

Kanser Gelişiminde Sirtuinlerin Rolü

Rumeysa Duyuran¹

Hülya Çiçek²

Özet

Sirtuin (SIRT) proteinleri ile ilgili, moleküler yapısı ve vücutta katıldığı metabolik yollar ile kanserden diyabete birçok hastalık ve sağlıkla bağlantısı bulunan çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Sirtuinler metabolik düzenlemelerde rolü olan sinyal protein ailesinin bir üyesidir. Birçok kaynakta protein yapısının oldukça korunmuş bir yapıya sahip olduğu ile ilgili ifadeler bulunmaktadır. Metabolizma, transkripsiyon ve DNA onarımı gibi çeşitli biyokimyasal role sahip NAD bağımlı lizin deasetilaz protein sınıfına ait bir yapıdır almaktadırlar. SIRT1'den SIRT7 kadar olmak üzere adlandırılan yedi homologu bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, SIRT ailesinin yedi üyesinin sağlık ve hastalık koşullarında hayati rol oynadığını göstermektedir. Özellikle, tüm SIRT'ler bir nikotin adenin dinükleotid (NAD) bağlayıcı katalitik bölgeyi paylaşırlar ve dahil oldukları biyolojik süreçlere bağlı olarak farklı substratlar üzerinde spesifik olarak etki edebilirler. İn vitro çalışmalardan, sirtuinlerin yaşlanma, transkripsiyon, apoptoz, iltihaplanma ve stres direnci gibi hücrel süreçleri ve ayrıca düşük kalorili durumlarda enerji verimliliği etkilemesiyle ilişkilendirilmiştir.

GİRİŞ

Sirtuinler; metabolizma, transkripsiyon ve DNA onarımı gibi çeşitli hücrel süreçlerde biyokimyasal role sahip NAD bağımlı lizin deasetilazlardır ve çok sayıda biyolojik olaylarda yer almaktadırlar. SIRT1'den SIRT7 kadar olmak üzere adlandırılan yedi memeli homologu tanımlanmıştır (1, 2). Yapılan çalışmalar, SIRT ailesinin yedi üyesinin sağlık ve hastalık koşullarında hayati rol oynadığını göstermektedir. Özellikle, SIRT'ler bir nikotin adenin

1 Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-7110-0303, rduyuran@hotmail.com

2 Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-1065-1582, drhulyacicek@hotmail.com

dinükleotid (NAD) bağlayıcı katalitik bölgeyi paylaşırlar ve dahil oldukları biyolojik süreçlere bağlı olarak farklı substratlar üzerinde spesifik olarak etki edebilirler (3).

Özellikle, bu protein ailesi, enflamasyon, metabolizma, oksidatif stres ve apoptoz, vb. gibi hücrel biyolojide çeşitli önemli roller oynar. Bu nedenle kanser, kardiyovasküler hastalık, solunum yolu hastalığı ve diğer durumlar dahil olmak üzere farklı patoloji türleri için potansiyel bir terapötik hedef olarak kabul edilir (4).

SIRT modülatörlerinin tanımlanması ve bu farklı modülatörlerin işlevlerinin araştırılması, SIRT aktivitesini değiştirebilen yeni küçük moleküllerin keşfedilmesi ile araştırmacılarının ilgisini çekmiştir(5). Ayrıca, birkaç randomize kontrollü çalışma, SIRT modülatörlerinin takviyesinin yapıldığı kişilerden, alınan insan numunelerinde SIRT proteininin ekspresyonunu etkileyebileceğini ve fizyolojik fonksiyon üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini göstermiştir. SIR protein kompleksi, transkripsiyonun susturulmasında ve rekombinasyonun baskılanmasında yer almaktadır. SIR kompleks molekülleri, telomerlerde transkripsiyonu baskılamaktadır (6). Moleküler yapılarıyla ilgili olarak, SIRT(1-7) molekülleri genel olarak kimyasal ve yapısal olarak korunmuş çekirdek yapıları vardır ve aktif bölgenin altyapısında küçük farklılıklar olabilir. SIRT proteinlerinin farklı N- ve C-terminallerinin uzunlukları oldukça değişkendir. Bu durumda kimyasal yapısında, post-translasyonel modifikasyonlarında ve substratların bağlanma bölgelerinde farklılıklar göstermektedir (7).

SIRT Moleküllerinin Enflamasyondaki Rolü.

Enflamasyon, enfeksiyon veya yaralanma sırasında hayatta kalmayı sağlayan ve çeşitli zararlı koşullar altında doku homeostazını koruyan temel bir bağışıklık tepkisidir. Enflamasyonun moleküler süreci değişkendir ve iltihaplı hücre ve organların tipine bağlıdır (8). Enflamatuvar yanıt, enflamatuvar hücreleri içeren birkaç ayrılmaz yoldan oluşur, sensör hücreleri tarafından indüklenen inflamatuvar mediatörler, inflamatuvar yol bileşenleri ve inflamatuvar araçlardan etkilenen hedef dokular (9). Son zamanlarda, iltihaplanma sürecinin daha derinlemesine anlaşılmasıyla, çok sayıda çalışma, SIRT protein ailesinin iltihaplanma ile nasıl yakın bir ilişkiye sahip olduğunu başarılı bir şekilde göstermiştir (10). Enflamatuvar yanıtta yer alan hücreler, makrofajlar, mast hücreleri ve endotelial hücreler gibi enflamatuvar hücreleri içerir. SIRT'ler, özellikle SIRT1 ve SIRT6, enflamatuvar mediatörlerin salgılanması üzerine etkilidir

ve dendritik hücrelerin farklılaşmasında ve makrofajların aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynayabilir (11).

Enflamatuvar mediatörler, enflamasyon sırasında üretilen ve enflamatuvar bir cevaba neden olan kimyasallardır. Enflamatuvar sürece yanıt olarak, enflamatuvar hücreler, vazoaktif aminler ve peptidler, eikosanoidler, proenflamatuvar sitokinler ve akut faz proteinleri dahil olmak üzere özel bazı maddeler salarlar. Aşırı eksprese edilmiş veya aktive edilmiş SIRT'ler, özellikle SIRT1–3, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) gibi anti-enflamatuvar etkiler yoluyla enflamatuvar yanıt, akut inflamasyon sırasında makrofajlar/monositler tarafından üretilen ve çeşitli enflamatuvar olaylarda sitokin kaskadının düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (12).

Tüm sirtuinler substrat olarak NAD⁺'yi kullanır ve yaşam süresi, metabolizma ve kanser gelişiminde etkili hale gelir. Sirtuinlerin kanserdeki rollerini incelemek için birçok çalışma yapılmıştır ve bu konuda zengin veriler sağlanmıştır. Tüm sirtuinler, ortak korunmuş NAD⁺ bağlama bölgesini paylaşırlar, ancak katalitik aktivitelere ve hücre içindeki spesifik konumlarına katkıda bulunan amino ve karboksi-terminal bölgelerinde farklılık gösterirler. Sirtuinlerin fare modellerindeki ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, etkileri hakkında kapsamlı veriler mevcuttur (13).

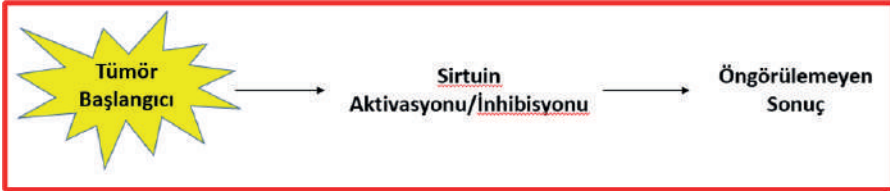
Sirtuin ailesinin tarihinde büyük bir buluş, SIR2, SIR3 ve SIR4'ün genomik değişikliği önleyebileceğini ve bu şekilde yaşam süresini uzatabileceğinin keşfedilmesiyle geldi. SIRT1 esas olarak çekirdekte bulunur, ancak esas olarak dokuya, gelişim aşamasına ve enerji taleplerine bağlı olarak sitozol ve çekirdek arasında gidip gelebilir. Daha spesifik olarak, Warburg etkisi, anjiyogenez, otofaji, genom stabilitesi, oksidatif stres ve diğerleri gibi kanserle ilgili birçok hücrel ve fizyolojik fonksiyonda sirtuinlerin rolleri üzerine birkaç revizyon vardır. Mevcut revizyonda, her bir sirtuin üyesinin pro- veya anti-tümör rolleri hakkındaki mevcut tüm bilgileri tümörün orijin dokusuna göre gruplandırarak ve bunların en ilgili etki mekanizmalarını belirleyen çalışmalar mevcuttur (14).

Sirtuinin birçok farklı tümör tiplerindeki onkogenik rolü nedeniyle, klinik ile ilgili olarak yeni antikanser terapötik ajanları olarak kullanılacak sağlam inhibitörleri belirlemek için güçlü birçok çalışmalar yapıldı. Bu çalışmaların sonucunda şu anda, SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT5 ve SIRT6 için farklı seçiciliğe sahip tanımlanmış birkaç sirtuin inhibitörü bulunmaktadır (15). Tarif edilen ilk inhibitörlerden biri, bir molekül olan Sirtinol molekülüdür. β -naftol içeren bileşikler ailesine ait bir yapıdır. Sirtinol, ilk olarak SIRT2'nin ve onun maya homologu Sir2p'nin deasetilasyon aktivitesinin bir inhibitörü

olarak tanımlanmıştır (16). Prostat kanseri (PCa) hücre hatlarında, sirtinol tedavisinin normal epitel hücrelerinde belirgin bir etki göstermeden asetilasyonu artırdığı ve hücre büyümesini ve canlılığını azalttığı gözlenmiştir. Meme ve akciğer tümör hücrelerinde, sirtinol kaynaklı yaşlanma benzeri büyüme, MAPK yolunun inhibisyonuna bağlı bir mekanizma yoluyla durduğu çalışmalarda belirtilmektedir(17).

Bir SIRT1 ve SIRT2 inhibitörü olan Salermide'in lösemi, lenfoma, kolon, meme ve hücre modellerinde apoptozu indüklemeye etkili olduğu ancak tümörijenik olmayan hücrelerde olmadığı kanıtlanmıştır. Yaygın olarak kullanılan başka bir sirtuin inhibitörü, ilk olarak SIRT2'yi inhibe etme kabiliyeti açısından bir silico taramasında tanımlanan nikotinamidirdir, nikotinamidin SIRT1, SIRT3 ve SIRT6'yı inhibe eden bir pan-sirtuin inhibe etme kapasitesine sahip olduğunu bulunmuştur (18). Nikotinamidin, SIRT1 inhibisyonuna, p53 ve kaspaz-3 aktivasyonuna bağlı bir mekanizma yoluyla kronik lenfositik lösemide (CLL hücreleri) hücre büyümesini inhibe etmeye etkili olduğu kanıtlanmıştır (19).

Sirtuin modülatörlerinin de kullanılan terapötik stratejiler şekil 1 ve şekil 2 de gösterilmiştir (15).



Şekil 1: Tümör başlangıcından sonra Sirtuin modülasyonunun, farklı dokulardaki yedi sirtuin üyesinin tamamının heterojen tepkisi nedeniyle öngörülemez sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir (15).



Şekil 2: Tümörün ortaya çıkmasından önceki sirtuin aktivasyonunun genel olarak kanserin ortaya çıkmasını önlediği veya geciktirdiği gösterilmiştir (15, 20).

PCa hücrelerinde nikotinamidin, hücre büyümesini ve gelişmesini inhibe edici özelliği ve B3 vitamininin bir türevi olan niasinamid, sirtuin katalitik alanını bağlayan ve inhibe eden başka bir pan-sirtuin inhibitörü olduğu çalışmalarda belirlenmiştir. Yani diğer ilaçlarla birlikte niasinamid ile lenfoma insanlarda veya fare modellerinin tedavisi umut verici sonuçlar göstermiştir. Bu bileşiklerin sirtuin aktivitesini inhibe etmede etkili olduğu ortaya çıksada, bunların özgüllüğü belirli bir sirtuin ile sınırlı değildir. Bu nedenle, artan özgüllüğe sahip yeni bileşiklerin tanımlanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (20).

Sirtuinlerin İşlevleri

Gen İfadesi: SIRT protein ailesinin etki ettiği mekanizmalardan biri de gen ifadesinin düzenlenmesi gelir. Histonların deasetilasyonu yoluyla gen ifadesinin baskılanmasını sağlamaktadır. Üç histon deasetilaz sınıfı vardır. Bunlardan III. sınıf deasetilazlar NAD bağımlı Sirtuin enzim ailesini kapsamakta ve maya Sir2 proteini ile homoloji göstermektedirler. SIRT1, transkripsiyon faktörlerini hedefleyerek gen ifadesinde önemli bir rol oynar (21).

SIRT ve Kanser İlişkisi: Tümör gelişimini baskılama özelliğinden dolayı tümör baskılayıcı protein olarak tanımlanan p53 proteininin işlevine SIRT7 'nin etkisi olduğu gözlemlenmiştir. p53 bozuklukları anormal hücre bölünmesine neden olduğu için de kanserleşmeye neden olmaktadır. Sirtuin genlerinden SIRT1 ve SIRT7, p53'ü aktive etmeleri ile kanser oluşumunu engellemiş olurlar. SIRT7, bölünen hücrelerde ribozom biyogenezini yürütür, bu etkinin ise tiroid ve meme kanseri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SIRT7 gen ifadesi, bu kanser türlerinde yukarı yönlü düzenlenir ve bu düzenlenme seviyeleri tümör gelişimi ile yakından ilgilidir. Sirtuinlerin hücre proliferasyonuna etkisi çeşitli moleküler süreçler ile gerçekleşir (21, 22).

Apoptoz: SIRT ailesinin etki ettiği diğer bir mekanizma ise programlı hücre ölümü ve hücre sağ kalımıdır. SIRT1; p53'ü lizin amino asid kalıntılarından deasetilize ederek transkripsiyonel etkinliğini azaltır ve oksidatif strese ve DNA zararlarına karşı programlı hücre ölümünü baskılar. SIRT1 p53 aracılığıyla hücrenin sağ kalımını ve tümör oluşumunu (tümörigenesis) sağlayarak tümör baskılayıcı gen olan HIC1'i (hypermethylated in cancer 1) bağlar ve programlı hücre ölümünün bypass edilmesine aracılık eder. Bunlara ek olarak SIRT1, DNA'nın replikasyonunda replikasyon baloncuğunu oluşturan transkriptozomların bileşenlerini düzenlemek suretiyle hücrenin yaşamında önemli rol oynamaktadır (23).

DNA Tamiri: Memeli sirtuinlerinin DNA onarımında önemli rollerinin olduğu düşünülmektedir. SIRT 6 geni susturulmuş farelerle yapılan çalışmalarda nükleus kesip çıkarma onarımında bozulma gözlemlenmiştir. Son yapılan çalışmalarda SIRT1 geninin birçok metabolik aktivitesine, DNA onarım mekanizmasında ki faaliyeti de eklenmiştir. Kalori kısıtlaması yapılan kemirgenlerde SIRT1 üst düzeyde ifade edilirken iltihabi yanıtlarda da azalma gözlemlenmiştir (21).

Sonuç olarak; tümörler oluşuktan sonra genetik veya farmakolojik yaklaşımlarla sirtuin aktivitesinin modülasyonunun öngörülemez sonuçlara yol açtığı genel sonucunu çıkarabiliriz. Bir yandan, belirli bir sirtuin aynı veya farklı dokularda pro- veya anti-tümöral fonksiyonlara sahip olabilir. Bu nedenle, bir sirtuini modüle etmenin etkileri kesin tümör tipi için olumlu görünse bile, farklı bir dokuda zararlı etkileri olabilir. Yani büyük olasılıkla, özgüllüğü tam olarak kontrol edilmemiş olan diğer sirtuin modülatörleri için de geçerli olabilir (24, 25).

Ayrıca, kanser gelişiminde farklı sirtuin ailesi üyelerinin pleiotropik ve genellikle zıt işlevleri göz önüne alındığında, sirtuin modülatörlerinin kanser önleyici maddeler olarak kullanılması önerilmeden önce özel olarak düşünülmesi birçok çalışmada tavsiye edilmiştir. Bu modülatörlerle tedavi sırasında başka bir sirtuin ailesi üyesinin aktivitesinin ölçülmesi ve sirtuinlerin pro- veya anti-tümör etkilerinin tanımlandığı dokulara özel olarak dikkat gösterilmesi, gelecekteki herhangi bir terapötik strateji için makul bir koruma teşkil edecektir.

KAYNAKLAR

1. Chen H-H, Zhang Y-X, Lv J-L, Liu Y-Y, Guo J-Y, Zhao L, et al. Role of sirtuins in metabolic disease-related renal injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;161:114417.
2. Kane AE, Sinclair DA. Sirtuins and NAD⁺ in the development and treatment of metabolic and cardiovascular diseases. *Circulation research*. 2018;123(7):868-85.
3. North BJ, Verdin E. Sirtuins: Sir2-related NAD-dependent protein deacetylases. *Genome biology*. 2004;5:1-12.
4. Palomer X, Román-Azcona MS, Pizarro-Delgado J, Planavila A, Villarroya F, Valenzuela-Alcaraz B, et al. SIRT3-mediated inhibition of FOS through histone H3 deacetylation prevents cardiac fibrosis and inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):14.
5. Chang AR, Ferrer CM, Mostoslavsky R. SIRT6, a mammalian deacylase with multitasking abilities. *Physiological reviews*. 2020;100(1):145-69.
6. Xi J, Chen Y, Jing J, Zhang Y, Liang C, Hao Z, et al. Sirtuin 3 suppresses the formation of renal calcium oxalate crystals through promoting M2 polarization of macrophages. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(7):11463-73.
7. Li X-T, Zhang Y-P, Zhang M-W, Zhang Z-Z, Zhong J-C. Sirtuin 7 serves as a promising therapeutic target for cardiorenal diseases. *European Journal of Pharmacology*. 2022:174977.
8. Ma F, Wu J, Jiang Z, Huang W, Jia Y, Sun W, et al. P53/NRF2 mediates SIRT1's protective effect on diabetic nephropathy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2019;1866(8):1272-81.
9. Mulero MC, Huang D-B, Nguyen HT, Wang VY-F, Li Y, Biswas T, et al. DNA-binding affinity and transcriptional activity of the RelA homodimer of nuclear factor κ B are not correlated. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(46):18821-30.
10. Stuart JA, Aibueku O, Bagshaw O, Moradi F. Hypoxia inducible factors as mediators of reactive oxygen/nitrogen species homeostasis in physiological normoxia. *Medical hypotheses*. 2019;129:109249.
11. Pistritto G, Trisciuglio D, Ceci C, Garufi A, D'Orazi G. Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(4):603.
12. Grootaert MO, Finigan A, Figg NL, Uryga AK, Bennett MR. SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis. *Circulation Research*. 2021;128(4):474-91.
13. Bi X, Wang R, Song H, Wang Y, Hao P, Li X. The miRNA-34a/Sirt1/p53 pathway in a rat model of lens regeneration. *Annals of Translational Medicine*. 2022;10(11).

14. Vaziri H, Dessain SK, Eaton EN, Imai S-I, Frye RA, Pandita TK, et al. hSIR2SIRT1 functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell*. 2001;107(2):149-59.
15. Costa-Machado LF, Fernandez-Marcos PJ. The sirtuin family in cancer. *Cell Cycle*. 2019;18(18):2164-96.
16. Costa-Machado LF, Martín-Hernández R, Sanchez-Luengo MÁ, Hess K, Vales-Villamarin C, Barradas M, et al. Sirt1 protects from K-Ras-driven lung carcinogenesis. *EMBO reports*. 2018;19(9):e43879.
17. Huang J-Y, Hirschey MD, Shimazu T, Ho L, Verdin E. Mitochondrial sirtuins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics*. 2010;1804(8):1645-51.
18. Pfluger PT, Herranz D, Velasco-Miguel S, Serrano M, Tschöp MH. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2008;105(28):9793-8.
19. Lin S-J, Defossez P-A, Guarente L. Requirement of NAD and SIR2 for life-span extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science*. 2000;289(5487):2126-8.
20. Yang Q, Wang B, Gao W, Huang S, Liu Z, Li W, et al. SIRT1 Is Downregulated in Gastric Cancer and Leads to G1-phase Arrest via NF- κ B/Cyclin D1 Signaling SIRT1 Inhibits Gastric Cancer via G1 Arrest. *Molecular cancer research*. 2013;11(12):1497-507.
21. BAYRAM A, Mehri İ. Sirtuin genleri ve işlevleri. *Fırat Tıp Dergisi*. 2013;18(3):136-40.
22. Bae HJ, Noh JH, Kim JK, Eun JW, Jung KH, Kim MG, et al. MicroRNA-29c functions as a tumor suppressor by direct targeting oncogenic SIRT1 in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2014;33(20):2557-67.
23. Wang C, Yang W, Dong F, Guo Y, Tan J, Ruan S, et al. The prognostic role of Sirt1 expression in solid malignancies: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66343.
24. Menssen A, Hydbring P, Kapelle K, Vervoorts J, Diebold J, Lüscher B, et al. The c-MYC oncoprotein, the NAMPT enzyme, the SIRT1-inhibitor DBC1, and the SIRT1 deacetylase form a positive feedback loop. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(4):E187-E96.
25. Wilking MJ, Singh C, Nihal M, Zhong W, Ahmad N. SIRT1 deacetylase is overexpressed in human melanoma and its small molecule inhibition imparts anti-proliferative response via p53 activation. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2014;563:94-100.