

# Apoptoz Direnci ve Kanser

Salih CELEPLİ<sup>1</sup>, İrem BİGAT<sup>2</sup>, Pınar CELEPLİ<sup>3</sup>, Peren Hatice KARAGİN<sup>4</sup>

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>1</sup>Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi, <sup>2</sup>Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Ankara

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, <sup>3</sup>Patoloji Bölümü, Ankara

<sup>4</sup>Türkiye Bilimsel Araştırma Kurumu, Ankara

## GİRİŞ

Apoptoz programlanmış hücre ölümüdür ve genetik olarak kontrol edilen kendi kendini yok etme mekanizmasının aktifleşmesiyle tetiklenir. Apoptozun birincil amacı; onarılmaya imkanı olmayan, vücudun artık ihtiyaç duymadığı veya normal olmayan hücrelerden kurtulmaktır. Bu sayede sorunlu hücreler nedeniyle ileride ortaya çıkabilecek problemler önlenmiş olur.

KontROLSÜZ hücre proliferasyonlarına neden olan gen mutasyonlarının uzun süre birikmesi sonucu malignite gelişimi olmaktadır. Malign hücreler hızlı çoğaldığından yaşamaları için gerekli organizasyonu sağlayamazlar ve uygunsuz çevre koşullarında apoptoza gitmeleri beklenir. Bazı kanser hücreleri apoptoza gitmez ve köken aldığı hücrelerden daha uzun süre yaşayabilir (1). Kanserli hastalara tedavi verildiğinde “Apoptoztan Kaçış-Direnç” mekanizmaları sayesinde kanserli dokularda tedaviye direnç gelişir (2). Kanserdeki kemoterapiye direnç, apoptoztan kaçış-direnç de dahil olmak üzere genellikle birlikte hareket eden çoklu mekanizmalara bağlıdır (3).

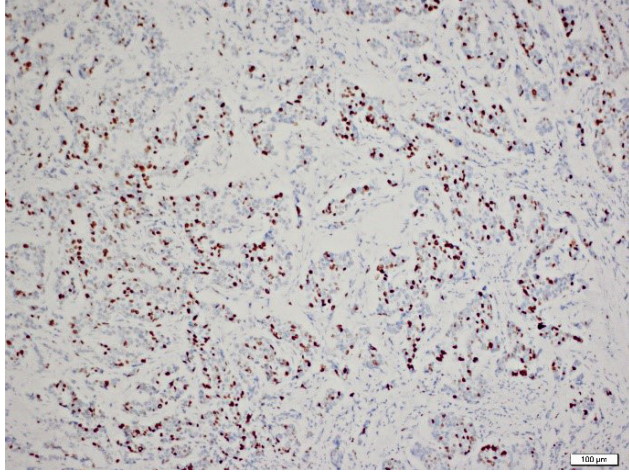
Tümör heterojenliği ve kanser kök hücrelerinin varlığı, tedaviye yanıtı daha da sınırlandırabilir. İlaça bağlı otofaji ve apoptozun düzensizliği, karsinogenez ve kemoterapi direncinin temel bir mekanizması olarak kabul edilmiştir. Bundan dolayı hayatta kalan kanser hücresi, tümör ilerlemesini daha

da arttıran onkogenik mutasyonları biriktirmeye devam etmektedir (4).

## KANSER HÜCRE SIKLUSU

Kanserli hücrelerde normal hücrelere göre daha kısa hücre siklusu olması beklenir. Ancak kanser büyümesinden sorumlu olan temel faktör hücre bölünme hızından ziyade çoğalan hücrelerin tekrar tekrar çoğalmasıdır (5). Kanser hücrelerinde G0 fazındaki hücre miktarı azalır, G1 fazında uzama olur, proliferasyon oranı yüksektir ve apoptoz sıklığı artmıştır. Apoptoz sıklığının artmasına rağmen kanserli dokuda hızlı hücre çoğalmasının nedeni; kanserli hücrelerde gelişen apoptoza direnç gösterme yeteneğidir (6).

Kanserler kötü organize olmuş doku yapılarıdır. Kan damarları anormal ve sınırlı olduğundan zayıf beslenme, bağışıklık sisteminin saldırıları, gen replikasyon hataları ve genomik instabilite gibi birçok zor problemle karşı karşıya kalırlar. Bu da kanser hücrelerini apoptoza gitmelerini zorlar ve kanser dokusunda yüksek oranda hücre kaybı gerçekleşir. Hücre kaybı miktarının yüksek olmasından dolayı kaybı kompanse etmek için daha fazla oranda hücre proliferasyon siklusuna girer (2). Proliferasyon hızını (mitoz) ve Programlı hücre ölümlü (apoptoz) indeksini histomorfolojik olarak çeşitli biyokimyasal yöntemler ile gösterebiliriz (Resim 1).



**Resim 1.** Invaziv meme karsinomda immünohistokimyasal olarak yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi (x100).

## KANSER, STROME ve İMMÜN SİSTEM

Kanser stroması; kanser dokusu için mekanik destek, beslenme, kanser hücrelerinin büyümesi için gerekli sinyallerin taşınması, hyaluronan ile ilişkili hücre göçü gibi aktivitelere destek ve bağışıklık sisteminin saldırılarına karşı savunma sağlaması açısından önemlidir (2).

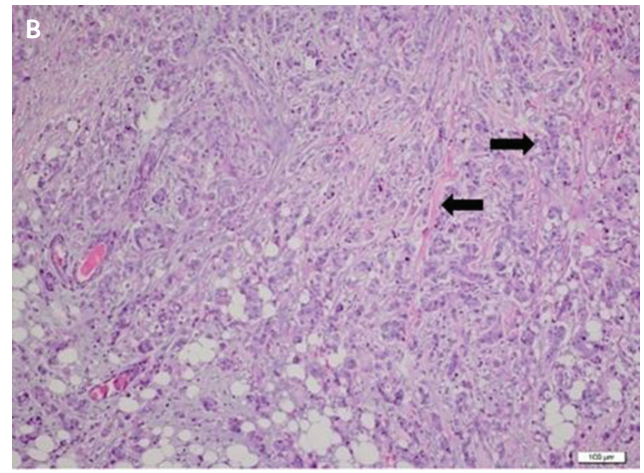
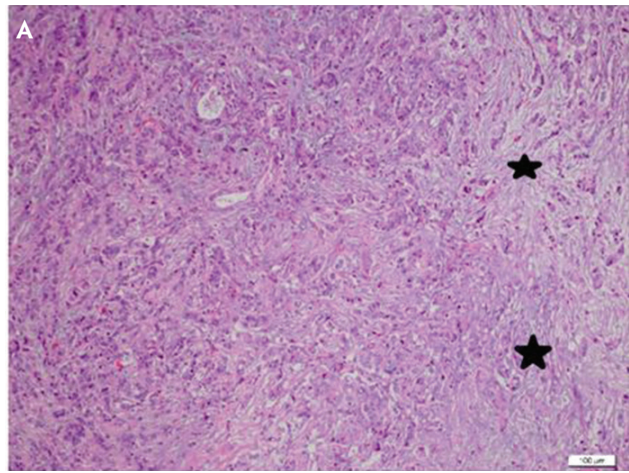
İnflamasyon vücudun savunma mekanizması olmakla birlikte kronik inflamasyonun kanserojeniz sağladığı ve kanserin metastazını kolaylaştırdığı bilinmektedir (7). Çalışmalar tümör infiltrate lenfositler tarafından salgılanan sitokinlerin tümör hücrelerinin büyümesini uyardığını bildirmiştir (8). Kanser büyümeye ve metastazının uyarımı inflamasyonun dolaylı bir etkisidir. Tümör hücreleri, ölüm reseptörü ailesine ait bir

membran proteini olan Fas ekspresyonunun azaltılması ile Fas aracılı apoptoza direnç kazanabilirler. CD 95/Fas'ın aşırı ekspresyonu inflamasyonu arttıracığından tümörün büyümesini uyarır (9). Vücudun bağışıklık sisteminin sağladığı hasarı en aza indirmek için tümör hücrelerinde, MHC-I moleküllerinin down regülasyonu, transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF $\beta$ ) ve diğer immün inhibisyon moleküllerinin salgılanması ve immün hücrelerin tümör hücrelerine yaklaşımını bloke eden fiziksel engellerin oluşturulmasını sağlar (10). Kollajen ve bazal membran benzeri materyallerden oluşan bu fiziksel engeller tümör dokularında yaygın olarak görülür (Resim 2-A ve B).

Kanserde regüle edilmiş apoptotik sinyaller ile antiapoptotik sistemlerin aktivasyonu, kanser hücrelerinin apoptozdan kaçmasına izin vererek kontrolsüz proliferasyona neden olur. Kanser hücrelerinde gelişen apoptozdan kaçış ve kontrolsüz hücre proliferasyonu; kanser hücrelerinin daha uzun süre hayatta kalmasına, terapötik dirence ve kanser nükslerinin tekrarlanmasına neden olur. Kanserlerde apoptoz direncine katkıda bulunan çeşitli faktörler düşünülmektedir. Tartışılan kilit direnç mekanizmaları arasında: (1) BCL-2 ve MCL-1 (Myeloid Leukemia Cell Differentiation Protein 1); (2) otofaji; (3) nekroz ve nekroptoz; (4) proteazom yolu; ve (5) nükleer taşıma bulunmaktadır (11).

### 1. BCL-2 ve MCL-1

Apoptozun düzenlenmesi, antiapoptotik ve proapoptotik proteinler arasındaki denge ile gerçekleştirilir. BCL-2 gen ailesi proteinleri, apoptozun düzenlenmesinde belirleyici



**Resim 2. A. B.** Invaziv meme karsinomu tümör mikroçevresi. Tümör hücre adaları arasında pembe kollajen fibriller (ok), fibroblastlar (yıldız) ve lenfositler izlenmektedir (Hematoksilen Eozin, x100).

bir rol üstlenir. Kanser hücreleri sıklıkla antiapoptotik BCL-2 proteinlerini yukarı regüle eder. Böylece kemoterapötik ajanlardan gelen uyarıların varlığında bile kanser hücreleri apoptozdan kaçabilir (4). BCL-2 ve ilişkili antiapoptotik proteinlerin aşırı ekspresyonu (BCL-xL, MCL-1, A1/Bf1 ve BCL-w) pankreas, over, lenfoma, multipl myelom, akciğer, prostat adenokarsinomu gibi diğer kanser türlerinde ortaya çıkar. BCL-2 proteinleri, kanser hücrelerini çeşitli kemoterapötik ajanlara dirençli hale getirebilir. Bu nedenle BCL-2 ilişkili antiapoptotik proteinler yeni anti-kanser ajanlarının geliştirilmesinde önemli hedeflerdir (12).

Çalışmalar, BCL-2 ilişkili anti-apoptotik protein olan MCL-1'in, kemoterapi ve radyasyon dahil olmak üzere çeşitli apoptotik uyarımlarla indüklenen apoptozu bloke edebildiğini doğrulamıştır (13). MCL-1 proteini kanser hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir ve kemoterapötik ajanlara karşı direnç ile ilişkilidir (14).

Kronik lenfositik lösemi (KLL), apoptozun başarısızlığına bağlı klasik hematolojik malignitelerden biri olarak kabul edilir. Neredeyse tüm KLL hastalarında artmış BCL-2 ekspresyonu vardır. BCL-2'nin posttranskripsiyonel düzeyde baskılanması, KLL hücre dizilerinde apoptozun indüklenmesine izin vermiştir (15). Multipl myeloma (MM) ve non Hodgkin lenfomada (NHL) artmış BCL-xL ekspresyonu da gözlenmiştir (16). Hem solid hem de hematolojik kanserlerde BCL-2 ailesinin iki kilit üyesi BAX ve BAK proapoptotik proteinlerinin somatik inaktivasyonu bildirilmiştir (17).

## 2. Otofaji

Otofaji, işlevsiz organelleri sindirerek hücrel stres ortadan kaldırır ve hücre içi dengeyi korumaya çalışır. Bu da kemoterapötiklerin neden olduğu hücrel hasarı önleyebilir. Bu geçici sağkalım mekanizmasının kemorezistansı kolaylaştıracağı öne sürülmüştür (18). Birçok prelinik çalışma otofajinin birçok antikanser ajan sınıfının etkinliğini önemli ölçüde engellediğini ve edinilen direnci arttırmaya yardımcı olduğunu göstermiştir (19). Otofajinin kanser hücrelerinin kemoterapiye adapte olmasında rol oynadığı gösterilmiştir (20). Anti-kanser ilaçlara cevap olarak kanser hücrelerinin apoptozunu arttırmak için sitoprotektif otofajiyi inhibe ederek kemoterapinin etkileri iyileştirilebilir. Sitoprotektif rolünün aksine, otofaji ayrıca aşırı hücrel stres tarafından uyarıldığında hücre ölümüne (Tip II Programlı Hücre Ölümü) yol açabilir

(21). BCL-2, BCL-xL ve MCL-1 gibi anti-apoptotik BCL-2 üyeleri Beclin-1 ile kompleksler oluşturarak apoptoz direnci geliştirir. Böylece kemoterapinin neden olduğu otofajiyi önler (22).

## 3. Nekroz ve Nekroptoz

Nekrotik hücre ölümünün, nekroptoz olarak adlandırılan programlanmış bir nekroz formunu temsil ettiği iddiası artmaktadır (23). Nekrozun düzensiz bir süreç olduğu düşünülmese de, son araştırmalar nekrozun canlı bir organizmada iki farklı yoldan meydana gelebileceğini öne sürmektedir. Nekrozun başlatılmasının ilk yolu, hücrelerin şişmesinin meydana geldiği onkozu içerir. Hücre daha sonra sitoplazma kaybına uğrar. Bunu nükleer büzülmenin yer aldığı pyknosis izler. Primer nekrozun son aşamasında, çekirdek karyolize gider ve sitoplazmaya çözünür. Nekrozun ikinci yolu, apoptoz ve tomurcuklanmadan sonra ortaya çıktığı gösterilen ikincil bir nekroz şeklidir. Bu durumda nekrozun hücrel değişiklikleri, sekonder karyoreksis olarak bilinen ikincil apoptoz formunda meydana gelir. Nekrozdan farklı olarak nekroptozis programlanmış bir nekroz şekli olup, organizmada iç patojenler ve hücre içi enfeksiyonlara karşı savunma mekanizması olarak çalışır (24). Apoptozun aksine nekroptoz, kaspaz 8 fonksiyonunun inhibe edilmesini veya bozulmasını gerektirir.

## 4. Proteazom Yolu

Proteazom, hücre döngüsünün ilerlemesi için siklinlerin ve sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin sirkülasyonunun düzenlenmesinde gereklidir. Proteazom fonksiyonu inhibisyonunun, hücre döngüsünün durmasına neden olabileceği gösterilmiştir. Ubikitin-proteazomal sistem, NF- $\kappa$ B, p53 gibi apoptoztan sorumlu transkripsiyonel faktörleri ve BCL-2 ailesi üyeleri gibi apoptotik proteinleri düzenleyerek hücrenin hayatta kalma yollarını etkileyebilir. Bu nedenle proteazom inhibisyonu apoptozun indüksiyonu ile bağlantılıdır (25).

Tümör dokularında proteazom aktivitesi, kanser hücrelerini normal hücrelere göre proteazoma daha bağımlı hale getiren hücre içi onkojenik faktörler tarafından upregüle edilir. Artmış tümör hücresi proteazom aktivitesi, tümör baskılayıcı proteinlerin degradasyonunu teşvik ederek kanser hücresi sağkalımı ve proliferasyonunun yanı sıra apoptoz direnci gelişmesine neden olur (26).



Proteazom ayrıca tümör baskılayıcı p53'ün degrade edilmesinden de sorumludur. Birçok tümör hücresi, p53 ana regülatörü MDM2'yi aşırı eksprese ederek p53'ü inaktive eder (27). MDM2'yi aşırı eksprese eden insan tümörlerinde, proteazom yolunun inhibisyonunun, p53 biriktirerek tümör hücresi apoptozunu indüklediği tahmin edilmektedir (28).

Proteazom inhibisyonu, mitokondride BAX protein biriktirir ve sitokrom C'nin sitoplazmaya salınımı ve apoptoz indüksiyonu ile ilişkili olarak BAX/BCL-2 oranının artmasına neden olur (29). Gelecekteki kombine kanser terapisi yaklaşımlarında apoptotik direncin aşılması için, bir veya daha fazla BCL-2 ailesi proteini proteazom tarafından seçici bir şekilde parçalanarak proapoptotik proteinlerin oranını değiştirmek hedeflenmelidir.

## 5. Nükleer Taşıma

Bir proteinin özellikle de apoptoz indükleyicilerinin fonksiyonunu yapabilmesi için uygun subsellüler pozisyonda bulunması gerekir (30). Bu durum özellikle DNA'da diziye spesifik bağlanma, gen ekspresyon modülasyonu ve genom bütünlüğünün değerlendirilmesi yoluyla işlev gören ve hücre çekirdeğinde bulunan tümör baskılayıcı proteinler için geçerlidir (31). Proteinlerin yanlış konumlandırılması sonucu gelişen işlev bozukluğu, kanser de dahil olmak üzere birçok patolojik duruma neden olur (32).

Ökaryotik hücrelerde, sitozol ve çekirdek, nükleer zarda bulunan nükleer gözenek kompleksleri (Nuclear pore complex - NPC) yoluyla haberleşir (33). NPC'ler iki düzineden fazla farklı proteinden oluşur (34). Bu nükleoporinler bir kanal oluşturur ve çeşitli RNA tipleri ve proteinlerin nükleositoplazmik transportunu düzenler (35). Membran proteinleri dahil, >40 kDa büyüklüğündeki proteinlerin çoğunun nükleositoplazmik taşınması karyoferin- $\beta$  familyasına ait bir taşıma proteinleri ailesinin katkısı ile gerçekleşir (36). Karyoferin aracılı taşıma, çekirdek ve sitoplazma arasında NPC aracılığıyla gerçekleşir (37). Nükleer proteinler sitoplazmik sentezlerinden sonra NPC'den geçmelidir. Nükleositoplazmik taşıma normalde yüksek düzeyde düzenlenmiş bir işlemdir. Karyoferinlerin anormal ekspresyonu farklı kanserlerde gözlenmiştir ve apoptoz direncine bağlanmıştır (38).

Kromozom idame bölgesi 1 (Chromosomal maintenance 1 - CRM1), hücrenin çekirdeğinden farklı proteinleri sitoplazmaya taşıyan bir karyoferindir (39). CRM1, tümör baskılayıcı proteinlerin (TSP) ana taşıyıcısıdır. CRM1'in aşırı ekspresyonu, tedavi direnci, özellikle apoptoza direnç ve solid tümörlerde kötü sağkalm ile ilişkilendirilmiştir (40). Çok sayıda kanserde CRM1'in prognostik önemi tespit edilmiştir (41). CRM-1'in pankreatik duktal adenokarsinom, böbrek karsinomu, NHL, Mantle cell lenfomaları, prostat, meme, kolon ve diğer kanserlerde ekspresyonu artar. Kanserlerin %65'inden fazlasında mutasyona uğramış bulunan K-ras'ın aksine, bu TSP'ler büyük ölçüde yabancı tip olarak kalmaktadır (42).

## SONUÇ

Apoptoz programlanmış hücre ölümüdür ve genetik olarak kontrol edilir. Apoptozun temel amacı geri dönüşüme bir şekilde hasar görmüş ve normal olmayan hücrelerden kurtulmaktır. Bazı kanser hücreleri apoptoza gitmez ve köken aldığı hücrelerden daha uzun süre yaşayabilir. Kanserli hastalara tedavi verildiğinde "Apoptoztan Kaçış-Direnç" mekanizmaları sayesinde kanserli dokularda tedaviye direnç gelişir. Apoptoz mekanizmasının anlaşılması kanser terapilerinde gelişen direnç mekanizmalarına karşı yeni stratejilerin geliştirilmesinde yol gösterici olmaktadır. Özellikle son dönem yapılan çalışmalarda BCL-2, MCL-1, otofaji, nekroz ve nekroptoz, proteozom yolu ve nükleer taşıma gibi apoptozu etkileyen mekanizmalar tartışılmaktadır.

### YAZAR KATKI

**Fikir/kavram:** S.C., İ.B.

**Tasarım:** S.C., İ.B.

**Denetleme/Danışmanlık:** S.C., P.C.

**Veri toplama/ veya İşleme:** S.C., İ.B.

**Analiz veya yorum:** S.C., P.C.

**Kaynak taraması:** S.C., İ.B.

**Makalenin yazımı:** S.C.

**Eleştirel inceleme:** P.H.K.

**Çıkar çatışması:** Makalenin yazarları arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Vaquero J, Zurita M, Aguayo C, Coca S. Relationship between apoptosis and proliferation in secondary tumors of the brain. *Neuropathology* 2004;24:302-5.
2. Wang RA, Li QL, Li ZS, et al. Apoptosis drives cancer cells proliferate and metastasize. *J Cell Mol Med* 2013;17:205-11.
3. Pan ST, Li ZL, He ZX, Qiu JX, Zhou SF. Molecular mechanisms for tumour resistance to chemotherapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016;43:723-37.
4. Fulda S. Tumor resistance to apoptosis. *Int J Cancer* 2009;124:511-5.
5. Baserga R. The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division: a review. *Cancer Res* 1965;25:581-95.
6. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. *Blood* 1992;80:879-86.
7. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-99.
8. Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage. *Ann Rheum Dis* 2011;70:i104-8.
9. Chen L, Park SM, Tumanov AV, et al. CD95 promotes tumour growth. *Nature* 2010;465:492-6.
10. Rui L, Schmitz R, Ceribelli M, Staudt LM. Malignant pirates of the immune system. *Nat Immunol* 2011;12:933-40.
11. Mohammad RM, Muqbil I, Lowe L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer. *Semin Cancer Biol* 2015;35:S78-S103.
12. Azmi AS, Wang Z, Philip PA, Mohammad RM, Sarkar FH. Emerging Bcl-2 inhibitors for the treatment of cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011;16:59-70.
13. Warr MR, Shore GC. Unique biology of Mcl-1: therapeutic opportunities in cancer. *Curr Mol Med* 2008;8:138-47.
14. Quinn BA, Dash R, Azab B, et al. Targeting Mcl-1 for the therapy of cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:1397-411.
15. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:13944-9.
16. Chauhan D, Velankar M, Brahmandam M, et al. A novel Bcl-2/Bcl-X(L)/Bcl-w inhibitor ABI-737 as therapy in multiple myeloma. *Oncogene* 2007;26:2374-80.
17. Schuyer M, Van der Burg MEL, Henzen-Logmans SC, et al. Reduced expression of BAX is associated with poor prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A multifactorial analysis of TP53, p21, BAX and BCL-2. *Br J Cancer* 2001;85:1359-67.
18. Mathew R, Karantza-Wadsworth V, White E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:961-7.
19. Carew JS, Kelly KR, Nawrocki ST. Autophagy as a target for cancer therapy: new developments. *Cancer Manag Res* 2012;4:357-65.
20. Dupere-Richer D, Kinal M, Menasche V, et al. Vorinostat-induced autophagy switches from a death-promoting to a cytoprotective signal to drive acquired resistance. *Cell Death Dis* 2013;4:e486.
21. Wang SY, Yu QJ, Zhang RD, Liu B. Core signaling pathways of survival/death in autophagy-related cancer networks. *Int J Biochem Cell Biol* 2011;43:1263-6.
22. Tai WT, Shiau CW, Chen HL, et al. Mcl-1-dependent activation of Beclin 1 mediates autophagic cell death induced by sorafenib and SC-59 in hepatocellular carcinoma cells. *Cell Death Dis* 2013;4:e485.
23. Giampietri C, Starace D, Petrunaro S, Filippini A, Ziparo E. Necroptosis: molecular signalling and translational implications. *Int J Cell Biol* 2014;2014:490275.
24. Cho Y, McQuade T, Zhang H, Zhang J, Chan FK. RIP1-dependent and independent effects of necrostatin-1 in necrosis and T cell activation. *PLoS ONE* 2011;6:e23209.
25. Jesenberger V, Jentsch S. Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002;3:112-21.
26. Voorhees PM, Orlowski RZ. The proteasome and proteasome inhibitors in cancer therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006;46:189-213.
27. Karni R, de SE, Lowe SW, et al. The gene encoding the splicing factor SF2/ASF is a proto-oncogene. *Nat Struct Mol Biol* 2007;14:185-93.
28. Edmond V, Brambilla C, Brambilla E, Gazzeri S, Eymin B. SRSF2 is required for sodium butyrate-mediated p21(WAF1) induction and premature senescence in human lung carcinoma cell lines. *Cell Cycle (Georgetown, Tex)* 2011;10:1968-77.
29. Li B, Dou QP. Bax degradation by the ubiquitin/proteasome-dependent pathway: Involvement in tumor survival and progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3850-5.
30. Van BK, Corces VG. Nuclear organization and genome function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2012;28:163-87.
31. Schneider R, Grosschedl R. Dynamics and interplay of nuclear architecture, genome organization, and gene expression. *Genes Dev* 2007;21:3027-43.
32. Nagano A, Arahata K. Nuclear envelope proteins and associated diseases. *Curr Opin Neurol* 2000;13:533-9.
33. Raices M, D'Angelo MA. Nuclear pore complex composition: a new regulator of tissue-specific and developmental functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:687-99.
34. Grossman E, Medalia O, Zwerger M. Functional architecture of the nuclear pore complex. *Annu Rev Biophys* 2012;41:557-84.
35. Oeffinger M, Zenklusen D. To the pore and through the pore: a story of mRNA export kinetics. *Biochim Biophys Acta* 2012;1819:494-506.
36. Xu D, Farmer A, Chook YM. Recognition of nuclear targeting signals by Karyopherin-beta proteins. *Curr Opin Struct Biol* 2010;20:782-90.
37. Marelli M, Dilworth DJ, Wozniak RW, Aitchison JD. The dynamics of karyopherin-mediated nuclear transport. *Biochem Cell Biol* 2001;79:603-12.
38. van der Watt PJ, Maske CP, Hendricks DT, et al. The Karyopherin proteins, Crm1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Cancer* 2009;124:1829-40.
39. Hutten S, Kehlenbach RH. CRM1-mediated nuclear export: to the pore and beyond. *Trends Cell Biol* 2007;17:193-201.
40. Turner JG, Sullivan DM. CRM1-mediated nuclear export of proteins and drug resistance in cancer. *Curr Med Chem* 2008;15:2648-55.
41. Huang WY, Yue L, Qiu WS, et al. Prognostic value of CRM1 in pancreas cancer. *Clin Invest Med* 2009;32:E315.
42. Wang Z, Li Y, Ahmad A, et al. Pancreatic cancer: understanding and overcoming chemoresistance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:27-33.