



Survivin Hakkında Bilinenler: Survivin ile İlgili Türkiye’de Yapılmış Olan Çalışmalar

Recep ERÖZ¹, Duygu B RCAN², Hüseyin YÜCE¹, Recep ÖZMERD VENL³

ÖZ

İnsanlarda 3 intron ve 4 ekzondan meydana gelen Survivin geni kromozomun 17q25 bölgesinde yer alan 14,7 kb uzunluğunda olan ve 142 aminoasitlik, 16,5 KD ağırlığında proteini kodlayan bir gen dir. Survivin; akciğer, böbrek, cilt, endometriyum, mide, kolon, meme, prostat, yumurtalık, lösemi, baş ve boyun kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde aşırı ifade edilmesi, histopatolojisi ve promotör bölgesindeki polimorfizmler sebebiyle birçok kez araştırmacılar tarafından çalışılmış olan ve apoptoz inhibitör ailesinin üyesi olan bir gen dir. Biz bu derlemede Survivin ile ilgili bilinenleri ve Türk popülasyonunda bugüne kadar Survivin ile yapılan çalışmaları Türkçe olarak okuyucuya sunmaya çalıştık. Böylece literatürdeki önemli bir eksiklik giderilebileceği gibi, araştırmacılara bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda bu derlemenin yol göstereceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Survivin; BIRC5 protein; polimorfizm; kanser; Türk popülasyonu.

To Be Known About Survivin: The Studies Performed with Survivin in Turkey

ABSTRACT

The human Survivin gene located on chromosome 17q25, consist of 4 exon and 3 intron spanning 14.7 kb and it codes 16.5 KD weight protein which has 142 aminoacids. Survivin has been studied many times because of its overexpression in several types of cancer including lung, kidney, skin, endometrium, stomach, colon, breast, prostate, liver, hematologic, head and neck cancers, histopathology features and polymorphisms in the promoter region which belongs to the inhibitor of apoptosis gene family by researchers. In this literature review, we presented to readers the known about survivin gene and all published survivin studies relevant Turkish population in Turkish up to the present. Therefore, an important deficiency can be eliminated in literature and we believe that this review will lead to researchers in studies to be made after.

Keywords: Survivin; BIRC5 protein; polymorphism; cancer; Turkish population.

GİRİŞ

Bu derlemede biz Survivin ile Türkiye’de yapılmış olan çalışmaları okuyuculara Türkçe bir kaynak şeklinde sunmak amacıyla, PUBMED, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR taramasında çıkan çeşitli dergilerde yayınlanan bütün çalışmaları topladık. Survivin’in yapı fonksiyonu, çalışılmış olduğu hastalık türleri, yapılmış olan deney hayvanı çalışmaları ve Survivin polimorfizmleri için bu güne kadar yapılmış olan bütün çalışmalar derlenmiştir ve Türkiye’de Survivin ile ilgili yapılmış olan ilk Türkçe derleme olması açısından önem taşımaktadır.

SURVİVİNİN YAPISI VE FONKSİYONU

Apoptozu inhibe eden proteinler (IAPs) orijinal olarak bakülovirüsler olarak tanımlanmışlar ve türler arasındaki korunmuşlukları viral proteinlere benzerlikleri bilinmektedir. Bcl-2 apoptozu inhibe ederek hücrenin uzun süre hayatta kalmasına neden olan ilk protein olarak gösterilmiştir (1). Survivin (BIRC5) apoptozu düzenleyen önemli bir protein ailesi olan IAPs olarak bulunan ilk inhibitörlerden biridir ve özellikle kanser hücrelerinde belirgin bir şekilde ifadesi gerçekleşir (2, 3). İnsanlarda 3 intron ve 4 ekzondan meydana gelen Survivin geni kromozomun 17q25 bölgesinde yer alan, 14,7 kb uzunluğunda olan ve 142 aminoasitlik 16,5KD ağırlığında proteini kodlayan bir gen dir. Ambrosini G. ve arkadaşları

¹ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

³ Düzce Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

Correspondence: Recep ERÖZ, e-posta: receperoz@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 25.06.2015 Kabul Tarihi / Accepted: 08.07.2015

(1997) tarafından insan genomunun hibritlemesi ile Yale Üniversitesi'nde yapılan çalı ma sonucu bulunmu tur (1, 2).

HÜCRE ÖLÜMÜNDE SURV V N' N ROLÜ

Hücre ölümü ve canlılı ı arasındaki denge; doku homeostazında önemlidir. Tümör olu umunda programlanmı hücre ölümü anormallikleri önemli rol oynar (4, 5). Apoptozis hem hücreselele homoestazisin devamlılı ı hem de hücreselele ço alması ve farklılaşmasında önemli bir fizyoloji i lemdir. Apoptozis, genetik yollarla düzenlenir. Bu yolların denetimi ve i levinde meydana gelebilecek bozukluklar malign karakteristik kazanmı hücrelerin apoptozisten kaçmasına ve dolayısıyla kontrolsüz hücre büyümesine ve tümör geli imine neden olur (6). Evrimsel olarak korunmu olan kaskat mekanizması apoptotik hücre ölümünü te vik eden ya da inhibe eden proteinler tarafından düzenlenir.

Survivin'in üç farklı deneysel kanıt yoluyla apoptoz inhibisyonundaki rolü gösterilmi tir. Birincisi, ekstrinsik ya da intrinsik yolla hücre kültür sistemlerinde rekombinant survivin ifadesinin hücre ölümünü baskıladı ı gösterilmi tir. İkincisi, Survivin'in genetik olarak düzenlenen hayvanların kullanılması ile in vivo olarak anti-apoptotik fonksiyonu gösterilmi tir. Epidermisin bazal tabakasında Sitokeratin-14 düzenleyici kontrolü altında Survivin ifadesi keratinosit farklılaşması ya da bölünüp ço almasında de i ikli e neden olmamasına ra men, in vitro izole edilmi keratinositlerde ve in vivo ultraviyole radyasyonun neden oldu u apoptoz inhibisyonunda de i ikli e neden olmu tur. Survivin ve kaspazlar arasında fonksiyonel bir ili ki ileri sürülmü oldu u bilinsede, in vitro Survivin'in kaspaz-3 aktivitesini inhibe etme yetene inin fizyolojik olarak anlamlı olup olmadı ı ara tırılmı tir. Bununla beraber, Survivin geni yapısında sadece BIR (Bakülovirüs IAP tekrarı) domaini içermesi, kaspaz ba lanmasına aracılık eden RING domain olmaması sebebiyle de di er anti-apoptotik genlere göre farklılık arz eder (7). Survivin-kaspaz komplekslerinin kendine özgü yapısal gereksinimleri içerdi ini dü ündürmektedir (7, 8).

Üçüncü kanıt, Survivin'in indirek olarak kanser hastalarının biyolojik sıvılarında saptanmasıdır. Bu strateji, yüksek tekrarlıma hızı ve normalden az takip protokolleri olan mesane kanserinde onaylanmı tir. Survivin yeni ya da tekrarlayan mesane kanserli tum hastaların idrarında pozitif olarak görülürken(%100 spesiflik), gönüllüler ve neoplastik olmayan genitouriner hastalık ya da mesane dı ı genitouriner kanserli hastaların idrarında negatif olarak tespit edilmi dir. Yapılan ilave çalı malarda, Survivin'in pozitifli ini hastalardan toplanan di er biyolojik sıvılarda da (Ör, balgam ya da serum) tespit etme yolundadır (9).

HÜCRE BÖLÜNMESE NDE SURV V N' N ROLÜ

Spontan geli en apoptoza ek olarak, kanser hücrelerinde Survivin'in baskılanması normalden fazla sayıda sentromer, sitokinezin ba arılması, multipolar mitotik ipliklerin ve çok sayıda hücrelerin olu umu ile karakterize olan anormal mitozun gerçekleşmesine neden olur. Survivin'in geli imsel olarak mitozdaki kritik rolü önemli

bir yer tutmaktadır ve zorunludur. Esasen, Survivin'in IAP proteinlerden farklı olarak, sitokinez safhasında olmayıp, hücre bölünmesinin daha erken safhalarında rol aldı ı gösterilmi tir. Survivin'in mikrotübüllerde baskın bir yer tutması ile ba lantılı olarak, antikoların Survivin'i hedeflenmesiyle, i iplikleri olu ması ve anormal metafaz geli imi ile hayati bozukluklar meydana gelmi tir. Bu karde kromatidlerin erken ayrılması ve mikrotübül inhibitörlerine cevapta i denetim noktası aktivasyonunda düzenleme bozuklu una neden olur. Ayrıca, immünokimyasal olarak farklı tüm Survivin havuzlarını tanıyan bir antikoron mikroenjeksiyonu, apoptoz ile devam eden uzamı ve güçlendirilmi metafaz a amasında tutunmalarla ortaya çıkmı tir. Survivin'e mikroenjekte edilen antikoru hücreler mikrotübüllerin tükendi i kısa mitotik i gösterirken, GFP-Survivin a rı ifadeleri i mikrotübül dinamiklerini de i tirmi lerdir. Benzer gözlemler Survivin'in retroviral ifadesinin apoptozu önledi i ve i inhibisyonuna kar ı mikrotübül bütünlü ünü korudu u endotel hücrelerinde de rapor edilmi tir (8, 9).

nterfaz boyunca Survivin epigenetik olarak ubikitinasyona u rayarak parçalanıp proteozoma ba lı yıkılır ve bu ifade hücre döngüsünün periyodik olarak düzenlenmesinde katkı sa lar (10). G2/M safhasında, mitoz mekanizmasının i lemesinde 40 dan daha fazla yerde ifade edilerek G1 safhasında hızlı bir ekilde düzenlenme gösteririr (11) ve aynı zamanda ayrıca mikrotübül dinamiklerinin düzenlenmesinde de önemli rol oynar (12-15). Bunları sentromerler (mikrotübül organizasyon merkezi olarak bilinirler), metafaz ve anafaz i ipliklerinde ve telofazda, mitotik aparatların kalıntıları olarak söyleyebiliriz. Son çalı malar göstermi tir ki; hücreselele Survivin havuzu i bölgesinde merkezde ve metafaz kromozomunda kinetokorlarda yerle mi tir. Çe itli Survivin havuzları biyokimyasal olarak farklıdır ve olgun proteinlerin giri çıkı larında epitoplara uyum için posttranslasyonel modifikasyon geçirek olgunla mı proteinlerin hücre içi geli gidi ini düzenlerler. Survivin'im iki formundan Survivin 2-B alternatif bir ekzonun eklenmesiyle, Survivin-ex-3 ise üçüncü ekzonun çıkarılmasıyla olu ur. Survivin ve Survivin-ex-3'ün apoptozun inhibisyonu ile ili kili oldu u bilinmektedir (9). Benzersiz -COOH ucu Survivin'in hücre çekirde inde toplanmasının bloke edilmesinde aracı olan Survivin-ex-3'un çerçeve kayması sonucunda üretilir. Bugüne kadar 8 (BIRC1- BIRC8) adet rapor edilen bu anti-apoptotik proteinler, ba laticı (kaspaz-9) ve efektör (kaspaz-3 ve kaspaz-7) kaspazları inhibe etmek suretiyle apoptozisi inhibe ederler. Bunun yanında Survivin proteini, hücre proliferasyonunda ve anjiyogenez de rol oynamaktadır (16). Survivin terminal tetikleyici kaspaz-3 ve kaspaz-9 aktivitesini inhibe ederek her iki apoptoz yolunun baskılanmasını bloke eder (17). Ayrıca Survivin apoptotik uyarıcıyla indüklenen interlökin (IL-3), Fas (CD95), Bax, tümör nekroz faktörü, kaspazlar ve antikanser ilaçlarının etkisinde yok eder (10, 18). Survivin sadece bir adet BIR domaini ve -COOH ucu uzatılmı alfa-heliks sarmalı içerir. Survivin proteini kaspaz aktivitesini inhibe edici fonksiyonları sayesinde apoptozun negatif düzenlenmesine ya da programlanmı hücre ölümüne yol açar. Survivin'i indükleyen yolların

bozulması ile apoptozun artması ve tümör büyümesinin azaldığı gösterilmiştir. Survivin proteini çoğu insan tümöründe ve fetal dokularda çokça ifade edilir fakat tam olarak farklı hücrelerde bulunmaz (19). Bu gerçeğe Survivin'in normal hücrelerde olmayıp kanser hücrelerine hedeflenmesi, onu kanser terapisi için ideal bir ajan yapmaktadır (20). Survivin'in mitoz boyunca mitotik a da yer alıp mitotik tübül ile etkileşimde olduğu bilinmesi onun mitozun kontrolünde düzenleyici bir rol oynadığını gösteriyor olabilir. Survivin geninin en önemli özelliklerinden biri kanser dokusunda normal dokuya göre çok daha fazla oranda ifade edilmesidir. Genellikle embriyonik dokuda ve fetal dokuda da ifade edilen Survivin, normal dokuda tespit edilemeyecek kadar az ifade edilmektedir.

Apoptoz biyokimyasal ve genetik olarak kontrol edilen programlanmış hücre ölümüdür (21). Bcl-2 ve IAP apoptozun düzenlenmesinden sorumlu iki gen ailesidir. İmdiye kadar IAP'nin sekiz farklı üyesi tanımlanmıştır. Bunlar; NAIP, XIAP, c-IAP1, c-IAP2, Ts-XIAP, ML-IAP, Apollon ve Survivin'dir. Bu üyelerin ortak moleküler yapıları vardır (22-24). Survivin, fetüste ve çeşitli malignan tümörlerde ifade olan oktöfetal bir proteindir. Bununla birlikte son zamanlarda timüste, CD34+ hemapoetik kök hücrelerde, endotel hücrelerinde, kolon mukozasında ve uterin serviks epitel hücrelerinde de ifade edildiği gösterilmiştir (3, 25).

Survivin'in mitotik tübülleri ile olan etkileşimi, kaspaz-3 aktivitesi artmasına ve hızlandırılmış apoptotik hücre ölümüne yol açar. Daha da önemlisi, Survivin'in akciğer, meme, kolon, mide, yemek borusu, pankreas, mesane, rahim, yumurtalık, karaciğer karsinom, nöroblastom, gliom, melanom, yumuak doku sarkomu, lösemiler ve yüksek dereceli non-Hodgkin lenfoma da dahil olmak üzere pek çok insan kanserinde, da ifade edildiği bildirilmiştir (1, 15, 26-28). Çeşitli çalışmalar Survivin ifadesinin prekanseröz lezyonlarda mevcut olduğunu ve uterin serviks, kolon, cilt ve oral mukoza kanserlerinin çok erken aamalarında olduğunu göstermiştir (29-31).

Şu anda, Survivin proteininin ifade düzeyinin tespit edilmesi çeşitli insan tümörlerinin tanısında yeni bir prognostik faktör olarak kullanılmaktadır. Tümörlerde Survivin geninin yüksek miktarlardaki ifadesi daha agresif davranışlar ve kötü prognoz ile ilişkilili bulunmuştur. Apoptotik mekanizmalarındaki bozukluklar, kemoterapi ve radyasyona dirençte önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, Survivin'in yeti kin dokularındaki aşırı yüksek ifade edilmesi sebebiyle tanınabilir bir belirteç olabilmesi ve potansiyel ilaç hedefi olarak kullanılabilmesi için büyük bir ilgi vardır (27). Pek çok çalışmada, Survivin ifadesinin transkripsiyonunun başka bir hücre döngüsü kontrol noktası düzenleyici proteini olan p53 tarafından bastırıldığını göstermiştir. Buyüzden, p53 kaybı Survivin ifadesinin yeniden düzenlenmesine neden olabilir (32-34). Survivin; fas, bax, kaspaz ve antikanser ilaçları tarafından uyarılan apoptozu kaspaz aktivitesini engelleyerek önler (35). Kaspaz faaliyeti her hücre döngüsü ve Survivin'in fonksiyonları sırasında bu aktiviteyi engellemek için olur. Aven kanser hücreleri ile yapılan çalışmalarda daha az yaygın olmasına rağmen antiapoptotik özelliği bilinmektedir.

SURVİVİN'İN KANSERİN MOLEKÜLER TANISINDAKİ YERİ

Retrospektif çalışmalarda, Survivin ifadesi olan hastalarda, hastalığın ilerlemesinin olumsuz belirteçleri, artmış tekrarlanma hızı, ve tedaviye artmış direnç ile bağlantılı olarak kısalmı yaşam süresi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalardan, Survivin ifadesinin bcl-2 ya da diğer apoptotik indeksle ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Bundan dolayı, Survivin proteininin immunohistokimyasal ya da RT-PCR ile tümör örneklerinde saptanması, agresif davranış sergileyebilecek olan hastalığın erken düzeyde bir göstergesi olabileceğinden, daha ayrıntılı takip protokolleri ya da alternatif tedavi rejimlerinin geliştirilmesinde olanak sağlayabilir.

Kanser tanısında Survivin kullanımını için başka bir hipotezse, hastalarda Survivin'in ifadesine karşı potansiyel immün yanıt değerlendirilmesini içerir. Tümörlerde seçici bir şekilde ifade edilmesinden dolayı, kanser hastaları Survivin'i yabancı bir protein gibi tanıyabilir ve immün yanıt başlatabilir. Gerçekten, Survivin'e karşı potansiyel bir immün cevap olarak oluşturulan antikorların varlığı, gastrointestinal ve akciğer kanserli hastalarda gösterilmesine rağmen, sağlıklı gönüllü bireylerde bu cevap gösterilmemiştir. Bu bulgularla ilişkilili olarak, Survivin peptidlerine T hücrelerinin in vitro ve in vivo, güçlü sitolitik yanıt başlattıkları gösterilmiştir. Survivin peptidlerine karşı HLA sınıf-1 sınırlı sitolitik T hücreleri in vivo meme kanseri, lösemi ve melanoma hastalarında bulunur. Bu veriler Survivin'e kanser özel immün cevabın, hem moleküler tanı hem de kanserin immün tedavisinde kullanılabilirliğini, dahası otoimmün etkilerin risklerini engelleyebileceğini akla getirmektedir (36).

Yapılan araştırmalar bize kanserin gelişimini anlamamız için yardımcı olmaktadır. Bu çalışmalardaki bir mekanizma apoptozis (37, 38), anti-apoptotik proteinlerden olan ve kaspaz-3 ile kaspaz-7'nin aktivitesini inhibe ederek apoptozu baskılayan Survivin'in de içinde bulunduğu birkaç gen tarafından düzenlenmektedir (38, 39). Bunlara ilaveten, Survivin'in da ifade edilmesi, mitoz aracılığıyla hücre çoğalmasını zorlamak için G2/M fazındaki kontrol noktasının üstesinden gelebilecek kadar onkogenik potansiyele sahiptir ve neoplastik klonların gelişmesini başlatabilir (40). Bazı çalışmalarda, Survivin'in da ifadesinin karaciğer, kolorektal, meme, akciğer, özofagus ve mide kanserlerinde olduğu gibi daha kötü klinik durumlarla da ilişkilili olduğu bildirilmiştir (26, 41-43). Apoptotik mekanizma bozukluklarının da kemoterapi ve radyoterapiye dirençte Survivin önemli bir rol oynamakla birlikte burada Survivin tanınabilir belirteç ve potansiyel ilaç hedefi olarak hizmet edebilir (26, 27, 42-44).

Dai ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları çalışmada, Survivin geni promotör bölgesindeki polimorfizmlerin küçük hücreli akciğer kanserinin (KHK) de gen modifikasyonuna neden olabileceğini ileri sürmüştür (45).

Survivin hem apoptozu baskılayıcı hem de hücre bölünmesini düzenleyici özelliğe sahip iki fonksiyonlu, iyi bilinen bir apoptoz inhibitörüdür. Survivin'in da ifadesi onkogenik bir potansiyele sahiptir. Survivin geni fetal ve kanserli dokularda bulunmasına rağmen, normal yeti kin bir insanın plasenta ve timüsü dışında hiçbir dokusunda

edilmi 5 Survivin gen polimorfizminden en çok çalı ılan olan -31 G/C polimorfizminin mide kanseri geli imine etken olup olmadı ı ara tırılmı tır. Buna göre Survivin geni -31 G>C polimorfizmi açısından mide kanseri hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamasına kar ın, homozigot mutant alleli olan CC genotipine sahip bireylerin mide kanserine yakalanma riskinin homozigot GG alleleline sahip bireylere göre daha fazla risk olu turdu u bildirilmi dir (OR= 1,52). Elde edilen bu sonuçlar ile hasta ve kontrol gruplarının temsil etti i toplumda mide kanseri ile Survivin -31 G>C polimorfizmi arasında anlamlı bir ili ki olmadı ı gösterilmi tir ve bunun yanında CC genotipinin mide kanserine yakınlık olu turabilece i dü ünülmü tür (67).

Yapılan bir di er çalı mada, 111 meme kanserli hastada ve 101 sa lıklı bayan denekte Türk popülasyonundaki Survivin geninin -31G>C polimorfizmi ara tırılmı ve tümör karakteri üzerinde anlamlı bir fark bulunamamı dır. GC+CC polimorfizimli hastalarda meme kanseri olu ma riski, GG polimorfizmine sahip hatalara göre 1,413 kat daha fazla (95%, 1,040–1,918) bulunmu dur. Buna ilaveten, meme kanserli hastalarda GC+CC genotip bulunma sıklı ının, kontrol grubundan anlamlı bir ekilde fazla oldu u gösterilmi dir (P = 0,023), (sırasıyla %59 ve %38). Ayrıca Türk popülasyonunda, CC homozigot durumunun hasta grupta sa lıklı gruba göre iki kat daha sık görüldü ü tespit edilmi dir (68).

stanbul Yedikule Gö üs Hastalıkları ve Gö üs Cerrahisi E itim Hastanesi ve stambul Üniversitesi Cerrahpa a Tıp Fakültesi Gö üs Cerrahisi Klini inden toplanan 146 KHDAK hastasından ve 98 sa lıklı kontrolden alınan numuneler ile Türk popülasyonun da survivin gen promotör bölgesindeki -644C>T ve -31G>C gen polimorfizmleri ile KHDAK arasındaki ili kinin prognoz ile ili kili olup olmadı ı ara tırılmı dır. Promotördeki -31G>C genotip frekansı hasta grubunda (N = 146), %77,4 GG, %18,5 GC, %4,1 CC, ve kontrol grubunda (N = 98), %57,1 GG, %34,7 GC, %8,2 CC ekinde gözlemlenmi ve bu da ılımların anlamlı olarak farklı oldu u gösterilmi tir. Promotör -644C>T genotip frekansı hasta grubunda %40,4 TT, %48,6 TC, %11,0 CC, ve kontrol grubunda %55,1 TT, %40,8 TC, %4,1 CC ekinde gözlenmi ve bu da ılımların anlamlı olarak farklı oldukları bulunmu tur. -31 GC ve -644 CC genotiplerini ta ryan bireylerin önemli ölçüde küçük hücreli di ı akci er kanseri olma risklerinin azaldı ı görülmü tür. Kontrol grubuyla kar ıla tırıldı ında, bireysel olarak survivin -31G>C genotipinin (P = 0,004) ve survivin -644C>C genotipinin (P = 0,024) KHDAK riskinde bir azalmaya neden olabilece i tespit edilmi tir (69).

KHDAK hastası ve kontrol grubunun dahil edildi i bir çalı mada, Survivin geni promotör bölgesindeki -625G>C (rs8073069) polimorfizminin popülasyonda KHDAK hastalı ma yakınlı ı artırıp artırmadı ı ara tırılmı tır. Sonuç olarak Survivin geni -625 G>C (rs8073069) bölgesindeki polimorfizminin küçük hücreli olmayan akci er kanseri hastalı ma yakınlık sa ladı ma dair herhangi bir bulgu elde edilememi tir (70).

Bayram ve arkadaş ları (2011) Türk popülasyonunda, Survivin geninin -31G>C polimorfizmi ile hepatoselüler kanseri arasındaki ili kiyi ara tırılmı lar ve hasta grup ile

sa lıklı grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamı lardır (63).

SURV V N N KANSERDE SEÇ C FADES

Survivin'in en önemli özelliklerinden biri de kanserdeki ayırıcı ifadesidir. "Onko-fetal" antijenlerin gibi, Survivin embriyonik ve fetal organlarda çokca ifade olurken, normal farklıla mı olan dokuların ço unda saptanamaz. Eri kin normal dokulardan timusta, dü ük seviyelerde CD34+ kemik ili inden türetilen kök hücrelerde, ve kolon bazal epitelinde Survivin ifadesi rapor edilmi dir. Genom kapsamlı ara tırmalarda, Survivin kolon, akci er, beyin, meme kanserlerinde ifade olan fakat aynı organların normal dokularında belirlenemeyen ya da çok az miktarlarda bulunan, en üst dördüncü "transkriptom" olarak tanımlanmı tır (71).

Survivin'in mitozdaki rolüne ilaveten, Survivin tipik olarak tümör hücrelerinin ço unlu unda a ırı ifade edilmesi gözlenmi dir. Benzer sonuçlar Survivin ifadesinin dü ük ya da yüksek mitotik indekse sahip olgular arasında fark olmadı ı melanomada tespit edilmi dir. Ayrıca, son zamanlarda kansere özel Survivin gen ifadesi in vitro ve in vivo olarak gösterilmi dir. Elde edilen tüm bu veriler Survivin gen ifadesinin kanserde genel anlamda düzenlenmesinin bozuldu unu, sadece mitozda de il, tüm hücre siklusu fazlarında aynı ekilde arttı ını öne sürmektedir. Kanserde yaygın moleküler anormallikler, düzenlenmesi bozuk Survivin gen ifadesine neden olabilir. Birincisi, nöroblastomada Survivin'in a ırı ifadesi, 17q25 üzerindeki Survivin lokusunun büyümesi ile ili kilidir ve 17q kazanç bölgesinde yer alan antiapoptotik etkili Survivin'in nöroblastomadaki en yaygın genetik anormalliktir. Ek olarak, normal overlerde Survivin'in exon 1 dizileri metilasyon ile inhibe edilmi tir, ama over kanserlerinde metile edilmedi i için transkripsiyonel olarak aktif olup Survivin ifade edilmektedir. Ayrıca, son dönemlerde Survivin p53 tarafından baskılanabilen hedef genlerden birtanesi olarak tarif edilmi dir. Survivin gen transkripsiyonunun p53 baskılması için direk ya da indirek mekanizması hesaba katılmadan, Survivin ifadesi kuvvetle p53-ba ımlı apoptozu etkisiz hale getirdi i bilinirken, bir kısımda p53 nedeni ile olan Survivin kaybı p53 ba ımlı apoptozu katkıda bulunur. Kanserde en yaygın genetik anormalliklerden bir tanesi p53 kaybıken, bu çalı malar farklı birçok tümör çe itinde, Survivin'in a ırı ifadesinin nedenini açıklamada potansiyel bir hipotez olu tururlar. Son olarak, Wnt/ β -catenin sinyal yolu ile aktive edilen Survivin hedef gen olarak önerilmi dir ve Survivin'in kolorektal kanserde fazla düzenlenmesinin, APC mutasyonlarının sonucu ve β -catenin sinyalinin anormal stabilizasyonu ile oldu u dü ünülmü tür (9, 72).

Akci er Kanseri

KHDAK'de tümör dokularındaki nükleer Survivin ifadesi prognozta açıdan tahmin edilebilirken, sitoplazmik Survivin'in prognozta açıdan önemi yoktur. Malign tümörlerde Survivin'in ifade seviyesinin yüksek olu u kötü prognozta önemli bir göstergesi olarak kabul edilir ve yüksek tümör derecesi, tümörün ilerlemesi ve kemoterapi direnci ile ili kilidir (19, 22, 30). Akci er ve meme kanser

hücrelerinin Survivin ifadesi en yüksek seviyededir ve ayrıca KHDAK hastalarında Survivin kısa sa kalım süresi ile ili kilidir (1, 35, 50). Survivin mitoz ve apoptozun düzenlenmesinde de hem nükleer hemde sitoplazmik olarak boyanabilir (73). Survivin erken evre KHDAK de küratif rezeksiyon sonrası nüks için önemli bir öngörü faktörüdür. Cerrahi rezeksiyon sonrası KHDAK tedavisinde yeni stratejiler geli tirmek için Survivin ifadesi referans olarak kabul edilebilir. Ayrıca, monoklonal antikorlar kullanarak Survivin'e kar ı hedeflenen kemoterapi pozitif tümörlerini tedavi etmek bir yakla ım olabilir. Yeni biyolojik belirteçler, akci er kanseri geli mesinin kademeli sürecini tanımlamak ve akci erin preinvaziv lezyonlar için yeni spesifik tedavi seçenekleri sunmak bir tanı belirteci olarak fonksiyon görebilir. Survivin ifadesi akci erin atipik adenomatöz hiperplazisi (AAH) için bildirilmesine ra men, skuamöz displazi, AAH ve KHDAK dahil preinvaziv lezyonlar için Survivin'in biyolojik rolü hala tartı ılmaktadır (74).

Yapılan bir di er çalı mada, Survivin'in akci er karsinogenezinin erken a amasında, KHDAK deki rolü ve p53 proteini ile hücre döngüsü arasındaki il kisi ara tırılmı dır. Bu çalı mada, akci er kanserinin erken neoplastik geli iminde Survivin'in göründü ü zaman belirlenmi tir. Buna ilaveten Survivin'in normal akci er dokusunda, preinvazif lezyonda ve KHDAK'de ifadesi ara tırılmı ve klinikopatolojik olarak ili ikisi ve prognostik de eri üzerindeki etkisi belirlenmi tir. Survivin'in ifadesi üzerindeki p53 ün düzenleme rolü, KHDAK'de de erlendirilmi tir. Normal bron iyal epitelyumda, tümöre kom u adenomatus hiperplazi atiplerinin ilk seviyelerinde ve neoplastik olmayan akci er parankimasında, survivinin tamamen negatif oldu u gözlemlenmi dir. Yassı metaplazi ve displazide bölgesinde oldu u kadar tümöre kom u son seviyedeki AAH lezyonlarında da survivinin ifadesi saptanmı tır. Sırasıyla %64 ve %41 oranlarda olmak üzere KHDAK hastalarında Survivin ve p53 ifadesi bulunmu tur. Lenf dü ümleri metastazı ile Survivin arasında anlamlı bir ili iki oldu u bulunmasına ra men, Survivin ve p53 ifadeleri arasında herhangi bir ili ki bulunamamı dır. Sonuç olarak KHDAK'lerinde, Survivin'in erken a amada tespit edilebilece inden, kötü sonuçların tahmin edilmesinde prognostik belirteç oldu u ve preinvazif lezyonlarda tedavi için hedef alınabilece i dü ünülmü tür. Bunlara ilaveten çalı mayı yapanlar kısa sa kalım süresiyle ili ikili olan Survivin'in sitoplazmadaki ifadesini gözlemler ve survivinin sitoplazmik ifadesinin KHDAK için ilave prognostik bilgi sa layaca ını öne sürmü lerdir (75).

Atatürk Gö üs Hastalıkları ve Gö üs Cerrahisi E itim ve Ara tırma Hastanesi Patoloji Bölümü dosyalarından elde edilen 58 erkek KHDAK hastası, klinik ve patolojik parametrelerle de erlendirerek, nükleer ve sitoplazmik Survivin'in ifadesinin prognostik önemi ara tırılmı tır. Survivin'in nükleer boyanmasıyla kötü sa kalım arasında (P 1/4 0:0002) ve sitoplazmik boyanma ile sa kalım arasında (P 1/4 0:4034) anlamlı bir ili ki saptanamamı tır. Sadece Survivin nükleer boyanması bir prognostik faktör olarak (P 1/4 0:004) ve nükleer Survivin ifadesi ile kısa sa kalım arasında (P 1/4 0:0002) anlamlı bir ili ki oldu u tespit edilmi tir (76).

Survivin'in malign plevral efüzyonda prognostik rolü ve ifadesi üzerine sınırlı sayıda veri vardır. Yani, bu tür plevral efüzyon gibi biyolojik sıvılarda analizinde de eri bilinmemektedir. Buna ra men idrardaki Survivin miktarının belirlenmesi mesane kanseri için moleküler markır niteli i ta imaktadır (77). Sadece birkaç çalı ma Survivin'in tanısal ve prognostik rolünü de erlendirmek için plevra sıvısı içinde yapılmı tır. Dong ve arkadaş ları plevral efüzyon ve plevral efüzyon Survivin mRNA tespiti ile sitolojik inceleme kombine edildi inde akci er kanseri ve negatif tahmin de eri tanı duyarlılı ının arttı ını göstermi lerdir (78).

Yedikule Gö üs Hastalıkları ve Gö üs Cerrahisi E itim ve Ara tırma Hastanesi'nde yürütülen bir ara tırmada Malign Plevral Effüzyon (MPE) te hisi konulmu 78 hastada ve MPE olmayan kontrol grubunda Survivin'in tanıdaki ayırıcı gücünü belirlemek amacıyla konvansiyonel sitopatolojik ve histopatolojik metodlarla Survivin'in prognostik önemi saptanmaya çalı ılmı ve arttı mı Survivin seviyesinin MPE'de kötü sa kalımla ili ikisi bildirilmi tir. Ara tırıcıların buldukları sonuçlara göre Survivin'in MPE'de potansiyel bir prognostik belirteç olabilece i ve açıkça Survivin düzeyine göre iyi ve kötü prognostik grup olarak hastaların ayırt edilebilece ini öne sürülmü tür (79). Fas/Fas Ligand (FasL) sistemi ve Survivin'in hücre canlılı ına kar ıtı rolleri vardır. Bu nedenle, çözünür Fas (sFas) ve Fas doku seviyesi ile Survivin'in akci er kanserli hastalarda kemoterapiye yanıtındaki rolleri ara tırılmı ve de i medi i gözlemlenmi dir. IAP ailesinin bir üyesi olan Survivin'in Fas aracılı apoptoz inhibisyonunda hem birkaç kaspazı engelledi i, hem de FasL ekspresyonunu arttı rdı ı saptanmı dır (35, 80) Uluda Üniversitesi Hastanesi Gö üs Hastalıkları Anabilim Dalında yapılan bir çalı mada, sFas'ın serumdaki, Fas ve Survivin'in ise dokudaki ani ölçümleri ile kemoterapiye verilen yanıtlar ara tırılmı tır. Hastaya verilen ilaç dozu ve türünü düzenlemek için erken tanı belirteçleri önemlidir, bu yüzden bu çalı mada uzun vadeli sonuçları tahmin edebilmek için kemoterapi sonrası antagonistik çalı an Survivin ve Fas reseptörü proteinlerinin ifadesine bakılarak tepkiler ölçülmü tür. Hücre canlılı ının rolleri göz önüne alındı ında, Survivin düzeyindeki azalma ve Fas düzeyindeki artı ın kemoterapi sonrası anlamlı sonuçlar olaca ı dü ünülmü tür. Ne yazık ki, proteinlerin herhangi biri için hiçbir farklılık analiz edilmemi dir (80).

Yapılan bir ba ka çalı mada, ileri evre KHDAK hastalarında Survivin ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) olu an serum apoptoz biyobelirteçlerinin kemoterapinin etkilerini ara tırmak amacıyla prognostik rolü ara tırılmı dır. Hastaların serum Survivin düzeyi, kontrollerden anlamlı bir ekilde farklı de ilken, hastalarda serum TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmu dur. Kemoterapi etkileri azaldıkça serum TNF-alfa düzeyinin arttı ı ve serum Survivin düzeyinin azaldı ı bulunmu dur. Serum TNF-alfa düzeyleri artı ın kemoterapi yanıtıyla ba ımsız oldu u; ancak, serum Survivin düzeylerinin azaltılmasının kemoduyarlı grupta anlamlı oldu u tespit edilmi dir. Sa kalım için ileri ya , kilo kaybı ve performans durumu prognostik de er olarak tespit edilirken, ne TNF-alfa ne de

Survivin düzeyinin hayatta kalmak için anlamlı oldu u kanıtlanmamıdır. Bulgular, kemoterapi sonrası ileri KHDAK hastalarında serum Survivin seviyelerinde azalmanın, kemoterapiye bir yanıt prediktörü olabilece ini ama sa kalım için olamayaca nı dü ündürmektedir. Bazal serum TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre daha ileri evre KHDAK hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmu ancak, serum Survivin düzeyleri sa lıklı kontrol grubunda anlamlı derecede farklı olmadı ı tespit edilmi dir. Survivin'in a rı ifadesi akci er kanserinde bulunmu tur, fakat di er akci er dokusu lezyonlarında gözlenmemi tir. (81).

KHDAK hastası olan 82 ki iden alınan örneklerle normal doku örnekleri kar ıla tırarak kromozom 8 ve kromozom 17 üzerindeki 22 genin tümör dokusundaki ifadesi ara tırılmıdır. Bu çalı mada KHDAK hastalarındaki örneklerde normal dokuya göre %84 oranında gen amplifikasyonu oldu u gözlenmi tir. Kromozom 17 üzerindeki en fazla amplifikasyonu olan BIRC5 geni örneklerin %32,9'unda gözlenmi tir ancak hastaların klinikopatolojik özellikleriyle BIRC5 geninin amplifikasyonu arasında anlamlı bir ili ki bulunmamıdır (82).

Calu-3 hücre hattında Herceptin ile ErbB2 sinyalizasyonunun engellenmesi, sitotoksitesinin ve apoptoz üzerindeki etkilerinin, oksitativ stress nükleer kapa-B (NF- B) ve Survivin ekspresyonunun de erlendirilmesi için yapılan bir çalı mada; akrinin turuncu/ etidyum bromür boyama ve kaspaz 3/7 aktivitesi apoptoz belirteçleri olarak ölçülmü dür. NF- B-p50 ve Survivin mRNA ifadeleri ili kisi de erlendirildi inde, Herceptin tedavisi Calu-3 hücre hattında Survivin ve NF- B ifadeleri üzerindeki etkisi olmadan hücre ço almasını ve apoptoz aktivitesini inhibe edmektedir. Kontroller ile kar ıla tırıldı nda Survivin ve NF- B ifade seviyeleri arasında çeli kiler olmu tur. Survivin ifadesi, 24 saat içindeki ölçümlerde 40, 80 ve 100 lg/ml dozlarında artmı olup 200 lg/ml'de keskin bir dü ü meydana gelmi tir buna ra men NF- B 144 saat içinde, doz artı ıyla düzenli olarak artmıdır (83).

Ba ve Boyun Tümörleri

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda ba ve boyun skuamöz hücreli karsinom tanısı konulmu 58 hastanın dahil edildi i bir çalı mada, Survivin ve Aurora B'nin ifadelerinin hücre içi yerle imlerinin ve prognostik olarak ba ve boyun skuamöz hücreli karsinomdaki önemini belirlemek amaçlanmıdır. Sonuçlar fazla sitoplazmik ve nükleer ifade gözlenen survivin ve Aurora B ile kısa genel sa kalımın önemli oldu unu göstermi dir. Çoklu analizde nükleer survivin ifadesinin tek ba ımsız negatif prognostik faktör oldu u bulunmu tur. Dahası tek de i kenli ve çok de i kenli analizlerde nükleer survivin ile Aurora B'nin birlikte ifade edilmesinin sa kalım üzerine negatif etkisi oldu u gösterilmi tir (84).

Hipofiz tümörlerinde de di er tümörlerde oldu u gibi hücre ço alması ve ölümü arasındaki denge bozuldu unda survivin geninin ifadesinin geli ti i gösterilmi tir. Apoptoz baskılayıcı sinyallerin aktivasyonu tümör olu umunda, invazyonunda ve metataz olu umunda önemli bir yer

tutmaktadır (85).

Prolaktinoma hastalarında serum Survivin seviyelerini ara tırıp hastalı ın tanısındaki önemini göstermek isteyen ara tırmacılar, Survivin serum seviyesinin hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir ekilde yüksek oldu unu gözlemlemi lerdir (19,04 pg/mL (10 - 38); 15,05 pg/mL (8 - 22)). Survivin seviyeleri bakımından mikroadenomlu ve makroadenomlu hastaların arasında fark bulunmamıdır (19,22 pg/mL (10 - 38); 18,40 pg/mL (16 - 22)) ve korelasyon analizinde de Survivin'in di er parametrelerle ili kli olmadı ı gösterilmi tir. Bu yüzden ara tırmacılar yüksek Survivin seviyesinin prolaktinoma tanısında ve varlı ının belirlenmesinde moleküler bir belirteç olabilece ini dü ünmü lerdir. Tıbbi tedavideki normal prolaktin seviyesine ra men, prolaktinoma hastalarında Survivin seviyesinin sürekli yüksek oldu unu göstermi lerdir ve bununla da serumdaki Survivin seviyesinin yüksek olu unun prolaktinomu indükledi ini gösteren bir parametre olaca nı öne sürmü lerdir (86).

Böbrek Kanseri

Survivin son zamanlarda Renal Hücreli Karsinom (RCC) için özgül bir immunomarkır olarak bilinmektedir. Lei ve arkadaşları (2010) Survivin'in, RCC hastaları için ba ımsız bir prognostik faktör olabilece ini dü ünmektedir. Bu nedenle, survivinin malign transformasyon olu ması ve geli mesinde önemli rolleri olabilir (87, 88).

Yapılan bir çalı mada, 15 kromofob (ChRCC), 15 berrak hücreli (CCRCC), 9 papiller (PRCC) renal kücreli karsinomlar ve 13 onkositom de erlendirilerek ayırıcı tanısı ve tümör tedavisi yöntemlerinin belirlenmesinde survivin ifade potansiyelinin katkısı test edilmi tir. PRCC'ler ve CCRCC'lerin güçlü ve yayılmı survivin ifadesi gösterdi i ve özellikle tip 1 PRCC'lerde ve kistik CCRCC'lerde ifadenin oldukça belirgin oldu u bulunmu tur. CCRCC'lerde Survivin'in ifadesinin dü ük dereceli bölgelerde yüksek dereceli ve sarkomatoid bölgelere göre daha belirgin oldu u gösterilmi tir. ChRCC'lerin ise onkositomalar ve di er malign böbrek tümörlerden daha sınırlı ve zayıf Survivin ifadesine sahip oldu u gösterilmi tir. Neoplastik olmayan böbrek dokusunda, nefronlara göre podositler ve atrofik tübüllerde survivin ifadesinin daha fazla oldu u bulunmu tur. Ara tırmacılar, sorunlu böbrek epitelyal tümörlerinde kısmen benzersiz nükleer ve sitoplazmik boyanması nedeniyle, Survivin'in özellikle özinoofilik sitoplazmalı böbrek tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olarak kullanılabilece ini önermi lerdir. Ayrıca yapılan deneysel çalı malarda Survivin'in inhibasyonu sonucunda apoptozun indüklenip RCC hücrelerinin radyo duyarlılı ının arttı ı gözlemlenmi tir (89).

Yıldırım ve arkadaşları (2010) yaptıkları bir çalı mada yüzeysel üretyal karsinom ve mikrodamar yo unlu u ile cyclooxygenase-2 (COX-2) ve Survivin protein düzeylerinin korelasyonunu ara tırmayı planlamı lardır. COX-2 ve Survivin proteinlerinin yüksek seviyedeki üretyal karsinomda pozitif oldu u ve tümör seviyesinin artı ıyla ve protein artı ıyla tümör oranının pozitif oldu u belirlenmi tir. COX-2 nin varlı ı Survivin'in varlı ıyla pozitif olarak ili kili bulunmu tur. Yapılan çalı malarda

COX-2 ve Survivin; meme, ovaryum, KHDAK, endometrium, erkek meme kanseri, benign lezyonlar gibi çeşitli tümör dokularında araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, COX-2 ve Survivin'in tümörün ileri seviyelerinde yukarı yönde düzenlendiği ve pozitif olarak ileri kili olduğu bulunmuştur (90-92). Başka bir rapor primer pterijumlarda COX-2 ve Survivin arasında anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Böyle bir ileri kinin üretral kanserde COX-2 ve Survivin arasında var olup olmadığı bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda COX-2 ve Survivin'in anjiogenez üzerine etkisi ayrı ayrı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı COX-2 ve Survivin proteinlerini mesanedeki üretral kanseri tümör dokusunda olup olmadığını immünohistokimyasal yöntemler kullanarak araştırmak ve tümör kılcal damarlarındaki yoğunluğunu araştırmak ve ileri kili olup olmadığını ortaya çıkarmaktır. 2002 ve 2007 yılları arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümüne gelen primer yüzeysel üretral kanseri teşhis konulan hastalardan elde edilen tümör örneklerinin formalin ile fiks edilip çalışılmıştır. Survivin proteini için pozitif tümörlerin oranı 1. Seviyeden 3. Seviyeye doğru artmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Erkanlı ve arkadaşları (2007), Endometrium kanserinde COX-2 ve Survivin'in oldukça yukarı yönde düzenlendiğini ve aralarında pozitif bir ileri kili olduğunu rapor etmiştir. Erkanlı ve arkadaşları (2007), COX-2'nin PI3K/Akt sinyal yolunu başlatarak aktif hale getirebileceğini önermiştir (92). Sonuç olarak; üretral kanserde iki proteinin de varlığı ve ikisinin de kılcal damar oluşumunu başlatıcı olarak yer aldığı ve COX-2, Survivin ve anjiogenez inhibitörlerinin beraber kullanılırsa tümör nüfusu ve ilerlemesinin azaltılacağı desteklenmiştir (93).

Yapılan bir diğer çalışmada, RCC hücre döngüsü kontrol proteini p53, apoptoz inhibitör geni Survivin ve kemoterapi direnç proteini P-glikoprotein (P-gp) ifadesi ve bunların prognostik etkileri incelenmiştir. Histolojik alt tip, evre ve sıklık ile Survivin ifadesi arasında anlamlı bir ileri kili bulunmamış fakat tümör derecesiyle anlamlı bir ileri kili bulunmuştur. RCC'nin prognozunda survivin, P-gp ve p53 ifadelerinin rol almaması ancak Survivin'in ifadesinin mutant p53 tarafından pozitif olarak düzenlenebildiği ve bunun kemoterapiye duyarlılığına etki ettiği bulunmuştur. Survivin %23,1 olguda ifade olmuş ve histolojik olarak RCC tiplerinin hepsinde bulunmuştur. Survivin reaktivitesi ileri evredeki tümörlere (%28,6) göre alt evre tümörlerde (%71,4) anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş ve dahası p53 reaktivitesi survivin ifadesine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu şekilde de Survivin ve p53 arasında anlamlı bir ileri kili olduğu tespit edilmiştir. Düşük derece ve evre tümörlerinde survivin ve p53 ifadelerinin beraber olması geç RCC ilerlemesi yerine tümörögenizde erken bir olay olabileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak, bu çalışmada, RCC'de mutant p53 ile Survivin ifadesi arasında bir ileri kili olduğu gösterilmiştir ve ikisinin birlikte sadece kemoterapiye direnç değil aynı zamanda hücre çoğalmasında da kritik yoluyla RCC tümörögenizinde bir rol oynayabileceği önerilmiştir. Bu RCC'de ilaç direnç mekanizmalarından birinin Survivin ve p53 ekspresyonu olduğu ortaya koymuştur (94).

Cilt Kanseri

Kistik ameloblastoma, keratolitik odontojenik tümör, dentijeröz kist ve radiküler kist en sık karşılaşılan kistik odontojenik lezyonlardır. Çalışmada bu lezyonlarda Survivin, E-cadherin, CD138 ve CD38 ifadeleri ve bunların potansiyel tanısal kullanımları araştırılmıştır. Çalışma serisinde 5 kistik ameloblastoma, 5 keratolitik odontojenik tümör, 5 dentijeröz kist ve 5 radiküler kist olmak üzere toplam 20 olgudan oluşmaktadır. Bütün olgulara ait seçilmiş bloklardan seçilen kesitler otomatik bir cihazda Survivin, E-cadherin, CD138, and CD38 antikorları ile boyanmıştır. Kistik ameloblastoma ve keratolitik odontojenik tümörlerin hepsi yaygın ve kuvvetli nükleer Survivin ifadeleri göstermiştir. Dentijeröz ve radiküler kistlerde spesifik Survivin ifadeleri gözlenmemiştir. Çalışmada, keratolitik odontojenik tümörlerde ve kistik ameloblastomada epitelyal hücrelerde E-cadherin kaybı, stromal hücrelerde kuvvetli CD138 ekspresyonu ve hem epitelyal hem de stromal hücrelerde kuvvetli nükleer Survivin ifadeleri en karakteristik bulgulardır (95).

İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsünde yapılan bir çalışmada, melanom hastalarında serum bcl-2 ve Survivin seviyelerinin bilinen prognostik parametreler ve tümör gelişimindeki ileri kili araştırılmıştır. Serum Survivin düzeyleri için, hiçbir fark bulunamamıştır ve serumdaki Survivin konsantrasyonu ile prognostik parametreler arasında da anlamlı bir ileri kili bulunamamıştır. Ayrıca bcl-2 ve Survivin'in serumdaki seviyeleri arasında da herhangi anlamlı bir ileri kili bulunamamıştır ($r=-0,13$, $P=0,4$, $n=44$). Melanoma hastaları ile kontrol grubu arasında serum Survivin seviyesi bakımından anlamlı bir ileri kili bulunamamıştır. Çalışmada, kutanöz melanom hastalarında monoklonal antikorlar kullanılarak, serumdaki iki önemli antiapoptotik madde olan bcl-2 ve Survivin araştırılmıştır. Melanoma hastalarında Survivin ve bcl-2'nin aynı ifadesi zayıf kemoterapi yanıtı ve kötü prognoz ile ileri kili bulunmuştur. Küçük metastatik melanom grubunda kemoterapiden sonra serum Survivin seviyesinde artış olduğu gözlemlenmiştir. Ancak serumdaki bcl-2 kemoterapi öncesi ve sonrasında benzer seviyelerde bulunmuştur (96).

Endometrium Kanseri

Endometrium kanserinde Survivin'in rolünü de belirleyen az sayıda çalışmada bulunmasına rağmen, bu kanser tipinde Survivin'in aynı ifade edildiği görülmektedir. COX-2'nin akciğer kanseri ve meme kanserinde fazla sentezlendiği ve pozitif olarak Survivin ifadesi ile ileri kili olduğu bulunmuştur.

Bağkent Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde immünohistokimyasal analizi için, 50 endometrial adenokarsinom, 30 basit endometrial hiperplazi ve proliferatif faz doku örnekleri ile 20 normal endometrium patoloji örneğinden endometrial adenokarsinoma gelişiminde Survivin ve (COX-2)'nin ekspresyonlarını, olası korelasyonlarını ve klasik prognostik faktörlerle ileri kili araştırılmıştır ve hem Survivin hem de COX-2'nin proliferatif endometriyuma göre hiperplazi, endometriyal adenokarsinoma durumlarında aynı ifadesinin istatistiksel

olarak anlamlı oldu u tespit edilmi tir. EK hastalarında, Survivin ve COX-2 sırasıyla, %76 ve %60 kuvvetli pozitif bulunmu ve ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ili kinin valı ı tespit edilmi tir ($p= 0,0001$, $r = 0,46$). Ne Survivin ne de COX-2 ekspresyonunun endometrial karsinomada myometrial invazyon, dereceli veya lenf nodu metastazı gibi klasik prognostik faktörler ile ili kili olmadı ı ve genel sa kalım üzerine etkisinin olmadı ı gözlemlenmi tir (92).

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 95 hasta ile yapılan bir ara tırmada, matris metalloproteinaz-2 ve Survivin'in ifadelerinin endometriyal kanserlerinde klinik ve histolojik parametreler ile ili kisini belirlemek ve endometrioid ve non-endometrioid kanserler arasında bu belirteçlerin ifadesinde herhangi bir fark olup olmadı ını belirlemek amaçlanmı tir. Survivin ve matris metalloproteinaz-2 endometrioid ve nonendometrioid kanserde yer almaktadır. Matris metalloproteinaz-2 ve Survivin ifadesi, spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak parafine gömülü dokulardan immünohistokimyasal analiz yapılmı tir. Nonendometrioid kanseri ile kar ıla tırıldı ında, Survivin'in nüklear ifadesi endometrioid kanserinde yüksek bulunmu tur, ama tip I ve tip II karsinom arasında sitoplazmik Survivin ve matris metalloproteinaz-2 ifadesi için hiçbir fark bulunamamı tir. Derin miyometrial invazyonları olan hastalarda Survivin'in sitoplazmik boyanması daha az bulunmu tur. Survivin'in nüklear ifadesinin evre 3 tümörlerde, evre 1 ve 2 ile kar ıla tırıldı ında az oldu u, ancak sınıf 1 ve 2 arasında hiçbir farkın olmadı ı gözlemlenmi tir. Survivin ve matris metalloproteinaz-2 ile sa kalım arasında herhangi bir istatistiksel ili ki bulunamamı tir. Survivin evre 1ve 2 de ve miyometriyal invazyonları olan kanserlerde %50 daha fazla ifade edilmi tir. Erkanlı ve arkadaşları (2007) yaptıkları immonohistokimyasal çalı mada, Survivin'in ifadesinin bir spektrum boyunca normalden hiperplastik endometriyuma do ru arttı ını ve endometriyum kanserinde de artımı bir ekilde bulundu unu göstermi lerdir. Sonuç olarak Survivin'in a ırı ifadesinin, endometriyal kanser geli im yola ında en önemli faktörlerden biri oldu unu ortaya çıkarmı lardır (97).

Ba kent Üniversite Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Do um Anabilim Dalında histolojik olarak tanı koyulmu 38 hiperplastik endometriyum olgusu çalı ılmı tir ve sonucunda Survivin'in sırasıyla proliferatif endometriyumdan hiperplastik ve karsinomatous endometriuma do ru spektrum ekinde arttı ı gözlemlenmi tir ve bu olay PTEN ve p27 için tam tersi bir yödedir. Bütün bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmu tur. Endometriyal karsinoma geli iminde yer alan proteinlerden Survivin ve p27 ifadelerinin ara tırılmasıyla; bu proteinlerle yabancı-tip PTEN kaybı arasındaki ili ki endometriyal karsinomda %80 bulunmu tur ve ilaveten klasik prognostik faktörler ile Survivin arasındaki korelasyon da ara tırılmı tir. PTEN ve Survivin arasında herhangi bir ili ki bulunamadı ı için bunların birbirinden farklı yollarla endometriyum karsinomasını geli tirdi i dü ünülmü tür. PTEN, p27 ile pozitif ekilde ili kiliyken, Survivin için aynı durum söz konusu de ildir. Survivin'in fazla ifadesi, PTEN ve p27'deki kayıp ya da azalmaya

sebebi olması nedeniyle endometriyum adenokarsinoma geli iminde önemli bir mekanizma olarak bildirilmi tir (98)

Gastrointestinal Stromal Tümör

Gastrointestinal stromal tümör (G ST)'deki Survivin ifade seviyesinin ve prognostik bir faktör olarak klinikteki öneminin belirlenmesi için 20 hasta üzerinde bir çalı ma yapılmı tir. Az sayıda hasta ile çalı ıldı ı için, ara tırmının sonucunda Survivin ifadesi ile metastaz geli imi arasında bir ili ki bulunmasına ra men, toplam sa kalım, hastalıklı sa kalım ve ilerlemesiz sa kalım ile Survivin ifadesi arasında bir ili ki bulunamamı tir. Önceki çalı malarda G ST'da mitotik indeks ve tümör boyutu birer prognostik faktör olarak kabul edilmesine ra men, bu çalı mada Survivin pozitif ve negatif gruplar arasında mitoz sayısında herhangi bir farklılık bulunamamı tir. Bu nedenle Survivin ifadesinin mitoz sayısı ve tümör boyutundan ba ımsız birer prognostik faktör olarak kabul edilebilirli i söylenmi tir. Aynı ekilde Survivin için pozitif olan 5 hastada tirozin kinaz inhibitörler (TKI) ile tedavi edilmesine ra men hastalı ın ilerledi i gözlemlenmi tir. Bu nedenle Survivin'in tedaviye yanıtı bir potansiyel belirteç olabilece i belirtilmi tir. Bu çalı mada, G ST'te Survivin belirgin bir ekilde ifade edilmesine ra men, Survivin ifadesi ile sa kalımlar arasında korelasyon bulunamamı tir. Survivin ifadesindeki bu artı ın, TKI direnci için tanı da ve hastalı ın seyri sırasında metastatik nüks açısından bir belirteç ve antikanser terapisinde yeni bir hedef molekül olabilece i belirtilmi tir (99).

Kolorektal Kanser

Daha önceden yapılmı olan klinik çalı malar, Survivin'in yüksek seviyelerde çoklu tümör tiplerinde tedavisi ve kötü prognoza direnci ile ili kili iken, sonraki çalı malar Survivin a ırı ifadesinde, artan proliferasyon, azaltılmı apoptoz ve kolorektal kanserde artan anjiyogenez ile ili kili oldu unu göstermektedir (28, 30, 41, 42, 50, 52).

Özgün ve umut verici bir aday gen olan Survivin'in kolorektal kanserlerinde apoptozu önemli derecede inhibe etti i gösterilmi ve ameliyat sonrasında kısa ya am süresinin öngörüldü ünü belirtmi tir (19, 100). Radyasyon ve spontan kaynaklı apoptoz ile Survivin ifadesi arasında ters ili ki oldu u gösterilmi tir (101). Son zamanlarda, preoperatif kemoradyoterapi (KRT) protokolü dahilinde tedavi edilen 59 rektal kanser hastasının tümör biyopsilerinde, Survivin immün aktivitesi tespit edilmi ve aynı biyopsi örneklerinde spontan apoptoz düzeyleri ile ili kili oldu u saptanmı tir. Dü ük survivin ifadesi gösteren tümörler ile kar ıla tırıldı ında yüksek survivin ifadesinin anlamlı lokal nüks riski ile ili kili oldu u bulunmu tur (102).

Kartal Dr. Lütfi Kırdar E itim ve Ara tırma hastanesi Tıbbi Onkoloji Poliklini ine ba vuran kütatif amaçla opere edilmi 36 ardı ık kolorektal kanserli hasta kullanılarak yapılan bir çalı mada, Survivin yaygınlık ve yo unlu unun hastalıklı sa kalım ve genel sa kalım üzerine etkisi gösterilememi tir. Ayrıca histopatolojik parametrelerle Survivin arasında da literatürde gözlenen ili ki saptanmamasının yanında, hem Survivin boyanma yaygınlı ı hem de boyanma yo unlu u 60 ya üstü

hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ekilde daha fazla bulunmu tur (9).

Ba ka bir çalı mada ı nılama öncesi tümör biyopsisinden, hücre döngüsünün anahtar protein düzenleyicilerinden olan p53'ün, tümörlü hücre ço alması markırı Ki-67 ve yeni bir anti-apoptozis geni olan Survivin'in immünohistokimyası (IHC) lokal geli mi preoperatif KRT ile tedavi edilen dü ük ve orta rektal tümörlerde preoperatif KRT yanıt belirleyicileri olarak de erlendirilmi tir. Ki-67, p53 ve Survivin ile hastalısız sa kalım arasında IHC boyamada önemli bir fark bulunmamı tur. Rektal kanserin neoadjuvant tedavisinden yararlanan hastaları kimliklemeye bu moleküler markırların yardımcı olamayaca ı önerilmi dir (103).

Survivin insan, fare ve sıçanda geli msel düzenlemede ve hücre farklılaşmasında ifade edilir ve insanda çe itli kanserlerin geli mesiyle ili kili oldu u geni çapta kabul edilir. Yapılan çalı mada N-methyl-N-nitrosourea (MNU) ile indüklenen fare kolon kanseri örneklerinde Survivin geninin promotör bölgesindeki farklılıkları belirlemek için tümör modelleriyle kontrol grubu kar ıla tırılmı tur. Bu amaçla PCR ve tek zincir yapı polimorfizmleri analiz edilmi tir ancak kontrol grubu sıçanların dokularındakiyle kolon kanseri indüklenen sıçanların tümör dokuları arasında anlamlı bir fark bulunmamı tur (104).

Lösemi

Akut Myeloid Lösemi (AML)'de Survivin pozitif ve negatif hastalar arasında tam yanıt oranı ve genel sa kalım açısından fark bulunmamı ama Survivin'in bir prognostik faktör oldu u saptanmı tur (105). Payda ve arkada ları (2003) tarafından 37 AML ve 28 ALL olgusunda Survivin çalı ılmı ve Survivin hastaların %54'ünde kontrol grubuna göre a ırkı ifade edildi i bulunmu , bu ifadenin akut löseminin kötü prognostik indikatörleri olarak bilinen ekstrameduller tutulum ve CD7 ifadesi ile ili kili oldu u tespit edilmi tir (106). Bu çalı malar, Survivin'in solit tümörlerde ve bazı hematolojik neoplastlarda kötü bir prognostik belirteç oldu unu göstermektedir.

Survivin'in birçok tümörde incelenmesine kar ılıklı etkötör peptidaz reseptör 1 (EPR-1) sadece birkaç sınırlı sayıdaki tümör için çalı ılmı ve çok az sayıdaki çalı mada Survivin ve EPR-1 aynı anda bakılmı tur. Survivin ve EPR-1, normal periferik kan yayma / kemik ili i, iyi huylu lenf dü ümleri, lösemik hücre çizgileri ve hematolojik neoplastilerde ara tırılmı tur. Bu özel çalı mada, Survivin normal periferik kanda, kemik ili inde, lenf dü ümlerinde tespit edilmemi tir, ancak EPR-1, dü ük miktarda tespit edilmi tir. Bununla birlikte, bir ba ka çalı mada periferik kan / kemik ili i, lenf dü ümü örneklerinde Survivin dü ük oranda tespit edilmi tir. Survivin ve EPR-1, RT-PCR kullanarak, Kronik miyeloid lösemi (KML) blastik kriz, Non-Hodgkin Lenfoma (NHL), Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve AML örneklerinde çalı ılmı tur; Survivin, tüm bu örneklerde tespit edilirken, EPR-1 bu örneklerde tespit edilmemi tir. Bu sonuçlara göre ara tırıcılar Survivin ve EPR-1'nin ba ımsız olarak hareket etti ini, Survivin/EPR-1 oranındaki anormalliklerin malign tranformasyon için önemli oldu unu, Survivin varlı ının hematolojik kanserlerde önemli bir belirteç oldu unu, onkogenler için

Survivin'nin yukarı yönlü düzenlenmesinin önemli oldu unu, EPR-1'nin a a ı yönlü düzenlenmesinin diffüz büyük hücreli lenfoma (DBHL) için özel oldu unu belirtmi lerdir (107). Survivin'nin ifadesi ve de novo AML deki önemi Adida ve arkada ları (2000) tarafından de erlendirilmi ve %60 ifade edildi i immünofloresan yöntemle gösterilmi dir. Bu çalı mada, dü ük Beyaz Kan Hücresi sayısı, ileri ya ve daha kısa ya am süresi ile Survivin ifadesi arasında ili ki bulunmu tur. Çe itli malignant tümörlerde çalı ılan survivin ayrıca hepatopetik neoplaziler için de çalı ılmı tur. Hem çocukluk ça ı hem eri kin AML'nde Survivin'nin ifadesinin arttı ı bulunmu ve geleneksel ilaçlara dirençli oldu u ve zayıf prognoz ile ili kili oldu u tespit edilmi tir (105, 108). Yeti kin T hücreli lenfoma / lösemi yüksek Survivin ifadesini gösteren ilginç bir tümördür ve bu ifade, bu hastalı ın akut fazında, kötü prognoz ve ilaç direnci arasındaki ili kiyi göstermesi açısından önemlidir (109). Survivin ifadesi ayrıca ALL, kronik lenfositik lösemi (KLL) ve KML / miyeloproliferatif bozukluklarda da gösterilmi tir (110, 111). Survivin manto hücreli lenfoma, anaplastik büyük hücreli lenfomadaki, Burkitt lenfoma ve periferik T hücreli lenfoma da dahil olmak üzere NHL'nin çe itli alttıplerinde de gösterilmi tir. Survivin ifadesi bu olguların %55-84'inde ve hatta Burkitt lenfoma olgularının % 100'ünde tespit edilmi tir (112-114). Survivin, insan AML ve murin lenfomaya kar ı a ılama tarzı bir modelde spesifik sitotoksik T hücresi ba ı ıklı ı olu turabilir(115). Bu durum, özellikle Survivin pozitif lenfomalarda kemoterapiye kar ı dirençte önemlidir. Survivin anti-sense oligonükleotidleri ve Nükleer Faktör (NF) kappa B inhibitörleri muhtemelen bu durumlar için terapötik ajanlardır. Ek olarak Trombospondin 1 (TSP-1) ve Survivin'nin ikisi içinde pozitif durumlarda agresiv bir gidi ve kısa ya am süresi vardır. Di er taraftan TSP-1 ile Survivin ifadesi arasında önemli bir ili ki vardır ve bu lenfomalarda önemli bir kötü prognostik belirteç olarak rol almaktadır ki bu da önemli bir nokta olabilir.

Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DBBHL), Non-Hodgkin lenfomaların (NHL) en yaygın alt tipidir. COX-2, Survivin, Epstein Barr Virüsü (EBV), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A (VEGF-A), Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-C (VEGF-C), trombospondin-1 (TSP-1) ve klinik parametreler de dahil olmak üzere altı biyolojik parametrenin etkisi de erlendirilmi ve Survivin %60 hastada pozitif olarak saptanmı tur. Ayrıca klinik ve biyolojik parametreler de erlendirildi inde Survivin ifadesi ile lenfadenopati arasında anlamlı bir ili ki bulunmu tur (P=0,031). Survivin DBBHL'de kötü prognoz belirteci olarak bulunmu tur. Survivin ve VEGF-A ifadeleri arasında anlamlı bir ili ki bulunmu tur ve bunun anjiyogenez ve apoptoz inhibisyonu arasında bilinen ili kiyle uyumlu oldu u tespit edilmi tir. Bu nedenle Survivin inhibitörleri ile anjiyogenez inhibitörlerinin birlikte kullanılması daha iyi bir sonuç verebilir. Bunun gibi anti-anjiyojenik, anti-enflamatuar ve anti-Survivin stratejiler eklenmesi ile geleneksel bir anti-neoplastik ilaçların terapötik etkinli ini arttırmak mümkündür(116).

TSP-1 hem fizyolojik hem de patolojik ko ullarda hücre büyümesini destekleyen, motilite ve apoptoz düzenleyen çok i levli bir proteindir. Kanser ilerlemesinde TSP-1

rolü tartışılmaktadır. Yapılan bir çalışmada NHL 'da TSP-1 ve Survivin'in patojenik ve prognostik rolünü belirlemek amaçlanmıştır. NHL'lı 177 hastada Survivin ve TSP-1 ifadesi araştırılmış ve Survivin'in 94, TSP-1'in 31 hastada pozitif olduğu görülmüştür. Survivin ve TSP-1 arasında güçlü bir ilişki olduğu ve ikisinde de agresif histoloji gözlemlenmiştir. Sağ kalım süresi Survivin'in ifadesinin olduğu hastalarda, Survivin'in ifadesinin olmadığı hastalara göre daha kısa olduğu bulunmuştur. TSP-1 ifadesi olan hastalarda sağ kalım süresi TSP-1 ifadesinin olmadığı hastalara göre daha kısa olmasına rağmen, önemli bir farklılık bulunmamıştır. Sonuç olarak Survivin ve TSP-1'in beraber ifade olduğu 53 NHL hastası olup bunların kısa yaşam süresi ve agresif histolojilerinin olduğu belirlenmiştir. TSP-1 ile Survivin ifadeleri arasında önemli bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu yapılan çalışmada olguların yarısından fazlasında Survivin ifadesi bulunmuştur ve Survivin'in agresif morfoloji ve kısa yaşam süresi sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu da daha önceki literatür sonuçlarını destekler niteliktedir(117).

Yapılan bir başka çalışmada, Survivin ve EPR-1(efektör protein reseptör-1)'in ALL (34) ve AML(40)'deki biyolojik ve prognostik önemini belirlemek hedeflenmiş ve Survivin ifadesi sırasıyla %90, %76.5 şeklinde, Survivin ve EPR-1 beraber ifade olduğu durumda ise bu oran hastalarda yüzde %83,8 ve %20,3 olarak tespit edilmiştir, sonuç olarak Survivin ve EPR-1 arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. ($r = 0,30$ $p = 0,01$). ALL grubunda Survivin negatif ve Survivin pozitif arasında sağ kalım süresi bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamasına rağmen, AML grubunda sağ kalım oranının Survivin negatifte, Survivin pozitifte göre anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak AML'nin özellikle akut lösemisinde Survivin ifadesinin kötü prognostik bir indikatör olduğu belirlenmiştir. Akut lösemide Survivin'in negatif, EPR-1'in pozitif olduğu durumda klinik olarak iyi sonuç ortaya çıkar. EPR-1, Survivin'nin doğal anti-sensi gibi davranması için, EPR-1 ifadesinde iyi sonuçlar beklenir ve Survivin negatif, EPR-1 pozitif durumlarda uzun yaşam süresi de bunu destekler nitelikte bulunmuştur (118).

Yapılan bir diğer çalışmada, akut lösemideki iki önemli antiapoptotik sinyal olan Survivin ve Aven'in apoptozun farklı aşamalarındaki seviyelerini belirleyip lösemideki klinik ve hematolojik bulgularını ve tedaviye verdikleri yanıtı karşılaştırmış ve Survivin ile Aven arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulunmuştur. Hem Survivin hem de Aven, hasta grubunda ekstrasmedullar tümör, yüksek CD7 ifadesi, yüksek akyuvar sayısı ve kötü prognostik belirteçlerle birlikte kontrol grubuna göre fazla bulunmuştur (%54 oranında) (106).

Meme Kanseri

Göksel ve arkadaşları (2007), erken evre meme kanserli hastalarda Her-2/Neu ve Survivin düzeylerini araştırmışlar ve meme kanserli hastalar ile kontrol grubu arasında serumdaki Her2/Neu ve Survivin seviyesi için bir farklılık bulunamadılar (119). Bazı tümörlerde, Survivin'in hücrede ayrıntılı olarak nükleer bir konuma sahip

olabileceği ve bu hücrelerin çekirdeğinde ifadesinin daha iyi bir düzey ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (120). Kennedy ve arkadaşları (2003), Survivin'in nükleusta ifade olduğu ve buradaki seviyesinin meme kanseri için bir çıkarımda bulunmada yardımcı olabileceğini rapor etmişlerdir. Survivin'in meme kanserinin yaklaşık olarak % 60'ında ifade edildiğini göstermişlerdir (121). Hormon reseptörünün negatif olduğu grupta Survivin'in ifadesinin daha fazla olduğu gösteren çalışmalar vardır. Bu durum, Survivin'in ifade düzeyinin hormon reseptör negatif olduğu alt gruplarında da farklı olduğu eklenmektedir (122). Meme kanserinde, Her2'nin aşırı ifadesi veya Survivin'in kemoterapi/hormon tedavisine direnç ile ilişkili olduğu ve kötü klinik sonuçta neden olabileceği belirtilmiştir (123).

In vitro çalışmalar Survivin'in östrojenle aşırı düzenlendiğini göstermektedir (124). Meme karsinoması olgularında, östrojen reseptör ve progesteron reseptörün negatif, Her2/Neu'nun pozitif olduğu Survivin için hücre boyanma yüzdesi daha fazladır (125).

Erciyes Üniversitesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran meme kanserli 30 hasta ile yapılan bir çalışmada, Survivin ile herhangi bir klinik ya da histopatolojik özellik arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Lenf dümülleri tutulumu sayısı, lenfovasküler invazyon, histopatolojik derecesi ve hastalıklı sağ kalım ile Survivin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken; CK5/6 ve EGFR ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmada üçlü negatif olan hastalarda, bazoloid marker olan CK5/6, CK14, CK17 ve EGFR test edilmiş ve yaşamı sürdüren hastalarda Survivin'in etkisi değerlendirilmiştir. Survivin ve sitokeratinler bağımsız olarak analiz edildiğinde, istatistiksel olarak CK5/6 pozitifliği ile lenf dümü tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. CK'lar, EGFR, Survivin ve hastalıklı sağ kalım arasında istatistiksel olarak önemli bir korelasyon bulunamamıştır. Hasta sayısının az olmasından dolayı, üçlü negatif ve bazoloid tür meme kanserlerinde Survivin'in prognostik etkisi gösterilememiştir (126).

Bağcılar Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi Patoloji Anabilim Dalı'nda immunohistokimyasal olarak, proteinin ifade edilme düzeyi, evresi, mitoz oranı gibi klinikopatolojik parametrelerle ilişkilendirilip olmadığını belirlemek için, meme karsinomlarında ve meme Duktal İntraepitelyal Neoplazisinde (DIN1a) Survivin araştırılmıştır. Yapılan analiz sonucu, meme karsinomlarında Survivin'in, histolojik parametrelerin hiçbirinin ifadesi ile ilişkilendirilmediği bulunmuştur. Karsinom durumlarda, Survivin ifadesinin Bcl-2 ifadesi ile ilişkilendirildiği, ancak p53 ifadesi, bax, c-erbB-2, östrojen veya progesteron ile ilişkilendirilmediği bulunmuştur. Orta ve ileri dereceli duktal epitel hiperplazisi olan intraduktal epitel neoplazi vakalarının bazılarında, hem Survivin hem de p53 pozitif olarak boyanmıştır. Meme karsinomlarının DIN1a, memeye göre önemli derecede Survivin, p53, ve bcl-2 ifadesi gösterdiği tespit edilmiştir. Survivin'in çalışılan klinikopatolojik parametrelerden herhangi biriyle ilişkilendirilmediği bulunmamasına rağmen; erken karsinom, florid ve birkaç duktal epitel hiperplazisi için yararlı bir araç olabileceği bildirilmiştir. Tüm durumlarda, Survivin'in ifadesinin

hücrelerin sitoplazması ile sınırlı olmasına rağmen, normal dokuda ve tümöre bitişik lenfositlerde bu proteinin ifadesi bulunmamaktadır. İnvasiv Duktal Karsinoma (IDC)'li ve DIN1a'lı olgularda immünohistokimyasal boyama, Survivin için pozitif bulunmuş ve IDC grubunda Survivin'in ortalama anlamlı skorları DIN1a grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuçta Survivin ifadesi ile klinik ve histolojik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve IDC prognozunda Survivin'in p53 ve c-erbB-2'ye göre herhangi bir üstün avantajı olmadığı tespit edilmiştir (127).

Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda primer tümör nedeniyle ameliyat edilen 41 kadın hastada erken evre meme kanserinde Her2/Neu ve Survivin'in serumdaki seviyelerinin bilinen histopatolojik parametrelerle olan ilişkisini araştırmak amacıyla bir çalışmaya yapılmış ve serumdaki Her2/Neu ve Survivin seviyeleri açısından meme kanseri hastalarıyla kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Serum Her2/Neu konsantrasyonu ile hastalık derecesi ve Ki-67 seviyesi arasında ve Survivin seviyesi ile progesteron reseptör konsantrasyonu arasında ($r=0,363$) orta düzeyde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Her2/Neu ve Survivin'in serum düzeyleri ile erken evre meme kanserli hastaların yaş ve histolojik parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, serum Survivin düzeyinin tümör dokusunda, Survivin ifadesini analiz etmek için hızlı ve kolay bir alternatif yöntem olarak kullanılabilir önerilmiştir. Meme kanseri hastaları ve sağlıklı kontroller arasında serum Survivin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır, dolayısıyla, serum Survivin düzeyinin erken evre meme kanseri hastalarında tümör belirteci olarak kullanılmayacağı belirtilmiştir (119).

Prostat Kanseri

İnsan DU-145 prostat kanseri hücrelerinde sinerjistik ve eklenmeli sitotoksik ve apoptotik etkili olan docetaxel ve ATRA'nın kombinasyonunu değerlendirilmek için ve apoptoz ile ilgili genleri araştırıp altında yatan mekanizmaları açıkça çıkarmak için yapılan bir araştırmada; Docetaxel ve ATRA kombinasyonunun hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesinde çok önemli bir role sahip olan Survivin (BIRC5)'in, miyeloid hücre lösemisi-1 (MCL-1) ve lenfotoksin-1 reseptör (LTbeta-R) genlerini aynı yönde düzenlediği bulunmuştur. Docetaxel ve ATRA kombinasyonunun, antiapoptotik Survivin (BIRC5), MCL-1 ve LTbeta-R genlerinin DU-145 hücrelerinde mRNA seviyelerini azalttığı gözlemlenmiştir. Bunların apoptoz ve hücre döngüsüyle yakından ilişkili düzenleyici moleküller olarak bir aradıkları görev aldıkları bildirilmiştir (128).

Yumurtalık Kanseri

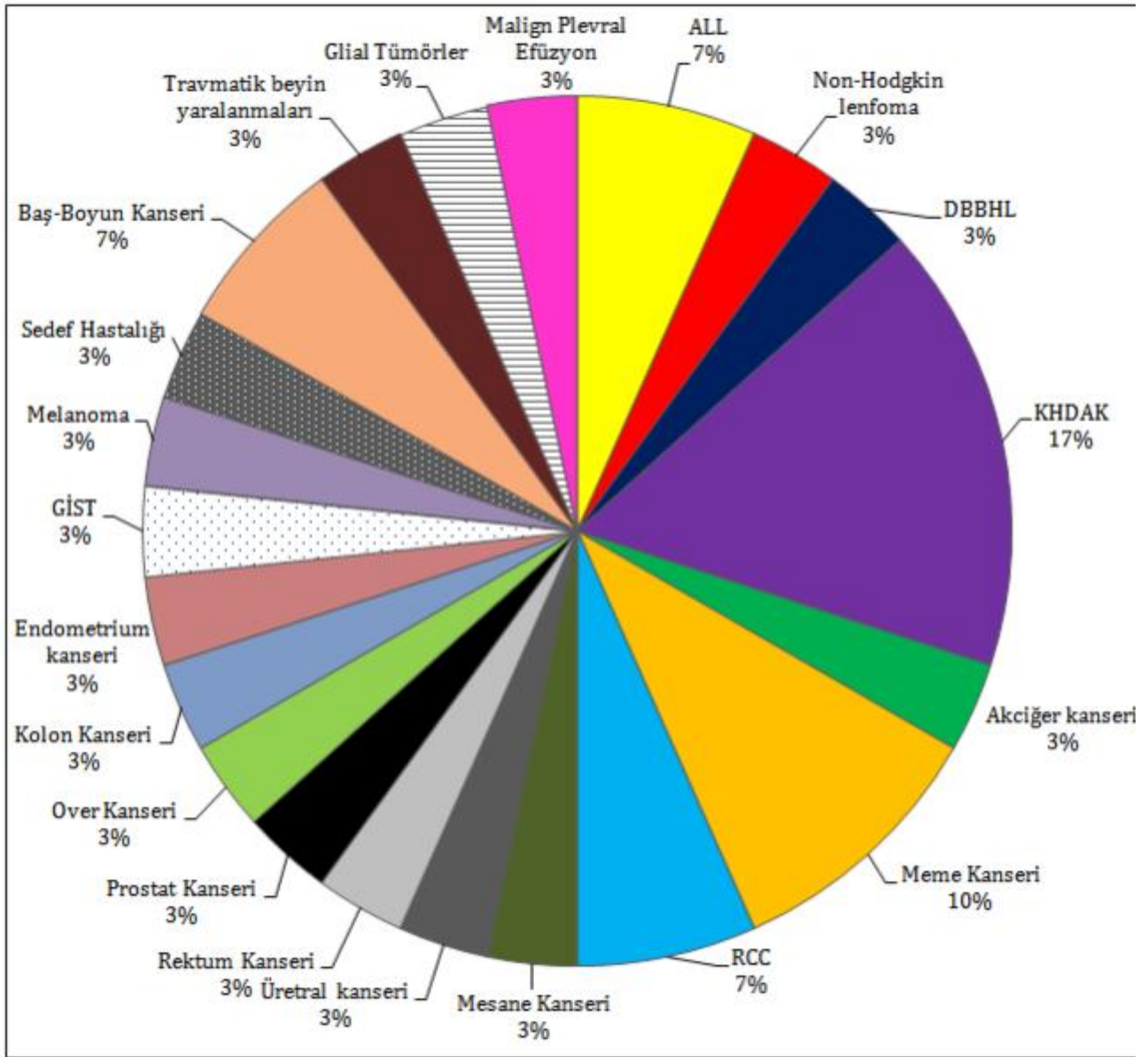
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Jinekolojik Onkoloji Bölümünde epitelyal over karsinomu (EOK) tanısı konulan 73 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada EOK'nda Survivin, Ki-67 ve Topoisomerase IIa (TOPO IIa) nin prognostik önemi araştırılmıştır. Survivin, Ki-67 ve TOPO IIa ifadeleri tümörde sırasıyla %20, %82 ve %86 eklinde gözlemlenmiştir. Survivin ifadesinin genel sağ kalımla ilişkili olmadığı bulunmasına rağmen, Ki-67 ve TOPO IIa

ifadesini sağ kalımla ilişkili kıldırılmıdır. Endometriyumun salgı fazında ve endometroziste Survivin ifadesinin fetal gelişim gösterdiği saptanmıştır. Survivin ifadesi olguların %20,5 inde gözlemlenmiştir. Genel sağ kalım ile Survivin ifadesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ve ayrıca Survivin ile proliferasyon belirteçleri olan Ki-67 ve TOPO IIa arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca nükleer Survivin ifadesi ile platine direnç arasında da herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Ancak, nükleer Survivin ifadesi ve genel sağ kalım arasındaki ilişki eksikliği klinik sonucun kemoterapi yanıtı ya da diğer henüz bilinmeyen biyolojik özellikleri gibi diğer faktörlerin girişi ile de ilişkilendirilebilir (129).

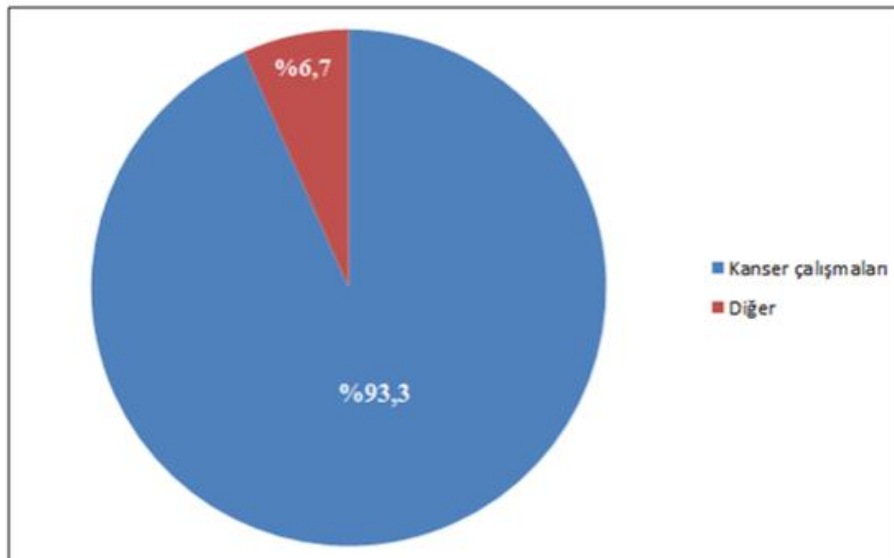
Over kanserlerinde prognozu tespit etmek için birçok çalışmaya yapılmıştır ve patolojik evre en önemli prognostik faktördür. İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümüne gelen epitelyal over karsinomu tanısı koyulmuş 60 hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada; Primer epitelyal over tümörlerinde Survivin gibi apoptoz önleyen ve matris metalloproteinaz-9 (mmp-9) gibi bazal membranı parçalayarak tümörün yayılmasını kolaylaştıran belirteçlerin ifadeleri araştırılarak, bunların klinikopatolojik parametrelerle karşılaştırılarak prognoza olan etkilerini görmek amaçlanmıştır. Klinikopatolojik parametrelerle Survivin istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. mmp-9'un stromal hücrelerde boyanmasının hastalıklı sağ kalım ve mmp-9'un epitelyal hücrelerde boyanma oranı ile tümör derecesi üzerine anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. Kanser evresi ile klinikopatolojik parametreler karşılaştırıldığında; ileri evre hastalarda genel sağ kalım süreleri anlamlı olarak kısa ve rekürrens ve ölüm oranı da anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmada, over yüzey epitel karsinomlarında mmp-9 stromal boyanması ile sağ kalım arasında bir ilişki olduğu ve evrenin önemli bir prognostik parametre olduğu bulunmuştur (130).

ILAÇ ÇALIŞMALARI VE DENEYLER

Apoptoz mekanizmaları ve ilaç etkileşimleri, üzerinde güncel çalışılan konulardan; Nöroblastom tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların bazılarının apoptoz üzerine etkileri bilinmektedir. IAP'nin bir üyesi olan Survivin ise, doğrudan kaspaz 3 ve kaspaz 7'yi inhibe ederek apoptoz önlediği bilinmektedir. Erbayraktar ve arkadaşları (2011), nöroblastom hücre kültürü ortamında apoptoz ilişkili proteinlerin kemoterapötik ajanlarla etkileşiminin araştırılması ve apoptoz ilişkili proteinlerden Fas, Bcl-2, Bax ve Survivin ifadesini immünohistokimyasal olarak belirlemişlerdir. Buna göre; ilaç uygulanmayan kontrol nöroblastom hücrelerinde Survivin negatif iken retinoik asit, sisplatin, retinoik asit-sitotoksik ajan kombinasyonlarında pozitif bulunmuş bunun sonucunda ise intrinsek ve ekstrinsek yolların bulunduğu kaspaz ortak sisteminin inhibitörü olan Survivin ifadesinin arttığı ve nöroblastomda kötü prognostik kriter olarak bilinen 17q kazanç bölgesinde yer alan antiapoptotik etkili survivinin kemorezistansta rolünün bulunduğu gösterilmiştir (131). GMS-10 Glioblastoma (GBM) hücre kültürlerinde Temozolomid (TMZ)'nin iki farklı doz ve Eritropoietin



ekil 1. Türkiye'de yapılmış olan Survivin ile ilgili çalışmalarını gösteren pasta grafiği



ekil 2. Türkiyede Survivin ile ilgili yapılmış olan kanser ve kanser dışı çalışmaların dağılımı

Tablo 1. Türkiye'de Survivin ile ilgili yapılmış olan çalışmalar (kanser türlerinden sonra parantez içi rakamlar referans numaralarını göstermektedir.)

Çalışmanın Yapıldığı Şehir	KANSER ÇALIŞMALARI		POLİMORFİZM ÇALIŞMALARI			İLAÇ VE DİĞER ÇALIŞMALAR	
	Tür	p	Tür	SNP türü	p	Tür	p
ADANA	Endometriyum Kanseri (92)	p<0,05				Tranvratik Beyin Hasarı (134)	p<0,05
	Endometriyum Kanseri (98)	p<0,05					
	Akut Lösemi (106)	p<0,05					
	DBBHL (116)	p<0,05					
	NHL (117)	p<0,05					
	Akut Lösemi (118)	p<0,05					
	Duktal İntraepitel Neoplazya (127)	p>0,05					
	Epitelyal Over Kanseri (129)	p>0,05					
ADIAMAN			Hepatoselüler Karsinom (63)	31G>C	p>0,05		
ANKARA	KHDAK (75)	p<0,05	Meme Kanseri (68)	31G>C	p>0,05		
	KHDAK (76)	p>0,05					
	KHDAK (83)	p<0,05					
	Baş ve Boyun Skuamöz Hücre Karsinomu (84)	p<0,05					
	Prolaktinoma (86)	p<0,05					
	RCC (89)	p<0,05					
	Kistik Adenoblastoma (95)	p<0,05					
	GIST (99)	p>0,05					
BURSA	Akciğer Kanseri (80)	p>0,05					
ÇANAKKALE	Mesane Kanseri (135)	review					
DÜZCE	Üretral Kanseri (93)	p<0,05	Kolon Kanseri (66)	31G>C	p<0,05		
				241C>T	p<0,05		
				625C>G	p>0,05		
			Mide Kanseri (67)	31G>C	p>0,05		
EDİRNE	Kolon Kanseri (104)	p>0,05					
İSTANBUL	MPE (79)	p<0,05	KHDAK (69)	31G>C	p<0,05		
	KHDAK (81)	p>0,05		644G>C	p<0,05		
	KHDAK (82)	p>0,05		KHDAK (70)	625G>C	p>0,05	
	Melanoma (96)	p>0,05					
	Kolorektal Kanseri (9)	p>0,05					
RCC (94)	p>0,05						
İZMİR	Endometriyum Kanseri (97)	p<0,05				Nöroblastoma (131) Glioblastoma (132)	p<0,05 p<0,05
	Kolorektal Kanseri (103)	p>0,05					
	Prostat Kanseri (128)	p<0,05					
	Yumurtalık Kanseri (130)	p>0,05					
KAYSERİ	Meme Kanseri (126)	p>0,05					
MANİSA	Meme Kanseri (119)	p>0,05				Sedef Hastalığı (133)	p<0,05

DBBHL: Difüz Büyük B Hücreli Lenfoma, NHL: Non-Hodgkin's Lenfoma, GIST: Gastrointestinal Stromal Tümör, KHDAK: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, RCC: Renal Hücre Karsinomu, MPE: Malign Plevral Efüzyon

(EPO) kombinasyonu ile survivin geni üzerindeki etkilerinin araştırılması sonucunda, TMZ dozu artırılmasının ve EPO kombinasyonunun Survivin geni ifadesini artırdığı, yani ilaç direncine neden olduğu saptanmıştır. Survivin ifade seviyesi ile TMZ dozu arasında doğrudan bir ilişki olduğu bulunmuştur. EPO yalnız kullanıldığında, gen ifade seviyesinde bir değişiklik saptanmamıştır fakat EPO ile TMZ birlikte kullanıldığında, ifade seviyesi TMZ'nin yalnız kullanılmasına göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bunun sonucunda, Ösün ve arkadaşları, TMZ ve/veya EMZ+EPO kombinasyonunun dozunun artması ile GBM hastalarında Survivin gen ifadesinin daha etkili olduğunu düştürmüştürlerdir. Bu yüzden,

TMZ'nin GBM kemoterapi protokolünde en az etkili olduğu doza kullanılması gerektiğini ve anemi tedavisi için EPO alan ayrıca düştürülüp EPO tedavisinin durdurulması veya TMZ kemoterapisini başka bir alkali ajanla değiştirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (132). Nükleer Faktör kappa B (NF- κ B) apoptozisi etkileyen pek çok genleri düzenleyen transkripsiyon faktörlerinden biridir. 41 sedefli ve 21 normal cilt örneğinde, Survivin ve NF- κ B immünohistokimyasal ifadeleri araştırılmıştır. Sedefli örneklerin tümünde Survivin ifadeleri nükleer yayılımı tüm epidermal katmanlarda görülmesine rağmen, NF- κ B ifadeleri farklı epidermal yerlerde gözlemlenmiştir. Normal cilt örneklerinde Survivin ve NF- κ B ifadeleri

benzer olmasına rağmen 40 sedefli örnekte nükleer boyanma pozitif bulunmuştur (133).

Önceden deneysel travmatik beyin hasarının (TBI) ultrayapısal kalp hasarı sonucu olduğu gösterilmiştir, aynı araştırmacılar bu kez sıçan kalp dokusunda TBI'yi takip ederek, iki anti-apoptotik sinyal olan Survivin ve Avenin'i belirlemek ve eritropoietin (EPO) ve metilprednizolon (MPS) etkilerini karşılaştırmak için çalışmışlardır. Hem Survivin hem de Avenin tedavisi grubunda travma grubuna göre yüksek bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,0006$; $0,0001$ ve $p=0,0038$; $0,0033$) buna ek olarak EPO ve MPS tedavisi gruplarında Survivin ve Avenin karşılaştırıldığında bunların arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (Sırasıyla, $p=0,3027$; $0,2171$). Ayrıca, hem Survivin hem de Avenin kontrol, aracı ve sahte ameliyat gruplarına göre tedavi sırasında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu bulgular EPO ve MPS'nin TBI sonrası kalp dokusunda anti-apoptotik Survivin ve Avenin genleri ifadesinin önemli rolleri olabileceğini düşündürmüştür (134).

SONUÇ

İnsanlarda kromozomun 17q25 bölgesinde yer alan, 3 intron ve 4 ekzondan meydana gelen Survivin geni, apoptozu düzenleyen önemli bir protein ailesi olan IAPs olarak bulunan ilk inhibitörlerden biridir ve kanser hücrelerinde belirgin bir şekilde ifadesi gerçekleşir. Bu nedenle Türk populasyonunda Survivin ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Tablo 1) (ekil 1). Yapılan bu çalışmaların oldukça büyük bir çoğunluğu kanser hücrelerinde (%93,3), oldukça az bir kısmı ise kanser dışı hastalık grubu (sedef hastalığı ve travmatik beyin yaralanmaları)'nda yapılmıştır (%6,7) (ekil 2). Bu nedenle Türk populasyonunda Survivin ile bundan sonra yapılacak olan çalışmaların apoptozun rol aldığı kanser dışı hastalık grubunda ve çeşitli deney hayvan modellerinde yapılmasının literatürdeki bu eksikliği gidermesi açısından önemli olacaktır kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma. *Nature medicine*. 1997; 3(8): 917-21.
2. Deveraux QL, Takahashi R, Salvesen GS, Reed JC. X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. *Nature*. 1997; 388(6639): 300-4.
3. Altieri DC. Survivin in apoptosis control and cell cycle regulation in cancer. *Progress in cell cycle research*. 2002; 5: 447-52.
4. Strasser A, Harris AW, Cory S. bcl-2 transgene inhibits T cell death and perturbs thymic self-censorship. *Cell*. 1991; 67(5): 889-99.
5. Cross M, Dexter TM. Growth factors in development, transformation, and tumorigenesis. *Cell*. 1991; 64(2): 271-80.
6. Ekmekçi A, Konaç E, Önen H. Gene polymorphism and genetic susceptibility to cancer. *Marmara Medical Journal*. 2008; 21(3): 282-95.
7. Jang JS, Kim KM, Kang KH, Choi JE, Lee WK, Kim CH, et al. Polymorphisms in the survivin gene and the risk of lung cancer. *Lung cancer*. 2008; 60(1): 31-9.

8. Pennati M, Marco Folini, and Nadia Zaffaroni. Targeting survivin in cancer therapy: fulfilled promises and open questions. *Carcinogenesis*. 2007; 28(6): 1133-9.
9. Kaya S. Kolorektal Kanserli Hastalarda Survivin Ekspresyonunun Sıklık ve Histopatolojik Değişkenlerle İlişkisi [Doktora Tezi]. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2008.
10. Han CH, Wei Q, Lu KK, Liu Z, Mills GB, Wang L-E. Polymorphisms in the survivin promoter are associated with age of onset of ovarian cancer. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2009; 2(4): 289.
11. Altieri DC, Marchisio P. Survivin apoptosis: an interloper between cell death and cell proliferation in cancer. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1999; 79(11): 1327.
12. Altieri DC. The case for survivin as a regulator of microtubule dynamics and cell-death decisions. *Current opinion in cell biology*. 2006; 18(6): 609-15.
13. Giodini A, Kallio MJ, Wall NR, Gorbisky GJ, Tognin S, Marchisio PC, et al. Regulation of microtubule stability and mitotic progression by survivin. *Cancer research*. 2002; 62(9): 2462-7.
14. Wang Y-H, Chiou H-Y, Lin C-T, Hsieh H-Y, Wu C-C, Hsu C-D, et al. Association between survivin gene promoter-31 C/G polymorphism and urothelial carcinoma risk in Taiwanese population. *Urology*. 2009; 73(3): 670-4.
15. Gazouli M, Tzanakis N, Rallis G, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Kostakis A, et al. Survivin-31G/C promoter polymorphism and sporadic colorectal cancer. *International journal of colorectal disease*. 2009; 24(2): 145-50.
16. Andric M, Nikolic N, Boskovic M, Milicic B, Skodric S, Basta Jovanovic G, et al. Survivin gene promoter polymorphism-31G/C as a risk factor for keratocystic odontogenic tumor development. *European journal of oral sciences*. 2012; 120(1): 9-13.
17. Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases: killer proteases. *Trends in biochemical sciences*. 1997; 22(8): 299-306.
18. Li Y-H, Wang C, Meng K, Chen L-B, Zhou X-J. Influence of survivin and caspase-3 on cell apoptosis and prognosis in gastric carcinoma. *World Journal of Gastroenterology*. 2004; 10(13): 1984-8.
19. Adida C, Crotty PL, McGrath J, Berrebi D, Diebold J, Altieri DC. Developmentally regulated expression of the novel cancer anti-apoptosis gene survivin in human and mouse differentiation. *The American journal of pathology*. 1998; 152(1): 43.
20. Muzio LL, Pannone G, Staibano S, Mignogna M, Rubini C, Mariggio M, et al. Survivin expression in oral squamous cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2003; 89(12): 2244-8.
21. Eröz R, Karata A, Alkoç OA, Baltacı D, Oktay M, Çolakolu S. Apoptozis hakkında bilinenler (literatür taraması). *Düzce Medical Journal*. 2012; 14(2): 87-101.

22. Altieri DC. The molecular basis and potential role of survivin in cancer diagnosis and therapy. *Trends in molecular medicine*. 2001; 7(12): 542-7.
23. Yamamoto T, Tanigawa N. The role of survivin as a new target of diagnosis and treatment in human cancer. *Medical Electron Microscopy*. 2001; 34(4): 207-12.
24. Mohatka C, Wenzel M, Springer E, Gabbert H, Gerharz C. Survivin- Ex3 and Survivin-2B: two novel splice variants of the apoptosis inhibitor survivin with different antiapoptotic properties. *Cancer Res*. 1999; 59(24): 6097-102.
25. Frost M, Jarboe EA, Orlicky D, Gianani R, Thompson LC, Enomoto T, et al. Immunohistochemical localization of survivin in benign cervical mucosa, cervical dysplasia, and invasive squamous cell carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2002; 117(5): 738-44.
26. Altieri DC. Validating survivin as a cancer therapeutic target. *Nature Reviews Cancer*. 2003; 3(1): 46-54.
27. Schimmer AD. Inhibitor of apoptosis proteins: translating basic knowledge into clinical practice. *Cancer research*. 2004; 64(20): 7183-90.
28. Shinohara ET, Gonzalez A, Massion PP, Chen H, Li M, Freyer AS, et al. Nuclear survivin predicts recurrence and poor survival in patients with resected nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 2005; 103(8): 1685-92.
29. Grossman D, Mcniff JM, Li F, Altieri DC. Expression of the apoptosis inhibitor, survivin, in nonmelanoma skin cancer and gene targeting in a keratinocyte cell line. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1999; 79(9): 1121-6.
30. Kawasaki H, Toyoda M, Shinohara H, Okuda J, Watanabe I, Yamamoto T, et al. Expression of survivin correlates with apoptosis, proliferation, and angiogenesis during human colorectal tumorigenesis. *Cancer*. 2001; 91(11): 2026-32.
31. Muzio LL, Pannone G, Leonardi R, Staibano S, Mignogna M, De Rosa G, et al. Survivin, a potential early predictor of tumor progression in the oral mucosa. *Journal of dental research*. 2003; 82(11): 923-8.
32. Hofmann H-S, Simm A, Hammer A, Silber R-E, Bartling B. Expression of inhibitors of apoptosis (IAP) proteins in non-small cell human lung cancer. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2002; 128(10): 554-60.
33. Mirza A, McQuirk M, Hockenberry TN, Wu Q, Ashar H, Black S, et al. Human survivin is negatively regulated by wild-type p53 and participates in p53-dependent apoptotic pathway. *Oncogene*. 2002; 21(17): 2613-22.
34. Nakano J, Huang C-L, Liu D, Ueno M, Sumitomo S, Yokomise H. Survivin gene expression is negatively regulated by the p53 tumor suppressor gene in non-small cell lung cancer. *International journal of oncology*. 2005; 27(5): 1215-21.
35. Tamm I, Wang Y, Sausville E, Scudiero DA, Vigna N, Oltersdorf T, et al. IAP-family protein survivin inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95), Bax, caspases, and anticancer drugs. *Cancer research*. 1998; 58(23): 5315-20.
36. Wang Y-Q, Zhang H-H, Liu C-L, Wu H, Wang P, Xia Q, et al. Enhancement of survivin-specific anti-tumor immunity by adenovirus prime protein-boost immunity strategy with DDA/MPL adjuvant in a murine melanoma model. *International immunopharmacology*. 2013; 17(1): 9-17.
37. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003; 125(3): 660-7.
38. Konturek PC, Konturek SJ, Pierzchalski P, Bielanski W, Duda A, Marlicz K, et al. Cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected stomach-role of growth factors, apoptosis and cyclooxygenases. *Medical Science Monitor*. 2001; 7(5): 1092-107.
39. Johnson M, Howerth E. Survivin: a bifunctional inhibitor of apoptosis protein. *Veterinary Pathology Online*. 2004; 41(6): 599-607.
40. Sun C, Cai M, Gunasekera AH, Meadows RP, Wang H, Chen J, et al. NMR structure and mutagenesis of the inhibitor-of-apoptosis protein XIAP. *Nature*. 1999; 401(6755): 818-22.
41. Islam A, Kageyama H, Takada N, Kawamoto T, Takayasu H, Isogai E, et al. High expression of Survivin, mapped to 17q25, is significantly associated with poor prognostic factors and promotes cell survival in human neuroblastoma. *Oncogene*. 2000; 19(5): 617-23.
42. Kato J, Kuwabara Y, Mitani M, Shinoda N, Sato A, Toyama T, et al. Expression of survivin in esophageal cancer: correlation with the prognosis and response to chemotherapy. *International journal of cancer*. 2001; 95(2): 92-5.
43. Song KY, Jung CK, Park WS, Park CH. Expression of the antiapoptosis gene Survivin predicts poor prognosis of stage III gastric adenocarcinoma. *Japanese journal of clinical oncology*. 2009; 39(5): 290-6.
44. Nachmias B, Ashhab Y, Ben-Yehuda D, editors. The inhibitor of apoptosis protein family (IAPs): an emerging therapeutic target in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2004; 14(4): 231-43.
45. Dai J, Jin G, Dong J, Chen Y, Xu L, Hu Z, et al. Prognostic significance of survivin polymorphisms on non-small cell lung cancer survival. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010; 5(11): 1748-54.
46. Machtay M, Jeremic B, editors. Complex and controversial issues in locally advanced non-small cell lung carcinoma. *Seminars in surgical oncology*; 2003; 21(2): 128-37.
47. Deveraux QL, Reed JC. IAP family proteins—suppressors of apoptosis. *Genes & development*. 1999; 13(3): 239-52.
48. Asanuma K, Kobayashi D, Furuya D, Tsuji N, Yagihashi A, Watanabe N. A role for survivin in radioresistance of pancreatic cancer cells. *Japanese*

- Journal of Cancer Research. 2002; 93(9): 1057-62.
49. Okada E, Murai Y, Matsui K, Isizawa S, Cheng C, Masuda M, et al. Survivin expression in tumor cell nuclei is predictive of a favorable prognosis in gastric cancer patients. *Cancer letters*. 2001; 163(1): 109-16.
 50. Monzó M, Rosell R, Felip E, Astudillo J, Sánchez JJ, Maestre J, et al. A novel anti-apoptosis gene: re-expression of survivin messenger RNA as a prognosis marker in non-small-cell lung cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(7): 2100-4.
 51. Lu C-D, Altieri DC, Tanigawa N. Expression of a novel antiapoptosis gene, survivin, correlated with tumor cell apoptosis and p53 accumulation in gastric carcinomas. *Cancer Research*. 1998; 58(9): 1808-12.
 52. Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, Nohara T, Iwamoto M, Tanigawa N. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas. *Clinical Cancer Research*. 2000; 6(1): 127-34.
 53. Kappler M, Köhler T, Kampf C, Diestelkötter P, Würfl P, Schmitz M, et al. Increased survivin transcript levels: an independent negative predictor of survival in soft tissue sarcoma patients. *International journal of cancer*. 2001; 95(6): 360-3.
 54. Sarela A, Macadam R, Farmery S, Markham A, Guillou P. Expression of the antiapoptosis gene, survivin, predicts death from recurrent colorectal carcinoma. *Gut*. 2000; 46(5): 645-50.
 55. Wagner M, Schmelz K, Wuchter C, Ludwig WD, Dörken B, Tamm I. In vivo expression of survivin and its splice variant survivin-2B: Impact on clinical outcome in acute myeloid leukemia. *International journal of cancer*. 2006; 119(6): 1291-7.
 56. Otaki M, Hatano M, Kobayashi K, Ogasawara T, Kuriyama T, Tokuhisa T. Cell cycle-dependent regulation of TIAP/m-survivin expression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 2000; 1493(1): 188-94.
 57. Li F, Altieri DC. The Cancer Antiapoptosis Mouse Survivin Gene Characterization of Locus and Transcriptional Requirements of Basal and Cell Cycle-dependent Expression. *Cancer research*. 1999; 59(13): 3143-51.
 58. Dai C-H, Li J, Shi S-B, Yu L-C, Ge L-P, Chen P. Survivin and Smac gene expressions but not livin are predictors of prognosis in non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant chemotherapy following surgery. *Japanese journal of clinical oncology*. 2010; 40(4): 327-35.
 59. Xu Y, Fang F, Ludewig G, Jones G, Jones D. A mutation found in the promoter region of the human survivin gene is correlated to overexpression of survivin in cancer cells. *DNA and cell biology*. 2004; 23(7): 419-29.
 60. Yazdani N, Sayahpour FA, Haghpanah V, Amiri P, Shahrabi-Farahani M, Moradi M, et al. Survivin gene polymorphism association with papillary thyroid carcinoma. *Pathology-Research and Practice*. 2012; 208(2): 100-3.
 61. Yang L, Zhu H, Zhou B, Gu H, Yan H, Tang N, et al. The association between the survivin C-31G polymorphism and gastric cancer risk in a Chinese population. *Digestive diseases and sciences*. 2009; 54(5): 1021-8.
 62. Upadhyay R, Khurana R, Kumar S, Ghoshal UC, Mittal B. Role of survivin gene promoter polymorphism (- 31G> C) in susceptibility and survival of esophageal cancer in northern India. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(3): 880-7.
 63. Bayram S, Akkız H, Bekar A, Akgöllü E. The association between the survivin- 31G/C promoter polymorphism and hepatocellular carcinoma risk in a Turkish population. *Cancer epidemiology*. 2011; 35(6): 555-9.
 64. Theodoropoulos GE, Michalopoulos NV, Panoussopoulos S-G, Taka S, Gazouli M. Effects of caspase-9 and survivin gene polymorphisms in pancreatic cancer risk and tumor characteristics. *Pancreas*. 2010; 39(7): 976-80.
 65. Borbely A, Murvai M, Szarka K, Kónya J, Gergely L, Hernádi Z, et al. Survivin promoter polymorphism and cervical carcinogenesis. *Journal of clinical pathology*. 2007; 60(3): 303-6.
 66. Yamak N, Yaykasli KO, Yilmaz U, Eroz R, Uzunlar AK, Ankarali H, et al. Association Between Survivin Gene Polymorphisms and the Susceptibility to Colon Cancer Development in the Turkish Population. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*. 2014; 15(20): 8963.
 67. Yamak N. Investigation of survivin gene polymorphism in patients with gastric carcinoma. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*. 2012; 39(4): 499-503.
 68. Altıparmak MD, Bilgiç C, Dener NC, Gündüz E, Yenidünya S, Acar M, et al. The effect of survivin gene promoter polymorphism on breast cancer. *Turkish Journal of Biology*. 2014; 38(6): 858-66.
 69. Aynaci E, Coskunpinar E, Eren A, Kum O, Oltulu YM, Akkaya N, et al. Association between survivin gene promoter -31G/C and -644C/T polymorphisms and non-small cell lung cancer. *Genetics and molecular research: GMR*. 2013; 12(3): 3975-82.
 70. Aynaci E, Coskunpinar E, Eren A, Kum O, Musteri Oltulu Y, Akkaya N, et al. Survivin geni -625GC polimorfizminin Küçük Hücreli D1 1 Akci er. *Journal of Cell and Molecular Biology*. 2012; 10(1): 27-32.
 71. Sun M, Lou W, Chun JY, Cho DS, Nadiminty N, Evans CP, et al. Sanguinarine suppresses prostate tumor growth and inhibits survivin expression. *Genes & cancer*. 2010; 1(3): 283-92.
 72. Kaya S. Kolorektal kanserli olgularda oksidatif stresin ara tırılması [Uzmanlık Tezi]. Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı; 2010.
 73. Lu B, Gonzalez A, Massion P, Shyr Y, Shaktour B, Carbone D, et al. Nuclear survivin as a biomarker for non-small-cell lung cancer. *British journal of cancer*. 2004; 91(3): 537-40.
 74. Nakanishi K, Kawai T, Kumaki F, Hiroi S, Mukai M, Ikeda E. Survivin expression in atypical adenomatous hyperplasia of the lung. *American journal of clinical*

- pathology. 2003; 120(5): 712-9.
75. Akyurek N, Memis L, Ekinçi O, Kokturk N, Ozturk C. Survivin expression in pre-invasive lesions and non-small cell lung carcinoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2006; 449(2): 164-70.
 76. Atıkcın S, Unsal E, Demırag F, Koksıl D, Yılmaz A. Correlation between survivin expression and prognosis in non-small cell lung cancer. *Respiratory medicine*. 2006; 100(12): 2220-6.
 77. Smith SD, Wheeler MA, Plescia J, Colberg JW, Weiss RM, Altieri DC. Urine detection of survivin and diagnosis of bladder cancer. *Jama*. 2001; 285(3): 324-8.
 78. Dong D, Yang Y, Xue D, Feng X. [Expression of survivin mRNA of sputum and pleural effusions in human lung cancer]. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban= Journal of Central South University Medical sciences*. 2006; 31(6): 848-52.
 79. Gorgun D, Secik F, Midilli K, Akkaya V, Yildiz P. Diagnostic and prognostic significance of survivin levels in malignant pleural effusion. *Respiratory medicine*. 2013; 107(8): 1260-5.
 80. Ulukaya E, Acilan C, Yılmaz M, Yılmaztepe-Oral A, Ari F, Zik B, et al. sFas levels increase in response to cisplatin-based chemotherapy in lung cancer patients. *Cell biochemistry and function*. 2010; 28(7): 565-70.
 81. Derin D, Soyduñc HO, Guney N, Tas F, Camlica H, Duranyildiz D, et al. Serum levels of apoptosis biomarkers, survivin and TNF-alpha in nonsmall cell lung cancer. *Lung cancer*. 2008; 59(2): 240-5.
 82. Baykara O, Bakir B, Buyru N, Kaynak K, Dalay N. Amplification of chromosome 8 genes in lung cancer. *Journal of Cancer*. 2015; 6(3): 270-5.
 83. Dogan I, Cumaoglu A, Arıcıoglu A, Ekmekci A. Inhibition of ErbB2 by herceptin reduces viability and survival, induces apoptosis and oxidative stress in Calu-3 cell line. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011; 347(1-2): 41-51.
 84. Erpolat OP, Gocun PU, Akmansu M, Karakus E, Akyol G. High expression of nuclear survivin and Aurora B predicts poor overall survival in patients with head and neck squamous cell cancer. *Strahlenther Onkol*. 2012; 188(3): 248-54. doi: 10.1007/s00066-011-0042-7.
 85. Arafah B, Nasrallah M. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocrine-Related Cancer*. 2001; 8(4): 287-305.
 86. Dellal FD, Niyazoglu M, Gorar S, Ademoglu E, Candan Z, Bekdemir H, et al. Serum Survivin Increases in Prolactinoma. *Journal of clinical medicine research*. 2015; 7(4): 248.
 87. Zamparese R, Pannone G, Santoro A, Muzio LL, Corsi F, Pedicillo MC, et al. Survivin expression in renal cell carcinoma. *Cancer investigation*. 2008; 26(9): 929-35.
 88. Lei Y, Geng Z, Guo-Jun W, He W, Jian-Lin Y. Prognostic significance of survivin expression in renal cell cancer and its correlation with radioresistance. *Molecular and cellular biochemistry*. 2010; 344(1-2): 23-31.
 89. Ozcan A, Yigit N, Onguru O, Alp B, Ozaydin S. Survivin Expression in Renal Epithelial Tumors: It's Usage in the Differential Diagnosis of Eosinophilic Renal Epithelial Tumors. *J Interdiscipl Histopathol*. 2014; 2(2): 69-73.
 90. Maxia C, Perra MT, Demurtas P, Minerba L, Murtas D, Piras F, et al. Relationship between the expression of cyclooxygenase-2 and survivin in primary pterygium. *Mol Vis*. 2009; 15: 458-63.
 91. Barnes N, Haywood P, Flint P, Knox W, Bundred N. Survivin expression in in situ and invasive breast cancer relates to COX-2 expression and DCIS recurrence. *British journal of cancer*. 2006; 94(2): 253-8.
 92. Erkanlı S, Bolat F, Kayaselcuk F, Demirhan B, Kuscı E. COX-2 and survivin are overexpressed and positively correlated in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2007; 104(2): 320-5.
 93. U Yıldışım HE, A Kayıkçı, AF Sahin, AK Uzunlar and A Albayrak. Cyclooxygenase-2 and Survivin in Superficial Urothelial Carcinoma of the Bladder and Correlation with Intratumoural Microvessel Density. *The Journal of International Medical Research*. 2010; 38(5): 1689-99.
 94. Baytekin F, Tuna B, Mungan U, Aslan G, Yorukoglu K. Significance of P-glycoprotein, p53, and survivin expression in renal cell carcinoma. *Urologic oncology*. 2011; 29(5): 502-7.
 95. Ozcan A, Yavan I, Gunhan O. Immunohistochemical Characteristics of Cystic Odontogenic Lesions: A Comparative Study. *Turk patoloji dergisi*. 2015; 31(2): 104-10.
 96. Tas F, Duranyildiz D, Argon A, Oguz H, Camlica H, Yasasever V, et al. Serum bcl-2 and survivin levels in melanoma. *Melanoma research*. 2004; 14(6): 543-6.
 97. Yılmaz E, Koyuncuoglu M, Gorken IB, Okyay E, Saatlı B, Ulukus EC, et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and survivin in endometrioid and nonendometrioid endometrial cancers and clinicopathologic significance. *Journal of gynecologic oncology*. 2011; 22(2): 89-96.
 98. Erkanlı S, Kayaselcuk F, Kuscı E, Bagis T, Bolat F, Haberal A, et al. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2006; 16(3): 1412-8.
 99. Baykara M, Akkus M, Yildiz R, Gonul, II, Dursun A, Coskun U, et al. Survivin expression and its potential clinical significance in gastrointestinal stromal sarcoma. *International immunopharmacology*. 2011; 11(12): 2227-31.
 100. Li F, Ambrosini G, Chu EY, Plescia J, Tognin S, Marchisio PC, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin. *Nature*. 1998; 396(6711): 580-4.
 101. Rödel C, Haas J, Groth A, Grabenbauer GG, Sauer R, Rödel F. Spontaneous and radiation-induced apoptosis in colorectal carcinoma cells with different intrinsic

- radiosensitivities: survivin as a radioresistance factor. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2003; 55(5): 1341-7.
102. Rödel F, Hoffmann J, Distel L, Herrmann M, Noisternig T, Papadopoulos T, et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer research*. 2005; 65(11): 4881-7.
 103. Terzi C, Canda AE, Sagol O, Atila K, Sonmez D, Fuzun M, et al. Survivin, p53, and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *International journal of colorectal disease*. 2008; 23(1): 37-45.
 104. Budak M, Korpınar MA, Kalkan T, Tuncel H. Mutation detection in the promoter region of survivin gene on N-methyl-N-nitrosourea induced colon tumor model in experiment. *Bratislava Medical Journal*. 2014; 115(9): 554-6.
 105. Adida C, Recher C, Raffoux E, Daniel MT, Taksin AL, Rousselot P, et al. Expression and prognostic significance of survivin in de novo acute myeloid leukaemia. *British journal of haematology*. 2000; 111(1): 196-203.
 106. Paydas S. Survivin and bcl-2: two distinct antiapoptotic signals in acute leukemias. *Annals of Oncology*. 2003; 14(7): 1045-50.
 107. Shinozawa I, Inokuchi K, Wakabayashi I, Dan K. Disturbed expression of the anti-apoptosis gene, survivin, and Bcl-2 in hematological malignancies. *Leukemia research*. 2000; 24(11): 965-70.
 108. Tamm I, Richter S, Oltersdorf D, Creutzig U, Harbott J, Scholz F, et al. High expression levels of bcl-2 correlate with poor overall survival in childhood de novo acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(11): 3737-44.
 109. Nakayama K, Kamihira S. Survivin an important determinant for prognosis in adult T-cell leukemia: a novel biomarker in practical hemato-oncology. *Leukemia & lymphoma*. 2002; 43(12): 2249-55.
 110. Carter BZ, Mak DH, Schober WD, Cabreira-Hansen M, Beran M, McQueen T, et al. Regulation of survivin expression through Bcr-Abl/MAPK cascade: targeting survivin overcomes imatinib resistance and increases imatinib sensitivity in imatinib-responsive CML cells. *Blood*. 2006; 107(4): 1555-63.
 111. Nakagawa Y, Yamaguchi S, Hasegawa M, Nemoto T, Inoue M, Suzuki K, et al. Differential expression of survivin in bone marrow cells from patients with acute lymphocytic leukemia and chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia research*. 2004; 28(5): 487-94.
 112. Schlette EJ, Medeiros LJ, Goy A, Lai R, Rassidakis GZ. Survivin expression predicts poorer prognosis in anaplastic large-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2004; 22(9): 1682-8.
 113. Xiang X, He Y. [Clinical significance of survivin and caspase-3 expression in diffuse large B-cell lymphoma]. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*. 2006; 28(4): 298-301.
 114. Xiang X, He Y, Li Y, Huang H, Xu F. [Clinical significance of survivin expression in peripheral T-cell lymphoma]. *Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer*. 2006; 25(6): 758-61.
 115. Siegel S, Wagner A, Schmitz N, Zeis M. Induction of antitumour immunity using survivin peptide-pulsed dendritic cells in a murine lymphoma model. *British journal of haematology*. 2003; 122(6): 911-4.
 116. Paydas S, Ergin M, Seydaoglu G, Erdogan S, Yavuz S. Prognostic [corrected] significance of angiogenic/lymphangiogenic, anti-apoptotic, inflammatory and viral factors in 88 cases with diffuse large B cell lymphoma and review of the literature. *Leukemia research*. 2009; 33(12): 1627-35.
 117. Paydas S, Ergin M, Erdogan S, Seydaoglu G, Yavuz S, Disel U. Thrombospondin-1 (TSP-1) and Survivin (S) expression in non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia research*. 2008; 32(2): 243-50.
 118. Oto OA, Paydas S, Tanriverdi K, Seydaoglu G, Yavuz S, Disel U. Survivin and Bcl-2 expression in acute leukemias: prognostic significance and review of the literature. *Leukemia research*. 2007; 31(11): 1495-501.
 119. Goksel G, Taneli F, Uslu R, Ulman C, Dinc G, Coskun T, Kandiloglu AR. Serum her-2/neu and survivin levels and their relationship to histological parameters in early-stage breast cancer. *J Int Med Res*. 2007; 35(2): 165-72.
 120. Zhang S, Qiang S, Yang W, Jiang J, Ji Z. [Expression of survivin in different stages of carcinogenesis and progression of breast cancer]. *Ai zheng= Aizheng= Chinese journal of cancer*. 2004; 23(6): 697-700.
 121. Kennedy S, O'Driscoll L, Purcell R, Fitz-Simons N, McDermott E, Hill A, et al. Prognostic importance of survivin in breast cancer. *British journal of cancer*. 2003; 88(7): 1077-83.
 122. Gruvberger S, Ringnér M, Chen Y, Panavally S, Saal LH, Borg Å, et al. Estrogen receptor status in breast cancer is associated with remarkably distinct gene expression patterns. *Cancer research*. 2001; 61(16): 5979-84.
 123. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: a critical review. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(15): 2568-81.
 124. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000; 406(6797): 747-52.
 125. Singh M, Bleile MJ, Shroyer AL, Heinz D, Jarboe EA, Shroyer KR. Analysis of survivin expression in a spectrum of benign to malignant lesions of the breast. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2004; 12(4): 296-304.
 126. Dogu GG, Ozkan M, Ozturk F, Dikilitas M, Er O, Ozturk A. Triple-negative breast cancer: immunohistochemical correlation with basaloid markers and prognostic value of survivin. *Medical oncology*. 2010; 27(1): 34-9.
 127. Kayaselcuk F, Nursal T, Polat A, Noyan T, Yildirim S, Tarim A, et al. Expression of Survivin, Bcl-2, P53 and Bax in Breast Carcinoma and Ductal Intraepithelial

- Neoplasia (DIN 1a). *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2004; 23(1): 105-12.
128. Kucukzeybek Y, Gul MK, Cengiz E, Erten C, Karaca B, Gorumlu G, et al. Enhancement of docetaxel-induced cytotoxicity and apoptosis by all-trans retinoic acid (ATRA) through downregulation of survivin (BIRC5), MCL-1 and LTbeta-R in hormone- and drug resistant prostate cancer cell line, DU-145. *Journal of experimental & clinical cancer research*. 2008; 27(1): 37.
129. Kucukgoz Gulec U, Gumurdulu D, Guzel AB, Paydas S, Seydaoglu G, Acikalin A, et al. Prognostic importance of survivin, Ki-67, and topoisomerase IIalpha in ovarian carcinoma. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014; 289(2): 393-8.
130. Çabuk FK, Yi it S, Demir L, Çakala ao lu F, Tarhan O. Correlation of Survivin and MMP9 Expressions with Prognosis and Clinicopathological Parameters in Surface Epithelial Ovarian Carcinomas/Overin Yüzey Epitel Karsinomlarında Survivin ve MMP-9 Ekspresyonlarının Klinikopatolojik Parametrelerle ve Prognozla Korelasyonu. *Turkish Journal of Pathology*. 2014; 30(1): 30-7.
131. Erbayraktar Z, Akta S, Altun Z, Olgun N. Nöroblastomda Survivin'in İlaç Direncinin Belirlenmesindeki Rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2011; 31(5): 1087-93.
132. Ösün A, Erbayraktar Z, Erbayraktar S, Samancio lu A, Zadeo ulları Z, Akhisarlıo lu ST, et al. The Effect of Temozolomide Dose and Erythropoietin Combination on Survivin Gene Expression in Human Glioblastoma Cell Lines. *Journal of Neurological Sciences*. 2012; 29(3): 518-526.
133. Gunduz K, Temiz P, Gencoglan G, Inanir I, Catalkaya A. Expression of nuclear factor kappa B and survivin in psoriasis. *ISRN dermatology*. 2012; Article ID 257059.
134. Ozisik K, Ozisik P, Yildirim E, Misirlioglu M, Tuncer S. Expression of antiapoptotic survivin and aven genes in rat heart tissue after traumatic brain injury. *Transplantation proceedings*. 2006; 38(9): 2784-7.
135. Abdulmajed MI, Sancak EB, Resorlu B, Al-chalaby GZ. What are the currently available and in development molecular markers for bladder cancer? Will they prove to be useful in the future? *Türk Üroloji Dergisi/Turkish Journal of Urology*. 2014; 40(4): 228-32.