



# Galektinler ve Mide Kanseri

## Galectins and Stomach Cancer

Ayşe AKSU<sup>1</sup>, İlhan YAYLIM<sup>2</sup>

AA: [0000-0002-6708-9199](https://orcid.org/0000-0002-6708-9199) İY: [0000-0003-2615-0202](https://orcid.org/0000-0003-2615-0202)

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Mide kanseri ülkelere göre histopatolojik ve epidemiyolojik farklılıklar gösteren heterojen bir kanser türüdür ve dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Mide kanseri *Helicobacter pylori* ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları gibi mikrobiyal, aile öyküsü, A kan grubu, E-cadherin gen mutasyonu içeren genetik ve sigara, alkol tüketimi, yağ, karbonhidrat, nitrat ve tuz oranı yüksek gıda tüketimi gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilen bir kanser türüdür. Mide kanserinde hayatta kalma oranlarının düşük olması nedeniyle; ileri evre mide kanserine yönelik alternatif tedavilerin geliştirilmesi önemlidir. Günümüzde, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi alanlarında gerçekleşen ilerlemelere karşın iyileşme için ilk tercih genellikle cerrahi tedavidir. Galektinler, 130 amino asit (aa) barındıran karbonhidrat tanıma sahaları (crd) içerisinde evrimsel olarak korunmuş  $\beta$ -galaktozidleri bağlayan bir protein sınıfı olarak tanımlanır. Günümüze kadar 12 tanesi insanlarda olmak üzere memelilerde 16 farklı Galektin tanımlanmıştır. Galektinler, yapısal özelliklerine ve polipeptit zincirin CRD sayılarına göre; Prototipik (Gal-1,-2,-5,-7,-10,-11,-13,-14) Tandem-Tekrar (Gal-4,-2,-8,-9,-12) ve Kimera (Gal-3) olmak üzere üç alt grupta toplanır. Lektin ailesi üyelerinden Galektinler; tümör mikro çevresinde yüksek oranda bulunması, hücre göçü, kanserle ilgili birçok sinyal iletimi ve immün sistemin düzenlenmesinde görev alması gibi özellikleri nedeniyle kanser çalışmalarında araştırılan proteinlerdir. Mide kanserinin oluşum ve gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılması, kişiye özel terapilerin ve hedefe yönelik potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi amacıyla başta Gal-3 olmak üzere moleküler düzeyde mide kanseri ile ilişkisinin anlaşılabilirliği ve aynı şekilde, Gal-4, Gal-7 Gal-9 gibi diğer Galektin üyelerinin de mide ve diğer kanser türlerindeki rolünü belirlenebilmesi, tanı ve tedavi süreçlerine etkisinin anlaşılabilirliği için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** mide kanseri, galektin, biyobelirteç

### Abstract

Gastric cancer is a heterogeneous type of cancer that shows histopathological and epidemiological differences in various countries and is common throughout the world. Gastric cancer may be caused by microbial factors such as *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus (EBV) infections, genetic factors including family history, A blood group, E-cadherin gene mutation, and environmental factors such as smoking, alcohol, consumption of foods high in fat, carbohydrate, nitrate, and salt. Due to the low survival rates of gastric cancer, it is important to develop alternative treatments for advanced gastric cancer. Despite advances in chemotherapy, radiotherapy, and immunotherapy, the first choice for cure is usually surgical treatment. Galectins are defined as a class of proteins that bind  $\beta$ -galactosides which are evolutionarily conserved within carbohydrate recognition domains (crd) and contain 130 amino acids (aa). Until now, 16 different Galectins have been identified in mammals, including 12 in humans. Galectins are categorized into three subgroups according to structural features and the number of CRDs in the polypeptide chain; Prototypic (Gal-1,-2,-5,-7,-10,-11,-13,-14) Tandem-Repeat (Gal-4,-2,-8,-9,-12) and Chimera (Gal-3). Galectins are members of the lectin family, which proteins investigated in cancer studies the high rate of presence in the tumor microenvironment, cell migration, many cancer-related signal transduction, and immune system regulation. To better understand the mechanism development of gastric cancer, to determine personalized therapies and potential biomarkers, molecular level—especially the Gal-3 relationship between gastric cancer—further studies are vital to a) determine the Galectin of members such as Gal-4, Gal-7, and Gal-9 role in gastric and other types of cancer; b) understand its effects on diagnosis and treatment processes.

**Keywords:** gastric cancer, galectin, biomarker

## GİRİŞ

Mide kanseri ülkelere göre histopatolojik ve epidemiyolojik farklılıklar gösteren heterojen bir kanser türüdür ve dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Dünya Kanser İstatistikleri 2020 verilerine göre; dünya genelinde görülme sıklığı açısından beşinci sırada iken, ölüm oranlarına bakıldığında dördüncü sırayı aldığı görülmektedir. 2020 yılında bir milyondan fazla yeni vakaya ve tahmini 769.000 ölüme sebebiyet vermiştir (1,2).

Kadınlara göre erkeklerde iki kat fazla görülen mide kanserinin tüm kanser kaynaklı ölümlere oranı 1/13 olarak tespit edilmiştir (1,3). (Şekil. 1)

Asya, Afrika, Güney Amerika ve Doğu Avrupada yaygın olarak görülen mide kanserinin görülme sıklığı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Mide kanserinin küresel prevalansı ve ölüm oranlarında düşüş yaşanırken, prevalansın %70'ten fazlasının gözlemlendiği Doğu Asya ülkelerinde yeni vaka ve vakaya bağlı ölüm oranları yüksek seyretmektedir (1,4). (Şekil. 2)

Günümüzde ise, mide kanserinin sınıflandırılmasında Lauren ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Adenokarsinomlar toplam mide kanseri vakalarının %95'inden fazlasını oluşturmakta olup köken aldıkları anatomik bölgeye

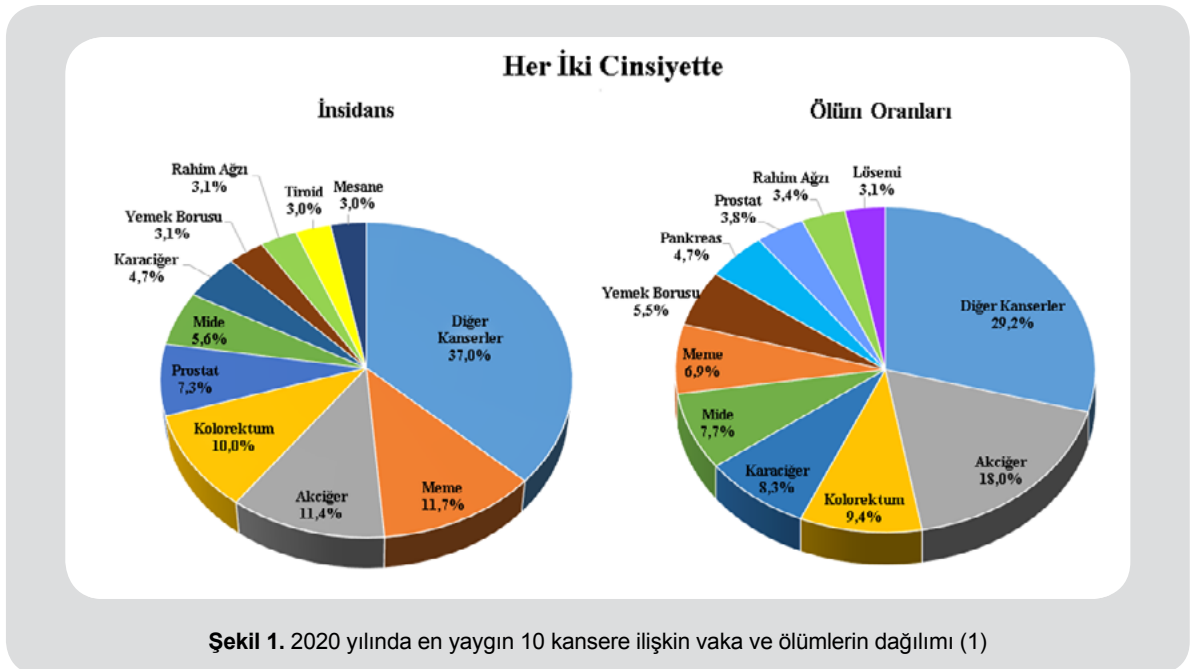
göre kardiya/proksimal-nonkardiya/distal; histolojik fenotipe göre (Lauren sınıflaması) intestinal, diffüz ve miks tip şeklinde sınıflandırılmaktadır (1,3).

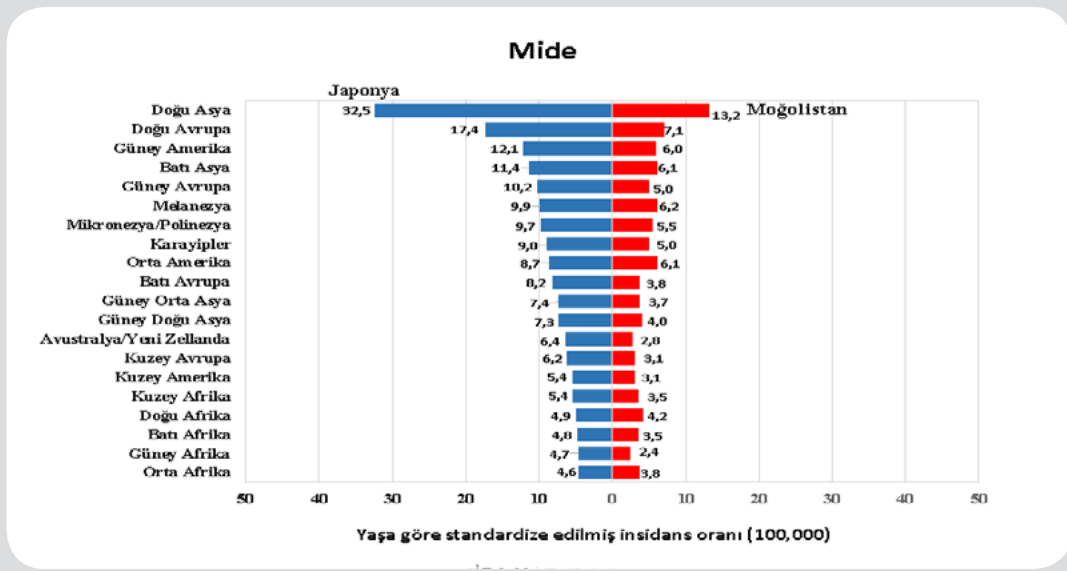
Mide kanseri *Helicobacter pylori* ve Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonları gibi mikrobiyal, gen kopya sayısı değişiklikleri, gen mutasyonları, yapısal varyantlar, aile öyküsü, A kan grubu, E-kaderin gen mutasyonu içeren genetik ve sigara, alkol tüketimi, obezite, yağ, karbonhidrat, nitrat ve tuz oranı yüksek gıda tüketimi gibi çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkabilen bir kanser türüdür (9).

*Helicobacter pylori* sebepli kronik enfeksiyon, mide kanseri gelişiminde önemli oranda risk faktörü oluştururken; alkol, tütün, tuzla korunan gıdalar ya da işlenmiş et tüketimi bu enfeksiyonun kalıcılığını artıran etkenlerdendir (10,11,12).

Yapılan çalışmalar, *H. pylori* enfeksiyonunun gastrik doku mikroçevresini tahrip ederek epitelyal mezenkimal geçişi (EMT) ve mide kanseri ilerlemesine sebep olduğunu ortaya koymuştur (13,14).

Ayrıca, alkol ve sigara kullanım alışkanlığı temelli yapılan araştırmalar, sigara kullanan kişilerin kullanmayan kişilere göre %80 oranında daha fazla mide kanseri riski taşıdığını göstermiştir (15).





Şekil 2. 2020'de mide kanseri için cinsiyete, yaşa, bölgeye özgü göre standardize edilmiş insidans oranları (1)

Gerçekleşen bir seri histolojik ve moleküler değişimler mide kanseri gelişimine zemin hazırlamaktadır. Mide kanserinde hayatta kalma oranlarının düşük olmasının fazlaca nedeni olmasına karşın; çoğu vakada metastaz, yüksek intratümör heterojenite ve kemoterapötik direnç ile ortaya çıkan genel anlamda istenmeyen sonuçları beraberinde getiren hastalığın geç evrede teşhis edilmesidir (16).

Mide kanserinin erken evrede teşhisi ile beş yıllık sağ kalma oranı %90'ların üzerinde olmasına rağmen, erken evre mide kanserinin semptomsuz olması ve tarama yöntemlerinin yetersiz oluşu nedeniyle hastaların %70'ten fazlası geç evrede teşhis edilmektedir (17,18).

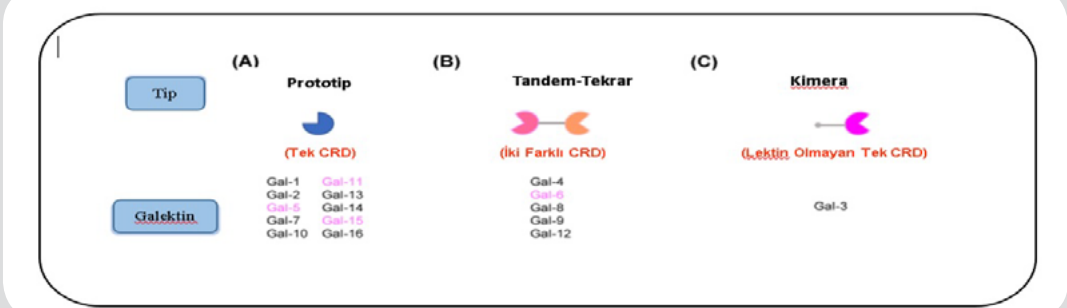
Bu sebeple, ileri evre mide kanserine yönelik alternatif tedavilerin geliştirilmesi önemlidir. Günümüzde,

kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi alanlarında gerçekleşen ilerlemelere karşın iyileşme için ilk tercih genellikle cerrahi tedavidir (19,20).

### Galektinlerin Yapısı, Sınıflandırılması ve Kanser Biyolojisindeki Rolü

Galektinler, 130 amino asit (aa) barındıran karbonhidrat tanıma sahaları (crd) içerisinde evrimsel olarak korunmuş  $\beta$ -galaktozidleri bağlayan bir protein sınıfı olarak tanımlanmıştır (21).

Günümüze kadar 12 tanesi insanlarda olmak üzere memelilerde 16 farklı Galektin tanımlanmıştır. İnsanlarda tespit edilmeyen Galektin ailesi üyeleri Galektin -5, -6, -11, -15'tir (22). Gal-5 ve Gal-6 kemirgenlerde



Şekil 2. 2020'de mide kanseri için cinsiyete, yaşa, bölgeye özgü göre standardize edilmiş insidans oranları (1)

Tablo 1. Galektinlerin sınıflandırılması (22)

Galektin (Gal)	Kanser Tipi	Etki	Mekanizma
Gal-1	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, prostat, tiroid, kolorektal, akciğer, melanom, nöroblastom, hepatik, mide, mesane	Hücre büyümesini, göçünü, istilasını, anjiyogenezi, metastazı ve kemoterapi direncini artırır, tümör immün kaçışını indükler, tümör ilerlemesini destekler, apoptozu inhibe eder	Glikokonjugatlarla etkileşime girer ve tümör mikroçevresindeki H-Ras/MEK/ERK, B-katenin yolaklarının biyolojik aktivitelerini düzenler.
Gal-3	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, prostat, tiroid, kolorektal, karaciğer, akciğer, melanom, nöroblastom, mesane, mide, dil, böbrek	Metastaz oluşumunu artırır, apoptozu azaltır ve tümör immün kaçışını indükler, adezyonu, tümör büyümesini ve motiliteyi artırır, kemorezistansı, hücre proliferasyonunu, anjiyogenezi ve migrasyonu indükler, hücre döngüsünü ve hücre transformasyonunu düzenler	Makrofilajın M2 polarizasyonunu düzenler ve antitümör T hücrelerine bağlanması yoluyla apoptozu tetikler. p38-MAPK yolu aracılığıyla matris metalloproteinazların ekspresyonunu indükler. Mitokondriyal homeostazı korur ve tümör metabolizmasını düzenler
Gal-8	Glioma, meme, yumurtalık, prostat, tiroid, kolon, karaciğer, akciğer, mesane, böbrek, gırtlak	Hücre yapışmasına, göçüne, çoğalmasına ve hayatta kalmasına aracılık eder	İntegrinlere bağlanır ve aşağı akış FAK yolunu aktive eder, aktif lökosit hücre adezyon molekülü reseptörleri ile etkileşime girer
Gal-9	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, prostat, kolon, karaciğer, akciğer, melanom, böbrek, oral, miyelom, kolanjiokarsinom, yemek borusu	Hücre adezyonunu ve metastazını etkiler, apoptozu indükler	JNK ve p38 MAP kinaz yollarını, mitokondriyal yolu düzenler, endotele ve hücre dışı matrislere yapışmayı bloke eder
Gal-4	Glioma, meme, yumurtalık, servikal, pankreas, kolorektal, karaciğer, akciğer	Yapışmayı teşvik eder, hücre göçünü ve metastaz oluşumunu azaltır, hücre döngüsü durmasını indükler	Wnt sinyal yolunun işlevleriyle etkileşime girer ve aşağı regüle eder. İntegrin beta 4/Grç/TAK kaskadına müdahale eder
Gal-7	Meme, yumurtalık, kolon, servikal, nöroblastom, melanom, mide, urotelyal, tiroid	Hücre proliferasyonu, migrasyonu, infiltrasyon ve kemosenzitivite ile ilişkilidir.	TGF beta/Smad3 yolunu inhibe eder
Gal-2	Meme, kolon	Adezyonu artırır	Belirsiz
Gal-12	Servikal, kolorektal	Hücre büyümesini azaltır	SLCIAS'e bağlanır ve glutamin anaplerozu inhibe eder

protein yapılarına dönüşürken, Gal-11 koyunlarda, Gal-15 ise keçiler ve koyunlarda saptanmıştır (23,24). Galektinler, yapısal özelliklerine ve polipeptit zincirlerdeki CRD sayılarına göre; Prototipik (Gal-1,-2,-5,-7,-10,-11,-13,-14) Tandem-Tekrar (Gal-4,-2,-8,-9,-12) ve Kimera (Gal-3) olmak üzere üç alt grupta toplanır (25,26).

Hücre-hücre, hücre matris etkileşim ve karbonhidrat bağlama özellikleri olan Galektinler, hücre döngüsü, adezyonu, sinyalleşmesi, enflamasyonu ve bağışıklık yanıtını düzenleme gibi fonksiyonlarıyla tümör ve mikro çevresi ile ilişkilere aracılık ederek metastaza ve kanserin ilerlemesine neden olur (27,28).

Yapılan çalışmalar, Galektinlerin kanserde metastaz, anjiyogenezi, apoptoz, tümör büyümesi, bağışıklık kaçışı, bağışıklık hücreleri yapışması gibi tümör ilerlemesinin çeşitli aşamalarında rol aldığını, farklı tümörlerde farklı görevlerde bulunduğunu göstermiştir (29) (Tablo 1).

Galektin protein ailesi üyelerinden Gal-1, glikokonjugat-galaktoz kalıntılarını tercih eder (30) ve hepatoselüler karsinom, akciğer, yumurtalık ve böbrek kanserlerini de kapsamak üzere farklı malignitelerde aşırı oranda ekspresyona edildiği gözlemlenmiştir (31,32,33,34).

Kanser dokularında değişiklik gösteren Gal-1 ekspresyonunun tümörün gelişimi, büyümesi, çoğalması metastazı anjiyogenezi, bağışıklık reaksiyonu ve kemoterapi direnci için önemli rol oynadığı tespit edilmiştir (35). Gal-1' in epiyelyal mezankimal geçiş (EMT) vasıtası ile mide kanserinde invazyon, metastaz ve vaskülojenik taklidi (VM) desteklediği görülmüştür (36). Buna rağmen Gal-1' in mide kanserindeki moleküler rolü tam olarak çözülememiştir.

Gal-3 hücre yüzeyi ya da hücre dışı matris (ECM) olmak üzere hücre içi ve hücre dışı alanlarda ifade edilmekte olup, lokalizasyonu ise dokuya, hücre tipine, proliferatif durumuna ve farklılaşma aşamasına göre değişiklik göstermektedir (37). Gal-3'ün farklı konumlarda bulunması farklı fonksiyonlara katkıda bulunmasını sağlar. Örneğin, sitoplazmadaki Gal-3, B hücreli lenfoma-2 (Bcl-2) ve aktive edilmiş guanozin-5'-trifosfat (GTP)-bağlı K-Ras gibi hayatta kalma ile ilişkisi olan proteinler ile etkileşime girerek hücrenin hayatta kalabilmesi sağlar. Çekirdekdeki Gal-3 ise, mRNA öncesi birleştirme ve gen transkripsiyonunu düzenleme işlevini gerçekleştirirken, hücre dışı Gal-3, epitel hücreler ve ECM arasındakileri



de kapsamak üzere hücreler arası etkileşimlerde görev alır.

Gal-3, insan dokuları ve makrofajlar, monositler, nöronlar, mast hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin her birinde olmak üzere endotel, epitel ve duyuşal hücrelerde yaygın olarak eksprese edilir (38). Gal-3'ün ekspresyon ve lokalizasyonundaki değışiklikler, kanser hücrelerindeki büyüme, transformasyon, apoptoz, immünosupresyon, anjiyogenez, adezyon, invazyon ve metastazın düzenlenmesi noktasında önemli rol oynamaktadır (39).

Gal-3 ekspresyonunun azalması, tümör hücrelerinin yapışmasının azalmasına sebep olarak kanser hücrelerinin yayılmasını kolaylaştırır (40). Malign tümörün tipine göre Gal-3'ün ekspresyonu farklılık göstermekte olup hem azalmış hem artmış Gal-3 ekspresyon seviyeleri kanser, enfeksiyon, kalp, böbrek ve karaciğer hastalığı gibi birçok hastalık türünde gözlenmiştir. Örneğin, bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda Gal-3'ün ekspresyonu azalırken, melanomda arttığı gözlenmiştir (41). Aynı zamanda Gal-3 ekspresyonunun prognozla da ilişkili olabileceği tanısıl veya prognostik biyobelirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar, Gal-3'ün papiller karsinomadaki duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olması nedeniyle tiroid maligniteleri için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (49).

Hepatik kanser (42) ve kolorektal kanser gibi sindirim sistemindeki malign tümörlere ait çalışmalarda Gal-3 ekspresyonundaki artışın kötü prognoz ile olan ilişkisi gösterilirken (43), Long ve arkadaşları bu durumun tam tersi olarak mide kanserinde kötü prognoz ile azalan Gal-3 ekspresyonunu ilişkilendiren bir meta analiz gerçekleştirmişlerdir (44).

Ayrıca, mide kanserinin farklı klinik özelliklerle olan ilişkisinin araştırılmasına devam edilmektedir. Bu araştırmalar çerçevesinde azalan Gal-3 ekspresyonunun lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve tümör evresi ile korelasyonu olduğu bilinmektedir (37).

Çalışmalarda Gal-3'ün serumdaki seviyelerinin; böbrek fonksiyonu, sigara içme, yaş, cinsiyet, gibi kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları için risk faktörleri ile ilişkili olduğu bulunmuş, ek bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (48).

Günümüzde manuel veya otomatik sistemler ile farklı kan testleri kullanılarak Gal-3 seviyeleri ölçülebilmektedir. Enzime bağılı immünosorbent tahlili manuel tah-

lilinin (ELISA) en sık kullanılan yöntem olduğu ve daha hızlı sonuç veren kan testlerinin de onaylandığı belirtilmiştir (48). Gal-3'ün durağan olması, egzersiz, yaş, cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmemesi sebebiyle çeşitli hastalık türlerinde hastalığın tanı ve tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Gal-2 ve Gal-4'ün ekspresyonu gastrointestinal sistemde gerçekleşmekte olup (45,46) bağırsak epitelyal yaraların iyileşmesinde etkindir (47). Farklı kanser türlerinde tespit edilebilen Gal-4'ün, kolorektal kanser, mide kanseri, meme kanseri, pankreas kanseri ve akciğer kanserinde rol oynayarak kanserin gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu ve gen anlatımı ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen var olan verilerin sınırlı olduğu belirtilmiştir. Gal-4 ifadesi, kolorektal kanserinde sağlıklı kolon dokuları ile karşılaştırıldığında belirgin derecede azalarak tümörün ilerlemesi ve yayılımını sağlar. Gal-4'ün kolorektal kanserindeki düşük ifadesinin; hücre göçü, çoğalması ve hareketliliğini arttırabileceği belirtilmiştir. Serum örneklerinde de tespit edilebilen Gal-4'ün dolaşımdaki seviyesi meme, hepatoselüler ve kolon kanseri özellikle de metastazı bulunan hastalarda belirgin derecede yüksek olduğu, kolorektal kanser hastalarının serumlarındaki Gal-4 ifade düzeyinin sağlıklı bireylere göre 31 kata kadar anlamlı düzeyde arttığı gözlenmiştir (46).

Gal-5 ise, sıçan kırmızı kan hücrelerinde tanımlanırken ve eritropoezde işlev görmektedir. (50,51). Gal-6 ise, bağırsağa özgü olup Gal-4'ün homologudur (52). Gal-7, deri ve bağırsağın çok katlı skuamöz epitelinde tanımlanır (53) ve çok katlı epitelin farklılaşmasına ve gelişimine etki eder (54). Gal-1 ve Gal-3'ün aksine, işlevi hala büyük oranda bilinmemesine rağmen, Gal-7'nin Gal-1 ve Gal-3'e kıyasla karbonhidrat bağlanma afinitesi daha zayıf olmasına rağmen, oligosakarit kalıntıları gibi çeşitli potansiyel reseptörlerle etkileşime girdiği bilinmektedir (55). Gal-7 proteininin çekirdek, sitoplazma ve ayrıca hücre-hücre temas bölgesinde bulunması nedeniyle işlevinin, hücredeki lokalizasyonuna göre farklılık göstereceği öne sürülmüştür.

Son yirmi yılda gerçekleştirilen çalışmalar, Gal-7'nin, epitelyal hücre migrasyonu ve epidermal yara iyileşmesini de kapsamak üzere epitelyumun farklılaşması ve gelişimi ile ilişkisini ortaya koymuştur (56,57).

Gal-8, çeşitli doku ve organlarda ifade edilir (58). Patojen tanıma, hücre adaptif immün ve inflamatuvar yanıtlar da dahil immün hücre işlevlerini düzenlemek



için glikanları bağlar (59).

Gal-9, bağışıklık sistemi dokularında (dalak, timüs), çeşitli bağışıklık hücrelerinde (T hücreleri, B hücreleri, makrofajlar, mast hücreleri) ve ayrıca endodermal kökenli dokularda (karaciğer, bağırsak, mide ve akciğerler) yaygın olarak ifade edilir (60). Malign tümörlere göre Gal-9 ekspresyonu önemli ölçüde değişiklik gösterirken mide kanseri tümör hücrelerinde aşırı derecede eksprese edilir (61,62).

Gal-9 hücre sinyal eşiklerini belirleme, hücre zarı alanlarını düzenleme ve reseptörlerin hücre yüzeyinde kalma sürelerini sınırlama olmak üzere hücre biyolojisinde üç ana işlevi yerine getirir (63). Bu işlevler, kanser gelişimi esnasında adezyon, migrasyon, apoptoz, tümör büyümesi, gelişimi ve metastazda rol oynar (64).

Gal-10 düzenleyici T (Treg) hücrelerinde, eozinofillerde ve bazofillerde ifade edilir ve hücre işleyişinde görev alır (65,66).

Gal-11 ise, üst epitel hücrelerinin çekirdeği ve sitoplazmasında ifade edilirken epitel hücrelerinin artmasında ve farklılaşmasında görev almaktadır (67).

Adipoz dokuda eksprese edilen Gal-12, adipojenik sinyalleşme ve adiposit farklılaşması için önemli olup, yağ dokusu gelişiminde düzenleyici bir rol oynamaktadır (68).

Gal-13 immün düzenleyici aktivitelere sahip Plasental Protein 13 (PP13) olarak da bilinmekte ve çoğunlukla sinsityotrofoblast tarafından eksprese edilerek plasentadan maternal dolaşıma salınmaktadır (69). Gal-14, Gal-13 ile dizi benzerliği gösteren yeni bir prototip galektindir. Doku eozinofillerinde eksprese edilen Gal-14'ün salınımı, alerjenlerin veya parazit enfeksiyonu gibi hasarlı dokulara göçünden sonra başlar (70).

## Sonuç

Lektin ailesi üyelerinden Galektinler; tümör mikro çevresinde yüksek oranda bulunması, hücre göçü, kanserle ilgili birçok sinyal iletimi ve immün sistemin düzenlenmesinde görev alması gibi özellikleri nedeniyle kanser çalışmalarında araştırılan proteinlerdir.

Galektinler, mide kanseri başta olmak üzere birçok kanser türünün neoplastik transformasyonunda, kanser hücrelerinin istilasında ve metastazında yer almakta olup yapılan çok sayıda çalışmada özellikle Gal-3 ve Gal-4'ün mide kanserinin bazı histolojik tiplerinde tümörün ilerlemesi ve lenf nodu metastazı açısından

mide kanseri hastaları için faydalı olabileceği, tanısal veya hastalığın seyrinin takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir. Aynı şekilde son yıllarda, çeşitli tümörlerdeki Gal-9 ekspresyonunun da prognostik değerine daha fazla önem verilmektedir.

Kanser gelişiminde etkili olduğu bilinen Gal-3 proteini en çok çalışılan molekül olup hastalığın tanı, tedavi ve gelişimi açısından oldukça önemlidir.

Mide kanserinin oluşum ve gelişim mekanizmasının daha iyi anlaşılması, kişiye özel terapilerin ve hedefe yönelik potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesi amacıyla başta Gal-3 olmak üzere moleküler düzeyde mide kanseri ile ilişkisinin anlaşılabilmesi ve aynı şekilde, Gal-4, Gal-7 Gal-9 gibi diğer Galektin üyelerinin de mide ve diğer kanser türlerindeki rolünün belirlenebilmesi, tanı ve tedavi süreçlerine etkisinin anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Received/Geliş Tarihi: 16.10.2023

Accepted/Kabul Tarihi: 12.01.2024

## Kaynaklar

1. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laver-sanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
2. Chia NY, Tan P. Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):763-9.
3. Ajani, J. A. et al. Gastric cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr. Canc. Netw*. 20, 167-192 (2022).
4. Ilic, M. & Ilic, I. Epidemiology of stomach cancer. *World J. Gastroenterol*. 28,1187-1203 (2022).
5. Wang, Z. et al. Identification of new susceptibility loci for gastric non-cardia adenocarcinoma: pooled results from two Chinese genome-wide association studies. *Gut* 66, 581-587 (2017)
6. Chen YC, Fang WL, Wang RF, Liu CA, Yang MH, Lo SS, Wu CW, Li AF, Shyr YM, Huang KH. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jan;22(1):197-202.
7. Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Bar-nes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):251-61.
8. Ruge M; Fassan M; Graham DY. Epidemiology of Gastric Cancer. *Gastric Cancer*. 2015 23-34.
9. Ahn JS, Eom CS, Jeon CY, et al: Acid suppressive drugs and gastric cancer: A me-

- ta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 19: p. 2560-2568,2013.
10. Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D. & de Martel, C. Global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int. J. Cancer* 136, 487–490 (2015). Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep;3(3):251-61.
  11. Fock, K. M. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol. Ther.* 40, 250–260 (2014)
  12. De Manzoni, G. & Roviello, F. *Gastric Cancer: the 25-year R-Evolution* (Springer, 2021).
  13. Baj J, Brzozowska K, Forma A, Maani A, Sitarz E, Portincasa P. Immunological Aspects of the Tumor Microenvironment and Epithelial-Mesenchymal Transition in Gastric Carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:2544.
  14. Baj J, Korona-Glowniak I, Forma A, Maani A, Sitarz E, Rahnama-Hezavah M, Radzikowska E, Portincasa P. Mechanisms of the Epithelial-Mesenchymal Transition and Tumor Microenvironment in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Cells*. 2020;9:1055.
  15. Moy K.A., Fan Y., Wang R., Gao Y.-T., Yu M.C., Yuan J.-M. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: A prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2010;19:2287–2297.
  16. Stahl P, Seeschaaf C, Lebok P, et al. Heterogeneity of amplification of HER2, EGFR, CCND1 and MYC in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:7 Published 2015 Feb 5.
  17. Tan Z. Recent Advances in the Surgical Treatment of Advanced Gastric Cancer: A Review. *Med Sci Monit*. 2019 May 13;25:3537-3541.
  18. Digkila A, Wagner AD. Advanced gastric cancer: Current treatment landscape and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2016;22(8):2403–14.
  19. Das M. Neoadjuvant chemotherapy: survival benefit in gastric cancer. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e307.
  20. Lv X, Zhang L, Huang R, Song W. A clinical exploration of neoadjuvant chemotherapy with tegafur, gimeracil, and oteracil potassium capsules combined with oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19030–36.
  21. Barondes, S. H. et al. Galectins: A family of animal  $\beta$ -galactoside-binding lectins. *Cell* 76, 597–598 (1994).
  22. Brinchmann MF, Patel DM, Iversen MH. The Role of Galectins as Modulators of Metabolism and Inflammation. *Mediators Inflamm*. 2018;2018:9186940.
  23. Cummings, RD, Liu, FT, and Vasta, GR. Galectins. In: rd, A Varki, RD Cummings, JD Esko, P Stanley and GW Hartel et al., editors. *Essentials of Glycobiology*. Cold Spring Harbor (NY) (2015). p. 469–480.
  24. Lewis, SK, Farmer, JL, Burghardt, RC, Newton, GR, Johnson, GA, Adelson, DL, et al. Galectin 15 (LGALS15): a gene uniquely expressed in the uteri of sheep and goats that functions in trophoblast attachment. *Biol Reprod*. (2007)
  25. Farhad, M., Rolig, A. S. & Redmond, W. L. The role of Galectin-3 in modulating tumor growth and immunosuppression within the tumor microenvironment. *Oncoimmunology* 7, e1434467 (2018).
  26. Fortuna-Costa, A., Gomes, A. M., Kozłowski, E. O., Stelling, M. P. & Pavão, M. S. G. Extracellular Galectin-3 in Tumor Progression and Metastasis. *Front. Oncol*. 4, (2014).
  27. Girotti, MR, Salatino, M, Dalotto-Moreno, T, and Rabinovich, GA. Sweetening the hallmarks of cancer: Galectins as multi-functional mediators of tumor progression. *J Exp Med*. (2020) 217:e20182041.
  28. Johannes, L, Jacob, R, and Leffler, H. Galectins at a glance. *J Cell Sci*. (2018) 131:cs208884.
  29. Liu D, Zhu H, Li C. Galectins and galectin-mediated autophagy regulation: new insights into targeted cancer therapy. *Bio-mark Res*. 2023 Feb 22;11(1):22.
  30. Camby I, Le Mercier M, Lefranc F and Kiss R: Galectin 1: A small protein with major functions. *Glycobiology* 16: 137R 157R, 2006.
  31. Carlini MJ, Roitman P, Nuñez M, Pallotta MG, Boggio G, Smith D, Salatino M, Joffé ED, Rabinovich GA and Puricelli LL. Clinical relevance of galectin 1 expression in non small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 84: 73 78, 2014.
  32. Huang CS, Tang SJ, Chung LY, Yu CP, Ho JY, Cha TL, Hsieh CC, Wang HH, Sun GH and Sun KH: Galectin 1 upregulates CXCR4 to promote tumor progression and poor outcome in kidney cancer. *J Am Soc Nephrol* 25: 1486 1495, 2014.
  33. Zhang PF, Li KS, Shen YH, Gao PT, Dong ZR, Cai JB, Zhang C, Huang XY, Tian MX, Hu ZQ, et al: Galectin 1 induces hepato cellular carcinoma EMT and sorafenib resistance by activating FAK/PI3K/AKT signaling. *Cell Death Dis* 7: e2201, 2016. *International Journal Of Oncology* 61: 141, 2022 17
  34. Schulz H, Schmoeckel E, Kuhn C, Hofmann S, Mayr D, Mahner S and Jeschke U: Galectins 1, 3, and 7 are prognostic markers for survival of ovarian cancer patients. *Int J Mol Sci* 18: 1230, 2017.
  35. Elola MT, Wolfenstein Todel C, Troncoso MF, Vasta GR and Rabinovich GA: Galectins: Matricellular glycan binding proteins linking cell adhesion, migration, and survival. *Cell Mol Life Sci* 64: 1679 1700, 2007
  36. You X, Liu Q, Wu J, Wang Y, Dai J, Chen D, Zhou Y, Lian Y. Galectin-1 Promotes Vasculogenic Mimicry in Gastric Cancer by Upregulating EMT Signaling. *J Cancer*. 2019 Oct 17;10(25):6286-6297.PMID:31772662; PMCID: PMC6856752.
  37. Okada, K.; Shimura, T.; Suehiro, T.; Mochiki, E.; Kuwano, H. Reduced galectin-3 expression is an indicator of unfavorable prognosis in gastric cancer. *Anticancer Res*. 2006, 26, 1369–1376.
  38. Dong, R.; Zhang, M.; Hu, Q.; Zheng, S.; Soh, A.; Zheng, Y.; Yuan, H. Galectin-3 as a novel biomarker for disease diagnosis and a target for therapy (Review). *Int. J. Mol. Med*. 2017, 41, 599–614.
  39. Nowlaczył, A.U.; Yu, L.-G. Galectin-3—A jack-of-all-trades in cancer. *Cancer Lett*. 2011, 313, 123–128.
  40. de Oliveira, J.T.; de Matos, A.J.; Gomes, J.; Vilanova, M.; Hespanhol, V.; Manninen, A.; Rutteman, G.; Chammas, R.; Gärtner, F.; Bernardes, E.S. Coordinated expression of galectin-3 and galectin-3-binding sites in malignant mammary tumors: Implications for tumor metastasis. *Glycobiology* 2010, 20, 1341–1352.
  41. Thijssen, V.L.; Heusschen, R.; Caers, J.; Griffioen, A.W. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim. Biophys. Acta-Rev. Cancer* 2015, 1855, 235–247.



42. Wang, C.; Zhou, X.; Ma, L.; Zhuang, Y.; Wei, Y.; Zhang, L.; Jin, S.; Liang, W.; Shen, X.; Li, C.; et al. Galectin-3 may serve as a marker for poor prognosis in colorectal cancer: A meta-analysis. *Pathol.-Res. Pract.* 2019, 215, 152612.
43. Shao, Q.; He, J.; Chen, Z.; Wu, C. Prognostic role of galectins expression in patients with hepatic cancer. *Medicine* 2020, 99, e19622.
44. Long, B.; Yu, Z.; Zhou, H.; Ma, Z.; Ren, Y.; Zhan, H.; Li, L.; Cao, H.; Jiao, Z. Clinical characteristics and prognostic significance of galectins for patients with gastric cancer: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2018, 56, 242–249.
45. Sturm A, Lensch M, André S, Kaltner H, Wiedenmann B, Rosewicz S, Dignass AU, Gabius HJ. Human galectin-2: novel inducer of T cell apoptosis with distinct profile of caspase activation. *J. Immunol.* 2004;173:3825–3837.
46. Kim SW, Park KC, Jeon SM, Ohn TB, Kim T, Il, Kim WH, Cheon JH. Abrogation of galectin-4 expression promotes tumorigenesis in colorectal cancer. *Cell. Oncol.* 2013;36:169–178.
47. Paclik D, Lohse K, Wiedenmann B, Dignass AU, Sturm A. Galectin-2 and -4, but not galectin-1, promote intestinal epithelial wound healing in vitro through a TGF- $\beta$ -independent mechanism. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2008;14:1366–1372.
48. McCullough PA, Oloboke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2011;12(4):200–10. doi: 10.3909/ricm0624.
49. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000; 31: 428–433
50. Barrès C, Blanc L, Bette-Bobillo P, André S, Mamoun R, Gabius HJ, Vidal M. Galectin-5 is bound onto the surface of rat reticulocyte exosomes and modulates vesicle uptake by macrophages. *Blood.* 2010;115:696–705.
51. Skutelsky E, Bayer EA. Cell-type-related segregation of surface galactosyl-containing components at an early developmental stage in hemopoietic bone marrow cells in the rabbit. *J. Cell Biol.* 1983;96:184–190.
52. Gitt MA, Colnot C, Poirier F, Nani KJ, Ba-rondes SH, Leffler H. Galectin-4 and galectin-6 are two closely related lectins expressed in mouse gastrointestinal tract. *J. Biol. Chem.* 1998;273:2954–2960.
53. Nio-Kobayashi J. Tissue- and cell-specific localization of galectins, beta-galactose-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease. *Anat. Sci. Int.* 2017;92:25–36.
54. Saussez S, Kiss R. Galectin-7. *Cell Mol. Life Sci. : CMLS.* 2006;63:686–697
55. Brewer CF. Thermodynamic binding studies of galectin-1, -3 and -7. *Glycoconj J.* 2004; 19(7-9):459–465.
56. Cao Z, Said N, Amin S, Wu H, Bruce A, Garate M, Hsu D, Kuwabara I, Liu F and Panjwani N. Galectins-3 and -7, but not galectin-1, play a role in re-epithelialization of wounds. *J Biol Chem.* 2002; 277(44):42299–42305
57. Gendronneau G, Sidhu S, Delacour D, Dang T, Calonne C, Houzelstein D, Mag-naldo T and Poirier F. Galectin-7 in the control of epidermal homeostasis after injury. *Mol Biol Cell.* 2008; 19(12):5541–5549. Epub 2008 Oct 5541
58. Hadari YR, Arbel-Goren R, Levy Y, Ams-terdam A, Alon R, Zakut R, Zick Y. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell adhesion and induces apoptosis. *J. Cell. Sci.* 2000;113(Pt 13):2385–2397.
59. Rabinovich GA, Toscano MA. Turning 'sweet' on immunity: galectin-glycan interactions in immune tolerance and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2009;9:338–352.
60. Heusschen, R.; Griffioen, A.W.; Thijssen, V.L. Galectin-9 in tumor biology: A jack of multiple trades. *Biochim. Biophys. Acta-Rev. Cancer* 2013, 1836, 177–185.
61. Kerr, J.F.; Wyllie, A.H.; Currie, A.R. Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br. J. Cancer* 1972, 26, 239–257.
62. Galluzzi, L.; Vitale, I.; Abrams, J.M.; Alnemri, E.S.; Baehrecke, E.H.; Blagosklonny, M.V.; Dawson, T.M.; Dawson, V.L.; Deiry, W.S.; Fulda, S.; et al. Molecular definitions of cell death subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ.* 2012, 19, 107–120.
63. Plati, J.; Bucur, O.; Khosravi-Far, R. Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Cell. Biochem.* 2008, 104, 1124–1149.
64. Vladouiu, M.C.; Labrie, M.; St-Pierre, Y. Intracellular galectins in cancer cells: Potential new targets for therapy (Review). *Int. J. Oncol.* 2014, 44, 1001–1014.
65. Ackerman SJ, Weil GJ, Gleich GJ. Formation of Charcot-Leyden crystals by human basophils. *J. Exp. Med.* 1982;155:1597–1609.
66. Kubach J, Lutter P, Bopp T, Stoll S, Becker C, Huter E, Richter C, Weingarten P, Warger T, Knop J, Mullner S, Wijdenes J, Schild H, Schmitt E, Jonuleit H. Human CD4+CD25+ regulatory T cells: proteome analysis identifies galectin-10 as a novel marker essential for their anergy and suppressive function. *Blood.* 2007;110:1550–1558
67. Dunphy JL, Balic A, Barcham GJ, Horvath AJ, Nash AD, Meeusen EN. Isolation and characterization of a novel inducible mammalian galectin. *J. Biol. Chem.* 2000;275:32106–32113
68. Yang RY, Hsu DK, Yu L, Chen HY, Liu FT. Galectin-12 is required for adipogenic signaling and adipocyte differentiation. *J. Biol. Chem.* 2004;279:29761–29766.
69. Than NG, Balogh A, Romero R, Karpati E, Erez O, Szilagyi A, Kovalszky I, Sammar M, Gizurarson S, Matko J, Zavodszky P, Papp Z, Meiri H. Placental Protein 13 (PP13) - A Placental Immunoregulatory Galectin Protecting Pregnancy. *Front. Immunol.* 2014;5:348
70. Young AR, Barcham GJ, Kemp JM, Dunphy JL, Nash A, Meeusen EN. Functional characterization of an eosinophil-specific galectin, ovine galectin-14. *Glyco-conj. J.* 2009;26:423–432.