, mTOR'un hiperaktivasyonunun malignitelerin ilerlemesini başlatabileceğini ve kolaylaştırabileceğini göstermektedir [210]. ROS ve mTOR inhibitörleri olan Sestrinler, tümör baskılayıcılar olarak umut vaat etmektedir ve potansiyel olarak birçok kanser türünün tanı ve tedavisinde kullanılabilir [211]. Araştırmalara göre, sestrin ifadesi çoğu kanser türünde önemli ölçüde değişmiştir. Sesn'ler kolorektal kanser, akciğer karsinomu ve endometriyal kanserde gözlemlendiği gibi hücrel çoğalma ve gelişmeyi engelleyebilir [212-214].

Bununla birlikte, sestrinler belirli ortamlarda kanser hücrelerinin canlılığını desteklemek için de çok önemli olabilir [215]. Bu, sestrinlerin kanser hücresi tümörigenezini ve kemorezistansı kolaylaştırabileceği anlamına gelir [216]. Buna ek olarak, tümör hücrelerinde SESN2'nin aktivasyonu otofajik bir yanıtı tetikleyerek kısıtlı beslenme ve oksijen kaynağı olan ortamlarda tümör proliferasyonunu teşvik edebilir [217].

1.9.3. Sestrin 1

Genellikle Sesn1 olarak adlandırılan Sestrin 1, çeşitli patofizyolojik süreçlerde yer alan ve strese yanıt olarak aktive edilen istisnai olarak korunmuş proteinlerden oluşan bir sıra olan sestrin ailesinin bir bileşenidir [218]. Bu proteinlerin düzenlenmesine p53 tümör baskılayıcı proteinin aracılık ettiği açıktır. Sesn1, hücre içi sinyal yollarını modüle etmenin yanı sıra, etkilerini antioksidan savunma mekanizmaları aracılığıyla da gösterir. Rapamisin kinaz hedefinin kompleksleri olan mTORC1 ve mTORC2'yi düzenler ve kontrol eder. Ayrıca otofajiyi düzenler ve AMP ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolunu başlatır [219]. Sestrinler, strese karşı kayda değer bir duyarlılık sergileyerek birçok hasar biçimine anında tepki vermelerini ve organizmayı stresle ilgili zararlara karşı korumalarını sağlar. Sesn1, nöronları *in vivo* doksorubisin kardiyotoksisitesinden koruma ve *in vitro* oksijen-glikoz yoksunluğu/reoksijenasyonun neden olduğu nöronal hasarı azaltma kapasitesini gösteren son araştırmalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [220].

Sesn1, memeli hücrelerinde DNA hasarı, metabolik stres ve hipoksi dahil olmak üzere çeşitli hücrel stres faktörlerine yanıt olarak yukarı doğru düzenlenir [221]. Özellikle Sesn1, oksidatif stresle ilgili çeşitli hastalıklarda rol oynayan önemli bir antioksidan

proteindir. Sonuç olarak, Sesn1, zararlı uyaranlara maruz kaldığında hücresel canlılığı kolaylaştıran istisnai bir sitoprotektif proteindir [221, 222]. Sestrin 1, oksidatif stres ve DNA hasarı gibi çok sayıda hücresel stres biçimine yanıt olarak hücresel sağkalımı ve büyümeyi bozar [223] .

Tümör baskılayıcı bir gen olan SESN1, hücre çoğalmasını sınırlamak için mTOR (rapamisin'in mekanik hedefi) sinyal yolunu modüle eder. SESN1, çok oksitlenmiş peroksiredoksinleri yeniden oluşturarak bir antioksidan olarak işlev görür [224]. Bu çalışmada [224], ayrıca, SESN proteinlerinin ve miR-200'ün anoikis direncini ne ölçüde düzenlediğini değerlendirmek için anoikis testi ve miR-200 mimiklerinin veya inhibitörlerinin endometriyal kanser (EC) hücre hatlarına geçici transfeksiyonları kullanılmıştır.

Bu, Sestrin1 delesyonunun varlığının aslında FL ile kimerik bir fare modelinde lenfomagenezi indüklemek için yeterli olduğunu göstermektedir. [225] SESN1 ekspresyonu, hücresel stres ve genotoksositeye yanıt olarak p53 tarafından indüklenir. Gıda kısıtlamasına veya DNA hasarına yanıt olarak hücreler, tehlikeye giren hücreleri engelleyen veya ortadan kaldıran savunma mekanizmalarını başlatır, Çoğalan kanser hücreleri, genom bütünlüğünün önemli bir düzenleyicisi olduğu için p53'ün inaktive edilmesini veya etkisinden kaçınılmasını gerektirir.

Diğer malignitelere kıyasla lenfomalarda p53'ü spesifik olarak hedef alan genetik değişikliklerin nadir olması, FL'deki malign B hücrelerinin p53'ün etkilerini atlatmak için alternatif mekanizmalar geliştirdiğini düşündürmektedir. p53'ün SESN1'i aktive etme kapasitesi, mutant EZH2Y641X'i ifade eden hücrelerde önemli ölçüde engellenmiştir. Bu, SESN1 promotöründeki H3K27me3 içeriğinin artırılmasının gen ifadesini engellediği ve p53'ün SESN1'e bağlanma ve ifadesini uyarma kapasitesini kısıtladığı anlamına gelir. Sonuç olarak, mTORC1 aktivitesi genotoksik strese maruz kalan hücrelerde kontrolsüz ve işlevsel kalır [226].

Başka bir çalışmaya göre, SESTRIN1 mTORC1 aktivitesini düzenler ve foliküler lenfomada bir tümör baskılayıcı olarak işlev görür [226]. Alternatif olarak PA26 olarak adlandırılan Sesn1, ilk olarak 6q21 kromozomu üzerinde tetrasikline bağımlı bir p53 tümör baskılayıcı hedef gen olarak tanımlanmıştır [227]. Sesn1 ayrıca beyin, böbrek,

iskelet kası ve akciğer dahil olmak üzere neredeyse tüm dokularda her yerde ifade edilir [228], ve ışınlama ve oksidatif strese maruz kaldığında p53'e bağılı olarak aktive olur.



2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1 Materyal

2.1.1 Alet ve Ekipmanlar

Bu tez kapsamında kullanılan cihazlar menşei ile birlikte Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Çalışmada kullanılan cihazlar.

Ekipman	Firma	Ülke
ELISA sistemi	Bio tech	ABD
İnkübatör	Dra-well	Çin
Elektronik terazi	Kern	Almanya
Mikro santrifüj tüpü (Siteril)	Bio-base	Çin
pH – Metre	Fischer Scientific	Almanya
Nano-damla	NAS-99	İngiltere
Buzdolabı	LG	Kore
Santrifüj	Wizbio	Kore
UV transilluminator	Bio-base	Çin
Vorteks karıştırıcı	Bioneer	Kore
Su banyosu	Dra-well	Çin
Elektrikli fırın	Gallenkamp	İngiltere

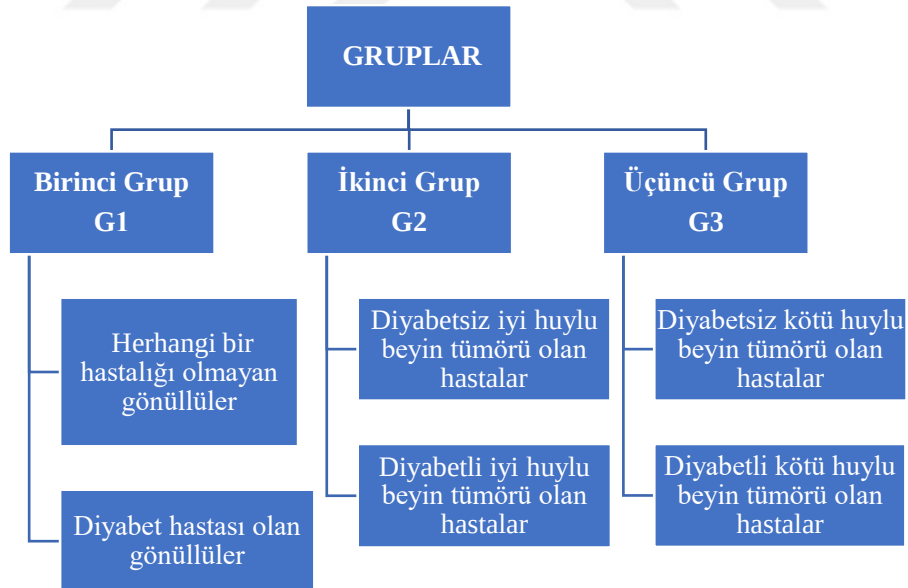
2.2. Metot

2.2.1. Hastalar ve klinik veriler

Bu tez, beyin kanserli hastalardan ve kontrol grubu olarak belirlenen kişilerden alınan toplam 90 kan örneğini içermektedir. Örnekler, Irak'ın başkenti Bağdat'taki Ulusal Tümör Umut Hastanesi, Ulusal Kanser Merkezi ve Onkoloji Eğitim Hastanesi dahil olmak üzere çeşitli hastanelerden toplandı. Toplanan örnekler; kötü huylu beyin tümörlü hastalar (diyabetli ve diyabetsiz), iyi huylu beyin tümörlü hastalar (diyabetli ve diyabetsiz) ve kontrol grubu (diyabetli ve diyabetsiz) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Toplama dönemi Şubat 2023'ten Aralık 2023'e kadar olan dönemdir. Çalışma Tikrit Üniversitesi Tıp

Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Helsinki Deklarasyon Kararlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışma, Tikrit Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2568/3/7 karar numarası ile onaylandı. Tez kapsamında çalışmaya katılan tüm gönüllülere çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıldı ve çalışmaya katıldıklarına dair Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu imzalatıldı. Her hasta için hastalık, kemoterapi rejimleri ve kullanılan ilaçlar hakkında bilgi içeren özel bir anket hazırlandı.

- i. **Birinci grup (G1):** Bu gruba (kontrol grubu) 30 gönüllü dahil edildi ve diyabet hastalığı olmayan ve diyabet hastası olan gönüllüler olmak üzere iki gruba ayrıldı.
- ii. **İkinci grup (G2):** Bu gruba iyi huylu beyin kanseri olan 30 hasta dahil edildi ve diyabeti olmayan iyi huylu beyin kanseri olan hastalar ve diyabeti olan iyi huylu beyin kanseri olan hastalar olarak iki alt gruba ayrıldı.
- iii. **Üçüncü grup (G3):** Bu gruba kötü huylu beyin kanserli 30 hasta dahil edildi ve diyabeti olmayan iyi huylu beyin kanseri olan hastalar ve diyabeti olan iyi huylu beyin kanseri olan hastalar olarak iki alt gruba ayrıldı.



Şekil 2.1. Çalışma grupları.

2.2.2. Materyallerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan gönüllülerden sabah aç karna kan alma işlemi gerçekleştirildi. Gönüllülerden oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgesi alkollü

pamuk ile silinerek yapılan sterilizasyondan sonra antikoagölansız jelli serum tüplerine parametrelerin analizi için 8 mL kan alındı.

Çalışma için alınan kan örnekleri oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Daha sonra kan örnekleri 4000 g de 10 dakika santrifüj edilip serum kısmı ayrıldı. Ayrılan serum ependorf tüplere alınarak çalışma yapılana kadar -80 °C’ de saklandı.

2.2.3. Analizlerin Yapılması

Çalışmaya konu olan amiloid polipeptit, anjiopietin-1, anjiopietin-2, desmoglein-3, eotaksin-2, integrin beta-1, integrin beta-3, intelektin-1, proprotein konvertaz 1, sestrin-1 analizleri Tikrit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

2.2.4. Amiloid Polipeptit (IAPP) Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropłakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan amiloid polipeptit (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E30002Hu, Çin) düzeyi enzim bağılı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandiviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.4.1. Test Prosedürü

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler üreticinin talimatlarına göre hazırlandı. Kullanım öncesinde tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Ardından, test için gereken şerit sayısı belirlenip bunlar belirlenen çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler ileride kullanılmak üzere 2-8°C’de saklandı.
3. Standart kuyucuk için 50 µL standart çözelti eklendi. Standart çözelti hali hazırda biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuğa herhangi bir antikor eklenmedi.
4. Örnek kuyucukları için belirli bir protokol izlendi. İlk olarak, her numuneden 40 µL eklendi, ardından, her bir numune kuyucuğuna 10 µL insan IAPP antikoru ilave edildi. Son olarak hem numune hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50

μL streptavidin-horse radish peroksidase (HRP) konjugatı eklenmedi. Plaka daha sonra iyice karıştırıldı, bir kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C 'de 60 dakika inkübe edildi.

5. İnkübasyonun ardından kilit açılıp plaka yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Her yıkama sırasında kuyucukların 30 saniye ile 1 dakika boyunca $300\ \mu\text{L}$ yıkama tamponuyla ıslatılması sağlandı. Otomatik yıkama sistemleri için protokol, her bir kuyucuğun aspire edilmesini veya boşaltılmasını ve ardından yıkama tamponuyla beş yıkama yapılmasını önermektedir. Plaka daha sonra kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutularak yıkama tamponu kalıntıları giderildi.
6. Bir sonraki adımda her bir kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ substrat çözeltisi A ve ardından $50\ \mu\text{L}$ substrat çözeltisi B eklendi. Plaka daha sonra yeni bir kapatıcı ile kapatıldı ve karanlık bir ortamda 37°C 'de 10 dakika inkübe edildi.
7. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa $50\ \mu\text{L}$ durdurma çözeltisi eklendi. Bu maviye sarıya ani renk değişimine neden oldu.
8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile $450\ \text{nm}$ 'de okundu. İnsan amiloid polipeptit düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.5 Anjiyopoietin 1 tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropalkanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan anjiyopoietin 1 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E1222Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandiviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.5.1. Test Prosedürü

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler üreticinin talimatlarına göre hazırlandı. Kullanım öncesinde tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi.
2. Ardından, test için gereken şerit sayısı belirlenip bunlar belirlenen çerçevelere yerleştirildi. Kullanılmayan şeritler ileride kullanılmak üzere $2-8^\circ\text{C}$ 'de saklandı.

3. Standart kuyucuk için 50 μ L standart çözelti eklendi. Standart çözelti hali hazırda biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuğa herhangi bir antikor eklenmedi.
4. Örnek kuyucukları için belirli bir protokol izlendi. İlk olarak, her numunedan 40 μ L eklenmiş, ardından, her bir numune kuyucuğuna 10 μ L insan Ang1 antikoruna ilave edildi. Son olarak hem numune hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 μ L streptavidin-HRP konjugatı eklendi. Plaka daha sonra iyice karıştırıldı, bir kapatıcı ile kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
5. İnkübasyonun ardından kilit açılıp plaka yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Her yıkama sırasında kuyucukların 30 saniye ila 1 dakika boyunca 300 μ L yıkama tamponuyla ıslatılması sağlandı. Otomatik yıkama sistemleri için protokol, her bir kuyucuğun aspire edilmesini veya boşaltılmasını ve ardından yıkama tamponuyla beş yıkama yapılmasını önermektedir. Plaka daha sonra kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutularak yıkama tamponu kalıntıları giderildi.
6. Bir sonraki adımda her bir kuyucuğa 50 μ L substrat çözeltisi A ve ardından 50 μ L substrat çözeltisi B eklendi. Plaka daha sonra yeni bir kapatıcı ile kapatılmış ve karanlık bir ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
7. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa 50 μ L durdurma çözeltisi eklendi. Bu mavidan sarıya ani renk değişimine neden oldu.
8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan Ang1 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.6. Anjiyopoietin 2 Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropłakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan anjiyopoietin 2 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E122Hu, Çin) düzeyi enzim bağı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandivich prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.6.1. Test Prosedürü

1. Standart kuyucuk için, standart çözeltiden tam olarak 50 µL eklendi. Standart çözelti zaten hedef protein olan Ang2'ye özgü biyotinlenmiş antikorlar içerdiğinden, standart kuyucuğa herhangi bir antikor eklenmedi.
2. Örnek kuyucuklarına geçerken belirli bir protokol izlenmiştir. İlk olarak, her numuneden 40 µL belirlenen kuyucuğa dağıtılmış, ardından, her bir numune kuyucuğuna 10 µL insan Ang2 antikor eklenerek numunelerde bulunan hedef proteine (anjiyopoietin-2) etkili bir şekilde bağlanması sağlandı. Son olarak hem numune hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP konjugatı eklendi. Bu konjugat, yakalanan hedef protein-antikor kompleksini daha sonra sinyal amplifikasyonu için yaban turpu peroksidaz enzimine bağlar. Plaka daha sonra reaktiflerin uygun homojenizasyonunu sağlamak için iyice karıştırıldı, buharlaşmayı önlemek için bir kapatıcı ile kapatıldı ve antikorlar ile hedef proteinler arasında yeterli etkileşime izin vermek için 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
3. İnkübasyon süresinin ardından, kapak titizlikle çıkarılmış ve plaka yıkama tamponuyla beş kez titizlikle yıkandı. Her yıkama döngüsü sırasında, bağlanmamış materyalleri uzaklaştırmak için kuyucukların 300 µL yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika boyunca tamamen ıslatılması sağlandı. Daha sonra plaka, sonraki adımlarla etkileşime girebilecek yıkama tamponu kalıntılarını gidermek için kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.
4. Bir sonraki adımda her bir kuyucuğa 50 µL substrat solüsyonu A ve ardından 50 µL substrat solüsyonu B eklendi. Bu solüsyonlar renkli bir ürün üreten kimyasal bir reaksiyon başlatır. Plaka daha sonra yeni bir kapak ile kapatıldı ve son okumaları etkileyebilecek arka plan gürültüsünü en aza indirmek için karanlık bir ortamda 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. Enzimatik reaksiyonu sonlandırmak ve sinyali stabilize etmek için her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi. Bu, reaksiyonun sona erdiğini gösteren maviden sarıya ani bir renk değişimine neden oldu.

6. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, Renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm’de okundu. İnsan anjiyopoietin-2 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.7. DSG3 (Desmoglein-3) Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropłakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan desmoglein-3 (Wuhan Fine Biotech Co. Ltd, Katalog No:EH2399, Çin) düzeyi enzim bağı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandiviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.7.1. Test Prosedürü

Numuneler ve reaktifler seyreltilirken tamamen ve eşit şekilde karıştırıldı. Kuyucuklara 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) eklemeyden önce TMB Substratı 37°C'de 30 dakika boyunca inkübe edildi.

- 1- Önceden kaplanmış plaka üzerinde sırasıyla standart, test numuneleri (Numune seyreltme tamponu ile en az 1/2 oranında seyreltilmiş), kontrol (boş) kuyuları ayarlandı ve ardından konumları kaydedildi.
- 2- **Standartların Hazırlanması:** Standart kuyucuklarına sıfır tüp, 1. tüp, 2. tüp, 3. tüp, 4. tüp, 5. tüp, 6. tüp ve örnek seyreltme tamponundan (blank) 100 µL ilave edildi.
- 3- **Örneklerin Eklenmesi:** Test numunesi kuyucuklarına 100 µL uygun şekilde seyreltilmiş numune eklendi.
- 4- **İnkübasyon:** Plaka bir kapakla kapatıldı ve 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.
- 5- **Yıkama:** Kapak çıkarıldı ve plaka içeriği atıldı ve plakayı yıkama tamponu ile 2 kez yıkandı. Kuyuların tamamen kurumasına izin verilmedi.
- 6- **Biotin-etiketli Antikor:** Yukarıda verildiği şekilde hazırlanan kuyucuklara (standart, test numunesi ve boş kuyucuklar) 100 µL biyotin etiketli antikor çalışma solüsyonu eklendi. Çözelti her bir kuyunun dibine yan duvara değdirmeden eklendi, plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

- 7- **Yıkama:** Kapak çıkarıldı ve plaka yıkama tamponu ile 3 kez yıkandı ve yıkama tamponunun her seferinde kuyucuklarda 1-2 dakika kalmasına izin verildi.
- 8- **HRP- Streptavidin Konjugatı:** Her bir kuyucuğa 100 μ L StreptAvidin-Biotin Complex) (SABC) çalışma solüsyonu eklendi, plaka kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 9- **Yıkama:** Kapağı çıkarıldı ve plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı ve yıkama tamponunun her seferinde kuyucuklarda 1-2 dakika kalmasına izin verildi.
- 10- **TMB Substratı:** Her kuyucuğa 90 μ L TMB substrat eklendi, plaka kapatıldı ve 10-20 dakika içinde 37°C'de karanlıkta inkübe edildi.
- 11- **Durdurma:** Her kuyucuğa 50 μ L durdurma solüsyonu eklendi. Renk hemen sarıya döndü. Durdurma solüsyonu ve TMB substrat solüsyonu aynı anda eklendi.
- 12- Son olarak, durdurma çözeltisi ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan desmoglein-3 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.8. Eotaksin 2 Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikrop lakanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan eotaksin 2 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E0058Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandiviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.8.1.Test Prosedürü

1. Reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler hazırlandı. Reaktiflerin oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Çalışma oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Gerekli şeritleri belirlendi ve kullanım için çerçevelere yerleştirildi.
3. Standart kuyucuklara 50 μ L standart eklendi. Not: Standart çözelti zaten biyotinlenmiş antikor içerdiğinden standart kuyucuğuna antikor eklenmedi.

4. Numune kuyucuklarına 40 µL numune eklendi, ardından 10 µL insan CCL24 antikoru eklendi ve son olarak hem numune hem de standart kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklendi (boş kontrol hariç). İyice karıştırıldı. Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Kapak çıkarıldı ve yıkama tamponu kullanılarak plaka 5 kez yıkandı. Yıkama başına 30 saniye ile 1 dakika boyunca 300 µL yıkama tamponu ile kuyucuklar etkileştirildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi, yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı ve plakayı emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her bir kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve 50 µl substrat çözeltisi B eklendi. Plaka kapatıl ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi; mavi rengin hemen sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan eotaksin 2 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.9. İntegrin Beta-1 Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropalkanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan integrin beta-1 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E5484Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandiviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.9.1. Test Prosedürü

1. Reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktiflerin oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli şerit sayısını belirlendi. Şeritlerin kullanımı için çerçevelere yerleştirildi.

3. Standart kuyucuğa 50 µL standart eklendi. Standart çözelti zaten biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklenmesi yapılmadı.

4. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek eklendi. Ardından, örnek kuyucuklarına 10 µL insan ITGB1 antikoru ve ardından hem örnek hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP eklendi. İçerik iyice karıştırıldı. Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Kapak çıkarıldı ve yıkama tamponu kullanılarak plaka beş kez yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika bekletildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı, yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her bir kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve ardından 50 µL substrat çözeltisi B eklendi. Plaka kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Daha sonra her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi; mavi rengin anında sarıya döndüğü gözlemlendi.

8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan integrin beta-1 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.10. İntegrin Beta-3 Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropalkanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan integrin beta-3 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E0331Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.10.1. Test Prosedürü

1. Reaktifler, standart çözelti ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli şerit sayısını belirlendi. Şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi.

3. Standart kuyucuğuna 50 µL standart eklendi. Standart çözelti zaten biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklemesi yapılmadı.

4. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek eklendi. Ardından, örnek kuyucuklarına 10 µL insan ITGB3 antikoru ve ardından hem örnek hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µl streptavidin-HRP eklendi. İçerik iyice karıştırıldı. Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Kapak çıkarıldı ve yıkama tamponunu kullanarak plaka beş kez yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika bekletildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı, yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve ardından 50 µL substrat çözeltisi B eklendi. Plaka kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi; mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan integrin beta-3 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.11. İntelektin-1 Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropolanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde İnsan İntelektin-1 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E0155Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır

2.2.11.1. Test Prosedürü

1. Reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli şerit sayısını belirlendi. Şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi.

3. Standart kuyucuğuna 50 µL standart eklendi. Standart çözelti zaten biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklenmesi yapılmadı.

4. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek eklendi. Ardından, örnek kuyucuklarına 10 µL insan intellektin-1 antikoru ve ardından hem örnek hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP eklendi. İçerik iyice karıştırıldı. Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Kapatıcı çıkarıldı ve yıkama tamponu kullanılarak plaka beş kez yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika bekletildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı, yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve ardından 50 µL substrat çözeltisi B eklendi. Plaka kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi; mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan intellektin-1 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.12. Neuroendokrin Konvertaz 1, PCSK1, Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropolanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan neuroendokrin konvertaz 1 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E2322Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.12.1. Test Prosedürü

1. Reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli şerit sayısı belirlendi. Şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi.

3. Standart kuyucuğa 50 µL standart eklendi. Standart çözelti zaten biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklemesi yapılmadı.

4. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek eklendi. Ardından, örnek kuyucuklarına 10 µL insan PCSK-1 antikoru ve ardından hem örnek hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP eklendi. İçerik iyice karıştırıldı. Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Kapak çıkarıldı ve yıkama tamponunu kullanarak plakayı beş kez yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika bekletildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı, yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve ardından 50 µL substrat çözeltisi B eklendi. Plakayı kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu ekleyin; mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan PCSK-1 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.2.13. Sestrin 1, SESN1, Tayini

Çalışma için ayrılmış örneklerin, kit reaktiflerinin ve mikropolanın oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerde insan sestrin 1 (Bioassay Technology Laboratory, Katalog No:E2522Hu, Çin) düzeyi enzim bağlı immunosorbent yöntemi (Enzyme Linked Immunosorbent Assay; ELISA,) kullanılarak kit yardımıyla ölçüldü. Bu kit biyotinlenmiş ikili sandiviç prensibine göre ölçüm yapmaktadır.

2.2.13.1. Test Prosedürü

1. Reaktifler, standart çözeltiler ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Test oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2. Test için gerekli şerit sayısı belirlendi. Şeritler kullanım için çerçevelere yerleştirildi.

3. Standart kuyucuğuna 50 µL standart eklendi. Standart çözelti zaten biyotinlenmiş antikor içerdiğinden, standart kuyucuğa antikor eklemesi yapılmadı.

4. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek eklendi. Ardından, örnek kuyucuklarına 10 µL insan sestrin 1 antikoru ve ardından hem örnek hem de standart kuyucuklara (boş kontrol kuyucuğu hariç) 50 µL streptavidin-HRP eklendi. İçerik iyice karıştırıldı. Plaka kapatıldı ve 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.

5. Kapak çıkarıldı ve yıkama tamponunu kullanılarak plaka beş kez yıkandı. Her yıkama için kuyucuklar 300 µL yıkama tamponuyla 30 saniye ila 1 dakika bekletildi. Otomatik yıkama için her bir kuyucuk aspire edildi veya boşaltıldı, yıkama tamponuyla beş kez yıkandı. Plaka kağıt havlu veya başka bir emici malzeme üzerinde kurutuldu.

6. Her kuyucuğa 50 µL substrat çözeltisi A ve ardından 50 µL substrat çözeltisi B eklendi. Plaka kapatıldı ve karanlıkta 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

7. Her bir kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu eklendi; mavi rengin anında sarıya dönüştüğü gözlemlendi.

8. Son olarak, durdurma çözeltisini ekledikten sonraki 10 dakika içinde, renk yoğunluğu ELISA okuyucu (Biotek ELx800, ABD) ile 450 nm'de okundu. İnsan sestrin 1 düzeyleri standart grafik yardımıyla hesaplandı.

2.15. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) Ölçümü

Vücut kitle indeksi, normalde yetersiz kilo, normal, fazla kilo ve obeziteyi ayırt etmek için kullanılan basit bir boya göre ağırlık indeksidir. Kilogram cinsinden ağırlığın metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m²) ve aşağıdaki denklem ile hesaplanır:

$$VKİ = \text{Ağırlık (Kg)} / (\text{Boy})^2 (\text{m}^2) \quad (2.1)$$

Normal VKİ aralığı 18 ila 24,9 kg/m² arasında bildirilmiş, 18.5 kg/m²'den düşük VKİ kişinin zayıf olduğunu, (25 ila 29.9) kg/m² arasında VKİ'ye sahip kişiler fazla kilolu ve 30 kg/m² veya daha fazla olanlar obez olarak kategorize edilmiştir [229].

2.14. İstatistik Analiz

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi kullanılarak test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenler 'Ortalama ± Standart Sapma (SS)' olarak belirtildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin üç grupta karşılaştırılması için ANOVA

ve LSD testleri, iki grupta karşılaştırılması için Student t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin üç grupta karşılaştırılması için Kruskal Wallis ve Dunn testleri, iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Analizler için SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

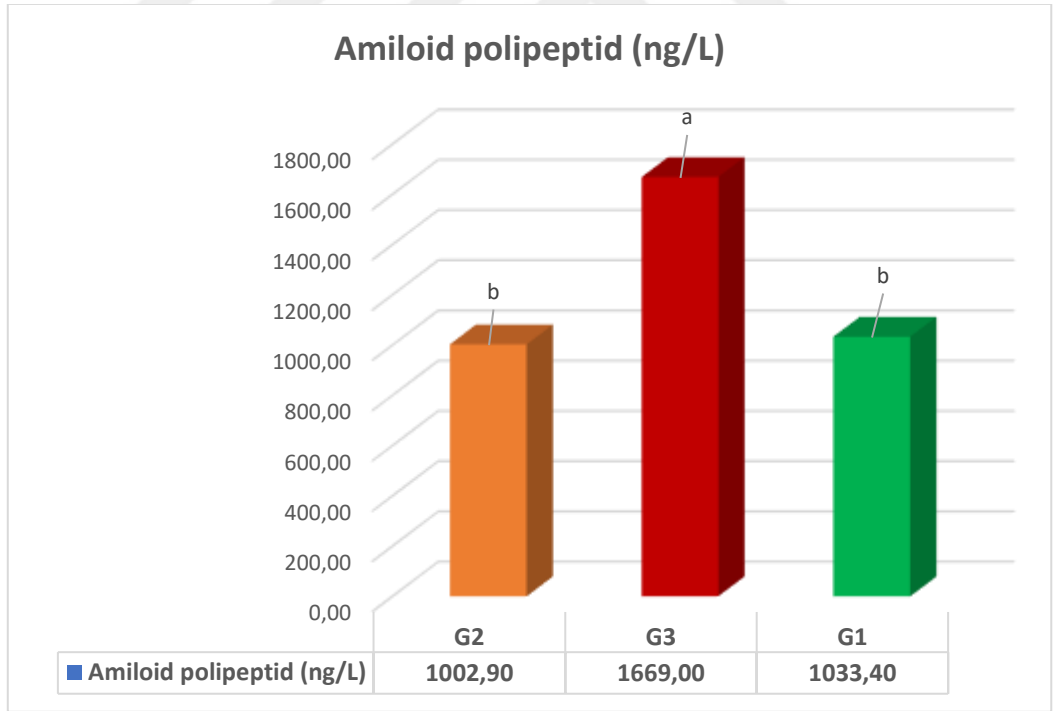


3. BÖLÜM

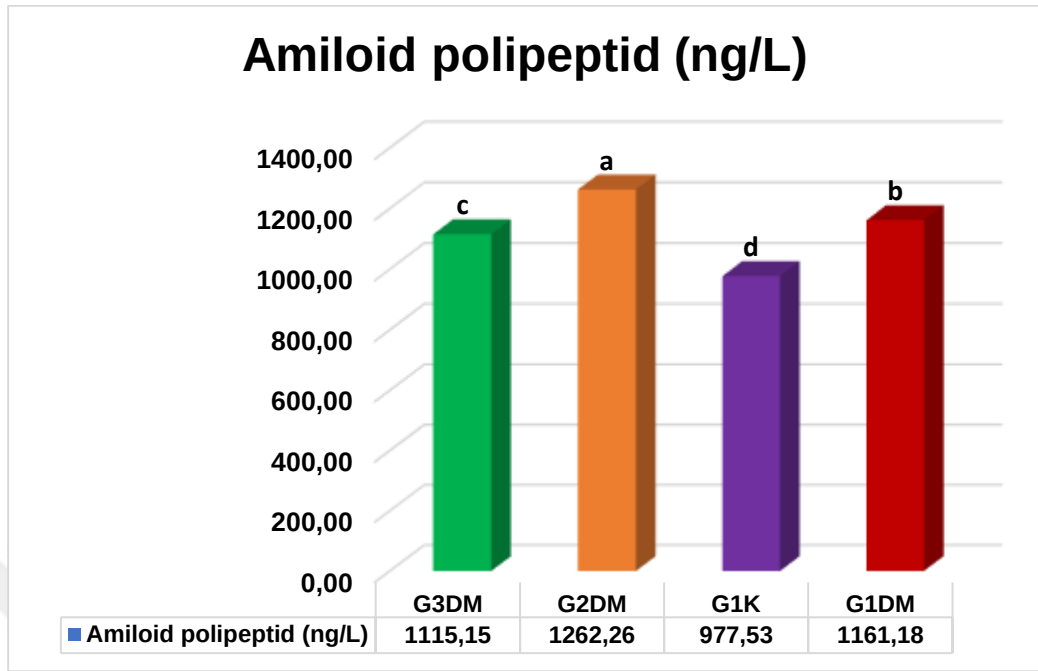
BULGULAR

3.1. Beyin Kayserinde Parametre Düzeyleri

Tez kapsamında belirlenen üç grup (G1, G2 ve G3) için bulunan amiloid polipeptit seviyeleri Şekil 3.1'de verilmiştir. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak gösterilmiştir. G1:kontrol grubu, G2:iyi huylu beyin kanseri ve G3:kötü huylu beyin kanserini, DM ise diyabet grubunu göstermektedir.



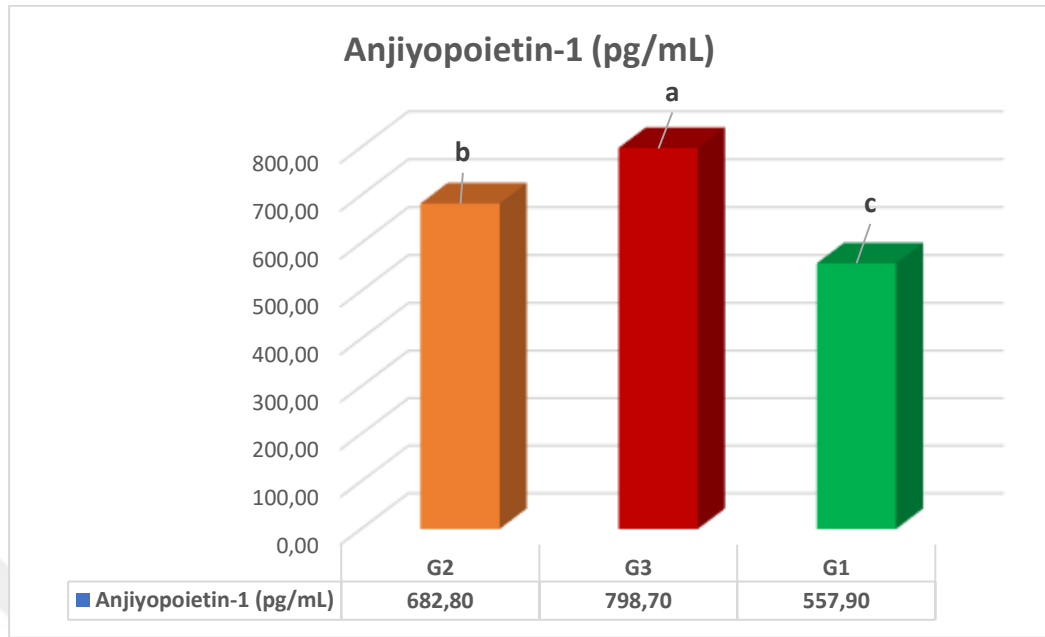
Şekil 3.1. Üç grup arasında (G1, G2 ve G3) amiloid polipeptit seviyelerinin karşılaştırması (G1:kontrol, G2:iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)



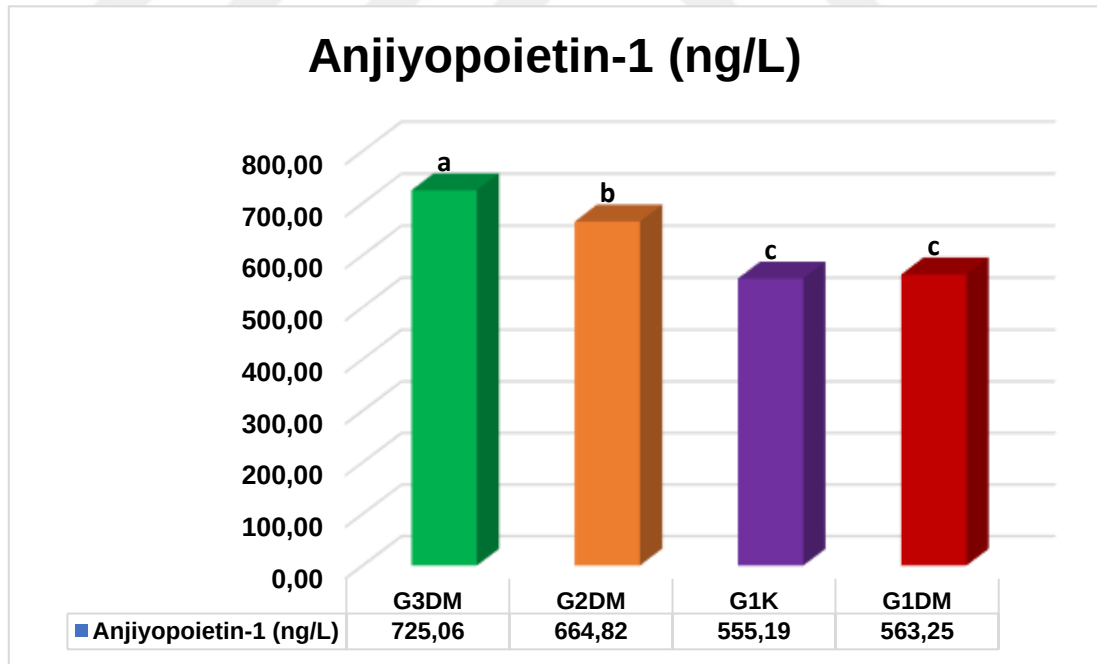
Şekil 3.2. Diyabet varlığında farklı gruplardaki amiloid polipeptit seviyelerinin karşılaştırılması (a, b, c ve d istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$)) (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Amiloid polipeptit seviyelerin hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2) karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu bulundu ($p < 0,05$). Gruplar arasında amiloid polipeptid karşılaştırılması; G2 DM'li (a) > G1 DM'li (b) > G3 DM'li (c) > G1 DM'siz (d) şeklinde bulundu (Tablo 3.2).

Anjiyopoeitin-1 hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre karşılaştırıldı. Belirlenen üç grup (G1, G2 ve G3) için bulunan Anjiyopoeitin-1 seviyeleri Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'de verilmiştir. Sonuçlar G3 DM'li (a) > G2 DM'li (b) > G1 DM'li (c) > G1 DM'siz (c) şeklinde bulundu. G1 grubunda diyabet olan ve olmayan gruplar arasında herhangi bir istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 3.2).

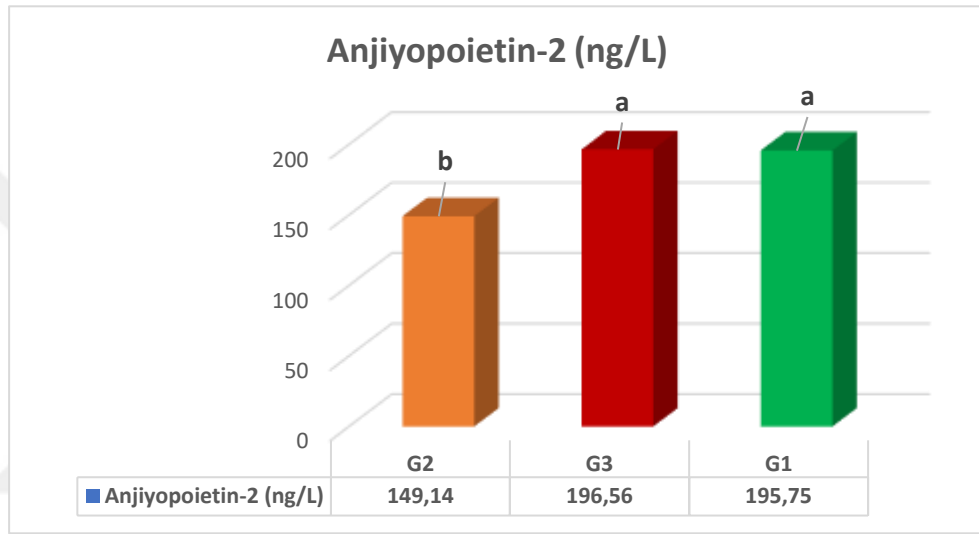


Şekil 3.3. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) anjiyopoietin-1 seviyelerinin karşılaştırması (G1:kontrol, G2:iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

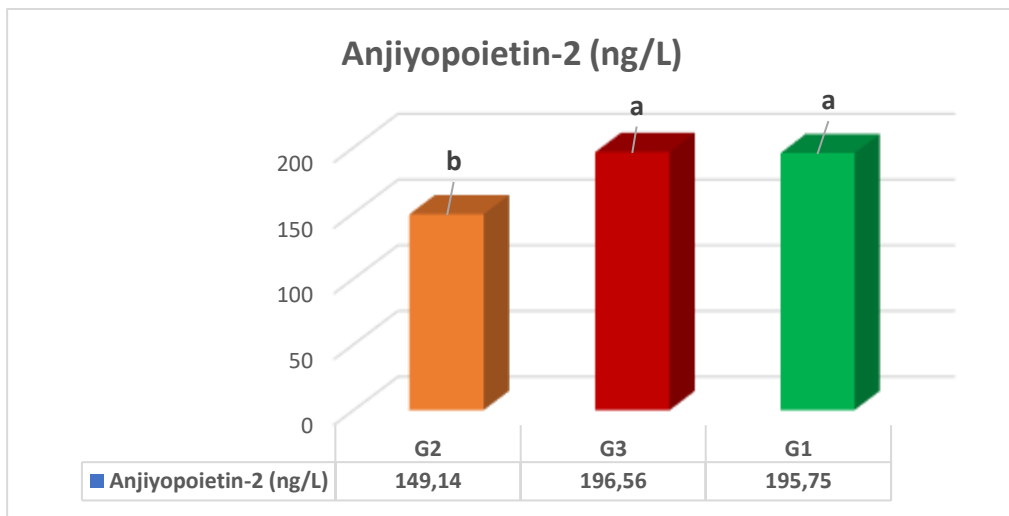


Şekil 3.4. Diyabet varlığında farklı gruplardaki Anjiyopoietin-1 seviyelerinin karşılaştırılması (a, b, c ve d istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p < 0,05$)) (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Anjiyopoeitin-2 hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre karşılaştırıldı (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4). Yapılan istatistiksel analizler sonunda iyi huylu ve kötü huylu diyabetli beyin kanserleri ile diyabetli kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$), her üç grubunda diyabetsiz kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek anjiyopoeitin-2 seviyeleri olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3.2). Dolayısıyla anjiyopoeitin-2 diyabet varlığında gruplar arasında ayırıcı bir molekül olmadığı görülmektedir.

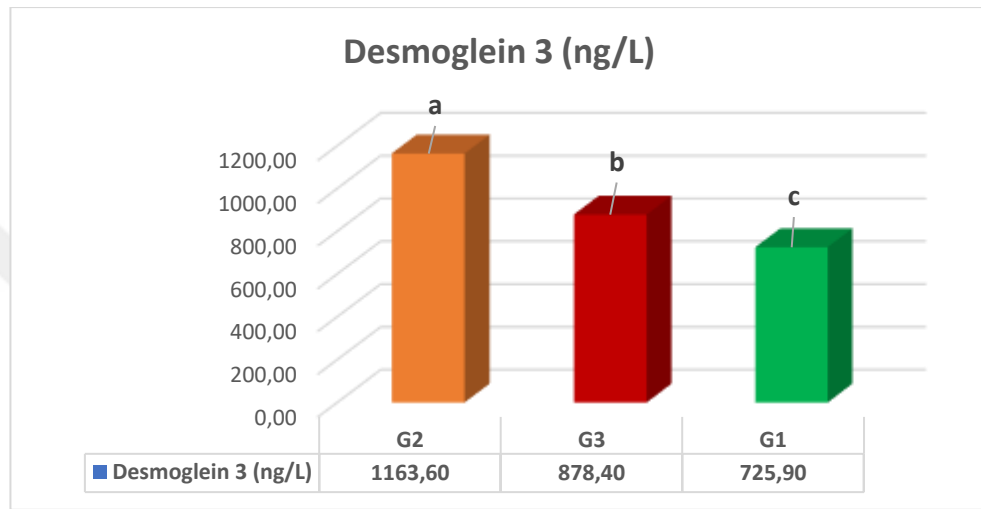


Şekil 3.5. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) anjiopoeitin-2 seviyelerinin karşılaştırması (G1:kontrol, G2:iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

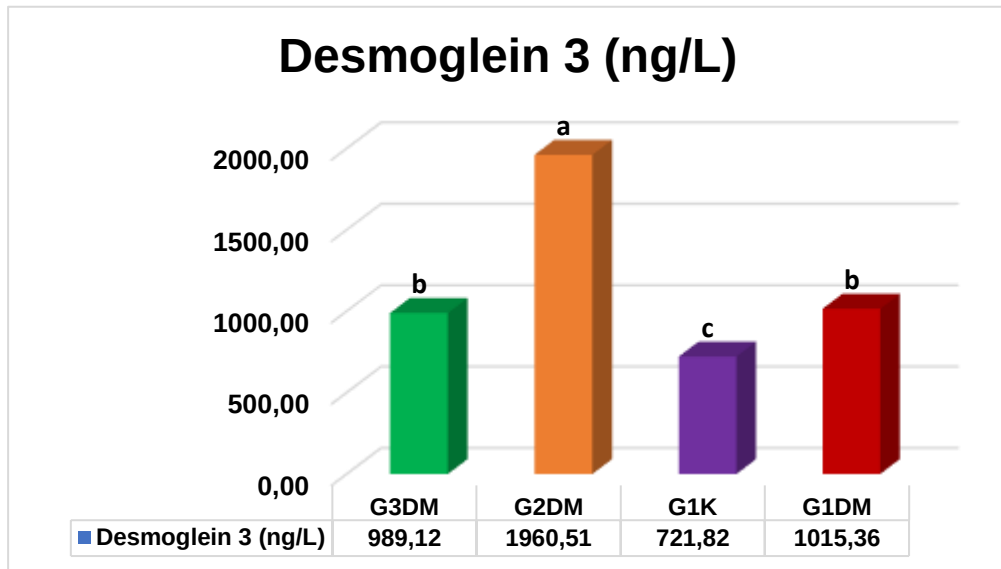


Şekil 3.6. Diyabet varlığında farklı gruplardaki Anjiyopoeitin-1 seviyelerinin karşılaştırılması (a istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Desmoglein-3 hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre karşılaştırıldı (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4). Yapılan istatistiksel analiz sonucunda iyi huylu diyabetli beyin kanserinde desmoglein-3 seviyelerinin diğer 3 gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ($p<0,05$), kötü huylu diyabetli beyin kanseri ve diyabetli kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$) ancak kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu ($p<0,05$) bulundu (Tablo 3.2).

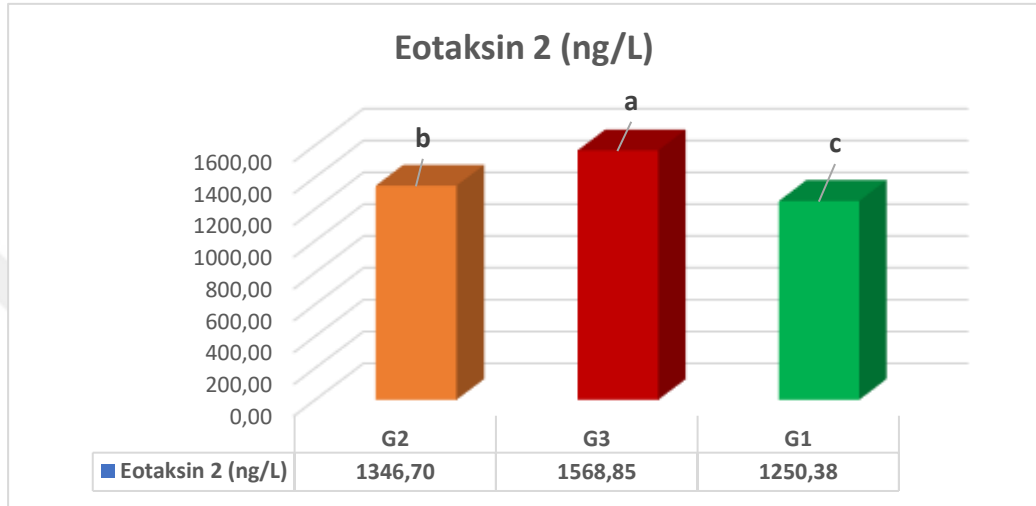


Şekil 3.7. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) Desmoglein 3 seviyelerinin karşılaştırması
G1:kontrol, G2:iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

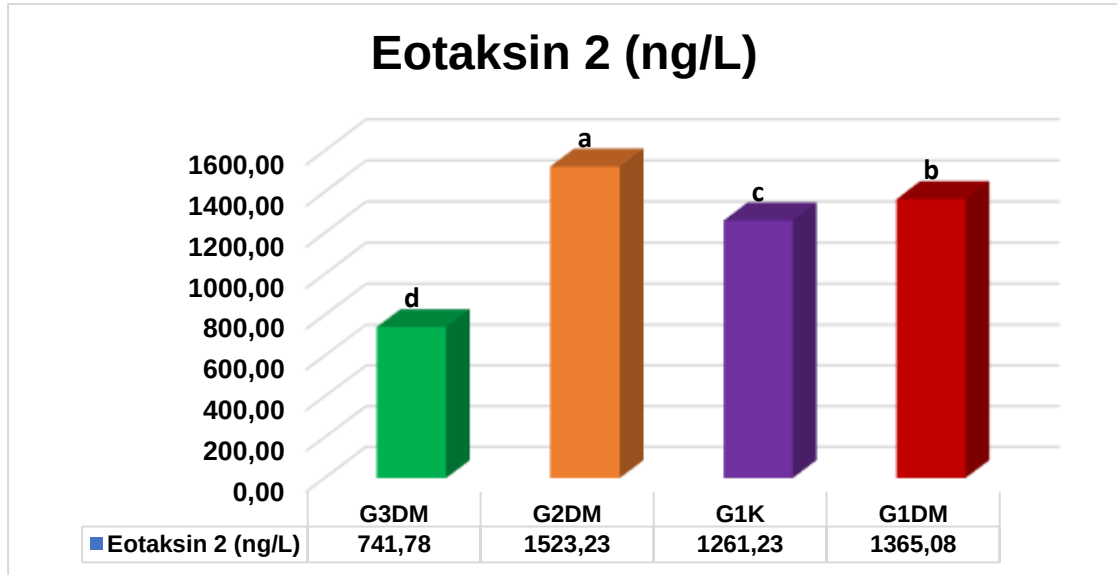


Şekil 3.8. Diyabet varlığında farklı gruplardaki Desmoglein-3 seviyelerinin karşılaştırılması (a ve b istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Eotaksin 2 seviyelerinin hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.9 ve Şekil 3.10) karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında eotaksin 2 karşılaştırılması; $G2_{DM'li} > G1_{DM'li} (b) > G1_{DM'siz} (c) > G3_{DM'li} (d)$ şeklinde bulundu (Tablo 3.2). 4 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

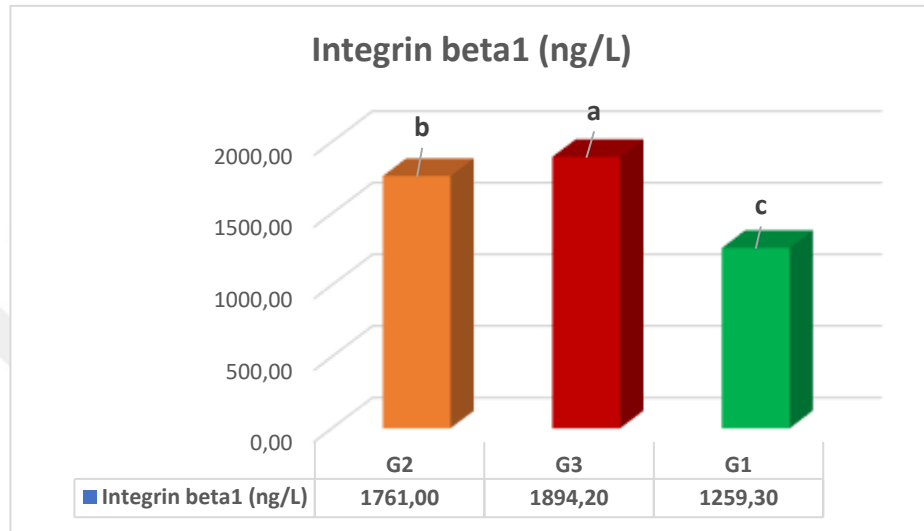


Şekil 3.9. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) Eotaksin 2 seviyelerinin karşılaştırması, (G1:kontrol, G2:iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

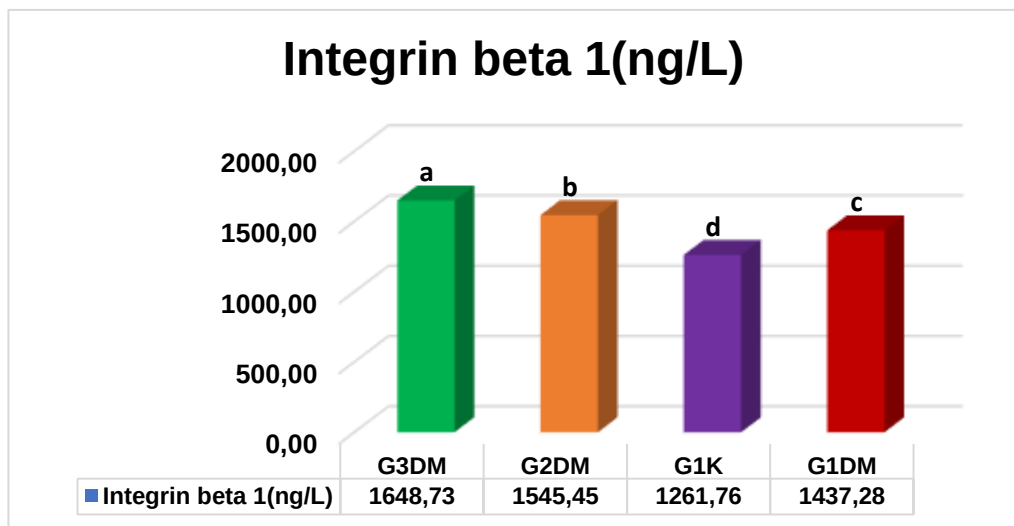


Şekil 3.10. Diyabet varlığında farklı gruplardaki Eotaksin 2 seviyelerinin karşılaştırılması (a, b, c ve d istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

İntegrin beta 1 seviyelerinin hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.11 ve Şekil 3.12) karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında integrin beta-1 karşılaştırılması; $G3_{DM'li} > G2_{DM'li} (b) > G1_{DM'li} (c) > G1_{DM'siz} (d)$ şeklinde bulundu (Tablo 3.2). Dört grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu.

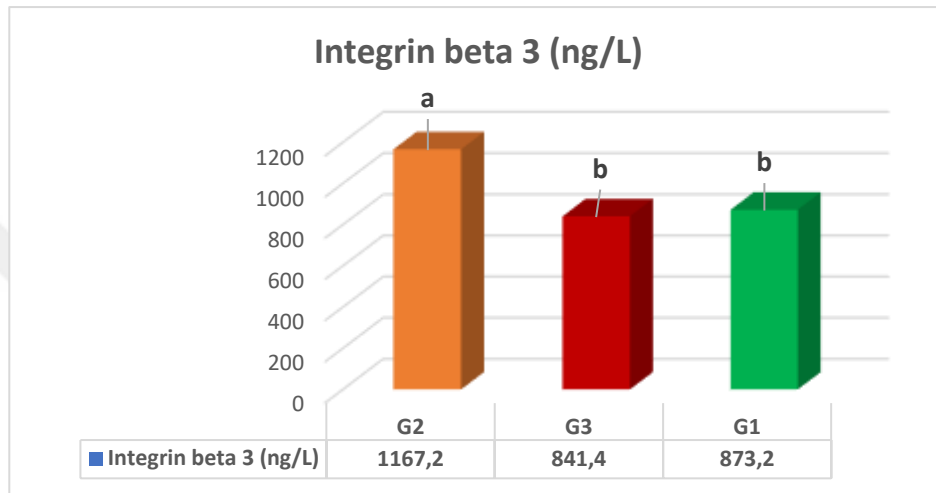


Şekil 3.11. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) İntegrin beta-1 seviyelerinin karşılaştırması (G1: kontrol, G2: iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

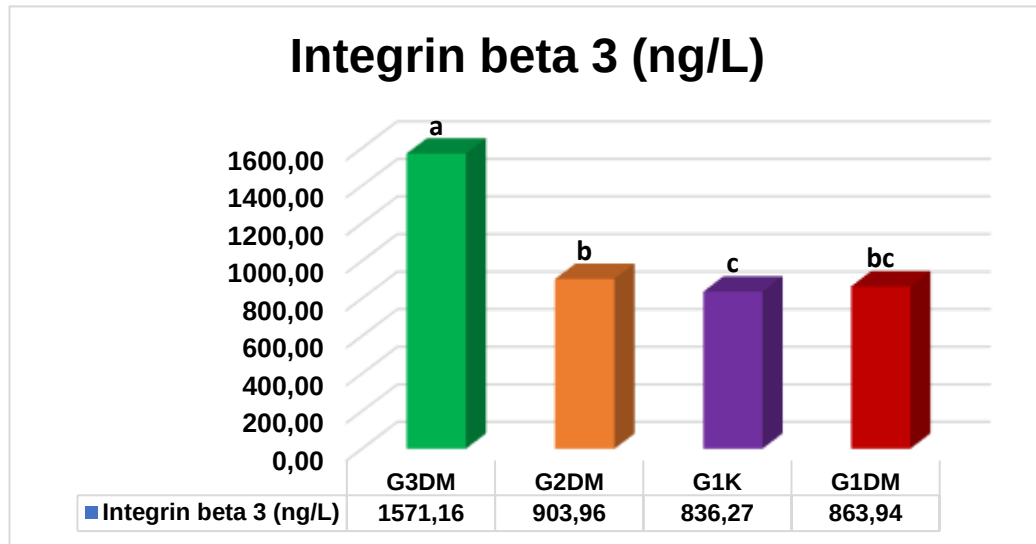


Şekil 3.12. Diyabet varlığında farklı gruplardaki integrin beta-1 seviyelerinin karşılaştırılması (a, b, c ve d istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

İntegrin beta- 3 seviyeleri hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.13 ve Şekil 3.14) karşılaştırıldığında diyabetli kötü huylu beyin kanserinde diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$). İyi huylu diyabetli beyin knaseri ile diyabetli kontrol arasında istatiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$) kontrol grubunna gör eher iki grupta da integrin beta-3 seviyelerinin istatiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3.2)).

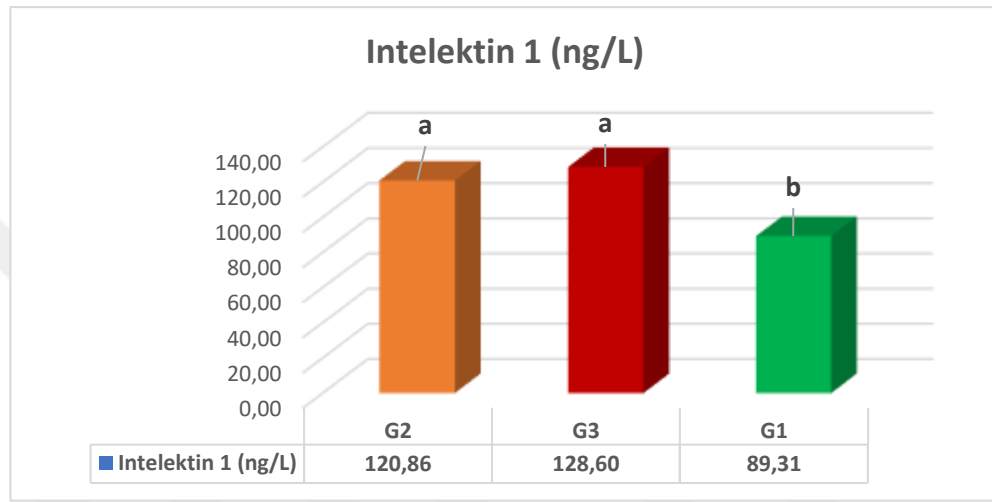


Şekil 3.13. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) İntegrin beta-3 seviyelerinin karşılaştırması (G1: kontrol, G2: iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

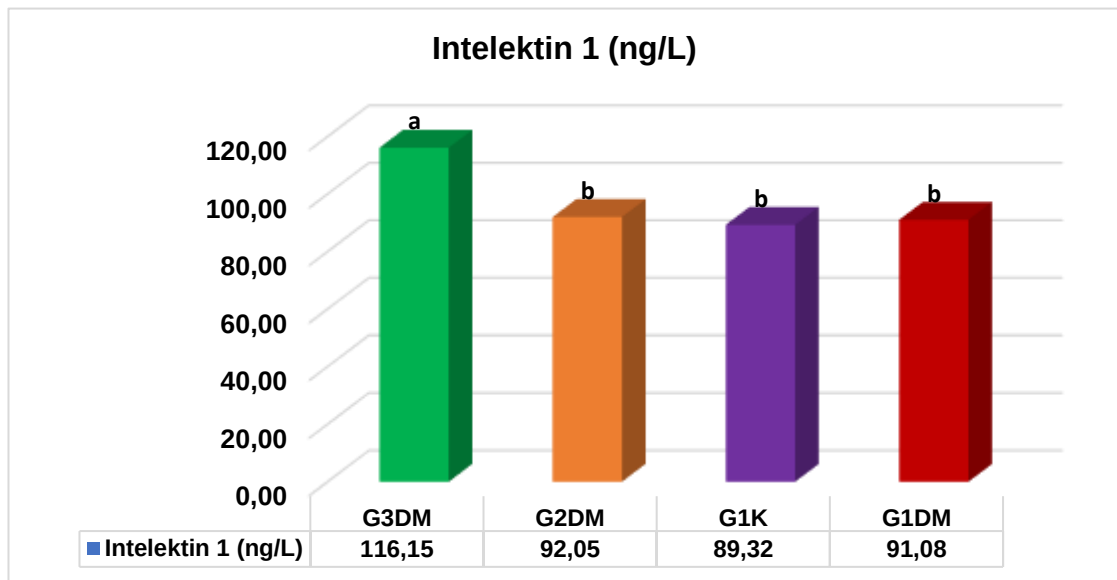


Şekil 3.14. Diyabet varlığında farklı gruplardaki integrin beta 3 seviyelerinin karşılaştırılması (a, b ve c istatiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

İntelektin-1 seviyeleri hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.15 ve Şekil 3.16) karşılaştırıldığında diyabetli kötü huylu beyin kanserinde diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p<0,05$) ve diğer üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulundu (Tablo 3.2). Dolayısıyla intellektin-1 kötü huylu diyabetli beyin kanserlerini ayırt etmede iyi bir belirteç iken iyi huylu beyin kanserlerini ayırt etmekte kötü belirteçtir.

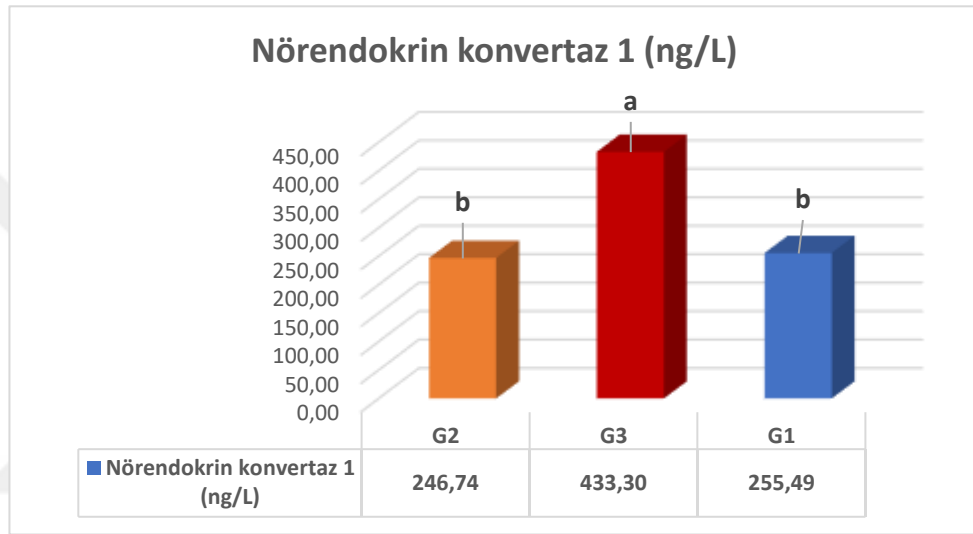


Şekil 3.15. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) intellektin-1 seviyelerinin karşılaştırması (G1: kontrol, G2: iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

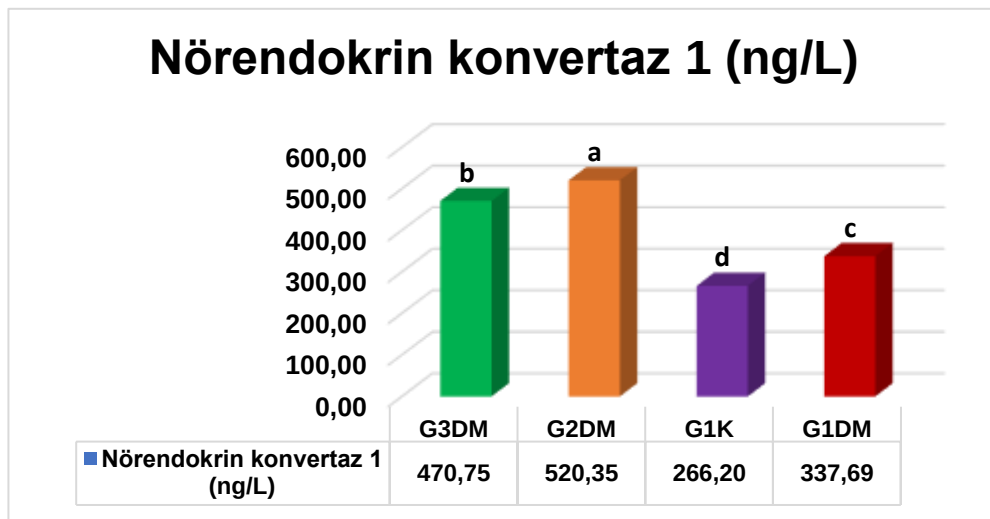


Şekil 3.16. Diyabet varlığında farklı gruplardaki intellektin-1 seviyelerinin karşılaştırılması (a istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Nörendokrin konvertaz-1 seviyeleri hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.17 ve Şekil 3.18) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu bulundu ($p<0,05$). Gruplar arasında nörendokrin konvertaz-1 karşılaştırılması; $G2_{DM'li} > G3_{DM'li} (b) > G1_{DM'li} (c) > G1_{DM'siz} (d)$ şeklinde bulundu (Tablo 3.2). 4 grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Nörendokrin konveertaz 1 düzeyinin diyabetli veya diyabetsiz durumlarda istatistiksel olarak beyin kanseri için ayırıcı olduğu düşünülmektedir.

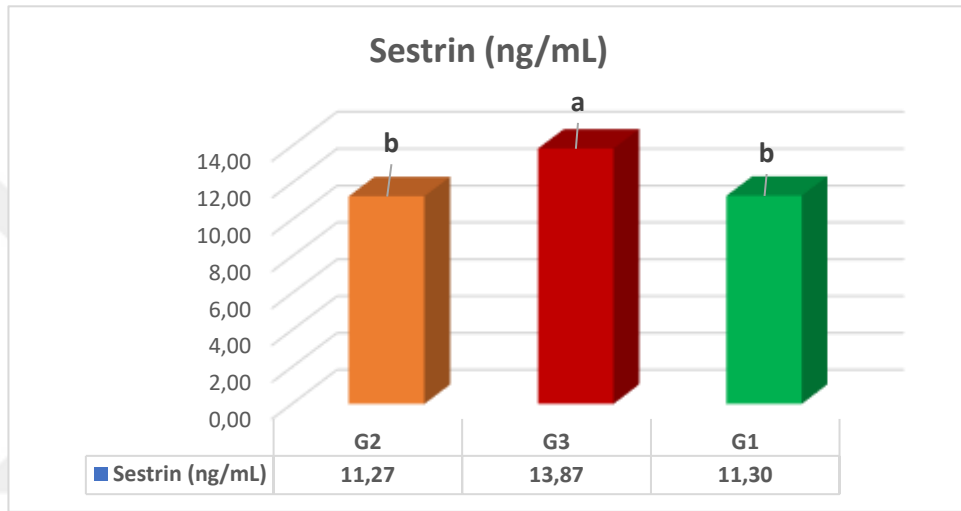


Şekil 3.17. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) Nörendokrin Konvertaz 1 seviyelerinin karşılaştırılması (G1: kontrol, G2: iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)

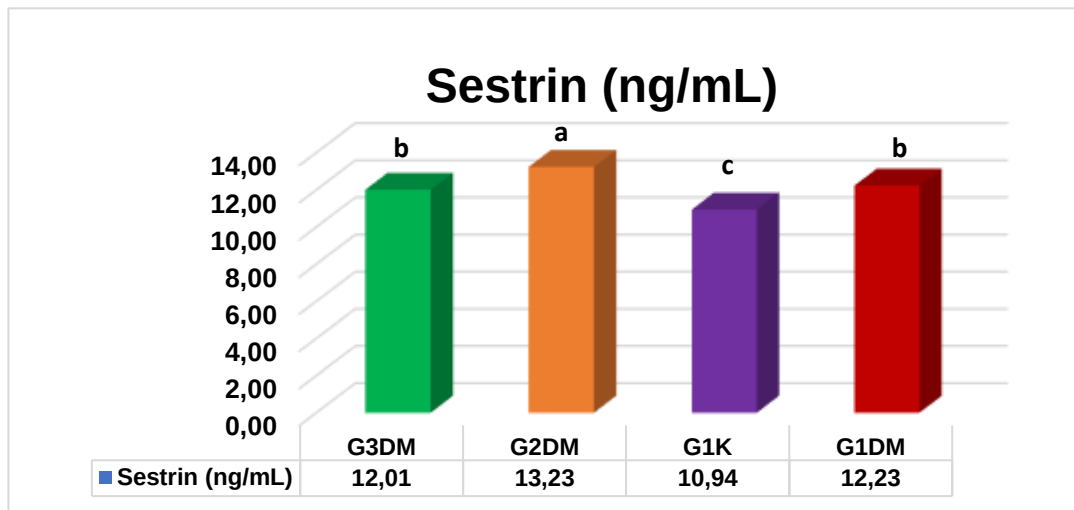


Şekil 3.18. Diyabet varlığında farklı gruplardaki nörendokrin konvertaz 1 seviyelerinin karşılaştırılması (a, b, c ve d istatistiksel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Sestrin seviyeleri hem gruplar arasında hem de diyabet varlığına göre (Şekil 3.19 ve Şekil 3.20) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu bulundu ($p<0,05$). Sestrin seviyeleri diyabetli iyi huylu beyin kanserinde diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Kötü huylu diyabetli beyin kanseri ile diyabetli kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p>0,05$), her iki grupta sestrin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$) (Tablo 3.2).



Şekil 3.19. Farklı grupların (G1, G2 ve G3) sestrin seviyelerinin karşılaştırması (G1: kontrol, G2: iyi huylu beyin kanseri, G3: kötü huylu beyin kanseri) (DM varlığına göre ayırım yapılmamıştır)



Şekil 3.20. Diyabet varlığında farklı gruplardaki sestrin seviyelerinin karşılaştırılması (a,b ve c istatikselsel olarak anlamlılığı göstermektedir ($p<0,05$)). (G3DM: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri, G2DM: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri, G1K: Sağlıklı kontrol grubu, G1DM: Diyabetli kontrol grubu)

Tablo 3.1. Çalışma grupları parametre seviyeleri

Parametre	Grup	Ortalama $\pm$ SS
Amiloid Polipeptit (ng/L)	G1	1033,40 $\pm$ 91,10 ^b
	G2	1002,90 $\pm$ 84,10 ^b
	G3	1669,00 $\pm$ 63,30 ^a
Anjiopietin-1 (pg/L)	G1	557,90 $\pm$ 32,46 ^c
	G2	682,80 $\pm$ 51,60 ^b
	G3	798,70 $\pm$ 68,80 ^a
Anjiopietin-2 (ng/L)	G1	195,75 $\pm$ 15,52 ^a
	G2	149,14 $\pm$ 8,34 ^b
	G3	196,56 $\pm$ 28,77 ^a
Desmogleins 3 (ng/L)	G1	725,90 $\pm$ 51,22 ^c
	G2	1163,60 $\pm$ 45,90 ^a
	G3	878,40 $\pm$ 64,70 ^b
Eotaksin 2 (ng/L)	G1	1250,38 $\pm$ 50,10 ^c
	G2	1346,70 $\pm$ 97,10 ^b
	G3	1568,85 $\pm$ 37,82 ^a
İntegrin Beta-1 (ng/L)	G1	1259,3 $\pm$ 52,87 ^c
	G2	1761,0 $\pm$ 75,10 ^b
	G3	1894,2 $\pm$ 57,30 ^a
İntegrin Beta-3 (ng/L)	G1	873,2 $\pm$ 77,30 ^b
	G2	1167,2 $\pm$ 57,60 ^a
	G3	841,4 $\pm$ 44,30 ^b
İntelektin-1 (ng/L)	G1	89,31 $\pm$ 11,27 ^b
	G2	120,86 $\pm$ 26,90 ^a
	G3	128,60 $\pm$ 24,30 ^a
Proprotein Konvertaz 1 (ng/L)	G1	255,49 $\pm$ 37,31 ^b
	G2	246,74 $\pm$ 29,88 ^b
	G3	433,30 $\pm$ 62,90 ^a
Sestrin 1 (ng/L)	G1	11,30 $\pm$ 0,98 ^b
	G2	11,27 $\pm$ 0,55 ^b
	G3	13,87 $\pm$ 0,62 ^a

G1: Kontrol, G2: İyi Huylu Beyin Kanseri, G3: Kötü Huylu Beyin Kanseri.

Tablo 3.2. Parametrelerin gruplarda diyabet varlığına göre sonuçları

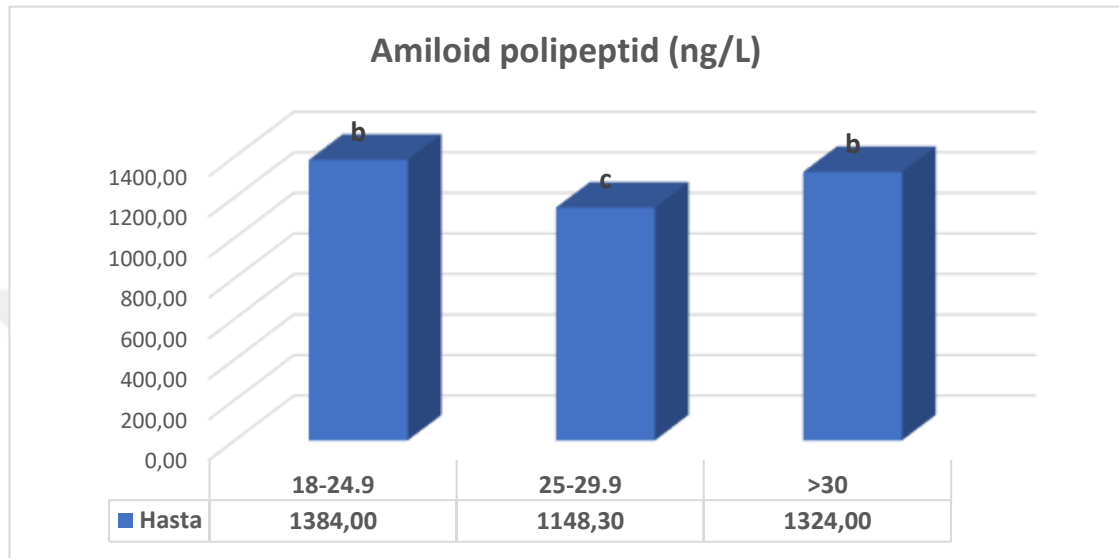
Parametre	Grup	Ortalama $\pm$ SS
Amiloid Polipeptit (ng/L)	G1 _{DM'siz}	977,50 $\pm$ 61,70d
	G1 _{DM'li}	1161,20 $\pm$ 38,90b
	G2 _{DM'li}	1262,30 $\pm$ 27,80 a
	G3 _{DM'li}	1115,20 $\pm$ 60,50 c
Anjiopietin-1 (pg/L)	G1 _{DM'siz}	555,19 $\pm$ 36,26c
	G1 _{DM'li}	563,25 $\pm$ 18,22c
	G2 _{DM'li}	664,80 $\pm$ 37,30b
	G3 _{DM'li}	725,10 $\pm$ 50,20a
Anjiopietin-2 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	197,33 $\pm$ 17,43b
	G1 _{DM'li}	253,68 $\pm$ 30,41a
	G2 _{DM'li}	242,70 $\pm$ 36,80a
	G3 _{DM'li}	241,87 $\pm$ 39,04a
Desmoglein 3 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	721,80 $\pm$ 56,60c
	G1 _{DM'li}	1015,40 $\pm$ 38,40b
	G2 _{DM'li}	1961,00 $\pm$ 69,40a
	G3 _{DM'li}	989,10 $\pm$ 63,90b
Eotaksin 2 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	1261,23 $\pm$ 36,01c
	G1 _{DM'li}	1365,08 $\pm$ 38,60b
	G2 _{DM'li}	1523,20 $\pm$ 52,50a
	G3 _{DM'li}	741,78 $\pm$ 40,99d
İntegrin Beta-1 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	1261,80 $\pm$ 54,60d
	G1 _{DM'li}	1437,30 $\pm$ 36,80c
	G2 _{DM'li}	1545,50 $\pm$ 62,90b
	G3 _{DM'li}	1648,70 $\pm$ 54,80a
İntegrin Beta-3 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	836,30 $\pm$ 71,30c
	G1 _{DM'li}	863,90 $\pm$ 40,10bc
	G2 _{DM'li}	904,00 $\pm$ 46,00b
	G3 _{DM'li}	1571,20 $\pm$ 43,30a
İntelektin-1 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	89,32 $\pm$ 13,06b
	G1 _{DM'li}	91,08 $\pm$ 3,17b
	G2 _{DM'li}	92,05 $\pm$ 8,55b
	G3 _{DM'li}	116,15 $\pm$ 15,07a
Proprotein konvertaz 1 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	266,20 $\pm$ 28,17d
	G1 _{DM'li}	337,69 $\pm$ 26,87c
	G2 _{DM'li}	520,40 $\pm$ 65,40a
	G3 _{DM'li}	470,80 $\pm$ 72,10b
Sestrin 1 (ng/L)	G1 _{DM'siz}	10,94 $\pm$ 0,63c
	G1 _{DM'li}	12,23 $\pm$ 0,80b
	G2 _{DM'li}	13,23 $\pm$ 0,93a
	G3 _{DM'li}	12,07 $\pm$ 1,57b

G1_{DM'siz}: Kontrol Diyabetsiz hastaları, G1_{DM'li}: Kontrol Diyabetli hastaları, G2_{DM'li}: Diyabetli iyi huylu beyin kanseri hastaları, G3_{DM'li}: Diyabetli kötü huylu beyin kanseri hastaları.

3.2. VKİ'nin Beyin Kanseri Üzerine Etkileri

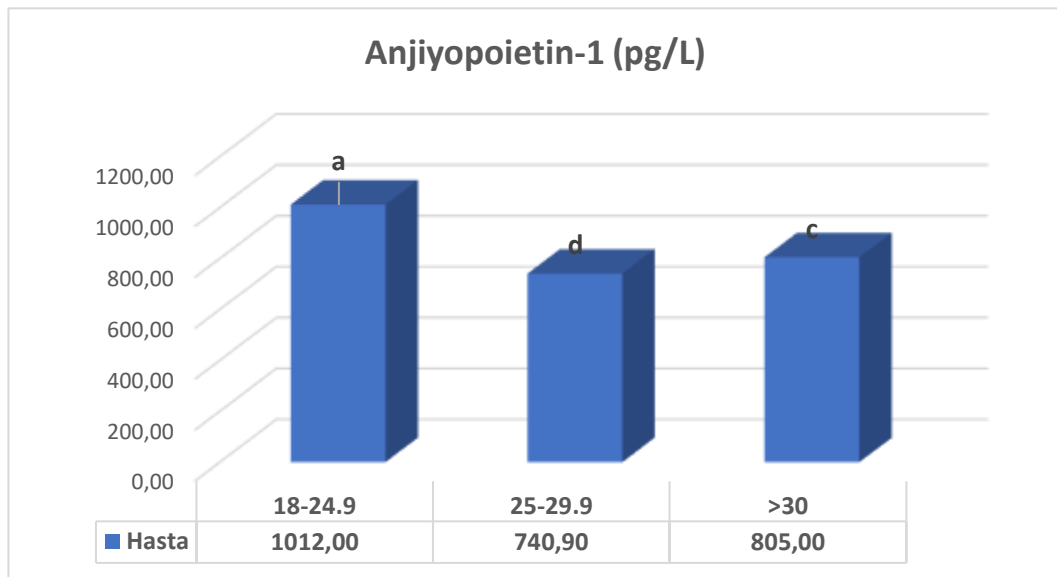
Çalışmaya katılan gönüllüler vücut kütle indekslerine göre üç gruba ayrılıp araştırma parametrelerinin VKİ ile ilişkileri incelendi. Yapılan hesaplama sonunda gruplar şu şekilde oluşturuldu: G1: Normal kilolu (18-24,9 VKİ), G2: Aşırı kilolu (25-29,9 VKİ) ve G3: Obezite (30+ VKİ).

Üç farklı grup (G1, G2 ve G3) için amiloid polipeptit açısından ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) değerleri Tablo 3.3 ve Şekil 3.21’de verilmiştir. Yapılan istatistiksel analize göre amiloid polipeptid düzeyleri G1 ve G3 grubunda, G2 grubuna kıyalla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<05$).



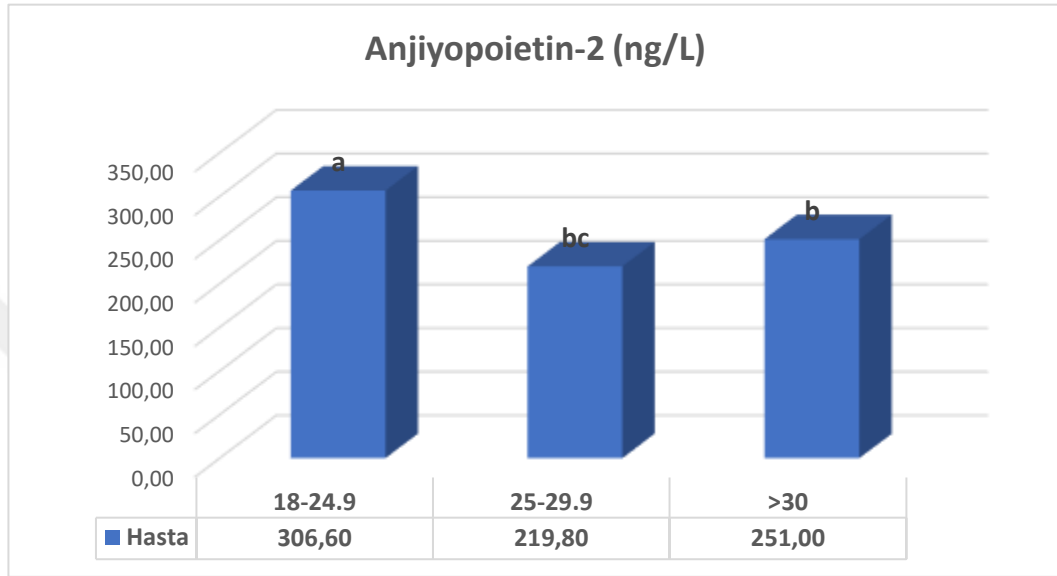
Şekil 3.21. VKİ nin beyin kanserinde amiloid polipeptit seviyelerine etkisi

VKİ’ye göre yapılan grupta anjiopietin sonuçları Şekil 3.22 ve Tablo 3.3’te verilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulundu. Üç grupta anjiyotensin düzeylerinin sıralanması; G1 (normal) > G3 (obez) > G2 (aşırı kilolu) şeklindedir.



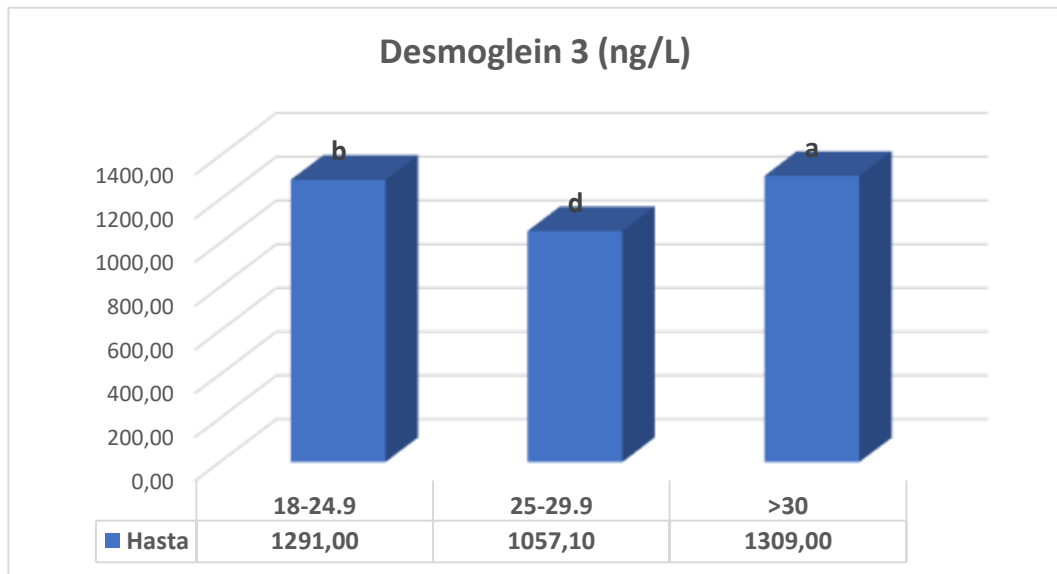
Şekil 3.22. VKİ’nin beyin kanserinde anjiopietin-1 seviyelerine etkisi

Farklı grupların (G1, G2 ve G3) anjiopietin-2 ye ilişkin VKİ sonuçları Tablo 3.3 ve Şekil 3.23'te verilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde anjiyopietin 2 düzeylerinin G1 (normal) grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu ($p<0,05$).



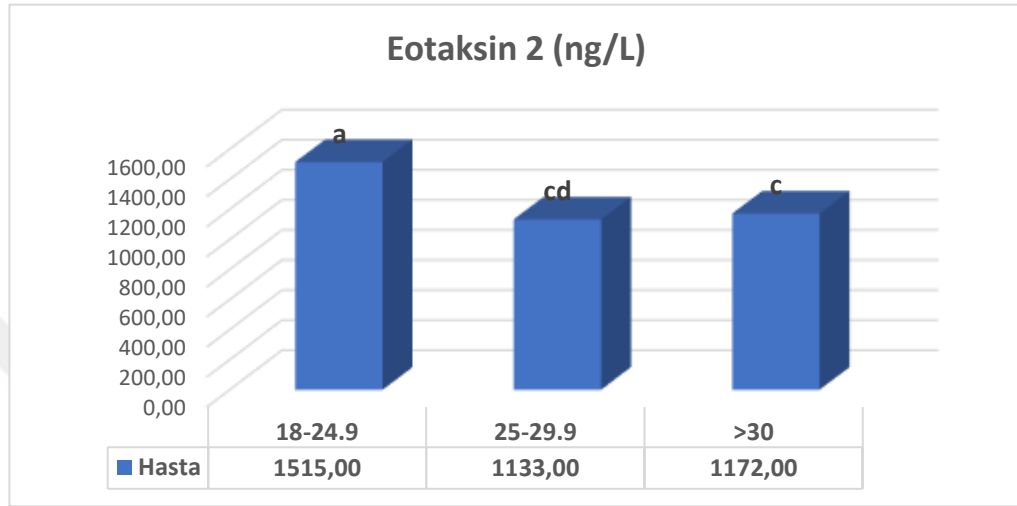
Şekil 3.23. VKİ nin beyin kanserinde anjiopietin-2 seviyelerine etkisi

Beyin kanseri hastalarında vücut kitle indeksinin (kg/m^2) desmoglein-3 düzeyleri üzerindeki etkisi Tablo 3.3 ve Şekil 3.24'te verilmiştir: $G3 = 1309,0 \pm 78,8$ a; $G1 = 1291,0 \pm 62,3$ b; ve $G2 = 1057,1 \pm 64,4$ c. Yapılan istatistiksel analizde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir.



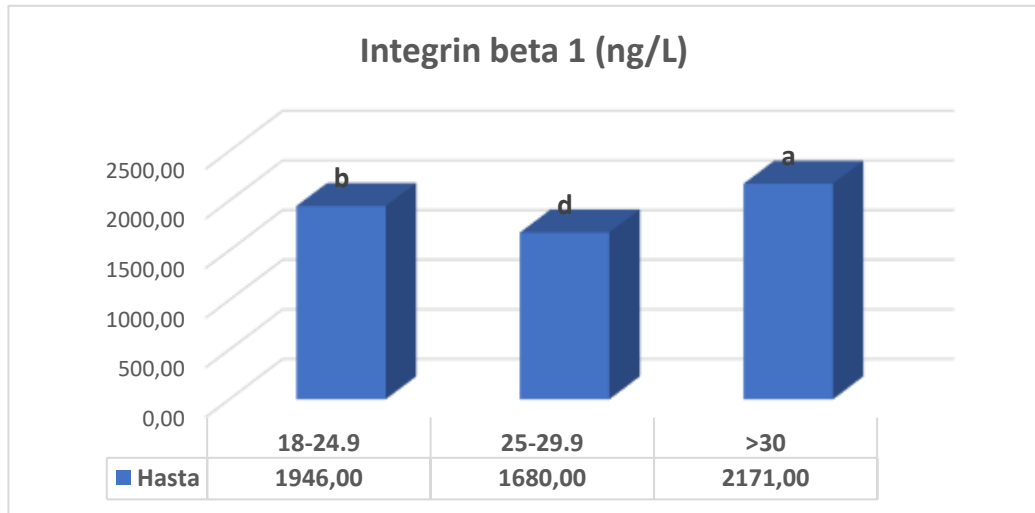
Şekil 3.24. VKİ'nin beyin kanserinde desmoglein-3 seviyelerine etkisi

Eotaksin-2 seviyelerinin VKİ'ye göre yapılan gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılması Tablo 3.3 ve Şekil 3.25'te sunulmuştur. Yapılan istatistiksel analizde eotaksin-2 düzeylerinin G1 (normal) grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,05$).



Şekil 3.25. VKİ'nin beyin kanserinde eotaksin 2 seviyelerine etkisi

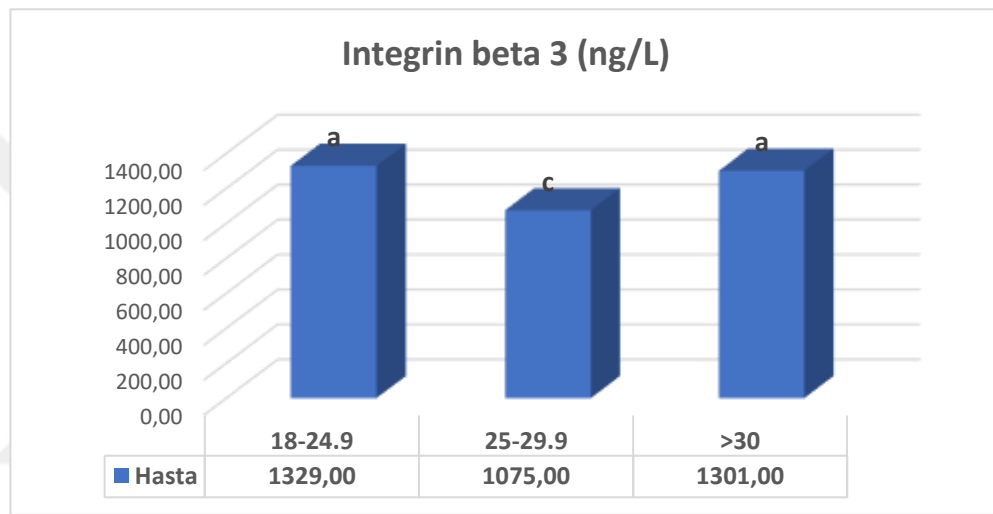
Tablo 3.3 ve Şekil 3.26'daki bulgular, integrin beta-1 konsantrasyonlarının çeşitli vücut kitle indeksi (VKİ) grupları (G1, G2, G3) arasında nasıl bir değişim sergilediğini göstermektedir. Bildirilen değerler, her grubun ortalamalarına ($\pm$ standart sapmalar) karşılık gelir. Yapılan istatistiksel analizde üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmektedir. Üç grupta integrin beta-1 düzeylerinin sıralanması; G1 (normal) > G3 (obez) > G2 (aşırı kilolu) şeklindedir.



Şekil 3.26. VKİ'nin beyin kanserinde integrin beta-1 seviyelerine etkisi

Veriler, Tablo 3.3, Şekil 3.27 ve G1, G2 ve G3'te sunulan verilere dayanarak üç kategoriye ayrılmıştır.

G1 grubu, ortalama integrin beta-3 seviyesi $1329,0 \pm 94,0$ olan, vücut kitle indeksi (VKİ) 18 ila 24,9 arasında değişen bireyleri içermektedir. G2 grubu, ortalama integrin beta-3 seviyesi $1075,0 \pm 84,8$ olan, VKİ'si 25 ila 29,9 arasında olan bireyleri içermektedir. Son olarak, G3 Grubu, ortalama integrin beta-3 seviyesi $1301,0 \pm 69,2$ olan, VKİ'si 30 veya daha yüksek olan bireylerden oluşmaktadır.

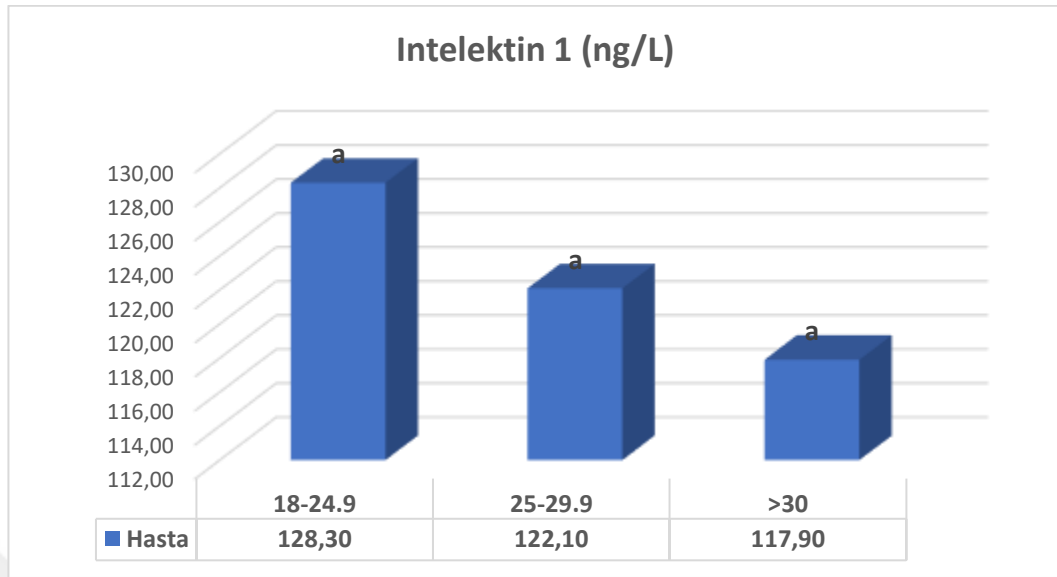


Şekil 3.27. VKİ'nin beyin kanserinde integrin beta-3 seviyelerine etkisi

Şekil 3.28 ve Tablo 3.3, beyin kanseri teşhisi konan hastalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) interleukin-1 seviyeleri üzerindeki etkisini göstermektedir.

G1: ortalama standart sapma için $128,3 \pm 28,6$; G2: ortalama standart sapma için $122,1 \pm 32,2$; ve G3: ortalama standart sapma için $117,9 \pm 22,8$.

Ayrıca, G1'in 18 ile 24,9 arasında bir vücut kitle indeksi (VKİ) ile G2'nin 25 ile 29,9 arasında bir VKİ ile ve G3'ün 30 veya daha büyük bir VKİ ile ilişkili olduğunu belirtilmişti.

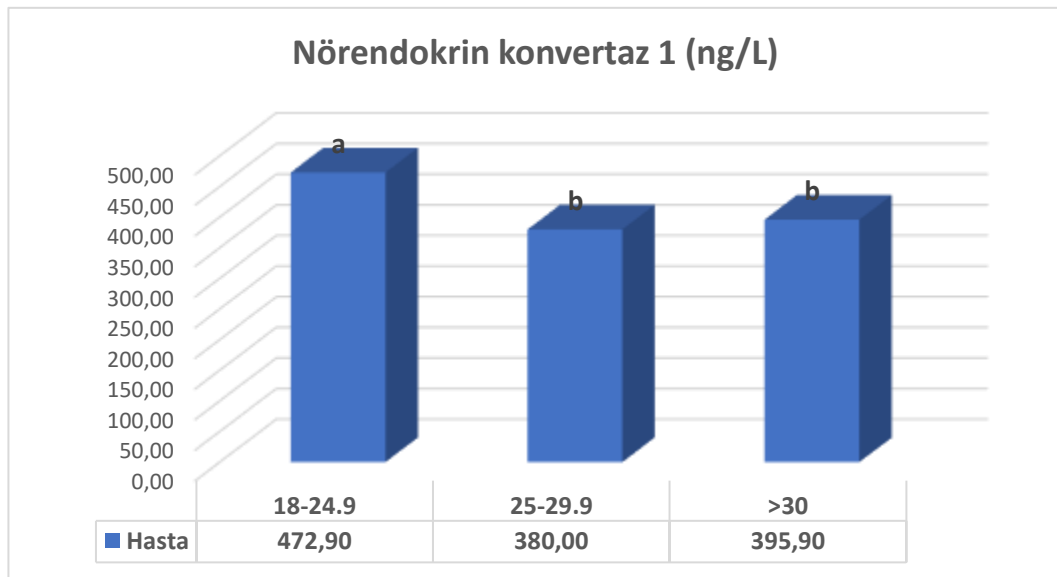


Şekil 3.28. VKİ nin beyin kanserinde intellektin-1 seviyelerine etkisi

Şekil 3.29 ve Tablo 3.3, beyin kanseri teşhisi konan bireyler arasında vücut kitle indeksinin (VKİ) proprotein konvertaz-1 (PC1) seviyeleri üzerindeki etkisini göstermektedir.

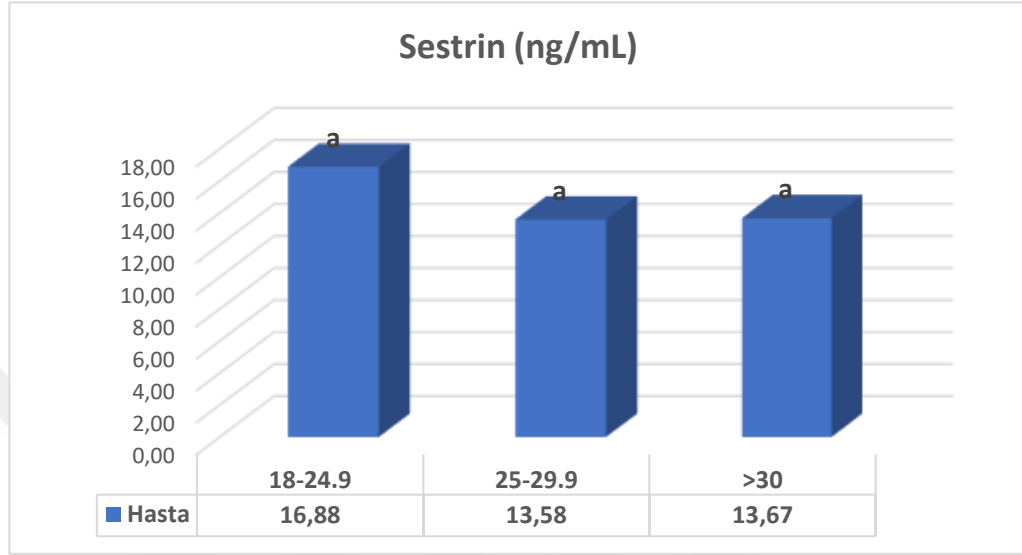
G1: 18-24,9 VKİ, $472,9 \pm 58,2$ a PC1 seviyesi, G2: 25-29,9 VKİ, $380,0 \pm 43,9$ b PC1 seviyesi, G3: 30'dan büyük VKİ, $395,9 \pm 22,7$ b PC1 seviyesi.

PC1 seviyelerinden sonra sunulan değerler, her grubun ortalama ($\pm$ standart sapma) PC1 seviyelerine karşılık gelir.



Şekil 3.29. VKİ'nin beyin kanserinde proprotein konvertaz-1 seviyelerine etkisi

Şekil 3.30 ve Tablo 3.3, beyin tümörlü hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile sestrin-1 seviyeleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir. G1 için $16,88 \pm 2,12a$, G2 için $13,58 \pm 3,08a$ ve G3 için $13,67 \pm 2,43a$.



Şekil 3.30. VKİ nin beyin kanserinde sestrin-1 seviyelerine etkisi

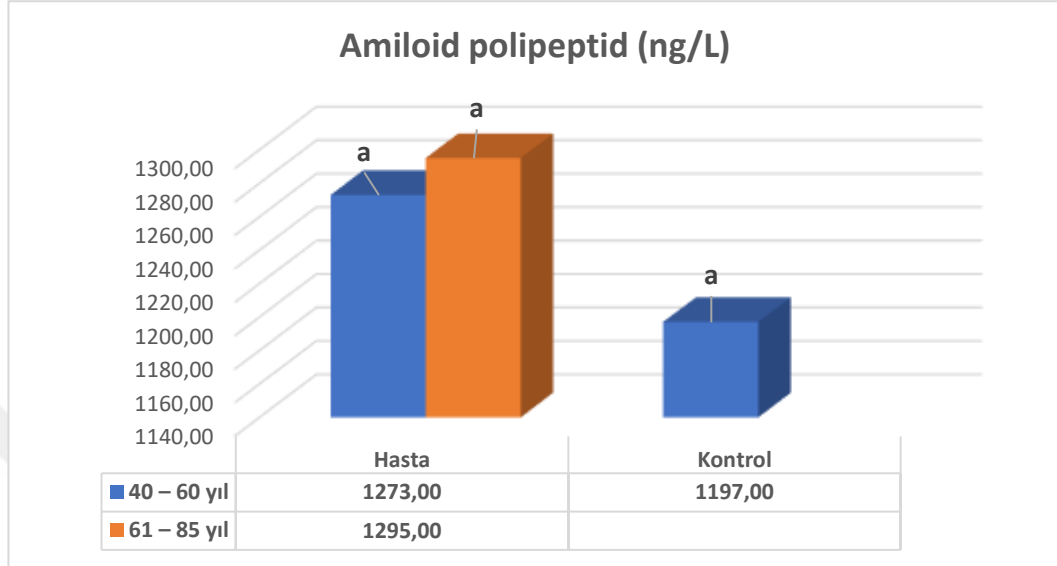
Tablo 3.3. VKİ'nin beyin kanserlerinde parametreler üzerine etkisi

Parametre	Grup	Ortalama $\pm$ SS
Amiloid Polipeptit (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	1384,0 $\pm$ 95,1 ^a
	G2 (25-29.9)	1148,3 $\pm$ 64,4 ^b
	G3(30+)	1324,0 $\pm$ 78,8 ^a
Anjiopietin-1 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	1012,0 $\pm$ 79,3 ^a
	G2 (25-29.9)	740,9 $\pm$ 62,4 ^c
	G3(30+)	805,0 $\pm$ 58,0 ^b
Anjiopietin-2 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	306,6 $\pm$ 22,6 ^a
	G2 (25-29.9)	219,8 $\pm$ 19,6 ^b
	G3(30+)	251,0 $\pm$ 28,1 ^b
Desmoglein 3 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	1291,0 $\pm$ 62,3 ^b
	G2 (25-29.9)	1057,1 $\pm$ 64,4 ^c
	G3(30+)	1309,0 $\pm$ 78,8 ^a
Eotaksin 2 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	1515,0 $\pm$ 57,2 ^a
	G2 (25-29.9)	1133,0 $\pm$ 49,8 ^b
	G3(30+)	1172,0 $\pm$ 80,5 ^b
İntegrin Beta-1 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	1946,0 $\pm$ 61,1 ^b
	G2 (25-29.9)	1680,0 $\pm$ 70,4 ^c
	G3(30+)	2171,0 $\pm$ 53,7 ^a
İntegrin Beta-3 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	1329,0 $\pm$ 94,0 ^a
	G2 (25-29.9)	1075,0 $\pm$ 84,8 ^b
	G3(30+)	1301,0 $\pm$ 69,2 ^a
İntelektin-1 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	128,3 $\pm$ 28,6 ^a
	G2 (25-29.9)	122,1 $\pm$ 32,2 ^a
	G3(30+)	117,9 $\pm$ 22,8 ^a
Proprotein Konvertaz1 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	472,9 $\pm$ 58,2 ^a
	G2 (25-29.9)	380,0 $\pm$ 43,9 ^b
	G3(30+)	395,9 $\pm$ 22,7 ^b
Sestrin 1 (Kg/m ²)	G1 (18-24.9)	16,9 $\pm$ 2,1 ^a
	G2 (25-29.9)	13,6 $\pm$ 3,1 ^a
	G3(30+)	13,7 $\pm$ 2,4 ^a

3.3. Beyin Kanserinde Yaşın Etkisi

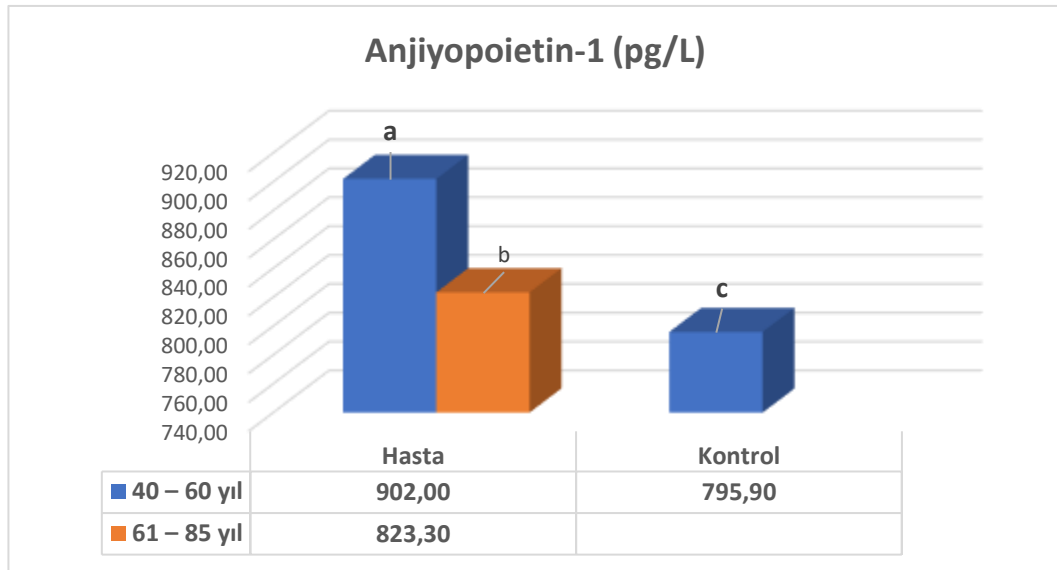
Tablo 3.4 ve Şekil 3-31, iki farklı yaş grubu için amiloid polipeptit seviyelerinin ortalaması ve standart sapması hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır: G1 (40-60 yaş)

ve G2 (61-85 yaş). G1 ve G2'nin ortalama değerleri sırasıyla $1273,0 \pm 83,6$ ve $1295,0 \pm 62,9$ 'dur.



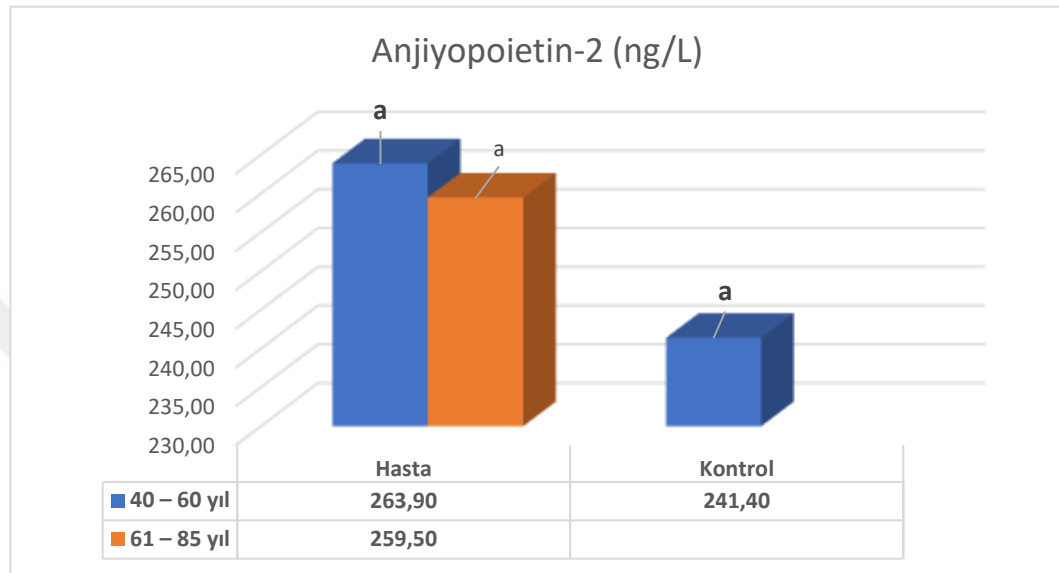
Şekil 3.31. Yaşın beyin kanserinde amiloid polipeptit seviyelerine etkisi

Tablo 3.4 ve Şekil 3.32'de gösterilen bulgular, beyin kanseri teşhisi konan bireyler arasında yaşın anjiyopöietin-1 seviyeleri üzerindeki olası etkilerini ortaya koymaktadır. Çalışmada, iki farklı yaş grubunda anjiyopöietin-1'in ortalama seviyeleri belirlenmiştir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş), sırasıyla $902,0 \pm 69,0$ ve $823,3 \pm 34,9$



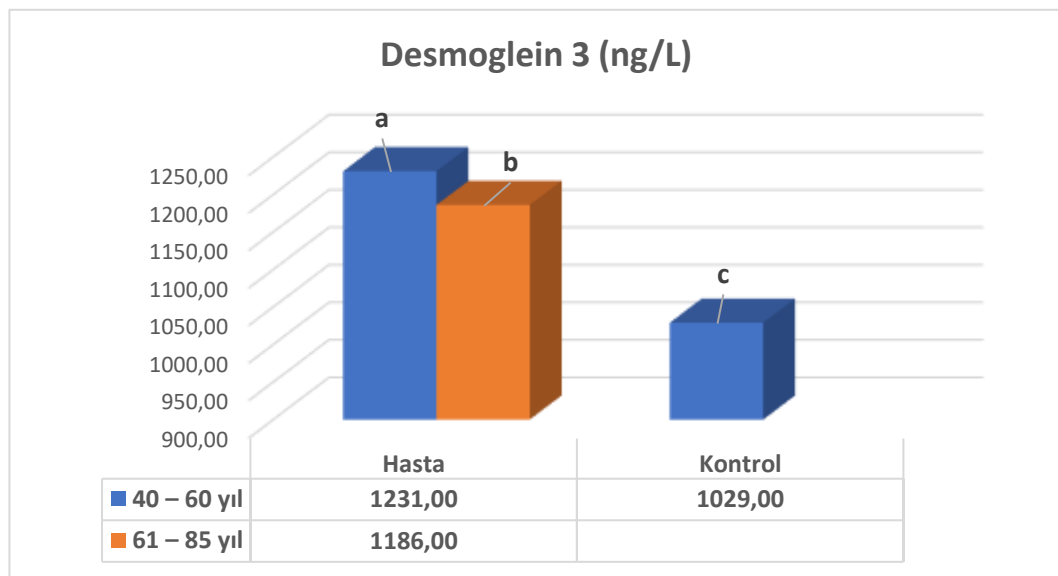
Şekil 3.32. Yaşın beyin kanserinde anjiyopöietin-1 seviyelerine etkisi

Tablo 3.4 ve Şekil 3.33'te sunulan bulgular, iki farklı yaş grubundaki beyin kanseri hastaları arasında anjiyopoietin-2 seviyelerine ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). G1 ve G2 için ortalama anjiyopoietin-2 konsantrasyonları sırasıyla $259,5 \pm 29,7$ ve $263,9 \pm 24,5$ 'tir.



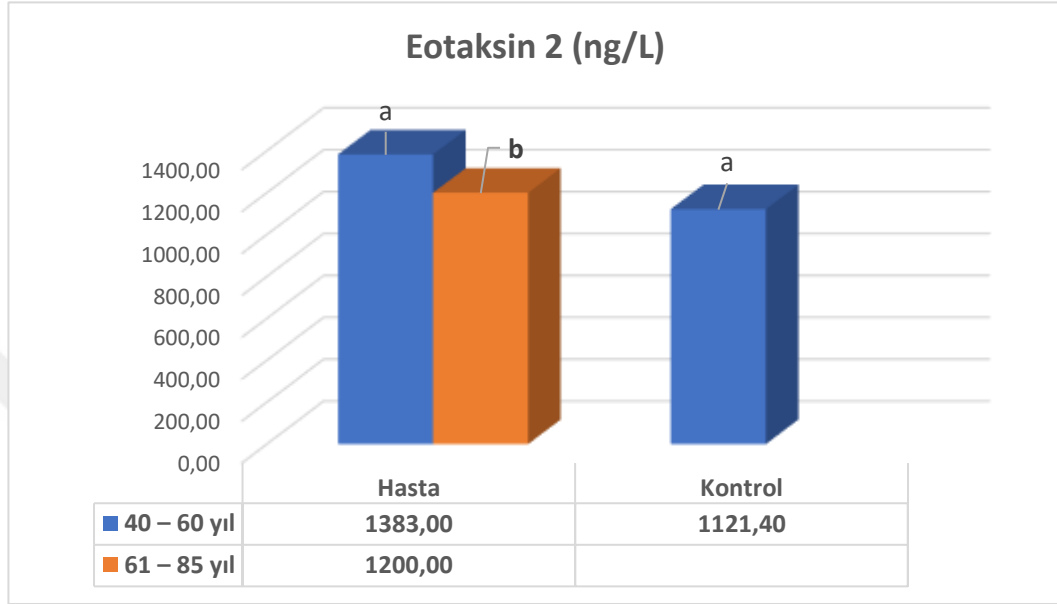
Şekil 3.33. Yaşın beyin kanserinde anjiopoietin-2 seviyelerine

Şekil 3.34 ve Tablo 3.4, iki farklı yaş grubu için Desmoglein 3'ün ortalamalarını ve standart sapmalarını sunmaktadır: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). $1186 \pm 60,6$ ve $1231 \pm 85,4$ ortalama değerleri sırasıyla G1 ve G2 için değerlerdir.



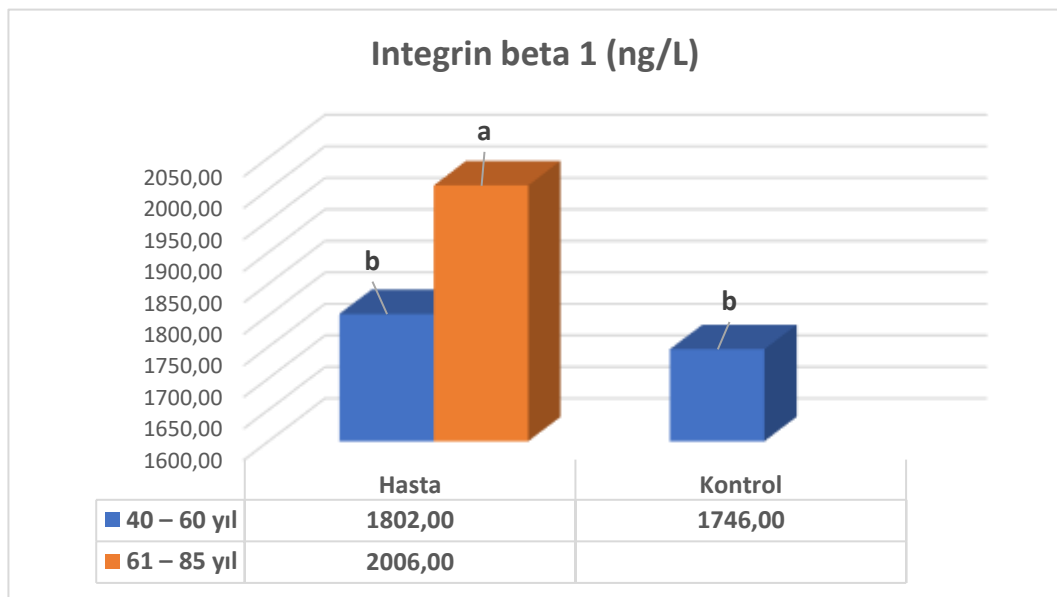
Şekil 3.34. Yaşın beyin kanserinde desmoglein-3 seviyelerine etkisi

Tablo 3.4 ve Şekil 3.35'teki veriler, iki farklı yaş grubundaki beyin kanseri hastaları arasında eotaksin-2 seviyelerine ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır. G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş) sırasıyla $1383,0 \pm 42,2$ ve $1200,0 \pm 63,5$ ortalama değerlerine sahiptir.



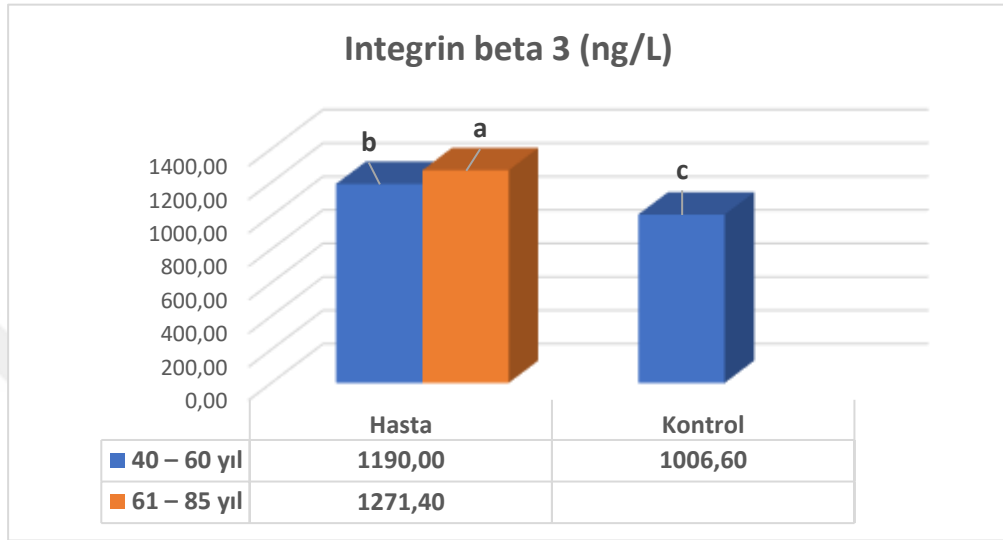
Şekil 3.35. Yaşın beyin kanserinde eotaksin-2 seviyelerine etkisi

Şekil 3.36 ve Tablo 3.4, iki farklı yaş grubu için integrin beta-1'in ortalamalarını ve standart sapmalarını göstermektedir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). İntegrin beta-1, G1 için $1803 \pm 97,5$ ve G2 için $2006 \pm 100,7$ ortalama değerine sahiptir.



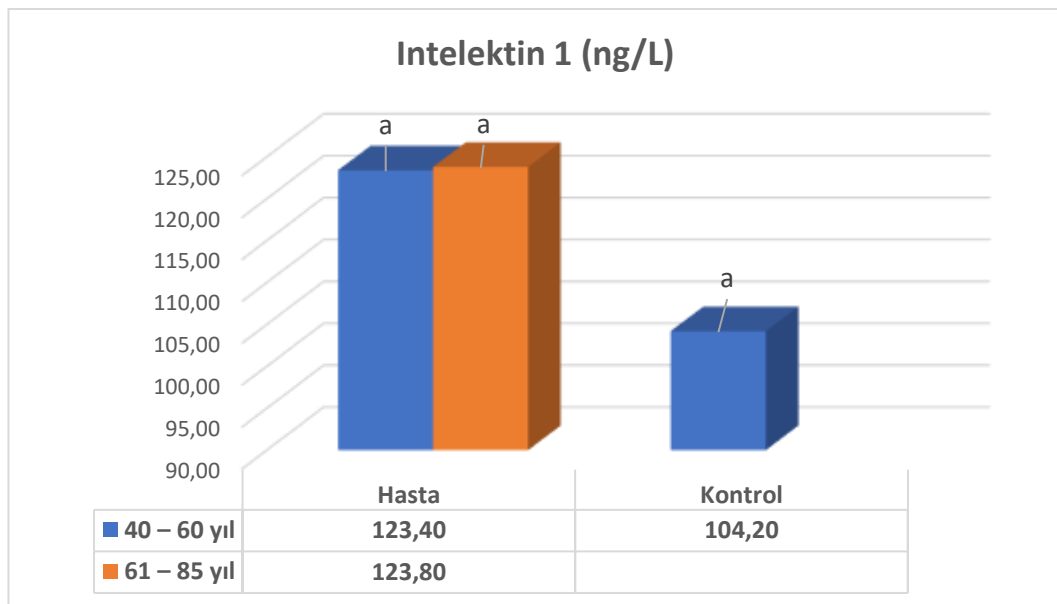
Şekil 3.36. Yaşın beyin kanserinde integrin beta-1 seviyelerine etkisi

Şekil 3.37 ve Tablo 3.4, iki farklı yaş grubu için integrin beta-3'ün ortalamalarını ve standart sapmalarını göstermektedir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). G1 grubunda, integrin beta-3'ün ortalama değeri $1190,0 \pm 82,1$ 'dir; G2 grubunda ortalama değer $1271,4 \pm 70,3$ 'tür.



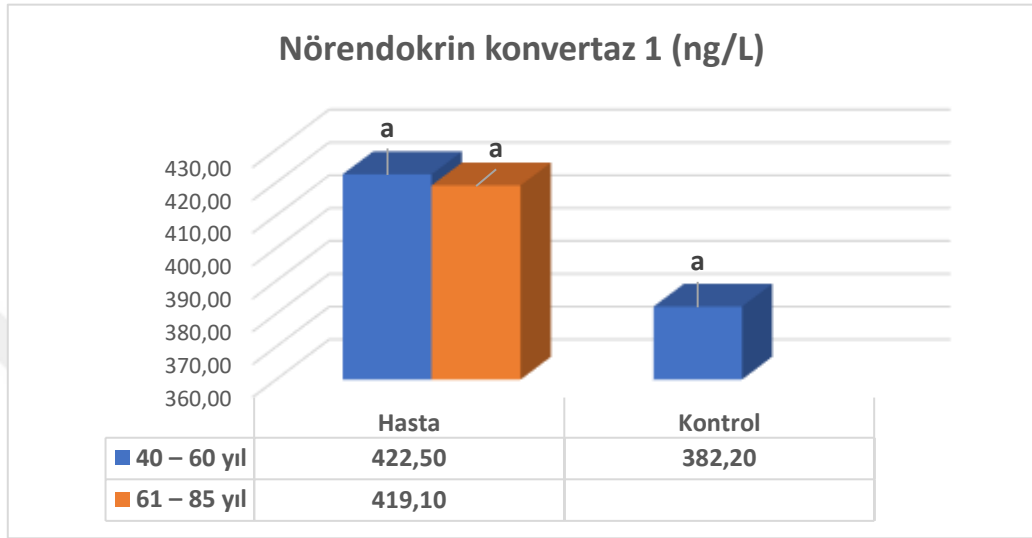
Şekil 3.37. Yaşın beyin kanserinde integrin beta-3 seviyelerine etkisi

Şekil 3.38 ve Tablo 3.4, iki farklı yaş grubu, G1 ve G2 için intellektin-1'in ortalamalarını ve standart sapmalarını göstermektedir. G1 Grubu 40 ila 60 yaş arasındaki kişilerden, G2 Grubu ise 61 ila 85 yaş arasındaki bireylerden oluşmaktadır. G1 ve G2'de, intellektin-1 için ortalama değerler sırasıyla $123,4 \pm 29,2$ ve $123,8 \pm 18,6$ 'dır.



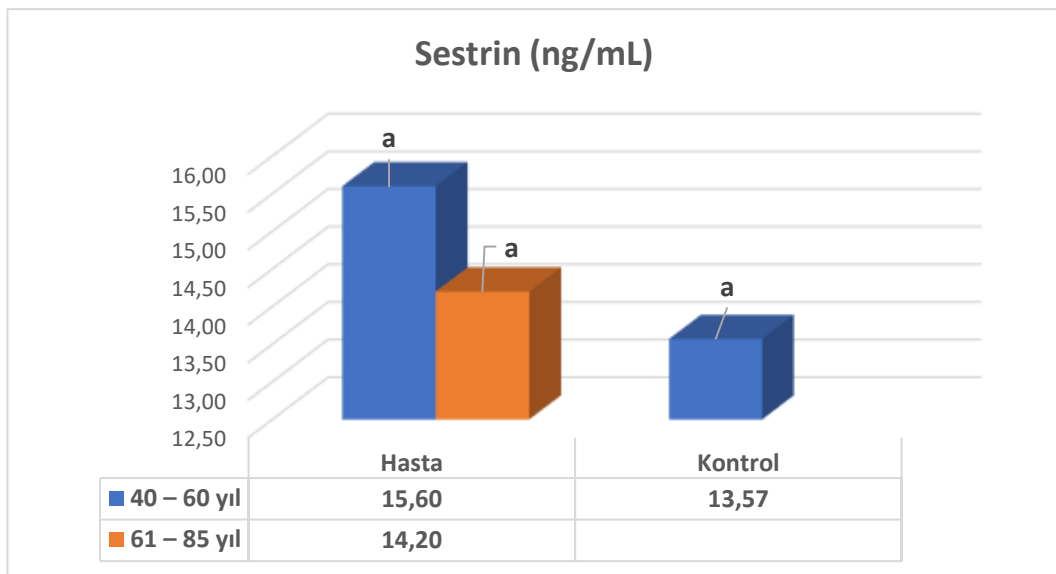
Şekil 3.38. Yaşın beyin kanserinde intellektin-1 seviyelerine etkisi

Tablo 3.4 ve Şekil 3.39'da sırasıyla iki yaş grubu, yani G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş) için proprotein konvertaz-1'in ortalama değerleri ve standart sapmaları sunulmaktadır. Proprotein konvertaz-1, G1 için $422,5 \pm 67,8$ ve G2 için $419,1 \pm 49,8$ ortalama değerine sahiptir.



Şekil 3.39. Yaşın beyin kanserinde nörendokrin konvertaz-1 seviyelerine etkisi

Tablo 3.4 ve Şekil 3.40'ta G1, 40-60 yaş arası beyin kanseri hastalarını temsil ederken, G2, 61-85 yaş arası beyin kanseri hastalarını temsil etmektedir. G1'deki ortalama sestrin-1 seviyesi $15,60 \pm 2,55$ ve G2'de $14,20 \pm 2,66$ 'dır.



Şekil 3.40. Yaşın beyin kanserinde sestrin-1 seviyelerine etkisi

Yaş'a göre yapılan gruplamalarda gruplar arasında sayısal farklar görünse de istatistiksel olarak anlamlılık sadece annjiyopoietin-1 grubunda ($p<0,05$) görüldü. Diğer gruplarda yaş'a bağlı istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 3.4. Beyin kanserinde yaşın parametre seviyelerine etkisi

Parametre	Grup	Ortalama $\pm$ SS	p-değeri
Amiloid Polipeptit Yaş (yıl)	G1 _{40 – 60 yaş}	1273,0 $\pm$ 83,6	0,86
	G2 _{61 – 85 yaş}	1295,0 $\pm$ 62,9	
	G1 _{40 – 60 yaş}	902,0 $\pm$ 69,0	0,05
Anjiopoietin-1 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	823,3 $\pm$ 34,9	
	G1 _{40 – 60 yaş}	263,9 $\pm$ 24,5	0,84
Anjiopoietin-2 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	259,5 $\pm$ 29,7	
	G1 _{40 – 60 yaş}	1231,0 $\pm$ 85,4	0,08
Desmoglein 3 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	1186,0 $\pm$ 60,6	
	G1 _{40 – 60 yaş}	1383,0 $\pm$ 42,2	0,06
Eotaksin 2 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	1200,0 $\pm$ 63,5	
	G1 _{40 – 60 yaş}	1803,0 $\pm$ 97,5	0,05
İntegrin Beta-1 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	2006,0 $\pm$ 100,7	
	G1 _{40 – 60 yaş}	1190,0 $\pm$ 82,1	0,07
İntegrin Beta-3 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	1271,4 $\pm$ 70,3	
	G1 _{40 – 60 yaş}	123,4 $\pm$ 29,2	0,29
İntelektin-1 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	123,8 $\pm$ 18,6	
	G1 _{40 – 60 yaş}	422,5 $\pm$ 67,8	0,54
Proprotein Konvertaz1 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	419,1 $\pm$ 49,8	
	G1 _{40 – 60 yaş}	15,6 $\pm$ 2,6	0,60
Sestrin 1 Yaş (yıl)	G2 _{61 – 85 yaş}	14,2 $\pm$ 2,7	

4. BÖLÜM

TARTIŞMA- SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanser gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Beyin tümörleri beyin içinde meydana gelen düzensiz hücre bölünmesine bağlı olarak gelişen atipik doku çoğalmalarıdır. İlerleyen kanserlerde hem hastanın prognozu kötü seyretmekte hem de hayatta kalım oranları düşük olmaktadır. Bu nedenle araştırmacılar kanserde erken tanı yollarını aramakta ve kanserin altında yatan patogenezini aydınlatmayı amaçlamaktadırlar. Bu nedenle, tez kapsamında beyin kanserinde ayırtedici belirteç olabilecek ve kanserin ortaya çıkışı ve gelişimiyle ilgili olabilecek bazı hücreler arası, düzenleyici ve büyüme faktörü değişkenlerinin düzeyleri belirlendi. Ayrıca tez kapsamında diyabet, yaş ve obezite durumları da değerlendirilerek bu değişkenlerin etkileri incelendi. Yaşın anjiyopoietin-1 dışında biyobelirteçler üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir farkı bulunmamasına rağmen; diyabet ve obezite gibi kontrol edilebilen değişkenlerin birçok parametrede istatistiksel olarak farklı bulunması kanser patogenezini daha iyi anlamamız ve biyobelirteçler ile ilişkisini ortaya koyabilmemiz için bize bir yol göstermiştir.

4.1. Beyin Kanseri Biyobelirteçlerinin Düzeyleri

Elde edilen bulgular, kötü huylu beyin tümörlerinin (G3) iyi huylu tümörlerden (G1 ve G2) çok daha yüksek düzeyde amiloid polipeptit içerebileceğini göstermektedir. G1 ve G2 grupları arasında amiloid polipeptitlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark (b) sembolü ile gösterilmektedir. Buna karşılık, Grup G3, (a) sembolü ile gösterildiği gibi, bu özellik bakımından Grup G1'den önemli ölçüde farklıdır. Elde edilen sonuçlara göre birinci gruptaki amiloid konsantrasyonu $1033,4 \pm 91,1$, ikinci gruptaki konsantrasyon $1002,9 \pm 84,1$ ve üçüncü gruptaki konsantrasyon $1669,0 \pm 63,3$ olarak belirlendi. Gözlenen değerler, kötü huylu beyin tümörlerinin (G3) kontrol grubuna ve iyi huylu tümörlere (G1

ve G2) kıyasla daha yüksek düzeyde amiloid polipeptidine sahip olabileceğini göstermektedir.

Chan ve ark. [229] yaptıkları bir çalışmada mide kanseri olan 96 hastanın serum amiloid A (SAA) içeriği, sağlıklı kişilere ve mide ülseri olan hastalara göre daha yüksek bulmuştur. Yapılan bir başka çalışmada [230] meme kanseri hastalarının SAA düzeyleri, erken tanı ve evreleme için bir biyobelirteç olarak incelenmiştir. Bu çalışmada evre I meme kanseri hastalarının, sağlıklı kontroller ve iyi huylu meme kanseri hastaları ile benzer SAA seviyelerine sahip olduğu rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada, Ramankulov ve ark. [231] renal hücreli karsinomlu (RCC) kontrol ve NOMO grupları arasında SAA konsantrasyonlarında anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir. Buna karşın, Chan ve ark. mide kanseri hastalarının sağlıklı katılımcılara ve mide ülseri hastalarına kıyasla daha yüksek SAA konsantrasyonlarına sahip olduğunu ortaya koymuştur [232]. SAA'nın etiyojisi farklı malignite türleri arasında değişiklik göstermektedir. SAA ağırlıklı olarak böbrek karsinomu gibi spesifik neoplazmlarda inflamatuvar hücrelerden kaynaklanır [233]. Tez kapsamında yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre prognozu daha kötü olan beyin kanseri türünde daha yüksek amiloid polipeptid düzeyleri tespit edildi. Elde edilen sonuçların literatürde verilen çalışmalara uyumlu olduğu görülmektedir.

Serum amiloid A son zamanlarda nazofarenks ve mide kanseri gibi insan kanserlerini barındıran hastaların gözetimi için potansiyel olarak değerli bir biyobelirteç olarak önerilmiştir [229]. Kandaki SAA konsantrasyonları travma, enflamasyon ve neoplazi gibi çeşitli olaylara yanıt olarak binde bir oranında artabilir [234]. Cocco ve ark. [235] SAA bir biyobelirteç olarak potansiyeli ve uterus endometrioid kanserinde ekspresyonunu araştırmıştır. A β içeren amiloid, gliomadaki tümör mikroçevresinin önemli bir bileşeni olarak yaygın şekilde kabul görmektedir. Bununla birlikte, A β 'nin hangi mekanizma ile biriktiği -tümöre karşı sistemik bir doğal bağışıklık yanıtı mı yoksa glioma hücreleri tarafından A β peptitlerinin lokal üretimi mi olduğu bilinmemektedir [51].

Kötü huylu tümörlerin (G3) değişen gen ifadesi nedeniyle daha fazla apoptotik hücre üretme olasılığı vardır. Bunun olası bir nedeni, apoptotik hücre üretimini düzenleyen belirli genlerdeki mutasyonlardır. G3 tümörlerde beyin apoptotik hücrelerini ortadan kaldırmakta zorlanabilir. Temizleme kapasitesini aşan daha yüksek bir üretim oranı veya apoptotik hücreyi ortadan kaldırmakla görevli mekanizmaların mutasyonlu olması bunun

nedeni olabilir. apoptotik hücre nin kendisinin kanserli tümörlerin büyümesine katkıda bulunması mümkündür. Hücre ölümüne yol açan yolları bloke edebilir veya kanser hücrelerinin çoğalmasını teşvik edebilir.

Küresel olarak kanser ikinci sırada yer alırken, diyabet önde gelen ölüm nedenleri açısından on ikinci sırada yer almaktadır. Giderek artan sayıda araştırma diyabet, özellikle de tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ile belirli kanser türleri arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir. Meta-analizler, T2DM'nin çok sayıda kanser türünün ilerlemesinde otonom bir risk faktörü olarak hizmet ettiğini göstermiştir [236]. Birlikte düzenlenmeleri nedeniyle, insülin direnci koşullarında olduğu gibi artan insülin talebi, daha yüksek insülin ve IAPP senteziyle sonuçlanacaktır. IAPP kaynaklı adacık amiloidozu, bu proteinlerin fibrillerinin toplanmasını ve üretimini teşvik eden amiloidojenik proteinlerin yüksek miktarları ile potansiyel olarak daha da kötüleşir. Birçok in vitro çalışma, IAPP sentezinin hücre ölümüne yol açan bir süreç olan apoptozu uyurabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır [237]. Fizyolojik ipuçlarına yanıt olarak, 37 amino asitlik bir peptit olan amilin (adacık amiloid polipeptidi olarak da bilinir; IAPP) sentezlenir ve insülinle birlikte salgılanır [238]. Bir çalışmaya göre, amiloid oluşturan bir hormon olan amilinin prediyabetik hipersekresyonu, RBC-kılcal damar etkileşimlerini değiştirir ve endotelial hücre tarafından salgılanan epoksiyeikosatrienoik asitlerle tersine çevrilir. RBC'lerde amilin birikimi ile tip-2 diyabet, kalp yetmezliği, malignite ve inme arasında bir ilişki vardır. Amilinle kaplanmış RBC'ler deforme olmuş bir morfolojiye ve azalmış hemoglobinin işlevselliğine sahiptir [239].

Diyabetin kanser ile arasındaki korelasyon nedeniyle beyin kanseri ve kontrol grubunda diyabetin de biyobelirteçler üzerine etkileri tez kapsamında incelendi. Amiloid polipeptid sonuçlarını incelediğimiz Tablo 3.2'de iyi huylu beyin kanseri türü hastalarını diyabet varlığına göre gruplandırdığımızda amiloid polipeptid düzeylerinin arttığı görülmektedir. Bu sonuçlar bize literatürde açıklandığı gibi diyabet ile kanserin korelasyonu hakkında ipuçları sunmaktadır.

Diyabeti olmayan hastalar arasında, kötü huylu beyin kanseri hastaları (DM olmayan G3) en yüksek A β seviyelerine sahipken, diyabeti olan iyi huylu beyin kanseri hastaları (DM G2) diğer tüm kategoriler arasında en yüksek A β seviyelerine sahip olarak bulundu. Adacık amiloidi açık bir şekilde tip 2 diyabet ile ilişkilidir, ancak daha az ölçüde ve daha

az sayıda adacığı etkilese de diyabetik olmayan kişilerde de ortaya çıkabilir [240]. Metabolik hastalıklar ve yaşlanma, gri madde ve serebrovasküler sistemde amilin amiloid birikiminin artmasıyla bağlantılıdır ve bu da mikrovaskülatür ve doku mimarisinde değişikliklere neden olur. Serebral kan damarlarının endotelial astarında amiloid gelişimi, beynin yanlış katlanmış proteinleri uzaklaştıramamasına da neden olabilir. Önceki çalışmalar diyabetik nefropatide renal amilin birikimi, insülin direnci ve hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur [51]. Diyabet için mevcut tedaviler kanser gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, bir hekimin diyabet ilacı reçete etmeden önce yaptığı risk-yarar analizi artık kanser riskini de içerebilir. Diyabetik ilaç kullanan bireylerde kanser riskindeki olası artış, insülin direnci ve dolaşımdaki insülin seviyeleri üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkiler de dahil olmak üzere çeşitli yollardan kaynaklanabilir [236].

Ayrıca, bir çalışmada [241], karbohidrat antijeni 19-9 ile pankreas kanseri için adacık amiloid polipeptid (IAPP) duyarlılığı ve özgüllüğü değerlendirilmeye, pankreas kanserinde diyabet klinik özellikleri incelenmeye ve IAPP ile diyabet arasındaki bağlantı belirlenmeye çalışılmıştır. IAPP pankreas kanserinde, özellikle de diyabetli pankreas kanserli kişilerde yüksek bulunduğu rapor edilmiştir. Rapor edilen çalışma, pankreas kanserinin IAPP'yi arttırdığını ancak mevcut testlerin yerini alacak veya onları tamamlayacak kadar hassas olmadığını ortaya koymuştur. IAPP fibrilleri, T2DM hastalarının %90'ından fazlasında tespit edilen pankreas adacıklarındaki fibriller amiloid birikintilerinin ana bileşeni olduğundan, doğrudan T2DM ile bağlantılıdır. Dr. Eugene Opie ilk olarak 1901 yılında T2DM hastalarının ölüm sonrası pankreaslarında gözlemledikten sonra adacık amiloidi ve T2DM arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür. İnsülin ve hIAPP birlikte salgılandığından, yüksek insülin seviyeleri hIAPP seviyelerini yükseltir [242]. Son zamanlarda yapılan birkaç çalışma ve meta-analize göre, diyabet, karaciğer, pankreas, kolon, böbrek, mesane, endometriyum, meme ve non-Hodgkin lenfoma dahil olmak üzere çeşitli solid ve hematolojik malignitelerin gelişme olasılığını artırmaktadır. Diyabet ve diğer maligniteler arasındaki ilişki hakkında kanıt eksikliği mevcuttur; ancak diyabetik hastalarda prostat kanseri görülme sıklığının daha düşük olduğu rapor edilmiştir [243]. Şu anda, kötü huylu beyin kanseri ve diyabeti olan bireylerde daha yüksek amiloid içeriğinin nedeni, mevcut sınırlı çalışmalar nedeniyle belirsizliğini korumaktadır. Hücrel stres veya anormal protein işleme, hem tip 2

diyabette hem de bazı malignitelerde önemli faktörlerdir. Bu ortak süreçler, apoptotik hücrenin temizlenmesi veya sentezlenmesi için kullanılan yolları etkileyebilir. Kan şekeri seviyelerinin sürekli olarak yükseldiği diyabet, hücrelerin apoptotik hücreyi ortadan kaldırma mekanizmasını değiştirebilir ve bu da apoptotik hücre birikmesine neden olabilir. Kronik enflamasyon kanser ve diyabetle ilişkilidir. Apoptotik hücre üretimi tek başına enflamasyondan da etkilenebilir.

Tez kapsamında elde edilen sonuçlar, çeşitli gruplar arasında anjiyopoiyetin-1 seviyelerinde önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Kötü huylu beyin kanseri olan bireyler (G3) en yüksek anjiyopoiyetin-1 seviyelerini sergilerken, bunu iyi huylu beyin kanseri olanlar (G2) takip etmektedir. Buna karşılık, kontrol grubu (G1) bu biyobelirteçte en düşük seviyelere sahiptir. Bu sonuçlara göre, anjiyopoiyetin-1 seviyeleri ile beyin kanserinin varlığı ve şiddeti arasında olası bir korelasyon olabileceğini göstermektedir.

Kan damarlarının büyümesi olan anjiyogenezin Ang1 tarafından desteklendiği bilinmektedir. Tümör büyümesi ve hayatta kalması için zengin kan kaynakları gereklidir. Kan damarı gelişimi için bu daha büyük gereksinim, G3 malignitelerinde daha yüksek Ang1 seviyeleri ile ilişkili olabilir. İyi huylu tümörler ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, kötü huylu tümörler Ang1 sentezini destekleyen veya parçalanmasını engelleyen bir ortam üretebilir ve bu da daha yüksek seviyelerle sonuçlanabilir.

Sağlıklı gönüllülerde ve serviks kanseri hastalarıyla ilgili yapılan bir çalışmada anjiyopoiyetinlerin (Ang1, Ang2 ve Tie-2) plazma konsantrasyonları incelenmiş ve serviks kanserinde daha yüksek değerler bulunmuştur [244]. Ayrıca, başka bir araştırmada kolorektal kanserde Ang2'in yukarı regülasyonu ortaya konmuştur. Başka bir çalışmada malignitelerde, hem anjiyopoiyetinler hem de reseptörleri Tie-2 aşırı eksprese edilmediği bulunmuştur [245].

Çok sayıda araştırma anjiyopoiyetin ekspresyonu ile tümör büyümesi arasında bir bağlantı olduğunu tespit etmiştir [246]. Tez kapsamında yapılan çalışmalar sonucu elde edilen bulgular bu çalışmanın bulgularıyla uyumludur. Yapılan bir çalışmada prostat ve meme kanseri vakalarında serumda yüksek Ang1 ve Ang2 konsantrasyonları tespit edilmiştir [247]. Anjiyopoiyetin reseptörlerinin ekspresyonu ve anjiyopoiyetin seviyelerinin kanserde düzenli olarak dalgalandığı bildirilmiştir. Öte yandan, Ang1 ile ilgili görüşler tartışmalıdır. Kolorektal adenokarsinom ve meme kanseri gibi malignitelerde Ang1 aşırı

ekspresyonunun bir örneği belgelenmiştir [245]. Ayrıca, yine başka bir çalışmada servikal, prostat ve meme kanseri vakalarında plazmada yüksek Ang1 ve Ang2 seviyeleri tespit edilmiştir [248]. Ek çalışmalar, sağlıklı meme dokusuna göre meme kanserlerinde azalmış Ang1 ekspresyonunu doğrulamıştır [249]. Yapılan bir çalışmada; anjiyogenez, metastaz ve tümör yayılımı, çeşitli malignitelerde Ang1 aşırı ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir [250]. Rapor edilen bir çalışmada kolon kanserli bireylerde Ang1, Ang2 ve Tie-2'nin plazma konsantrasyonlarının tümörün evresi ile ilişkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma grubuna 36 kolon kanserli hasta ve 36 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Rapor edilen çalışmada Ang1, Ang2 ve Tie-2 plazma konsantrasyonları kolon kanserinde ek, önemli tümör göstergeleri olarak hizmet edebileceği bildirilmiştir [251]. Sridharan ve ark., yaptıkları çalışmada kemoradyoterapiden sonra baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu hastalarının dolaşımdaki VEGF, anjiyojenik sitokinler Ang1, Ang2 ve plasental büyüme faktöründe (PLGF) önemli değişiklikler gözlemişlerdir [252]. Başka bir çalışmada, Angiopoietin-1/tek sinyalizasyonunun bozulması durumunda vaskülatürde metastazın şiddetleneceği fikri incelenmiştir. Önemli bir vasküler büyüme faktörü olan Angiopoietin-1, endotelial hücre sağkalımı ve stabilitesinde rol oynamaktadır. Sonuçlar, Angiopoietin-1/tek vasküler büyüme faktörü sistemi olmadan metastazın arttığını, orijinal tümör gelişiminin ise etkilenmediğini göstermektedir [253]. Başka bir çalışmada, ileri evrelerinde küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda serum anjiyojenik faktörleri, yani Ang1, Ang2 ve bunların reseptörü Tie-2 üzerindeki tedavi etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın bulgularına göre, bu miktarların akciğer kanseri sağkalım süresi veya tedavi yanıtı açısından çok az klinik önemi vardır [254].

Tez kapsamında yapılan çalışmada Ang1 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu bulunmuştur. Diyabetli kanser grubunda görülen bu Ang1 seviyeleri diyabet veya diyabetik ilaçlarla ilişkili uzun süreli hiperglisemik durumun G3 tümörlerinde Ang1 metabolizması üzerinde etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bazı klinik araştırmalarda, tip 2 diyabetli (T2DM) bireylerde dolaşımdaki Ang2 seviyeleri yükseldiği ancak Ang1 seviyeleri yükselmediği, bunun da çok daha büyük bir Ang2/Ang1 oranına neden olduğu bulunmuştur. Bir *in vitro* araştırmaya göre, hiperglisemi Ang1 vaskülproteksiyonunun inhibisyonunu artırmış ve endotel disfonksiyonuna ve vasküler hasara duyarlılığı artırmıştır [255]. Hiperglisemi, endotel hücrelerinin (EC'ler) dengesizliğine, vasküler hasara ve gecikmiş yara iyileşmesine yol

açan Ang1 aşağı regülasyonu ve Ang2 yukarı regülasyonunun en yaygın nedenlerinden biridir. Ang1, yüksek yağlı diyet verilen farelerde, diyabetik ob/ob ve db/db'de açlık kan şekeri seviyelerini önemli ölçüde düşürür. Bu etki çoğunlukla iskelet kaslarındaki mikrovasküler fonksiyonun geri kazanılmasına bağlanmaktadır [256].

Anjiyopietin-1 ve 2, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile etkileşime girerek anjiyogenezi uyarır. Rapor edilen bir çalışmada, bazı *in vitro* analizler, proliferatif diyabetik retinopati tanısı konmuş on hasta, diyabetik retinopati tanısı konmuş on yedi hasta ve maküler delik tanısı konmuş beş hastadan elde edilen vitreus örnekleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Anjiyopietin-1 konsantrasyonları maküler delikli hastalarda düşük, klinik olarak önemli makula ödemi olan non-proliferatif diyabetik retinopatide ise yüksek bulunmuştur. Proliferatif diyabetik retinopatili bireylerde gözlenen konsantrasyonlardaki azalmanın potansiyel nedeni, iyi yapılandırılmış neovaskülarizasyon şeklinde rapor edilmiştir [257]. Anjiyopietin-1 ekspresyonu diyabetli bireylerde azalır, Ang1/Tie2 sinyal aktivitesi bozulur ve Ang1 aracılı vasküler yeniden şekillenme ve immünolojik yanıtlar bozulur [258] . Ang1'deki azalma, diyabetli farelerde inme sonrası kan-beyin bariyerinin (BBB) bozulması ve beyin hemorajik dönüşümü riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Endotel hücrelerinin hayatta kalması ve işlevi için gerekli olan Ang1, bir endotelyal büyüme faktörüdür. Tie2 öncelikle Ang1 için fizyolojik bir ligandır ve endotel hücre göçü ve yapışması, vasküler gelişim ve Ang1 bağlanması dahil olmak üzere kritik anjiyogenez süreçlerine aracılık eder. Ang1, anjiyogenezi ve vasküler büyümeyi teşvik ederek iskemik beyindeki iskemik dokuya oksijen ve besin maddelerinin mevcudiyetini artırır[259] .

Dessapt-Baradez ve ark. [260] yaptıkları çalışmada; anjiyopietin-1 ve VEGF-A dahil olmak üzere vasküler büyüme faktörlerinin, glomerüler filtrasyon bariyerinin bütünlüğü için gerekli olduğunu ifade etmişlerdir. Bu değişkenler tip 1 diyabetli farelerde değiştirilerek albüminüri, nefromegali, hiperfiltrasyon ve anjiyogenez gelişimine neden olur. Anjiyopietin-1 ekspresyonunun yeniden sağlanması diyabetik glomerülopatiyi erken evrelerinde iyileştirebilir. *In vivo* olarak indüklenen anjiyopietin-1 replasmanı diyabet kaynaklı hücre proliferasyonunu inhibe etmiş ve albüminüriyi azaltmıştır. Diyabetik böbrek hasarının erken aşamalarında önlenmesi için hedefe yönelik anjiyopietin-1 tedavisi umut vericidir. Bu bulguların altında yatan mekanizmaları ve terapötik sonuçlarını doğru bir şekilde anlamak için ek araştırmalara ihtiyaç vardır. Ang1

seviyelerini etkileyebilecek diğer değişkenler arasında kanserin evresi, diyabet süresi ve diğer komorbiditelerin varlığı yer almaktadır.

G1 grubunda (Kontrol grubu) hesaplanan ortalama Ang2 konsantrasyonları 195,75 ng/L ve standart sapma 15,52 dir. G2 grubunda (İyi Huylu Beyin Kanseri) Ang2'nin ortalama seviyeleri 149,14 ng/L ve standart sapması 8,34'tür. Ang2'nin G3 grubundaki (kötü huylu beyin kanseri) ortalama değerleri 196,56 ng/L olup standart sapması 28,77'dir. G2 grubundaki (İyi huylu beyin kanseri) ortalama Ang2 seviyeleri, sonuçlarda gösterildiği gibi, G1 (Kontrol grubu) grubundakilerden önemli ölçüde daha düşüktür. Ang2 seviyeleri açısından G1 ve G3 grupları (Kontrol grubu ve kötü huylu beyin tümörleri) arasında önemli bir farklılık gözlenmemiştir.

İyi huylu tümörlerde daha düşük seviyeler (G2), sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, iyi huylu tümörler daha düşük seviyelerde toplam anjiyojenik aktivite sergileyebilir. Bu durum Ang2 miktarında bir düşüşe neden olur ve bu da düştüğü gösterilen G2 grubundaki seviyelerini açıklar. Sağlıklı dokuya kıyasla iyi huylu beyin tümörlerindeki potansiyel farklı rolü nedeniyle Ang2 sentezinde bir aşağı regülasyon olabilir.

Anjiyopietin2, sağlıklı dokudaki işlevinin aksine (G1), kötü huylu tümörlerde daha karmaşık bir işleve sahip olabilir (G3). Bazı koşullar altında, anjiyogenezi uyarma kabiliyetine ek olarak anti-anjiyojenik niteliklere de sahip olabilir. G3 tümörlerindeki bu çelişkili etkilerin etkileşimi, kontrol grubununkilerle karşılaştırılabilir Ang2 seviyelerine yol açabilir. Bu eğilimin bu özel beyin kanseri türüne özgü olma ihtimali de vardır. Ang2 ifade biçimleri kanser türleri arasında farklılık gösterebilir.

Literatürde önceki araştırmalarda, serum Ang2'nin melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, kolorektal kanser ve hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere çeşitli solid tümör tiplerinde sağkalım için öngörücü bir biyobelirteç görevi gördüğü rapor edilmiştir [261, 262]. Son klinik öncesi araştırmalar pankreatik duktal adenokarsinom [263] ve erken mide kanseri [264] teşhisi konan hastalara odaklanmıştır. Ang2 seviyeleri lenf nodu metastazı ile bağlantılıdır ve klinik öncesi araştırmalar Ang2'nin tümör metastazı gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstermektedir [265, 266]. Bu keşifle tutarlı olarak, çeşitli araştırmalar tümörlerin stromasında Ang2 ekspresyonunun arttığını [267], tümör hücrelerinden üretilen ekspresyonun ise belirli tümör oluşumlarıyla sınırlı olduğunu

göstermiştir [268]. Bu bağlamda, mide kanseri hücrelerinde Ang2 ekspresyonunu artıran süreçler ancak yakın zamanda tanımlanmıştır [269]. Faz III avastin gastrik kanser çalışmasında, Hacker ve ark., tümör metastazı, antianjiyojenik tedaviye direnç ve anjiyogeneze önemli bir faktör olan Ang2'nin işlevini incelemiştir. Yaptıkları çalışmaya göre; Asyalı hastalar Asyalı olmayan hastalara göre daha düşük bazal plazma Ang2 konsantrasyonları sergilemiştir [270]. Hepatoselüler karsinom, meme kanseri, metastatik melanom ve akciğer kanseri dahil olmak üzere çok sayıda solid tümör formunda Ang2'nin yüksek ekspresyonunun gözlendiği olumsuz bir prognoz ve metastaz söz konusudur [271]. Yapılan bazı çalışmalar, Ang2 ekspresyonunun birçok histolojik kökenli neoplazmada (örn. mide, kolon, prostat, meme ve beyin karsinomları) arttığını ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir [272]. Çalışmalara göre, oral skuamöz hücreli karsinomda (OSCC) Ang2 aşırı ekspresyonu değişmez bir şekilde agresif tümör davranışı ve kötü prognozla bağlantılı olarak bulunmuştur [273]. Al Sarraf ve Al Drobie tarafından yürütülen bir çalışmada, OSCC Ang2 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki bağlantıyı incelenmiştir. Bulgulara göre, Ang2 ekspresyonu histopatolojik derece ile önemli ölçüde korelasyon gösterirken klinik parametrelerle korelasyon göstermemiştir. Ang2 ekspresyonu ile OSCC'nin biyolojik davranışı arasında önemli bir korelasyon olduğunu göstermektedir [274]. Araştırma Ang2'nin meme kanseri hücrelerinin istilasını ve metastazını kolaylaştırdığını ortaya koymaktadır. Ang2 ekspresyonu, E-cadherin, Snail, metastatik potansiyel, tümör derecesi ve 185 insan meme kanseri dokusunda lenf-vasküler invazyon arasında güçlü bir ilişki gözlenmiştir. Bir çalışmada kötü huylu metastatik MCF-7 meme kanseri hücrelerinde, Ang2 aşırı ekspresyonunun E-cadherin ekspresyonunu inhibe ettiği, Snail ekspresyonunu uyardığı ve Akt ve Glikojen Sentaz-3 β 'yı fosforile ederek lenf nodu ve akciğer metastazını kolaylaştırdığı rapor edilmiştir [275].

Endotel hücreleri, anjiyogenezi destekleyen Ang2'nin birincil üreticileridir. Ang2 ekspresyonu sağlıklı dokularda minimal düzeydeyken, tümör vaskülatüründe sıklıkla önemli ölçüde artmaktadır [275]. Kandaki Ang2 seviyeleri, melanom da dahil olmak üzere bir dizi malignitede invaziv tümörler ve olumsuz prognozlarla ilişkilendirilmiştir [267].

Benzer şekilde, başka bir araştırmanın sonuçları da tutarlıdır. Park ve ark, 136 akciğer kanseri hastası ve 40 sağlıklı gönüllünün katıldığı bir çalışmada, akciğer kanseri

hastalarının kontrol grubuna kıyasla serum Ang2 ve VEGF seviyelerinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur [276].

Tez kapsamında yapılan çalışmalar sonucu kötü huylu beyin kanseri (G3) grubunda Ang2 seviyeleri yüksek bulundu. Ayrıca diyabet varlığında Ang2 düzeylerinde bir artış olduğu yine bulgularımız arasındadır. Diyabet grubunda Ang2 artış nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte; diyabetin kronik enflamasyonu arttırma yoluyla Ang2'yi arttırmış olabileceği ve hiperglisemisinin Ang2 sentezindeki düzenleyeceği moleküler üzerinde negatif etkilerinin neden olabileceği düşünülmektedir [277].

Hiperglisemi, endotel hücrelerinin (EC'ler) dengesizliğine, vasküler hasara ve gecikmiş yara iyileşmesine yol açan Ang2 aşağı regülasyonu ve Ang2 yukarı regülasyonunun en yaygın nedenlerinden biridir [277]. Hızlanmış vasküler proliferasyon ve endotel hasarı/yaşlanması ile belirgin bir durum olan diyabetli bireylerde yüksek Ang2 konsantrasyonları tespit edilmiştir [256]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre, serum Ang2 seviyeleri anjiyopatisi olan T2DM hastalarında olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir. Bu seviyeler ayrıca homeostatik model değerlendirme-IR (HOMA-IR) ve Hemoglobin A1c (HbA1c) ile de bağlantılıdır [278]. Bir çalışmada, Ang2 ve interlökin-18 (IL-18) de diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu; yüksek glukoz koşulları altında Ang2, IL-18 ekspresyonunu teşvik ettiği rapor edilmiştir. Tanımlanan etkiler Alprostadil (PGE1) ile azaltıldığı bildirilmiştir [279]. Lim ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, Ang2 ve -2, VEGF, orta vadeli glisemik kontrol, endotel hasarı/disfonksiyonu ve diyabetik bireylerde ateroskleroz ile ilişkilendirilmiştir. Diyabetli hastalarda Ang2 düzeyi kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur; kalp damar hastalığı KVH olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. VEGF ve Ang2, HbA1c ve diğer göstergelerle güçlü korelasyonlar sergilese de tekrarlanan ayarlamalardan sonra yalnızca HbA1c ve VEGF arasındaki anlamlı ilişki devam etmiştir. Rapor edilen çalışmaya göre VEGF'nin diyabette Ang2'den daha önemli bir etkiye sahip olması muhtemeldir [255].

Tez kapsamında elde edilen bulgular, DSG3 seviyelerinde çeşitli gruplar arasında farklılıklar olduğunu göstermektedir. Ede edilen verilere göre, DSG3 seviyeleri iyi huylu beyin kanseri grubunda (G2) (1163,60 ng/L) kontrol grubuna (G1) (725,90 ng/L) kıyasla

daha yüksek görünmektedir, ancak kötü huylu beyin kanseri grubunda (G3) (878,40 ng/L) kontrol grubuna (G1) kıyasla daha düşüktür.

G2 grubunda (iyi huylu tümörlerde) yüksek DSG3 doku yapısının korunmasında ve hücre yapışmasında rol oynayabilir. Sağlıklı dokuyla (kontrol grubu) karşılaştırıldığında, iyi huylu tümörler daha düzenli bir yapıyı korumak için daha fazla hücre-hücre yapışmasına ihtiyaç duyabilir. G2'de görülen yüksek DSG3 seviyelerinin nedeni bu olabilir. Öte yandan, G2'deki DSG3 aşırı ekspresyonu, anormal hücre proliferasyonuna rağmen doku bütünlüğünü korumaya yönelik telafi edici bir mekanizmayı temsil edebilir.

G3 grubunda (Kanserli tümörlerde) azalmış DSG3, kötü huylu tümörler sıklıkla gelişmiş invazivlik ve azalmış hücre yapışması sergiler. Bu mekanizma, kanser hücrelerinin daha kolay ayrılmasını ve göç etmesini kolaylaştıran DSG3'ün aşağı regüle edilmesini içerebilir. DSG3 azalması, genetik anormalliklerden veya tümör mikro çevresinde daha agresif olan kanser hücrelerinin davranışını teşvik eden değişikliklerden kaynaklanabilir.

Yapılan bazı araştırmalar plakofilin 3 (PKP3), DSG2 ve DSG3 ekspresyonunun belirli kanser türlerinde (örn. cilt, baş ve boyun, prostat ve akciğer) yükseldiğini göstermiştir. Bu yukarı regülasyon, tümör büyümesinin hızlanması ve hasta sağkalımının kötüleşmesi ile ilişkilidir [280]. Fukuoka ve arkadaşlarına göre, DSG3 ekspresyonunun insan akciğer kanseri için tanısal ve prognostik etkileri olabilir [280]. Ayrıca, Savci-Heijink ve ark. [281], yaptıkları çalışmada desmosomal proteinlerin çok sayıda kanser türünde düzensiz olarak düzenlendiği tespit etmişler ve bazı durumlarda, invazyon ve metastazı kolaylaştırmada çok önemli olduklarını göstermişlerdir [282]. Bir çalışmada, örneğin DSG3 DNA'sında akciğer ve kolon kanseri metilasyon seviyeleri yükseldiği rapor edilmiştir [283]. Ayrıca, desmoplakinin aşağı regülasyonunun akciğer kanserinde DNA hipermetilasyonundan kaynaklandığı bildirilmiştir [284]. Bir araştırmada desmoglein disregülasyonu, insan akciğer kanseri de dahil olmak üzere bir dizi kanser türünde gözlenmiştir [285]. Baş ve boyun kanseri ve oral skuamöz hücreli karsinom hatları teşhisi konan bireylerin dokularında yüksek DSG3 seviyeleri ile azalmış nükleer plakoglobin ve LEF/TCF transkripsiyonel hedefleri siklin D1, c-Myc ve matriks metalloproteinaz 7'nin artan ekspresyonu arasında bir korelasyon vardır [90, 286]. Bir çalışmada DSG3 oral kanser hücrelerinin onkogenezindeki işlevi araştırılmıştır [287]. Çeşitli çalışmalara göre,

desmoglein ekspresyonunun azalması, bazı malignitelerde lenf nodu metastazları da dahil olmak üzere tümör gelişimi ve transformasyonu ile ilişkilidir [288].

Bir çalışmada desmozomal bir protein olan Desmoglein-3, pulmoner skuamöz hücreli karsinomda belirgin şekilde bol miktarda bulunurken normal akciğer ve pulmoner adenokarsinomda bulunmadığı rapor edilmiştir [288]. DSG3 bir tümör promotörü veya baskılayıcısı olarak tanımlanmıştır [90]. Örneğin, oral skuamöz hücreli kanserde DSG3 seviyelerinin azaldığı [91] ve bunun metastazı kolaylaştırdığı rapor edilmiştir [289]. Buna karşılık, başka bir çalışmada, skuamöz hücreli karsinom ve inverted papillomda DSG3 ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir [92] ve bu da baş ve boyun kanseri hücrelerinin gelişmesini ve istila etmesini teşvik etmiştir [93]. Yüksek DSG3 ekspresyonu, pankreatik duktal adenokarsinomda (PDAC) kötü tümör farklılaşması ve daha kısa hasta sağkalımı ile güçlü bir şekilde ters orantılıdır, bu da DSG3'ün PDAC için öngörücü bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir [94]. Yapılan bir araştırmada [19], Desmogleinler (DSG'ler), çeşitli kanser türlerinde DSG3'ün yukarı regülasyonu ile kanser gelişiminde rol oynadığı görülmüştür. DSG3 ifadesi, *in vitro* araştırmalarla gösterildiği gibi pankreas kanseri hücre hatlarında yukarı doğru düzenlenmiştir; DSG3'ün azaltılması hücre sağkalımını ve proliferasyonunu azaltmıştır. Hücre ilerlemesi DSG3 aşırı ekspresyonu ile durdurulmuştur. ShDSG3 lentivirüslerinin pankreas kanseri hücrelerine transfeksiyonu, *in vivo* testlerle gösterildiği gibi tümörjeniteyi inhibe etmiştir [90]. DSG3'ün kansere katılımı bir tartışma konusudur. Hücre bağlanmasını kolaylaştıran bir molekül olarak işlevine ve DSG3 yokluğunda gözlemlenen keratinositlerin artan hareketliliğine dayanarak, DSG3'ün tümör baskılayıcı bir etkiye sahip olduğunu varsaymak mantıklıdır.

Bazı çalışmalar, azalmış DSG3 seviyelerinin skuamöz epitelyal tümörlerin gelişimini ve ilerlemesini destekleyebileceğini göstermektedir [96, 290]. Aksine, birçok araştırmacı DSG3'ün onkojenik doğasını destekleyen kanıtlar ortaya koymuştur [19, 291]. Çok sayıda çalışma, skuamöz hücreli karsinomlarda DSG3'ün yükseldiğini belgelemiştir [99]. Abula ve ark. DSG3 ekspresyonu artmış pankreas kanseri hücre hatlarını tanımlamıştır; DSG3'ün azaltılması hücre sağkalımını düşürmüştür; zorunlu aşırı ekspresyon bu etkileri tersine çevirmiştir [19]. DSG3, rektum kanserli hastalarda önemli bir prognostik faktör ve kombine kemoradyoterapiye yanıtın öngörücüsü olarak tanımlanmıştır [301]. Bir çalışmada yüksek DSG3 ekspresyonu, kolorektal kanserde invaziv ürotelyal karsinom büyümesi, ileri kanser evresi, nodal metastazlar, kan damarı ve lenf damarı infiltrasyonu

ile bağlantılı bulunmuştur. Yüksek derece, 11 orijin bölgesinden 599 skuamöz hücreli karsinomda azalmış DSG3 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir [292].

Rapor edilen bir çalışmada, DSG3'ün oral karsinom hücrelerinde arttığı rapor edilmiştir, ancak hastalık sırasındaki kesin işlevi bilinmemektedir [293]. Başka bir çalışmada, DSG3 ekspresyon seviyesi ile kanserin ilerlemesi arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir, bu da DSG3'ün hastalığın metastazında rol oynayabileceğini göstermektedir [90]. Araştırmaya göre, bir desmozomal yapışma reseptörü olan DSG3, göç eden ve istila eden kanser hücreleri için gereklidir. Bulgulara göre, farklı deneysel koşullar, çeşitli DSG3 mutasyonlarına sahip oral kanser hücrelerinin göçünü önemli ölçüde etkilemektedir [294]. Rapor edilen bir araştırmada, akciğer skuamöz hücreli karsinomlarının (SQCC'ler) teşhisinde DSG3 ekspresyonunun öneminin değerlendirilmesi ve p63, CK5 ve CK6 gibi ek biyobelirteçlerle karşılaştırması amaçlanmıştır [281].

Tez kapsamında yapılan çalışmalar sonucu, diyabet varlığında iyi huylu tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek DSG3 seviyeleri olduğu; diyabetli kötü huylu tümör ve diyabetli kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bulundu. Bu çalışmaya göre, diabetes mellitusun (DM) DSG3 seviyeleri üzerindeki etkisi beyin kanserinin derecesine (G2 ve G3) göre değişebilir. İyi huylu tümörler (G2), kötü huylu tümörlerle karşılaştırıldığında, iyi huylu tümörlerde DSG3'ün işlevi diyabetin neden olduğu metabolik değişikliklerden daha az etkilenebilir, ancak diyabetli kötü huylu tümörler (G3), DSG3'ün ekspresyonunu veya aktivitesini kontrol eden süreçleri etkileyebilir ve bu da G3 DM grubunda DSG3 seviyelerinde bir düşüşe neden olabilir. İyi huylu tümörlerle (G2) karşılaştırıldığında, G3 tümörleri diyabetin DSG3 üzerindeki etkilerine karşı daha savunmasız olabilir. Bunun nedeni G3 grubu kanserlerinin doğası gereği daha agresif olmasıdır.

Tez kapsamında yapılan çalışmalarda, kötü huylu beyin kanserini temsil eden Grup G3'ün 1568,85 ng/L ile en yüksek ortalama eotaksin-2 konsantrasyonunu sergilediği bulundu. Buna karşılık, eotaksin-2 konsantrasyonu iyi huylu beyin kanserini temsil eden Grup G2 ortalama 1346,70 ng/L ve kontrol grubunu temsil eden Grup G1 ortalama 1250,38 ng/L olarak bulundu. Kötü huylu tümör grubunda eotaksin-2 konsantrasyonu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulundu.

Kötü huylu tümörde gözelenen yüksek eotaksin-2 seviyelerinin olası nedenleri; eotaksin-2, eozinofil alımı ile ilişkili bir kemokindir. Birçok kanserin ayırt edici özelliği olan kronik enflamasyon, katkıda bulunan bir faktör olabilir. Kötü huylu tümörler (G3) daha yüksek eotaksin-2 üretimine yol açan daha belirgin bir enflamatuvar ortama sahip olabilir.

Tümör Mikro çevresi: G3 tümörlerindeki tümör mikro çevresi, belirli hücre tipleri tarafından veya tümör hücreleri ile bağışıklık hücreleri arasındaki karmaşık bir etkileşim yoluyla eotaksin-2 üretimine daha elverişli olabilir.

Anjiyogenez: Eotaksin-2 bazı bağlamlarda kan damarı oluşumuyla (anjiyogenez) ilişkilendirilmiştir. G3 tümörleri daha yüksek anjiyojenik talebe sahipse, bu durum artan eotaksin-2 seviyelerine yansiyabilir. Eotaksin-2 tümörün kendisi tarafından üretilebilir ve kötü huylu davranışına katkıda bulunabilir.

Siva ve ark. [295] kemoradyoterapinin küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda tek başına radyoterapiye kıyasla serum eotaksin-1 konsantrasyonlarında azalmaya yol açtığını; her iki durumda da eotaksin-1 seviyelerinin tedaviyi takiben zamanla arttığını göstermişlerdir. Ayrıca, Argiris ve ark. [296] baş ve boyun kanserli hastalarda eotaksin-1 konsantrasyonlarının cetuximab (EGFR inhibitörü) ile tedavinin ardından önemli ölçüde değiştiğini gözlemlemiştir. Tsao ve ark. [297] küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastaların serumundaki eotaksin-1 seviyelerinin azalmasının vandetanib ile tedavinin ardından progresyonsuz sağkalım süresinin azalmasıyla ilişkili olduğunu keşfetmiştir. Servikal intraepitelyal neoplazi kötü huylu olarak nitelendirilmese de, Koshiol ve ark. [298] insan papilloma virüsü (HPV) (+) kadınların servikal intraepitelyal neoplazi olan HPV(-) kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek eotaksin-1 seviyelerine sahip olduğunu gözlemlemiştir. Benzer şekilde, Marks ve ark. [299] da yüksek eotaksin-1 konsantrasyonlarının onkojenik HPV enfeksiyonları ile ilişkili olduğunu keşfetmiştir. Önemli ölçüde, kolorektal kanser vakalarında plazma veya serumda yüksek eotaksin-1 seviyeleri tespit edilmiştir [300]. Her iki cerrahi prosedürden sonra, çalışma kanser grubu boyunca eotaksin-1 konsantrasyonlarında doğrusal bir düşüş olduğunu göstermiştir [301]. Shiels ve ark., [302] prostat, akciğer, kolorektal ve yumurtalık kanseri olan 1819 kişiyi içeren bir çalışmada eotaksin-1 seviyelerinin sigara içiminden de etkilenebileceğini ortaya koymuştur. Sigara içimi ile önemli ölçüde yükselmektedir. Eski sigara içicilerinin Kemokin (C-C motif) ligand 11 (CCL11) seviyelerinin önemli ölçüde düşük olması,

sigarayı bıraktıktan sonra eotaksin-1 konsantrasyonunun azaldığını göstermektedir. Bu araştırmayla eş zamanlı olarak, komşu karaciğere kıyasla tümör dokularında eotaksin-2 ve Monosit kemoatraktan protein-1 olmak üzere iki kemokinin artmış konsantrasyonları tespit edilmiştir. Rapor edilen bir çalışmada, eotaksin-2 primer kolorektal kanser biyopsilerinde tanımlanmış ve birçok kolorektal tümör hattı tarafından ifade edildiği rapor edilmiştir [126].

Literatürdeki çalışmalara ve tez kapsamında elde edilen bulgulara dayanarak, her iki beyin kanseri çeşidinde de yüksek eotaksin-2 seviyeleri ile DM varlığı arasında bir ilişki olabileceği düşünülmektedir. En yüksek eotaksin-2 seviyeleri diyabetli iyi huylu beyin tümörlerinde görülmüştür. Eotaksin seviyelerinin diyabetli kontrol grubu ile diyabetsiz kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı olması diyabet patogenezinde eotaksin-2'nin rolü olabileceğini göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda, obez kişilerde, yağ dokusunun salgı ürünü olan eotaksin plazma konsantrasyonlarında yükselme olduğu rapor edilmiştir. Bu proteinin diyabet gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Çeşitli bağışıklık sistemi hücreleri, önemli bir pro-inflamatuar sitokin olan eotaksin'i üretir. Ayrıca, bu maddenin yağ dokusunun bir salgı ürünü olduğu ve obez hastaların plazma seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Vasudevan ve ark., [303] obez kişilerde serum eotaksin seviyelerinin yükseldiğini rapor etmiştir. Herder ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, T2DM teşhisi konan hastaların serum eotaksin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır. Çalışmaya göre, aşırı kilolu veya normal kilolu tip 2 diyabet teşhisi konan hastalarda, VKİ'ye bağlı ve bu gruplarda önemli ölçüde yükselen visfatin, eotaksin ve fetuin-A seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur [304].

Tez kapsamında, iyi huylu beyin kanserini ifade eden G2 grubunda integrin beta-1 değeri $1761,0 \pm 75,1$ olarak bulundu. Bu değer G1 grubuna (kontrol) kıyasla önemli derecede yüksektir. Bu, iyi huylu beyin kanseri hastalarının sağlıklı popülasyona kıyasla yüksek integrin beta-1 seviyelerine sahip olabileceği anlamına gelir. G3 grubunda (kötü huylu beyin kanseri) integrin beta-1 değeri $1894,2 \pm 57,3$ olarak bulundu ki bu değer G2'ye (iyi huylu beyin kanseri) kıyasla oldukça yüksek bir değer sergilemektedir. Bu bulgu, integrin

beta-1 seviyelerinin iyi huylu beyin kanserinin aksine kötü huylu beyin kanserinde önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Kontrol grubu (G1) en düşük ortalama integrin beta-1 seviyesine sahiptir. G2 grubu (iyi huylu beyin kanseri), kontrol grubuna (G1) göre önemli ölçüde daha yüksek ortalama integrin beta -1 seviyeleri sergilemiştir. G3 grubu (kötü huylu beyin kanseri), hem kontrol hem de iyi huylu tümör gruplarından (G1 ve G2) önemli ölçüde daha yüksek olan en yüksek ortalama integrin beta-1 seviyesine sahip olmuştur.

İntegrin beta-1, hücre yapışmasını ve göçünü destekleyen bir proteindir. Kanser hücreleri sıklıkla artmış hareketlilik ve invazyon gösterir. Hem iyi huylu (G2) hem de kötü huylu (G3) beyin tümörlerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla (G1) daha yüksek integrin beta-1 seviyeleri, bu süreçlerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. İntegrin beta-1, hücre hayatta kalmasını, çoğalmasını ve tedaviye direncini artıran sinyal yollarını aktive eder. Artan integrin beta-1 seviyeleri, kötü huylu tümörlerde (G3) potansiyel olarak daha güçlü etkilerle beyin tümörlerinde bu süreçlere katkıda bulunabilir. Tümör mikro ortamı, integrin beta-1 ekspresyonunu etkileyebilir. Büyüme faktörleri ve hipoksi (zayıf oksijen), hem G2 hem de G3 kanserlerinde gözlemlenen integrin beta-1 seviyelerindeki artışı açıklayabilir.

Önemli bir hücresel yapışma molekülü olan integrin, tümör hücrelerinin invazyonu ve göçünden sorumludur [305]. Bu tür moleküllerden biri, özellikle metastatik kolorektal kanser olmak üzere birçok kanser türünde aşırı eksprese edildiği tespit edilen $\beta 1$ integrindir [306]. Diğer hücre yapışma moleküllerinin aksine, integrinin kolaylaştırdığı hücre ve matris arasındaki bağlantı, açıkça hücre içinde lokalizedir [307]. Ek olarak, kolorektal kanserde $\beta 1$ -integrin ekspresyonunda artış olduğu görülmektedir [308]. Açıkça metastatik kolorektal malignitelerle ilişkilendirilmiştir [309]. $\beta 1$ -integrin, çeşitli α -alt birimleri ile etkileşime girerek, kolorektal kanserle ilişkili olanlar da dahil olmak üzere çeşitli tümör hücre tiplerinin çoğalmasını, canlılığını ve infiltrasyonunu kolaylaştırır. Yang ve arkadaşlarına [310] göre, $\alpha 5\beta 1$ -integrin ekspresyon seviyesi, kolorektal kanser teşhisi konan hastalarda sağlıklı hastalara göre daha önemlidir. Ayrıca, daha düşük farklılaşma seviyelerine ve kanserin daha yüksek histolojik evrelerine sahip vakalarda $\alpha 5\beta 1$ -integrin ekspresyon seviyeleri daha yüksektir. Yüksek $\alpha 5\beta 1$ -integrin ekspresyon seviyelerine sahip hastalar, önemli ölçüde azalmış 5 yıllık sağkalım oranı sergilemiştir.

Bartolome ve ark. [311], bir fare modeli kullanarak $\alpha 5\beta 1$ -integrinin aktivasyonunun kolon kanserinde karaciğer metastazına neden olabileceğini göstermiştir. Önceki yıllardan gelen çok sayıda rapor, $\beta 1$ -integrin ile kolorektal kanserin ilerlemesi arasında güçlü bir ilişki kurmuş ve bunu hastaların zararlı prognozlarında nedensel bir unsur olarak kabul etmiştir [308].

Wong ve ark. [312], kolorektal kanserli hastaların daha yüksek bir yüzdesinde (%26,7), iyi huylu rahatsızlıkları olanlara (%93,3) kıyasla $\beta 1$ -integrin seviyeleri yüksek bulmuştur. Çalışmanın bulgularına göre, $\beta 1$ -integrin, kolorektal kanserli hastalarda mikro metastatik tümör hücrelerinin erken teşhisi ve tedavi yanıtının izlenmesi için olası bir belirteç görevi görebilir [306].

Önceki araştırmalar, ITGB1'in hem standart hem de kötü huylu hücrelerde en yaygın şekilde eksprese edilen integrin olduğunu göstermiştir. Anjiyogenez, tümör progresyonu ve metastaz gibi birçok gelişimsel süreci düzenler [142]. Bununla birlikte, kanser hastalarında ITGB1 ekspresyonunun prediktif önemi belirsizliğini korumaktadır. Örneğin, bazı çalışmalar, ITGB1 proteininin ekspresyonunun azalması ile daha agresif meme kanseri formlarının gelişimi arasında bir korelasyon olduğunu belgelemiştir [313], ancak diğer çalışmalarda sonuç farklıdır [149]. Spesifik araştırmalar, ITGB1 proteininin ekspresyonu ile meme kanseri hastalarının hayatta kalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağlantı kuramamıştır [150]. Önceki araştırmalar, akciğer kanserinde ITGB1 aşırı ekspresyonunun lenf nodu metastazını artırdığını ortaya koymuştur [314].

Tez kapsamında yapılan çalışmalarda integrin beta-3 konsantrasyonunun iyi huylu beyin kanseri hastalarında (1167,2 ng/L) kötü huylu beyin kanseri hastalarına (841,4 ng/L) göre daha yüksek olduğu bulundu.

Ortalamalar karşılaştırıldığında, iyi huylu beyin kanseri grubunun (G2) kontrol grubuna (G1) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek integrin beta-3 konsantrasyonuna sahip olduğu bulundu. Buna karşılık, kötü huylu beyin kanseri grubu (G3) kontrol grubuna göre nispeten daha düşük bir konsantrasyon göstermektedir.

İyi Huylu Tümörlerde (G2) Artan İntegrin Beta-3 Seviyeleri: İntegrin beta-3, iyi huylu tümörlerin inşası için kritik olan hücre yapışmasında ve matris etkileşimlerinde rol oynayabilir. Bu, G2'nin neden sağlıklı dokudan (G1) daha yüksek miktarlara sahip

olduğunu açıklayabilir. Alternatif olarak, G2'de integrin beta-3 aşırı ekspresyonu, doku mimarisini korumaya çalışan anormal hücre proliferasyonu için bir telafi mekanizması olabilir.

Kötü Huylu Tümörlerde (G3) Azalmış İntegrin Beta-3 Seviyeleri: Kötü huylu tümörler sıklıkla azalmış hücre yapışması ve artmış invazivlik ile karakterizedir. İntegrin beta-3'ün aşağı regülasyonu bu sürece dahil olabilir ve kanser hücrelerinin ayrılmasına ve daha kolay hareket etmesine izin verebilir. G3 malignitelerinin tümör mikro ortamındaki mutasyonlar veya değişiklikler, integrin beta-3 ekspresyonunu veya fonksiyonunu seçici olarak inhibe edebilir.

İntegrin beta-3 ekspresyonu, çeşitli kanser türlerinde metastaz eğiliminin artmasıyla ilişkilidir. Örneğin, daha yüksek $\alpha\beta3$ ekspresyonu, ekstraselüler matrise (ECM) artan yapışma nedeniyle meme ve prostat karsinomlarında kemik ve lenf düğümlerine metastaz ile ilişkilidir [315]. Malignitelerdeki $\beta3$ integrine gelince, $\alpha\beta3$ integrin en kapsamlı işlevlere sahip alt tiptir [165]. Birkaç kötü huylu hücrenin çoğalması, canlılığı, infiltrasyonu ve metastazında rol oynar [166]. Ayrıca, bazı kanser türlerinde yüksek lenf nodu veya kemik metastazlarının ve azalmış hasta hayatta kalmasının bir işareti olarak hizmet eder [316]. Ek olarak, $\beta3$ integrin, ECM bileşenlerine bağlanarak kanser hücreleri ve ECM arasında fokal adezyonlar oluşturma potansiyeline sahiptir [168]. Ayrıca, kanserli ve somatik hücrelerin, örneğin endotel hücrelerinin, anjiyogenezi düzenleyerek tümör oluşumunu etkileyebileceği gösterilmiştir [316].

Bulgulara dayanarak, iyi huylu (120,86 ng/L) ve kötü huylu (128,60 ng/L) beyin kanseri vakalarının kontrol grubuna (89,31 ng/L) kıyasla İntelektin-1 seviyelerinde önemli bir artış sergilediği sonucuna varılabilir.

Bulgulara dayanarak, iyi huylu ve kötü huylu beyin kanseri vakalarının, kontrol grubuna göre İntelektin-1 seviyelerinde önemli bir yükselme sergilediği sonucuna varılabilir. Gözlemlenen istatistiksel farklılıklar hem iyi huylu hem de kötü huylu tümör vakalarının daha yüksek seviyeler sergilemesi nedeniyle, İntelektin-1 seviyeleri ile beyin tümörlerinin varlığı arasında olası bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Artan İntelektin-1 ve Bağışıklık Tepkisi: İntelektin-1, bağışıklık sisteminin iltihaplanmaya yanıt vermesine yardımcı olur. Beyin tümörleri inflamatuvar bir yanıt

neden olabilir ve hem iyi huylu hem de kötü huylu tümörlerde İntelektin-1 seviyeleri yükselebilir.

Hücrel İletişim: İntelektin-1, tümör mikro ortamı içindeki hücrelerin iletişim kurmasına yardımcı olabilir. Artan seviyeler, hem iyi huylu hem de kötü huylu beyin tümörlerinde hücre büyümesi veya hayatta kalması ile ilişkili olabilir.

Birçok çalışma, dolaşımdaki intellektin seviyeleri ile kötü huylu tümör geliştirme riski arasındaki korelasyonu incelemiştir [317]. İntelektin konsantrasyonları, prostat ve kolorektal malignitelerde daha önemlidir [318]. Ek olarak, kötü huylu dokularda intellektin konsantrasyonlarının artmasının glikoz alımını desteklediği, yeterli enerji sağladığı ve kanser hücrelerinin büyümesi için gerekli olan insülin duyarlılığını artırdığı tahmin edilmektedir [319]. Çalışmaya gelince, on altı gözlemsel çalışmanın meta-analizine göre, dolaşımdaki intellektin seviyeleri ile kolorektal, prostat ve meme maligniteleri geliştirme riski arasında önemli bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Özellikle aşırı kilolu/obez kişilerde, sonuçlar, dolaşımdaki intellektin seviyelerinin kolorektal, prostat ve meme malignitelerinin erken teşhisi için bir biyobelirteç görevi görebileceğini göstermektedir [179]. Mevcut kanıtlar, farklı kanser türlerine sahip hastalardaki ITLN1 seviyelerinin oldukça değişken ancak sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu tespit edildiğinden, ITLN1'in kanserin oluşumunda ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [320]. Ayrıca, prostat kanseri [319] kontrol gruplarına göre daha yüksektir. Tersine, meme [321] ve jinekolojik kanserli [322] kadınlar, sağlıklı bireylere kıyasla daha az ITLN1 eksprese etmiştir. Akciğer kanserli sigara içenlerin kanındaki ITLN1 seviyeleri, sağlıklı sigara içmeyenlerinkiyle önemli ölçüde aynı bulunmuştur [323].

Araştırma bulguları, intellektin-1'in karsinogenez, hücre farklılaşması ve kanser hücrelerinde apoptozun teşvik edilmesindeki önemli rolüne ilişkin araştırmacıların ortaya koyduğu araştırmalarla uyumludur. *In vitro* araştırmalar intellektin-1'in hepatoselüler karsinoma hücrelerinde programlanmış hücre ölümünü (apoptoz) önemli ölçüde kolaylaştırdığını göstermiştir [324]. Ayrıca, ayrı bir araştırma intellektin-1'in insan umbilikal ve endotel hücrelerinde tüp oluşumunu indükleyebildiğini, proliferasyonu teşvik edebildiğini ve apoptozu inhibe ederken anjiyojenik sitokinlerin salınımını artırabildiğini göstermiştir [325]. Yağ dokusu tarafından sentezlenen önemli bir adipokin

olan intellektin-1'in çeşitli kanser türlerindeki işlevine ilişkin tartışmalar sürmektedir [326]. Araştırmalara göre, kronik ve akut pankreatit, prostat ve kolorektal kanserli bireylerde serum intellektin-1 seviyeleri yükselmiş; buna karşılık meme, mesane ve renal hücreli maligniteleri olan hastalarda seviyeler düşmüştür [327, 328]. Bulgularımızın aksine, Tahmasebpour ve ark., sağlıklı bireylerde ve meme kanseri hastalarında oksidatif stres ve intellektin-1 arasındaki korelasyonu incelemişlerdir. Bulgular, intellektin-1 serum konsantrasyonlarının meme kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmaya göre, intellektin-1 oksidatif stresi azaltmakta ve meme kanseri hastalarında faydalı prognostik ve tanısal işlevlere sahip olabilmektedir [177]. Bulgularımızın aksine, başka bir çalışma intellektin-1'i (ITLN1) plevral mezotelyoma, mide kanseri ve prostat kanseri gibi kötü huylu durumlara karışan bir adipokin olarak tanımlamıştır. Bir çalışmada incelenen 148 kolorektal kanser vakasının %59'unda ITLN1 ekspresyonunda azalma görülmüştür. Potansiyel olarak, ITLN1 kolorektal karsinogenezi kontrol eder [183].

İyi huylu tümörler (G2) ve diyabet: Diyabetli iyi huylu tümörlerde intellektin-1 sentezi veya aktivasyonu ile ilgili hücresel süreçleri etkileyebilir. Diyabetteki kronik hiperglisemi, G2 tümörlerinde intellektin-1 işlevini artıran sinyal yollarını aşağı doğru düzenleyerek gözlenen azalmaya neden olabilir.

Kötü huylu tümörler (G3) ve diyabet: Diyabeti olan ve olmayan G3 tümörleri arasında intellektin-1 seviyelerinde önemli bir fark olmaması, diyabetin kötü huylu beyin tümörlerinde intellektin-1 ekspresyonu üzerinde önemli bir etkisi olmayabileceğini göstermektedir. Kötü huylu tümörler, diyabetin olası etkilerini geçersiz kılarak İntellektin-1'i kontrol etmek için daha baskın bir mekanizmaya sahip olabilir.

Önceki deneysel ve klinik bulgular, intellektin-1 konsantrasyonlarının diyabetin patogenezi etkilediği kavramını desteklemektedir [330]. Subkutan obezitenin aksine, İntellektin-1'in diyabetik mellitusun prognozu üzerinde daha büyük bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. İntellektin-1, gelişimi sırasında yağ dokusundaki vasküler hücreler tarafından üretilir. Endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalar aracılığıyla işlev görür [331]. Hem doğrudan hem de dolaylı varsayımsal mekanizmaların oynadığı önemi yaygın olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bu teorik yollar intellektin-1 üretimindeki

pertürbasyonların glukoz homeostazını bozabileceğini ve bunun da diyabet patogeneğinde rol oynayabileceğini ima etmektedir [332].

İntelektin-1 konsantrasyonları ile DM arasındaki korelasyonu inceleyen yakın tarihli araştırmaların önemli bir kısmı tutarsız bulgular ortaya koymaktadır. Örneğin, intellektin-1 konsantrasyonları çok sayıda klinik çalışmada DM'li hastalarda azalmıştır [333]. Ancak diğer araştırmalar, DM'nin kontrollere göre daha yüksek intellektin-1 konsantrasyonlarına sahip olduğunu ortaya koymuşlardır [334]. Önceki bir meta-analiz intellektin-1 konsantrasyonları ve diabetes mellitus arasındaki korelasyonu incelemiş olsa da, bu araştırma T1DM ve T2DM ile sınırlı kalmış ve sadece 28 makale içermekteydi. Sonuç olarak, bu ilişkinin daha kapsamlı bir sistematik incelemesi ve meta-analizi gerekmektedir [335].

Diabetes mellituslu bireylerdeki metabolik bozukluk bugüne kadar β -hücre arızası, insülin direnci, vücut ağırlığı artışı veya bunların bir kombinasyonu gibi çeşitli değişkenlere bağlanmıştır [336]. İntelektin-1'in insülin direnci ve T2DM gelişimi sırasında enerji dengesini hangi yöntemlerle koruduğu tam olarak bilinmemekle birlikte, bu protein bu tür süreçler için çok önemli olabilir [337]. Tip 2 diyabet, zayıf glukoz regülasyonu ve normal glukoz toleransı olan hastalarda serum intellektin-1 konsantrasyonları analiz edilmiştir. NGT grubuyla karşılaştırıldığında, IGR ve T2DM grupları daha düşük miktarlar sergilemiştir. Serumdaki intellektin-1 düzeyleri plazma glukozu, BMI, HOMA-IR, açlık insülini, TNF-a ve IL-6 ile ters yönde ilişkilidir. BMI ve HOMA-IR serum intellektin-1 konsantrasyonlarını etkileyen bağımsız değişkenlerdir [338]. İyi huylu ve kötü huylu beyin kanseri olan bireylerde intellektin ve DM arasındaki korelasyon hiç gözlemlenmediğinden, bulgularımız oldukça ilgi çekicidir.

Bu bulgulara göre PC1 seviyeleri, kontrol grubuna (Grup G1) ve iyi huylu beyin kanserine (Grup G2) kıyasla kötü huylu beyin kanserinde (Grup G3) daha yüksek görünmektedir. Bu bulgu, PC1'in kötü huylu beyin kanserinin ilerlemesinde ve başlamasında rol oynayabileceğine işaret etmektedir.

PC1 seviyeleri önemli ölçüde yüksek olan kötü huylu tümörler (G3) artan üretim sergilemektedir. Kanser hücreleri, büyüme, çoğalma ve hayatta kalma ile ilgili çok sayıda sinyal molekülünün işlenmesindeki rolü nedeniyle PC1 için daha yüksek bir gereksinime

sahip olabilir. Kötü huylu tümörler, PC1 veya substratlarının birikmesine neden olan düzensiz protein işleme mekanizmaları içerebilir.

Birçok kanser türünün, daha agresif tümör davranışıyla da ilişkili olan proprotein konvertazları aşırı eksprese ettiği gösterilmiştir [339]. 1990'ların başında, proprotein konvertazları kanser gelişimine bağlayan kanıtlar ortaya çıkmıştır. Daha sonraki araştırmalar PCSK1'in bağırsak, meme, pankreas ve akciğer kanseri de dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde tümörlerin ilerlemesi, istilası ve büyümesinde rolü olduğunu kanıtlamıştır. Küçük hücreli akciğer tümörlerinin sıklıkla PC1 ve PC2 için daha yaygın olan furin ve PACE4'e kıyasla daha önemli miktarlarda mRNA ifade ettiği gösterilmiştir. Bu durum, bu konvertazların bu neoplazmin gelişiminde karşıt roller oynadığını düşündürmektedir [340].

Tez kapsamında elde edilen bulgular, PC1'in insan meme karsinomlarında yüksek oranda arttığına dair araştırma ile uyumludur [341]. Nörolojik ve endokrin fenotiplerde PCSK1 ekspresyonunun arttığına dair raporlar vardır. Bununla birlikte, PCSK1'in endokrinle ilişkili malignitelerdeki işlevi ve prognostik önemi bilinmemektedir [342]. Şaşırtıcı olmayan bir şekilde, PCSK1 birçok önemli substratta yer alması nedeniyle birçok insan hastalığı ve endokrin anormalliklerle ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında maligniteler, hipofiz adenomları ve gastrointestinal karsinoidler bulunmaktadır. Ek olarak, PCSK1 iştah ve tokluğun düzenlenmesinden sorumlu beyin bölgesi olan hipotalamusta yüksek oranda ifade edilir [342]. Ayrıca, açlık glikoz seviyeleri ile ilişkilidir [343]. PCSK1, rektum kanseri tanısı konan hastalar arasında eş zamanlı kemoradyoterapiye (CCRT) suboptimal yanıt ile ilişkili bir hücre-hücre sinyal geni olarak tanımlanmıştır. PCSK1 aşırı ekspresyonu ile şu değişkenler arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir: tedavi öncesi tümör durumu, nodal durum, tedavi sonrası tümör durumu, vasküler invazyon ve perinöriyal invazyon [340]. Daha sonra, dirençli ishal ve obezite ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, bu vakalar hipotiroidizm, hipokortizolizm, postprandiyal hipoglisemi, diabetes insipidus, hipogonadizm ve büyüme hormonu yetersizliği ile ilişkilendirilmiştir. Literatürde glukoz metabolizması ile ilişkili bir yemek sonrası hipoglisemi vakası belgelenmiştir [344]. Bir çalışmada incelenen on üç bireyin sekizinde yemek sonrası hipoglisemi ataklarının önemli bir görülme sıklığı gözlenmiştir [344]. Literatür, yemek sonrası hipoglisemiye proinsülinin insülininden daha uzun yarılanma ömrüne ve yemeklerden sonra daha yüksek plazma konsantrasyonuna bağlamaktadır. Proinsülinin

insüline dönüşümünün yetersiz olmasından kaynaklanan insülin eksikliği aslında bu durumun belirtilerinden biridir [345].

Literatürdeki çalışmalar proprotein konvertaz-1'in diyabet ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Tez kapsamında elde edilen bulgular diyabet varlığında hem iyi hem kötü huylu beyin kanseri türlerinin istatistiksel olarak daha yüksek proprotein konvertaz 1'ine sahip olması literatürle uyum göstermektedir.

Tez kapsamında elde edilen bulgular, kötü huylu beyin kanseri türünde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek sestrin 1 düzeylerine sahip olduğunu göstermektedir.

Daha Yüksek Sestrin 1 İçeren Kötü Huylu Tümörler (G3): Sestrin 1 hücrelerin hayatta kalmasına, iyileşmesine ve stresli ortamlara uyum sağlamasına yardımcı olan strese yanıt veren bir proteindir. Kötü huylu tümörlerde (G3) bulunan Sestrin 1'deki büyük artış, aşağıdakilere biyolojik bir yanıt olabilir: Beslenme yetersizliği; Kanser hücreleri sıklıkla yetersiz gıda bulunabilirliğine maruz kalır. Sestrin 1 aşırı ekspresyonu; stres altında hücrenin hayatta kalmasını destekleyen telafi edici bir mekanizma olabilir. DNA Hasarı; kötü huylu tümörler genetik anormallikler ve DNA hasarı ile ayırt edilir. Sestrin 1, DNA onarım yollarını teşvik etmek için indüklenebilir.

Anlamlı Değişiklik Göstermeyen İyi Huylu Tümörler (G2): İyi huylu beyin tümörleri, kötü huylu tümörlerle (G3) aynı düzeyde stresle karşılaşmayabilir veya aynı düzeyde Sestrin 1 aşırı ekspresyonu gerektirmeyebilir. Bu, G2'de kontrol grubuna (G1) kıyasla bulunan aynı miktarları açıklayabilir.

Metabolik dengesizlik, oksidatif stres ve gen mutasyonu kanserle yakından ilişkilidir. Kanser hücreleri, diğer hücre tiplerinin aksine, oksidatif stres koşullarını tercih eder. Raporlar, mTOR'un hiper aktivasyonunun tümörlerin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, tümör baskılayıcı aktiviteye sahip olabilir ve ROS ve mTOR inhibitörleri olarak statüleri nedeniyle çeşitli malignitelerin teşhis ve tedavisinde kullanılabilir [210]. Artan kanıtlara göre, sestrin ifadesi çoğu kanser türüne kayda değer değişikliklerin eşlik ettiğini ortaya koymaktadır. Serumlar, kolorektal kanser, akciğer karsinomu ve endometriyal kanser dahil olmak üzere malignitelerde hücresel proliferasyonu ve büyümeyi inhibe edebilir [212]. Kolon kanseri tanısı konan hastalarda SESN2 ekspresyonunun aşağı regüle olduğu ve SESN2

seviyelerinin kemoterapi direnci ile negatif bir korelasyon sergilediği bulunmuştur. Bu bulgular, SESN2'nin tümör baskılayıcı bir protein olarak işlev görebileceğini ve NSCLC ve kolon kanseri de dahil olmak üzere çeşitli malignitelerde potansiyel olarak uygun bir prognostik gösterge olabileceğini desteklemektedir [210]. Bununla birlikte, Shin ve ark. tarafından yapılan yeni bir araştırma, endometriyal kanser hücrelerinin yüksek SESN2 seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir [212]. Çalışmaya göre, genotoksik ve oksidatif stres tarafından uyarıldığında, tümör baskılayıcı p53 hedef genleri aktive ederek hücre büyümesini ve çoğalmasını sınırlar. TSC1:TSC2 kompleksi tarafından kontrol edilen mTOR, mTOR inhibitörleri p53 tarafından aktive edildiğinde baskılanır. Sestrin1 ve Sestrin2, mTOR sinyalini bastırır, TSC2'yi fosforile eder ve AMPK'yı aktive eder [207].

Bir fare akciğer kanseri modeli ve insan akciğer adenokarsinomu A549 hücreleri kullanılarak yapılan bir araştırma, farelerde SESN2 inaktive edildiğinde tümör büyümesinin olumlu yönde düzenlendiğini, Sesn1 delesyonu ile karsinogenezin etkilenmediğini göstermiştir [209]. Çalışmaya göre, SESTRIN1 mTORC1 aktivitesini düzenler ve foliküler lenfomada bir tümör baskılayıcıdır. Kromozomal delesyonlar tarafından inaktif hale getirilir veya mutant EZH2Y641X tarafından epigenetik olarak susturulur. EZH2'nin farmakolojik olarak baskılanması SESTRIN1'in yeniden ekspresyonunu uyarır ve tümör baskılayıcı etkisini geri kazandırır, bu da mTORC1'in aktivitesini epigenetik olarak düzenleme potansiyelini gösterir [346]. Sestrinler öncelikle AMPK-mTORC1 sinyal yolunu modüle ederek yaşlanma karşıtı bir kimyasal ve oksidatif stres bastırıcı olarak hizmet eder [347]. Önceki araştırmalara göre, sestrinler ateroskleroz, kanser, diyabet ve diğerleri gibi kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir [348].

İyi Huylu Tümörler (G2) ve Diyabet: Diyabet hücresel süreçleri etkileyerek özellikle iyi huylu tümörlerde Sestrin 1'in sentezinin artmasına veya işlenmesinin değişmesine neden olabilir. Diyabetteki kronik hiperglisemi, G2 tümörlerinde Sestrin 1 aktivitesini artıran yolları yukarı doğru düzenleyerek gözlenen artışa neden olabilir.

Kötü Huylu Tümörler (G3) ve Diyabet: Diyabeti olan ve olmayan G3 tümörleri arasında Sestrin 1 seviyelerinde anlamlı bir fark olmaması, diyabetin kötü huylu beyin tümörlerinde Sestrin 1 ekspresyonu üzerinde önemli bir etkisi olmayabileceğini göstermektedir. Kötü huylu tümörler, diyabetin potansiyel etkilerini geçersiz kılan Sestrin 1'i kontrol etmek için daha baskın bir mekanizmaya sahip olabilir.

Bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda koroner kalp hastalığı (KKH) varlığı kan Sestrin2 düzeyleri ile bağlantılı olarak incelenmiştir. Bulgulara göre, T2DM-KHH grupları, T2DM grubuna kıyasla belirgin şekilde düşük Sestrin2 seviyeleri sergilemiştir. Yaşlanma, vücut kitle indeksi, FBG ve Sestrin2 düzeyleri negatif korelasyon göstermiştir. T2DM-KHD'nin düşük Sestrin2 düzeylerine sahip bireylerde daha yaygın olduğu bulunmuştur. Diyabet hastalarında Sestrin2 düzeyleri ile KKH arasında güçlü bir korelasyon saptanmış olup bu durum Crohn hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir [349]. Tip 2 diyabet hastalarında serum Sestrin2 düzeyleri ve koroner kalp hastalığı (KKH) bu araştırmanın konusu olmuştur. Bulgulara göre, T2DM grubuna kıyasla, Sestrin2 seviyeleri T2DM-KHD grubunda önemli ölçüde daha düşüktür. Yaş, vücut kitle indeksi, FBG ve serotrinonin 2 (Sestrin2) seviyeleri negatif bir korelasyon sergilemiştir. Sestrin2 düzeyleri düşük olanlarda T2DM-KHD riskinin arttığı gözlenmiştir. Diyabet hastalarında Sestrin2 düzeyleri KKH ile anlamlı şekilde ilişkilidir ve KKH gelişimindeki rolünü düşündürmektedir [350].

4.2. Grupların Parametre Seviyeleri ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile İlişkileri

Çeşitli vücut tiplerini ve obeziteyi sınıflandırmak için vücut kitle indeksinin (VKİ) uygulanması onlarca yıldır yaygın olmasına rağmen, bazı kısıtlamalar hala uygulanmasını engellemektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ), hastaları şu kategorilere ayırmak ve sınıflandırmak için hem klinik hem de araştırma ortamlarında kullanılan basit ve pratik bir ölçüttür: zayıf ($VKİ < 18,5$), normal kilolu ($18,5-24,99$), aşırı kilolu ($25-29,99$) ve obez (>30). Vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m^2) bölünmesiyle hesaplanır. İngiltere'de yapılan önemli bir çalışmada yaklaşık 5 milyon katılımcı incelenmiştir [351]. 22 maligniteden 17'si VKİ ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur; bunlar arasında kolon, karaciğer ve postmenopozal meme kanserleri vardır. Genel popülasyonda obezite ve yüksek ölüm riski arasında genel bir ilişki olsa da, kanser ve diğer çeşitli kronik hastalık tanısı konan bireylerde obezite ve ölüm oranı arasındaki korelasyon hakkında çelişkili veriler bulunmaktadır [352].

İlginç bir şekilde grup G1 (normal kilolu) en yüksek A β seviyesine ($1384,0 \pm 95,1$ ng/L) sahiptir. Grup G2 (aşırı kilolu) en düşük A β seviyesine ($1148,3 \pm 64,4$ ng/L) sahiptir. Grup G3 (obezite) ise orta düzeyde bir A β seviyesine ($1324,0 \pm 78,8$ ng/L) sahiptir.

Üç grubun ortalama VKİ değerlerinin farklı olduğu sonucuna varmak mümkündür. G1 ve G2 izin verilen VKİ normları dahilindedir; ancak G3'ün VKİ'sinde önemli bir artış vardır ve bu da vücut ağırlığında bir artışa işaret etmektedir. Amiloid Polipeptit seviyeleri ve VKİ, beslenme tercihleri, yaşam tarzı seçimleri ve belirli tıbbi durumlardan etkilenebilir. Örneğin şeker oranı yüksek bir diyet Amiloid Polipeptit seviyesini yükseltebilir ve kilo alımına (daha yüksek VKİ) neden olabilir.

Obezite ve serum amiloid A (SAA) arasında bağlantı kuran kanıtlar arttıkça, kilo kaybının SAA seviyeleri üzerindeki etkisini inceleyen araştırmalarda da artış görülmektedir. 2005 yılında O'Brien ve ark. [353] ilk olarak düşük karbonhidratlı, düşük yağlı bir diyetten kaynaklanan kilo kaybının azalmış SAA ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Bunu takiben, kilo kaybının SAA ve diğer ilgili parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışma yapılmıştır. Buna karşılık, yakın zamanda yapılan prospektif bir araştırma, yüksek SAA seviyeleri ile artmış visceral yağlanma arasında olumlu bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur [354].

Şekil 3.22 ve Tablo 3.3 VKİ sonuçlarını sunmaktadır, çeşitli gruplar için (G1, G2, G3) beyin tümörlü bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) ve Anjiyopoietin-1 seviyeleri arasında bir korelasyon olabilir. Bu model, beyin tümörlü hastalarda anjiyopoietin-1 seviyelerinin vücut kitle indeksi ile ters orantılı olabileceği anlamına gelmektedir. Aşırı kilolu veya obez kişilerle karşılaştırıldığında, daha düşük VKİ'ye (normal kilo) sahip olanlarda Ang1 seviyeleri daha yüksektir.

Verilere göre, VKİ yükseldikçe anjiyopoietin-1 seviyeleri düşme eğilimindedir: G1 (normal kilolu) en yüksek seviyeye sahiptir ($10120,0 \pm 79,3$ ng/L). Bu seviye G2'de (aşırı kilolu) daha düşüktür ($740,9 \pm 62,4$ ng/L). En düşük seviye ($805,0 \pm 58,0$ ng/L) G3'te (obezite) gözlenmiştir.

Kanser hücrelerindeki Ang1 seviyelerinin kilo kaybı ile yükseldiği gözlenmiştir. Ang2'nin metabolik hastalıklardaki rolü geçmişte araştırılmıştır. Bununla birlikte, Ang2'nin adipoz dokudaki ekspresyonunu manipüle etme girişimleri sonuçsuz kalmıştır.

Çeşitli gruplar (G1, G2, G3) için Anjiopoietin-2 ile ilişkili VKİ sonuçlarını gösteren Tablo 3.3 ve Şekil 3.23'te sunulan verilerden de anlaşılabileceği üzere, Anjiopoietin-2 seviyeleri sırasıyla normal kilolu (G1), obez (G3) ve aşırı kilolu (G2) kişilerde en yüksektir.

Beyin tümörü hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) ile anjiopietin-2 seviyeleri arasındaki korelasyonda ilginç bir model var gibi görünüyor. Her grubun anjiopietin-2 seviyeleri ölçülmüştür. Veriler, fark edilebilir bir artış veya azalma eğilimi olmadığını göstermektedir. Grup G1 (normal kilolu) en yüksek Ang2 seviyesine sahiptir ($306,6 \pm 22,6$ ng/L). Bu seviye Grup G2'de (aşırı kilolu) daha düşüktür ($219,8 \pm 19,6$ ng/L). Obez olan G3 grubunun ortalama seviyesi ($251,0 \pm 28,1$ ng/L) diğer iki grubun arasındadır.

Antikor ile Ang2 nötralizasyonu, HFD ile Ang2 nötralizasyonunu karşılaştıran çalışmada vücut ağırlığını etkilememiştir; ancak glukoz metabolizmasını etkilemiştir [355]. Aksine, yağ dokusunda Ang2'nin koşullu olarak devre dışı bırakılması minimum kilo alımına ve termojenik aktivitenin tehlikeye girmesine yol açmıştır [356].

Beyin kanseri hastalarında vücut kitle indeksinin (kg/m^2) Desmoglein 3 düzeyleri üzerindeki etkisini gösteren Tablo 3.3 ve Şekil 3.24'te sunulan rakamların da gösterdiği gibi, üç grup (G1, G2, G3) arasında ortalama Desmoglein 3 proteini seviyelerinde bir dalgalanma söz konusudur. Sunulan verilere dayanarak, Desmoglein 3 proteininin VKİ değerlerinde çeşitli gruplar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir. Sonuçların da gösterdiği gibi, üç grup (G1, G2 ve G3) arasında ortalama Desmoglein 3 proteini seviyelerinde bir dalgalanma olduğu görülmektedir.

G1: Bu kategorideki bireyler 18 ila 24,9 arasında bir VKİ'ye sahiptir. ($1291,0$) ortalama değer, 62,3 ise standart sapmadır. Bu grup “b” harfi ile temsil edilmektedir. G2: Bu gruptaki VKİ seviyeleri 25 ile 29,9 arasında değişmektedir. ($1057,1$) ortalama değer, 64,4 ise standart sapmadır. Bu grup “C” harfi ile temsil edilmektedir. G3: Bu kategorideki bireylerin VKİ değeri 30'un üzerindedir. ($1309,0$) ortalama değer, 78,8 ise standart sapmadır. Bu grup “a” harfi ile temsil edilmektedir. Sunulan verilere dayanarak, Desmoglein 3 proteininin VKİ değerlerine etkisi bakımından çeşitli gruplar arasında farklılıklar olduğu görülmektedir.

Çeşitli bağışıklık sistemi hücreleri, önemli bir pro-enflamatuar sitokin olan Eotaksin üretir. Ayrıca, yağ dokusunun salgısal bir ürünü olduğu ve obez hastaların plazma seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [357]. Vasudevan ve ark. [357] obez kişilerde serum eotaksin seviyelerini yükseltmiştir. Bununla birlikte, mevcut araştırma obez olan katılımcılardaki serum eotaksin seviyelerinin obez olmayanlarla karşılaştırılabilir olduğunu ortaya koymuştur. Eotaksin pro-enflamatuar bir ajan olması

ve T2DM dahil olmak üzere obezite ile ilişkili hastalıklarla potansiyel ilişkisinin daha önce belgelenmiş olması nedeniyle, T2DM ile korelasyonu tespit edilmiştir. Literatür taraması, sadece bir çalışmanın özellikle tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve eotaksin arasındaki ilişkiyi araştırdığını ortaya koymuştur. Herder ve ark. [358] tarafından yapılan bu çalışmada, T2DM'li hastaların serum eotaksin seviyelerinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir.

Tez kapsamında elde edilen bulgular, beyin tümörü hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) ile eotaksin-2 seviyeleri arasında bir ilişki söz konusu olabileceğini göstermektedir. Her grupta eotaksin-2 düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar, VKİ arttıkça eotaksin-2 seviyelerinin düşme eğiliminde olduğunu göstermektedir:

G2 (aşırı kilolu) çok daha düşük bir seviyeye ($1133 \pm 49,8$ ng/L) sahipken, G1 (normal kilolu) en yüksek miktara ($1515 \pm 57,2$ ng/L) sahiptir. "a" gösterimine dayanarak, G3 grubu (obez) istatistiksel olarak G2 grubundan farklı olmasa da daha da düşük bir seviyeye ($1172 \pm 80,5$ ng/L) sahiptir.

Beyin tümörü hastalarının vücut kitle indeksi (VKİ) ile eotaksin-2 düzeyleri arasında bir bağlantı olabileceği sonucuna varılmıştır. Her grupta eotaksin-2 seviyeleri değerlendirilmiştir. Elde edilen sonular, VKİ yükseldikçe eotaksin-2 seviyelerinin düşme eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Bu model, beyin tümörü olan hastalarda eotaksin-2 seviyelerinin VKİ ile ters orantılı olabileceğini ima etmektedir. Aşırı kilolu veya obez kişilerle karşılaştırıldığında, daha düşük VKİ'ye (normal kilo) sahip olanlarda daha yüksek eotaksin-2 seviyeleri görülmüştür.

Tablo 3.3 ve Şekil 3.26'daki bulgular, integrin beta-1 konsantrasyonlarının çeşitli vücut kitle indeksi (VKİ) gruplarında (G1, G2, G3) değerlendirildiğini göstermektedir. Bu bulgular, VKİ ile İntegrin Beta-1 seviyeleri arasında bir korelasyon olabileceğini göstermektedir. İntegrin beta-1'in ortalama değerlerinin G1'den G3'e yükselmesi, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile artan integrin beta-1 seviyeleri arasında bir korelasyon olasılığını ortaya koymaktadır. Bu keşif, obezite veya yüksek vücut kitle indeksinin (VKİ) kanserde integrin beta-1'in işlevselliğini ve ifadesini etkileyebileceği yönündeki yaygın görüşle tutarlıdır.

Bu bulgular, VKİ ve integrin beta-1 seviyeleri arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. G1'den G3'e integrin beta-1'in ortalama değerlerindeki artış, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile artan İntegrin Beta-1 seviyeleri arasında bir ilişki olasılığını düşündürmektedir.

Araştırmacılar artan $\beta 1$ integrin seviyelerini farklı kanser türleri için tümör gelişimi, metastazı ve tedaviye direnci ile ilişkilendirmişlerdir [359].

Beyin tümörlü bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile İntegrin Beta-3 seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Veriler Tablo 3.3, Şekil 3.27 ve G1, G2 ve G3'te sunulan verilere dayalı olarak üç kategoriye ayrılmıştır.

Bu bilgilere dayanarak, G1 ve G3'teki ortalama integrin beta-3 konsantrasyonlarının nispeten karşılaştırılabilir olduğu sonucuna varılabilir ($1329,0 \pm 94,0$ 'a karşı $1301,0 \pm 69,2$). Ancak, G2 daha düşük bir ortalama seviyeye sahiptir ($1075,0 \pm 84,8$). Değerleri takip eden "a" ve "b" harfleri, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık olasılığını göstermektedir.

İntegrin beta-3 seviyeleri G1 (normal kilo) ve G3 (obezite) arasında benzerdir, bu da bu iki VKİ uç noktası arasında fark edilebilir bir fark olmadığını gösterebilir. En düşük integrin beta-3 seviyesi G2'de (aşırı kilolu) bulunur, bu da bir ilişki dönüm noktasını temsil edebilir.

Beyin tümörlerinin oluşumuyla ilişkili hücre yapışması, göçü ve sinyal yolları integrin beta-3'ten etkilenebilir. İfadesi veya aktivitesi çok yönlü olabilir ve VKİ dışındaki değişkenlerden de etkilenebilir. Kronik enflamasyon ve obezite, belirli tümör tipi ve ortamına bağlı olarak, integrin beta-3 üzerindeki karşıt etkilerle yaygın olarak ilişkilidir.

İntegrinler glioblastoma multiforme (GBM) büyümesinde önemli bir rol oynamaktadır ve ön araştırmalar bu proteinlerin inhibe edilmesinin çekici ve potansiyel olarak etkili bir terapötik strateji olabileceğini göstermektedir. Pro-tümörijenik işlevi ve glioblastoma multiforme'deki (GBM) aşırı ekspresyonu nedeniyle integrin- $\alpha v \beta 3$ bir zamanlar en kapsamlı şekilde araştırılan integrindi [360]. Araştırma, özellikle Afrikalı-Amerikalı kadınlara odaklanarak obezite ile erken başlangıçlı meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmaktadır [361].

Beyin kanseri teşhisi konan hastalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) intellektin-1 seviyeleri üzerindeki etkisi Şekil 3.28 ve Tablo 3.3'te gösterilmektedir. Sunulan verilere göre, VKİ G1'den G3'e yükseldiğinde ortalama İntelektin-1 seviyelerinin düştüğü görülmektedir. Bu nedenle, standart sapmaların gruplar arasında farklılık gösterdiğini belirtmek önemlidir, bu da her grup içinde bile bir miktar değişkenliğin varlığına işaret etmektedir. Kronik enflamasyon ve obezite sıklıkla bağlantılıdır ve bunun İntelektin-1'in düzenlenmesi üzerinde bir etkisi olabilir. VKİ'den bağımsız olarak, belirli beyin tümörü türleri veya mikro çevreleri de intellektin-1 seviyeleri üzerinde bir etkiye sahip olabilir.

ITLN ağırlıklı olarak visseral yağ dokusunda bulunur, bu da VKİ veya yağlanmanın bu adipokin ile çok sayıda kanser süreci arasındaki bağlantıyı etkileyebileceğini gösterir. ITLN1'in potansiyel önemine işaret eden ekstra yağ dokusunun varlığı, kanser gelişimine katkıda bulunabilecek adipokin üretimini etkiler [362].

Ayrıca, geçmişte yapılan araştırmalar obezite ile normal kilolu bireylere kıyasla kanser gelişimi riskinin artması arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur [363]. Çok sayıda araştırmada, obezite dolaşımdaki ITLN1 seviyelerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir [175]. Buna ek olarak, alt grup analizi, daha yüksek kalitede çalışmaların bir korelasyon olmadığını desteklemediğini ve serum ITLN1 seviyesinin aşırı kilolu kişilerde önemli ölçüde daha düşük olduğunu, ancak obez olanlarda olmadığını bulmuştur [364].

Vücut kitle indeksinin (VKİ) beyin kanseri teşhisi konmuş bireylerde proprotein konvertaz 1 (PC1) düzeyleri üzerindeki etkisi Şekil 3.29 ve Tablo 3.3'te gösterilmektedir. Sağlanan kanıtlara dayanarak, beyin kanserli bireylerde PC1 seviyelerinin VKİ kategorilerine göre farklılık gösterdiği görülmektedir. G1 grubu (VKİ aralığı 18-24,9) en yüksek PC1 seviyelerine sahiptir, bunu G3 grubu (VKİ aralığı 30'un üzerinde) takip ederken, G2 grubu en düşük PC1 seviyelerine sahiptir (VKİ aralığı 25-29,9). PC1 seviyeleri üzerinde dolaylı etkiler olabilir. Kronik inflamasyon veya belirli tümör tipleri hem VKİ hem de beyin kanserleri ile bağlantılı iki faktördür.

Sağlanan kanıtlara dayanarak, beyin kanserli bireylerde PC1 seviyelerinin VKİ kategorilerine göre farklılık gösterdiği görülmektedir. G1 grubu (VKİ aralığı 18-24,9) en yüksek PC1 seviyelerine, ardından G3 grubu (VKİ 30'un üzerinde) gelirken, G2 grubu (VKİ aralığı 25-29,9) en düşük PC1 seviyelerine sahiptir.

Araştırmada, yetersiz insülin sentezi hem obezite hem de diyabet ile ilişkilidir. PC1/3 veya prohormon konvertaz 1/3, hormonların ve nörotransmitterlerin biyotransformasyonunda çok önemli bir enzimdir. Obezite ile ilişkili nöronlardan PC1/3 silindiğinde ağırlık değişir, ancak PC1/3 ortadan kaldırıldığında sonraki obezite hiperfajiyi artırır. Yetersiz insülin olgunlaşması obeziteye yol açar ve adacık PC1/3 ekspresyon seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasında negatif bir korelasyon vardır [365]. Daha sonra PCSK1, monojenik obezitenin nadir formlarından sorumlu ilk genlerden biri olarak tanımlanmıştır [366].

Beyin tümörlü hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) ile Sestrin 1 düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 3.30 ve Tablo 3.3'te gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak, Sestrin 1 seviyelerinin VKİ arttıkça azaldığı görülmektedir. Ortalama Sestrin 1 seviyesi G1'de (VKİ 18-24,9) 16,88 ile en yüksek iken, G2 (VKİ 25-29,9) ve G3'te (VKİ 30 ve üzeri) sırasıyla 13,58 ve 13,67 ile en düşüktür.

Bu bulgulara dayanarak, VKİ arttıkça Sestrin 1 seviyelerinin azaldığı görülmektedir. Ortalama Sestrin 1 seviyesi, G1'de (VKİ aralığı 18-24,9) 16,88 ile en yüksek iken, G2'de (VKİ aralığı 25-29,9) ve G3'te (VKİ 30 ve üzeri) sırasıyla 13,58 ve 13,67 ile en düşüktür.

Sestrin 1 adı verilen protein, metabolizmanın düzenlenmesi ve stres tepkisi gibi bir dizi hücresel işlevde rol oynar. Beyin tümörlerindeki işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte, tümörün büyüme veya hayatta kalma kabiliyetiyle bir ilgisi olabilir. VKİ yükseldiğinde Sestrin 1 seviyelerindeki düşüşün olası bir açıklaması şudur: Hem beyin maligniteleri hem de VKİ ile bağlantılı olan kronik enflamasyon veya hormon dengesizlikleri gibi durumların dolaylı sonuçları. Hastalara sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmenin değeri ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı seçimlerinin beyin tümörlerinin biyolojisi üzerindeki olası etkileri özenle bildirilmedi.

Özellikle bu veriler, beyin kanserli hastalarda Sestrin 1 seviyeleri ile VKİ arasındaki korelasyonun ön bir anlayışını sunmaktadır. Nourbakhsh ve ark. obez çocuklarda plazma Sestrin2 düzeyleri önemli ölçüde azalmıştır ve bu düzeyler ile VKİ arasında negatif bir ilişki vardır [367]. Sestrin1, VKİ ile negatif bir korelasyon gösterirken, Sestrin3 plazma aterojenik indeksi, trigliseritler ve VKİ ile negatif korelasyon göstermiştir [347].

4.3. Beyin Kanserinde Yaşın Etkisi

Yaşlanma, çeşitli maligniteler için en önemli risk faktörü olmaya devam etmektedir ve kanser görülme sıklığı 85 yaşında zirve yapmaktadır [368]. Ayrıca, ister lokal (örn. radyasyon veya cerrahi) ister sistemik (örn. kemoterapi, immünoterapi) olarak uygulansın, kanser tedavisi organizmanın stresini ve sistemik inflamatuvar yanıtları indükleyerek yaşlanmayı hızlandırır [369]. Sistemik (kemoterapi, immünoterapi vb.) ve lokalize (radyoterapi veya cerrahi) kanser tedavisi sistemik enflamatuvar yanıtlar ve organizma stresi oluşturarak yaşlanmayı hızlandırır [370].

Tablo 3.4 ve Şekil 3.31, iki farklı yaş grubu için amiloid polipeptit seviyelerinin ortalama ve standart sapmasına ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). Bu, amiloid polipeptit ortalama değerinin iki yaş grubu arasında önemli ölçüde farklılık göstermediğini göstermektedir. Ortalama amiloid polipeptit seviyesi daha yaşlı grupta (G2) biraz daha yüksek olsa da gözlenen fark çok küçüktür ve istatistiksel olarak önemsizdir.

Bu sonuçlara dayanarak, iki yaş grubunun ortalama değerlerinin G2'nin biraz daha yüksek bir ortalama değere sahip olmasıyla marjinal olarak değiştiği sonucuna varılabilir. Bununla birlikte, bu farkın istatistiksel olarak önemsizliği, sıklıkla kullanılan 0,05 eşikini aşan 0,86 p değeri ile doğrulanmaktadır. Bu, amiloid polipeptit'in ortalama değerinin iki yaş grubu arasında anlamlı olarak farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır.

Yaş ve amiloid polipeptit seviyeleri arasındaki ilişkiyi anlamak için bu verilere ihtiyaç vardır. amiloid polipeptit, Alzheimer hastalığının ilerlemesiyle bağlantılı bir proteindir. Tabloda sunulan verilere dayanarak, bu proteinin seviyelerinin 40-60 ve 61-85 yaşları arasındaki kişiler arasında önemli bir farklılık göstermediği sonucuna varılabilir. Bu sonuç, bireyler yaşlandıkça amiloid polipeptit seviyelerinde artış olduğunu gösteren önceki araştırmaların bulgularıyla çelişmektedir.

Tablo 3.4 ve Şekil 3.32'de gösterilen bulgular, beyin kanseri teşhisi konmuş bireyler arasında yaşın anjiopietin-1 düzeyleri üzerindeki olası etkisini anlamamıza önemli katkılar sunmaktadır. Çalışma, iki farklı yaş grubunda ortalama anjiopietin-1 seviyelerini belirlemiştir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş) 0,049 p değeri ile gösterildiği gibi, bu iki yaş grubunun ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

vardır. Bu bulgu, yaşlanmanın anjiyopoietin-1 seviyelerini etkileyebileceğini, çünkü yaşlı bireylerin daha düşük miktarlara sahip olduğunu göstermektedir.

Bu bulgu, yaşlı bireylerin daha düşük miktarlara sahip olması nedeniyle yaşlanmanın anjiopoietin-1 seviyelerini etkileyebileceğini ima etmektedir. Bu eşitsizliğin klinik sonuçlarını kapsamlı bir şekilde kavramak için ek inceleme yapılması gerekmektedir. Bu sonuçların da gösterdiği gibi yaş, beyin kanseri hastalarının değerlendirilmesinde ve tedavisinde potansiyel bir faktör olarak düşünülmelidir. Anjiyopoietin-1'in azalması beyin tümörlerinin başlangıcında veya yayılmasında rol oynuyor olabilir. Yaşlı bireylerdeki düşük seviyeler, daha agresif veya daha kötü prognozlu kanserlerle bağlantılı olabilir.

Bununla birlikte, kanser görülme sıklığı yaşla birlikte artar; buna karşılık, yaşlılarda kanserin ilerleme hızı tipik olarak gençlere göre daha yavaştır. Tümör hücrelerinin proliferatif ve göç etme yeteneklerinin azalmasına ek olarak, anjiyogenez bozukluğunun yaşlılarda kanserin ilerlemesini engellemede önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır. Tümör ilerlemesi anjiyogeneze bağlıdır ve tümör vaskülaritesi neoplazmların çoğunun prognozu ile ilişkilidir. Yaşlı farelerde anjiyogenez ve tümör vaskülatürünün her ikisi de inhibe edilir ve meme kanseri teşhisi konan yaşlı kadınlarda tümör mikrodamarlarının sayısının azaldığı gözlenmiştir [371]. Ang1 gelişen vaskülatürde kapiller sızıntıyı önlerken, Ang2 gelişmiş vasküler geçirgenliği kolaylaştırır [372].

Tablo 3.4 ve Şekil 3.33'te sunulan bulgular, iki farklı yaş grubundaki beyin kanseri hastaları arasında anjiopoietin-2 düzeylerine ilişkin önemli bilgiler sunmaktadır: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). Bu, anjiopoietin-2'nin ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında önemli ölçüde farklılık göstermediğini göstermektedir.

Her iki yaş grubu için nispeten küçük standart sapmalar, verilerin ortalama değerler etrafında yoğunlaştığını göstermektedir. Ayrıca, bu iki yaş grubunu karşılaştırmanın p değeri, geleneksel anlamlılık eşiği olan 0,05'in üzerinde, 0,84'tür. Bu, anjiyopoietin-2'nin ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında anlamlı olarak farklılık göstermediğini gösterir.

Bu çalışmanın bulgularına göre yaş, beyin kanserli hastalarda anjiopoietin-2 düzeylerinde belirleyici bir faktör olmayabilir. Bu durum, iki yaş grubu için anjiopoietin-2 ortalama değerlerinin önemli ölçüde farklılık göstermediğini ortaya koyan 0,84 p-değeri ile

desteklenmektedir. Önemli olarak, bu sonuç beyin kanserli hastalarda yaşın anjiopietin-2 seviyelerindeki değişiklikler için bir risk faktörü olmayabileceğini ima etmektedir. Yaşlanan vücutta, bazıları yaşa bağlı hastalıkların gelişme riskinin artmasıyla bağlantılı olan çeşitli fizyolojik değişiklikler meydana gelir. Bunlar arasında kardiyovasküler bozukluklar, tip 2 diyabet, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı yer almaktadır. Anjiopietin-2 (Ang2) proteini çeşitli hastalıkların ilerlemesi ve gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir [373].

Şekil 3.34 ve Tablo 3.4'te iki farklı yaş grubu için desmoglein-3 ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). Bu, desmoglein-3'ün iki yaş grubu için ortalama değerlerinin farklı olabileceğini, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Bu iki yaş grubunu karşılaştırmak, önceden belirlenmiş anlamlılık düzeyi olan 0,05'ten marjinal olarak daha büyük olan 0,075'lik bir p değeri verir. Bu, iki yaş grubu için desmoglein-3'ün ortalama değerlerinin farklılık gösterebileceğini, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını düşündürmektedir.

Desmosomal proteinler ile baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomunun klinikopatolojik yönleri arasındaki ilişkiler son derece sınırlı sayıda araştırmacı tarafından araştırılmıştır (HNSCC) [100]. Ek olarak, desmoglein-3 ekspresyon seviyeleri ile tümörlerin hem ilerlemesi hem de metastazı arasında bir bağlantı olduğu belgelenmiştir [374], bu da belirli bir bağlamda desmoglein-3'ün kanser ilerlemesine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 3.4 ve Şekil 3.35'teki veriler, iki farklı yaş grubundaki beyin kanseri hastalarında eotaksin-2 seviyeleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). Her iki grup için nispeten küçük standart sapmalar, her bir grup içindeki verilerin oldukça tutarlı olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, 0,055'lik p-değeri, iki yaş grubu arasında ortalama eotaksin-2 seviyelerinde bir farklılık olsa da, bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığını göstermektedir. Buna göre, yaş beyin kanseri teşhisi konmuş hastalar arasında eotaksin-2 konsantrasyonlarını potansiyel olarak etkileyebilir.

Her iki grup için nispeten küçük standart sapmalar, her gruptaki verilerin oldukça tutarlı olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, 0,055'lik p değeri, iki yaş grubu arasında ortalama eotaksin-2 seviyelerinde bir ayrım olabileceğini ima etse de, bu fark istatistiksel

anlamlılığa ulaşmamaktadır. Buna göre, yaş, beyin kanseri teşhisi konan hastalar arasında eotaksin-2 konsantrasyonlarını potansiyel olarak etkileyebilir

Yaşlı nüfusta devam eden artış göz önüne alındığında, yaşlanma ve kanser arasındaki ilişkinin daha derinlemesine anlaşılmasına acil ihtiyaç vardır. Ayrıca, genç ve yaşlı yetişkinlerdeki maligniteler arasında farklılıklar tespit edilmiştir [375]. Eozinofiller yüzyılı aşkın bir süredir kanserle bağlantılı olsa da, hastalığıdaki kesin işlevleri bilinmemektedir. Son gözlemler, kanser hücrelerine karşı doğrudan sitotoksik yetenekler sergilediklerini veya tümör mikro çevresindeki diğer immün hücreler hakkında düzenleyici eylemler sergilediklerini ve bunun da tümör yanlısı veya tümör karşıtı aktiviteyle sonuçlandığını göstermiştir [376].

Şekil 3.36 ve Tablo 3.4'te iki farklı yaş grubu için integrin beta-1 ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). Bu, integrin beta-1'in ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında farklılık gösterebileceğini ortaya koymaktadır; ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır. Bu iki yaş grubunu karşılaştırmak, geleneksel anlamlılık eşiği olan 0,05'e yakın olan 0,053'lük bir p değeri vermiştir. Bu, integrin beta-1'in ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir; ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır.

Hücrelerde en yaygın olarak eksprese edilen integrin olan $\beta 1$ integrinin çeşitli kanser türlerinin prognozu ve klinik ilerlemesinde rol oynayabileceği varsayılmıştır [377]. Örneğin, Guo ve arkadaşlarına göre [378], $\beta 1$ integrin diğer araştırmacılara göre küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde en yaygın olarak ifade edilen integrindir [147] ve aynı malignitede ekspresyonunu lenf nodu metastazlarıyla ilişkilendiren kanıtlar tespit etmiştir. Buna rağmen, Kren ve ark. [379], $\beta 1$ integrinin düşük ekspresyonunun, pankreatik β hücre karsinogenezinin bir fare modelinde tümör hücrelerinin yayılmasını artırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, pankreas kanserinde gemsitabin ve hERG1/integrin $\beta 1$ kompleks antikörünün eş zamanlı uygulanması tümör kitle hacmini azaltmış, sağkalım oranını iyileştirmiş ve kayda değer toksik yan etkilerin olmamasını sağlamıştır [380].

Yüksek $\beta 1$ integrin ekspresyonunun meme kanseri bağlamında azalmış sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu keşfedilmiştir [377]. Petricevic ve ark. [151], $\beta 1$ integrin ekspresyonu ile meme kanseri teşhisi konan hastaların sağkalımı arasında anlamlı bir bağlantı bulamamıştır. Çalışmada [377], bulgulara göre, $\beta 1$ integrin ekspresyonu yüksek

olan invaziv meme kanserli hastalarda genel ve hastalıksız sağkalım oranı daha kısadır. Bu durumda, bu proteinin ekspresyonu ve kanser hastalarının sağkalım oranı ile korelasyonu üzerine yapılan çalışmaların anlaşmazlıklar içerdiğini ayırt etmek mümkündür.

Şekil 3.37 ve Tablo 3.4'te iki farklı yaş grubu için integrin beta-3 ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir: G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş). Bu bulgu, integrin beta-3'ün ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiğini ve daha büyük yaş grubunun daha yüksek seviyeler sergilediğini ortaya koymaktadır. Bu keşif önemlidir çünkü integrin beta-3 seviyelerindeki dalgalanmaların integrin beta-3'ün beyin tümörü gelişimi veya ilerlemesinde rol oynayabileceğini ima etmektedir. Yaşlı hastalarda daha yüksek seviyeler daha agresif tümörler veya daha kötü prognoz ile ilişkili olabilir.

İntegrin beta-3 düzeyleri yaşa göre gruplama yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Dolayısıyla integrin-beta 3 düzeylerin yaştan etkilenmemektedir.

Bağışıklık sisteminin neredeyse her bileşeni yaşlanmadan etkilenmektedir. Bu immünoşenesans değişikliklerinin kümülatif etkileri arasında enfeksiyonlara karşı artan bir duyarlılık ve yaşlandıkça artan kanser görülme sıklığı yer almaktadır [381]. Malignitelerde $\beta 3$ integrin ile ilgili olarak, $\alpha v\beta 3$ integrin en kapsamlı işlevlere sahip alt tiptir. Çeşitli kanser hücrelerinin invazyonu, metastazı, proliferasyonu ve sağkalımında rol oynar. Ayrıca, bazı kanser türlerinde yüksek lenf nodu veya kemik metastazlarının ve azalan hasta sağkalımının bir sinyali olarak hizmet eder [317].

Şekil 3.38 ve Tablo 3.4'te G1 ve G2 olmak üzere iki farklı yaş grubu için intellektin-1 ortalamaları ve standart sapmaları verilmiştir. Bu iki yaş grubunu karşılaştırma ile ilişkili p değeri, geleneksel anlamlılık eşiği olan 0,05'in üzerinde, 0,291'dir. Bu, İntellektin-1'in ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermediğini düşündürmektedir. Mevcut verilere dayanarak, yaştan beyin kanseri teşhisi konan bireyler arasında intellektin-1 konsantrasyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmadığı sonucuna varılabilir.

Bu, intellektin-1 ortalama değerlerinin iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Mevcut verilere dayanarak, beyin

kanseri teşhisi konmuş bireylerde yaştan intellektin-1 konsantrasyonları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılabilir. Ayrıca, intellektin-1 için standart sapmalar iki yaş grubu arasında karşılaştırılabilirken, G1 biraz daha yüksek bir değere sahiptir. Bu durum, intellektin-1 seviyelerinin farklı yaşlardaki kişiler arasında önemli ölçüde farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, her iki grup için son derece benzer ortalama değerler, yaştan intellektin-1 seviyelerini önemli ölçüde etkilemediğine dair daha fazla kanıt sağlamaktadır. Önceki araştırmalar, mide kanseri dokularında anormal ITLN1 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur; bu da proteinin mide kanseri teşhisi konmuş bireyler için değerli bir prognostik gösterge olarak hizmet edebileceğini göstermektedir [382]. Sağlıklı bireyler ile farklı kanser türleri teşhisi konan hastalar arasındaki ITLN1 seviyelerindeki farklılık, ITLN'nin kemoterapiye katılımına ilgi uyandırmıştır [178]. Ayrıca, aşırı kilo ve obezitenin ITLN1 ve kanser arasındaki ilişkiyi potansiyel olarak etkilediği varsayılmıştır [180]. Bu gözlemlerin bir sonucu olarak, ITLN kanser biyolojisinde işlev görebilir ve kanserin gelişimi veya ilerlemesi için bir biyobelirteç olarak hizmet edebilir.

G1 (40-60 yaş) ve G2 (61-85 yaş) olmak üzere iki yaş grubu için proprotein konvertaz1 ortalama değerleri ve standart sapmaları sırasıyla Tablo 3.4 ve Şekil 3.39'da sunulmuştur. Bu iki yaş grubu arasındaki karşılaştırmanın p değeri 0,05'ten yüksek, 0,539'dur. Bu, proprotein konvertaz-1'in ortalama değerinin iki yaş grubu arasında anlamlı olarak farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla, Tablo 3.4'te sunulan verilere göre, beyin kanseri teşhisi konan hastalar arasında yaş ve proprotein konvertaz-1 seviyeleri arasında belirgin bir istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur.

Bu da proprotein konvertaz1 ortalama değerinin iki yaş grubu arasında önemli bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Enzim inhibisyonu ve gen ifadesinin azaltılması da dahil olmak üzere çeşitli metodolojiler, PC'lerin kanser de dahil olmak üzere çeşitli proliferatif hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu kavramı lehine deneysel kanıtlar sağlamaktadır. Çeşitli insan malignitelerinde ve tümör hücre hatlarında farklı PC'lerin ekspresyonunun arttığı rapor edilmiş olsa da, bu PC'lerin bu kanserlerdeki kesin önemi bilinmemektedir. Ek araştırmalar, nöroendokrin tümörlerde yüksek PC1 ve PC2 seviyeleri arasında kayda değer bir korelasyon olduğunu belgelemiştir; bu da

nörolojik ve endokrin özellikler sergileyen tümör hücrelerinin kötü huylu doğasına potansiyel katkılarını göstermektedir [383].

PC'ler, çeşitli metodolojilerle (örn. enzim inhibisyonu ve gen ifadesinin azaltılması) desteklendiği üzere, kanser de dahil olmak üzere çeşitli proliferatif hastalıkların başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. Çok sayıda insan malignitesinin ve tümör hücre hattının belirli PC'leri daha yüksek seviyelerde ifade ettiği gözlemlenmiş olsa da, bu PC'lerin bu kanserlerdeki göreceli önemi belirsizliğini korumaktadır. Diğer araştırmacılar nöroendokrin tümörlerde yüksek düzeyde PC1 ve PC2 ekspresyonu tespit etmiş olup bu proteinlerin nörolojik ve endokrin özellikler gösteren tümör hücrelerinde kanser gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Tablo 3.4 ve Şekil 3.40'ta G1 40-60 yaş arası beyin kanseri hastalarını temsil ederken G2 61-85 yaş arası beyin kanseri hastalarını temsil etmektedir. Bu sonuçlardan, G2'deki (daha yaşlı yaş grubu) ortalama değerin G1'den (daha genç yaş grubu) biraz daha düşük olması nedeniyle, artan yaşla birlikte sestrin1 seviyelerinde hafif bir düşüş olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, her iki gruptaki standart sapmaların nispeten büyük olduğuna dikkat etmek önemlidir, bu da her gruptaki sestrin1 seviyelerinde önemli bir değişkenlik olduğunu gösterir. Bu sonuçlardan, G2'deki (daha yaşlı yaş grubu) ortalama değer G1'den (daha genç yaş grubu) biraz daha düşük olduğu için, artan yaşla birlikte sestrin 1 seviyelerinde hafif bir düşüş olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, her iki gruptaki standart sapmaların nispeten büyük olduğunu ve her grup içinde sestrin 1 seviyelerinde önemli bir değişkenlik olduğunu belirtmek önemlidir.

Kanser de dahil olmak üzere yaşa bağlı bozukluklar alanında oldukça ilgi çeken bir konu, kanserli hastalarda yaşın Sestrin 1 seviyeleri üzerindeki etkisidir. Kanıtlar, Sestrin 1 ile yaşa bağlı bozukluklar ve yaşlanmanın kendisi arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermektedir, çünkü ifadesi yaşla birlikte azalabilir, oksidatif strese karşı direnci zayıflatabilir ve yaşa bağlı zararı ortadan kaldırabilir [384]. Ayrıca, Sestrin 1 ifadesinin hareketsizlik dönemlerinde azaldığını ve bu proteindeki genetik bir eksikliğin kas kaybını kötüleştirdiğini belirtmek gerekir. Tersine, Sestrin 1'in aşırı ekspresyonu atrofiyi inhibe edebilir, bu da yaşa bağlı kas atrofisinin önlenmesinde olası bir katılımı düşündürür [385].

4.3. Sonuçlar

Bu tez kapsamında, beyin kanseri hastalarında bir dizi değişken ile belirli protein biyobelirteçlerinin miktarları arasındaki ilişkiler incelendi. Araştırılan değişkenler arasında yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve diyabet durumu yer almaktadır. İncelenen protein biyobelirteçleri şunlardır:

amiloid polipeptit, ang1, ang2, desmoglein-3, eotaksin-2, integrin beta-1, integrin beta-3, intellektin-1, proprotein konvertaz 1 (PC1), sestrin-1.

- Çalışma, diyabet varlığının ve tümör türünün (iyi huylu ve kötü huylu) biyobelirteç seviyelerinde farklı etkilere neden olabileceğini ortaya koymuştur. Örneğin, desmoglein-3 seviyeleri iyi huylu tümörlerde zirve yaparken kötü huylu tümörlerde azalmış, amiloid polipeptit ve eotaksin-2 seviyeleri ise kontrolden iyi huyluya ve kötü huyluya doğru kademeli olarak artmıştır.
- Tümör tipi ve diyabet, belirli biyobelirteçlerin seviyelerini etkileyerek etkileşime girmiştir. Örneğin, diyabet iyi huylu tümörlerde amiloid polipeptit seviyeleri artarken kötü huylu tümörlerde desmoglein-3 seviyeleri düşmüştür.
- Daha yüksek VKİ değerleri sıklıkla daha yüksek amiloid polipeptit, anjiyopoietin-1, desmoglein-3 ve eotaksin-2 seviyeleri ile ilişkilendirilmiş ve bu da beyin tümörlerinin biyolojisinde kilo kontrolü için olası bir işlevi işaret etmiştir. Tersine, VKİ arttıkça intellektin-1 seviyeleri düşmüştür.
- Biyobelirteçlerin Ang1 hariç yaştan bağımsız olduğu görülmektedir. Ang1 seviyeleri ise ileri yaş grubunda önemli ölçüde düşük bulunmuştur.

4.4. Öneriler

- Daha fazla sayıda ve çeşitlilikte hastayı içeren araştırmalar yürütmek. Bu, çeşitli tümör alt tiplerine, coğrafi bölgelere ve etnik kökenlere sahip hastaların dahil edilmesini gerektirebilir.
- Yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve diyabet durumunun belirli protein biyobelirteçlerinin konsantrasyonlarını etkilediğine dair altta yatan mekanizmaları incelenmesi. Bu bilgiler beyin tümörlerinin biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

- Çalışılan protein biyobelirteçlerinin beyin tümörlerinin başlangıcında, ilerlemesinde ve tedaviye yanıtında oynadığı işlevsel fonksiyonların incelenmesi. Bu, en yeni tıbbi tedaviler için olası hedeflere işaret edebilir.
- Protein biyobelirteç seviyelerindeki değişiklikler ile hastalığın seyri ve tedavinin etkinliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hastaları zaman içinde izleyen uzun vadeli çalışmalar.
- Klinisyenler beyin kanserli hastaları değerlendirirken standart klinik ve patolojik özelliklere ek olarak yaş, VKİ ve diyabet durumunu da dikkate almalıdır.
- Protein biyobelirteçlerinin beyin kanserindeki rolleri hakkındaki bilgilerimiz geliştikçe, tedavi seçeneklerini bilgilendirmek ve terapötik stratejileri özelleştirmek için bu belirteçleri kullanma potansiyelinin araştırılması.
- Beyin kanserli hastalarda ve farklı özelliklere sahip sağlıklı bireylerde protein biyobelirteç seviyeleri için referans aralıkların belirlenmesi. Bu, klinik bağlamlarda biyobelirteç ölçümlerinin yorumlanmasını geliştirebilir.
- Hastaları sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürmenin değeri ve kilo kontrolü gibi yaşam tarzı tercihlerinin beyin tümörlerinin biyolojisi üzerindeki olası etkileri konusunda bilgilendirmek.

KAYNAKÇA

1. Afroz, S., The Role of apoptosis in suicide gene therapy of glioblastoma. 2021, The University of Bergen.
2. Tan, P., Chen, X., Zhang, H., Wei, Q., and Luo, K., 2023. Artificial intelligence aids in development of nanomedicines for cancer management. **Seminars in Cancer Biology**. **89**: p. 61-75.
3. Abd-Ellah, M.K., Awad, A.I., Khalaf, A.A., and Hamed, H.F., 2019. A review on brain tumor diagnosis from MRI images: Practical implications, key achievements, and lessons learned. **Magnetic resonance imaging**. **61**: p. 300-318.
4. Mehrotra, R., Ansari, M., Agrawal, R., and Anand, R., 2020. A transfer learning approach for AI-based classification of brain tumors. **Machine Learning with Applications**. **2**: p. 100003.
5. Tahir, M.N., 2018. Classification and characterization of brain tumor MRI by using gray scaled segmentation and DNN.
6. Razzak, M.I., Imran, M., and Xu, G., 2018. Efficient brain tumor segmentation with multiscale two-pathway-group conventional neural networks. **IEEE journal of biomedical and health informatics**. **23**(5): p. 1911-1919.
7. Abiwinanda, N., Hanif, M., Hesaputra, S.T., Handayani, A., and Mengko, T.R. *Brain tumor classification using convolutional neural network*. in *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018: June 3-8, 2018, Prague, Czech Republic (Vol. 1)*. 2019. Springer.
8. Binder, H., Willscher, E., Loeffler-Wirth, H., Hopp, L., Jones, D., Pfister, S., et al., 2019. DNA methylation, transcriptome and genetic copy number signatures of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas resolve cancer heterogeneity and development. **Acta neuropathologica communications**. **7**: p. 1-18.
9. Sultan, H.H., Salem, N.M., and Al-Atabany, W., 2019. Multi-classification of brain tumor images using deep neural network. **IEEE access**. **7**: p. 69215-69225.
10. Shi, W.-T., Lyu, Z.-J., Tang, S.-T., Chia, T.-L., and Yang, C.-Y., 2018. A bionic hand controlled by hand gesture recognition based on surface EMG signals: A preliminary study. **Biocybernetics and Biomedical Engineering**. **38**(1): p. 126-135.

11. Valand, J.H., Twine, D., Kyomukamaa, M., Atino, R., Buteme, G.M., Muhahiria, S., et al., 2022. Role of Bioinformatics in Cancer Diagnosis.
12. De Palma, M., Biziato, D., and Petrova, T.V., 2017. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. **Nature Reviews Cancer**. **17**(8): p. 457-474.
13. Harjunpää, H., Lloort Asens, M., Guenther, C., and Fagerholm, S.C., 2019. Cell adhesion molecules and their roles and regulation in the immune and tumor microenvironment. **Frontiers in immunology**. **10**: p. 1078.
14. Klein, D., 2018. The tumor vascular endothelium as decision maker in cancer therapy. **Frontiers in oncology**. **8**: p. 367.
15. Janiszewska, M., Primi, M.C., and Izard, T., 2020. Cell adhesion in cancer: Beyond the migration of single cells. **Journal of Biological Chemistry**. **295**(8): p. 2495-2505.
16. Bower, R.L. and Hay, D.L., 2016. Amylin structure-function relationships and receptor pharmacology: implications for amylin mimetic drug development. **Br J Pharmacol**. **173**(12): p. 1883-98 DOI: 10.1111/bph.13496.
17. Wei, X., Jessa, S., Kleinman, C.L., and Phoenix, T.N., 2021. Mapping Angiopoietin1 Expression in the Developing and Adult Brain. **Developmental Neuroscience**. **43**(6): p. 321-334.
18. Fukumura, D., Kloepper, J., Amoozgar, Z., Duda, D.G., and Jain, R.K., 2018. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. **Nature reviews Clinical oncology**. **15**(5): p. 325-340.
19. Abula, Y., Su, Y., Tuniyazi, D., and Yi, C., 2021. Desmoglein 3 contributes to tumorigenicity of pancreatic ductal adenocarcinoma through activating Src–FAK signaling. **Animal Cells and Systems**. **25**(3): p. 195-202.
20. Furer, V., Hazan, E., Mor, A., Segal, M., Katav, A., Aloush, V., et al., 2018. Elevated levels of eotaxin-2 in serum of fibromyalgia patients. **Pain Research and Management**. **2018**.
21. Sun, Q., Zhou, C., Ma, R., Guo, Q., Huang, H., Hao, J., et al., 2018. Prognostic value of increased integrin-beta 1 expression in solid cancers: a meta-analysis. **OncoTargets and Therapy**. **11**: p. 1787-1799 DOI: 10.2147/OTT.S155279.
22. Shakya, M. and Lindberg, I., 2020. Mouse Models of Human Proprotein Convertase Insufficiency. **Endocrine Reviews**. **42**(3): p. 259-294 DOI: 10.1210/endrev/bnaa033.

23. Yang, F., Wang, W., Zhang, Y., Nong, J., and Zhang, L., 2023. Effects of ferroptosis in myocardial ischemia/reperfusion model of rat and its association with Sestrin 1. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**. **32**(2): p. 219-231.
24. Peddinti, A.S., Maloji, S., and Manepalli, K. *Evolution in diagnosis and detection of brain tumor–review*. in *Journal of Physics: Conference Series*. 2021. IOP Publishing.
25. Tiwari, A., Srivastava, S., and Pant, M., 2020. Brain tumor segmentation and classification from magnetic resonance images: Review of selected methods from 2014 to 2019. **Pattern Recognition Letters**. **131**: p. 244-260.
26. Tandel, G.S., Biswas, M., Kakde, O.G., Tiwari, A., Suri, H.S., Turk, M., et al., 2019. A review on a deep learning perspective in brain cancer classification. **Cancers**. **11**(1): p. 111.
27. Mahjoubi, M.A., Hamida, S., El Gannour, O., Cherradi, B., El Abbassi, A., and Raihani, A., 2023. Improved Multiclass Brain Tumor Detection using Convolutional Neural Networks and Magnetic Resonance Imaging. **International Journal of Advanced Computer Science and Applications**. **14**(3).
28. Vienne-Jumeau, A., Tafani, C., and Ricard, D., 2019. Environmental risk factors of primary brain tumors: A review. **Revue neurologique**. **175**(10): p. 664-678.
29. Hassanipour, S., Namvar, G., Fathalipour, M., Ghorbani, M., Abdzadeh, E., Zafarshampour, S., et al., 2019. The incidence of brain tumours in Iran: a systematic review and meta-analysis. **Advances in Human Biology**. **9**(1): p. 2-7.
30. Farmanfarma, K.K., Mohammadian, M., Shahabinia, Z., Hassanipour, S., and Salehiniya, H., 2019. Brain cancer in the world: an epidemiological review. **World Cancer Research Journal**. **6**(5).
31. Sharif, M.I., Li, J.P., Khan, M.A., and Saleem, M.A., 2020. Active deep neural network features selection for segmentation and recognition of brain tumors using MRI images. **Pattern Recognition Letters**. **129**: p. 181-189.
32. Rehman, A., Khan, M.A., Saba, T., Mehmood, Z., Tariq, U., and Ayesha, N., 2021. Microscopic brain tumor detection and classification using 3D CNN and feature selection architecture. **Microscopy Research and Technique**. **84**(1): p. 133-149.

33. Mittal, A., Kumar, D., Mittal, M., Saba, T., Abunadi, I., Rehman, A., et al., 2020. Detecting pneumonia using convolutions and dynamic capsule routing for chest X-ray images. **Sensors**. **20**(4): p. 1068.
34. Rehman, A., Khan, M.A., Mehmood, Z., Saba, T., Sardaraz, M., and Rashid, M., 2020. Microscopic melanoma detection and classification: A framework of pixel-based fusion and multilevel features reduction. **Microscopy research and technique**. **83**(4): p. 410-423.
35. Khan, M.A., Ashraf, I., Alhaisoni, M., Damaševičius, R., Scherer, R., Rehman, A., et al., 2020. Multimodal brain tumor classification using deep learning and robust feature selection: A machine learning application for radiologists. **Diagnostics**. **10**(8): p. 565.
36. Ejaz, K., Rahim, M.S.M., Rehman, A., Chaudhry, H., Saba, T., Ejaz, A., et al., 2018. Segmentation method for pathological brain tumor and accurate detection using MRI. **International Journal of Advanced Computer Science and Applications**. **9**(8): p. 394-401.
37. McFaline-Figueroa, J.R. and Lee, E.Q., 2018. Brain tumors. **The American journal of medicine**. **131**(8): p. 874-882.
38. Wankhede, M.D.S. and Rangasamy, S., 2021. Review on deep learning approach for brain tumor glioma analysis. **Information Technology in Industry**. **9**(1): p. 395-408.
39. Devi, N. and Bhattacharyya, K. *Automatic brain tumor detection and classification of grades of astrocytoma*. in *Proceedings of the International Conference on Computing and Communication Systems: I3CS 2016, NEHU, Shillong, India*. 2018. Springer.
40. Sutton, K., *Perceptions and experiences of the subjective wellbeing of people with a diagnosis of high grade glioma: a longitudinal phenomenological study*. 2021, King's College London.
41. Adamson, C., Kanu, O.O., Mehta, A.I., Di, C., Lin, N., Mattox, A.K., et al., 2009. Glioblastoma multiforme: a review of where we have been and where we are going. **Expert opinion on investigational drugs**. **18**(8): p. 1061-1083.
42. Thakkar, J.P., Dolecek, T.A., Horbinski, C., Ostrom, Q.T., Lightner, D.D., Barnholtz-Sloan, J.S., et al., 2014. Epidemiologic and molecular prognostic

- review of glioblastoma. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**. **23**(10): p. 1985-1996.
43. Alberts, E., *Multi-modal Multi-temporal Brain Tumor Segmentation, Growth Analysis and Texture-based Classification*. 2019, Technische Universität München.
 44. Meraj, T., Rauf, H.T., Zahoor, S., Hassan, A., Lali, M.I., Ali, L., et al., 2021. Lung nodules detection using semantic segmentation and classification with optimal features. **Neural Computing and Applications**. **33**: p. 10737-10750.
 45. Salles, D., Santino, S.F., Ribeiro, D.A., Malinverni, A.C., and Stávale, J.N., 2022. The involvement of the MAPK pathway in pilocytic astrocytomas. **Pathology-Research and Practice**: p. 153821.
 46. Giantini-Larsen, A.M., Pannullo, S., and Juthani, R.G., 2022. Challenges in the Diagnosis and Management of Low-Grade Gliomas. **World Neurosurgery**. **166**: p. 313-320.
 47. Tasić, G., Nikolić, I., Rasulić, L., Janićijević, A., and Aleksić, V., 2023. The curious case of commitment to religion and prayer in extreme long term survival anaplastic astrocytoma patient. **Romanian Neurosurgery**: p. 115-119.
 48. Zhao, M., Liu, Y., Ding, G., Qu, D., and Qu, H., 2021. Online database for brain cancer-implicated genes: exploring the subtype-specific mechanisms of brain cancer. **BMC genomics**. **22**(1): p. 1-11.
 49. Hay, D.L., Chen, S., Lutz, T.A., Parkes, D.G., and Roth, J.D., 2015. Amylin: pharmacology, physiology, and clinical potential. **Pharmacological reviews**. **67**(3): p. 564-600.
 50. Hay, D.L. and Dickerson, I.M., *The Calcitonin Gene-Related Peptide Family*. 2010: Springer.
 51. Xie, J., Tong, Z., Shen, L., Shang, Y., Li, Y., Lu, B., et al., 2022. Amylin: new insight into pathogenesis, diagnosis, and prognosis of non-insulin-dependent diabetes-mellitus-related cardiomyopathy. **Emergency and Critical Care Medicine**. **2**(1): p. 32-38.
 52. Sopova, J.V., Koshel, E.I., Belashova, T.A., Zadorsky, S.P., Sergeeva, A.V., Siniukova, V.A., et al., 2019. RNA-binding protein FXR1 is presented in rat brain in amyloid form. **Sci Rep**. **9**(1): p. 18983 DOI: 10.1038/s41598-019-55528-6.

53. Kucheryavykh, L.Y., Ortiz-Rivera, J., Kucheryavykh, Y.V., Zayas-Santiago, A., Diaz-Garcia, A., and Inyushin, M.Y., 2019. Accumulation of innate amyloid beta peptide in glioblastoma tumors. **International Journal of Molecular Sciences**. **20**(10): p. 2482.
54. Inyushin, M., Zayas-Santiago, A., Rojas, L., Kucheryavykh, Y., and Kucheryavykh, L., 2019. Platelet-generated amyloid beta peptides in Alzheimer's disease and glaucoma. **Histology and histopathology**. **34**(8): p. 843.
55. Kucheryavykh, L.Y., Kucheryavykh, Y.V., Washington, A.V., and Inyushin, M.Y., 2018. Amyloid beta peptide is released during thrombosis in the skin. **International Journal of Molecular Sciences**. **19**(6): p. 1705.
56. Zhu, H., Tao, Q., Ang, T.F.A., Massaro, J., Gan, Q., Salim, S., et al., 2019. Association of plasma amylin concentration with Alzheimer disease and brain structure in older adults. **JAMA network open**. **2**(8): p. e199826-e199826.
57. Zayas-Santiago, A., Díaz-García, A., Nuñez-Rodríguez, R., and Inyushin, M., 2020. Accumulation of amyloid beta in human glioblastomas. **Clin Exp Immunol**. **202**(3): p. 325-334 DOI: 10.1111/cei.13493.
58. Yu, X. and Ye, F., 2020. Role of Angiopoietins in Development of Cancer and Neoplasia Associated with Viral Infection. **Cells**. **9**(2) DOI: 10.3390/cells9020457.
59. Fagiani, E. and Christofori, G., 2013. Angiopoietins in angiogenesis. **Cancer letters**. **328**(1): p. 18-26.
60. Parmar, D. and Apte, M., 2021. Angiopoietin inhibitors: A review on targeting tumor angiogenesis. **European Journal of Pharmacology**. **899**: p. 174021.
61. Vedadi, S., Azimzadeh, M., Touluei, A.E., Rahimpour, S., and Shotorbani, S.S., 2023. The molecular and clinical significance of the Tie/angiopoietin system in leukemia. **Pathology - Research and Practice**. **242**: p. 154285 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154285>.
62. Eklund, L. and Saharinen, P., 2013. Angiopoietin signaling in the vasculature. **Experimental cell research**. **319**(9): p. 1271-1280.
63. Zhang, Y., Kontos, C.D., Annex, B.H., and Popel, A.S., 2019. Angiopoietin-tie signaling pathway in endothelial cells: a computational model. **Iscience**. **20**: p. 497-511.

64. Jeansson, M., Gawlik, A., Anderson, G., Li, C., Kerjaschki, D., Henkelman, M., et al., 2011. Angiopoietin-1 is essential in mouse vasculature during development and in response to injury. **The Journal of clinical investigation**. **121**(6): p. 2278-2289.
65. Rada, M., Kapelanski-Lamoureux, A., Tsamchoe, M., Petrillo, S., Lazaris, A., and Metrakos, P., 2022. Angiopoietin-1 Upregulates Cancer Cell Motility in Colorectal Cancer Liver Metastases through Actin-Related Protein 2/3. **Cancers (Basel)**. **14**(10) DOI: 10.3390/cancers14102540.
66. Ibrahim, N.S., Lazaris, A., Rada, M., Petrillo, S.K., Huck, L., Hussain, S., et al., 2019. Angiopoietin1 deficiency in hepatocytes affects the growth of colorectal cancer liver metastases (CRCLM). **Cancers**. **12**(1): p. 35.
67. Mu, Y., Yu, H., Wu, T., Zhang, J., Evans, S.M., and Chen, J., 2020. O-linked β -N-acetylglucosamine transferase plays an essential role in heart development through regulating angiopoietin-1. **PLoS Genet**. **16**(4): p. e1008730 DOI: 10.1371/journal.pgen.1008730.
68. Pousa, I.D., Maté, J., Salcedo-Mora, X., Abreu, M.T., Moreno-Otero, R., and Gisbert, J.P., 2008. Role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin systems in serum of Crohn's disease patients. **Inflammatory bowel diseases**. **14**(1): p. 61-67.
69. Atesoglu, E.B., Tarkun, P., Mehtap, O., Demirsoy, E.T., Atalay, F., Maden, M., et al., 2016. Serum Angiopoietin levels are different in acute and chronic myeloid neoplasms: Angiopoietins do not only regulate tumor angiogenesis. **Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion**. **32**: p. 162-167.
70. Terpos, E., Anargyrou, K., Katodritou, E., Kastritis, E., Papatheodorou, A., Christoulas, D., et al., 2012. Circulating angiopoietin-1 to angiopoietin-2 ratio is an independent prognostic factor for survival in newly diagnosed patients with multiple myeloma who received therapy with novel antimyeloma agents. **International Journal of Cancer**. **130**(3): p. 735-742.
71. Adachi, T., Nouse, K., Miyahara, K., Oyama, A., Wada, N., Dohi, C., et al., 2019. Monitoring serum proangiogenic cytokines from hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**. **34**(6): p. 1081-1087.

72. Pietrowski, D., Wiehle, P., Sator, M., Just, A., and Keck, C., 2010. Regulation of the angiopoietin-2 gene by hCG in ovarian cancer cell line OVCAR-3. **Hormone and metabolic research.** **42**(05): p. 328-333.
73. Martinelli, S., Kanduri, M., Maffei, R., Fiorcari, S., Bulgarelli, J., Marasca, R., et al., 2013. ANGPT2 promoter methylation is strongly associated with gene expression and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. **Epigenetics.** **8**(7): p. 720-729.
74. Luo, W. and Wang, Y., 2019. Hypoxia mediates tumor malignancy and therapy resistance. **Hypoxia and Cancer Metastasis:** p. 1-18.
75. Autenshlyus, A., Arkhipov, S., Mikhailova, E., Marinkin, I., Arkhipova, V., and Varaksin, N., 2019. The relationship between cytokine production, CSF2RA, and IL1R2 expression in mammary adenocarcinoma, tumor histopathological parameters, and lymph node metastasis. **Technology in cancer research & treatment.** **18:** p. 1533033819883626.
76. Belanger, A.J., Lu, H., Date, T., Liu, L.X., Vincent, K.A., Akita, G.Y., et al., 2002. Hypoxia up-regulates expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ angiopoietin-related gene (PGAR) in cardiomyocytes: role of hypoxia inducible factor 1 α . **Journal of molecular and cellular cardiology.** **34**(7): p. 765-774.
77. Bae, J.-S. and Rezaie, A.R., 2010. Thrombin upregulates the angiopoietin–Tie2 Axis: endothelial protein C receptor occupancy prevents the thrombin mobilization of angiopoietin 2 and P-selectin from Weibel–Palade bodies. **Journal of Thrombosis and Haemostasis.** **8**(5): p. 1107-1115.
78. Akwii, R.G., Sajib, M.S., Zahra, F.T., and Mikelis, C.M., 2019. Role of Angiopoietin-2 in Vascular Physiology and Pathophysiology. **Cells.** **8**(5): p. 471.
79. Wang, Q. and Lash, G.E., 2017. Angiopoietin 2 in placentation and tumor biology: The yin and yang of vascular biology. **Placenta.** **56:** p. 73-78.
80. Thurston, G. and Daly, C., 2012. The complex role of angiopoietin-2 in the angiopoietin–tie signaling pathway. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine.** **2**(9): p. a006650.
81. Morse, M.A., Sun, W., Kim, R., He, A.R., Abada, P.B., Mynderse, M., et al., 2019. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma Role of Angiogenesis in HCC. **Clinical Cancer Research.** **25**(3): p. 912-920.

82. Nicolini, G., Forini, F., Kusmic, C., Iervasi, G., and Balzan, S., 2019. Angiopoietin 2 signal complexity in cardiovascular disease and cancer. **Life sciences**. **239**: p. 117080.
83. Abdul Pari, A.A., Singhal, M., Hübers, C., Mogler, C., Schieb, B., Gampp, A., et al., 2020. Tumor Cell–Derived Angiopoietin-2 Promotes Metastasis in Melanoma. **Cancer Research**. **80**(12): p. 2586-2598 DOI: 10.1158/0008-5472.Can-19-2660.
84. Schadendorf, D., van Akkooi, A.C., Berking, C., Griewank, K.G., Gutzmer, R., Hauschild, A., et al., 2018. Melanoma. **The Lancet**. **392**(10151): p. 971-984.
85. Saharinen, P., Eklund, L., and Alitalo, K., 2017. Therapeutic targeting of the angiopoietin–TIE pathway. **Nature Reviews Drug Discovery**. **16**(9): p. 635-661.
86. Maffei, R., Martinelli, S., Castelli, I., Santachiara, R., Zucchini, P., Fontana, M., et al., 2010. Increased angiogenesis induced by chronic lymphocytic leukemia B cells is mediated by leukemia-derived Ang2 and VEGF. **Leukemia research**. **34**(3): p. 312-321.
87. Fuhrmann, D.C. and Brüne, B., 2017. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia. **Redox biology**. **12**: p. 208-215.
88. Delva, E., Tucker, D.K., and Kowalczyk, A.P., 2009. The desmosome. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**. **1**(2): p. a002543.
89. Thomason, H.A., Scothern, A., McHarg, S., and Garrod, D.R., 2010. Desmosomes: adhesive strength and signalling in health and disease. **Biochemical Journal**. **429**(3): p. 419-433.
90. Dusek, R.L. and Attardi, L.D., 2011. Desmosomes: new perpetrators in tumour suppression. **Nature Reviews Cancer**. **11**(5): p. 317-323.
91. Brown, L. and Wan, H., 2015. Desmoglein 3: a help or a hindrance in cancer progression? **Cancers**. **7**(1): p. 266-286.
92. Wang, L., Liu, T., Wang, Y., Cao, L., Nishioka, M., Aguirre, R.L., et al., 2007. Altered expression of desmocollin 3, desmoglein 3, and β -catenin in oral squamous cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and cell proliferation. **Virchows Archiv**. **451**: p. 959-966.
93. Huang, C.C., Lee, T.J., Chang, P.H., Lee, Y.S., Chuang, C.C., Jhang, Y.J., et al., 2010. Desmoglein 3 is overexpressed in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of sinonasal cavity. **The Laryngoscope**. **120**(1): p. 26-29.

94. Chen, Y.-J., Lee, L.-Y., Chao, Y.-K., Chang, J.T., Lu, Y.-C., Li, H.-F., et al., 2013. DSG3 facilitates cancer cell growth and invasion through the DSG3-plakoglobin-TCF/LEF-Myc/cyclin D1/MMP signaling pathway. **PloS one**. **8**(5): p. e64088.
95. Ormanns, S., Altendorf-Hofmann, A., Jackstadt, R., Horst, D., Assmann, G., Zhao, Y., et al., 2015. Desmogleins as prognostic biomarkers in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. **British journal of cancer**. **113**(10): p. 1460-1466.
96. Viehweger, F., Azem, A., Gorbokon, N., Uhlig, R., Lennartz, M., Dwertmann Rico, S., et al., 2022. Desmoglein 3 (Dsg3) expression in cancer: A tissue microarray study on 15,869 tumors. **Pathology - Research and Practice**. **240**: p. 154200 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154200>.
97. Chi, Z., Balani, J., Gopal, P., Hammer, S., Lewis, C.M., and Peng, L., 2022. Characterization of Desmoglein 3 (DSG3) as a Sensitive and Specific Marker for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. **Gastroenterology Research and Practice**. **2022**.
98. Uttagomol, J., Ahmad, U.S., Rehman, A., Huang, Y., Laly, A.C., Kang, A., et al., 2019. Evidence for the desmosomal cadherin desmoglein-3 in regulating YAP and Phospho-YAP in keratinocyte responses to mechanical forces. **International journal of molecular sciences**. **20**(24): p. 6221.
99. Rehman, A., Cai, Y., Hünefeld, C., Jedličková, H., Huang, Y., Teck Teh, M., et al., 2019. The desmosomal cadherin desmoglein-3 acts as a keratinocyte anti-stress protein via suppression of p53. **Cell Death & Disease**. **10**(10): p. 750 DOI: [10.1038/s41419-019-1988-0](https://doi.org/10.1038/s41419-019-1988-0).
100. Troeltzsch, M., Künzel, V., Haidari, S., Troeltzsch, M., Otto, S., Ehrenfeld, M., et al., 2022. Desmoglein-3 overexpression in oral squamous cell carcinoma is associated with metastasis formation and early recurrence: An immunohistochemical study. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**. **50**(3): p. 281-288 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2021.11.015>.
101. Ahmad, U.S., Parkinson, E.K., and Wan, H., 2022. Desmoglein-3 induces YAP phosphorylation and inactivation during collective migration of oral carcinoma cells. **Molecular Oncology**. **16**(8): p. 1625-1649.
102. Rehman, A. and Wan, H., 2020. A novel regulatory pathway of Desmoglein-3 in keratinocyte stress response. **Journal of Cellular Signaling**. **1**(4): p. 169-179.

103. Pancewicz, J. and Niklinska, W., 2021. A brief overview of clinical implications of desmoglein 3 in lung cancer. **Progress in Health Sciences**. **11**(2): p. 141-144.
104. Korbecki, J., Kojder, K., Simińska, D., Bohatyrewicz, R., Gutowska, I., Chlubek, D., et al., 2020. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4. **International Journal of Molecular Sciences**. **21**(21): p. 8412.
105. Ogilvie, P., Bardi, G., Clark-Lewis, I., Baggiolini, M., and Uguccioni, M., 2001. Eotaxin is a natural antagonist for CCR2 and an agonist for CCR5. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**. **97**(7): p. 1920-1924.
106. Chiu, D.K.C., Xu, I.M.J., Lai, R.K.H., Tse, A.P.W., Wei, L.L., Koh, H.Y., et al., 2016. Hypoxia induces myeloid-derived suppressor cell recruitment to hepatocellular carcinoma through chemokine (C-C motif) ligand 26. **Hepatology**. **64**(3): p. 797-813.
107. Petkovic, V., Moghini, C., Paoletti, S., Uguccioni, M., and Gerber, B., 2004. Eotaxin-3/CCL26 is a natural antagonist for CC chemokine receptors 1 and 5: a human chemokine with a regulatory role. **Journal of Biological Chemistry**. **279**(22): p. 23357-23363.
108. Hughes, C.E. and Nibbs, R.J., 2018. A guide to chemokines and their receptors. **The FEBS journal**. **285**(16): p. 2944-2971.
109. Thomas, J.K., Mir, H., Kapur, N., Bae, S., and Singh, S., 2019. CC chemokines are differentially expressed in Breast Cancer and are associated with disparity in overall survival. **Scientific reports**. **9**(1): p. 1-12.
110. Lorena, S.C.M., Oliveira, D.T., Dorta, R.G., Landman, G., and Kowalski, L.P., 2003. Eotaxin expression in oral squamous cell carcinomas with and without tumour associated tissue eosinophilia. **Oral Diseases**. **9**(6): p. 279-283.
111. Cho, H., Lim, S.-J., Won, K.Y., Bae, G.E., Kim, G.Y., Min, J.W., et al., 2016. Eosinophils in colorectal neoplasms associated with expression of CCL11 and CCL24. **Journal of pathology and translational medicine**. **50**(1): p. 45-51.
112. Xing, Y., Tian, Y., Kurosawa, T., Matsui, S., Touma, M., Yanai, T., et al., 2016. CCL 11-induced eosinophils inhibit the formation of blood vessels and cause tumor necrosis. **Genes to Cells**. **21**(6): p. 624-638.
113. Lan, Q., Lai, W., Zeng, Y., Liu, L., Li, S., Jin, S., et al., 2018. CCL26 Participates in the PRL-3–Induced Promotion of Colorectal Cancer Invasion by Stimulating

- Tumor-Associated Macrophage Infiltration. **Molecular Cancer Therapeutics**. **17**(1): p. 276-289.
114. Jöhrer, K., Zelle-Rieser, C., Perathoner, A., Moser, P., Hager, M., Ramoner, R., et al., 2005. Up-regulation of functional chemokine receptor CCR3 in human renal cell carcinoma. **Clinical Cancer Research**. **11**(7): p. 2459-2465.
 115. Sharma, I., Singh, A., Sharma, K.C., and Saxena, S., 2017. Gene expression profiling of chemokines and their receptors in low and high grade astrocytoma. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**. **18**(5): p. 1307.
 116. Tian, M., Chen, L., Ma, L., Wang, D., Shao, B., Wu, J., et al., 2016. Expression and prognostic significance of CCL11/CCR3 in glioblastoma. **Oncotarget**. **7**(22): p. 32617.
 117. Miyagaki, T., Sugaya, M., Murakami, T., Asano, Y., Tada, Y., Kadono, T., et al., 2011. CCL11–CCR3 interactions promote survival of anaplastic large cell lymphoma cells via ERK1/2 activation. **Cancer research**. **71**(6): p. 2056-2065.
 118. Park, J.Y., Kang, Y.W., Choi, B.Y., Yang, Y.C., Cho, B.P., and Cho, W.G., 2017. CCL11 promotes angiogenic activity by activating the PI3K/Akt pathway in HUVECs. **Journal of Receptors and Signal Transduction**. **37**(4): p. 416-421.
 119. Jin, L., Liu, W.-R., Tian, M.-X., Jiang, X.-F., Wang, H., Zhou, P.-Y., et al., 2017. CCL24 contributes to HCC malignancy via RhoB-VEGFA-VEGFR2 angiogenesis pathway and indicates poor prognosis. **Oncotarget**. **8**(3): p. 5135.
 120. Lin, Y.W., Huang, C.Y., Shih, C.M., Tsai, Y.T., Lin, C.S., Lin, C.Y., et al., 2018. Eotaxin-2 induces monocytic apoptosis in patients who have undergone coronary artery bypass surgery and in THP-1 cells in vitro regulated by thrombomodulin. **Am J Transl Res**. **10**(10): p. 3133-3149.
 121. Ablin, J., Entin-Meer, M., Aloush, V., Oren, S., Elkayam, O., George, J., et al., 2010. Protective effect of eotaxin-2 inhibition in adjuvant-induced arthritis. **Clinical & Experimental Immunology**. **161**(2): p. 276-283.
 122. de Paulis, A., Annunziato, F., Di Gioia, L., Romagnani, S., Carfora, M., Beltrame, C., et al., 2001. Expression of the chemokine receptor CCR3 on human mast cells. **International archives of allergy and immunology**. **124**(1-3): p. 146-150.
 123. Menzies-Gow, A., Ying, S., Sabroe, I., Stubbs, V.L., Soler, D., Williams, T.J., et al., 2002. Eotaxin (CCL11) and eotaxin-2 (CCL24) induce recruitment of eosinophils, basophils, neutrophils, and macrophages as well as features of early-

- and late-phase allergic reactions following cutaneous injection in human atopic and nonatopic volunteers. **The Journal of Immunology**. **169**(5): p. 2712-2718.
124. Mor, A., Segal Salto, M., Katav, A., Barashi, N., Edelshtein, V., Manetti, M., et al., 2019. Blockade of CCL24 with a monoclonal antibody ameliorates experimental dermal and pulmonary fibrosis. **Ann Rheum Dis**. **78**(9): p. 1260-1268 DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215119.
 125. Wang, Y., Wu, X., Geng, M., Ding, J., Lv, K., Du, H., et al., 2021. CCL24 Protects Renal Function by Controlling Inflammation in Podocytes. **Dis Markers**. **2021**: p. 8837825 DOI: 10.1155/2021/8837825.
 126. Lin, F., Shi, H., Liu, D., Zhang, Z., Luo, W., Mao, P., et al., 2019. Association of CCL11, CCL24 and CCL26 with primary biliary cholangitis. **International Immunopharmacology**. **67**: p. 372-377.
 127. Cheadle, E.J., Riyad, K., Subar, D., Rothwell, D.G., Ashton, G., Batha, H., et al., 2007. Eotaxin-2 and colorectal cancer: a potential target for immune therapy. **Clinical cancer research**. **13**(19): p. 5719-5728.
 128. Wang, C., Wang, Y., Hong, T., Cheng, B., Gan, S., Chen, L., et al., 2020. Blocking the autocrine regulatory loop of Gankyrin/STAT3/CCL24/CCR3 impairs the progression and pazopanib resistance of clear cell renal cell carcinoma. **Cell Death Dis**. **11**(2): p. 117 DOI: 10.1038/s41419-020-2306-6.
 129. Luesink, M., Pennings, J.L., Wissink, W.M., Linssen, P.C., Muus, P., Pfundt, R., et al., 2009. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**. **114**(27): p. 5512-5521.
 130. Michael, M. and Parsons, M., 2020. New perspectives on integrin-dependent adhesions. **Current Opinion in Cell Biology**. **63**: p. 31-37 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2019.12.008>.
 131. Chung, J. and Kim, T.H., 2008. Integrin-dependent translational control: Implication in cancer progression. **Microscopy research and technique**. **71**(5): p. 380-386.
 132. Naci, D., Vuori, K., and Aoudjit, F. *Alpha2beta1 integrin in cancer development and chemoresistance*. in *Seminars in cancer biology*. 2015. Elsevier.

133. Hehlhans, S., Haase, M., and Cordes, N., 2007. Signalling via integrins: implications for cell survival and anticancer strategies. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**. **1775**(1): p. 163-180.
134. Barczyk, M., Carracedo, S., and Gullberg, D., 2010. Integrins. **Cell and tissue research**. **339**: p. 269-280.
135. Humphries, J.D., Byron, A., and Humphries, M.J., 2006. Integrin ligands at a glance. **Journal of cell science**. **119**(19): p. 3901-3903.
136. Longmate, W. and DiPersio, C.M., 2017. Beyond adhesion: emerging roles for integrins in control of the tumor microenvironment. **F1000Research**. **6**.
137. Marsico, G., Russo, L., Quondamatteo, F., and Pandit, A., 2018. Glycosylation and Integrin Regulation in Cancer. **Trends in Cancer**. **4**(8): p. 537-552 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.05.009>.
138. Seguin, L., Desgrosellier, J.S., Weis, S.M., and Cheresch, D.A., 2015. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. **Trends in cell biology**. **25**(4): p. 234-240.
139. Hamidi, H., Pietilä, M., and Ivaska, J., 2016. The complexity of integrins in cancer and new scopes for therapeutic targeting. **British journal of cancer**. **115**(9): p. 1017-1023.
140. Ata, R. and Antonescu, C.N., 2017. Integrins and cell metabolism: an intimate relationship impacting cancer. **International journal of molecular sciences**. **18**(1): p. 189.
141. Hynes, R.O., 2002. Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. **cell**. **110**(6): p. 673-687.
142. Kenny, P.A., Lee, G.Y., Myers, C.A., Neve, R.M., Semeiks, J.R., Spellman, P.T., et al., 2007. The morphologies of breast cancer cell lines in three-dimensional assays correlate with their profiles of gene expression. **Molecular oncology**. **1**(1): p. 84-96.
143. Guo, G., Gong, K., Wohlfeld, B., Hatanpaa, K.J., Zhao, D., and Habib, A.A., 2015. Ligand-independent EGFR signaling. **Cancer research**. **75**(17): p. 3436-3441.
144. Fedorenko, I.V., Abel, E.V., Koomen, J.M., Fang, B., Wood, E.R., Chen, Y.A., et al., 2016. Fibronectin induction abrogates the BRAF inhibitor response of BRAF V600E/PTEN-null melanoma cells. **Oncogene**. **35**(10): p. 1225-1235.

145. Vassos, N., Rau, T., Merkel, S., Feiersinger, F., Geppert, C.I., Stürzl, M., et al., 2014. Prognostic value of $\beta 1$ integrin expression in colorectal liver metastases. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**. 7(1): p. 288.
146. Zhao, Z.-S., Wang, Y.-Y., Chu, Y.-Q., Ye, Z.-Y., and Tao, H.-Q., 2010. SPARC is associated with gastric cancer progression and poor survival of patients. **Clinical Cancer Research**. 16(1): p. 260-268.
147. Dingemans, A.-M.C., van den Boogaart, V., Vosse, B.A., van Suylen, R.-J., Griffioen, A.W., and Thijssen, V.L., 2010. Integrin expression profiling identifies integrin alpha5 and beta1 as prognostic factors in early stage non-small cell lung cancer. **Molecular cancer**. 9: p. 1-9.
148. Pontes-Júnior, J., Reis, S.T., Bernardes, F.S., Oliveira, L.C., Barros, E.A.F.d., Dall'Oglio, M.F., et al., 2013. Correlation between beta1 integrin expression and prognosis in clinically localized prostate cancer. **International braz j urol**. 39: p. 335-343.
149. Zhou, G., Chiu, D., Qin, D., Niu, L., Cai, J., He, L., et al., 2013. Expression of CD44v6 and integrin- $\beta 1$ for the prognosis evaluation of pancreatic cancer patients after cryosurgery. **Diagnostic pathology**. 8: p. 1-10.
150. Klahan, S., Huang, W.-C., Chang, C.-M., Wong, H.S.-C., Huang, C.-C., Wu, M.-S., et al., 2016. Gene expression profiling combined with functional analysis identify integrin beta1 (ITGB1) as a potential prognosis biomarker in triple negative breast cancer. **Pharmacological research**. 104: p. 31-37.
151. Petricevic, B., Vrbancic, D., Jakic-Razumovic, J., Brcic, I., Rabic, D., Badovinac, T., et al., 2012. Expression of Toll-like receptor 4 and beta 1 integrin in breast cancer. **Medical Oncology**. 29: p. 486-494.
152. Song, J., Zhang, J., Wang, J., Cao, Z., Wang, J., Guo, X., et al., 2014. $\beta 1$ integrin modulates tumor growth and apoptosis of human colorectal cancer. **Oncology Reports**. 32(1): p. 302-308.
153. Hou, S., Isaji, T., Hang, Q., Im, S., Fukuda, T., and Gu, J., 2016. Distinct effects of $\beta 1$ integrin on cell proliferation and cellular signaling in MDA-MB-231 breast cancer cells. **Scientific reports**. 6(1): p. 18430.
154. Mamuya, F.A., Xie, D., Lei, L., Huang, M., Tsuji, K., Capen, D.E., et al., 2017. Deletion of $\beta 1$ -integrin in collecting duct principal cells leads to tubular injury

- and renal medullary fibrosis. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**. **313**(4): p. F1026-F1037.
155. Toscani, A.M., Sampayo, R.G., Barabas, F.M., Fuentes, F., Simian, M., and Coluccio Leskow, F., 2017. Distinct ErbB2 receptor populations differentially interact with beta1 integrin in breast cancer cell models. **PLoS One**. **12**(3): p. e0174230.
 156. Koppenhagen, P., Dickreuter, E., and Cordes, N., 2017. Head and neck cancer cell radiosensitization upon dual targeting of c-Abl and beta1-integrin. **Radiotherapy and Oncology**. **124**(3): p. 370-378.
 157. Bouvier, C., Macagno, N., Nguyen, Q., Loundou, A., Jiguet-Jiglaire, C., Gentet, J.-C., et al., 2016. Prognostic value of the Hippo pathway transcriptional coactivators YAP/TAZ and β 1-integrin in conventional osteosarcoma. **Oncotarget**. **7**(40): p. 64702.
 158. Kishida, Y., Yoshikawa, H., and Myoui, A., 2007. Parthenolide, a natural inhibitor of nuclear factor- κ B, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells. **Clinical cancer research**. **13**(1): p. 59-67.
 159. Klobučar, M., Sedić, M., Gehrig, P., Grossmann, J., Bilić, M., Kovač-Bilić, L., et al., 2016. Basement membrane protein laminin-1 and the MIF-CD44- β 1 integrin signaling axis are implicated in laryngeal cancer metastasis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease**. **1862**(10): p. 1938-1954.
 160. jia Zhuo, Y., zhen Liu, Z., Wan, S., duan Cai, Z., jiang Xie, J., da Cai, Z., et al., 2018. Enhanced expression of SRPK2 contributes to aggressive progression and metastasis in prostate cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. **102**: p. 531-538.
 161. Singh, C., Shyanti, R.K., Singh, V., Kale, R.K., Mishra, J.P., and Singh, R.P., 2018. Integrin expression and glycosylation patterns regulate cell-matrix adhesion and alter with breast cancer progression. **Biochemical and biophysical research communications**. **499**(2): p. 374-380.
 162. Yan, P., Zhu, H., Yin, L., Wang, L., Xie, P., Ye, J., et al., 2018. Integrin α β 6 promotes lung cancer proliferation and metastasis through upregulation of IL-8-mediated MAPK/ERK signaling. **Translational oncology**. **11**(3): p. 619-627.
 163. Vay, C., Hosch, S.B., Stoecklein, N.H., Klein, C.A., Vallböhmer, D., Link, B.-C., et al., 2014. Integrin expression in esophageal squamous cell carcinoma: loss of

the physiological integrin expression pattern correlates with disease progression. **PloS one.** **9**(11): p. e109026.

164. !!! INVALID CITATION !!! .
165. Liang, Z., Kong, R., He, Z., Lin, L.-Y., Qin, S.-S., Chen, C.-Y., et al., 2017. High expression of miR-493-5p positively correlates with clinical prognosis of non small cell lung cancer by targeting oncogene ITGB1. **Oncotarget.** **8**(29): p. 47389.
166. Desgrosellier, J.S. and Cheresch, D.A., 2010. Integrins in cancer: biological implications and therapeutic opportunities. **Nature Reviews Cancer.** **10**(1): p. 9-22.
167. Parvani, J.G., Galliher-Beckley, A.J., Schiemann, B.J., and Schiemann, W.P., 2013. Targeted inactivation of $\beta 1$ integrin induces $\beta 3$ integrin switching, which drives breast cancer metastasis by TGF- β . **Molecular biology of the cell.** **24**(21): p. 3449-3459.
168. McCabe, N., De, S., Vasanji, A., Brainard, J., and Byzova, T., 2007. Prostate cancer specific integrin $\alpha \nu \beta 3$ modulates bone metastatic growth and tissue remodeling. **Oncogene.** **26**(42): p. 6238-6243.
169. Desgrosellier, J.S., Barnes, L.A., Shields, D.J., Huang, M., Lau, S.K., Prévost, N., et al., 2009. An integrin $\alpha \nu \beta 3$ –c-Src oncogenic unit promotes anchorage-independence and tumor progression. **Nature medicine.** **15**(10): p. 1163-1169.
170. Seguin, L., Kato, S., Franovic, A., Camargo, M.F., Lesperance, J., Elliott, K.C., et al., 2014. An integrin $\beta 3$ –KRAS–RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. **Nature cell biology.** **16**(5): p. 457-468.
171. Vaillant, F., Asselin-Labat, M.-L., Shackleton, M., Forrest, N.C., Lindeman, G.J., and Visvader, J.E., 2008. The mammary progenitor marker CD61/ $\beta 3$ integrin identifies cancer stem cells in mouse models of mammary tumorigenesis. **Cancer research.** **68**(19): p. 7711-7717.
172. Garcia-Keller, C., Neuhofer, D., Bobadilla, A.-C., Spencer, S., Chioma, V.C., Monforton, C., et al., 2019. Extracellular Matrix Signaling Through $\beta 3$ Integrin Mediates Cocaine Cue–Induced Transient Synaptic Plasticity and Relapse. **Biological Psychiatry.** **86**(5): p. 377-387 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.03.982>.

173. Wangkanont, K., Wesener, D.A., Vidani, J.A., Kiessling, L.L., and Forest, K.T., 2016. Structures of *Xenopus* embryonic epidermal lectin reveal a conserved mechanism of microbial glycan recognition. **Journal of Biological Chemistry**. **291**(11): p. 5596-5610.
174. Yang, R.-Z., Lee, M.-J., Hu, H., Pray, J., Wu, H.-B., Hansen, B.C., et al., 2006. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. **American journal of physiology-endocrinology and metabolism**. **290**(6): p. E1253-E1261.
175. Watanabe, T., Watanabe-Kominato, K., Takahashi, Y., Kojima, M., and Watanabe, R., *Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation*. *Compr Physiol* **7**: 765–781. 2017.
176. Wesener, D.A., Wangkanont, K., McBride, R., Song, X., Kraft, M.B., Hodges, H.L., et al., 2015. Recognition of microbial glycans by human intelectin-1. **Nature structural & molecular biology**. **22**(8): p. 603-610.
177. Al-Fartosy, A.J.M., Awad, N.A., and Mohammed, A.H., 2020. Intelectin-1 and endocrinological parameters in women with polycystic ovary syndrome: Effect of insulin resistance. **The Ewha Medical Journal**. **43**(1): p. 1-11.
178. Tahmasebpour, N., Feizi, M.A.H., Ziamajidi, N., Pouladi, N., Montazeri, V., Farhadian, M., et al., 2020. Association of omentin-1 with oxidative stress and clinical significances in patients with breast cancer. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**. **10**(1): p. 106.
179. Miller, J., Dreczkowski, G., Ramage, M.I., Wigmore, S.J., Gallagher, I.J., and Skipworth, R.J., 2020. Adipose depot gene expression and intelectin-1 in the metabolic response to cancer and cachexia. **Journal of cachexia, sarcopenia and muscle**. **11**(4): p. 1141-1153.
180. Arjmand, M.-H., Moradi, A., Akbari, A., and Mehrad-Majd, H., 2020. Clinical significance of circulating omentin levels in various malignant tumors: Evidence from a systematic review and meta-analysis. **Cytokine**. **125**: p. 154869.
181. Chen, L., Yan, J., Shi, J., Sun, W., Chen, Z., Yu, J., et al., 2018. Zebrafish intelectin 1 (zITLN1) plays a role in the innate immune response. **Fish & Shellfish Immunology**. **83**: p. 96-103 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.09.004>.
182. Ernst, M.C. and Sinal, C.J., 2010. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. **Trends in Endocrinology & Metabolism**. **21**(11): p. 660-667.

183. Kuraoka, M., Amatya, V.J., Kushitani, K., Mawas, A.S., Miyata, Y., Okada, M., et al., 2017. Identification of DAB2 and intelectin-1 as novel positive immunohistochemical markers of epithelioid mesothelioma by transcriptome microarray analysis for its differentiation from pulmonary adenocarcinoma. **The American Journal of Surgical Pathology**. **41**(8): p. 1045-1052.
184. Katsuya, N., Sentani, K., Sekino, Y., Yamamoto, Y., Kobayashi, G., Babasaki, T., et al., 2020. Clinicopathological significance of intelectin-1 in colorectal cancer: Intelectin-1 participates in tumor suppression and favorable progress. **Pathology International**. **70**(12): p. 943-952.
185. Snover, D.C., 2011. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. **Human pathology**. **42**(1): p. 1-10.
186. Maruyama, S., Shibata, R., Kikuchi, R., Izumiya, Y., Rokutanda, T., Araki, S., et al., 2012. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism. **Journal of Biological Chemistry**. **287**(1): p. 408-417.
187. Gu, N., Dong, Y., Tian, Y., Di, Z., Liu, Z., Chang, M., et al., 2017. Anti-apoptotic and angiogenic effects of intelectin-1 in rat cerebral ischemia. **Brain research bulletin**. **130**: p. 27-35.
188. Li, D., Mei, H., Pu, J., Xiang, X., Zhao, X., Qu, H., et al., 2015. Intelectin 1 suppresses the growth, invasion and metastasis of neuroblastoma cells through up-regulation of N-myc downstream regulated gene 2. **Molecular cancer**. **14**: p. 1-15.
189. Zhou, Z., Liu, H., Gu, G., Wang, G., Wu, W., Zhang, C., et al., 2013. Immunoproteomic to identify antigens in the intestinal mucosa of Crohn's disease patients. **PLoS One**. **8**(12): p. e81662.
190. Washimi, K., Yokose, T., Yamashita, M., Kageyama, T., Suzuki, K., Yoshihara, M., et al., 2012. Specific expression of human intelectin-1 in malignant pleural mesothelioma and gastrointestinal goblet cells. **PLoS One**. **7**(7): p. e39889.
191. Mogal, A.P., Van Der Meer, R., Crooke, P.S., and Abdulkadir, S.A., 2007. Haploinsufficient prostate tumor suppression by Nkx3. 1: a role for chromatin accessibility in dosage-sensitive gene regulation. **Journal of Biological Chemistry**. **282**(35): p. 25790-25800.

192. Li, D., Zhao, X., Xiao, Y., Mei, H., Pu, J., Xiang, X., et al., 2015. Intelectin 1 suppresses tumor progression and is associated with improved survival in gastric cancer. **Oncotarget**. **6**(18): p. 16168.
193. Scamuffa, N., Siegfried, G., Bontemps, Y., Ma, L., Basak, A., Cherel, G., et al., 2008. Selective inhibition of proprotein convertases represses the metastatic potential of human colorectal tumor cells. **The Journal of clinical investigation**. **118**(1): p. 352-363.
194. Scamuffa, N., Calvo, F., Chrétien, M., Seidah, N.G., and Khatib, A.M., 2006. Proprotein convertases: lessons from knockouts. **The FASEB Journal**. **20**(12): p. 1954-1963.
195. Lapierre, M., Siegfried, G., Scamuffa, N., Bontemps, Y., Calvo, F., Seidah, N.G., et al., 2007. Opposing function of the proprotein convertases furin and PACE4 on breast cancer cells' malignant phenotypes: role of tissue inhibitors of metalloproteinase-1. **Cancer Research**. **67**(19): p. 9030-9034.
196. Senzer, N., Barve, M., Kuhn, J., Melnyk, A., Beitsch, P., Lazar, M., et al., 2012. Phase I trial of "bi-shRNAifurin/GMCSF DNA/autologous tumor cell" vaccine (FANG) in advanced cancer. **Molecular Therapy**. **20**(3): p. 679-686.
197. Stijnen, P., Ramos-Molina, B., O'Rahilly, S., and Creemers, J.W., 2016. PCSK1 mutations and human endocrinopathies: from obesity to gastrointestinal disorders. **Endocrine reviews**. **37**(4): p. 347-371.
198. Philippe, J., Stijnen, P., Meyre, D., De Graeve, F., Thuillier, D., Delplanque, J., et al., 2015. A nonsense loss-of-function mutation in PCSK1 contributes to dominantly inherited human obesity. **International Journal of Obesity**. **39**(2): p. 295-302.
199. Meier, D.T., Rachid, L., Wiedemann, S.J., Traub, S., Trimigliozzi, K., Stawiski, M., et al., 2022. Prohormone convertase 1/3 deficiency causes obesity due to impaired proinsulin processing. **Nature Communications**. **13**(1): p. 4761 DOI: 10.1038/s41467-022-32509-4.
200. Duhamel, M., Rodet, F., Delhem, N., Abeele, F.V., Kobeissy, F., Nataf, S., et al., 2015. Molecular consequences of proprotein convertase 1/3 (PC1/3) inhibition in macrophages for application to cancer immunotherapy: a proteomic study. **Molecular & Cellular Proteomics**. **14**(11): p. 2857-2877.

201. Duhamel, M., Rose, M., Rodet, F., Murgoci, A.N., Zografidou, L., Regnier-Vigouroux, A., et al., 2018. Paclitaxel treatment and proprotein convertase 1/3 (PC1/3) knockdown in macrophages is a promising antiglioma strategy as revealed by proteomics and cytotoxicity studies. **Molecular & Cellular Proteomics**. **17**(6): p. 1126-1143.
202. Lee, J.H., Budanov, A.V., Park, E.J., Birse, R., Kim, T.E., Perkins, G.A., et al., 2010. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. **Science**. **327**(5970): p. 1223-1228.
203. Peeters, H., Debeer, P., Bairoch, A., Wilquet, V., Huysmans, C., Parthoens, E., et al., 2003. PA26 is a candidate gene for heterotaxia in humans: identification of a novel PA26-related gene family in human and mouse. **Human genetics**. **112**: p. 573-580.
204. Lee, J.H., Cho, U.-S., and Karin, M., 2016. Sestrin regulation of TORC1: Is Sestrin a leucine sensor? **Science Signaling**. **9**(431): p. re5-re5.
205. Kim, H., An, S., Ro, S.-H., Teixeira, F., Jin Park, G., Kim, C., et al., 2015. Janus-faced Sestrin2 controls ROS and mTOR signalling through two separate functional domains. **Nature communications**. **6**(1): p. 10025.
206. Ho, A., Cho, C.-S., Namkoong, S., Cho, U.-S., and Lee, J.H., 2016. Biochemical basis of sestrin physiological activities. **Trends in biochemical sciences**. **41**(7): p. 621-632.
207. Budanov, A.V. and Karin, M., 2008. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. **Cell**. **134**(3): p. 451-460.
208. Li, R., Huang, Y., Semple, I., Kim, M., Zhang, Z., and Lee, J.H., 2019. Cardioprotective roles of sestrin 1 and sestrin 2 against doxorubicin cardiotoxicity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**. **317**(1): p. H39-H48.
209. Ding, B., Haidurov, A., Chawla, A., Parmigiani, A., van de Kamp, G., Dalina, A., et al., 2019. p53-inducible SESTRINs might play opposite roles in the regulation of early and late stages of lung carcinogenesis. **Oncotarget**. **10**(65): p. 6997.
210. Pasha, M., Eid, A.H., Eid, A.A., Gorin, Y., and Munusamy, S., 2017. Sestrin2 as a novel biomarker and therapeutic target for various diseases. **Oxidative medicine and cellular longevity**. **2017**.

211. Sun, W., Wang, Y., Zheng, Y., and Quan, N., 2020. The emerging role of sestrin2 in cell metabolism, and cardiovascular and age-related diseases. **Aging and disease**. **11**(1): p. 154.
212. Shin, J., Bae, J., Park, S., Kang, H.-G., Shin, S.M., Won, G., et al., 2020. mTOR-dependent role of Sestrin2 in regulating tumor progression of human endometrial cancer. **Cancers**. **12**(9): p. 2515.
213. Chen, K.-B., Xuan, Y., Shi, W.-J., Chi, F., Xing, R., and Zeng, Y.-C., 2016. Sestrin2 expression is a favorable prognostic factor in patients with non-small cell lung cancer. **American Journal of Translational Research**. **8**(4): p. 1903.
214. Ding, B., Parmigiani, A., Yang, C., and Budanov, A.V., 2015. Sestrin2 facilitates death receptor-induced apoptosis in lung adenocarcinoma cells through regulation of XIAP degradation. **Cell cycle**. **14**(20): p. 3231-3241.
215. Zhu, G., Xu, P., Guo, S., Yi, X., Wang, H., Yang, Y., et al., 2020. Metastatic melanoma cells rely on Sestrin2 to acquire anoikis resistance via detoxifying intracellular ROS. **Journal of Investigative Dermatology**. **140**(3): p. 666-675. e2.
216. Wang, X., Liu, W., Zhuang, D., Hong, S., and Chen, J., 2017. Sestrin2 and sestrin3 suppress NK-92 cell-mediated cytotoxic activity on ovarian cancer cells through AMPK and mTORC1 signaling. **Oncotarget**. **8**(52): p. 90132.
217. Chen, Y., Huang, T., Yu, Z., Yu, Q., Wang, Y., Hu, J.a., et al., 2022. The functions and roles of sestrins in regulating human diseases. **Cellular & Molecular Biology Letters**. **27**(1): p. 1-24.
218. Fang, Z., Kim, H.-G., Huang, M., Chowdhury, K., Li, M.O., Liangpunsakul, S., et al., 2021. Sestrin proteins protect against lipotoxicity-induced oxidative stress in the liver via suppression of C-Jun N-terminal kinases. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**. **12**(3): p. 921-942.
219. Dalina, A., Kovaleva, I., and Budanov, A., 2018. Sestrins are gatekeepers in the way from stress to aging and disease. **Molecular Biology**. **52**: p. 823-835.
220. Yang, F. and Chen, R., 2021. Sestrin1 exerts a cytoprotective role against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal injury by potentiating Nrf2 activation via the modulation of Keap1. **Brain Research**. **1750**: p. 147165.

221. Cordani, M., Sánchez-Álvarez, M., Strippoli, R., Bazhin, A.V., and Donadelli, M., 2019. Sestrins at the interface of ROS control and autophagy regulation in health and disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2019.
222. Dong, Z., Lin, C., Liu, Y., Jin, H., Wu, H., Li, Z., et al., 2017. Upregulation of sestrins protect atriums against oxidative damage and fibrosis in human and experimental atrial fibrillation. **Scientific Reports**. 7(1): p. 46307.
223. Xu, X., Song, X., Xu, X., Zheng, Y., Xu, L., and Shen, L., 2021. Inhibition of sestrin 1 alleviates polycystic ovary syndrome by decreasing autophagy. **Aging (Albany NY)**. 13(8): p. 11774-11785 DOI: 10.18632/aging.202872.
224. Kozak, J., Wdowiak, P., Maciejewski, R., and Torres, A., 2019. Interactions between microRNA-200 family and Sestrin proteins in endometrial cancer cell lines and their significance to anoikis. **Mol Cell Biochem**. 459(1-2): p. 21-34 DOI: 10.1007/s11010-019-03547-2.
225. Oricchio, E., Katanayeva, N., Donaldson, M.C., Sungalee, S., Pasion, J.P., Béguelin, W., et al., 2017. Genetic and epigenetic inactivation of SESTRIN1 controls mTORC1 and response to EZH2 inhibition in follicular lymphoma. **Science translational medicine**. 9(396): p. eaak9969.
226. Donaldson, M.C., Katanayeva, N., and Oricchio, E., 2017. Sestrin1, a tumor suppressor that can be rescued. **Mol Cell Oncol**. 4(6): p. e1365107 DOI: 10.1080/23723556.2017.1365107.
227. Ro, S.-H., Fay, J., Cyuzuzo, C.I., Jang, Y., Lee, N., Song, H.-S., et al., 2020. SESTRINs: Emerging dynamic stress-sensors in metabolic and environmental health. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**. 8: p. 603421.
228. Budanov, A.V., Shoshani, T., Faerman, A., Zelin, E., Kamer, I., Kalinski, H., et al., 2002. Identification of a novel stress-responsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability. **Oncogene**. 21(39): p. 6017-6031.
229. Organization, W.H., Obesity: preventing and managing the global epidemic (No. 894). WHO; 2000. **Geneva: WHO**.
230. Chan, D.-C., Chen, C.-J., Chu, H.-C., Chang, W.-K., Yu, J.-C., Chen, Y.-J., et al., 2007. Evaluation of serum amyloid A as a biomarker for gastric cancer. **Annals of surgical oncology**. 14: p. 84-93.

231. Zhang, G., Sun, X., Lv, H., Yang, X., and Kang, X., 2012. Serum amyloid A: A new potential serum marker correlated with the stage of breast cancer. **Oncology letters**. **3**(4): p. 940-944.
232. Ramankulov, A., Lein, M., Johannsen, M., Schrader, M., Miller, K., Loening, S.A., et al., 2008. Serum amyloid A as indicator of distant metastases but not as early tumor marker in patients with renal cell carcinoma. **Cancer letters**. **269**(1): p. 85-92.
233. George, S.M., Neuhouser, M.L., Mayne, S.T., Irwin, M.L., Albanes, D., Gail, M.H., et al., 2010. Postdiagnosis diet quality is inversely related to a biomarker of inflammation among breast cancer survivors. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention**. **19**(9): p. 2220-2228.
234. Sung, H.-J., Ahn, J.-M., Yoon, Y.-H., Rhim, T.-Y., Park, C.-S., Park, J.-Y., et al., 2011. Identification and validation of SAA as a potential lung cancer biomarker and its involvement in metastatic pathogenesis of lung cancer. **Journal of proteome research**. **10**(3): p. 1383-1395.
235. Diamandis, E.P., 2004. Identification of serum amyloid a protein as a potentially useful biomarker for nasopharyngeal carcinoma. **Clinical Cancer Research**. **10**(15): p. 5293-5294.
236. Cocco, E., Bellone, S., El-Sahwi, K., Cargnelutti, M., Buza, N., Tavassoli, F.A., et al., 2010. Serum amyloid A: a novel biomarker for endometrial cancer. **Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society**. **116**(4): p. 843-851.
237. Garg, S., Maurer, H., Reed, K., and Selagamsetty, R., 2014. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. **Diabetes, Obesity and Metabolism**. **16**(2): p. 97-110.
238. Höppener, J.W. and Lips, C.J., 2006. Role of islet amyloid in type 2 diabetes mellitus. **The international journal of biochemistry & cell biology**. **38**(5-6): p. 726-736.
239. Verma, N., Liu, M., Ly, H., Loria, A., Campbell, K.S., Bush, H., et al., 2020. Diabetic microcirculatory disturbances and pathologic erythropoiesis are provoked by deposition of amyloid-forming amylin in red blood cells and capillaries. **Kidney international**. **97**(1): p. 143-155.

240. Singh, S., Trikha, S., Sarkar, A., and Jeremic, A.M., 2016. Proteasome regulates turnover of toxic human amylin in pancreatic cells. **Biochemical Journal**. **473**(17): p. 2655-2670.
241. Westermark, P., Andersson, A., and Westermark, G.T., 2011. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. **Physiological reviews**. **91**(3): p. 795-826.
242. Tan, Q., Liu, H., Duan, M., and Huo, S., 2021. Interplay between human islet amyloid polypeptide aggregates and micro-heterogeneous membranes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**. **1863**(11): p. 183691.
243. El Saghir, A., Farrugia, G., and Vassallo, N., 2021. The human islet amyloid polypeptide in protein misfolding disorders: Mechanisms of aggregation and interaction with biomembranes. **Chemistry and Physics of Lipids**. **234**: p. 105010.
244. Vigneri, P., Frasca, F., Sciacca, L., Pandini, G., and Vigneri, R., 2009. Diabetes and cancer. **Endocrine-related cancer**. **16**(4): p. 1103-1123.
245. Kopczyńska, E., Makarewicz, R., Biedka, M., Kaczmarczyk, A., Kardymowicz, H., and Tyrakowski, T., 2009. Plasma concentration of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 in cervical cancer. **Eur J Gynaecol Oncol**. **30**(6): p. 646-9.
246. Nakayama, T., Hatachi, G., Wen, C.-Y., Yoshizaki, A., Yamazumi, K., Niino, D., et al., 2005. Expression and significance of Tie-1 and Tie-2 receptors, and angiopoietins-1, 2 and 4 in colorectal adenocarcinoma: Immunohistochemical analysis and correlation with clinicopathological factors. **World Journal of Gastroenterology: WJG**. **11**(7): p. 964.
247. J: son Lind, A., Wikström, P., Granfors, T., Egevad, L., Stattin, P., and Bergh, A., 2005. Angiopoietin 2 expression is related to histological grade, vascular density, metastases, and outcome in prostate cancer. **The Prostate**. **62**(4): p. 394-399.
248. Caine, G., Blann, A., Stonelake, P., Ryan, P., and Lip, G., 2003. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 in breast and prostate cancer: a comparison with VEGF and Flt-1. **European journal of clinical investigation**. **33**(10): p. 883-890.
249. Kopczynska, E., Makarewicz, R., Biedka, M., Kaczmarczyk, A., Kardymowicz, H., and Tyrakowski, T., 2009. Plasma concentration of angiopoietin-1,

- angiopoietin-2 and Tie-2 in cervical cancer. **Eur. J. Gynaec. Oncol.-ISSN**. **30**(6): p. 2009.
250. Metheny-Barlow, L.J. and Li, L.Y., 2003. The enigmatic role of angiopoietin-1 in tumor angiogenesis. **Cell research**. **13**(5): p. 309-317.
 251. Rada, M., Kapelanski-Lamoureux, A., Tsamchoe, M., Petrillo, S., Lazaris, A., and Metrakos, P., 2022. Angiopoietin-1 upregulates cancer cell motility in colorectal cancer liver metastases through actin-related protein 2/3. **Cancers**. **14**(10): p. 2540.
 252. Engin, H., Üstündağ, Y., Tekin, İ.Ö., Gökmen, A., Ertop, Ş., and İlikhan, S.U., 2012. Plasma concentrations of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and Tie-2 in colon cancer. **European cytokine network**. **23**(2): p. 68-71.
 253. Sridharan, V., Margalit, D.N., Lynch, S.A., Severgnini, M., Hodi, F.S., Haddad, R.I., et al., 2016. Effects of definitive chemoradiation on circulating immunologic angiogenic cytokines in head and neck cancer patients. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**. **4**: p. 1-10.
 254. Michael, I.P., Orebrand, M., Lima, M., Pereira, B., Volpert, O., Quaggin, S.E., et al., 2017. Angiopoietin-1 deficiency increases tumor metastasis in mice. **BMC cancer**. **17**(1): p. 1-12.
 255. Naumnik, W., Chyczewska, E., and Ossolinska, M., 2009. Serum levels of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and their receptor tie-2 in patients with nonsmall cell lung cancer during chemotherapy. **Cancer investigation**. **27**(7): p. 741-746.
 256. Lim, H.S., Lip, G.Y., and Blann, A.D., 2005. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 in diabetes mellitus: relationship to VEGF, glycaemic control, endothelial damage/dysfunction and atherosclerosis. **Atherosclerosis**. **180**(1): p. 113-118.
 257. Isidori, A., Venneri, M., and Fiore, D., 2016. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes. **Journal of endocrinological investigation**. **39**: p. 1235-1246.
 258. Patel, J., Hykin, P., Gregor, Z., Boulton, M., and Cree, I., 2005. Angiopoietin concentrations in diabetic retinopathy. **British journal of ophthalmology**. **89**(4): p. 480-483.
 259. Abdelsaid, M., Prakash, R., Li, W., Coucha, M., Hafez, S., Johnson, M.H., et al., 2015. Metformin treatment in the period after stroke prevents nitrate stress and

- restores angiogenic signaling in the brain in diabetes. **Diabetes**. **64**(5): p. 1804-1817.
260. Venkat, P., Yan, T., Chopp, M., Zacharek, A., Ning, R., Van Slyke, P., et al., 2018. Angiopoietin-1 mimetic peptide promotes neuroprotection after stroke in type 1 diabetic rats. **Cell transplantation**. **27**(12): p. 1744-1752.
 261. Dessapt-Baradez, C., Woolf, A.S., White, K.E., Pan, J., Huang, J.L., Hayward, A.A., et al., 2014. Targeted glomerular angiopoietin-1 therapy for early diabetic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**. **25**(1): p. 33.
 262. Llovet, J.M., Peña, C.E., Lathia, C.D., Shan, M., Meinhardt, G., and Bruix, J., 2012. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Clinical Cancer Research**. **18**(8): p. 2290-2300.
 263. Volkova, E., Willis, J., Wells, J., Robinson, B., Dachs, G., and Currie, M., 2011. Association of angiopoietin-2, C-reactive protein and markers of obesity and insulin resistance with survival outcome in colorectal cancer. **British journal of cancer**. **104**(1): p. 51-59.
 264. Schulz, P., Fischer, C., Detjen, K.M., Rieke, S., Hilfenhaus, G., von Marschall, Z., et al., 2011. Angiopoietin-2 drives lymphatic metastasis of pancreatic cancer. **The FASEB Journal**. **25**(10): p. 3325-3335.
 265. Jo, M.J., Lee, J.H., Nam, B.-H., Kook, M.C., Ryu, K.W., Choi, I.J., et al., 2009. Preoperative serum angiopoietin-2 levels correlate with lymph node status in patients with early gastric cancer. **Annals of surgical oncology**. **16**: p. 2052-2057.
 266. Srivastava, K., Hu, J., Korn, C., Savant, S., Teichert, M., Kapel, S.S., et al., 2014. Postsurgical adjuvant tumor therapy by combining anti-angiopoietin-2 and metronomic chemotherapy limits metastatic growth. **Cancer cell**. **26**(6): p. 880-895.
 267. Minami, T., Jiang, S., Schadler, K., Suehiro, J.-i., Osawa, T., Oike, Y., et al., 2013. The calcineurin-NFAT-angiopoietin-2 signaling axis in lung endothelium is critical for the establishment of lung metastases. **Cell reports**. **4**(4): p. 709-723.
 268. Goede, V., Coutelle, O., Neuneier, J., Reinacher-Schick, A., Schnell, R., Koslowsky, T., et al., 2010. Identification of serum angiopoietin-2 as a biomarker for clinical outcome of colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing therapy. **British journal of cancer**. **103**(9): p. 1407-1414.

269. Lee, O.-H., Fueyo, J., Xu, J., Yung, W.A., Lemoine, M.G., Lang, F.F., et al., 2006. Sustained angiopoietin-2 expression disrupts vessel formation and inhibits glioma growth. **Neoplasia**. **8**(5): p. 419-428.
270. Chen, Z., Zhu, S., Hong, J., Soutto, M., Peng, D., Belkhiri, A., et al., 2015. Gastric tumour-derived ANGPT2 regulation by DARPP-32 promotes angiogenesis. **Gut**: p. gutjnl-2014-308416.
271. Hacker, U.T., Escalona-Espinosa, L., Consalvo, N., Goede, V., Schiffmann, L., Scherer, S.J., et al., 2016. Evaluation of Angiopoietin-2 as a biomarker in gastric cancer: results from the randomised phase III AVAGAST trial. **British Journal of Cancer**. **114**(8): p. 855-862.
272. Peterson, T.E., *Dual Targeting of Angiopoietin-2 and VEGF Signaling for the Treatment of Glioblastoma*. 2015: Harvard University.
273. Hu, B. and Cheng, S.-Y., 2009. Angiopoietin-2: development of inhibitors for cancer therapy. **Current oncology reports**. **11**: p. 111-116.
274. Li, C., Sun, C.-j., Fan, J.-c., Geng, N., Li, C.-h., Liao, J., et al., 2013. Angiopoietin-2 expression is correlated with angiogenesis and overall survival in oral squamous cell carcinoma. **Medical Oncology**. **30**: p. 1-10.
275. Al Sarraf, I.A. and Al Drobie, B.F., 2019. Angiopoietin-2 Immunohistochemical Expression in Oral Squamous cell Carcinoma. **Journal of Baghdad College of Dentistry**. **31**(4).
276. Imanishi, Y., Hu, B., Jarzynka, M.J., Guo, P., Elishaev, E., Bar-Joseph, I., et al., 2007. Angiopoietin-2 stimulates breast cancer metastasis through the $\alpha 5\beta 1$ integrin-mediated pathway. **Cancer research**. **67**(9): p. 4254-4263.
277. Park, J.H., Park, K.J., Kim, Y.S., Sheen, S.S., Lee, K.S., Lee, H.N., et al., 2007. Serum angiopoietin-2 as a clinical marker for lung cancer. **Chest**. **132**(1): p. 200-206.
278. Qiao, L., Lu, S.-L., Dong, J.-Y., and Song, F., 2011. Abnormal regulation of neo-vascularisation in deep partial thickness scalds in rats with diabetes mellitus. **Burns**. **37**(6): p. 1015-1022.
279. Li, L., Qian, L., and Yu, Z.-Q., 2015. Serum angiopoietin-2 is associated with angiopathy in type 2 diabetes mellitus. **Journal of Diabetes and its Complications**. **29**(4): p. 568-571.

280. Luo, C., Li, T., Zhang, C., Chen, Q., Li, Z., Liu, J., et al., 2014. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiopoietin-2 and IL-18. **Cellular Physiology and Biochemistry**. **34**(3): p. 916-928.
281. Fukuoka, J., Dracheva, T., Shih, J.H., Hewitt, S.M., Fujii, T., Kishor, A., et al., 2007. Desmoglein 3 as a prognostic factor in lung cancer. **Human Pathology**. **38**(2): p. 276-283 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.08.006>.
282. Savci-Heijink, C.D., Kosari, F., Aubry, M.-C., Caron, B.L., Sun, Z., Yang, P., et al., 2009. The role of desmoglein-3 in the diagnosis of squamous cell carcinoma of the lung. **The American journal of pathology**. **174**(5): p. 1629-1637.
283. Chidgey, M. and Dawson, C., 2007. Desmosomes: a role in cancer? **British Journal of Cancer**. **96**(12): p. 1783-1787 DOI: 10.1038/sj.bjc.6603808.
284. Cui, T., Chen, Y., Yang, L., Mireskandari, M., Knösel, T., Zhang, Q., et al., 2012. Diagnostic and prognostic impact of desmocollins in human lung cancer. **Journal of clinical pathology**.
285. Yang, L., Chen, Y., Cui, T., Knösel, T., Zhang, Q., Albring, K.F., et al., 2012. Desmoplakin acts as a tumor suppressor by inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in human lung cancer. **Carcinogenesis**. **33**(10): p. 1863-1870 DOI: 10.1093/carcin/bgs226.
286. Saaber, F., Chen, Y., Cui, T., Yang, L., Mireskandari, M., and Petersen, I., 2015. Expression of desmogleins 1–3 and their clinical impacts on human lung cancer. **Pathology-Research and Practice**. **211**(3): p. 208-213.
287. Cheng, J., Yang, J., Xue, K., Zhao, Y., Zhao, C., Li, S., et al., 2019. Desmoglein 3 Silencing Inhibits Inflammation and Goblet Cell Mucin Secretion in a Mouse Model of Chronic Rhinosinusitis via Disruption of the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway. **Inflammation**. **42**: p. 1370-1382.
288. Wan, H., Teh, M.-T., Mastroianni, G., and Ahmad, U.S., 2023. Comparative Transcriptome Analysis Identifies Desmoglein-3 as a Potential Oncogene in ORAL Cancer.
289. Fukuoka, J., Dracheva, T., Shih, J.H., Hewitt, S.M., Fujii, T., Kishor, A., et al., 2007. Desmoglein 3 as a prognostic factor in lung cancer. **Human pathology**. **38**(2): p. 276-283.
290. Xin, Z., Yamaguchi, A., and Sakamoto, K., 2014. Aberrant expression and altered cellular localization of desmosomal and hemidesmosomal proteins are associated

with aggressive clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma. **Virchows Archiv.** **465**: p. 35-47.

291. Chao, T.-B., Li, C.-F., Lin, C.-Y., Tian, Y.-F., Chang, I.-W., Sheu, M.-J., et al., 2016. Prognostic significance of DSG3 in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy. **Future Oncology.** **12**(12): p. 1457-1467 DOI: 10.2217/fon-2016-0071.
292. Dong, Y., Li, S., Sun, X., Wang, Y., Lu, T., Wo, Y., et al., 2020. Desmoglein 3 and keratin 14 for distinguishing between lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma. **OncoTargets and therapy**: p. 11111-11124.
293. Viehweger, F., Azem, A., Gorbokon, N., Uhlig, R., Lennartz, M., Rico, S.D., et al., 2022. Desmoglein 3 (Dsg3) expression in cancer: A tissue microarray study on 15,869 tumors. **Pathology-Research and Practice.** **240**: p. 154200.
294. Teh, M.T., Ken Parkinson, E., Thurlow, J.K., Liu, F., Fortune, F., and Wan, H., 2011. A molecular study of desmosomes identifies a desmoglein isoform switch in head and neck squamous cell carcinoma. **Journal of oral pathology & medicine.** **40**(1): p. 67-76.
295. Apu, E.H., Akram, S.U., Rissanen, J., Wan, H., and Salo, T., 2018. Desmoglein 3—Influence on oral carcinoma cell migration and invasion. **Experimental Cell Research.** **370**(2): p. 353-364.
296. Siva, S., MacManus, M., Kron, T., Best, N., Smith, J., Lobachevsky, P., et al., 2014. A pattern of early radiation-induced inflammatory cytokine expression is associated with lung toxicity in patients with non-small cell lung cancer. **PloS one.** **9**(10): p. e109560.
297. Argiris, A., Lee, S.C., Feinstein, T., Thomas, S., Branstetter IV, B.F., Seethala, R., et al., 2011. Serum biomarkers as potential predictors of antitumor activity of cetuximab-containing therapy for locally advanced head and neck cancer. **Oral oncology.** **47**(10): p. 961-966.
298. Tsao, A.S., Liu, S., Lee, J.J., Alden, C.M., Blumenschein Jr, G.R., Herbst, R., et al., 2013. Clinical and biomarker outcomes of the phase II vandetanib study from the BATTLE trial. **Journal of Thoracic Oncology.** **8**(5): p. 658-661.
299. Koshiol, J., Sklavos, M., Wentzensen, N., Kemp, T., Schiffman, M., Dunn, S.T., et al., 2014. Evaluation of a multiplex panel of immune-related markers in cervical

- secretions: A methodologic study. **International journal of cancer**. **134**(2): p. 411-425.
300. Marks, M.A., Viscidi, R.P., Chang, K., Silver, M., Burke, A., Howard, R., et al., 2011. Differences in the concentration and correlation of cervical immune markers among HPV positive and negative perimenopausal women. **Cytokine**. **56**(3): p. 798-803.
 301. Yamaguchi, M., Okamura, S., Yamaji, T., Iwasaki, M., Tsugane, S., Shetty, V., et al., 2019. Plasma cytokine levels and the presence of colorectal cancer. **PloS one**. **14**(3): p. e0213602.
 302. Krzystek-Korpacka, M., Zawadzki, M., Lewandowska, P., Szufnarowski, K., Bednarz-Misa, I., Jacyna, K., et al., 2019. Distinct chemokine dynamics in early postoperative period after open and robotic colorectal surgery. **Journal of Clinical Medicine**. **8**(6): p. 879.
 303. Shiels, M.S., Katki, H.A., Freedman, N.D., Purdue, M.P., Wentzensen, N., Trabert, B., et al., 2014. Cigarette smoking and variations in systemic immune and inflammation markers. **Journal of the national cancer institute**. **106**(11): p. dju294.
 304. Vasudevan, A.R., Wu, H., Xydakis, A.M., Jones, P.H., Smith, E.O.B., Sweeney, J.F., et al., 2006. Eotaxin and obesity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. **91**(1): p. 256-261.
 305. Kaya, H.K., Şermet, A., Pekkolay, Z., TAŞDEMİR, E., and KEŞİM, D.A., Evaluation of the serum visfatin eotaxin and fetuin-A levels of patients with type 2 diabetes mellitus. **Anatolian Current Medical Journal**. **4**(1): p. 113-119.
 306. Jinka, R., Kapoor, R., Sistla, P.G., Raj, T.A., and Pande, G., 2012. Alterations in cell-extracellular matrix interactions during progression of cancers. **International journal of cell biology**. **2012**.
 307. Oh, B.-Y., Kim, K.H., Chung, S.S., Hong, K.S., and Lee, R.-A., 2014. Role of β 1-integrin in colorectal cancer: case-control study. **Annals of Coloproctology**. **30**(2): p. 61.
 308. Steinert, G., Schölch, S., Koch, M., and Weitz, J., 2012. Biology and significance of circulating and disseminated tumour cells in colorectal cancer. **Langenbeck's archives of surgery**. **397**: p. 535-542.

309. Huang, W.S., Chen, C.N., Sze, C.I., and Teng, C.C., 2013. Visfatin induces stromal cell-derived factor-1 expression by $\beta 1$ integrin signaling in colorectal cancer cells. **Journal of cellular physiology**. **228**(5): p. 1017-1024.
310. Hsu, R.Y., Chan, C.H., Spicer, J.D., Rousseau, M.C., Giannias, B., Rousseau, S., et al., 2011. LPS-induced TLR4 signaling in human colorectal cancer cells increases $\beta 1$ integrin-mediated cell adhesion and liver metastasis. **Cancer research**. **71**(5): p. 1989-1998.
311. Yang, B., Gao, J., Rao, Z., and Shen, Q., 2013. Clinicopathological and prognostic significance of $\alpha 5\beta 1$ -integrin and MMP-14 expressions in colorectal cancer. **Neoplasma**. **60**(3): p. 254-261.
312. Bartolome, R., Barderas, R., Torres, S., Fernandez-Aceñero, M.J., Mendes, M., García-Foncillas, J., et al., 2014. Cadherin-17 interacts with $\alpha 2\beta 1$ integrin to regulate cell proliferation and adhesion in colorectal cancer cells causing liver metastasis. **Oncogene**. **33**(13): p. 1658-1669.
313. Wong, S.C.C., Chan, C.M.L., Ma, B.B.Y., Hui, E.P., Ng, S.S.M., Lai, P.B.S., et al., 2009. Clinical significance of cytokeratin 20-positive circulating tumor cells detected by a refined immunomagnetic enrichment assay in colorectal cancer patients. **Clinical Cancer Research**. **15**(3): p. 1005-1012.
314. Sun, Q., Zhou, C., Ma, R., Guo, Q., Huang, H., Hao, J., et al., 2018. Prognostic value of increased integrin-beta 1 expression in solid cancers: a meta-analysis. **OncoTargets and therapy**: p. 1787-1799.
315. Zhang, P.-F., Zeng, G.-Q., Yi, L.-Z., Liu, J.-P., Wan, X.X., Qu, J.-Q., et al., 2013. Identification of integrin $\beta 1$ as a prognostic biomarker for human lung adenocarcinoma using 2D-LC-MS/MS combined with iTRAQ technology. **Oncology reports**. **30**(1): p. 341-349.
316. Gorshtein, G., *Analysis of Beta 3 Integrin Function During Invadopodia Based Tumour Cell Invasion*. 2021, University of Guelph.
317. Pan, B., Guo, J., Liao, Q., and Zhao, Y., 2018. $\beta 1$ and $\beta 3$ integrins in breast, prostate and pancreatic cancer: A novel implication. **Oncology letters**. **15**(4): p. 5412-5416.
318. Fazeli, M.S., Dashti, H., Akbarzadeh, S., Assadi, M., Aminian, A., Keramati, M.R., et al., 2013. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with

- colorectal cancer. **Cytokine**. **62**(1): p. 81-85 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.02.012>.
319. Uyeturk, U., Sarıcı, H., Kın Tekce, B., Eroglu, M., Kemahlı, E., Uyeturk, U., et al., 2014. Serum omentin level in patients with prostate cancer. **Medical oncology**. **31**: p. 1-5.
 320. Fryczkowski, M., Bułdak, R., Hejmo, T., Kukla, M., and Żwirska-Korczala, K., 2018. Circulating levels of omentin, leptin, VEGF, and HGF and their clinical relevance with PSA marker in prostate cancer. **Disease markers**. **2018**.
 321. Zhao, X., Zhang, Y., Deng, L., Wang, Y., Li, Y., and Chen, M., 2019. The association between Chinese patients' elevated omentin-1 levels, their clinicopathological features, and the risk of colorectal cancer. **International journal of clinical and experimental pathology**. **12**(6): p. 2264.
 322. Alaei, M., Farahani, H., and Mohaghegh, F., 2016. Circulating levels of omentin-1 in patients with breast cancer. **Arch. Med. Lab. Sci**. **2**: p. 24-28.
 323. Au-Yeung, C.-L., Yeung, T.-L., Achreja, A., Zhao, H., Yip, K.-P., Kwan, S.-Y., et al., 2020. ITLN1 modulates invasive potential and metabolic reprogramming of ovarian cancer cells in omental microenvironment. **Nature communications**. **11**(1): p. 3546.
 324. Ansari, M.H.K., Gholamnejad, M., Meghbrazi, K., and Khalkhali, H.R., 2018. Association of circulating omentin-1 level with lung cancer in smokers. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**. **32**: p. 133.
 325. Song, J., Zhang, H., Sun, Y., Guo, R., Zhong, D., Xu, R., et al., 2018. Omentin-1 protects renal function of mice with type 2 diabetic nephropathy via regulating miR-27a-Nrf2/Keap1 axis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. **107**: p. 440-446.
 326. Yin, L., Huang, D., Liu, X., Wang, Y., Liu, J., Liu, F., et al., 2017. Omentin-1 effects on mesenchymal stem cells: proliferation, apoptosis, and angiogenesis in vitro. **Stem Cell Research & Therapy**. **8**(1): p. 1-14.
 327. Karabulut, S., Afsar, C.U., Karabulut, M., Alis, H., Bozkurt, M.A., Aydoğan, F., et al., 2016. Clinical significance of serum omentin-1 levels in patients with pancreatic adenocarcinoma. **BBA clinical**. **6**: p. 138-142.
 328. Nourbakhsh, P., Ganji, A., Farahani, I., Hosseini, R., Yeganeh, F., Mirzaei, R., et al., 2018. Adipokine omentin-1: A diagnostic tool in breast cancer. **International Journal of Basic Science in Medicine**. **3**(2): p. 89-93.

329. Shen, X.-D., Zhang, L., Che, H., Zhang, Y.-Y., Yang, C., Zhou, J., et al., 2016. Circulating levels of adipocytokine omentin-1 in patients with renal cell cancer. **Cytokine**. **77**: p. 50-55.
330. Pan, X., Kaminga, A.C., Wen, S.W., Acheampong, K., and Liu, A., 2019. Omentin-1 in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **PLoS One**. **14**(12): p. e0226292.
331. Yoo, H.J., Hwang, S.Y., Hong, H.C., Choi, H.Y., Yang, S.J., Seo, J.A., et al., 2011. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes. **Cardiovascular diabetology**. **10**: p. 1-8.
332. Yan, P., Li, L., Yang, M., Liu, D., Liu, H., Boden, G., et al., 2011. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes research and clinical practice**. **92**(3): p. 368-374.
333. Abdelraouf Korany, M., Sonbol, A., and Mohamed Elgouhary, S., 2018. Omentin-1 and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. **Alexandria journal of medicine**. **54**(4): p. 323-326.
334. Hayashi, M., Morioka, T., Hatamori, M., Kakutani, Y., Yamazaki, Y., Kurajoh, M., et al., 2019. Plasma omentin levels are associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes at elevated cardiovascular risk. **Diabetes Research and Clinical Practice**. **148**: p. 160-168.
335. As' habi, A., Sadeghi, M., Arab, A., and Hajianfar, H., 2019. The association between omentin and diabetes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy**: p. 1277-1286.
336. Hernandez, A.F., Green, J.B., Janmohamed, S., D'Agostino, R.B., Granger, C.B., Jones, N.P., et al., 2018. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. **The Lancet**. **392**(10157): p. 1519-1529.
337. Elsaid, N.H., Sadik, N.A., Ahmed, N.R., Fayez, S.E., and Mohammed, N.A.E.-G., 2018. Serum omentin-1 levels in type 2 diabetic obese women in relation to glycemic control, insulin resistance and metabolic parameters. **Journal of clinical & translational endocrinology**. **13**: p. 14-19.

338. Pan, H.-Y., Guo, L., and Li, Q., 2010. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes. **Diabetes research and clinical practice**. **88**(1): p. 29-33.
339. Longuespée, R., Couture, F., Levesque, C., Kwiatkowska, A., Desjardins, R., Gagnon, S., et al., 2014. Implications of proprotein convertases in ovarian cancer cell proliferation and tumor progression: insights for PACE4 as a therapeutic target. **Translational Oncology**. **7**(3): p. 410-419.
340. Chou, C.-L., Chen, T.-J., Lin, C.-Y., Lee, S.-W., Wang, S.-C., Chu, S.-S., et al., 2020. PCSK1 overexpression in rectal cancer correlates with poor response to preoperative chemoradiotherapy and prognosis. **OncoTargets and therapy**: p. 3141-3150.
341. Demoures, B., Siegfried, G., and Khatib, A.-M., 2018. PCSK1 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1). **Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology**. **6**(10.4267): p. 2042.
342. Turpeinen, H., Ortutay, Z., and Pesu, M., 2013. Genetics of the first seven proprotein convertase enzymes in health and disease. **Current genomics**. **14**(7): p. 453-467.
343. Manning, A.K., Hivert, M.-F., Scott, R.A., Grimsby, J.L., Bouatia-Naji, N., Chen, H., et al., 2012. A genome-wide approach accounting for body mass index identifies genetic variants influencing fasting glycemic traits and insulin resistance. **Nature genetics**. **44**(6): p. 659-669.
344. Martín, M.G., Lindberg, I., Solorzano-Vargas, R.S., Wang, J., Avitzur, Y., Bandsma, R., et al., 2013. Congenital proprotein convertase 1/3 deficiency causes malabsorptive diarrhea and other endocrinopathies in a pediatric cohort. **Gastroenterology**. **145**(1): p. 138-148.
345. Küçükali, G.K., Erdeve, Ş.S., Çetinkaya, S., Keskin, M., Buluş, A.D., and Aycan, Z., 2021. A case of prohormone convertase deficiency diagnosed with type 2 diabetes. **Turkish Archives of Pediatrics**. **56**(1): p. 81.
346. Donaldson, M.C., Katanayeva, N., and Oricchio, E., 2017. Sestrin1, a tumor suppressor that can be rescued. **Molecular & Cellular Oncology**. **4**(6): p. e1365107.

347. Sundararajan, S., Jayachandran, I., Subramanian, S., Anjana, R., Balasubramanyam, M., Mohan, V., et al., 2021. Decreased Sestrin levels in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia and their association with the severity of atherogenic index. **Journal of Endocrinological Investigation**. **44**: p. 1395-1405.
348. Wang, M., Xu, Y., Liu, J., Ye, J., Yuan, W., Jiang, H., et al., 2018. Recent insights into the biological functions of sestrins in health and disease. **Cellular Physiology and Biochemistry**. **43**(5): p. 1731-1741.
349. Tian, X., Gao, Y., Zhong, M., Kong, M., Zhao, L., Feng, Z., et al., 2022. The association between serum Sestrin2 and the risk of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **BMC Cardiovascular Disorders**. **22**(1): p. 1-8.
350. Dong, X.C., 2015. The potential of sestrins as therapeutic targets for diabetes. **Expert opinion on therapeutic targets**. **19**(8): p. 1011-1015.
351. Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos-Santos-Silva, I., Leon, D.A., and Smeeth, L., 2014. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5· 24 million UK adults. **The Lancet**. **384**(9945): p. 755-765.
352. Strulov Shachar, S. and Williams, G.R., 2017. The Obesity Paradox in Cancer—Moving Beyond BMI. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**. **26**(1): p. 13-16.
353. O'Brien, K.D., Brehm, B.J., Seeley, R.J., Bean, J., Wener, M.H., Daniels, S., et al., 2005. Diet-induced weight loss is associated with decreases in plasma serum amyloid a and C-reactive protein independent of dietary macronutrient composition in obese subjects. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. **90**(4): p. 2244-2249.
354. Lee, C.G., Carr, M.C., Murdoch, S.J., Mitchell, E., Woods, N.F., Wener, M.H., et al., 2009. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. **94**(4): p. 1104-1110.
355. An, Y.A., Sun, K., Joffin, N., Zhang, F., Deng, Y., Donzé, O., et al., 2017. Angiopoietin-2 in white adipose tissue improves metabolic homeostasis through enhanced angiogenesis. **Elife**. **6**: p. e24071.

356. Bae, H., Hong, K.Y., Lee, C.-k., Jang, C., Lee, S.-J., Choe, K., et al., 2020. Angiopoietin-2–integrin $\alpha 5\beta 1$ signaling enhances vascular fatty acid transport and prevents ectopic lipid-induced insulin resistance. **Nature communications**. **11**(1): p. 2980.
357. Vasudevan, A.R., Wu, H., Xydakis, A.M., Jones, P.H., Smith, E.O., Sweeney, J.F., et al., 2006. Eotaxin and obesity. **J Clin Endocrinol Metab**. **91**(1): p. 256-61 DOI: 10.1210/jc.2005-1280.
358. Herder, C., Haastert, B., Muller-Scholze, S., Koenig, W., Thorand, B., Holle, R., et al., 2005. Association of systemic chemokine concentrations with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Survey S4 (KORA S4). **Diabetes**. **54**(suppl_2): p. S11-S17.
359. Jahangiri, A., Aghi, M.K., and Carbonell, W.S., 2014. $\beta 1$ integrin: Critical path to antiangiogenic therapy resistance and beyond. **Cancer research**. **74**(1): p. 3-7.
360. Echavidre, W., Picco, V., Faraggi, M., and Montemagno, C., 2022. Integrin- $\alpha v\beta 3$ as a Therapeutic Target in Glioblastoma: Back to the Future? **Pharmaceutics**. **14**(5) DOI: 10.3390/pharmaceutics14051053.
361. Micaily, I., Hackbart, H., Butryn, M., and Abu-Khalaf, M.M., 2021. Obesity in early onset breast cancer in African American patients. **The Breast Journal**. **27**(7): p. 603-607.
362. Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., and Foster, M., 2015. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. **Hormone molecular biology and clinical investigation**. **21**(1): p. 57-74.
363. Pischon, T., Nöthlings, U., and Boeing, H., 2008. Obesity and cancer: symposium on 'Diet and cancer'. **Proceedings of the Nutrition Society**. **67**(2): p. 128-145.
364. Arab, A., Moosavian, S.P., Hadi, A., Karimi, E., and Nasirian, M., 2020. The association between serum omentin level and bodyweight: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Clinical nutrition ESPEN**. **39**: p. 22-29.
365. Meier, D.T., Rachid, L., Wiedemann, S.J., Traub, S., Trimigliozzi, K., Stawiski, M., et al., 2022. Prohormone convertase 1/3 deficiency causes obesity due to impaired proinsulin processing. **Nature Communications**. **13**(1): p. 4761.

366. Ramos-Molina, B., Martin, M.G., and Lindberg, I., 2016. PCSK1 variants and human obesity. **Progress in molecular biology and translational science**. **140**: p. 47-74.
367. Nourbakhsh, M., Sharifi, R., Ghorbanhosseini, S.S., Javad, A., Ahmadpour, F., Razzaghy Azar, M., et al., 2017. Evaluation of plasma TRB3 and sestrin 2 levels in obese and normal-weight children. **Childhood Obesity**. **13**(5): p. 409-414.
368. White, M.C., Holman, D.M., Boehm, J.E., Peipins, L.A., Grossman, M., and Henley, S.J., 2014. Age and cancer risk: a potentially modifiable relationship. **American journal of preventive medicine**. **46**(3): p. S7-S15.
369. Carroll, J.E., Bower, J.E., and Ganz, P.A., 2022. Cancer-related accelerated ageing and biobehavioural modifiers: a framework for research and clinical care. **Nature Reviews Clinical Oncology**. **19**(3): p. 173-187.
370. Ringel, A.E., Drijvers, J.M., Baker, G.J., Catozzi, A., García-Cañaveras, J.C., Gassaway, B.M., et al., 2020. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity. **Cell**. **183**(7): p. 1848-1866. e26.
371. Moriya, J. and Minamino, T., 2017. Angiogenesis, Cancer, and Vascular Aging. **Front Cardiovasc Med**. **4**: p. 65 DOI: 10.3389/fcvm.2017.00065.
372. Fang, Y., Li, C., Shao, R., Yu, H., Zhang, Q., and Zhao, L., 2015. Prognostic significance of the angiopoietin-2/angiopoietin-1 and angiopoietin-1/Tie-2 ratios for early sepsis in an emergency department. **Critical Care**. **19**(1): p. 367 DOI: 10.1186/s13054-015-1075-6.
373. Hayashi, S.-i., Rakugi, H., and Morishita, R., 2020. Insight into the role of angiopoietins in ageing-associated diseases. **Cells**. **9**(12): p. 2636.
374. Fang, W.-K., Chen, B., Xu, X.-E., Liao, L.-D., Wu, Z.-Y., Wu, J.-Y., et al., 2014. Altered expression and localization of desmoglein 3 in esophageal squamous cell carcinoma. **Acta histochemica**. **116**(5): p. 803-809.
375. Van Herck, Y., Feyaerts, A., Alibhai, S., Papamichael, D., Decoster, L., Lambrechts, Y., et al., 2021. Is cancer biology different in older patients? **The Lancet Healthy Longevity**. **2**(10): p. e663-e677.
376. Simon, S.C., Utikal, J., and Umansky, V., 2019. Opposing roles of eosinophils in cancer. **Cancer Immunology, Immunotherapy**. **68**: p. 823-833.

377. Yao, E.S., Zhang, H., Chen, Y.-Y., Lee, B., Chew, K., Moore, D., et al., 2007. Increased $\beta 1$ integrin is associated with decreased survival in invasive breast cancer. **Cancer Research**. **67**(2): p. 659-664.
378. Guo, L., Zhang, F., Cai, Y., and Liu, T., 2009. Expression profiling of integrins in lung cancer cells. **Pathology-Research and Practice**. **205**(12): p. 847-853.
379. Kren, A., Baeriswyl, V., Lehembre, F., Wunderlin, C., Strittmatter, K., Antoniadis, H., et al., 2007. Increased tumor cell dissemination and cellular senescence in the absence of $\beta 1$ -integrin function. **The EMBO Journal**. **26**(12): p. 2832-2842.
380. Lottini, T., Duranti, C., Iorio, J., Martinelli, M., Colasurdo, R., D'Alessandro, F.N., et al., 2023. Combination Therapy with a Bispecific Antibody Targeting the hERG1/ $\beta 1$ Integrin Complex and Gemcitabine in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. **Cancers**. **15**(7): p. 2013.
381. Foster, A.D., Sivarapatna, A., and Gress, R.E., 2011. The aging immune system and its relationship with cancer. **Aging health**. **7**(5): p. 707-718.
382. Zheng, L., Weng, M., Qi, M., Qi, T., Tong, L., Hou, X., et al., 2012. Aberrant expression of intelectin-1 in gastric cancer: its relationship with clinicopathological features and prognosis. **Journal of cancer research and clinical oncology**. **138**: p. 163-172.
383. Khatib, A.-M., Siegfried, G., Chrétien, M., Metrakos, P., and Seidah, N.G., 2002. Proprotein Convertases in Tumor Progression and Malignancy: Novel Targets in Cancer Therapy. **The American Journal of Pathology**. **160**(6): p. 1921-1935.
384. Budanov, A.V., 2011. Stress-responsive sestrins link p53 with redox regulation and mammalian target of rapamycin signaling. **Antioxid Redox Signal**. **15**(6): p. 1679-90.
385. Segalés, J., Perdiguero, E., Serrano, A.L., Sousa-Victor, P., Ortet, L., Jardí, M., et al., 2020. Sestrin prevents atrophy of disused and aging muscles by integrating anabolic and catabolic signals. **Nature Communications**. **11**(1): p. 189 DOI: 10.1038/s41467-019-13832-9.

EKLER

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Hasta Detayları

Adı Soyadı:		
Adres:		
Telefon numarası:		
Doğum Tarihi:		
Cinsiyet:		
	☐ Erkek	☐ Kadın
Boy		
Kilo		
Medeni Durumu:		
	☐ Evli	☐ Bekar

Hastalık	☐ Genetik
	☐ Genetik Değil
	☐ İyi Huylu
	☐ Kötü Huylu

Hastadan numune alma:
Tarih:
Saat:

İ	Sigara	İ Sigara kullanmıyor
kullanıyor		

--

Numune Detayları:**İlgili klinik bilgiler:**

İlaç tedavisi: Son doz:	
Tarih:	
Saat:	
İlgili diğer	
klinik	
bilgiler:	

Tarih:**Talep edenin imzası**

REPUBLIC OF IRAQ
MINISTRY OF HIGHER EDUCATION &
SCIENTIFIC RESEARCH
UNIVERSITY OF TIKRIT
COLLEGE OF MEDICINE
Ethic Committee



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
المجلس الأعلى للدراسات العليا
كلية الطب
لجنة الأخلاقيات الطبية

No:

Date:

The Ethical Committee of College of Medicine

We the members of ethical committee approved the research project below according to the university's ethical rules for treating human samples in the meeting. Titles of the research project:

"Evaluation of some intercellular, regulatory, and growth factor variables in patients with brain cancer"

Name and title of the Participant:

1. Prof. Dr. Nalan Ozdemir Supervisor
2. Prof. Dr. Firas Shawqi Algburi Supervisor
3. Yasameen Hameed Jasim Ph.D. student
4.
5.

Note: This committee strictly adheres to "Standards and Operational Guidance for Ethics Review of Health-Related Research with Human Participants" and "Australian Code of Practice for the Care and Use of Animals for Scientific Purposes"

Members of the Scientific Research Committee

Prof. Dr. Nihad Nijres Hilal
Member

Prof. Dr. Entedhar Refaat Sarhat Head
of the Committee

Ass. Prof. Dr. Hashem Abdulsattar Jabar
Member

Asst. Prof. Dr. Abdul Sattar H. Abdullah
Member

Asst. Prof. Dr. Ahmed Salim Khazal
Member

Email:

الممسوحة ضوئياً بـ CamScanner

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Yasameen Hameed JASIM

Uyruğu: IRAK

Doğum Tarihi ve Yeri:

Medeni Durum:

Mobile:

E-mail:

Yaşama Adresis:

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Yüksek Lisans	Samarra Üniversitesi, Biyokimya	2013
Lisans	Tikrit Üniversitesi, Kimya	2008
Lise	Asmma Lisesi	2004

YABANCI DİL

- Arapa
- İngilizce
- Türkçe

YAYINLAR

1. Al-Samarrai, A. H., Jassim, Y. H., & Abul-Rahmane, W. A. (2016). Valuation of activity of purified flavonoid compounds obtained from *Curcuma longa* planta on glucose and lipid profile of Alloxan induced diabetes in female rats. *International Journal for Sciences and Technology*, 11(1), 59–63. <https://doi.org/10.12816/0023805>
2. Jasim, Y. H., Abd-alsalam Mustafa, M., Abbawy, A., & Zainal, I. (2016). Characterization of extracted flavonoids from cabbage and study its biochemical effect on alloxan- induced diabetic female rats. *International Journal of Current*

Research and Academic Review, 4(10), 84–94.
<https://doi.org/10.20546/ijcrar.2016.410.010>

3. Yasmin Hameed Jasim, Meena Abd-Alsalam Mustafa, & Amjad Abawy. (2023). Biochemical study for effect the alcoholic extract in of thymus vulgaris lowering the induced toxicity of liver and kidney in albino mice. *Tikrit Journal of Pure Science*, 22(1), 78–82. <https://doi.org/10.25130/tjps.v22i1.611>
4. Yasmine H. Jasim, Meena A. Mustafa, & Sara F. Hassan. (2023). Biohistological study of the effect of isolated flavonoids from brassica olearacea var. Capitata in the effectiveness of (AST,ALT) and liver tissue structure in alloxan induced diabetic white rats females. *Tikrit Journal of Pure Science*, 22(5), 40–44. <https://doi.org/10.25130/tjps.v22i5.767>
5. Yasmine H. Jasim, Rasheed,. Abul-Rahmane, amino acids and fatty acids with some vitamins in eggplant peels. (2016). *International Journal for Sciences and Technology*, 11(1), 162–166. <https://doi.org/10.12816/0023821>
6. Yasameen H. Jasim, Majeed A, Abbbas M, Mahmood B 2019. Histopathological and Biochemical study on the effect of flavonoids isolated from the plant Curcuma longa effective in liver enzymes (GOT, GPT) to female rats infected eggs diabetes induced in alloxan, DOI: 10.13140/RG.2.2.34517.17125
7. Yasameen H. Jasim, Palani A, 2016 Effect of phenolic compounds extract of S. melongena peels on Sugar levels and biochemical parameters in alloxan-induced Diabetic Rats, Kerbala journal of pharmaceutical sciences.

Kitap

- دراسة لإنتاج أوساط غذائية زرعية ميكروبية من مصادر نباتية, Publisher: Noor Publishing (17 May 2017), ISBN: 3330968710