

KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI AKCİĞER KANSERİNDE MET GENİNİN GÜNCEL DURUMU

The Current State of MET Gene in Non-Small Cell Lung Cancer

Ayşe Feyda NURSAL

ÖZET

Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölüm sebepleri içinde ilk sırada yer alır. Tedavi alanında tüm gelişmelere rağmen hala kötü prognoza sahiptir. Akciğer kanseri histolojik tipine göre küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olarak iki ana tipe ayrılır. KHDAK tüm vakaların yaklaşık %85'ni oluşturur. MET proto-onkogeni birçok hücresel olayda rol oynayan tirozin kinaz reseptörüdür ve KHDAK'inde overekspresye olur. Güncel KHDAK tedavisinde MET inhibitörleri kullanılmaktadır. KHDAK'de sık görülen epidermal büyüme faktör reseptör (EBFR) mutasyonlarına karşı kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavisinin başlangıcından bir süre sonra direnç ortaya çıkmaktadır. Bunun oluşmasındaki faktörlerden biri MET amplifikasyonlarıdır. Bu derlemede MET geninin KHDAK'indeki rolü gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: *Küçük hücreli dışı akciğer kanseri; MET geni; Tirozin kinaz inhibitörleri*

ABSTRACT

Lung cancer is the most common cause of cancer mortality all over the world. Despite the fact that there has been a progress in lung cancer, it still has a poor prognosis. Lung cancer is classified into two major histological types; small cell lung cancer (SCLC) and non-small cell lung cancer (NSCLC). NSCLC accounts for approximately 85% of all cases of lung cancer. MET proto-oncogene is a tyrosine kinase receptor that plays a role in various cellular events and it is overexpressed in NSCLC. MET kinase inhibitors are currently used in the treatment of NSCLC. The resistance emerges upon the initiation of the treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKI) against EGFR mutations frequently seen in NSCLC. One of the reasons for this resistance is MET amplifications. In this review, the role of the MET gene in NSCLC will be evaluated.

Key Words: *Non-small cell lung cancer; MET gene; Tyrosine kinase inhibitors*

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Çorum

Ayşe Feyda NURSAL, Yrd. Doç. Dr.

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Ayşe Feyda NURSAL
Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı
Çorum
Tel: 0546 6067590
e-mail:
feydanursal@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 24.01.2015
Kabul tarihi/Accepted: 17.03.2015

Bozok Tıp Derg 2016;6(4):57-60
Bozok Med J 2016;6(4):57-60

1. Akciğer kanseri

Akciğer kanseri tüm dünyada kanser nedenli ölümler içinde ön sıralarda yer almaktadır (1). Sigara etyolojik olarak en önemli risk faktörü olmasına karşın, asbest, radon gibi çevresel, mesleki faktörler ve genetik mutasyonlar gibi çeşitli faktörlerin de katkısı bulunmaktadır (2). Akciğer kanseri patogeneğinde virüslerin de rol vardır. Nadir görülen büyük hücreli karsinomun sık görülmeyen bir formu olan büyük hücreli lenfoepitelial akciğer kanseri Epstein-Barr virüsü ile ilişkilidir (2).

Tedavi alanındaki tüm ilerlemelere rağmen, akciğer kanserinin prognozu hala iyi değildir. Kötü prognoz tümörlerin agresif ve metastaz özelliğinin fazla olmasına bağlıdır. Akciğer kanseri genellikle histolojik yapısına bağlı olarak küçük hücreli (KHAK) (%15) ve küçük hücreli dışı (KHDAK) (%85) olmak üzere iki gruba ayrılır (3).

1.1 KHDAK

Akciğer kanserleri içinde çoğunluğu oluşturan KHDAK kendi içinde adenokarsinom (AK), skuamöz hücreli karsinom (SHK) ve büyük hücreli karsinom olmak üzere 3 major histolojik tipe ayrılır. AK ve SHK KHDAK'un %70'inden fazlasını teşkil eder (4). İleri evre akciğer kanseri hastalarına 1970'li yıllarda sadece destek tedavi önerilirken, 1980'li yıllarda platin kemoterapisi gündeme girmiştir. Günümüzde ise kanser moleküler biyolojisinin aydınlatılmasına yönelik çalışmaların sonucunda tanı, tedavi ve prognozu belirleyici birçok moleküler belirteç bulunmuştur. Tümörlerin farklı moleküler yapıya sahip olmasının anlaşılması ile bireye özgü tedavi artık mümkün olabilmektedir.

1.2 KHDAK'da görülen gen mutasyonları

KHDAK'ninde genetik ve epigenetik değişiklikler sık görülmektedir. En sık etkilenen genler arasında epidermal büyüme faktör reseptör (EBFR), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), Kirsten rat sarcom viral onkogen homolog (KRAS), ROS1, RET, MET, ekinoderm mikrotübül-ilişkili protein benzeri (EML4), fibroblast büyüme faktör reseptör 1 (FGFR1), PTEN ve PI3K genleri sayılabilir (5).

2. MET geni

MET proto-onkogeni ilk kez 1984'te kimyasal (N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidin) ile mutagenize edilen os-

teosarkomdan derive olmuş hücre hattında TPR-MET füzyon partneri olarak tanımlanmıştır (6). 21 ekzon ve 20 introndan oluşan MET geni 7q21-31'de lokalizedir (7). MET proteini 50 kD'luk ekstrasellüler α zincir ve 140 kD'luk β zincirin disülfid bağlarıyla bağlanmasından meydana gelen heterodimerik transmembran tirozin kinaz reseptörüdür (8). MET'in bilinen tek ligandı Hepatosit büyüme faktörüdür (HBF). Bazı epitelial kanserlerde MET ve HBF eksprese olur, ancak esas olarak mezenseşimal orijinli hücrelerden eksprese edilir (9). HBF MET'in Sema domainine bağlandığında dimerizasyon, otofosforilasyon sonucunda tirozin kinaz aktivasyonu meydana gelir (Yano S). Tirozin kinaz kısmının aktivasyonu ile mitojen-aktif protein kinaz (MAPK), fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/Akt, sinyal transduser ve transkripsiyon protein aktivatör (STAT), ve nükleer faktör- κ B ile sinyal iletimi gerçekleşir (10).

MET/HGF sinyal yolağı plasenta, böbrek, nöron ve kasların embriyogenezi ve organogeneğinde önemli role sahiptir. MET/HGF'nin yara iyileşmesi ve organ rejenerasyonundaki etkileri önemlidir (11). Yetişkin hayatta, bu protein çoğunlukla doku tamirinde olmak üzere çeşitli dokularda az miktarda eksprese olur ve patolojik uyarılarla aktive edilir (12). MET/HGF sinyal sistemi hücre proliferasyonu, apoptosis, motilite ve migrasyon, invazyon, angiogenez ve metastaz gibi çeşitli hücre olaylarının regülasyonunda etkilidir.

2.1 MET geni ve kanser

Birçok çalışmada anormal MET sinyal yolağının farklı organ kanserlerinde tümör büyümesi, ilerlemesi ve invazyonda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (7, 9). Farklı biyolojik fonksiyonlarından dolayı, MET/HBF yolağı tümör genetikte çeşitli mekanizmalar ile etki göstermektedir (13). MET düzensizlikleri overekspresyon, amplifikasyon, mutasyon ve epigenetik değişiklikler gibi farklı mekanizmalar ile ortaya çıkmaktadır (3). Somatik mutasyonları herediter olmayan hastalarda çok nadir bulunmaktadır. MET geninin tirozin kinaz domaini aktive edici mutasyonlar herediter ve sporadik renal hücreli karsinomlar, pediatrik karaciğer kanseri ve baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarda görülmektedir (8). MET ve/veya HBF'nin amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu akciğer, mide, meme böbrek ve kolon kanseri gibi birçok tümör tipinde görülmektedir (3).

Normal çevre doku ile kıyaslandığında MET ve HBF'nin neoplastik dokuda daha fazla eksprese olduğu gösterilmiştir (13). MET'in tirozin kinaz overekspresyonu amplifikasyondan daha sık görülür (11).

MET aktivasyonunun en yaygın mekanizması transkripsiyonel regülasyona sekonder olan protein ekspresyonudur. MET reseptör overekspresyonu hem KHDAK hem de KHAK'inde bulunmaktadır ve tümör dokusunun %40'undan fazlasında tanımlanmıştır (7). MET overekspresyonunun KHDAK ve diğer solid tümörlerde tümör büyüme hızı ve metastazında artış, kötü prognoz ve radyoterapiye direnç ile korele olduğu bildirilmiştir (3, 9).

2.2 MET gen analiz metotları

MET gen amplifikasyonu ve overekspresyonu tanısında revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve immunohistokimyasal metod (IHK) kullanılabilir.

3. KHDAK tedavisinde tirozin kinazlar

Geçtiğimiz dekatlarda, moleküler biyoloji alanındaki çalışmalar ile medikal onkoloji alanında büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Yıllardır uygulanan standart kemoterapik ajanlar seçici olmadıkları için normal hücrelere zarar vermekte ve istenmeyen yan etkilere neden olmaktadır. Günümüzde ise biyolojik değişikliğe uğramış hücreler hedef alınmaktadır. Bu amaç için kanser hücrelerine ait hücre membran reseptörleri, sinyal iletim yolları, hücre siklusu, apoptoz ve angienez düzenleyici genler hedef olarak önem kazanmıştır.

Reseptör kinaz proteinleri (RTK) birçok hücreli olayda ve doku homeostazında önemli fonksiyon yapan enzimlerdir. Tüm RTK'lar ligandın bağlandığı ekstrasellüler kısım, transmembran heliks ve tirozin kinaz domaini içeren intrasellüler kısım olmak üzere benzer moleküler yapıya sahiptir (14). Proliferatif olaylarda tirozin kinaz iletiminin bozulmuş olduğunun belirlenmesi ile tirozin kinaz inhibisyonunun kanser tedavisinde kullanılabileceği anlaşılmış ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) geliştirilmiştir.

3.1 KHOAK'inde MET hedefli tedavi

Kanser oluşması ve ilerlemesinde önemli rolü olan MET anti-kanser tedavisi için önemli bir hedef olarak değeri-

lendirilmektedir. Akciğer kanseri ve diğer solid tümörlerde MET/HBF yolağını hedef alan birçok prelinik ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Hayvan modelleri ile yapılan prelinik çalışmalarda, MET'in inhibisyonu veya ligand nötralizasyonunun kanser hücrelerinin tümör genik ve metastatik özelliğini bozduğu saptanmıştır (9). Bunun üzerine MET'in kinaz aktivitesine yönelik ajanlar geliştirilmiştir. Çeşitli çalışmalarda belirli gastrik ve akciğer hücre hatlarının MET inhibitörlerine karşı aşırı hassasiyet sergilediğini gösterilmiştir (9). Akciğer kanseri tedavisinde hem MET inhibitörleri hem de monoklonal antikolar kullanılmaktadır. MET/HGF hedefli terapötik ajanlardan bazıları Tablo.1'de gösterilmiştir.

Monoklonal anti-MET antikoları	Küçük molekül MET kinaz inhibitörleri
Onartuzumab	Tivantinib
Rilotumumab	Cabozantinib
Ficlatuzumab	Crizotinib
	Foretinib
	Golvatinib

3.2 MET ve KHDAK tedavisinde görülen direnç

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EBFR) tümör geninde birçok hücreli yolları düzenleyen tirozin kinaz reseptörüdür. EBFR'i aktive eden mutasyonlar (ekzon 19 delesyon veya ekzon 21'de L858R nokta mutasyon) KHDAK'nin %10-30'unda görülmektedir (8). Tanımlanmasından bu yana, EBFR geni KHDAK tedavisi için önemli bir hedef haline gelmiştir. 2011'e kadar 11 adet TKI grubu ilaç FDA tarafından kanser tedavisi için kabul edilmiştir. Böylece KHDAK tedavisi için yeni bir dönem başlamıştır. Ancak, klinik ve in vitro bulgular TKI ile tedavi edilen hücrelerin, bu ajanlara karşı direnç geliştirebilen, kazanılmış genetik modifikasyonlar geliştirmeye eğilimi olduğunu göstermiştir. EBFR-TKI tedavisi sonrası gelişen edinsel direnç EBFR mutasyonu bulunan KHDAK hastaları için ciddi bir problemdir. İn vivo ve in vitro çalışmalar EBFR geninde sekonder T790M mutasyonlarının geliştiğini göstermiştir. Bu mutasyon EBFR-TKI tedavisine direnç gösteren olguların %50'sinde görülmektedir (15).

Akciğer adenokarsinomu HCC827 hücre hattında EBFR-TKI ajanı erlotinib kullanımında, MET amplifikas-

yonuna bağlı olarak direnç gelişimi gözlenmesi sonrası, geçtiğimiz 5 yıl boyunca bu konuya oldukça fazla ilgi gösterilmiştir (9). Bu bulgular, daha sonra yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir. Çeşitli araştırmacılar, akciğer adenokarsinomlu EBFR-TKI ile tedavi olan ve relaps gösteren yaklaşık %18 hastada MET amplifikasyonu veya yüksek HBF seviyesi olduğunu bildirmişlerdir (9). Tedavi edilmemiş KHDAK'lı hastalardaki MET amplifikasyon prevalansının % 4-7 gibi düşük değerlerde bildirilmiş olması ise çok ilgi çekicidir (9). Turke ve ark. MET amplifikasyonu olan ve EBFR-TKI direnci gösteren olguların önceden MET amplifiye hücre klonları mevcut olan tümörlerden oluştuğunu öne sürmüşlerdir (16).

SONUÇ

Geçtiğimiz dekatlarda tümörlerin farklı biyolojik yapı göstermiş olması ile hedefe yönelik tedavi gündeme gelmiştir. Bu durum tüm dünyada en yaygın görülen kanser türü olan akciğer kanseri tedavisinde büyük ilerlemeler sağlamıştır. Faz I ve faz II çalışmaları ilerlemiş KHDAK tedavisinde kullanılan farklı MET inhibitör ajanların etkinliğini ve güvenilirliğini göstermiştir. Ayrıca EBFR-TKI tedavisine karşı gelişen direnç mekanizmasında MET overekspresyonu önemli rol oynamaktadır. Bu durumun aşılması için tümör moleküler yapısı ve alternatif sinyal yollarına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu konudaki bilgiler arttıkça bireye özgü, etkin tedavi seçeneklerinin uygulanması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB. Biomarkers That Currently Affect Clinical Practice in Lung Cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol.* 2014; 4: 204.
2. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(31-32): 525-531.
3. Robinson KW, Sandler AB. The role of MET receptor tyrosine kinase in non-small cell lung cancer and clinical development of targeted anti-MET agents. *Oncologist.* 2013; 18(2): 115-122.
4. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer.* 2013; 82(2): 179-189.
5. Koudelakova V, Kneblova M, Trojanec R, Drabec J, Hajduch

- M. Non-small cell lung cancer--genetic predictors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013; 157(2): 125-136 .
6. Sattler M, Reddy MM, Hasina R, Gangadhar T, Salgia R. The role of the c-Met pathway in lung cancer and the potential for targeted therapy. *Ther Adv Med Oncol.* 2011; 3(4):171-184.
7. Yano S, Nakagawa T. The current state of molecularly targeted drugs targeting HGF/Met. *Jpn J Clin Oncol* 2014 ; 44(1): 9-12.
8. Sierra JR, Tsao MS. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2011; 3(1): 21-35.
9. Jung KH, Park BH, Hong SS. Progress in cancer therapy targeting c-Met signaling pathway. *Arch Pharm Res.* 2012 ; 35(4): 595-604.
10. Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther.* 2014 ;7: 1001-1014.
11. Bladt F, Friese-Hamim M, Ihling C, Wilm C, Blaukat A. The c-Met Inhibitor MSC2156119J Effectively Inhibits Tumor Growth in Liver Cancer Models. *Cancers.* 2014 ; 6 (3): 1736-1752.
12. Gelsomino F, Facchinetti F, Haspinger ER, Garassino MC, Trusolino L, De Braud F, et al. Targeting the MET gene for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014 ; 89(2) : 284-299.
13. Cipriani NA, Abidoye OO, Vokes E, Salgia R. MET as a target for treatment of chest tumors. *Lung Cancer.* 2009 ; 63(2): 169-179.
14. Takeuchi K, Ito F. Receptor tyrosine kinases and targeted cancer therapeutics. *Biol Pharm Bull.* 2011; 34(12): 1774-1780.
15. Fong JT, Jacobs RJ, Moravec DN, Uppada SB, Botting GM, Nlend M, et al. Alternative signaling pathways as potential therapeutic targets for overcoming EGFR and c-Met inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2013; 8(11) :78398.
16. Turke AB, Zejnullahu K, Wu YL, Song Y, Dias-Santagata D, Lifshits E, et al. Preexistence and clonal selection of MET amplification in EGFR mutant NSCLC. *Cancer Cell.* 2010 ; 17(1): 77-88