



Derleme Makalesi/Review Article

Galektin-3 ve Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör'ün Kanser Üzerindeki Etkisi The Effect of Galectin-3 and Macrophage Migration Inhibitory Factor on Cancer

Funda Kosova¹, Nurcan Umur²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya, Manisa

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Moleküler Biyoloji, Manisa

Öz

Son yıllarda en sık ölüm nedenlerinden olan kanser; hücre çoğalmasını, farklılaşmasını, hayatta kalma, angiogenez ve apoptozu kontrol eden kritik genlerdeki değişikliklerin neden olduğu bir hastalıktır. Apoptotik hücre ölümü ve antiangiogenez anti-kanser tedavisi için önemli bir mekanizma ve hedefdir. Birçok kanser türünde karakteristik bulgu apoptozda azalma ve angiogenezde artmadır. Galektin-3 (Gal-3) bir pleiotropik lektin olup hücre proliferasyonu, adezyon, farklılaşma, anjiyogenez ve apoptozda önemli bir rol oynar. Bu nedenle, sentetik galektin-3 inhibitörleri, yeni antitümör terapötik stratejilerin geliştirilmesi için son derece önemlidir. Galektin-3 esas olarak sitoplazmada bulunur, ayrıca çekirdekte de görülür ve klasik olmayan, salgı yollarıyla salgılanabilir. Genel olarak, salgılanan galektin-3, hücre yüzeyindeki galaktoz içeren glikoproteinlere yüksek afinite ile bağlanma yoluyla hücre göçüne, hücre yapışmasına ve hücre-hücre etkileşimlerine aracılık eder. Sitoplazmik galektin-3, anti-apoptotik aktivite sergiler ve birkaç sinyal iletim yolunu düzenlerken, nükleer galektin-3, premRNA eklemesi ve gen ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Galektin-3'ün VEGF aracılı anjiyogenezde aktive ettiği bildirilmiştir. MIF, karsinogenezde yer alan bir pleiotropik kemokindir. Makrofaj migrasyon inhibitör faktörünün (MIF'nün), tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlökin (IL)-1 β gibi sitokinlerin ekspresyonunu uyaran ilk inflammatuar mediatör olduğu öne sürülmüştür. MIF apoptotik etkisini p53 aracılığı ile oluştururken, angiogenetik etkisini ise MMP-1 (interstisyel kollajenaz) ve MMP-3 (stromelisin) mRNA'larının arttırarak göstermektedirler. Son on yılda, apoptozun düzenlenmesi için moleküler temelin anlaşılmasına yönelik kapsamlı ilerleme kaydedilmiştir. Bu derlemede, galektin-3'ün ve MIF'in kanserdeki etki mekanizmalarını incelemeyi amaçladık. Bu konuda çalışma yapacak araştırmacılar için bu derlemenin yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Galektin, Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör (MIF), Angiogenez, Apoptozis

Abstract

Cancer, which is one of the most common causes of death in recent years; It is a disease caused by changes in critical genes that control cell proliferation, differentiation, survival, angiogenesis and apoptosis. Apoptotic cell death and antiangiogenesis is an important mechanism and target for anti-cancer therapy. The characteristic finding in many types of cancer is a decrease in apoptosis and an increase in angiogenesis. Galectin-3 (Gal-3) is a pleiotropic lectin and plays an important role in cell proliferation, adhesion, differentiation, angiogenesis and apoptosis. Therefore, synthetic galectin-3 inhibitors are extremely important for the development of new antitumor therapeutic strategies. Galectin-3 is found mainly in the cytoplasm, but also occurs in the nucleus and can be secreted by non-classical, secretory pathways. In general, secreted galectin-3 mediates cell migration, cell adhesion, and cell-cell interactions by binding with high affinity to galactose-containing glycoproteins on the cell surface. Cytoplasmic galectin-3 exhibits anti-apoptotic activity and regulates several signal transduction pathways, while nuclear galectin-3 has been associated with premRNA splicing and gene expression. Galectin-3 has been reported to activate VEGF-mediated angiogenesis. MIF is a pleiotropic chemokine involved in carcinogenesis. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) has been suggested to be the first inflammatory mediator to stimulate the expression of cytokines such as tumor necrosis factor (TNF)- α and interleukin (IL)-1 β . While MIF produces its apoptotic effect through p53, it shows its angiogenetic effect by increasing MMP-1 (interstitial collagenase) and MMP-3 (stromelysin) mRNAs. Over the past decade, extensive progress has been made towards understanding the molecular basis for the regulation of apoptosis. In this review, we aimed to examine the effect mechanisms of galectin-3 and MIF in cancer. We think that this review will be helpful for researchers who will work on this subject.

Key Words: Galectin, Macrophage Migration inhibitory factor (MIF), Angiogenesis, Apoptosis

İletişim adresi/Address for Correspondence:

Prof.Dr.Funda Kosova  <https://orcid.org/0000-0001-8070-5067>

Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Biyokimya, Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Sağlık Kampüsü, Manisa, Türkiye

Tel: +90533573629

E-mail: fundakosova@gmail.com

Dr.Öğr. Üyesi Nurcan Umur  <https://orcid.org/0000-0001-6593-8751>

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Moleküler Biyoloji, Manisa

Tel: +905052547441

E-mail: nurcanumur@gmail.com

GİRİŞ

Galektinler, β galaktozidlere özgü bağlanma alanı olan, ortak olarak 130 aminoasitten oluşan karbohidrat tanıma bölgesi bulunduran lektin ailesine üye proteinlerden olup makrofajlar tarafından üretilmektedir¹. Galektinler esas olarak çekirdekte ve sitozolde bulunur, galektin ailesine üye 15 protein tanımlanmış olup, yapılarına ve karbohidrat tanıma bölgelerinin sayısına göre 3 alt gruba ayrılmaktadırlar². Bunlar (a) prototip (galektin-1, -2, -5, -7, -10, -11, -13 ve -14); (b) kimera tipi (galektin-3); ve (c) tandem tekrarlayan tip (galektin-6, -8, -9 ve -12). Galektin-3 diğerlerinden farklı olarak, lektin olmayan sonlanma alanı içeren bir adet karbohidrat tanıma bölgesi bulundurmaktadır³. Eskiden Mac-2 antijeni olarak bilinen Gal-3, bir kimeratip ~30-kDa karbohidrat bağlayıcı proteindir⁴. Belirli hücresele hedeflere karar veren kısa bir NH₂ terminal alanından oluşur (matriks metalloproteinazlar için bir substrat görevi gören tekrarlayan kollajen benzeri bir dizi ve karbohidrat bağlama bölgesini içeren bir karboksil terminal alanı)⁵. Gal-3 ayrıca sitoplazmada ve perinükleer mitokondriyal zarlarda bulunur, burada apoptozun kontrolünde, muhtemelen Bcl-2 proteini ile etkileşim yoluyla yer alır. Nükleer Gal-3'ün nükleik asitleri bağlayabildiği *in vitro* deneyler de gösterilmiştir^{5,6}. Neoplastik hücre tiplerinde galektin-3 ekspresyonu artmıştır. Galektin-3, hücre büyümesi, adezyon, proliferasyon ve metastaz dahil olmak üzere tümörlerin gelişim süreci ile ilişkilidir^{3,7}.

Galektin-3 insan vücudunda makrofaj, monosit, T ve B lenfositler gibi tüm immün hücrelerde, epitelyal hücrelerde, endotelial hücrelerde ve duyu nöronlarında bulunmaktadır⁷. Galektin-3, baskın olarak hücre sitoplazmasında ve nükleusta bulunurken hücre yüzeyine ve vücut sıvılarına da salgılanabilir³. Hücre içinde ve dışında çeşitli görevleri olan bu protein, özet olarak hücre büyümesinde, apoptozda, hücre differansiyasyonu ve transformasyonunda, anjiyogenezde, inflamasyonda, fibroziste ve çeşitli savunma mekanizmalarında rol alır. Galektin-3 düzeylerinin yaş, cinsiyet ve BMI ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir⁷.

Galektinlerin, glikozaminoglikanlarla (GAG) olan ilişkisini inceleyen bir çalışmada, diğer galektinlerden farklı olarak galektin-3'ün GAG bağlanma bölgesinin olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki sayesinde hücre büyümesi, inflamasyon,

metastaz gibi çeşitli hücre içi ve hücre dışı süreçlerin düzenlendiği düşünülmektedir⁸.

Galektin-3, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre adezyonu, invazyon, anjiyogenez ve metastaz dahil olmak üzere tümör gelişimi üzerinde geniş bir etkiye sahiptir⁹. Tümörün büyümesi için prevasküler fazdan anjiyogenik yapının aktivasyonunun gerekli olduğu vasküler faza geçmesi gerekir¹⁰. Proanjiyogenik büyüme faktörlerinin bazıları tümör tarafından salgılanır ve fazla molekül, perivasküler hücrelerin ve hücre dışı matriksin yıkımı ve bakımı ve ayrıca uyarılmış endotelial hücre bölünmesi ve göçü ile düzenlenir¹¹. Galektin-3'ün anjiyogenezini etkilediği bildirilmiştir¹².

Endotelial hücrenin galektin-1 ve -3 tedavisine yanıtı, hücre yüzeyinde VEGFR1 veya VEGFR2 düzeylerinin varlığına bağlıdır¹³. Kanser hastalarında dolaşımdaki galektin-3 artışı *in vivo* ve *in vitro* olarak kan damar endotelinden interlökin-6 (IL-6) ve koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi sitokinlerin salınımını uyarır^{14,15}. Karbohidrat tanıma alanına (CRD) bağlı olan galektin-3'ün, doğrudan endotelial hücrelere bağlandığı gösterilmiştir, çünkü rekabet eden disakkarit, laktoz polisakkarit ve mineralize turuncu pektini tarafından özgül olarak inhibe edilebilir¹⁶⁻¹⁸.

Markowska ve ark., çalışmalarında genel olarak galektin-3'ün VEGF ve bFGF aracılı anjiyogenezini düzenlediğini bildirmişlerdir. Galektin-3 CRD'nin bir multimer olarak ve $\alpha\beta 3$ integrin üzerinde GnTV ile modifiye edilmiş N-glikanlara bağlandığını, bu bağlanmanın çapraz bağlantılı olduğunu, anjiyogenik kaskada endotel hücre göçünü modüle eden yolların FAK aracılı sinyalleri ve küme integrinlerini aktive ettiğini bildirmişlerdir¹⁹. Markowska ve ark.'ın yaptığı bir diğer çalışmada da, galektin-3'ün VEGF aracılı anjiyogenezini modüle ettiği ve galektin-3 inhibitörlerinin VEGF aracılı anjiyogenezini azalttığı belirtilmektedir²⁰. Aynı grubun başka bir çalışmasında ise, galektin-3'ün VEGF-R2 sinyal yolağını aktive ettiği ve bunun sonucunda endotel hücrelerinin VEGF-A uyarısına duyarlı hale gelip, anjiyogenezini artırdığı gösterilmiştir²¹.

D'Haene ve ark., galektin-3 ve -1'in VEGFR1 aktivasyonu yoluyla anjiyogenez üzerinde artan bir etkiye ve reseptör endositozu üzerinde azalan bir etkiye sahip olduğunu bildirmişlerdir²².

Kanser hastalarında dolaşımdaki galektin-3 artışı^{23,24} *in vivo* ve *in vitro* olarak kan damar endotelinden interlökin-6 (IL-6) ve koloni uyarıcı faktör (G-CSF) gibi sitokinlerin salınımını uyarır²⁴.

Yapılan çalışmalarda galektin-3 çeşitli hastalıkların tanı, takip ve tedavi süreçlerinde belirteç olarak değerlendirilmiştir. Literatürde kalp yetmezliğinde prognozun öngörülmesinde, tiroid karsinomu tanısında, böbrek yetmezliği ve sirozda tedavi yanıtının değerlendirilmesi gibi durumlarda belirteç olarak kullanımını öneren çalışmalar bulunmaktadır⁷. Transizyonel hücreli mesane kanserinde, kanser hücrelerinde artan galektin-3 ekspresyonunun, tümör progresyonu, klinik yanıt, proliferatif ve apoptotik düzeylerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir²⁵.

Temtaş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada anjiyogenik ve inflamatuvar süreçlerde rol aldığı gösterilmiş olan galektin-3 proteini, asemptomatik kontrol grubunda ve AAM (aşırı aktif mesane) tanısı alanlarda tedavi öncesi ve sonrası kan serum ve idrar örneklerinde incelenmiştir. Tedavi sonrası serum galektin-3 düzeyleri ile kontrol grubuna ait serum galektin-3 düzeyleri karşılaştırıldığında, tedavi sonrası düzeyler kontrole kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.01$)²⁶.

Kosova ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, benign prostat hiperplazisi ve radikal prostatektomili hastalarda VEGF, MIF, galektin-3 ve IL-6 düzeylerinin kanser grubuna göre istatistiksel olarak düşmesinin nedeni, yapılan prostatektominin faydalı olduğunu ve zamana bağlı olarak daha da azalacağını düşündürmektedir²⁷.

Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktör

MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktör), kronik inflamatuvar hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve septik şok gibi durumlarda mediyatör görevi gören, makrofaj fagositozu ve gecikmiş tip hipersensitivite ile ilişkili olan, önemli bir sitokindir²⁸. MIF, karsinogenezde yer alan bir pleiotropik kemokindir.

İlk olarak, makrofajların kılcal tüplerden rasgele göçünü *in vitro* olarak engelleyen bir T hücresinden türetilmiş lenfokin olarak tanımlanmıştır^{29,30}. MIF'in makrofaj aktivasyonunda yapışmanın artırılması, fagositoz ve tümör öldürücü aktivite gibi çeşitli biyolojik işlevleri vardır³¹. Ek olarak son çalışmalar, aktive edilmiş T hücreleri dışındaki çeşitli hücrelerde MIF ekspresyonunu

göstermiştir, bu da onun bağışıklık sistemi içinde ve ötesinde yer aldığını gösterir³².

MIF, monosit, makrofaj, T ve B lenfositler gibi immün hücrelerde ve endokrin, epitelyal ve endotel hücreler gibi çeşitli yerlerde üretilmektedir. MIF, kemokin benzeri aktivite gösterip, lökositlerin enfekte ve enflame alanlara göçünü de düzenlemektedir³³. Prostat, meme, akciğer, kolon, karaciğer kanseri ve glioblastoma gibi çeşitli kanser durumları da MIF ekspresyonunda artış ile ilişkili bulunmuştur⁽³⁴⁾. Buna göre, MIF'nin, tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve interlökin (IL)-1 β gibi sitokinlerin ekspresyonunu uyaran ilk inflamatuvar mediyatör olduğu öne sürülmüştür²⁹.

MIF, T lenfositlere ek olarak epitel hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajlar dahil olmak üzere çeşitli başka hücreler tarafından salgılanır^{35,36}. Ayrıca, ön hipofiz bezinde yüksek konsantrasyonlarda eksprese edildiği için bir stres hormonunun özelliklerini de sergiler, bu hormon salınımı kortikotropin salgılayan hormon tarafından tetiklenir³⁷. İnflamatuvar tepkiler sırasında MIF, glukokortikoidlerin immünosupresif aktivitesini dengeler. Bu etki, MIF'in glukokortikoidler tarafından indüklenen mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) fosfataz-1'i inhibe etmesi ile açıklanabilir³⁸. Ek olarak, MIF, ateroskleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef hastalığı ve diyabet dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir^{39,40}.

MIF, anjiyogenez ve bağışıklığı düzenleyerek ve ayrıca gelişimdeki en önemli sinyal yolları olan CD74 reseptörüne, MAPK ve PI3K/AKT yollarını aktive ederek metastatik hastalık gelişiminde anahtar rol oynar. Konvansiyonel hedefe yönelik tedaviler, bu iki yolak üzerinde hareket eder ve bunların düzenlenmesindeki rolü sayesinde MIF, bu altın standart tedavilere karşı dirençlerin geliştirilmesinde kilit bir rol oynayabilir. Bu bilgi ile ilgili olarak, MIF'i hedeflemek, bu direnç mekanizmalarını tersine çevirmeye yardımcı olabilir⁴¹.

Özellikle prostat kanserli hastalarda IL-6 sitokinlerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur⁴². Birçok tümör hücresiyle etkileşime girdiği söylenmektedir. MIF'in kanseri çeşitli mekanizmalarla etkilediği düşünülmektedir.

Bu mekanizmalar, immünosupresif hücrelerin

prevalansını artırarak immünomodülasyona, HIF-1'e bağlanarak neoangogenezise neden olur ve sonuçta kanserde transendotelial göçü sağlar. Diğer proinflatuar sitokinlere benzer şekilde, sadece modüle etmez. Tanımlanan proteinler arasında interlökin-8 (IL8), MIF, galektin-1, midkin (MK), IL-18, galektin-3, VEGFA, hepatoma kaynaklı büyüme faktörü (HDGF), osteopontin (OPN), bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF) ve granülinin (GRN) anjiyogeneze yer aldığı bilinmektedir⁴³.

MIF proteini, normal mesane ürotelyumunda tespit edilebilir olup, primer olarak ürotelyal sitoplazma boyunca lokalize olmuştur ve perinükleer alanda da bulunabileceğine dair kanıtlar mevcuttur. Mesane ürotelyal hücrelerinde eksprese olan MIF proteinin, oluşturulan sistit modellerinde mesane yüzeyindeki MIF reseptörlerine bağlanarak inflamasyon ve ağrıya yol açtığı gösterilmiştir⁴⁴. Mesane kanserinde MIF etkisini araştıran bir çalışmada, MIF blokajının mesane kanseri hücrelerinde proinflatuar ve büyüme faktörü düzeylerini baskıladığı saptanmıştır³⁴.

Temeltaş ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, inflamatuvar süreçlerde rol oynadığı bilinen MIF proteini, asemptomatik kontrol grubunda ve AAM tanısı alanlarda tedavi öncesi ve sonrası kan serum ve idrar örneklerinde incelenmiştir. Gruplar arasında, serum ve idrar örneklerinde incelenen MIF belirteç düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$)²⁶. Kosova ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, radikal prostatektomili hastalarda kanser grubuna göre MIF ve galektin-3 düzeylerinde azalma olması, galektin-3 tarafından aktive edilen artmış IL-6 ve VEGF'nin artmış olduğunu düşündürmüştür²⁷.

Kanserde Galektin-3 ve MIF

Galektin-3, immün sistem hücrelerinde, epitelyal ve endotelial hücrelerde bulunabilen, hücre yüzeyi ve vücut sıvılarına salgılanabilen, diğer galektin proteinlerinden farklı olarak GAG bağlanması bölgesi bulunduran bir proteindir. Markowska ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, galektin-3'ün VEGF aracılı anjiyogenezi modüle ettiği ve galektin-3 inhibitörlerinin VEGF aracılı anjiyogenezi azalttığı bildirilmiştir²⁰. Markowska ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise, galektin-3'ün VEGF-R2 sinyal yolağını aktive ettiği ve bunun sonucunda endotel hücrelerinin VEGF-A

uyarısına duyarlı hale gelip, anjiyogenezi artırdığı gösterilmiştir²¹.

Onodera ve ark. MIF'e yanıt olarak romatoid artrit hastalarından alınan kültürlenmiş sinovyal fibroblastlardan MMP-1 (interstisyel kollajenaz) ve MMP-3 (stromelisin) mRNA'larının arttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda MIF'nin, IL-1 β sinyal iletimini atlayarak tirozin kinaz, protein kinaz C- ve AP-1'e bağlı yollar aracılığıyla MMP-1 ve MMP-3'ü artırdığını gösterdiler. Böylece, MIF ile MMP-3/-9 arasındaki istatistiksel ilişkiden bahsedilmektedir⁴⁵. Tüm bu özellikler, MIF (AP-1 transkripsiyon faktörü yoluyla MMP-3 ve MMP-9 gen promotörlerini aktive edebilen bir sitokindir) ile MMP-3 ve MMP-9 ekspresyonu arasında ilişki varken MIF ve MMP-2 (promotörü bir AP-1 bağlanma sekansından yoksundur) ekspresyonu arasında ilişki bulunmamaktadır⁴⁶.

MIF, karsinogeneze yer alan bir pleiotropik kemokindir. Deneysel ve klinik çalışmalar, MIF'in insan kanserinde çok işlevli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. İlk olarak, MIF, çoğalmayı, göçü teşvik eden ve otofaji ve apoptozu inhibe eden kanser hücreleri üzerinde oto ve parakrin etkilere sahiptir. İkincisi, MIF, kanser hücrelerinin büyümesini, istilasını ve metastazlarını destekleyen immünomodülasyona ve anjiyogeneze yol açan immün ve immün olmayan tümör mikro ortamını şekillendirmeye katkıda bulunur. Üçüncüsü, MIF sistemik olarak metabolik sendrom gibi metabolik rahatsızlıklara ve tümör büyümesini ve metastaz gelişimini destekleyen olumsuz bağışıklık etkilerine yol açar. Primer veya metastatik tümör içinde MIF tarafından hücre modülasyonunun mekanizmaları ile ilgili birçok soru çözülmemiş olsa bile, bu sitokinin terapötik hedeflemesi klinik faydalar sağlayabilir⁴⁷.

MIF, kemokin benzeri aktivite gösteren, enfekte ve inflame alanlara lökosit göçünü düzenleyen, immün hücreler, epitelyal ve endotelial hücrelerde üretilen bir proteindir⁴⁴. MIF blokajının kanser hücrelerinde proinflatuar belirteç düzeylerini baskıladığı gösterilmiştir³⁴. İnsan kolorektal kanserlerinde yapılan çalışmalarda MIF aktivitesinin normal ve neoplastik kolon dokusunda farklı olduğu gösterilmiştir^{48,49}. MIF ekspresyonundaki bu artışın galektin-3 ile ilişkili olduğu ve prognostik bir değere sahip olabileceği belirtilmiştir^{50,51}.

Sonraki çalışmalar, MIF'in, p53 aktivitesinin bozulması ile tümör ilerlemesinin birçok yönüne katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür⁵²⁻⁵⁴.

Ayrıca, Ogawa ve ark. MIF aktivitesinin, anjiyogenez desteklenmesi yoluyla tümörün oluşumunda rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, interlökin-6 gibi MIF benzeri diğer proinflamatuvar sitokinler, yalnızca immün düzenlemede değil, aynı zamanda tümör hücresi büyümesinde de rol oynar. MIF ve galektin-3'ün kanser hücrelerinin büyüme regülasyonu ve anjiyogenezde fonksiyonel olarak örtüştüğü görülmektedir⁵⁵.

Yakın zamanda, galektin-1'in insan kolesteatomlarının hem epitelyal hem de bağ dokularında belirgin şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir. Galektin-3 ve -8'in ekspresyon seviyeleri, galektin-1'inkinden daha düşüktür, ancak galektin-3'ün ekspresyon seviyesi, apoptoz seviyesi ile yüksek oranda ilişkilidir. Galektin-3'te (çok çeşitli dokular üzerinde anti-apoptotik bir etkiye sahip olduğu bilinen) böyle bir artış, apoptozdaki bir artışa paralel olarak, tekrarlayan kolesteatomlarda meydana gelen belirgin apoptotik özellikleri dengeleyen koruyucu bir fizyolojik etki oluşturabilir⁴⁶.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, hücre içi (sitoplazmik) galektin-3, kanser hücrelerine hayatta kalma avantajı sağlayan antiapoptotiktir, galektin-3, tümör neoanjiyogenezini destekler ve metastaz için gerekli tümör-endothel hücre etkileşimlerinin, endothel ile ilişkili galektin-3'ün aracılık ettiğine inanılmaktadır. Galektin intrinsik apoptozu inhibe edip ekstrensik yolağı aktive ederek apoptozu artırmaktadır. Tümör hücresinin salgıladığı galektin-3'ün, kanser T hücrelerinin apoptozunu uyardığını, muhtemelen tümör ilerlemesinde etkisinin olduğunu düşünmekteyiz. Aynı şekilde, MIF de apoptotik etkisini p53 aracılığı ile oluşturmaktadır. Böylece hem galektin-3'ün hem de MIF'in apoptotik etkilerini p53 üzerinden yaparak apoptozu artırdığını düşünmekteyiz. Ancak angiogenetik etkilerini galektin-3 VEGF aracılığı ile yaparken, MIF MMP üzerinden yapmaktadır. Bu bilgiler, her iki belirtecin moleküler mekanizmaları üzerinde araştırmalara devam edilmesinin gerekli olduğunu ve gelecekte bu belirteçlerin antikanser terapötik stratejilerin temelini oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Etik Onay: Gerekmemektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Finansal Destek: Yok

Ethical Approval: None

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Support: None

KAYNAKLAR

1. Barondes, SH., Cooper, DNW., Gitt, MA., Leffler, H. Galectins. Structure and function of a large family of animal lectins. *J Biol Chem.*, 1994, 269(33), 20807–10.
2. Yang, RY., Rabinovich, GA., Liu, FT. Galectins: Structure, function and therapeutic potential, *Expert Rev Mol Med.*, 10(e17), 2008. doi: 10.1017/S1462399408000719
3. Newlaczyk, AU., Yu, LG. Galectin-3- A jack-of-all-trades in cancer, *Cancer Lett.*, 2011, 313(2),123–8. doi: 10.1016/j.canlet.2011.09.003.
4. Hughes, RC. Mac-2: a versatile galactose-binding protein of mammalian tissues, *Glycobiology*, 1994, 4:5–12. <https://doi.org/10.1093/glycob/4.1.5>
5. Henderson, NC., Mackinnon, AC., Farnworth, SL., Poirier, F., Russo, FP., Iredale, JP., Haslett, C., Simpson, KJ., and Sethi, T. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103, 5060–5065. doi: 10.1073/pnas.0511167103.
6. Yang, RY., Hsu DK., and Liu, FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93, 6737–6742. doi: 10.1073/pnas.93.13.6737.
7. Dong, R., Zhang, M., Hu, Q., Zheng, S., Soh, A., Zheng, Y. et al. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review), *Int J Mol Med.*, 2018, 41(2), 599–614. doi: 10.3892/ijmm.2017.3311
8. Talaga, ML., Fan, N., Fueri, AL., Brown, RK., Bandyopadhyay, P., Dam, TK. Multitasking Human Lectin Galectin-3 Interacts with Sulfated Glycosaminoglycans and Chondroitin Sulfate Proteoglycans, *Biochemistry*, 2016, 55(32), 4541–51. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00504
9. Venkateshaiah, SU., Eswaraiyah, MS., Annaiah, HNM., Dharmesh, SM. Antimetastatic pectin polysaccharide from *Decalepis hamiltonii*; galectin-3 inhibition and immunomodulation, *Clinical & Experimental Metastasis*, 2017, 34(2),141–154,doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s10585-017-9836-z>.
10. Raica, M., Cimpean, AM., Ribatti, D. Angiogenesis in pre-malignant conditions, *European Journal of Cancer*, 2009, 45(11), 1924–1934, doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.04.007>.
11. Holash, J. Vessel C. Regression, and Growth in Tumors Mediated by Angiopoietins and VEGF, *Science*, 1999, 284(5422), 1994–1998, doi: <https://dx.doi.org/10.1126/science.284.5422.1994>.
12. Nangia-Makker, P., Balan, V., Raz, A. Regulation of Tumor Progression by

- Extracellular Galectin-3, Springer Science and Business Media LLC, 2008, doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s12307-008-0003-6>.
13. Szarvas, T., László, V., Vom Dorp, F., Reis, H., Szendrői, A., Romics, I. et al. Serum endostatin levels correlate with enhanced extracellular matrix degradation and poor patients' prognosis in bladder cancer, *Int J Cancer*, 2012, 130(12), 2922–9. doi: 10.1002/ijc.26343.
 14. Guan, KP., Ye, HY., Yan, Z., Wang, Y., Hou, SK. Serum levels of endostatin and matrix metalloproteinase-9 associated with high stage and grade primary transitional cell carcinoma of the bladder, *Urology*, 2003, 61(4), 719–23. doi: 10.1016/s0090-4295(02)02429-9
 15. Hormbrey, E., Gillespie, P., Turner, K., Han, C., Roberts, A., McGruther, D. et al. A critical review of vascular endothelial growth factor (VEGF) analysis in peripheral blood: Is the current literature meaningful?, *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(8), 651–63. doi: 10.1023/a:1021379811308.
 16. Digtyar, AV., Pozdnyakova, NV., Feldman, NB., Lutsenko, SV., Severin, SE. Endostatin: Current concepts about its biological role and mechanisms of action, *Biochem.*, 2007, 72(3), 235-46. doi: 10.1134/s0006297907030017
 17. Pufe, T., Petersen, WJ., Miosge, N., Goldring, MB., Mentlein, R., Varoga, DJ., et al. Endostatin/collagen XVIII- An inhibitor of angiogenesis - Is expressed in cartilage and fibrocartilage, *Matrix Biol.*, 2004, 23(5), 267-76. doi: 10.1016/j.matbio.2004.06.003
 18. Kim, YM., Hwang, S., Kim, YM., Pyun, BJ., Kim, TY., Lee, ST., et al. Endostatin blocks vascular endothelial growth factor-mediated signaling via direct interaction with KDR/Flk-1, *J Biol Chem.*, 2002, 277(31), 27872-9. doi: 10.1074/jbc.M202771200
 19. Markowska, AI., Liu, FT., Panjwani, N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response, *J Exp Med.*, 2010, 207(9), 1981-93. doi: 10.1084/jem.20090121
 20. Markowska, AI., Liu, FT., Panjwani, N. Galectin-3 is an important mediator of VEGF- and bFGF-mediated angiogenic response, *J Exp Med.*, 2010, 207(9), 1981-93. doi: 10.1084/jem.20090121.
 21. Markowska, AI., Jefferies, KC., Panjwani, N. Galectin-3 protein modulates cell surface expression and activation of vascular endothelial Growth factor receptor 2 in human endothelial cells, *J Biol Chem.*, 286(34), 29913-21, 2011. doi: 10.1074/jbc.M111.226423
 22. D'Haene, N., Sauvage, S., Maris, C., Adanja, I., Mercier, ML., Decaestecker, C., et al. VEGFR1 and VEGFR2 Involvement in Extracellular Galectin-1- and Galectin-3-Induced Angiogenesis. *PLoS ONE*, 2013, 8(6):e67029–e67029, doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0067029>.
 23. Iurisci, I., Tinari, N., Natoli, C., Angelucci, D., Cianchetti, E., Iacobelli, S. Concentrations of galectin-3 in the sera of normal controls and cancer patients, *Clin Cancer Res.*, 6,1389-1393, 2000.
 24. Xie, L., Ni, WK., Chen, XD., Xiao, MB., Chen, BY., He, S. et al. The expressions and clinical significances of tissue and serum galectin-3 in pancreatic carcinoma, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138, 1035-1043. doi: 10.1007/s00432-012-1178-2.
 25. Zeinali, M., Adelinik, A., Papian, S., Khorramdelazad, H., Abedinzadeh, M. Role of galectin-3 in the pathogenesis of bladder transitional cell carcinoma, *Hum Immunol.*, 2015, 76(10), 770-4. doi: 10.1016/j.humimm.2015.09.036.
 26. Gökhan Temeltaş, Caner Buğra Akdeniz, Funda Kosova, Aşırı Aktif Mesanede Anjiyogenik ve İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi, *Uzmanlık tezi, Manisa Celal bayar Ün.v., Manisa*, 2021
 27. Kosova, F., Temeltaş, G., Üçer, O., Müezzinoğlu, T., Başaran, U., Arı, Z. Effects of Galectin-3 And Mif Proteins on Angogenic Factors in Patients with Prostat Cancer, *ARJMCS*, 2021, 07 (06), 597-602. <https://doi.org/10.15520/arjmcs.v7i06.327>.
 28. Lue, H., Kleemann, R., Calandra, T., Roger, T., Bernhagen, J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): Mechanisms of action and role in disease, *Microbes Infect.*, 2002, 4(4), 449-60. doi: 10.1016/s1286-4579(02)01560-5.
 29. Nishihira, J., Ishibashi, T., Fukushima, T., Sun, B., Sato, Y., Todo, S. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): its potential role in tumor growth and tumor-associated angiogenesis, *Ann NY Acad Sci.*, 2003, 995,171-182. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03220.x.
 30. Bloom, BR., Bennet, B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity, *Science*, 1966, 153, 80-82. doi: 10.1126/science.153.3731.80.
 31. Herriott, M J., Jiang, H., Stewart, CA., Fast, D J., Leu, RW. Mechanistic differences between migration inhibitory factor (MIF) and IFN-gamma for macrophage activation. MIF and IFN-gamma synergize with lipid A to mediate migration inhibition but only IFN-gamma induces production of TNF-alpha and nitric oxide, *J. Immunol.*, 1993, May 15150(10), 4524-31.
 32. Calandra, T., Bernhagen, J., Metz, CN., Spiegel, LA., Bacher, M., Donnelly, T., Cerami, A., Bucala, R. MIF as a glucocorticoid-induced modulator of cytokine production, *Nature*, 1995, 377:68-71. doi: 10.1038/377068a0.
 33. Grieb, G., Merk, M., Bernhagen, J., Bucala, R. Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF): A promising biomarker, *Drug News Perspect.*, 2010, 23(4), 257-64. doi: 10.1358/dnp.2010.23.4.1453629.
 34. Meyer-Siegler, KL., Leifheit, EC., Vera, PL. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor decreases proliferation and cytokine expression in bladder cancer cells, *BMC Cancer*, 2004, 4(1):34. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-34>
 35. Kindt, N., Journe, F., Laurent, G., Saussez, S. Involvement of macrophage migration inhibitory factor in cancer and novel therapeutic

- targets (Review), *Oncology Letters*, 2016, 12, 2247-2253.
<https://doi.org/10.3892%2Fol.2016.4929>
36. Conroy, H., Mawhinney, L., Donnelly, SC. Inflammation and cancer: Macrophage migration inhibitory factor (MIF)-the potential missing link, *QJM*, 2010, 103, 831-836. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcq148>.
 37. Nishino, T., Bernhagen, J., Shiiki, H., Calandra, T., Dohi, K. and Bucala R. Localization of macrophage migration inhibitory factor (MIF) to secretory granules within the corticotrophic and thyro- trophic cells of the pituitary gland, *Mol Med.*, 1995, 1: 781-788.
 38. Roger, T., Chanson, AL., Knaup-Reymond, M. and Calandra, T. Macrophage migration inhibitory factor promotes innate immune responses by suppressing glucocorticoid-induced expression of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, *Eur J Immunol*, 2005, 35, 3405-3413. doi: 10.1002/eji.200535413.
 39. Santos, LL. and Morand, EF. Macrophage migration inhibitory factor: A key cytokine in RA, SLE and atherosclerosis, *Clin Chim Acta.*, 2009, 399, 1-7. doi: 10.1016/j.cca.2008.09.014.
 40. Sánchez-Zamora, YI., Rodríguez-Sosa, M. The role of MIF in type 1 and type 2 diabetes mellitus, *J Diabetes Res.*, 804519, 2014. <https://doi.org/10.1155%2F2014%2F804519>.
 41. Soumoy, L., Kindt, N., Ghanem, G., Saussez, S., Journe, F. Role of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Melanoma, *Cancers*, 2019, 11, 529, doi:10.3390/cancers11040529.
 42. Selemetjev, SA., Savin, SB., Paunovic, IR., Tatic, SB., Cvejic, D. Changes in the expression pattern of apoptotic molecules (galectin-3, Bcl-2, Bax, survivin) during progression of thyroid malignancy and their clinical significance, *Wiener klinische Wochenschrift*, 2015, 127(9-10), 337- 344. doi: 10.1007/s00508-014-0674-6
 43. Eguchi, R., Wakabayashi, I. HDGF enhances VEGF-dependent angiogenesis and FGF-2 is a VEGF-independent angiogenic factor in nonsmall cell lung cancer, *Oncology Reports*, 2020, 44(1),14-28. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7580>
 44. Vera, PL., Preston, DM., Moldwin, RM., Erickson, DR., Mowlazadeh, B., Ma, F., et al. Elevated Urine Levels of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Inflammatory Bladder Conditions: A Potential Biomarker for a Subgroup of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients, *Urology*, 2018, 116, 55-62. doi: 10.1016/j.urology.2018.02.039
 45. Onodera, S., Kaneda, K., Mizue, Y., Koyama, Y., Fujinaga, M., Nishihira, J. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates expression of matrix metalloproteinases in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis, *J Biol Chem.*, 2000, 75, 444- 450. doi: 10.1074/jbc.275.1.444.
 46. Choufani, G., Ghanooni, R., Decaestecker, C., Delbrouck, K., Simon, P., Schüring, MP., et al. Detection of Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Human Cholesteatomas and Functional Implications of Correlations to Recurrence Status and to Expression of Matrix Metalloproteinases-3/9, Retinoic Acid Receptor- β , and Anti-apoptotic Galectin-3, *The Laryngoscope*, 2001, 111, Issue9, 1656-1662. <https://doi.org/10.1097/00005537-200109000-00031>.
 47. Richard, V., Kindt, N., Saussez, S. Macrophage migration inhibitory factor involvement in breast cancer (Review), *International Journal of Oncology*, 2015, 47: 1627-1633. <https://doi.org/10.3892%2Fijo.2015.3185>.
 48. Legendre, H., Decaestecker, C., Nagy, N., Hendlisz, A., Schüring, MP., Salmon, I., et al. Prognostic Values of Galectin-3 and the Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) in Human Colorectal Cancers, *Modern pathology*, 2003, 16, 5, 491-504. <https://doi.org/10.1097/01.MP.0000068235.45178.C1>
 49. Choufani, G., Ghanooni, R., Decaestecker, C., Delbrouck, K., Simon, P., Schuring, MP., et al. Detection of macrophage migration inhibitory factor (MIF) in human cholesteatomas and functional implications of correlations to recurrence status and to expression of matrix metalloproteinases-3/9, retinoic acid receptor-beta, and anti-apoptotic galectin-3, *Laryngoscope*, 2001, 111:1656-62. doi: 10.1097/00005537-200109000-00031
 50. Shkolnik, T., Livni, E., Reshef, R., Lachter, J., Eidelman, S. Comparison of two lymphokines (macrophage migration inhibition, leukocyte adherence inhibition factors) and carcinoembryonic antigen in colorectal cancer and colonic premalignant lesions, *Am J Gastroenterol*, 1987, 1275-8.
 51. Reshef, R., Livni, E., Lachter, J., Suprun, H., Eidelman, S., Shkolnik, T. Colon cancer bearing rats produce a lymphokine which induces macrophage migration inhibition (MIF) in vitro, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, 11:61-9. doi: 10.1016/0147-9571(88)90009-4.
 52. Cordon-Cardo, C., Prives, C. At the crossroads of inflammation and tumorigenesis, *J Exp Med*. 1999, 190, 1367-70. doi: 10.1084/jem.190.10.1367.
 53. Mitchell, RA., Bucala, R. Tumor growth-promoting properties of macrophage migration inhibitory factor (MIF), *Semin Cancer Biol.*, 2000, 10, 35-66. doi: 10.1006/scbi.2000.0328.
 54. Nishihira, J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF): its essential role in the immune system and cell growth, *J Interferon Cytokine Res*, 2000, 20, 751-62. doi: 10.1089/10799900050151012
 55. Ogawa, H., Nishihira, J., Sato, Y., Kondo, M., Takahashi, N., Oshima, T. et al. An antibody for macrophage migration inhibitory factor suppresses tumor growth and inhibits tumor-associated angiogenesis, *Cytokine*, 2000, 12, 309-14. doi: 10.1006/cyto.1999.0562.