

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KARSİNOMLARINDA NÜKLEER FAKTÖR KAPPA B İMMÜNOHİSTOKİMYASAL EKSPRESYONUNUN PROGNOZLA İLİSKİSİ

Özgür EKİNCİ, Leyla MEMİS

ÖZ

Amaç: Son dönemde tanımlanan bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör kappa B (NF-kB) ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda çeşitli tümörlerde immünohistokimya ile nükleer ve/veya sitoplazmik boyanmanın olduğu ve hasta prognozu ile ilişki gösterdiği ileri sürülmektedir. Çalışmamızda NF-kB ekspresyonunun küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında prognoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda bu protein ailesinin iki önemli üyesi olan p50 ve p65'in (RelA) 30'u klinik izlenli 52 küçük hücreli dışı akciğer karsinomu hastasındaki immünohistokimyasal ekspresyonunu ve bunun prognozla ilişkisini inceledik.

Bulgular: Çeşitli histopatolojik tanı gruplarındaki olgular immünohistokimyasal olarak p50 ve p65 ile yüksek oranda sitoplazmik ekspresyon göstermiştir. Nükleer boyanma düşük oranda saptanmıştır. Her iki antikor ile klinik parametreler ve sağkalmı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. p50 ve p65'in hem nükleer hem sitoplazmik boyanma yoğunluk ve yaygınlıkları arasında ise anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Sonuç: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomları immünohistokimyasal olarak NF-kB p50 ve p65 komponentlerini yüksek oranda eksprese etmektedir. Ancak bu ekspresyon prognostik faktörlerle ilişkili bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Akciğer Karsinomu, Nükleer Faktör Kappa B, P65, P50, İmmünohistokimya.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF NUCLEAR FACTOR KAPPA B IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMAS

ABSTRACT

Purpose: To investigate the immunohistochemical expression and the prognostic significance in non-small cell lung carcinomas of a recently defined transcription factor, Nuclear Factor kappa B (NF-kB), which has been reported to be expressed in the nucleus and/or cytoplasm by a variety of neoplasms in the literature.

Materials and Methods: Immunohistochemistry against the two major components of this protein family, p50 and p65 (RelA), was performed on 52 patients' material diagnosed as non-small cell lung carcinoma, for 30 of which we had the clinical follow-up data.

Results: We observed a high rate of cytoplasmic p50 and p65 expression in all different lung carcinoma histological subtypes. Nuclear staining was only found in a few cases. There was no statistical significance between staining rates and clinical parameters or patient survival. A positive correlation was shown between nuclear and cytoplasmic staining rates of both p50 and p65.

Conclusion: Non-small cell lung carcinomas highly express NF-kB p50 and p65 components immunohistochemically. Nevertheless, this expression does not significantly affect prognosis.

Key Words: Lung Cancer, Nuclear Factor Kappa B, P65, P50, Immunohistochemistry.

GİRİŞ

Bu çalışmada, son yıllarda tanımlanmış bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör kappa B'nin (NF-kB) iki komponenti olan p65 (RelA) ve p50'nin küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarındaki immünohistokimyasal ekspresyon düzeyleri ve ekspresyon düzeylerinin hasta prognozuyla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Nükleer faktör kappa b (NF-kB): NF-kB, Ranjan Sen ve David Baltimore tarafından 1986'da B lenfositlerin nükleuslarında immünglobulin kappa hafif zinciri geninde enhancer bölgesine bağlanan bir faktör olarak tanımlanmıştır (1). NF-kB, tüm hücrelerde sitoplazmada sessiz halde bulunup nükleusa sadece aktive olduğunda geçmekte ve burada immün sistem, büyüme ve inflamasyonu denetleyen 200'ün üzerinde geni düzenlemektedir (2).

NF-kB, Rel domaini içeren proteinlerden oluşan bir protein ailesi olarak tanımlanmaktadır. Bu domainler, Rel A (p65), Rel B, c-Rel, p50 (NF-kB1) ve p52'dir (NF-kB2). p100 fosforilasyon bağımlı bölünme ile p52'yi oluştururken, p105 bölünerek p50'yi meydana getirir. NF-kB'yi inaktif halinde sitoplazmada tutan anchorin domaini içeren proteinler gösterilmiştir; bunlar Ikb alfa, Ikb beta, Ikb gamma, Ikb epsilon, bcl-3, p105 ve p100'dür (3). İstirahat halinde NF-kB sitoplazmada p50, p65 ve Ikb alfa'dan oluşan bir heterodimer şeklinde bulunur. Nükleusa taşınan NF-kB aktif proteinleri burada özgün olarak 10 baz çifti içeren GGGPuNNPyPyCC bölgesine bağlanır (Pu: pürin, Py: pirimidin ve N herhangi bazı simgelemektedir).

NF-kB hematopoietik veya solid çoğu tümör hücresi gelişiminde aktif rol oynamaktadır (4). Öte yandan NF-kB normal hücrelerde nadiren aktiftir. Proliferatif fazdayken normal T hücreleri, B hücreleri, timositler, monositler ve astrositlerde aktif NF-kB bulunur. Tümörlerde NF-kB'nin baskılanmasının proliferasyonu inhibe ettiği, hücre siklusunu durdurduğu ve apoptozise neden olduğu gösterilmiştir (5). Ayrıca NF-kB inhibisyonunun tümör hücrelerini kemoterapiye duyarlı hale getirdiği belirtilmektedir (6, 7). Öte yandan, NF-kB immün sistemin normal çalışması için gereklidir (8). Sonuç olarak, onkogenler, viral proteinler, karsinojenler, tümör promotörleri ve inflamatuvar uyaranlar NF-kB'yi aktive etmekte, aktive NF-kB de hematopoez, transformasyon, apoptozis, proliferasyon, immünite, invazyon, anjiogenez ve metastaz ile ilgili genleri denetim altında tutmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar:

1995-2004 yılları arasında bölümümüzde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı almış 52 vakanın materyalleri incelendi. Hastaların tanısı, yaşı ve cinsiyeti kaydedildi. Klinik izlem bilgisi

mevcut olan 30 olgunun hastalısız sağkalım süreleri ve tümör ilişkili ölüm verileri toplandı.

İmmünohistokimyasal yöntem:

Tümörün tipik alanlarının olduğu örneklerden p65 ve p50 ekspresyonunu belirlemek amacıyla immünohistokimyasal boyama için kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal boyama streptavidin-biyotin 3'lü indirekt immünoperoksidaz yöntemi kullanılarak yapıldı. Kullanılan p50 antikoruna IgG türünde, p65 antikoruna IgG türünde olup her ikisi de poliklonal idi. p50 ekspresyonu için insan NF-kB p50 proteini aa41 (LQI-LEQPKQRGFRFRYVC) bölgesine spesifik NF-kB/p50 Ab-2 (poliklonal) antikoruna kullanıldı. p65 ekspresyonu için insan NF-kB proteini C-terminaline spesifik NF-kB/p65(RelA) Ab-1 (poliklonal) antikoruna kullanıldı. Antikorlar kullanılmadan önce 1:100 oranında PBS ile dilüe edildi. Kullanılan biyotinlenmiş bağlayıcı (sekonder) antikor, streptavidin-biyotin kompleksi ve DAB ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklindeydi.

İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesi:

İmmünohistokimyasal boyanma yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinde p50 ve p65 boyanma lokalizasyonları sitoplazmik ve nükleer olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Boyanmanın yaygınlığı ve yoğunluğu kaydedildi. Boyanma yaygınlığı belirlenirken, boyanma yok ise 0, %1-%10 arası hücrede boyanma varsa 1, %11-50 arası hücrede boyanma varsa 2 ve %50'den fazla hücrede boyanma varsa 3 skoru verildi. Boyanma yoğunluğu boyanma olan alanlarda 1, 2 ve 3 olarak subjektif olarak skorlandı; farklı yoğunlukta boyanan alanlar için en fazla izlenen yoğunluk skoru kaydedildi. p50 ve p65 nükleer ve sitoplazmik boyanma yoğunlukları ve yaygınlıklarını beraber gözlemek için saptanmış olan nükleus ve sitoplazma boyanma skorları çarpılarak yeni skorlar oluşturulmuş, bunlar 0, 1 ve 2 düşük, 3 ve 4 orta, 6 ve 9 yüksek olarak gruplandırılarak üç grup halinde yeniden ele alınmıştır.

İstatistiksel analiz:

Toplam 52 olgunun p50 ve p65 ekspresyon oranları ve 30 olgunun p50 ve p65 ekspresyon oranları ile klinikopatolojik veriler değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 10.01 ortamında bilgisayara kaydedildi. Çapraz tablolarda χ^2 ve Fisher exact testi, ikili grup ortalamaları parametrik verilerde Student's t, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U; 3 ve daha çok grubun ortalamaları parametrik verilerde ANOVA,

non-parametrik verilerde Kruskal-Wallis testi; ölçümle belirlenmiş değişkenlerin aralarında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon yöntemiyle; farklı grup olguların sağkalım eğrileri Kaplan-Meier log rank testleriyle değerlendirildi. Bütün testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 52 hastanın 45'i (%86.5) erkek, 7'si (%13.5) kadındı. Ortalama yaş 59.04 ± 10.18 (40-76) idi. Toplam 30 olgunun klinik izlem verilerine ulaşıldı. Hastaların ortalama sağkalım süreleri 15.1 ± 13.85 (2-48) aydı. Takip edilen 30 hastanın 8'i (%26.7) takip süresi sonunda hayatta idi. Hastaların histopatolojik tanıları, 40 (%76.9) hastada skuamöz hücreli karsinom, 6 hastada (%11.5) adenokarsinom, 5 hastada (%9.6) küçük hücreli dışı karsinom ve 1 hastada (%1.9) bronkioloalveoler karsinom şeklindeydi. Skuamöz hücreli karsinom hastalarının 5'i (%19), adenokarsinom hastalarının 2'si (%33.3), küçük hücreli dışı karsinom hastalarının 2'si (%40) bronkioloalveoler karsinom tanısı olan 1 hasta takip sonunda hayattaydı. Hastaların 1'i evre 1A (%3.3), 1'i evre 2B (%3.3), 7'si evre 3A (%23.3), 8'i evre 3B (%26.7) ve 13'ü evre 4 (%43.3) idi.

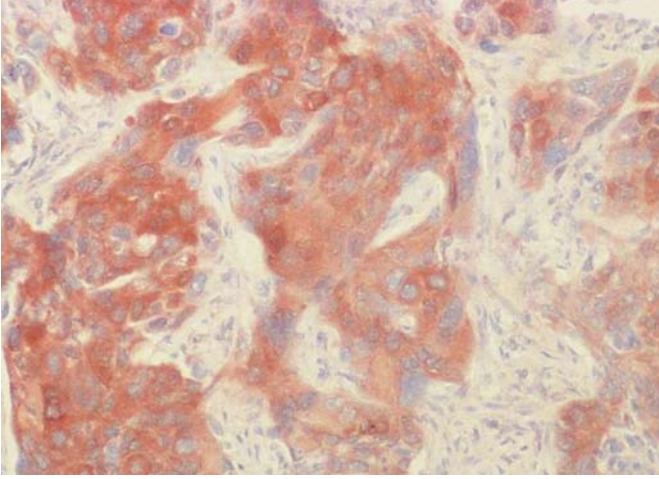
p50 ve p65 immünohistokimyasal nükleer boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı ile sitoplazmik boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı skorları Tablo 1'de, çeşitli olgularda boyanma ise Resim 1-4'te görülmektedir. Normal dokularda boyanma saptanmamıştır.

Histopatolojik gruplar arasında p50 ve p65 boyanma skorları açısından anlamlı fark saptanmamış, her iki antikorun boyanma skorları, evre, T, N ve M durumları, beyin, karaciğer ve kemik metastazları ve mortalite açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir. Ancak p50 ve p65 sitoplazmik boyanma yaygınlıkları arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (korelasyon katsayısı 0.362, $p=0.01$).

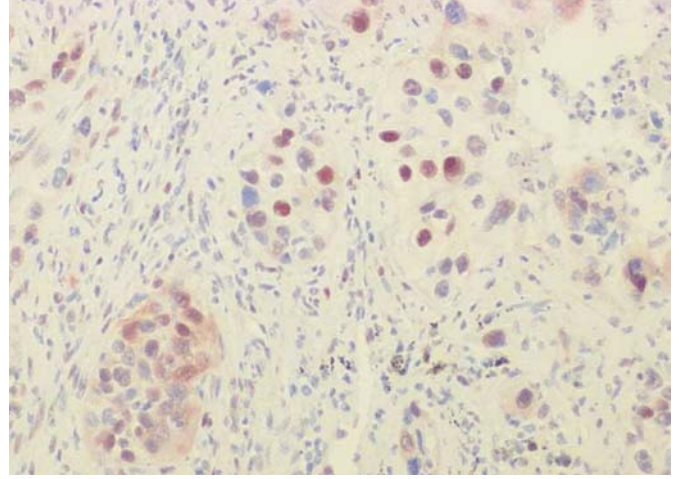
Sağkalım sürelerinin p50 ve p65 immünohistokimyasal ekspresyonlarına göre dağılımları incelenmiş, sağkalımın p65 nükleer boyanma yaygınlığına göre dağılımında, izlem süresi sonunda sağ olan hastaların %75'inde boyanma olmadığı (skor = 0), boyanma olan gruptaki hastaların %71.4'ünün eksitus olduğu ancak boyanma olmayan grupta %73.9 hastanın ek-

Tablo 1: p50 ve p65 immünohistokimyasal boyanma skorları dağılımı.

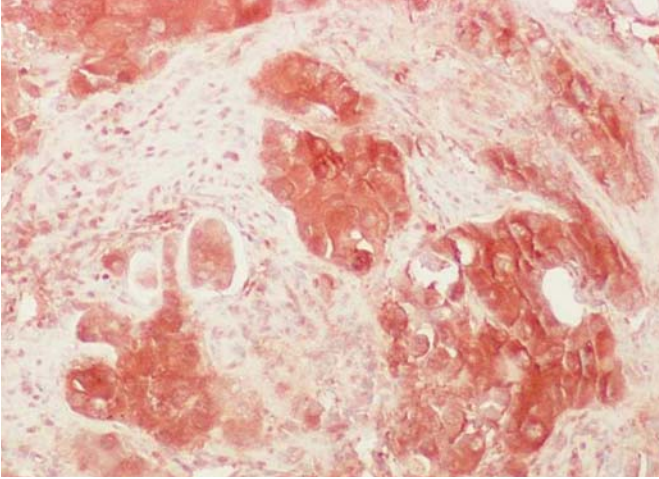
Boyanma skoru	0	1	2	3
p50 nükleer boyanma yaygınlığı	39 (%75)	4 (%7.7)	8 (%15.4)	1 (%1.9)
p50 nükleer boyanma yoğunluğu	39 (%75)	7 (%13.5)	5 (%9.6)	1 (%1.9)
p50 sitoplazmik boyanma yaygınlığı	3 (%5.8)	8 (%15.4)	15 (%28.8)	26 (%50.0)
p50 sitoplazmik boyanma yoğunluğu	3 (%5.8)	25 (%48.1)	12 (%23.1)	12 (%23.1)
p65 nükleer boyanma yaygınlığı	38 (%73.1)	11 (%21.2)	3 (%5.8)	0
p65 nükleer boyanma yoğunluğu	38 (%73.1)	5 (%9.6)	7 (%13.5)	2 (%3.8)
p65 sitoplazmik boyanma yaygınlığı	5 (%9.6)	8 (%15.4)	18 (%34.6)	21 (%40.4)
p65 sitoplazmik boyanma yoğunluğu	5 (%9.6)	11 (%21.2)	19 (%36.5)	17 (%32.7)



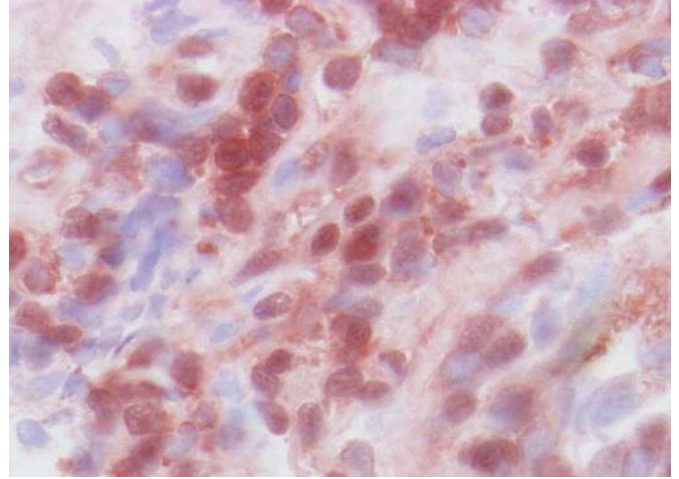
Resim 1: Skuamöz hücreli karsinom olgusunda belirgin sitoplazmik p50 ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz, x 40).



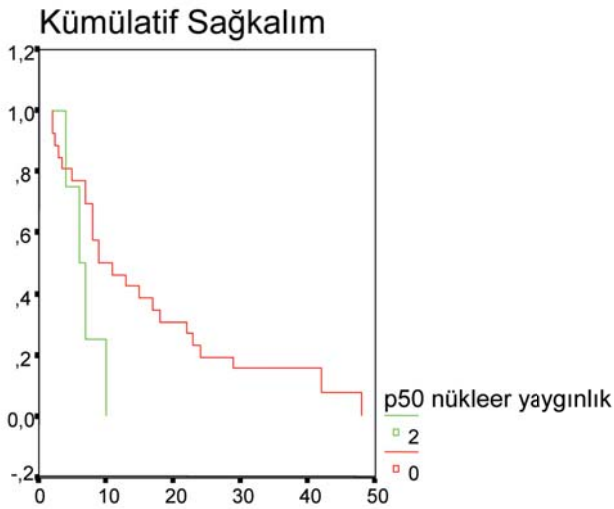
Resim 2: Skuamöz hücreli karsinom olgusunda kuvvetli nükleer p50 ekspresyonu (Streptavidin-biyotinperoksidaz, x 200).



Resim 3: Skuamöz hücreli karsinomda yaygın ve kuvvetli sitoplazmik p65 ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz, x 100).



Resim 4: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu tanısı alan bir olguda belirgin nükleer p65 ekspresyonu (Streptavidin-biyotin peroksidaz, x 400).



Grafik 1: p50 nükleer boyanma yaygınlığı ve sağkalım arasındaki ilişki (yatay eksen ayları simgelemektedir).

tus olduğu gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ($\chi^2 = 0.017$; $p = 1.000$). Sağkalımın p65 sitoplazmik boyanma yaygınlığına dağılımında, skor arttıkça mortalite yüzdesi artmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi^2 = 6.364$; $p = 0.095$). p50 nükleer boyanma yoğunluğu ve sağkalım çapraz tablo ile incelendiğinde sağ olan 8 hastanın 6'sının (%75.0) 0 skor grubunda olduğu, ancak skoru 0 olan tüm hastaların %76.9'unun eksitus olduğu görülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ($\chi^2 = 1.285$; $p = 0.284$). p50 nükleer boyanma yoğunluğu aynı şekilde incelendiğinde sağ kalan hastaların %75'i 0 skoru, %25'i 1 skoru alırken 2 olarak skorlanan hasta yoktur. Ancak yine 0 skorlu grubun büyük kısmının (%76.) eksitus olduğu görülmüş ve anlamlı sonuca ulaşılamamıştır ($\chi^2 = 6.399$; $p = 0.764$). Sağkalımla diğer boyanma parametreleri arasında benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı dağılım mevcut değildir.

Her iki antikorun nükleer ve sitoplazmik boyanma yaygınlıkları ve yoğunluklarının sağkalım ile ilişkisi Kaplan-Meier sağkalım eğrileri ve log rank testi ile incelendiğinde istatis-

tiksel olarak anlamlı sonuç saptanamamıştır. Ancak p50 nükleer boyanma yaygınlığının sağkalıma etkisi incelendiğinde 1 ve 2 skoru alan hasta gruplarında mortaliteye eğilim dikkatli çekmiştir (log rank = 3,38; p = 0.0660) (Grafik 1). p50 nükleer boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı çarpım skorları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak yine anlam saptanamazken, skorları 0 olan hasta grubuna göre skorları 1 ve 2 olan hastalarda mortaliteye eğilim gözlenmiştir (log rank = 5,27; p = 0,0717).

TARTIŞMA

NF-kB protein ailesi üyelerinin ekspresyonunun bir çok malign tümörde artmış olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında meme karsinomu (9, 10), hepatoselüler karsinom (11), baş-boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinom (12), gastrik karsinom (13, 14), endometrial karsinom (15), pankreatik adenokarsinom (16), nazofarinks karsinomu (17), prostat adenokarsinomu (18, 19), renal hücreli karsinom (20), servikal karsinom (21, 22) ve kolon adenokarsinomu (23) sayılabilir.

Çalışmamızda küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarının sitoplazmada p50 ekspresyon oranı %94.2, p65 için bu oran %90.4 idi. Bu sonuca göre bu tümör grubunun NF-kB komponentleri ile immünohistokimyasal olarak yüksek ekspresyon gösterdiği saptanmıştır. Literatürde bildirilen diğer organ karsinomlarındaki pozitiflik ile değerlendirildiğinde bu beklenen bir sonuçtur. Ancak nükleer boyanmanın düşük oranda olması nedeniyle, sitoplazmik ekspresyonun tümör davranışı yönünden anlamlı bir bulgu olduğu şüphelidir.

p50 ve p65 arasında sitoplazmik boyanma özellikleri açısından anlamlı korelasyon saptanmıştır. Akciğer karsinomları açısından, literatürde bildirilen diğer organ tümörlerinin benzer çalışmaları incelendiğinde, bu sonuçla uyumlu ve ters düşen verilere rastlanmaktadır. Şöyle ki, p50 ve p65'in birlikte pozitifliğini ileri süren (12, 15, 20), p52 ile bcl-3 arasında ilişki olduğunu belirten (15), sadece p50 ya da p65 pozitifliği saptayan (11, 14,16), p50 ve p65 arasında zıt sonuçlar elde eden (18) ve p50/p50 dimerlerinin tek başına pozitif olduğunu bildiren (22) araştırmalar mevcuttur. Ancak çalışmamızda p50 ile p65 skorlarının korelasyon göstermesi nedeniyle akciğer karsinomlarındaki NF-kB dimerlerinin p50 ve p65'ten oluştuğunu öne sürmek için henüz erken olup başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

p50 ve p65 immünohistokimyasal ekspresyonları ile sağkalım ilişkisi incelendiğinde anlamlı istatistiksel sonuç saptanamamıştır. Bu sonuç, literatürde akciğer karsinomları ile ilgili benzer immünohistokimyasal çalışma olmamakla birlikte, NF-kB'nin pozitif boyanma göstermesi (9-12, 14-17, 20, 22, 24, 25), NF-kB ekspresyonunun prognoza etkisinin olması (13, 18, 19, 21, 23) gibi diğer çalışmalarda sunulan bulgularla uyumlu bir sonuç değildir. Ancak aşağıda söz edilecek yönler dışında, olgu sayısının artırılması, monoklonal antikorların uygulanması, immünohistokimyanın moleküler yaklaşımla sınılanması ve güçlendirilmesi, boyanmanın değerlendirilmesinde objektiflik sağlayacak bilgisayar destekli morfolometrik analiz yöntemlerinin kullanılması ile NF-kB ailesi üyelerinin akciğer karsinomlarındaki profili daha açık olarak tanımlanabilir.

NF-kB'nin immünohistokimyasal olarak tümör dokularında boyanmasının değerlendirilmesine ilişkin literatürde nükleer, sitoplazmik veya nükleer ve sitoplazmik boyanmayı dikkate alan farklı görüşler bulunmaktadır (14-16, 21). Bunlar arasında sadece aktif nükleer proteine özgü monoklonal antikor kullanılarak nükleer boyanmayı anlamlı kabul eden (16), sadece sitoplazmik boyanmayı göz önüne alan ve normal dokularda bu boyanmanın olmadığını öne süren (14) ya da normal ve düşük displazi gösteren servikal epitel hücrelerinde sitozolik boyanmanın ön planda, yüksek dereceli displazi ile skuamöz hücreli karsinomlu dokularda nükleer boyanmanın hakim olduğunu savunan (21) araştırmalar mevcuttur. NF-kB komponentleri sitoplazmada inaktif olarak bulunmaktadır (2, 3). Bu çerçevede NF-kB'nin çeşitli reseptör aracılı uyarılara karşı iletili konumu ve hücrede ikili etkilerde bulunması belirginleşmektedir. İlkel organizmalardan insana dek canlı organizmalarda sabit olan bir transkripsiyon faktörü olması, normal dokuların gelişimindeki yeri göz önüne alındığında NF-kB'nin sitoplazma-nükleus arasındaki yoldaki durumunu önemli kılmaktadır. NF-kB'nin IκB'ler aracılığıyla nükleer lokalizasyon sinyal (NLS) bölgelerinin maskelenmesi ile nükleusa translokasyon olamaması klasik açıklamasına bazı karşıt görüşler mevcuttur (26). Bu görüşlerde, NF-kB aktivasyonu sonrası yeni sentezlenen IκB alfa moleküllerinin nükleusa girip NF-kB'yi DNA'dan ayırdığı ileri sürmektedir (27). Bu olay, IκB alfa üzerinde bulunan nükleer eksport sekansları (NES) sayesinde NF-kB'nin nükleustan çıkarılması ile olmaktadır. Araştırmacılar NF-kB:IκB alfa kompleksinin sitoplazma ve nükleus arasında bir sürekli taşınmaya ("shuttling") maruz kaldığını, aynı zamanda taşınma olayının sadece IκB alfa'da olduğu ve IκB beta içeren komplekslerde görülmediğini öne sürmektedir. Gözlemler ek olarak, klasik nükleus translokasyonu ve sitoplazma-nükleus taşınma mekanizmalarından hangisinin ön planda olduğuna ve bu olayın normal hücre yaşamındaki önemini ne olduğu sorularına kesin yanıtın verilemediğini ortaya koymaktadır (28). Taşınma mekanizması göz önüne alındığında, NF-kB'nin immünohistokimya ile sadece nükleusta olduğu söylenen aktif komponentinin mi, yoksa sitoplazmik boyanmasının mı (ki belli lenfoid dokular dışında hücrenin hiçbir komponentinin boyanmadığını da ileri sürmektedir) patogeneze açısından anlamlı olduğu açık görünmemektedir.

NF-kB ekspresyonunu prognostik faktörlerle ilişkilendirilen az sayıdaki çalışma, uyguladıkları yöntemler yönünden homojen görünmemektedir. Hatta, prostat karsinomlarında yapılan iki çalışma zıt bulgu vermiştir (18, 19). Bu noktadan hareketle NF-kB ekspresyonunun daha kapsamlı ve çok sayıdaki çalışma ile incelenmesi gerektiği sonucuna varılabilir.

Çalışmamızdaki olgularda, hem p50 hem de p65 sitoplazmik boyanma dikkate alındığında yüksek oranda immünohistokimyasal pozitiflik göstermiş (sırasıyla %94.2 ve %90.4), ancak pozitif boyanmanın ne yaygınlığı ne de yoğunluğu sağkalımla anlamlı ilişki içinde bulunmamıştır. Yine de p50'nin nükleer boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı skorları ile, bu iki değerden oluşturulan çarpım skoru yönünden yüksek değerli gruplarda Kaplan-Meier eğrilerinde daha kısa sağkalım süresine eğilim izlenmektedir. Hasta popülasyonunun daha geniş olması ile anlamlı istatistiksel sonuçlar saptanabilir.

Yazışma Adresi
Özgür EKİNCİ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı
Tel: 202 54 89 Faks: 202 54 88
e-mail: oekinci@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF-kappa B by a posttranslational mechanism. *Cell* 1986; 47: 921-928.
2. Shishodia S, Aggarwal BB. Nuclear Factor-kB: a friend or a foe in cancer? *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1071-1080.
3. Karin M, Delhase M. The Ikb kinase (IKK) and NF-kB: key elements of proinflammatory signalling. *Semin Immunol* 2000; 12: 85-98.
4. Garg A, Aggarwal BB. Nuclear transcription factor-kappaB as a target for cancer drug development. *Leukemia* 2002; 16: 1053-1068.
5. Bharti AC, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappa B and cancer: its role in prevention and therapy. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 883-888.
6. Jones DR, Broad RM, Corneau LD, et al. Inhibition of nuclear factor kB chemosensitizes non-small cell lung cancer through cytochrome c release and caspase activation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 310-317.
7. Rundall BK, Denlinger CE, Jones DR. Combined histone deacetylase and NF-kB inhibition sensitizes non-small cell lung cancer to cell death. *Surgery* 2004; 136: 416-425.
8. Beg AA, Sha WC, Bronston RT, Ghosh S, et al. Embryonic lethality and liver degeneration in mice lacking the RelA component of NF-kB. *Nature* 1995; 376: 167-170.
9. Sovak M, Bellas RE, Kim DW, et al. Aberrant Nuclear Factor-kB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. *J Clin Invest* 1997; 100: 2952-2960.
10. Biswas DK, Shi Q, Baily S, et al. NF-kB activation in human breast cancer specimens and its role in cell proliferation and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 10137-10142.
11. Wang T, Wang Y, Wu MC, et al. Activating mechanism of transcription factor NF-kappaB regulated by hepatitis B virus X protein in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 356-360.
12. Ondrey FG, Dong G, Sunwoo J, et al. Constitutive activation of transcription factors NF-kB, AP-1 and NF-kB-IL6 in human head and neck squamous cell carcinoma cell lines that express pro-inflammatory and pro-angiogenic cytokines. *Mol Carcinog* 1999; 26: 119-129.
13. Yamanaka N, Sasaki N, Tasaki A, et al. Nuclear factor-kappaB p65 is a prognostic indicator in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2004; 24: 1071-1075.
14. Yang GF, Deng CS, Xiong YY, et al. Expression of nuclear factor-kappa B and target genes in gastric precancerous lesions and adenocarcinoma: Association with *Helicobacter pylori* cagA (+) infection. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 491-496.
15. Pallares J, Martinez-Guitarte JL, Dolcet X, et al. Abnormalities in the NF-kB family and related proteins in endometrial carcinoma. *J Pathol* 2004; 204: 569-577.
16. Wang W, Abbruzzese JL, Evans DB, et al. The nuclear factor-kB RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 119-127.
17. Thornburg NJ, Pathmanathan R, Raab-Traub N. Activation of nuclear factor-kb p50 homodimer/Bcl-3 complexes in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 8293-8301.
18. Shukla S, MacLennan GT, Fu P, et al. Nuclear factor-kappaB/p65 (Rel A) is constitutively activated in human prostate adenocarcinoma and correlates with disease progression. *Neoplasia* 2004; 6: 390-400.
19. Sweeney C, Li L, Shanmugam R, Bhat-Nakshatri P, et al. Nuclear factor-kappaB is constitutively activated in prostate cancer in vitro and is overexpressed in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma of the prostate. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5501-5507.
20. Oya M, Takayanagi A, Horiguchi A, et al. Increased nuclear factor-kB activation is related to the tumor development of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2003; 24: 377-384.
21. Nair A, Venkatraman M, Maliekal TT, et al. NF-kappaB is constitutively activated in high-grade squamous intraepithelial lesions and squamous cell carcinomas of the human uterine cervix. *Oncogene* 2003; 22: 50-58.
22. Prusty BK, Husain SA, Das BC. Constitutive activation of nuclear factor -kB: preferential homodimerization of p50 subunits in cervical carcinoma. *Front Biosci* 2005; 10: 1510-1519.
23. Kojima M, Morisaki T, Sasaki N, et al. Increased nuclear factor-kB activation in human colorectal carcinoma and its correlation with tumor progression. *Anticancer Res* 2004; 24: 675-681.
24. Ismail HA, Lessard L, Mes-Masson AM, et al. Expression of NF-kB in prostate cancer lymph node metastases. *Prostate* 2004; 58: 308-313.
25. Rayet B, Gelinas C. Aberrant rel/NF-kB genes and activity in human cancer. *Oncogene* 1993; 18: 6938-6947.
26. Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kB puzzle. *Cell* 2002; 109: S81-S96.
27. Arenzana-Seisdedos F, Thompson J, Rodriguez MS, et al. Inducible nuclear expression of newly synthesized Ikb alpha negatively regulates DNA-binding and transcriptional activities of NF-kB. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 2689-2696.
28. Malek S, Chen Y, Huxford T, et al. Ikb beta, but not Ikb alpha, functions as a classical cytoplasmic inhibitor of NF-kB dimers by masking both NF-kB nuclear localization sequences in resting cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 45225-45235.