

Ürotensin2 ve Ürotensin Reseptörlerinin Kanserdeki Rolü (The Role of Urotensin2 and Urotensin Receptors in Cancers)

Büşra DİNCER*, Elif ÇADIRCI**°

Ürotensin2 ve Ürotensin Reseptörlerinin Kanserdeki Rolü (The Role of Urotensin2 and Urotensin Receptors in Cancers)

SUMMARY

Urotensin 2 (UT2) as a vasoactive cyclic peptide composed of 11 amino acids, draws the attention with its potent vasoconstrictor effects. UT2 like other vasoactive peptides has a significant role of vascular tonus regulation, and its physiological mechanism is similar to that of endothelin-1. It is known that some vasoactive peptides are released from tumour cells and have roles as autocrine/paracrine factors. Moreover, UT2 and Urotensin2 Receptor (UTR) mediate mitogenic activity through PKC/cSrc/ERK and RhoA/Rho kinase pathways. Recent studies about UT2/UTR have shown that UT2/UTR have significant effects in the pathophysiology of many diseases such as diabetes, cardiovascular and renal disease. From this point of view, it could be thought that UT2/UTR can play a role in cancer pathogenesis. In addition, the effects of UT2/UTR on adrenal tumours have recently drawn attention of scientists to this peptide much. As a result, the idea of UT2/UTR as a new marker in cancer pathogenesis led the scientists study on lung, liver, breast, prostate, and other cancer types. This review study has focused on mitogenic and angiogenic effects of UT2/UTR which could have a role in the tumour pathogenesis.

Key Words: Urotensin 2, Urotensin receptor, vasoactive peptide, cancer, mitogenic, angiogenic.

ÖZET

11 aminoasitten oluşmuş vazoaktif bir siklik peptid olan Ürotensin 2 (ÜT2) güçlü vazokonstriktör etkileri nedeniyle dikkat çekmektedir. ÜT2'nin de diğer vazoaktif peptidler gibi vasküler tonusu düzenlemede büyük rolü vardır ve fizyolojik mekanizması endothelin-1'e benzemektedir. Çeşitli vazoaktif peptidlerin tümör hücrelerinden salgılandığı ve otokrin/parakrin faktör olarak rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca ÜT2 ve Ürotensin2 Reseptörü (ÜTR), PKC/cSrc/ERK ve RhoA/Rho kinaz yolları üzerinden mitojenik aktivite göstermektedir. Son yıllarda ÜT2/ÜTR ile ilgili yapılan çalışmalar bu vazoaktif peptidlerin diyabet, kardiyovasküler ve renal hastalıklar gibi pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli etkilerinin olduğunu göstermiş ve ÜT2/ÜTR'nin kanser patogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmüştür. ÜT2/ÜTR'nin özellikle adrenal tümörler üzerindeki etkisine yönelik sonuçlar, araştırmacıların bu peptide ilgisini artırmıştır. ÜT2/ÜTR'nin kanser patogenezinde yeni bir marker olabileceği düşüncesi, araştırmacıları akciğer, karaciğer, meme, prostat ve diğer kanser türleri üzerinde in vivo ve in vitro çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Bu derlemede ÜT2/ÜTR'nin bazı tümörlerin patogenezinde rol oynayan mitojenik ve anjiyojenik özelliği üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ürotensin 2, Ürotensin reseptörü, vazoaktif peptid, kanser, mitojenik, anjiyojenik.

Received: 24.11.2016

Revised: 04.01.2017

Accepted: 10.01.2017

* Erzincan Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzincan.

** Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum.

°Corresponding Author:

Phone:+90 (442) 344 87 35

E-mail: ecadirci@atauni.edu.tr

GİRİŞ

1969 yılında kayabalığı nörosekretuar sisteminden izole edilmiş, bir siklikpeptid olan Ürotensin2 (ÜT2) güçlü vazoaaktif bir ajandır. (Onan et al. , 2004; Ross et al. , 2010). G proteinine bağlı endojen bir ligand olan ÜT2'nin reseptörü GPR-14 olarak tanımlanmış ve bu reseptör 'ÜT2 reseptör (ÜTR)' olarak adlandırılmıştır. ÜT2 birçok dokudaki biyolojik etkinliğini ÜTR'ye bağlanarak göstermektedir (Davenport and Marguire. , 2000; Ames et al. , 1999). Çeşitli doku ve organlarda ekspresyonları ve fizyolojik rolleri belirlenen ÜT2 ve ÜTR'nin vücudumuzda kardiyovasküler, pulmoner, renal, metabolik ve inflamatuvar patolojilerdeki rolleri de gösterilmiştir (Cadircı et al. , 2016; Douglas and Ohlstein, 2000; Köse et al. , 2014; Yoshimoto et al. , 2004).

ÜT2 bugüne kadar keşfedilen en güçlü endojen vazokonstriktör olarak kabul edilmiştir. ÜT2'nin fizyolojik mekanizması endotelin-1 gibi güçlü vazoaaktif peptidlere benzemektedir. Şöyleki, iki peptid de Ca^{+2} aracılığı ile güçlü vasküler düz kas bağımlı vazokonstriksiyona sebep olmaktadır. Bununla birlikte ÜT2 belirli damarlarda çeşitli endotel bağımlı mekanizmalar aracılığı ile vazodilatasyon yapmaktadır (Onan et al. , 2004). Ayrıca bazı vazoaaktif polipeptidlerin tümör hücreleri tarafından üretilip, salgılandığı bilinmektedir. Örneğin somatostatinler (SST), tümör hücre gelişimini uyarmaktadır (Ribatti et al. , 2007; Watt et al. , 2008). Somatostatin benzeri siklik bir peptid olan ÜT2 birçok hücrede belirgin bir mitojenik ve anjiyogenik aktivite göstermektedir (Balakan et al. , 2014). Bu nedenle ÜT2'nin tümör gelişiminde rol oynadığı görülmüş ve bununla birlikte ÜT2 ve reseptörünün çeşitli tümör bağımlı hücre hatlarında da etkinliği olduğu bulunmuştur (Yoshimoto et al. , 2004). ÜT2'nin adrenokortikal karsinom (SW-13) ve renal karsinom (VMRC-RCW) hücrelerinde proliferasyonu etkilediği ve aynı zamanda SW-13 (Takahashi, Totsune, Murakami and Shibahara 2001) VMRC-RCW hücre hatlarında (Takahashi, Totsune and Murakami, 2001) ve feokromositoma gibi çeşitli tümör hücrelerinde mitojenik aktivitesinden dolayı tümör proliferasyonunu uyardığı tespit edilmiştir (Takahashi et al. , 2003). Bununla birlikte ÜT2, Gαq/11 aracılığıyla ÜTR'ye bağlanarak fosfolipaz C'yi aktive edip hücre içi Ca^{+2} miktarını arttırmaktadır. Vazokonstriksiyona neden olan bu durum, ÜT2'nin vazoaaktif mekanizmasının bir sonucudur. Buna ek olarak ÜT2'nin Gαi/o aracılığıyla ÜTR'ye bağlanması ile Mitojen-aktive protein

kinaz (MAP kinaz), Ekstraselüler sinyal regülasyonlu kinaz1/2 (ERK1/2) ve RhoA/Rho yolları üzerinde oluşan etki ÜT2/ÜTR'nin mitojenik mekanizmasının sonucudur (Onan et al. , 2004; Thanassoulis et al. , 2004; Yoshimoto et al. , 2004). ÜT2'nin PKC/cSrc/ERK/MAP kinaz ve RhoA/Rho kinaz yollarını etkilemesi sebebiyle ÜT2/ÜTR'nin çeşitli kanser türleri üzerine olan etkisi ile ilgili çalışmalar artmaya başlamıştır. Son yıllarda yapılan hepatosellüler karsinom (HCC) (Wang et al. , 2011; Yu et al. , 2014) ve akciğer adenokarsinom A549 hücrelerinde (Wu et al. , 2010), lenfanjiomyomatozis (LAM) (Kristof et al. , 2010), meme (Balakan et al. , 2014), prostat (Grieco et al. , 2011), mesane (Franco et al. , 2014) ve renal kanser (Shenouda et al. , 2002) türlerindeki in vivo ve in vitro çalışmalar da bunu desteklemektedir.

ÜT2'nin bahsedilen özelliklerinden dolayı birçok kanserin patogeneğinde etkisi olabileceği, ÜT2 ve ÜTR'nin araştırılmasının kanser hastaları için umut verici sonuçlar doğurabileceği düşüncesiyle bu derlemede ÜT2 ve ÜTR'nin çeşitli kanser türleriyle ilişkisi üzerinde durulmuştur.

VAZOAKTİF AJAN OLARAK ÜT2 VE ÜT2 İLİŞKİLİ PEPTİDLERİN (ÜİP) ÖZELLİKLERİ

ÜT2, 11 aminoasitten oluşan (11-14), N ve C terminal bölümlerini içeren bir siklik peptiddir. ÜT2'nin N terminal bölümü türler arasında farklılık göstermektedir ve biyolojik olarak önemi daha azdır. ÜT2'nin biyolojik aktivitesinden sorumlu olan ve somatostatin ile benzerlik gösteren aktif kısmı bu peptidin C terminalinde yer alan ve sabit olan siklik hegzapeptid (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) sekansıdır (Coulouarn et al. , 1999; Brkovic et al. , 2003; Flohr et al. , 2002; Kinney et al. , 2002; Takahashi et al. , 2003; Ross et al. , 2010).

Günümüzde en güçlü vazokonstriktör olarak bilinen Endotelin-1 (ET-1) den daha güçlü bir vazokonstriktör olarak kabul edilen ÜT2'nin bilinen güçlü vazoaaktif özelliği hem türler arasında ve hem de vasküler bölgelere bağlı olarak değişiklik gösterir (Ames et al. , 1999; Russell et al. , 2001). ÜT2'nin vazokonstriktör etkisinin aksine bazı damarların endotel hücrelerinden ÜT2 aracılığı ile nitrik oksit gibi maddelerin salınması ÜT2'nin vazodilatör etkisini de ortaya çıkarmaktadır (Gardiner et al. , 2001). Vazokonstriktör ve dilatör özelliği olan ÜT2'nin insan, fare, sıçan, domuz, maymun ve kayabalığı gibi birçok farklı türlerdeki izoformları incelenmiş ve incelenen türlerdeki aktif kısmın C terminalinde yer alan ve hepsinde

ortak olarak bulunan siklik heksapeptid olduğu görülmüştür (Coulouarn et al. , 1999; Coulouarn et al. , 1998). ÜT2'nin pozitif inotropik etki (Russell et al. , 2001), vasküler düz kas hücre proliferasyonunu uyarımı ve mitojenik özellik (Sauzeau et al. , 2001) gibi çeşitli biyolojik aktiviteleri de vardır.

ÜT2'nin tanımlanmasından sonraki yıllarda ÜTR'nin bir diğer endojen ligandı olan ÜT2 ilişkili peptid (ÜİP) (Sugo and Mori, 2008), ilk olarak sıçan beyininden izole edilmiş ve daha sonra fare ve insan gibi farklı türlerde de tanımlanmıştır (Vaudry et al. , 2010). ÜİP insan genomunda 3q29 pozisyonunda, ÜT2 1p36 pozisyonunda bulunmaktadır (Sugo et al. , 2003).

ÜROTENSİN RESEPTÖRLERİ VE ÖZELLİKLERİ

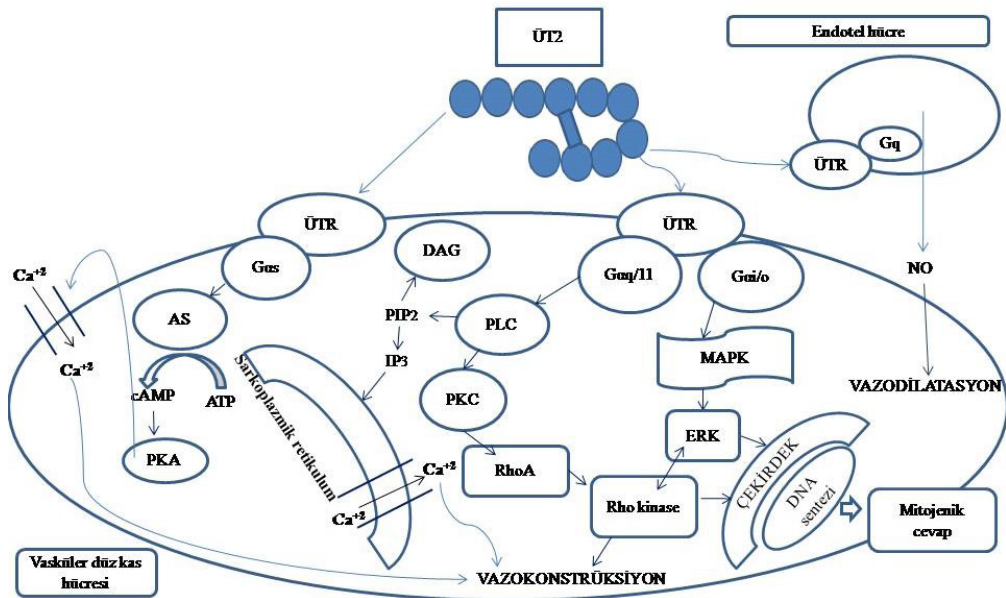
ÜTR ilk olarak, peptid bağlayan reseptörleri kodlayan yeni genlerin araştırıldığı bir deneysel çalışmada keşfedilmiştir (Marchese et al. , 1995). 1999'da dört farklı laboratuvarında yapılan çalışmada G proteinine bağlı yedi sarmallı sahipsiz GPR14 reseptörü olarak tanımlanmıştır (Ames et al. , 1999; Liu et al. , 1999; Mori et al. , 1999; H. Nothacker et al. , 1999). GPR14 reseptörü, ÜTR olarak adlandırılmıştır. 389 aminoasit içeren ÜTR, somatostatin reseptörü ile yapısal benzerlik gösterir ve insan genomunda 17q25. 3 kromo-

zomu üzerinde lokalize olmuştur (Ames et al. , 1999; Liu et al. , 1999; Marchese et al. , 1995; Protopopov et al. , 2000; Tal et al. , 1995).

ÜT2 VE ÜTR'İN ETKİLEŞİMİ: HÜCRE İÇİ SİNYAL YOLAKLARI

Vazoaktif Mekanizma

Şekil 1'den görüldüğü üzere ÜT2'nin ÜTR'ye bağlanması ile vazokonstriksiyon stimule edilmiş olur. ÜT2 G proteinini Gαq/11 aracılığıyla ÜTR'ye bağlanarak fosfolipaz C'yi aktive eder. Aktive olmuş fosfolipaz C, fosfatidil inozitol-4-5 bifosfatı (PIP₂) hidroliz ederek, ikincil mesajcılar olan; inozitol 1-4-5 trifosfat (PI₃) ve diaçilgliserolun (DAG) oluşmasına neden olur (Ames et al. , 1999; Opgaard et al. , 2000; Tzanidis et al. , 2003). Bu ikincil mesajcıların aktivasyonu, sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺² salınmasına neden olarak hücre içi kalsiyumu artırır (Opgaard et al. , 2000; Rossowski et al. , 2002; Vaudry et al. , 2015). ÜT2 farklı hücre tiplerine bağlı olarak voltaj bağımlı Ca⁺² kanalları yoluyla (N ve L tipi) hücre dışından hücre içine Ca⁺² girişini uyararak vazokonstriksiyon meydana getirmektedir (Thanassoulis et al. , 2004). Bununla birlikte vasküler endotelde artan kalsiyum endotelial hücrelerden nitrik oksit salgılanmasına neden olmakta böylece ÜT2 vazodilatör etkisini göstermektedir (Vaudry et al. , 2015; L. Lin et al , 2004)



Şekil 1. ÜT2 ve ÜTR'nin kanser patogenezinde sinyal yolları. AS, Adenilil siklaz; cAMP, Siklik adozinmonofosfat; PKC, proteinkinaz C; PLC, Fosfolipaz C; NO, Nitrik oksit; IP₃, İnositol-1, 4, 5-trifosfat; PIP₂, Fosfatidilinositol 4, 5 bifosfat; PKA, Protein kinaz A; DAG, Diaçilgliserol; ERK1/2, Ekstraselüler sinyal regülasyonlu kinaz1/2; MAPK, Mitojen-aktive protein kinaz; Gq-Gai/o-Gαq/11-Gas, G proteinini alt tipleri; ATP, Adozintrifosfat; RhoA, Ras homolog gen ailesi, A üyesi

Mitojenik Mekanizma

ÜT2'nin ÜTR'ye bağlanması Gai/o aracılığıyla MAP kinaz, 'Mitojen-aktive protein kinaz' yolağını aktive eder (Ziltener et al. , 2002). Böylece vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC), MAP kinaz sinyal iletim yolağında yer alan ERK1/2 'Ekstraselüler sinyal regülasyonlu kinaz 1/2' ailesinde fosforilasyona neden olur (Tamura et al. , 2003; Watanabe et al. , 2001a, 2001b). Ayrıca ÜT2'nin bu hücrelerdeki mitojenik etkisi ERK inhibitörü (MEK) olan PD98059 tarafından düzeltilir bu sonuç ÜT2'nin ERK yolağında mitojenik etkisi olduğunu göstermektedir (Chen et al. , 2001; Matsushita et al. , 2003; Tamura et al. , 2003; Watanabe et al. , 2001b; Yoshimoto et al. , 2004; Ziltener et al. , 2002).

ÜT2'nin mitojenik aktivitesinden sorumlu olan bir diğer yolak RhoA/Rho kinaz yolağıdır (Watanabe et al. , 2006). G proteini ailesinden olan RhoA/Rho kinaz aktin/miyozin iskeletinin kontrolünden ve VSMC kontraksiyonundan sorumludur. RhoA/Rho kinazların ERK yolağında integrini uyardığı ve ÜT2'nin RhoA yolağını aktive ettiği gözlenmiştir. Dolayısıyla ÜT2 tarafından indüklenen vasküler düz kas proliferasyonunun ekstraselüler matriksteki integrine bağlı ERK adezyonu, RhoA yolağına bağlıdır (Sauzeau et al. , 2001; Tamura et al. , 2003).

ÜT2 VE ÜTR'NİN VÜCUTTAKİ DAĞILIMI

İlk yapılan çalışmalarda ÜT2'nin mRNA ekspresyonunun omurilik ve medulla oblongata ile sınırlı olduğu düşünülmüştür (Ames et al. , 1999). Ancak son çalışmalarda daha hassas metotla yapılan real-time PCR da ÜT2'nin birçok periferik dokuda; böbrek, kalp, plasenta, tükürük bezi, adrenal bez, birçok kan damarı (aort, torasik ven, saphenous ven, vb.) ve vasküler dokuda (endotel ve düz kas) ekspresyonunun olduğu görülmüştür (Yoshimoto et al. , 2004; Zhang et al. , 2002).

İnsan dokularında yapılan RT-PCR, real time PCR, radyoligand, immunohistokimya çalışmalarında, beyin, omurilik, kalp, akciğer, pankreas, idrar torbası, vasküler dokular (endotel ve düz kas), tükürük ve adrenal bez, böbrek, tiroid, iskelet kası, torasik arterde ekspresyonu görülmüştür (Maguire et al. , 2000; Matsushita et al. , 2001; Totsune et al. , 2001). Hem ÜT2 hem de ÜTR'nin ortak olarak ekspresyonunun görüldüğü dokular genel olarak kardiyovasküler, renal, sinir ve endokrin sistem dokularıdır (Yoshimoto et al. , 2004).

ÜT2 VE ÜTR'NİN ÇEŞİTLİ SİSTEMLERDEKİ FİZYOLOJİK VE PATOLOJİK ROLÜ

ÜT2 ve ÜTR' nin vücudumuzdaki yaygın dağılımı, memeli organ sistemlerinin fizyolojik düzenlenmesinde ve birçok hastalığın patofizyolojisinde ürotensinerjik mekanizmanın önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bu etkiler aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1-Sinir Sistemi

Beyin ve omurilikte yaygın bir şekilde bulunan ÜTR'nin ÜT2 ve ÜP ile etkileşimi sonucu birçok nörofizyolojik ve davranışsal aktivite düzenlenmektedir (Do-Rego et al. , 2005; Jégou et al. , 2006; Liu et al. , 1999; Nothacker and Clark, 2005; Vaudry et al. , 2010; Watson and May , 2004). ÜT2 ve ÜTR'nin kolinerjik nöronlarda REM uykusundan sorumlu alanlardaki aktivitesi nedeniyle REM uykusu ve uyku-uyanıklık siklüsünün kontrolünde rol oynadığı düşünülmektedir (Huitron-Resendiz et al. , 2005). Bununla birlikte beyin yemek yeme davranışını kontrol eden hipotalamus ve beyin sapında ÜTR geninin ekspresyonunun olması, bu davranış üzerine bir etkisinin olduğunu göstermektedir (Do-Rego et al. , 2005; Yasuda et al. , 2012).

Yapılan çalışmalarda, santral kardiyovasküler kontrolü sağlayan noradrenerjik nöronların bulunduğu beyin çeşitli bölgelerine mikroenjeksiyon yöntemiyle ÜT2 uygulanmasıyla elde edilen verilerden beyin farklı bölgelerinde ÜT2'nin çeşitli santral nöral etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (Lu et al. , 2002).

2-Kardiyovasküler Sistem

Son yıllarda yapılan çalışmalar ÜT2'nin güçlü vazoaaktif etkisinin kardiyovasküler sistemin fizyoloji ve patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir (Vaudry et al. , 2015). ÜT2'nin insanda pozitif inotropi, endotelyuma bağımlı vazodilatasyon, endotelyumdan bağımsız vazokonstriksiyon ve vasküler düz kas proliferasyonu gibi fizyolojik kardiyovasküler etkileri gözlenmektedir (Vaudry et al. , 2015).

Ürotensinerjik sistemin konjestif kalp yetmezliği, aterosklerozis, koroner arter hastalıkları, sistemik ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler sistemle ilgili birçok çeşitli hastalığın patofizyolojisinde rol üstlenebilecek bir potansiyeli olduğunu yapılan çalışmalar göstermektedir (Vaudry et al. , 2015).

3-Ürogenital Sistem

ÜT2'nin insan ve maymun böbreğinden üretilmesi ve saliverilmesi, bağlanma bölgelerinin insan ve sıçan böbreğinde bulunması ve ÜTR'nin mRNA ekspresyonunun sıçan böbreğinde gözlenmesi ürotensi-

nerjik sistemin böbreklerin fizyoloji ve patofizyolojisinde rolü olduğunu göstermektedir (Ross et al. , 2010; Vaudry et al. , 2015).

Renal disfonksiyonlu hastalarla sağlıklı insanların plazma ÜT2 seviyeleri karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonları bozuk olan hastaların plazma ÜT2 seviyelerinin iki kat fazla olduğu gözlemlenmiştir (Totsune et al. , 2001). Başka bir çalışmada renal tubuler bozukluğu olan hipertansif hastalarda üriner ÜT2'nin yüksek seviyede olduğu (Matsushita et al. , 2001), diyabetli hastaların böbreklerinde ise ÜT2 ve ÜTR'nin mRNA ekspresyonunun belirgin derece artmış olduğu görülmüştür (Langham et al. , 2004).

ÜT2 geninin insan korpus kavernozumda ekspresyonu ve ÜTR'nin de insan korpus kavernozumun endotel hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir (Di Villa Bianca et al. , 2010). ÜT2 insan korpus kavernozumda NO yolağını içeren endotele bağımlı bir gevşemeye neden olmaktadır (Di Villa Bianca et al. , 2012). Bu da ÜT2/ÜTR sisteminin erektil disfonksiyon tedavisinde yeni bir terapötik hedef olacağını düşündürmektedir (Vaudry et al. , 2015).

4-Gastrointestinal Sistem

ÜT2'nin karaciğerde de farklı etkileri olduğu bazı çalışmalarda bulunmuştur (Vaudry et al. , 2015). Sirozlu hastalarda hepatik vendeki ÜT2 plazma konsantrasyonu hepatik portal venle karşılaştırıldığında artmış olduğu (Heller et al. , 2002), kronik karaciğer hastalarında hastalığın şiddetine bağlı olarak serumdaki ÜT2 seviyelerinin yükselmiş olduğu gözlenmiştir (Kemp et al. , 2007).

İnsan (Coulouarn et al. , 1998), fare (Dubessy et al. , 2008), sıçan (Sugo et al. , 2003) bağırsağında ÜT2 ve ÜIP'nin mRNA ekspresyonunun olduğu görülmüştür. ÜT2'nin oluşturduğu kontraktıl cevabın COX ve fosfolipaz A2 inhibitörleri tarafından bloke edilmesi (Horie et al. , 2003) ÜT2'nin myenterik nöronlar üzerine etkisinin prostaglandin yolağı üzerinden olduğunu göstermektedir (Vaudry et al. , 2015). Ayrıca ÜT2'nin fare anokoksigeal kasında güçlü gevşemeye neden olduğu gözlenmiş ve bu da ÜT2'nin defekasyonun kontrolünde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Vaudry et al. , 2015).

5-Adrenal Bezler

ÜT2'nin fare ve sıçanın adrenal bezlerinde insan da ise adrenokortikal ve medullar dokuda ekspresyonu görülmüştür (Dubessy et al. , 2008; Sugo et al. , 2003). Yapılan çalışmalar ÜT2'nin adrenal korteks yada medulla tarafından üretilen bir parakrin faktör gibi davranarak kortikosteroid sekresyonunun düzen-

lenmesinde rol alabileceğini göstermiştir (Vaudry et al. , 2015).

ÜROTENSİN VE KANSER

Çeşitli vazoaaktif peptidlerin tümör hücrelerinden salgılandığı ve otokrin/parakrin faktör olarak rol oynadığı bilinmektedir (Sone et al. , 2000; Takahashi et al. , 2000; Ribatti et al. , 2007; Watt et al. , 2008; Spinazzi et al. , 2006; Takahashi, Totsune, Murakami and Shibahara 2001). Bazı tümör hücrelerinden üretilip salgılanan ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu uyaran Endotelin-1, bu vazoaaktif peptidlere bir örnektir. Endotelin-1 benzeri bir diğer vazoaaktif peptid olan adrenomedulin de tümör hücreleri tarafından üretilip salgılanmaktadır (Takahashi et al. , 2000; Morimoto et al. , 2008; Albertin et al. , 2005; Takahashi et al. , 2002.). Somatostatin benzeri siklik vazoaaktif bir peptid olan ÜT2'nin de bazı tümörlerin patogenezinde rol oynadığını son yapılan çalışmalar göstermiştir (Grieco et al. , 2011; Yumrutas et al. , 2015; Morimoto et al. , 2008; Wu et al. , 2010; Yu et al. , 2015; Wang et al. , 2011).

ÜT2'nin yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda anjiyojenik (Ribatti et al. , 2000) ve mitojenik (Y. Lin et al. , 2004) birçok etkisinin olduğu bilinmektedir. ÜT2'nin mitojenik özellik göstermesi MAP kinaz sinyal iletim yolağında yer alan ERK1/2 (Chen et al. , 2001; Matsushita et al. , 2003; Tamura et al. , 2003; Watanabe et al. , 2001b; Yoshimoto et al. , 2004; Ziltener et al. , 2002) ve bir diğer yolak olan aktin/miyozin iskeletinin kontrolünden sorumlu, RhoA/Rho kinaz yolağına (Watanabe et al. , 2006) bağlıdır. ÜT2'nin güçlü anjiyojenik özellik göstermesi ise klasik bir anjiyojenik sitokin olan fibroblast growth faktör'le karşılaştırıldığında belirlenmiştir (Ribatti et al. , 2000). Bu prosesin bir ÜTR antagonisti olarak belirlenen palosuran (ACT058362) tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir (Clozel et al. , 2004). ÜT2'nin anjiyojenik ve mitojenik etkilerinin, onun otokrin/parakrin faktör olarak işlev görmesine dayandırılmaktadır (Spinazzi et al. , 2006). ÜT2 birçok tümör hücresinde proliferasyona neden olurken, bu proliferatif etkisini RhoA-Rho kinaz ve ERK fosforilasyonu yoluyla yaptığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. (Chen et al. , 2001; Matsushita et al. , 2003; Tamura et al. , 2003; Watanabe et al. , 2001a, 2001b; Yoshimoto et al. , 2004; Ziltener et al. , 2002).

ÜT2'nin çeşitli kanser türlerinde önemli roller üstlenebilecek bir potansiyeli olduğu hem hücre kültürü çalışmalarında (Tablo 1) hem de klinik çalışmalarda (Tablo 2) gösterilmiştir. Bunu daha iyi anlayabilmek için literatürde yapılan çalışmalarda ÜT2'nin çeşitli kanser türlerindeki rolleri aşağıda özetlenmektedir.

Tablo 1: ÜT2 ve ÜTR'nin kanser ile ilgili hücre kültürü çalışmaları

YAZAR/YIL	HÜCRE TİPİ	TEST	SONUÇ
Takahashi, Totsune, Murakami and Shibahara, 2001	T98G glioblastoma, IMR-32nöroblastoma, BeWokoryokarsinom, SW13 adrenokortikal, DLD-1 kolorektaladenokarsinom, He Laservikal kanser hücreleri	RT-PCR Kromotografi Radyoimmünoassay	ÜT2 ve ÜTR'nin hücre hatlarında ekspresyonlarının görülmesi, ÜT2'nin SW13 adrenokortikal hücrelerinden salgılandığı gözlenmiştir.
Takahashi et al. , 2003	SW-13 insan adrenokortikal, VMRC-RCW renal karsinoma hücreleri	Proliferasyon	ÜT2'nin yüksek konsantrasyonda (10^{-7} mol/l) VMRC-RCW hücrelerinde sitotoksik olduğu, SW13 (10^{-7} ve 10^{-8} mol/l) ve VMRC-RCW(10^{-8} mol/l) hücrelerinde proliferasyonu uyardığı belirlenmiştir.
Zeng et al. , 2006	PC-12 sıçan feokromasitoma, İnsan feokromasitoma hücre hattı	MTT RT-PCR	ÜT2 ve ÜTR'nin feokromasitoma patogeneziindeki rolü tespit edilmiştir.
Grieco et al. , 2011	PC3, DU145, LNCaP prostat kanseri hücre hattı	Western Blot Real time RT-PCR	ÜTR'nin prostat adenokarsinomada biyolojik rolü gözlenmiştir.
Wu et al. , 2010	A549 insan akciğer adenokarsinoma hücre hattı	RT-PCR İmmünohistokimya Western Blot MTT	ÜT2'nin insan akciğer adenokarsinoma'nın patogeneziinde rol oynadığı görülmüştür.
Franko et al. , 2014	HT1376, MCR, T24 insan mesane hücre hattı	MTT Western Blot FACS	ÜT2 ve ÜTR'nin mesane kanseri progresyonunda rolü olduğu gözlenmiştir.
Yu et al. , 2014	QSG-7701 insan karaciğer hücresi, BEL-7402 insan hepatoma hücre hattı	Real time PCR Western Blot	HCC'de ÜT2/ÜTR sisteminin up-regülasyonu BEL-7402 hücre proliferasyonunu arttırdığı belirlenmiştir.
Yu et al. , 2015	WB-F344 sıçan hepatik oval hücre hattı	MTT Western Blot Hücre Siklus analizi Hücre proliferasyon analizi	ÜT2'nin oksidatif strese neden olduğu ve HCC'nin patogeneziinde rolü olduğu gözlenmiştir.

ÜT2: Ürotensin-2; ÜTR: Ürotensin-2 reseptörü; HCC: hepatosellüler karsinom hücre hattı; T98G: glioblastoma hücre hattı; IMR-32: nöroblastoma hücre hattı; BeWo: koryokarsinom hücre hattı; SW13: adrenokortikal hücre hattı; DLD-1: kolorektal adenokarsinom hücre hattı; HeLa: servikal kanser hücreleri; VMRC-RCW: renal karsinoma hücreleri; PC-12: sıçan feokromasitoma hücreleri; PC3, DU145, LNCaP: prostat kanseri hücreleri; A549: insan akciğer adenokarsinoma hücre hattı; HT1376, MCR, T24: insan mesane hücre hattı; QSG-7701: insan karaciğer hücresi; BEL-7402: insan hepatoma hücre hattı; WB-F344: sıçan hepatik oval hücre hattı; MTT: Mitokondriyel toksite testi; RT-PCR: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu; Real time PCR: Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu

1-Karaciğer Kanseri (Hepatosellüler karsinom)

Primer karaciğer kanserlerinin %90'ın dan fazlasında hepatosellüler karsinom (HCC) yer tutmaktadır ve dünyada en yaygın 5. ci kanser türüdür (Jemal et al. , 2008). HCC'nin oluşmasına genel olarak; alkol tüketimi, hepatit B ve C virüsü, karaciğer sirozunu tetikleyen metabolik bozuklukların neden olduğu düşünülmektedir. Ancak HCC'nin mekanizmasının altında yatan sebep tam olarak belli değildir. Literatürde ÜT2/ÜTR sisteminin HCC ile ilgisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Hongxia Wang ve arkadaşları (2010) sıçanda dietilnitrozamin ile oluşturdukları prekanseröz karaciğer lezyonlarında ÜT2/ÜTR sisteminin rolünü incelemişlerdir. ÜT2'nin hepatik oval hücrelerde (HOC) hücre proliferasyonu üzerine in vitro araştırmalar yapmışlardır. Bu karaciğer kanser modelinde; ÜT2'nin plazma ve karaciğer değerlerinin arttığı, ÜTR'nin mRNA ve protein ekspresyonlarının ise kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmalarında ÜT2/ÜTR sisteminin prekanseröz karaciğer lezyonlarında upregülasyonu olduğu, pro-

tein kinaz C (PKC) ve ERK1/2 yolağına bağılı olarak HOC'ın proliferasyonun ÜT2 ile uyarıldığını göstermişlerdir (Wang et al. , 2011).

Hongxia Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir diğerk çalışmada (2014), ÜT2/ÜT sisteminin ekspresyonunu in vivo ve in vitro olarak insan hepatosellüler karsinom ve BEL-7402 insan hepatosellüler hücre hattında araştırmışlardır. Araştırmacılar önceki çalışmalarında ÜT2'nin hepatosellüler karsinom patogenezi üzerindeki etkisini PKC ve ERK1/2 fosforilasyon yoluyla yaptığını göstermişlerdir. Bu çalışmalarında ise PKC ve ERK1/2 yolağına ek olarak p38 MAPK yolağının da rolü olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca PKC inhibitörü GF109203x, ERK inhibitörü PD184352 ve p38 MAPK inhibitörü SB203580'in BEL-7402 hücrelerinde ÜT2 ile indüklenmiş proliferasyonu durdurduğunu göstererek, ÜT2'nin BEL-7402 hücrelerinde uyardığı proliferasyonun PKC/ERK/p38 MAPK yolağıyla olduğunu kanıtlamışlardır (Yu et al. , 2014).

ÜT2/ÜT sisteminin HCC'deki up-regülasyonunu gösteren Hongxia Wang ve arkadaşları son yaptıkları çalışmada (2015) ise diğerlerinden farklı olarak ÜT2'nin akciğer arter düz kas hücrelerinde (PASMCS) membran bağımlı NADPH oksidazı uyararak reaktif oksijen türlerini (ROS) oluşturduğuna dair literatürdeki bilgilere dayanarak karaciğer kanser hücreleri kökenlerinden biri olan hepatik projenitör hücreler (HPC) üzerinde ÜT2 ve ROS'un ilişkisini incelemişlerdir. HCC'de ROS seviyesi ve NADPH oksidaz ekspresyonunun mekanizmasını araştırmak için hepatik oval hücre hattı WBF344 kullanmışlardır. Çalışmalarının sonucunda, ÜT2'nin NADPH oksidaz yolağına bağılı olarak ROS seviyesini arttırarak oksidatif strese neden olduğu ve HCC patogeneziinde rolü olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarının kanserden korunma için yeni bakış açısını temsil ettiğini söylemişlerdir (Yu et al. , 2015).

2-Akciğer Kanseri

Akciğer kanseri ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda; Yu-QingWu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada insan akciğer adenokarsinom A549 hücrelerinde ÜT2 ve ÜTR'nin mRNA ve protein ekspresyonlarını göstermişlerdir. İn vitro olarak ekzojen ÜT2'nin bu hücrelerde proliferasyonu uyardığını, in vivo ksenograft modelde ise ÜT2'nin tümör gelişimini iletlediği sonucuna varmışlardır. Bu verilere dayanarak ÜT2'nin akciğer patogeneziinde rolü olduğu ve klinik olarak akciğer adenokarsinomunda yeni bir terapötik

bakış açısı oluşturabileceğini göstermişlerdir (Wu et al. , 2010). Aynı yıllarda Arnold S. Kristof ve arkadaşları yaptıkları çalışmada lenfanjiomyomatozis (LAM) bulunan akciğer hastalarında ÜT2, ÜİP ve ÜTR'nin ekspresyonlarını araştırmışlardır. LAM bulunan akciğer lezyonlarında ÜTR ekspresyonunun belirgin derece yüksek olması bu mitojenik peptidin LAM'ın patogeneziinde rolü olabileceğini göstermiştir (Kristof et al. , 2010).

3-Adrenal Kanserler (adrenal tümörler, adrenokortikal tümörler, feokromasitoma)

Genel olarak adrenokortikal ve sinir ucu kökenli feokromasitoma tümörlerinde endotelin-1, adrenomedulin gibi çeşitli vazoaaktif peptidlerin ekspresyonları görülmektedir (Takahashi et al. , 1998; Takahashi et al. , 2000; Takahashi, Totsune, Murakami, and Shibahara, 2001; Takahashi et al. , 2002; Takahashi et al., 2003; Albertin et al. , 2005). Bu da bilim adamlarını vazoaaktif bir peptid olan ÜT2'nin adrenal tümörlerdeki rolünü araştırmaya yöneltmiştir.

Yapılan bir çalışmada SW13 adrenokortikal karsinom hücrelerinden ÜT2'nin salgılandığını tespit etmişlerdir (Takahashi, Totsune, Murakami, and Shibahara, 2001). Daha önceki çalışmalarında sadece endotelin-1 ve adrenomedulin'nin SW13 adrenokortikal karsinom hücrelerinden salgılandığını söylemişlerdir (Takahashi et al. , 2000). Bu çalışmalarında ise bu iki vazoaaktif peptide bir üçüncüsü olan ÜT2 de eklenmiştir. ÜT2'nin otokrin/parakrin faktör rolünü üstlenip SW13 adrenokortikal karsinom hücrelerinden üretilip salgılanmasının tümör gelişiminde etkisinin olabileceğinin altını çizmişlerdir (Takahashi, Totsune, Murakami, and Shibahara, 2001).

Kazuhiro Takahashi ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğerk çalışmada feokromasitoma, adrenokortikal adenoma, adrenokortikal karsinom, ganglionöroblastoma, nöroblastoma da RT-PCR yöntemiyle ÜT2 ve ÜTR'nin ekspresyonlarına bakılmıştır. ÜT2'nin adrenokortikal düzenleyici peptidlerdeki hipoteze uyumlu olarak ÜT2 ve ÜTR'nin adrenokortikal tümörlerinde ekspresyonlarını göstermişlerdir (Takahashi et al. , 2003).

Klinik tabloda yüksek kan basıncıyla belirtilerini gösteren nöroendokrin tümör olan feokromasitoma ile yapılan bir çalışmada ise hem sıçan hem de insan feokromasitoma hücresinde ÜT2'nin proliferatif etkisine bakılmıştır. ÜT2'nin sıçan feokromasitoma hücresinde proliferasyonu görülmezken, insan feokroma-

sitoma hücrelerinde ise belirgin proliferatif etkisi gözlemlenmiştir. ÜT2 ve ÜTR'nin mRNA ekspresyonları feokromasitoma hücrelerinde normal adrenal dokulardan daha düşük çıkmıştır. Ancak adrenal feokromasitoma hücrelerindeki ÜT2 ve ÜTR'nin mRNA ekspresyonları ekstra-adrenal feokromasitomadan daha düşüktür. Bu sonuca dayanarak ÜT2 ve ÜTR'nin feokromasitoma patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir (Zeng et al. , 2006).

ÜT2 ve ÜTR'nin farklı bir çalışmada hem medulla hem de korteks orijinli çeşitli adrenal tümörler ve neoplazma özelliği olmayan adrenal dokularda immunohistokimyasal olarak ekspresyonlarına bakılmıştır. ÜT2 ve ÜTR'nin adrenokortikal tümör gelişimini düzenleyici etkisi olduğunu gözlemlenmiştir (Morimoto et al. , 2008).

4-Meme Kanseri

ÜT2 ve ÜTR'nin birçok hastalık ve çeşitli kanser türleri üzerindeki etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. çoğunlukla kadınlarda sık görülen karmaşık ve heterojen malign hastalıklardan biri olan meme kanseri (Yumrutas et al. , 2015) ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır.

Balakan ve arkadaşları (2014) ÜT2 ve ÜTR'nin meme kanseri ile ilişkisini inceledikleri çalışmalarında, meme kanseri hastalarının tümörlü ve normal meme dokusunda mRNA ekspresyonunu ÜT2 için %89, 9; ÜTR için %93, 2 olarak, meme kanseri için pozitif belirleyici olan SSTR için %75 olarak belirlemişlerdir. ÜT2 ve ÜTR arasında belirgin derecede bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. ÜTR'nin ekstra nodal invazyonlu hastalarda daha düşük, ÜT2'nin ise lenfatik invazyonlu hastalarda belirgin derecede düşük olduğu tespit edilmiştir. Bütün bu bulgular ÜT2 ve ÜTR'nin meme kanseri tümörü oluşumunda iyi bir prognostik faktör olarak rol oynadığını göstermektedir (Balakan et al. , 2014).

ÜT2 geninin hem Thr21Met hem de Ser89Asn polimorfizminin başta diyabet olmak üzere birçok hastalık üzerindeki etkisi araştırılmasına rağmen meme kanseri üzerindeki etkisine yönelik araştırmaya rastlanmaması Yumrutas ve arkadaşlarını (2014) ÜT2 gen polimorfizmini ve ÜT2 plazma seviyesinin meme kanseri üzerindeki rolünü araştırmaya yöneltmiştir. Çalışmalarında meme kanseri olan hastaların plazma ÜT2 seviyelerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin derecede azalmış olduğunu

belirtmişler ve bu sonuca dayanarak ÜT2'nin meme kanserinde önemli bir rolü olabileceğini ve Thr21Met polimorfizminde plazma ÜT2 seviyesinin düştüğünü belirtmişlerdir. Bu bulguya dayanarak Thr21Met polimorfizmin fonksiyonel analizinin meme kanserinin moleküler patogeneğinde ÜT2'nin rolüne ışık tutacağına ve ÜT2 geninde Thr21Met polimorfizminin meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir (Yumrutas et al. , 2015).

5-Renal Karsinomlar

Böbrekte suyun geri emilimi ve glomerular filtrasyon hızı (GFR) gibi fonksiyonlar anjiyotensin-II gibi çeşitli vazoaaktif peptidler tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu fonksiyonlarda vazoaaktif peptid olan ÜT2'nin de rolü olabilir düşüncesiyle literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.

İn vivo olarak anestezi altındaki primatlara ÜT2'nin verilmesi sonucunda şiddetli renal vazokonstriksiyon meydana getirdiği görülmüştür (Ames et al. , 1999). Sıçanlarda ise renal hiperemiye bağlı olarak arteryal kan basıncında etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Gardiner et al. , 2001).

Andre Shenouda ve arkadaşları ÜT2'nin böbreklerde ve renal karsinomlardaki immunoreaktif lokalizasyonlarını araştırmışlardır. ÜT2'nin renal karsinomda ve böbrek tübülüslerinde bol miktarda ekspresyonunun olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuç mitojenik bir peptid olan ÜT2'nin insan renal sisteminin patofizyolojisinde rol oynayabileceğini göstermiştir (Shenouda et al. , 2002).

6-Diğer Kanser Türleri (Prostat ve Mesane)

ÜT2 ve ÜTR'nin prostat kanserine etkisi ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. ÜT2/ÜTR'nin prostat kanseri ile ilgili in vivo ve in vitro olarak yapılan çalışmada ÜTR'nin insan prostat adenokarsinomunun prognozunu belirleyen bir marker olabileceğini göstermişlerdir (Grieco et al. , 2011).

Dünyada en yaygın malign tümörlerden dördüncüsü olan mesane kanserinin ÜT2/ÜTR ile ilişkisi ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmada ÜTR'nin mesane kanserindeki biyolojik rolü araştırılmıştır. ÜTR ekspresyonunun kasa invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) hastalığının progresyonunda belirleyici faktör olabileceğini göstermişlerdir (Franco et al. , 2014).

Tablo 2: ÜT2 ve ÜTR ile ilgili klinik kanser çalışmaları

YAZAR/YIL	HASTA SAYISI	TEST	SONUÇ
Shenouda et al. , 2002	11 sağlıklı 6 renal karsinom	immunohistokimyasal analiz	ÜT2'nin renal karsinomda yüksek ekspresyonu belirlenmiştir.
Takahashi et al. , 2003	7 iyi huylu feokromasitoma 9 adrenokortikal adenoma 4 adrenokortikal karsinoma 1 ganglionöroblastoma 5 nöroblastoma	RT-PCR Radyoimmünoassay	Adrenokortikal tümörlerinde ÜT2 ve ÜTR'nin ekspresyonlarının gözlenmiştir.
Morimoto et al. , 2008	35 adrenokortikal tümör 8 adrenomedulla-feokromasitoma	immünohistokimyasal analiz	ÜT2 ve ÜTR 'nin adrenal tümörlerin hem kortikal hem medulla kısımlarında ekspresyonu gözlenmiştir.
Kristof et al. , 2010	7 LAM 6 sağlıklı	immünohistokimyasal analiz	ÜTR'nin LAM'li akciğer hastalarında yüksek ekspresyonu tespit edilmiştir.
Grieco et al. , 2011	195 prostat kanseri hastası	immünohistokimyasal analiz	ÜTR'nin prostat adenokarsinomada biyolojik rolü olduğu gözlenmiştir.
Balakan et al. , 2014	59 meme kanseri hastası	Real Time PCR	ÜT2 ve ÜTR'nin meme kanserinde prognostik faktör olduğu gözlenmiştir.
Yumrutaş et al. , 2014	149 meme kanseri 148 sağlıklı	ÜTS2 gen'in genotipik analizi ÜT2 plazma seviyesinin ölçümü	Meme kanserinde ÜT2 plazma seviyelerinin azaldığını, ÜTS2 geninde Thr21Met polimorfizmin meme kanseri gelişiminde bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.
Yu et al., 2014	Belirtilmemiş	Real Time PCR Western Blot İmmünohistokimyasal analiz	ÜT2/ÜTR sisteminin HCC'de önemli rolü olduğu gözlenmiştir.
Franko et al. , 2014	159 KİOMK hastası	Real Time PCR İmmünohistokimyasal analiz	ÜT2 ve ÜTR'nin mesane kanseri progresyonunda rolü olduğu görülmüştür.
Yu et al., 2015	27 HCC hastası	Western Blot SOD, GSH-Px, MDA	ÜT2'nin oksidatif strese neden olduğu ve HCC'nin patogenezinde rolü olduğu belirlenmiştir.

ÜT2: Ürotensin-2; ÜTR: Ürotensin-2 reseptörü; **RT-PCR**: Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu; **Real time PCR**: Gerçek zamanlı kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu; **HCC**: hepatosellüler karsinom hücreleri; **LAM**: lenfanjiomatozis; **KİOMK**: kasa invaze olmayan mesane kanseri; **SOD**: Süperoksitdismutaz; **MDA**: Malondialdehit; **GSH Px**: Glutasyon peroksidaz

SONUÇ

ÜT2 ve ÜTR'nin kanser ile ilgili fizyolojik ve patofizyolojik rolleri tam olarak anlaşılacakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmaların başrolünde kendini göstermektedir. ÜT2 ve ÜTR'nin vücudumuzdaki yaygın dağılımı, fizyolojik ve patofizyolojik etkileri hakkındaki bilgiler her geçen gün artmaktadır. PKC/cSrc/ERK ve RhoA/Rho kinaz yolları üzerinden mitojenik aktive gösteren ÜT2'nin kardiyovasküler, renal hastalıklar ve diyabet gibi pek çok hastalığın patofizyolojisinde önemli etkileri olduğu bulunmuştur. ÜT2 ve ÜTR'nin PKC/cSrc/ERK ve RhoA/Rho kinaz

yolları üzerinden mitojenik aktivite göstermesi, araştırmacılara ÜT2 ve ÜTR'nin kanser patogenezinde rol oynayan bir marker olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte çeşitli tümörlerden vazoaktif peptidlerin salgılanması, bilim adamlarını ÜT2'nin de vazoaktif peptid olarak çeşitli kanser türleri ve tümör gelişimi ile ilgili etkilerini araştırmaya yöneltmiştir. Yapılan ilk çalışmalarda, ÜT2 ve ÜTR'nin kanser üzerine etkileri daha çok adrenal tümörlerde araştırılmış ve sonuç olarak da adrenal tümörlerin fizyolojisi ve patofizyolojisinde ÜT2 ve ÜTR'nin otokrin/parakrin faktör olarak rol üstlendiği bulunmuştur. İn vivo ve in

vitro olarak yapılan son çalışmalarda ÜT2 ve ÜTR'nin akciğer, karaciğer, renal, meme, prostat kanseri gibi birçok tümör türlerinde de etkili olduğu görülmüştür. Özellikle son dönemdeki çalışmalar çeşitli kanser türleri için umut verici sonuçlar içermekte olup bu konu üzerinde yeterli araştırma bulunmamaktadır.

Bu literatür çalışmasıyla, ÜT2 ve reseptörünün temel ve klinik araştırmalar çerçevesinde birçok kanser türündeki fizyolojik rolü ve patofizyolojik mekanizması ile ilişkileri gösterilmiştir. Çalışma sonucunda ÜT2 ve ÜTR'nin çeşitli kanser türleri ile olası ilişkilerine dayanarak kanser tedavisinde bir umut ışığı olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu peptidin kanser üzerindeki terapötik değerininin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla in vivo ve in vitro çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Albertin, G. , Carraro, G. , Petrelli, L. , Guidolin, D. , Neri, G. , & Nussdorfer, G. G. (2005). Endothelin-1 and adrenomedullin enhance the growth of human adrenocortical carcinoma-derived SW-13 cell line by stimulating proliferation and inhibiting apoptosis. *International Journal of Molecular Medicine*, 15(3), 469-474.
- Ames, R. S. , Sarau, H. M. , Chambers, J. K. , Willette, R. N. , Aiyar, N. V. , Romanic, A. M. , . . . Coatney, R. W. (1999). Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*, 401(6750), 282-286.
- Balakan, O. , Kalender, M. E. , Suner, A. , Cengiz, B. , Oztuzcu, S. , Bayraktar, R. , . . . Camci, C. (2014). The relationship between urotensin II and its receptor and the clinicopathological parameters of breast cancer. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20, 1419-1425.
- Brkovic, A. , Hattenberger, A. , Kostenis, E. , Klabunde, T. , Flohr, S. , Kurz, M. , . . . Fournier, A. (2003). Functional and binding characterizations of urotensin II-related peptides in human and rat urotensin II-receptor assay. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306(3), 1200-1209.
- Cadırıcı, E. , Halici, Z. , Yayla, M. , Toktay, E. , Bayir, Y. , Karakus, E. , . . . Albayrak, A. (2016). Blocking of urotensin receptors as new target for treatment of carrageenan induced inflammation in rats. *Peptides*, 82, 35-43.
- Chen, Y. , Zhao, M. , Liu, X. , Yao, W. , Yang, J. , Zhang, Z. , and Tang, C. (2001). Urotensin II receptor in the rat airway smooth muscle and its effect on the rat airway smooth muscle cells proliferation. *Chinese Medical Sciences Journal= Chung-kuo i hsueh ko hsueh tsa chih/Chinese Academy of Medical Sciences*, 16(4), 231-235.
- Clozel, M. , Binkert, C. , Birker-Robaczewska, M. , Bokhadra, C. , Ding, S. -S. , Fischli, W. , . . . Muller, C. (2004). Pharmacology of the urotensin-II receptor antagonist ACT-058362: first demonstration of a pathophysiological role of the urotensin system. *J Pharmacol Exp Ther*, 311(1), 204-212.
- Coulouarn, Y. , Jégou, S. , Tostivint, H. , Vaudry, H. , and Lihrmann, I. (1999). Cloning, sequence analysis and tissue distribution of the mouse and rat urotensin II precursors. *FEBS Letters*, 457(1), 28-32.
- Coulouarn, Y. , Lihrmann, I. , Jégou, S. , Anouar, Y. , Tostivint, H. , Beauvillain, J. C. , . . . Vaudry, H. (1998). Cloning of the cDNA encoding the urotensin II precursor in frog and human reveals intense expression of the urotensin II gene in motoneurons of the spinal cord. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(26), 15803-15808
- Davenport A. P, and Marguire, J. J. (2000). Urotensin II: fish neuropeptide catches orphan receptor. *Trends Pharmacol Sci.* , 21(3), 80-92. .
- Di Villa Bianca, R. D. E, Cirino, G. , Mitidieri, E. , Colletta, C. , Grassia, G. , Roviezzo, F. , . . . Mirone, V. (2010). Urotensin II: a novel target in human corpus cavernosum. *The Journal of Sexual Medicine*, 7(5), 1778-1786.
- Di Villa Bianca, R. D. E. , Mitidieri, E. , Fusco, F. , D'Aiuto, E. , Grieco, P. , Novellino, E. , . . . Sorrentino, R. (2012). Endogenous urotensin II selectively modulates erectile function through eNOS. *PLoS ONE*, 7(2), e31019.
- Do-Rego, J. -C. , Chatenet, D. , Orta, M. -H. , Naudin, B. , Le Cudennec, C. , Leprince, J. , . . . Costentin, J. (2005). Behavioral effects of urotensin-II centrally administered in mice. *Psychopharmacology*, 183(1), 103-117.
- Douglas, S. A. and Ohlstein, E. H. (2000). Human urotensin-II, the most potent mammalian vasoconstrictor identified to date, as a therapeutic target for the management of cardiovascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 10(6), 229-237.

- Dubessy, C. , Cartier, D. , Lectez, B. , Bucharles, C. , Chartrel, N. , MonteroHadjadje, M. , . . . Scalbert, E. (2008). Characterization of urotensin II, distribution of urotensin II, urotensin II related peptide and UT receptor mRNAs in mouse: evidence of urotensin II at the neuromuscular junction. *Journal of Neurochemistry*, 107(2), 361-374.
- Franco, R. , Zappavigna, S. , Gigantino, V. , Luce, A. , Cantile, M. , Cerrone, M. , . . . Di Lorenzo, G. (2014). Urotensin II receptor determines prognosis of bladder cancer regulating cell motility/invasion. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 33(48), 1-10.
- Flohr, S. , Kurz, M. , Kostenis, E. , Brkovich, A. , Fournier, A. , and Klabunde, T. (2002). Identification of nonpeptidic urotensin II receptor antagonists by virtual screening based on a pharmacophore model derived from structure-activity relationships and nuclear magnetic resonance studies on urotensin II. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 1799-1805.
- Gardiner, S. , March, J. , Kemp, P. , Davenport, A. , and Bennett, T. (2001). Depressor and regionally selective vasodilator effects of human and rat urotensin II in conscious rats. *British Journal of Pharmacology*, 132(8), 1625-1629.
- Grieco, P. , Franco, R. , Bozzuto, G. , Toccaceli, L. , Sgambato, A. , Marra, M. , . . . Striano, S. (2011). Urotensin II receptor predicts the clinical outcome of prostate cancer patients and is involved in the regulation of motility of prostate adenocarcinoma cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 112(1), 341-353.
- Heller, J. , Schepke, M. , Neef, M. , Woitas, R. , Rabe, C. , and Sauerbruch, T. (2002). Increased urotensin II plasma levels in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 37(6), 767-772.
- Horie, S. , Yasuda, S. , Tsurumaki, Y. , Someya, A. , Saito, T. , Okuma, Y. , . . . Murayama, T. (2003). Contraction of isolated guinea-pig ileum by urotensin II via activation of ganglionic cholinergic neurons and acetylcholine release. *Neuropharmacology*, 45(7), 1019-1027.
- Huitron-Resendiz, S. , Kristensen, M. P. , Sánchez-Alavez, M. , Clark, S. D. , Grupke, S. L. , Tyler, C. , . . . Criado, J. R. (2005). Urotensin II modulates rapid eye movement sleep through activation of brainstem cholinergic neurons. *The Journal of Neuroscience*, 25(23), 5465-5474.
- Jégou, S. , Cartier, D. , Dubessy, C. , Gonzalez, B. J. , Chatenet, D. , Tostivint, H. , . . . Lihrmann, I. (2006). Localization of the urotensin II receptor in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology*, 495(1), 21-36.
- Jemal, A. , Siegel, R. , Ward, E. , Hao, Y. , Xu, J. , Murray, T. , and Thun, M. J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 58(2), 71-96.
- Kemp, W. , Krum, H. , Colman, J. , Bailey, M. , Yandle, T. , Richards, M. , and Roberts, S. (2007). Urotensin II: a novel vasoactive mediator linked to chronic liver disease and portal hypertension. *Liver International*, 27(9), 1232-1239.
- Kinney, W. A. , Almond Jr, H. R. , Qi, J. , Smith, C. E. , Santulli, R. J. , de Garavilla, L. , . . . Feinstein, M. A. (2002). Structure–function analysis of urotensin II and its use in the construction of a ligand–receptor working model. *Angewandte Chemie International Edition*, 41(16), 2940-2944.
- Köse, D. , and Akpınar, E. (2014). The importance of urotensin and urotensin receptors in cardiovascular system. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 4(10), 136-142.
- Kristof, A. S. , You, Z. , Han, Y. -S. , and Giaid, A. (2010). Protein expression of urotensin II, urotensin-related peptide and their receptor in the lungs of patients with lymphangioleiomyomatosis. *Peptides*, 31(8), 1511-1516.
- Langham, R. G. , Kelly, D. J. , Gow, R. M. , Zhang, Y. , Dowling, J. K. , Thomson, N. M. , and Gilbert, R. E. (2004). Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*, 44(5), 826-831.
- Lin, L. , Ding, W. -H. , Jiang, W. , Zhang, Y. -G. , Qi, Y. -F. , Yuan, W. -J. , and Tang, C. -S. (2004). Urotensin-II activates L-arginine/nitric oxide pathway in isolated rat aortic adventitia. *Peptides*, 25(11), 1977-1984.
- Lin, Y. , Matsumura, K. , Tsuchihashi, T. , Fukuhara, M. , Fujii, K. , and Iida, M. (2004). Role of ERK and Rho kinase pathways in central pressor action of urotensin II. *Journal of Hypertension*, 22(5), 983-988.
- Liu, Q. , Pong, S. -S. , Zeng, Z. , Zhang, Q. , Howard, A. D. , Williams, D. L. , . . . McDonald, T. P. (1999). Identification of urotensin II as the endogenous ligand for the orphan G-protein-coupled receptor GPR14. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 266(1), 174-178.

- Lu, Y. , Zou, C. -J. , Huang, D. -W. , and Tang, C. -S. (2002). Cardiovascular effects of urotensin II in different brain areas. *Peptides*, 23(9), 1631-1635.
- Maguire, J. J. , Kuc, R. E. , and Davenport, A. P. (2000). Orphan receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *British Journal of Pharmacology*, 131(3), 441-446.
- Marchese, A. , Heiber, M. , Nguyen, T. , Heng, H. H. , Saldivia, V. R. , Cheng, R. , . . . Gregor, P. (1995). Cloning and chromosomal mapping of three novel genes, GPR9, GPR10, and GPR14, encoding receptors related to interleukin 8, neuropeptide Y, and somatostatin receptors. *Genomics*, 29(2), 335-344.
- Matsushita, M. , Shichiri, M. , Fukai, N. , Ozawa, N. , Yoshimoto, T. , Takasu, N. , and Hirata, Y. (2003). Urotensin II is an autocrine/paracrine growth factor for the porcine renal epithelial cell line, LLCPK1. *Endocrinology*, 144(5), 1825-1831.
- Matsushita, M. , Shichiri, M. , Imai, T. , Iwashina, M. , Tanaka, H. , Takasu, N. , and Hirata, Y. (2001). Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *Journal of Hypertension*, 19(12), 2185-2190.
- Mori, M. , Sugo, T. , Abe, M. , Shimomura, Y. , Kurihara, M. , Kitada, C. , . . . Onda, H. (1999). Urotensin II is the endogenous ligand of a G-protein-coupled orphan receptor, SENR (GPR14). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 265(1), 123-129.
- Morimoto, R. , Satoh, F. , Murakami, O. , Totsune, K. , Arai, Y. , Suzuki, T. , . . . Takahashi, K. (2008). Immunolocalization of urotensin II and its receptor in human adrenal tumors and attached non-neoplastic adrenal tissues. *Peptides*, 29(5), 873-880.
- Nothacker, H. -P. , Wang, Z. , McNeill, A. M. , Saito, Y. , Merten, S. , O'Dowd, B. , . . . Civelli, O. (1999). Identification of the natural ligand of an orphan G-protein-coupled receptor involved in the regulation of vasoconstriction. *Nature Cell Biology*, 1(6), 383-385.
- Nothacker, H. P. , and Clark, S. (2005). From heart to mind. *FEBS Journal*, 272(22), 5694-5702.
- Onan, D. , Hannan, R. D. , and Thomas, W. G. (2004). Urotensin II: the old kid in town. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15(4), 175-182.
- Opgaard, O. S. , Nothacker, H. -P. , Ehlert, F. J. , and Krause, D. N. (2000). Human urotensin II mediates vasoconstriction via an increase in inositol phosphates. *European Journal of Pharmacology*, 406(2), 265-271.
- Protopopov, A. , Kashuba, V. , Podowski, R. , Gizatul-lin, R. , Sonnhammer, E. , Wahlestedt, C. , and Zabarovsky, E. R. (2000). Assignment 1 of the GPR14 gene coding for the G-protein-coupled receptor 14 to human chromosome 17q25. 3 by fluorescent in situ hybridization. *Cytogenetic and Genome Research*, 88(3-4), 312-313.
- Ribatti, D. , Conconi, M. T. , and Nussdorfer, G. G. (2007). Nonclassic endogenous novel regulators of angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, 59(2), 185-205.
- Ribatti, D. , Vacca, A. , and Presta, M. (2000). The discovery of angiogenic factors: A historical review. *General Pharmacology: The Vascular System*, 35(5), 227-231.
- Robert S. Ames, Henry M. Sarau, Johathan K. Chambers, Robert N. Willette, Nambi V. Aiyar, Anne M. Romanic, . . . Douglas, S. A. (1999). Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*, 401, 282-286.
- Ross, B. , McKendy, K. , and Giaid, A. (2010). Role of urotensin II in health and disease. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(5), 1156-1172.
- Rossowski, W. J. , Cheng, B. -L. , Taylor, J. E. , Datta, R. , and Coy, D. H. (2002). Human urotensin II-induced aorta ring contractions are mediated by protein kinase C, tyrosine kinases and Rho-kinase: inhibition by somatostatin receptor antagonists. *European Journal of Pharmacology*, 438(3), 159-170.
- Russell, F. D. , Molenaar, P. , and O'Brien, D. M. (2001). Cardiostimulant effects of urotensin II in human heart in vitro. *British Journal of Pharmacology*, 132(1), 5-9.
- Sauzeau, V. , Le Mellionec, E. , Bertoglio, J. , Scalbert, E. , Pacaud, P. , and Loirand, G. (2001). Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circulation Research*, 88(11), 1102-1104.
- Shenouda, A. , Douglas, S. A. , Ohlstein, E. H. , and Giaid, A. (2002). Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 50(7), 885-889.
- Sone, M. , Takahashi, K. , Totsune, K. , Murakami, O. , Arihara, Z. , Satoh, F. , . . . Shibahara, S. (2000). Expression of endothelin-1 and endothelin receptors in cultured human glioblastoma cells. *Journal*

- of *Cardiovascular Pharmacology*, 36(5), 390-392
- Spinazzi, R. , Albertin, G. , Nico, B. , Guidolin, D. , Di Liddo, R. , Rossi, G. P. , . . . Nussdorfer, G. G. (2006). Urotensin-II and its receptor (UT-R) are expressed in rat brain endothelial cells, and urotensin-II via UT-R stimulates angiogenesis in vivo and in vitro. *International Journal of Molecular Medicine*, 18(6), 1107-1112.
- Sugo, T. , and Mori, M. (2008). Another ligand fishing for G protein-coupled receptor 14: discovery of urotensin II-related peptide in the rat brain. *Peptides*, 29(5), 809-812.
- Sugo, T. , Murakami, Y. , Shimomura, Y. , Harada, M. , Abe, M. , Ishibashi, Y. , . . . Mori, M. (2003). Identification of urotensin II-related peptide as the urotensin II-immunoreactive molecule in the rat brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 310(3), 860-868.
- Takahashi, K. , Totsune, K. , Murakami, O. , and Shibahara, S. (2001). Expression of urotensin II and urotensin II receptor mRNAs in various human tumor cell lines and secretion of urotensin II-like immunoreactivity by SW-13 adrenocortical carcinoma cells. *Peptides*, 22(7), 1175-1179
- Takahashi, K. , Totsune, K. , and Murakami, O. (2001). Expression of three vasoactive peptides, urotensin-II, adrenomedullin, and endothelin-1, in a human renal cell carcinoma cell line, VMRC-RCW. *Clinical and Experimental Nephrology*, 5(4), 246-249.
- Takahashi, K. , Totsune, K. , Murakami, O. , Arihara, Z. , Noshiro, T. , Hayashi, Y. , and Shibahara, S. (2003). Expression of urotensin II and its receptor in adrenal tumors and stimulation of proliferation of cultured tumor cells by urotensin II. *Peptides*, 24(2), 301-306.
- Takahashi, K. , Yoshinoya, A. , Murakami, O. , Totsune, K. , and Shibahara, S. (2000). Production and secretion of two vasoactive peptides, adrenomedullin and endothelin-1, by cultured human adrenocortical carcinoma cells. *Peptides*, 21(2), 251-256.
- Takahashi, K. , Totsune, K. , and Murakami, O. (2002). Adrenocortical peptides: autocrine or paracrine regulators for the steroid hormone secretion or the cell proliferation? *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 110(08), 373-380.
- Takahashi, K. , Satoh, F. , Sone, M. , Totsune, K. , Arihara, Z. , Noshiro, T. , . . . Murakami, O. (1998). Expression of adrenomedullin mRNA in adrenocortical tumors and secretion of adrenomedullin by cultured adrenocortical carcinoma cells. *Peptides*, 19(10), 1719-1724.
- Tal, M. , Ammar, D. A. , Karpuj, M. , Krizhanovsky, V. , Naim, M. , and Thompson, D. A. (1995). A novel putative neuropeptide receptor expressed in neural tissue, including sensory epithelia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 209(2), 752-759.
- Tamura, K. , Okazaki, M. , Tamura, M. , Isozumi, K. , Tasaki, H. , and Nakashima, Y. (2003). Urotensin II-induced activation of extracellular signal-regulated kinase in cultured vascular smooth muscle cells: involvement of cell adhesion-mediated integrin signaling. *Life Sciences*, 72(9), 1049-1060.
- Thanassoulis, G. , Huyhn, T. , and Giaid, A. (2004). Urotensin II and cardiovascular diseases. *Peptides*, 25(10), 1789-1794.
- Totsune, K. , Takahashi, K. , Arihara, Z. , Sone, M. , Satoh, F. , Ito, S. , . . . Murakami, O. (2001). Role of urotensin II in patients on dialysis. *The Lancet*, 358(9284), 810-811.
- Tzanidis, A. , Hannan, R. D. , Thomas, W. G. , Onan, D. , Autelitano, D. J. , See, F. , . . . Krum, H. (2003). Direct actions of urotensin II on the heart implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circulation Research*, 93(3), 246-253.
- Vaudry, H. , Do Rego, J. C. , Le Mevel, J. C. , Chatenet, D. , Tostivint, H. , Fournier, A. , . . . Leprince, J. (2010). Urotensin II, from fish to human. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1200(1), 53-66.
- Vaudry, H. , Leprince, J. , Chatenet, D. , Fournier, A. , Lambert, D. G. , Le Mével, J. -C. , . . . Vaudry, D. (2015). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCII. Urotensin II, urotensin II-related peptide, and their receptor: From structure to function. *Pharmacological Reviews*, 67(1), 214-258.
- Wang, H. , Dong, K. , Xue, X. , Feng, P. , and Wang, X. (2011). Elevated expression of urotensin II and its receptor in diethylnitrosamine-mediated precancerous lesions in rat liver. *Peptides*, 32(2), 382-387.
- Watanabe, T. , Kanome, T. , Miyazaki, A. , & Katagiri, T. (2006). Human urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease. *Hypertension Research*, 29(6), 375-387.
- Watanabe, T. , Pakala, R. , Katagiri, T. , and Benedict, C. R. (2001a). Synergistic effect of urotensin II with mildly oxidized LDL on DNA synthesis in vascular smooth muscle cells. *Circulation*, 104(1), 16-18.
- Watanabe, T. , Pakala, R. , Katagiri, T. , and Benedict, C. R. (2001b). Synergistic effect of urotensin II with serotonin on vascular smooth muscle

- cell proliferation. *Journal of Hypertension*, 19(12), 2191-2196.
- Watson, A. M. , and May, C. N. (2004). Urotensin II, a novel peptide in central and peripheral cardiovascular control. *Peptides*, 25(10), 1759-1766.
- Watt, H. L. , Kharmate, G. , and Kumar, U. (2008). Biology of somatostatin in breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 286(1), 251-261.
- Wu, Y. -Q. , Song, Z. , Zhou, C. -H. , Xing, S. -H. , Pei, D. -S. , and Zheng, J. -N. (2010). Expression of urotensin II and its receptor in human lung adenocarcinoma A549 cells and the effect of urotensin II on lung adenocarcinoma growth in vitro and in vivo. *Oncology Reports*, 24(5), 1179.
- Yasuda, T. , Masaki, T. , Gotoh, K. , Chiba, S. , Kaku-
ma, T. , and Yoshimatsu, H. (2012). Intracerebro-
ventricular administration of urotensin II regula-
tes food intake and sympathetic nerve activity in
brown adipose tissue. *Peptides*, 35(1), 131-135.
- Yoshimoto, T. , Matsushita, M. , and Hirata, Y. (2004).
Role of urotensin II in peripheral tissue as an au-
tocrine/paracrine growth factor. *Peptides*, 25(10),
1775-1781.
- Yu, X. -T. , Wang, P. -Y. , Shi, Z. -M. , Dong, K. , Feng,
P. , Wang, H. -X. , and Wang, X. -J. (2014). Up-
regulation of urotensin II and its receptor contri-
butes to human hepatocellular carcinoma growth
via activation of the PKC, ERK1/2, and p38 MAPK
signaling pathways. *Molecules*, 19(12), 20768-
20779.
- Yu, X. T. , Wang, P. , Shi, Z. , Dong, K. , Feng, P. , Wang,
H. , and Wang, X. (2015). Urotensin-II-mediated
reactive oxygen species generation via NADPH
oxidase pathway contributes to hepatic oval cell
proliferation. *PLoS ONE*, 10(12), e0144433.
- Yumrutas, O. , Oztuzcu, S. , Büyükhatipoğlu, H. , Boz-
geyik, I. , Bozgeyik, E. , Igci, Y. Z. , . . . Eslık, Z.
(2015). The role of the UTS2 gene polymorphisms
and plasma Urotensin-II levels in breast cancer.
Tumor Biology, 36(6), 4427-4432.
- Zeng, Z. P. , Liu, G. Q. , Li, H. Z. , Fan, X. R. , Liu, D.
M. , Tong, A. L. , . . . Liu, C. (2006). The effects
of urotensin-II on proliferation of pheochromocy-
toma cells and mRNA expression of urotensin-II
and its receptor in pheochromocytoma tissues.
Ann N Y Acad Sci, 1073, 284-289.
- Zhang, Y. , Li, J. , Cao, J. , Chen, J. , Yang, J. , Zhang, Z.
, . . . Tang, C. (2002). Effect of chronic hypoxia on
contents of urotensin II and its functional recep-
tors in rat myocardium. *Heart and Vessels*, 16(2),
64-68.
- Ziltener, P. , Mueller, C. , Haenig, B. , Scherz, M. W.
, and Nayler, O. (2002). Urotensin II mediates
ERK1/2 phosphorylation and proliferation in
GPR14-transfected cell lines. *Journal of Receptors
and Signal Transduction*, 22(1-4), 155-168.