

KARSİNOGENEZDE ÖNEMLİ BİR AKTÖR: FOSFATİDİLİNOSİTOL-3 KİNAZ SİNYAL YOLU

AN IMPORTANT ACTOR IN CARCINOGENESIS: PHOSPHATIDYLINOCITOL-3 KINASE SIGNAL PATH

Serdar VANLI 

Vet. Hek., İlgin İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Konya/TÜRKİYE

Firuze KURTOĞLU 

Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya ABD, Konya/TÜRKİYE

Aylin BİRİNCİ 

Vet. Hek., Çıldır İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Ardahan/TÜRKİYE

Geliş Tarihi / Received: 28.04.2021
Kabul Tarihi / Accepted: 10.05.2021

Derleme Makalesi/Review Article
DOI: 10.38065/euroasiaorg.577

ÖZET

Kanser oluşumu ve ilerlemesinde önemli olan hücre bölünmesi ve büyümesi, proliferasyon, apoptoz, invazyon ve metastaz olayları çeşitli hücre sinyal yolları tarafından düzenlenmektedir. Bu süreçte önemli proteinlerin kodlanmasını düzenleyen genlerde meydana gelen mutasyonlar ve epigenetik değişiklikler kanser oluşumunda rol alır. Hücre bölünmesi ve kontrolü ile ilişkili proteinlerde meydana gelen mutasyonlar, büyüme faktörlerince aktive edilen birçok sinyal yolunun aşırı aktivasyonu, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu gibi birçok önemli değişiklik kontrolsüz hücre çoğalması ve kanser gelişimine neden olmaktadır. Kanser hücrelerinin büyüme faktörlerinde kendi kendine yeterlilik, hücre siklusunun kontrolünü kaybetme, apoptozdan kaçma, sınırsız ve kontrolsüz çoğalma, anjiyogenez, invazyon ve metastaz yeteneğini kazanmaları sinyal yolları ile desteklenir. Bu derlemede; kanser oluşumunda, ilerlemesinde ve metastazında önemli rol oynayan fosfatidilinositol-3 kinaz sinyal yolu ve bu yolda yer alan önemli moleküllerin tanımlanması ve malign dönüşümde rollerinin açıklanması; ayrıca bu sinyal yolunda meydana gelen genetik ve epigenetik değişikliklerin öneminin güncel kanser verileri ile istatistiksel olarak desteklenmesi amaçlanmıştır. Fosfatidilinositol-3 kinaz sinyal yolunda yer alan moleküllerin, kanserde erken prognostik ve/veya ilerlemeyi durdurabilecek tedavi edici hedefler olarak olası rollerine ışık tutulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Kanser, apoptoz, mutasyon, fosfatidilinositol-3 kinaz, epigenetik

ABSTRACT

The events of cell division and growth, proliferation, apoptosis, invasion and metastasis, which are important in cancer formation and progression, are regulated by various cell signaling pathways. In this process, mutations and epigenetic changes in genes that regulate the coding of important proteins play a role in cancer formation. Many important changes such as mutations in proteins related to cell division and control, hyperactivation of many signaling pathways activated by growth factors, inactivation of tumor suppressor genes cause uncontrolled cell proliferation and cancer development. Self-sufficiency of cancer cells in growth factors, loss of cell cycle control, escape from apoptosis, unlimited and uncontrolled proliferation, angiogenesis, invasion and metastasis are supported by signaling pathways. In this review, the phosphatidylinositol-3 kinase signaling pathway, which plays an important role in cancer formation, progression and metastasis, and the identification of important molecules in this pathway and their roles in malignant transformation; In addition, it is aimed to statistically support the importance of genetic and epigenetic changes occurring in this signal pathway with current cancer data. The possible role of molecules in the phosphatidylinositol-3 kinase signaling pathway as early prognostic and/or therapeutic targets in cancer will be highlighted.

Keywords: Cancer, apoptosis, mutation, phosphatidylinositol-3-kinase, epigenetics, protooncogene

GİRİŞ

Kanser dünya genelinde ölüm nedeni olarak ilk üçte yer almaktadır. Dünya Kanser Örgütü'nün 2020 dünya geneli kanser istatistiklerine göre; her yıl dünyada 18,1 milyon yeni vaka ve 9,6 milyon kansere bağlı ölüm meydana gelmektedir. Dünya genelinde en çok görülen kanser türlerinin başında; akciğer, meme, prostat, kolon ve mide kanserleri gelmektedir. Çevresel ve genetik risk faktörleri kanser oluşumu ve ilerlemesiyle sonuçlanan iki ana risk faktörü olarak kabul edilmektedir (<https://gco.iarc.fr/> 2020).

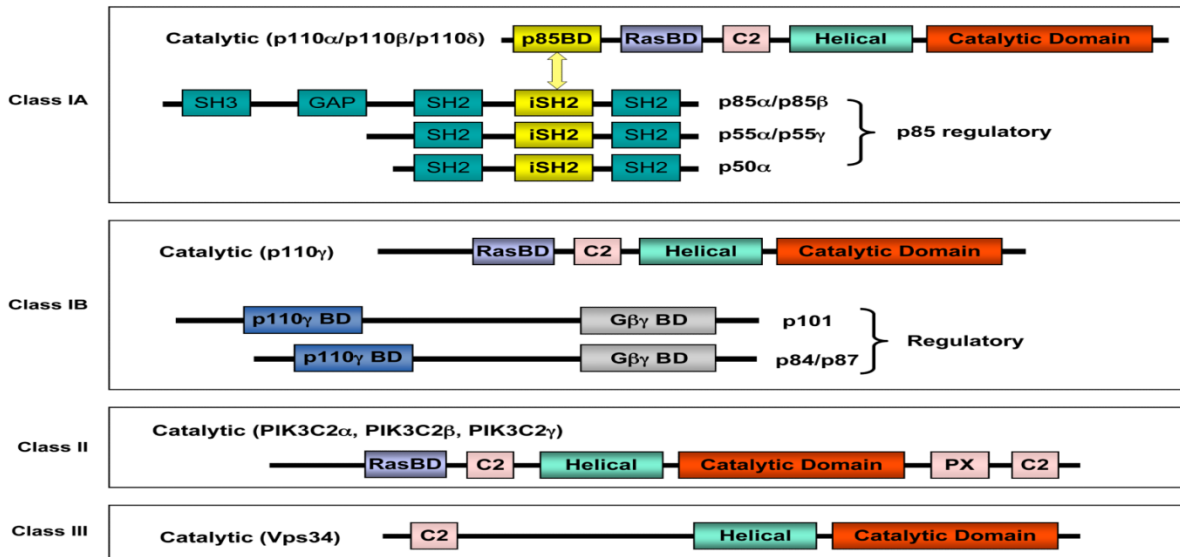
Kanser; hücre büyümesi, bölünmesi ve farklılaşmasını kontroleden spesifik genlerde meydana gelen mutasyonların ve epigenetik değişikliklerin aşamalı olarak bir araya gelmesi sonucu oluşur. Kanser oluşumu süresince tümör hücreleri birçok fenotipik değişikliklere uğrar. Meydana gelen bu değişiklikler sonucu kanser hücreleri hızlı ve sınırsız bir şekilde çoğalarak çevre dokuya invazyon ve immün gözetimden kaçış ile ilerleyen süreçte metastaza neden olur. Malign fenotipe ait bu özelliklerin ortaya çıkmasında hücre büyümesini ve çoğalmasını kontrol eden genlerdeki onkogenik aktivasyon ve tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen inaktive edici mutasyonlar önemli bir neden olarak gösterilmektedir (Corn and El-Deiry 2002). Ayrıca hücre sinyal yollarının ve bu yollarda yer alan özel proteinleri hedef alan mutasyonlara ve epigenetik değişikliklere sık rastlanmaktadır. Sinyal iletiminde meydana gelen genetik değişikliklerden dolayı hücre çoğalması ve bölünmesi üzerinde kontrol ortadan kalkar. Bu sinyal yolları üzerinde görevli olan tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen inaktive edici mutasyonlar, sinyal yollarının aşırı uyarılmasına neden olarak kanserin ilerlemesine neden olur (Kopnin 2000).

1. FOSFATİDİLİNOSİTOL-3 KİNAZ (PI3K) SİNYAL YOLU

Fosfatidilinositol-3 kinaz sinyal yolu; hücre bölünmesi ve büyümesi, proliferasyon, farklılaşma, apoptoz, enerji metabolizması ve hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi gibi hücre metabolik faaliyetler üzerinde etkili olan önemli bir sinyal yoludur (Jiang, Dai et al. 2020). PI3K'ler hücre membranında yer alan ikincil haberci fosfatidilinositollerin, inositol halkasının 3'OH'sini fosforile ederek etki gösterirler. PI3K sinyal yolu ErbB, FGFR (fibroblast büyüme faktörü reseptörü) ve IGF-1R (insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü) gibi transmembran tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörleri (RTKs) tarafından aktive edilir. RTK'lar haricinde aktive edilmiş RAS gibi G protein-bağlı reseptörler (GPCRs), katalitik alt birimi aracılığıyla PI3K'ı uyarabilir (Vanhaesebroeck, Guillermet-Guibert et al. 2010).

1.2. PI3K'nın Yapısı

PI3K'ler, substrat özgüllüğünü ve alt birim organizasyonunu yansıtan Class I (Class IA ve IB), Class II ve Class III olarak adlandırılan üç sınıfa ayrılmış geniş bir lipit kinaz enzimleri ailesidir. Class IA PI3K'ler, katalitik bir alt birim (sırasıyla PIK3CA, PIK3CB ve PIK3CD genleri tarafından kodlanan; p110 α , p110 β ve p110 δ) ve SH-2,3 (Src Homoloji-2,3) alanlarını içeren, protein lokalizasyonunu, reseptör bağlanmasını ve aktivasyonunu kontrol eden bir düzenleyici alt birimden (sırasıyla PIK3R1, PIK3R2 ve PIK3R3 tarafından kodlanan; p85 α -p55 α ve p50 α -p85 β ve p85 γ) oluşur. Bilinen tüm p110 izoformları bir Ras bağlanma alanı (RBD), bir C2 alanı, bir sarmal bölge (PIK alanı) ve bir C-terminali protein/lipit kinaz alanı içerir (Engelman, Luo et al. 2006)(Şekil - 1.1). Class IB PI3K'lar, p110 γ katalitik alt birimi ile ilişkili p101 ve p87 düzenleyici alt birimlerinden oluşur (Stokoe 2005). Class II ve III PI3K, Class I'den yapıları ve işlevleri bakımından farklıdır. Sitokinler ve integrinler tarafından aktive edilebilen Class II PI3K; C2 α , C2 β ve C2 γ olmak üzere üç katalitik izoform içerir. Class II PI3K'lar düzenleyici birimi olmayan tek bir katalitik alt ünitelerden oluşur (Vanhaesebroeck, Guillermet-Guibert et al. 2010). Class III PI3K; maya vakuoler protein ayırma ilişkili protein 34'ün homoloğu (vPS34) olarak adlandırılan tek bir katalitik üniteye sahip ve mTOR yoluyla sinyal iletimine aracılık eden bir lipit kinazdır. vPS34 proteini hücre büyümesinin ve otofajinin düzenlenmesinde önemli görevleri vardır (Backer 2008).



Şekil 1.1 PI-3K'ların yapısal ve substrat özgüllüklerine göre sınıflandırılması ve gösterimi (Liu, Cheng et al. 2009).

1.3. PI3K'in Aktivasyonu

Fonksiyonel PI3K plazma membranına transloke durumdadır. Hücre dışı sinyal geldiğinde fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatın (PIP₂), fosfatidilinozitol 3,4,5 trifosfata (PIP₃) fosforilasyonunu sağlar. PIP₃'ün üretimi plekstrin homolojisi (PH) alanı içeren PDK-1 (Fosfatidilinositol Bağımlı Kinaz-1) ve AKT proteinleri için kenetlenme alanları sağlar (Manning and Toker 2017). Dinlenme halindeki hücrelerde p85, p110α'ya bağlanarak kinaz aktivitesini inaktive eder. Büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler, antijenik uyarım ve RTK aktivasyonu sonucu, p85'in SH2 alanı RTK'lerde veya bunların substrat adaptör proteinlerindeki fosforile tirozine bağlanır. Bu bağlanma, p110α'nın inhibisyonunu hafifletir ve katalitik alt birimin plazma membranına alınmasına aracılık eder (Bader, Kang et al. 2005). Class I PI3K'ların katalitik alt birimi doğrudan aktif GTPaz-Ras tarafından etkinleştirilebilir. Bu etkileşim, p110'daki Ras bağlama alanı ile ilişkilidir (Katso, Okkenhaug et al. 2001). Ayrıca PI3K aktivasyonunda G protein bağlı reseptörler (GPCRs) de rol alabilir. GPCR'ler hücre içi sinyallerini esas olarak heterotrimerik G proteinlerinin allosterik aktivasyonu ile iletir. In vitro, Gβγ alt birimleri doğrudan p110β ve p110γ'yı etkinleştirir, ancak p110α ve p110δ'yı etkinleştirmez (Kurosu, Maehama et al. 1997, Maier, Babich et al. 1999).

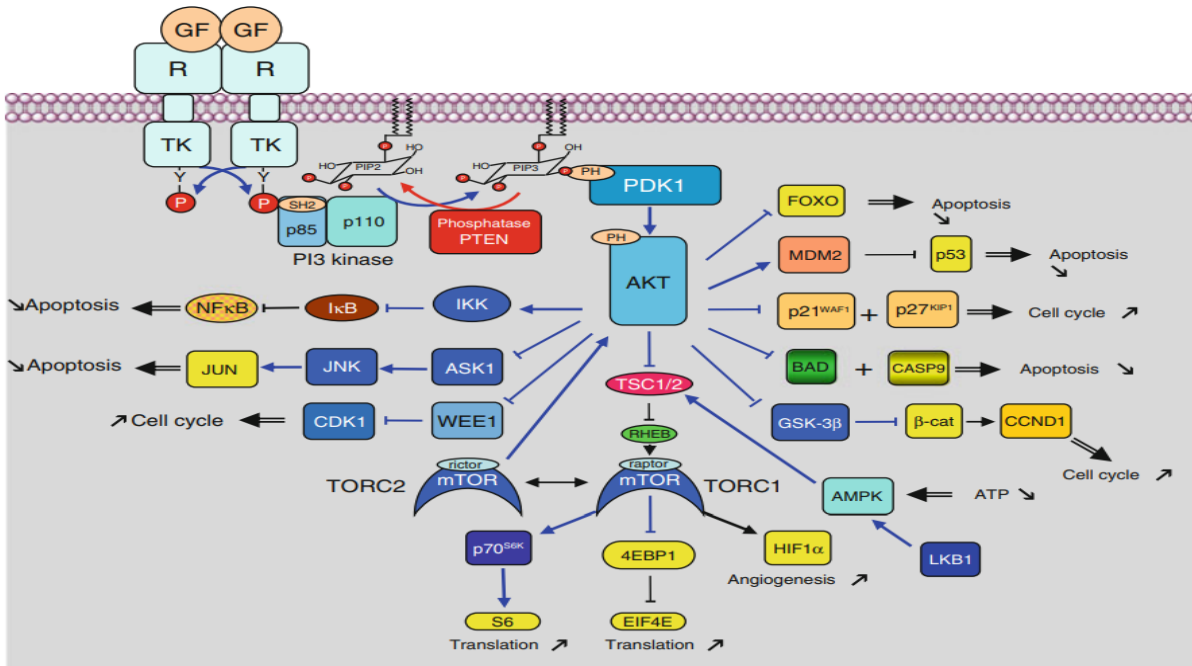
1.3.1. Tümör Baskılayıcı Olarak PTEN

PTEN (5'-fosfataz tensin homoloğu), birçok sporadik tümör tipinde inaktif durumdadır. Cowden hastalığı gibi kanser yatkınlığı sendromları olan hastalarda germ hattı mutasyonları tarafından hedeflenmektedir. PTEN bir tümör baskılayıcı gen olarak kromozom 10q23'te tanımlanmıştır. Bu kromozomal bölge adezyon molekülleri ile etkileşim gösteren, hücre iskelet proteinlerinden Tensin ve Auxillin'e benzeyen, çift yönlü fosfataz aktivitesine sahip 403 amino asitlik bir proteini kodlar (Li, Yen et al. 1997, Steck, Pershouse et al. 1997). PTEN'in yapısı; N-terminal PIP2-bağlanma alanı (PBD), fosfataz alanı (HCxxGxxR), C2 alanı, C-terminal kuyruğu ve protein-protein etkileşimlerini yöneten bir dizi (PDZ)'den oluşur (Lee, Yang et al. 1999). PI3K sinyal yolağında PIP₂'nin PIP₃'e dönüşümü PTEN tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. PIP₃'teki inositol halkasından D3 fosfatı uzaklaştırarak PI3K sinyalini kontrol altında tutar. PTEN; tümör gelişimi açısından kritik öneme sahip hücre büyümesi, hücre yaşamı, apoptoz, hücre enerji ve hücre migrasyonunda görev alan genlerin ekspresyonlarının kontrol altında tutulması için kritik bir görev üstlenir (Wu, Senechal et al. 1998).

1.4. AKT/PKB (Protein Kinaz B)

AKT, PI3K sinyal yolundakien önemli efektör protein olup, bir serin-treonin protein kinazıdır. Hücre bölünmesi, proliferasyonu, otofaji, hücre iskeleti yeniden düzenlenmesi, apoptoz gibi hüresel kritik olayları yönetir (Vivanco and Sawyers 2002). AKT'nin; sırasıyla PKB α , PKB β ve PKB γ genleri tarafından kodlanan AKT1, AKT2 ve AKT3 izoformu vardır. Tüm izoformlar bir N-terminal plekstrin homoloji (PH) alanı, bir merkezi serin-treonin katalitik alan ve düzenleyici bir hidrofobik motif içeren kısa bir C-terminal kuyruğu alanlarından oluşur (Carmona, Montemurro et al. 2016).

PI3K'lerin aktivasyonunu takiben PIP $_2$ 'nin PIP $_3$ 'e dönüşerek; PIP $_3$, AKT'ın PH alanına bağlanarak membrana translokasyonunu sağlar. Daha sonra PDK-1, AKT üzerindeki Thr308'i fosforile eder (Vivanco and Sawyers 2002). Ancak bu fosforilasyon AKT'nin tam aktivasyonu için yetersizdir. mTORC2 kompleksi Ser473 alanının fosforilasyonunu gerçekleştirerek AKT proteininin tam aktivasyonunu sağlar (Sarbasov, Guertin et al. 2005)(Şekil 1.2). AKT'nin aşağı akış hedeflerinden en önemlisi mTOR kompleksidir. mTOR aktivasyonu ya da inhibisyonu; TSC1/TSC2 (Tubero skleroz kompleksi 1,2)'in RHEB (Ras Homolog Enriched Brain) üzerindeki negatif kontrolü ile gerçekleştirilir. TSC1/2'nin GTPaz aktive edici alanı; mTOR fonksiyonunun inaktivasyonuna yol açan RHEB-GTP'nin RHEB-GDP'ye dönüşümünü katalize eder. AKT'nin TSC1/TSC2 kompleksini inhibe etmesi ile RHEB-GTP seviyesi artarak mTORC1 aktivasyonunu sağlar (Saxton and Sabatini 2017). Genetik çalışmalar, RHEB'nin mTOR aktivitesinin yukarı akış düzenleyicisi olduğunu göstermiş olup (Li, Inoki et al. 2004), biyokimyasal veriler ise RHEB'nin doğrudan mTOR'a bağlandığını ve mTOR'u etkinleştirdiğini göstermektedir (Long, Lin et al. 2005). AKT'nin mTORC1 aktivasyonunda bir diğer mekanizma; mTORC1'i inhibe eden PRAS40'ın (prolin bakımından zengin AKT substratı 40 kDa), AKT tarafından inhibe edilmesidir (Oshiro, Takahashi et al. 2007).



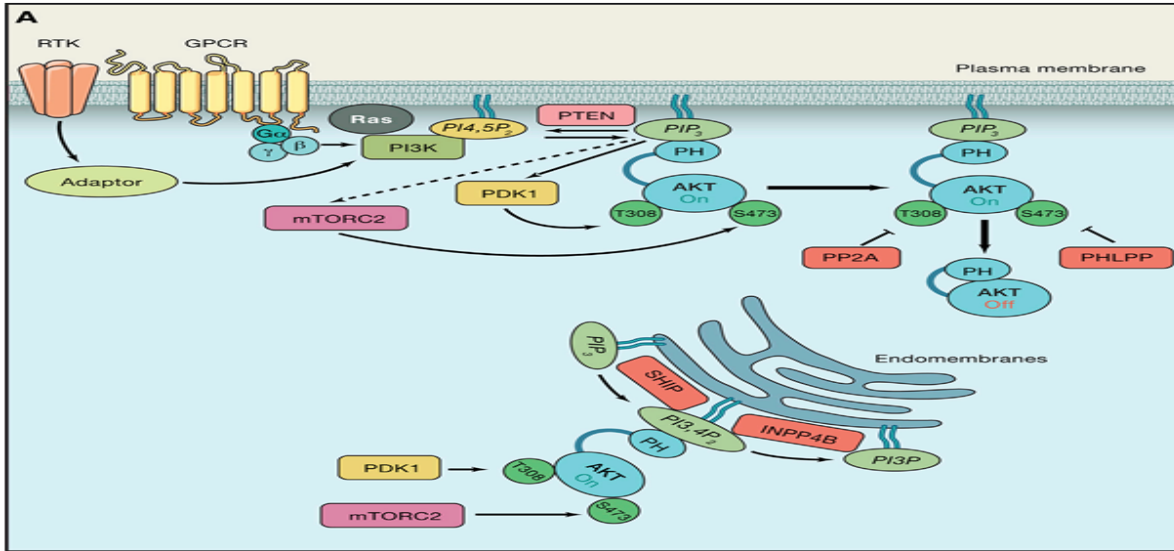
Şekil 1.2 TKR ile aktivasyon sonrası PI3K/AKT sinyal yolu.

Bir tirozin kinaz reseptörünün (TKR) bir büyüme faktörü (GF) ile aktivasyonundan sonra, PI3 kinaz p85düzenleyici alt ünitesi, aktif reseptörün bir fosfotirozin tortusunu bir SH2 alanı vasıtasıyla bağlar. PI3K p110 katalitik alt birimi daha sonra PIP $_2$ 'yi PIP $_3$ 'e fosforile eder. PTEN fosfatase ters reaksiyonu katalize eder. PIP $_3$ 'ün inositol kısmının 3. pozisyonundaki fosfat grubu, PDK1 ve AKT'ın PH alanı ile tanınır ve bağlanır. AKT bu fosforilasyon ile aktive edilir ve çok sayıda protein substratını aktive veya inhibe edebilir. AKT substratları, TSC2, BAD, MDM2, p21^{CIP1}, p27^{KIP1},

GSK3, IKK, WEE1, ASK1, FOXO3 ve diğerlerini içerir. Tüm bu proteinler; apoptoz, hücre siklusu girişi veya protein sentezi kontrolü yoluyla hücre sağ kalımı ve çoğalmasına katılır (Robert 2015).

1.4.1. AKT sinyalinin sonlandırılması

AKT aktivasyonu sıkı bir şekilde kontrol edilir. Bu kontrol mekanizmasında çeşitli lipid/protein fosfatazlar rol almaktadır. PTEN ve SHIP'in her ikisi de PI3K yolunu negatif olarak düzenler ve bunu farklı şekillerde yaparlar (Şekil 1.3). PTEN; $PI(3,4,5)P_3 \rightarrow PI(3,4)P_2$ 'ye dönüştürür (Viernes, Choi et al. 2014). Bu defosforilasyon sonucu aşağı yöndeki efektör proteinleri PDK1 ve AKT'nin plazma membranına alınmasını zayıflatılarak negatif yönde bir düzenleme sağlar (Lu, Cao et al. 2016).



Şekil 1.3 PI3K/AKT sinyal yolu lipid ve protein fosfatazlarca sıkı kontrol altındadır. Sinyal sonlandırma, PTEN, PP2A ve PHLPP protein fosfatazları ile sağlanır. $PI(3,4)P_2$ 'nin SHIP fosfatazın bağlanmasıyla aktive edilen ve INPP4B tarafından sonlandırılan ayrı bir aktif AKT endomembran üzerinden gerçekleştirilen bir yolu da vardır (Manning and Toker 2017)'den düzenlenmiştir.

PTEN'den farklı olarak SHIP; $PI(3,4,5)P_3$ 'ü, $PI(3,4)P_2$ 'ye dönüştürür. SHIP'nin iki ana izoformu SHIP1 ve SHIP2, PI3K sinyal yolunda önemli görevler üstlenir. SHIP1 ekspresyonu esas olarak hematopoietik sistem hücrelerinden gerçekleşir. SHIP1, immünoresptör sinyalizasyonunda ve hematopoietik progenitör hücre proliferasyonunda ve hayatta kalmasında bir negatif düzenleyici olarak (Veillette, Latour et al. 2002) ve hücre apoptozun bir indükleyicisi olarak işlev görür (Hamilton, Halvorsen et al. 2016). SHIP2 ise insülin sinyal yolunun önemli bir negatif düzenleyicisidir (Clément, Krause et al. 2001). INPP4B meme tümörü hücre hatlarında PI3K/AKT sinyal yolunu inhibe ederek tümör baskılayıcı özellik göstermektedir (Gewinner, Wang et al. 2009). INPP4B tümör baskılayıcı özelliğini $PI(3,4)P_2$ 'yi $PI(3)P$ 'e dönüştürerek gösterir (Chew, Lunardi et al. 2015). Protein fosfataz 2A (PP2A), AKT-T308'i defosforile ederek kinaz inaktivasyonuna yol açar (Andjelković, Jakubowicz et al. 1996). PH alanında lösin açısından zengin tekrarlardan oluşan PHLPP1 ve PHLPP2 protein fosfatazları, AKT-S473'ü defosforile ederek AKT aktivasyonunu engeller (Gao, Furnari et al. 2005).

1.4.2. AKT aktivasyonunun hücre metabolizmasındaki etkileri

AKT uyarısının doğrudan etkili olduğu hücresel işlevlerin başında apoptoz gelir. BAD'nin inhibisyonu, BCL-xL'nin aktivasyonu, Forkhead transkripsiyon faktörlerinin (FOXOs) nükleer translokasyonlarının inhibisyonu, FasL ve TRAIL gibi ölüm ligandlarının inhibisyonu, FLIP (intraselüler ölüm reseptör inhibitörü)'in ve BIM'in indüksiyonunu engelleyerek hücre hayatta kalmayı destekler (Brunet, Bonni et al. 1999). Ayrıca AKT, NF- κ B'yı aktive ederek antiapoptotik BCL-2, BCL-xL ve Mcl-1 proteinlerinin ekspresyonunu artırır ve XIAP (X Bağlantılı Apoptoz

İnhibitörü)'yi aktive eder. AKT; p53'ün degradasyonuna neden olan bir ubiquitin ligaz olan MDM2'yi aktive ederek hücrenin p53 aracılı apoptozunu engeller (Sever and Brugge 2015).

Hücre bölünmesi siklin bağımlı kinazlar ve bunların inhibitörleri arasındaki denge ile kontrol altında tutulur. Hücre bölünmesinde kontrol noktalarının geçişinde Siklin-D1 önemli rol alır. FOXO4'ün AKT tarafından inhibisyonu, CDK inhibitörü p27^{KIP1}'in ekspresyonunun azalmasına yol açarak ya da p21^{CIP1}'in inhibisyonu ile Siklin-D1 artışına neden olur (Scheid and Woodgett 2001). Böylece hücre bölünmesinde denetlemenin yapıldığı kontrol noktaları hızlı ve kontrolsüz bir şekilde geçilir. Ayrıca AKT, Siklin-D1 kinaz aktivitesini baskılayan GSK-3β'ı inaktive ederek hücre döngüsünün ilerlemesini hızlandırır. GSK3β'ın AKT tarafından inhibisyonu, birçok kanser türünün patogeneğinde rol oynayan MYC'nin işlevlerini destekler (Gregory, Qi et al. 2003). Ayrıca GSK-3β'nın inhibisyonu, β-katenin'in sitoplazmik birikimini ve nükleer translokasyonunu destekleyerek malign süreci hızlandırır (Moon, Kohn et al. 2004).

Hücre büyümesinin merkezi düzenleyicileri olarak AKT2 ve mTOR proteinleridir (Manning and Toker 2017). AKT2 izoformu hücre metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenir. AKT2; glikoz taşınmasının artırılmasını ve heksokinazın düzenlenmesi ile glikolizi teşvik ederek hücre büyümesi için gerekli nükleotidlerin ve amino asitlerin oluşumunu destekler (Plas and Thompson 2005). AKT2 tarafından glikoz taşıyıcı GLUT1 ve GLUT4'ün transkripsiyonunu, birikimini ve trafiğini de düzenleyerek metabolizmada glikoz homeostazını etkiler (Wieman, Wofford et al. 2007, Jensen, Gunter et al. 2010). mTORC1 sinyali, HIF-1α (hipoksi ile indüklenebilir faktör-1α) sentezinin artmasına yol açar. HIF-1α; glikolitik enzimleri ve LDH (laktat dehidrojenazı)'ı indükleyerek glikolizi uyarmakta alternatif bir yol sağlar (Sever and Brugge 2015). AKT/mTORC1, kanser hücreleri için gerekli olan sterol yanıt element bağlayıcı protein 1'i (SREBP1) aktive ederek lipid sentezini destekler (Bakan and Laplante 2012). mTORC1 aynı zamanda amino asit taşıyıcılarının hücre içi veziküllerden plazma membranına translokasyonunu uyararak amino asit alımını da düzenler (Berwick, Hers et al. 2002).

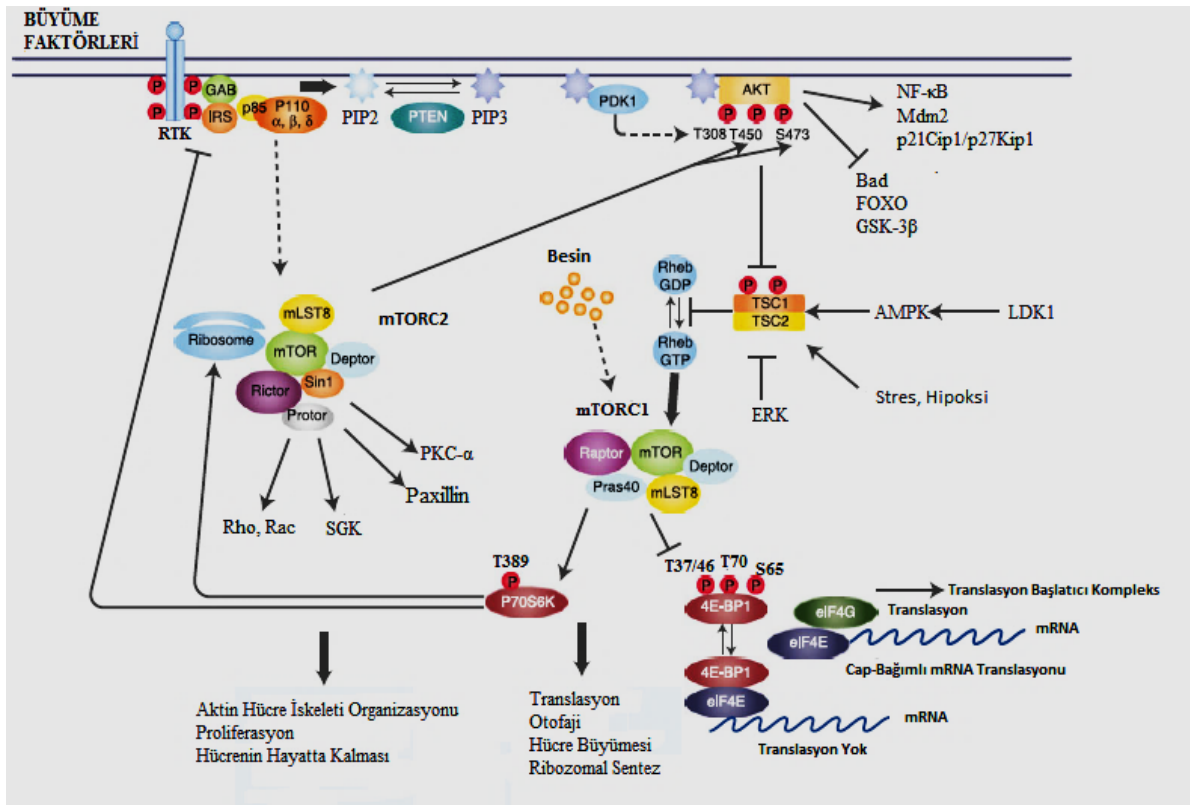
1.5. mTOR

TOR; ilk olarak *Saccharomyces cerevisiae* mayasında bulunmuş ve daha sonra memeli hücrelerinde tanımlanmış bir serin/treonin kinaz proteindir. TOR proteini, 1970'li yılların ortalarına kadar bir antifungal ve immunsupresif olarak kullanılan rapamisin'in etkileri sonucu bulunmuştur. mTOR proteininin hücrede temel fonksiyonları; proteinlerin, lipidlerin ve organellerin biyosentezini, otofaji gibi katabolik sinyallerin sınırlandırılması ve hücre siklusunun ilerlemesini sağlaması yer alır (Shorning, Dass et al. 2020).

mTOR; mTORC1 ve mTORC2 çoklu protein kompleksinden oluşur. mTORC1 kompleksi temel olarak; mTOR, RAPTOR (regulatory associated protein of mTOR) katalitik alt birimi ve mLST8 (Mammalian lethal with SEC13 protein 8)'den oluşur. RAPTOR, mTORC1'e substrat alımını kolaylaştırır. Ayrıca mTORC1'in doğru bir şekilde hücre altı lokalizasyonu için gereklidir. mLST8, mTORC1'in katalitik alanıyla ilişkilidir ve kinaz aktivitesinin dengelenmesini sağlar (Yang, Rudge et al. 2013). Bu üç çekirdek bileşene ek olarak, mTORC1 ayrıca iki inhibe edici alt birim; PRAS40 (proline zengin AKT substratı40) ve G protein sinyalizasyonunu düzenleyen DEPTOR domaininden oluşur (Peterson, Laplante et al. 2009). mTORC2 ise; mTORC1 gibi, mTOR ve mLST8 içerir. Bununla birlikte, RAPTOR yerine, benzer bir işleve hizmet eden ilgisiz bir protein olan RICTOR (rapamisine duyarsız eşlik eden mTOR) içerir. Ayrıca DEPTOR ve düzenleyici alt birimleri mSin1 (Mammalian Stress-activated protein Kinase Interacting Protein-1) ve Protor1/2 proteinlerinden oluşur. mSin1, mTORC2'nin membranla ilişkisini kolaylaştırır (Miricescu, Totan et al. 2021). mTORC2 esas olarak hücre iskeletinin yeniden yapılandırılmasında (Rho ailesi GTPazlar, paxillin ve PKC-α aracılığıyla) ve AKT'nin tam aktivasyonunda görev alır. mTORC2 aktivitesi S6G ve IRS1 (insülin reseptörü substratı)'in mSin1'i inhibe etmesiyle düzenlenir (Liu, Gan et al. 2013)(Şekil 1.4).

mTORC1'in aktivasyonu sonucu; 4EBP1 (ökaryotik translasyon başlatma faktörü 4E-bağlayıcı protein 1)'in inhibisyonu ile eIF4E aktif hale gelerek p70^{S6K}'ın aktivasyonu ile gerçekleşen

ribozomal S6 proteininin fosforilasyonu ile Siklin-D1 ve MYC proteinlerin mRNA translasyonu artar. Ayrıca 4EBP1'in fosforilasyonu HIF-1 α sentezinde artışa neden olur (Mihaylova and Shaw 2011). mTORC2 ise; AKT, PKC- α (protein kinaz C- α) ve SGK-1 (serum/glukokortikoid ile indüklenmiş protein kinaz 1)'i aktive ederek hücre proliferasyonunu, hayatta kalmayı ve aktin hücre iskeletini düzenler. Enerji stresi, zayıf büyüme koşulları ve yetersiz besin durumlarında TSC1/2 heterodimerleri LDK1/AMPK bağımlı fosforilasyonla aktive edilir. TSC1/2 heterodimerleri RHEB'in aktivitesini GTPaz aktivasyonu ile inhibe ederek, mTORC1 aktivitesini inhibe eder (Shorning, Dass et al. 2020). mTORC1, tümör oluşumunun engellenmesinde hayati öneme sahip otofajiyi birkaç mekanizma ile negatif olarak kontrol eder. Prootofajik ULK-1 (UNC-51 benzeri kinaz-1)'i birçok alanda fosforile ederek AMPK ile etkileşimini engeller ve AMPK bağımlı aktifleştirici fosforilasyonun önüne geçerek otofajiyi inhibe eder. Ayrıca lizozom biyogenezinde rol oynayan genlerin transkripsiyonundan sorumlu olan TFEB (transkripsiyon faktör EB)'nin nükleer translokasyonunu inhibe eder (Fumarola, Bonelli et al. 2014).

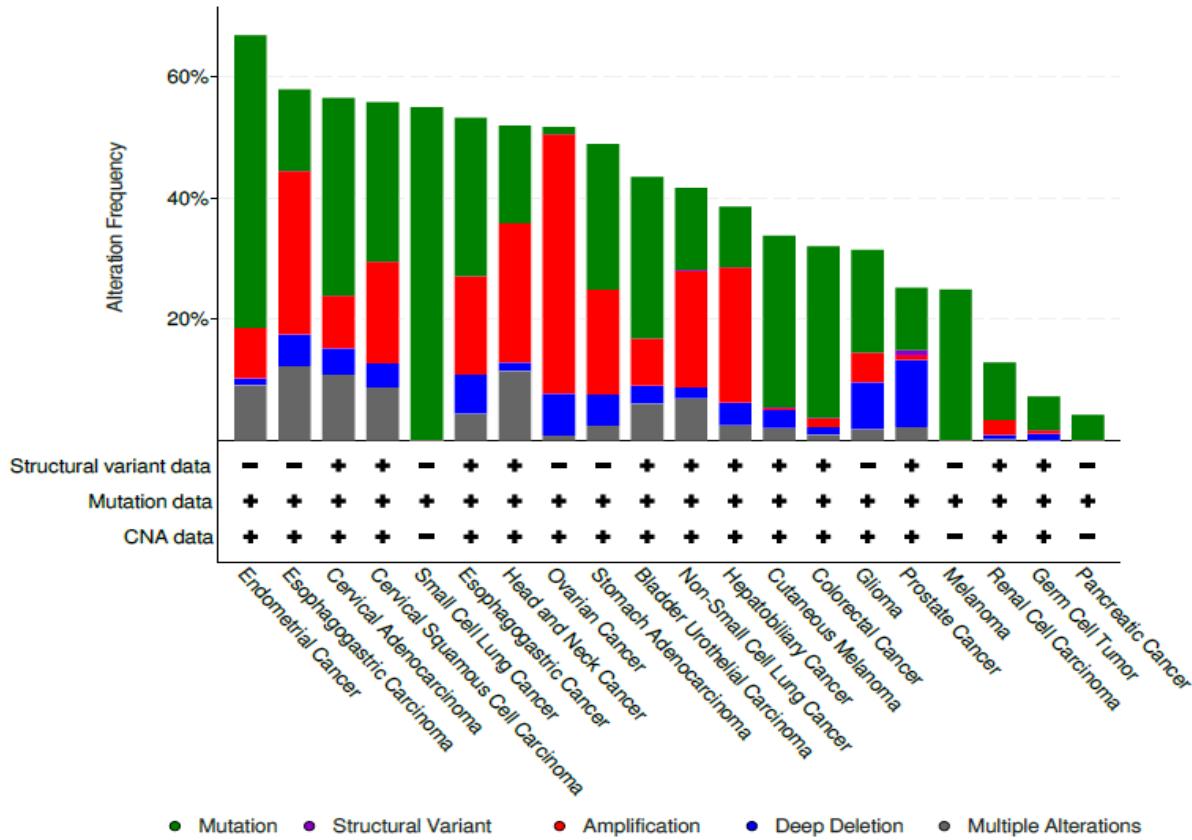


Şekil 1.4 Büyüme faktörlerinin uyarımı ile PI3K sinyal yolunun aktivasyonu sonucu mTOR proteininin aktivasyonu ve hücre metabolizmasına etkileri (Willems, Tamburini et al. 2012)'den düzenlenmiştir.

2. KANSER TÜRLERİNE GÖRE PI3K SİNYAL YOLUNDA MEYDANA GELEN DEĞİŞİKLİKLER

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunda meydana gelen genetik değişiklikler birçok kanser türünde yaygın olarak tespit edilmiştir. Bu sinyal yolunda yer alan ve birçok hücre fonksiyonu etkileyen moleküllerde meydana gelen inaktive edici ve fonksiyon kazanımına neden olan mutasyonlar kanser gelişiminde önemli role sahiptir (Şekil 2.1). Özellikle PTEN mutasyonları birçok kanser türünde sıklıkla görülmektedir. PTEN'in genetik inaktivasyonu, PI3K sinyal yolağının konstitüif aktivasyonuna yol açar. Sonuçta PI3K yoluyla sinyalleme uzun süre devam eder ve artan AKT ekspresyonuna bağlı olarak kanser gelişimi tetiklenir. PTEN fonksiyonunun kaybı, mutasyonlar, delesyonlar, transkripsiyonel susturma ve epigenetik değişiklikler gibi çeşitli mekanizmalardan kaynaklanabilir (Song, Salmena et al. 2012). PTEN'in transkripsiyonel baskılanması ve epigenetik

susturulması tipik olarak gen promoter hipermetilasyonu yoluyla gerçekleşir (García, Silva et al. 2004, Goel, Arnold et al. 2004).



Şekil 2.1 Çeşitli kanser türleri ile yapılan çalışmalarda PI3K sinyal yolunda meydana gelen değişikliklerin oranı ve bununla ilgili mutasyon çeşitleri (<https://www.cbioportal.org/>)’den düzenlenmiştir. PI3K sinyal yolunda meydana gelen değişiklikler birçok kanser türünde en sık bildirilen değişikliklerdir. Sürücü özellikteki missense (yanlış anlam) mutasyonlar, kanser ilerlemesini destekleyecek amplifikasyonlar ve tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen inaktive edici deep delesyonlar en sık bildirilen mutasyonlardır.

PI3KCA geninde meydana gelen amplifikasyonlar ve işlev kazanım mutasyonlarına sık rastlanılmaktadır. PI3KCA’nın yapısındaki tekli aminoasit yer değiştirme sonucu oluşan mutasyonların yaklaşık %80’i helikal alanda yer alan üç sıcak bölgede (hotspot); E545K, E542K ve kinaz alanındaki H1047R’de meydana gelir. Helikal alandaki mutasyonlar düzenleyici p85’in aktivitesini bozar. Öte yandan, PI3KCA kinaz alanındaki H1047R mutasyonu, RAS aracılı aktivasyonu taklit eden konformasyonel bir değişikliğe neden olur. PIK3CA geninin helikal veya kinaz alanındaki mutasyonlar, p110 α ’nın lipit kinaz aktivitesini artırarak ve PI3K işlev kazanımına neden olarak onkojenik dönüşüme neden olur (Guo, Loibl et al. 2020). Ayrıca PIK3R1 ve PIK3R2 genlerinde meydana gelen işlev kazanımı veya kaybı mutasyonları ile amplifikasyonları da kanser oluşumu sürecinde yer alır. PIK3R1 ve PIK3R2’deki değişiklikler, p85a homodimerizasyonunun bozulmasına yol açarak PTEN fonksiyonunun bozulmasına yol açar. AKT’deki değişiklikler ise genellikle amplifikasyon ve aşırı ekspresyon şeklindedir. Kontrolsüz AKT uyarımı ile apoptotik yolların inhibisyonu ve hücrenin hayatta kalmasını sağlayan yolların aşırı aktivasyonu şekillenir. mTOR1,2’de değişiklikler genellikle düzenleyici ve aktivasyonu sağlayan alt birimlerin (DEPTOR, RPTOR, RICTOR) amplifikasyonu şeklinde karşımıza çıkar (Cheung, Hennessy et al. 2011). <https://www.cbioportal.org/> ‘dan alınmış 21 çalışma ve bu çalışmalara dahil olmuş 9473 hastadan alınan 9577 örnek ile yapılan kapsamlı PI3K/AKT/mTOR sinyal yolundaki genetik değişikliklerin analizi Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Ayrıca 21 çalışmada yer alan her bir kanser türüne göre yapılmış kapsamlı analiz de Tablo 1.1’de yer almaktadır.



Şekil 2.2 Çeşitli kanser türleri ile yapılmış kapsamlı 21 çalışmada PI3K sinyal yolunda meydana gelen genetik değişiklikler ile mutasyon türlerinin gösterimi (<https://www.cbioportal.org/>)'den düzenlenmiştir.

2.1. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

Beyin ve merkezi sinir sistemi tümörlerinin insidans ve ölüm oranı dünya genelinde sırasıyla %3.5 ve %2.8'dir (<https://gco.iarc.fr/> 2020)(Tablo 2.1). Merkezi sinir sisteminde en sık görülen primer malign tümör glioblastoma multiforme (GBM)'dir. PIK3CA (%9), PIK3R1 (%10) ve diğer PI3K ailesi genlerinin mutasyonları GBM'de radyoterapik toleransa neden olarak kötü prognoza katkıda bulunur. PTEN'de meydana gelen genetik değişiklikler (%31) LOH kayıplarına yol açan deep deletion mutasyonları şeklindedir. PTEN kaybı sonucu aşırı aktif olan AKT, GBM'nin klinik patolojisinde önemli rol oynar (<https://www.cbioportal.org/>, Brennan, Verhaak et al. 2013). GBM'de, multimodal kombinasyon tedavilerine rağmen tümör agresifliği ve nüksü 14 aylık bir medyan sağ kalımla sonuçlanır. GBM hücre yüzeylerinden aşırı ekspres edilen glikozla düzenlenen protein 78 (GRP78), AKT1/mTOR yolu ile yakından ilişki kurarak kemo-direnç ile kötü prognoza katkıda bulunur (Dadey, Kapoor et al. 2017). GRP78, kanser hücrelerinin proliferasyonu, sağ kalımı ve kemo-direnç için PDK1 aracılığıyla AKT1'i uyarabilir ya da mTOR'u etkinleştirmek için

α 2-makroglobulin ile etkileşime girer (Misra and Pizzo 2014). Çocuklarda yüksek oranda ortaya çıkan en agresif malign beyin tümörü medullablastomadır (MBM). MBM tipik olarak glioblastomlar dahil diğer pediatrik beyin tümörlerinden daha fazla radyasyona duyarlıdır. MBM pediatrik beyin tümörlerinin %8-10'unu oluşturur ve çocuklarda 5 yıllık sağ kalım oranı geleneksel tedavilerle %75-85'tir. GBM ile karşılaştırıldığında MBM'dePI3K sinyal yolunda değişiklikler nispeten azdır (Kabir, Kunos et al. 2020).

2.2. Endokrin Sistemi

Tiroit kanseri (TC), dünya geneli insidans oranı %3.1 ve daha düşük ölüm oranıyla (% 0.4) endokrin sistemde görülen en yaygın kanser türüdür. Foliküler epitel hücrelerinden gelişen TC histolojik olarak; papiller tiroit kanseri (PTC), foliküler tiroit kanseri (FTC), kötü diferansiye tiroit kanseri (PDTC) ve anaplastik (ATC) tiroit kanserinden oluşur (Kato, Yamashita et al. 2015). Genel TC'de PI3K yolu genetik değişiklikleri göze çarpmazken PDTC ve ATC'de yaygın bir şekilde görülmektedir. Özellikle ATC'de PDTC'den daha yaygındır. ATC ve PDTC'de en çok görülen değişiklikler sırasıyla PIK3CA (%18'e karşı %2) ve PTEN (%15'e karşı %4)'de gözlenir (Landa, Ibrahimasic et al. 2016) (Tablo 2.1). Çeşitli tiroit tümörlerinin oluşumunda temel rolü olan çok sayıda genetik değişiklik tanımlanmıştır. Gen amplifikasyonları ATC'de, DTC'den daha yaygındır. Gen amplifikasyonlarının tiroit kanserinin ilerlemesi ve saldırganlığı için önemli olduğunu bilinmektedir. PTEN'deki mutasyonlar ve delesyonlar, PI3K yolunu aktive eden klasik genetik değişikliklerdir. PIK3CA mutasyonları ekson 9 ve ekson 20'de meydana gelmektedir. AKT1 ve AKT2 genlerinde amplifikasyonlar ATC'de PDTC'den daha yaygındır. NRAS genellikle tiroit tümörlerinde en çok mutasyona (çoğunlukla NRAS-12 ve 61 kodonlar) uğrayan RAS çeşididir. RAS, MAPK ve PI3K sinyal yollarının klasik bir aktivatörü olmasına rağmen, RAS mutasyonlarının tiroit tümör oluşumunda tercihen PI3K/AKT yolunu aktive ettiği görülmektedir (Xing 2013).

2.3. Solunum Sistemi

Solunum sistemi tümörleri, nazofaringeal karsinom (NPC) ve laringeal kanser gibi üst solunum yolu tümörlerinden ve esas olarak akciğer kanserinden (LC) oluşur. NPC ve larinks kanseri ile karşılaştırıldığında LC, en yüksek insidans (%22) ve mortalite (%18) ile seyretmektedir (Tablo 2.1). LC küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) olmak üzere iki kategoriye ayrılmıştır. NSCLC: adenokarsinoma (ADC), skuamöz hücreli karsinoma (SQCC) ve büyük hücreli karsinoma (LCC) olmak üzere üç alt tipi içermektedir (Testa, Castelli et al. 2018). PI3K sinyal yolu değişiklikleri SCLC'ye kıyasla NSCLC'de daha yüksek sıklıkta tespit edilmektedir. NSCLC'de görülen en sık değişiklikler; PIK3CA (%24), PTEN (%9) ve RPTOR (%13) genlerindedir. RAS tarafından düzenlenen MAPK ve PI3K yolları aktin hücre iskelet bütünlüğü, proliferasyon, farklılaşma, hücre migrasyonu, apoptoz ve hücre göçü gibi süreçleri kontrol eder. KRAS (Kirsten Rat Sarkom Viral Proto-onkogen) onkogenindeki 12, 13 veya 61 kodonlarında oluşan nokta mutasyonları, GTP'nin GDP'ye dönüşümünü önleyen GTP bağlanma alanındaki değişiklikler aracılığıyla KRAS proteininin yapısal aktivasyonuna yol açar. Bu nedenle RAS'ta meydana gelen mutasyonlar dolaylı olarak PI3K sinyal yolunda aşırı aktivasyona neden olur. KRAS mutasyonları ADC'nin ~%30'unda SQCC'de ise nadir (~%5) gözlenir (Jordan, Kim et al. 2017). KRAS mutasyonları sigara içenlerde (%26) hiç içmeyenlere (%6) göre daha sık görülmektedir (Mao, Qiu et al. 2010). Akciğer kanserinde TP53'teki mutasyonlar sigara içmeyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. ADC'nin ~%40'ında (Jordan, Kim et al. 2017), SQCC'nin %86'sında (Sanchez-Vega, Mina et al. 2018) ve SCLC'nin %90'ında (George, Lim et al. 2015) meydana gelen en yaygın somatojenik değişikliklerdir. TP53 lokusu da sıklıkla kopya kayıplarından etkilenir. TP53'teki mutasyonlar kötü prognoz ve kemoterapiye direnç ile ilişkilidir (Shtivelman, Hensing et al. 2014). E3 ubiquitin ligaz MDM2, TP53'e bağlanır ve ubiquitin-proteazom yolu aracılığıyla p53'ün degradasyonunu destekler. Yapılan bir çalışmada NSCLC hastalarının sağlıklı kişilere göre 6 kattan fazla artmış MDM2 ifade ettiği ve p53 ekspresyon seviyelerinde yaklaşık 7 kat azalma olduğu ve bu durumun düşük sağ kalımla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Javid, Mir et al. 2015). CDKN2A lokusu içinde iki tümör baskılayıcı kodlanmıştır. Bunlar; p53'ü MDM2'nin inhibisyonuyla aktive eden p14^{ARF} ve CDK4 (siklin bağımlı kinaz-4)'ün negatif regülasyonu yoluyla RB'yi aktive eden CDK inhibitörü olan p16^{INK4A}'dır. CDKN2A kaybının SQCC'nin %72'sinde meydana geldiği bildirilmiştir (Sanchez-Vega, Mina et al. 2018). P16^{INK4A}, SQCC vakalarının %72'sinde metilasyon (%21), inaktive edici mutasyon (%18), ekzon 1β atlama (%4) ve homozigot delesyon (%29) ile etkisizleştirilir (Network 2012). EGFR'nin aşırı ekspresyonu, amplifikasyonu ve mutasyonu dahil olmak üzere ADC'deki çeşitli mekanizmalar tarafından düzensizleştirilmektedir. EGFR'nin aşırı ekspresyonu, SQCC'ye kıyasla (%9) ADC'de daha yüksek sıklıkta (%49) görülür. NSCLC'de EGFR'nin tirozin kinaz alanında çeşitli tipte aktive edici mutasyonların meydana geldiği bilinmektedir. Bu mutasyonlar 3 sınıfta toplanmıştır: Sınıf I-ekson 19 çerçeve içi delesyonlar (tüm EGFR mutasyonlarının %44'ü), Sınıf II-tek amino asit değişiklikleri (L858R %41, G719 %4 ve diğer yanlış anlamlar mutasyonlar %6), Sınıf III-ekson 20 çerçeve içi çoğaltma/eklemeler (%5). Bu sürücü mutasyonlarla RAS ve PI3K sinyal yolunda aşırı aktivasyon meydana gelmektedir (Sharma, Bell et al. 2007). NSCLC alt tiplerinde PI3K sinyal yolundaki değişikliklerin SQCC'de ADC'ye kıyasla daha sık olduğunu söylenebilir. PTEN protein ekspresyonu kaybı sıklıkla meydana gelir. Ancak kayıptan sorumlu mekanizma açıkça intragenik delesyon veya epigenetik susturma ile ilgilidir (Marsit, Zheng et al. 2005). mTORC1,2 düzenleyici ve substratı alımı ile ilişkili alt ünitelerinde genellikle amplifikasyonlar şekillenmektedir. PIK3CA ve AKT'de oluşan gen amplifikasyonları, SQCC'de aktive edici mutasyonlardan daha fazla meydana gelir. PIK3CA'da meydana gelen değişiklikler SQCC'nin %45'inde ve ADC'lerin %6'ünde, AKT izoformlarında toplamda SQCC'de ~%10 ve ADC'de ~%4, PTEN mutasyonları SQCC'nin %11'inde tespit edilmiştir (Tablo 2.1). PI3K sinyal yolunda önemli tümör baskılayıcı olan LKB1 mutasyonları NSCLC'de, ADC'den daha sık gözlenir. Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada; KRAS- mutant, geç evre NSCLC'li 330 hasta arasında en sık TP53 (%42), LKB1 (%29) ve KEAP1'de (%27) genlerinde ko-mutasyon bulunduğu tespit edilmiştir (Arbour, Jordan et al. 2018).

NPC, Güneydoğu Asya'da yaygın olan ve Epstein-Barr virüs (EBV) enfeksiyonu ile güçlü etiyolojik ilişkisi olan bir kanserdir. NPC'nin %1.8'lik PIK3CA mutasyonları ile nispeten daha düşük mutasyon yükü vardır (Tablo 2.1). PI3K sinyal yolu, EBV-LMP1 ve LMP2A onkoproteinlerinin aktivasyonu ile NPC patogenezinde önemli rol alır (Richardo, Prattapong et al. 2020). DNA metiltransferaz 1 (DNMT1), PTEN'in LMP1 tarafından upregülasyonuna aracılık edebilir ve AKT sinyalini aktive edebilir. LMP1, hücre proliferasyonunu ve tümör invazyonunu uyarmak için mTOR/SREBP1 aracılığıyla lipid sentezini indükler. PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 α yolunun LMP2A aracılığıyla aktivasyonu, vaskülojenik taklitle (kemik iliği kaynaklı endotel hücrelerin bölgeye göçü) yol açarak kanser invazyonunu ve metastazını tetikler (Kang, He et al. 2020).

Baş-Boyun skuamöz hücreli kanserler (HNSCC) dünya çapında yılda ~600.000 kişiyi etkilemektedir (<https://gco.iarc.fr/> 2020). HNSCC için başlıca risk faktörleri tütün kullanımı, alkol tüketimi ve insan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonudur (Johnson, Burtness et al. 2020). Ağız boşluğu (n=172/279, %62), orofarenks (n=33/279, %12) ve larinks kanserinden (n =72/279, %26) oluşan 279 HNSCC'li hastadan alınan örneklerde PIK3CA geninde meydana gelen mutasyonlar (%37) diğer PI3K sinyal yolu moleküllerine göre oldukça yüksek bulunmuştur. PIK3CA mutasyonlarının %73'ü E542K, E545K ve H1047R/L hotspot bölgelerinde onkojenik dönüşümü aktive edici missense mutasyon şeklinde tespit edilmiştir (Network 2015).

2.4. Sindirim Sistemi

Dünya genelinde özofagus kanseri (ESCA), mide kanseri (GC), kolorektal kanserler (CRC), hepatosellüler karsinoma (HCC), safra kesesi kanseri (GBC) ve pankreas kanseri (PC) insidans ve mortalitesinde tehlikeli bir artış göze çarpmaktadır (<https://gco.iarc.fr/> 2020). Özofagus skuamöz hücreli karsinom (ESCC), dünya genelinde en sık görülen ESCA alt tipidir. ESCA'da genel olarak PIK3CA (%13), PIK3R1 (%5), AKT2 (%4), AKT3 (%4), DEPTOR (%14), RICTOR (%12) ve PTEN (%9) genlerinde değişiklikler göze çarpar (Network 2017). ESCA'da, PTEN'de inaktive edici missense mutasyonlar ile PIK3CA mutasyonları (N345K, C420R, E542K, E545K alanları ile C-terminal alan H1047R/L hotspot bölgelerinde) onkojenik dönüşümü aktive edici mutasyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Du, Huang et al. 2017).

Gastrik adenokarsinomun (GAC) en fazla görülen alt tip olduğu gastrik karsinoma (GC), %11.1 insidans ve %7.7 ölüm oranı ile seyretmektedir. H.pylori ve EBV enfeksiyonu, sigara ve alkol kullanımı, beslenme şekli ve ailesel geçmiş önemli etiyolojik faktörlerdir. GC'de en çok PIK3CA (%24), PTEN (%11) ve RICTOR (%12) genlerinde genetik değişiklikler görülür (Network 2014)(Tablo 1.1). Yapılan çalışmalarda; PI3K sinyal yolunun, vakaların %35-80'inde aşırı PI3KCA ekspresyonu ve %40-82'sinde aşırı AKT'nin fosforilasyonu ile aktive edildiği tespit edilmiştir. Ayrıca bu durum lenf düğümü metastazı ile ilişkilendirilmiş ve kötü prognozla korrele olduğu belirtilmiştir (Ye, Jiang et al. 2012, Tapia, Riquelme et al. 2014). GC'de, PTEN inaktivasyonuna başlıca homozigot delesyonlar, inaktive edici mutasyonlar ve anormal promoter metilasyonu neden olur. Kapsamlı yapılan bir immünohistokimyasal çalışma ile PTEN geninin değiştirilmiş ekspresyonunun (%20) ve aşırı promoter metilasyonunun (%39) GC'de sıklıkla meydana geldiği belirtilmiştir. Ekspresyonel PTEN kaybı, tümör ilerlemesi, lenf düğümü metastazı ve zayıf hayatta kalma ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiştir (Kang, Lee et al. 2002).

Günümüzde kolorektal kanserler (CRC) %19.5 insidans ve %8.9 mortalite ile dünya çapında tümöre bağlı ölümlerin ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (<https://gco.iarc.fr/> 2020). CRC'de PI3K sinyal yolunun genel genetik değişiklikleri; PIK3CA (%20), PIK3R1 (%5) ve PTEN (%9)'de gözlenir. PTEN geninde inaktive edici mutasyonlar veya heterozigote kaybı özellikle mikrosatellit kararsızlığı (MSI) olan CRC'lerde yaygın olarak bulunur (Yaeger, Chatila et al. 2018). AKT mutasyonları CRC'de nadir görülürken, aşırı aktivasyonu CRC'lerde tümör ilerlemesi ve metastazı ile yakın ilişkilidir. PIK3CA geninde ise genellikle işlev kazanım mutasyonları oluşmaktadır (Prossomariti, Piazzzi et al. 2020). PIK3CA mutasyonları ile CRC klino-patolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştıran kapsamlı bir meta-analiz çalışmasında; PIK3CA ekson-9 mutasyonlarının KRAS mutasyonları ile pozitif, BRAF mutasyonları ve MSI ile negatif ilişkili

olduğunu, ekson-20 mutasyonlarının ise MSI, KRAS ve BRAF mutasyonları ve ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak PIK3CA mutasyonları CRC'de agresif klino-patolojik özellikler ile örtüşmezken daha çok KRAS mutasyonları ile yakından ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (Jin, Shi et al. 2020).

Hepatoselüler karsinoma (HCC) %8,7'lik ölüm oranı ile dünya çapında kansere bağlı ölümlerinin en yaygın dördüncü nedenidir (<https://gco.iarc.fr/> 2020). HCC olgularının büyük bir kısmı kronik karaciğer hasarına (HBV, HCV, aflatoksikozis) ve sirotik zemine bağlı olarak meydana gelmektedir. İncelenen coğrafi bölgeye göre epidemiyolojik farklılıklar olsa da, bu tümörün nedenleri karaciğer sirozu ile örtüşmektedir (Lee, Edward et al. 2013). HCC'de PI3K yolunun en sık genetik değişiklikleri; PIK3CA (%3) AKT3 (%9), PTEN (%7), RPTOR (%7) ve DEPTOR (%18) genlerinde meydana gelmektedir (Tablo 2.1). Transgenik hepatosite özgü PTEN eksikliği olan bir fare modeli çalışmasında; PTEN eksikliği olan farelerin %66'sında HCC geliştiği tespit edilmiştir (Horie, Suzuki et al. 2004). Artmış AKT ve mTOR aktivitesi ile PTEN'in yetersiz ifadesi; kötü diferansiye HCC, ileri TNM (tümör-nodül-metastaz) evresi, intrahepatik metastaz, kötü prognoz ve zayıf sağ kalım ile ilişkilidir (Chen, Wang et al. 2009).

Safra kesesi kanserinde (GBC), PI3K yolu ile ilgili en sık değişiklikler PIK3CA (%11) ve PTEN (%3)'de bulunmaktadır (Narayan, Creasy et al. 2019)(Tablo 2.1). Yapılan bir çalışmada PIK3CA E545K hotspot nokta mutasyon oranı oldukça yüksek bulunmuştur. E545K'da oluşan mutasyonlar Siklin-D1 ve BCL-2 ekspresyonunu artmasına ve BAX ekspresyonunu azalmasına neden olur. Sonuç olarak GBC hücrelerinde proliferasyonun artırılması ve apoptozun baskılanması şekillenir. E545K mutasyonu EGFR'ye PI3K-p110 α bağlanmasını güçlendirerek AKT aktivitesinin artmasına neden olur. Ayrıca E545K mutasyonları EMT (epitelyal-mezenşimal geçiş) proteini vimentin ekspresyonunun artmasına ve tümör baskılayıcı E-kadherin ekspresyonunun azalmasına neden olur. Sonuç olarak bu durum invazyon ve metastazın hızlanmasına neden olur (Lee, Edward et al. 2013). Yakın zamanlı bir çalışmada ErbB2/ErbB3 mutasyonları (%7-8) nedeniyle, aşırı PD-L1 ekspresyonu tespit edilmiştir. Sonuç olarak in vitro PI3K yolu ile tümör hücrelerinin T-lenfosit aracılı sitotoksititeyi baskıladığı ve immün gözetimden kaçışa aracılık ettiği tespit edilmiştir (Rabbie, Ferguson et al. 2019).

Pankreas kanseri (PC), sindirim sistemi tümörlerinde ölümcül bir malignitedir ve asemptomatik kanserler arasında ilk sırada yer alır. PC'nin %90'ından fazlasının pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) olduğunu ve 5 yıllık genel sağkalım (OS) oranının %5-10'un altında olduğunu göz önüne alınırsa acil tedavi prensiplerinin geliştirilmesi gereklidir. PC'de PI3K sinyal yolunun genetik değişiklikleri daha az sıklıkta görülür. PI3K sinyal yolu genellikle; PDAC'de CDKN2A (%20), TP53 (%58), SMAD4 (%25) inaktivasyonu ve KRAS (%91) onkogenik aktivasyonu sonucunda aşırı aktif hale gelmektedir (Biankin, Waddell et al. 2012, Witkiewicz, McMillan et al. 2015, Bailey, Chang et al. 2016). PC'de EGFR intragenik mutasyonlara az rastlanır ve vakaların çoğunda gen amplifikasyonları belirlenmiştir. Aşırı EGFR uyarımı; hücre bölünmesini teşvik eden ve apoptozu baskılayan MAPK, PI3K ve STAT sinyal yollarını uyarır. KRAS geni kodon 12'de meydana gelen tek bir aminoasit eklenmesi ile en yaygın mutasyonu temsil eder. Onkogenik KRAS; MAPK ve PI3K yollarını uyararak onkogenik dönüşümü tetikler. Hücre siklusu üzerinde tümör baskılayıcı özellikte p16^{INK4A} proteinini kodlayan CDKN2A geni; homozigot delesyon, intragenik mutasyon ve anormal promoter metilasyonu ile inaktive edilir. Bunun sonucunda dolaylı yoldan Rb inaktivasyonu, hücre siklusu üzerinde kontrolün kalkmasına neden olur (Delpu, Hanoun et al. 2011). TGF- β sinyal yolunda yer alan önemli bir tümör baskılayıcı SMAD4'te de genetik değişiklikler sıklıkla bildirilmektedir. İntrogenik delesyonlara bağlı p21^{CIP1} ekspresyonunun azalması, hücre bölünmesi ve proliferasyon üzerinde kontrolün kalkmasına neden olur. TP53'te meydana gelen tek nokta mutasyonları DNA onarımını, apoptozu ve hücre döngüsünü kontrol eden genlerin devre dışı kalmasına neden olarak pankreatik kanser oluşumuna katılır (Feldmann, Beaty et al. 2007).

2.5. Meme Kanseri

Östrojen (ER) ile ilişkili kanser olan göğüs kanseri (BC), kadınlarda dünyada %47.8 insidans ile ilk sırada ve mortalite ile ikinci sırada yer almaktadır (<https://gco.iarc.fr/> 2020). BC'de PI3K sinyal yolu özellikle kemoresistans ve kötü prognoza katkıda bulunur. PI3K ile ilişkili olarak BC'de genellikle PIK3CA (%38), PTEN (%9) ve AKT1(%6) genetik değişiklikleri karşımıza çıkmaktadır. PIK3CA'daki hotspot nokta mutasyonları, BC'lerin %80'ini oluşturan ER+BC'lerde sıklıktır. Erbb2 mutasyonları, Erbb3/PI3K/AKT/mTOR sinyalini aşırı aktive ederek ER+BC'lerde anti-ER direnç yolu açar (Fujimoto, Morita et al. 2020). Prolaktin reseptörü aracılı PRLR/JAK2/STAT5 sinyal yolu meme bezinde aktivasyon için ana sinyal yoludur. BC'de PI3K/p85/AKT sinyal yolu aracılı uyarım invazyon ve metastaz için gerekli hücre iskeleti yeniden düzenlemelerini uyarır (Swaminathan, Varghese et al. 2008).

2.6. Reprodüktif Sistem

Dünya genelinde geniş patolojik alt tipe sahip ovaryum kanseri (OC),%6.6 insidans ve %4.2 ölüm oranı ile kadınlar ikinci sırada yer almaktadır (<https://gco.iarc.fr/> 2020). OC'nin %90'ını oluşturan epitelyal yumurtalık kanserlerinin yaygın alt tipi yumurtalık seröz kist-adenokarsinomu (OSC) şeklindedir. PI3K sinyal yolu genetik değişiklikleri; PIK3CA (%18), AKT1 (%8), AKT2 (%6), DEPTOR (%24) genlerinde amplifikasyonlar şeklinde ve PTEN (%8)'de inaktive edici deep delesyonlar şeklinde görülmektedir (Tablo 2.1). Yüksek dereceli OSC germ hattı TP53 (%96), CDKN2A (%32), KRAS (%11), BRCA1 (%23), BRCA2 (%11) ve NF1 (%12) genlerinde değişiklikler barındırır (Network 2011).

Rahim ağzı kanseri (CC), HPV ile ilişkili kanserin önemli bir örneğidir. CC'de HPV'lerin neden olduğu bir genetik değişiklik; konakçı hücre sağkalımını, çoğalmasını, GFR, RAS ve p110α yollarının aktivasyonuna neden olur. Viral onkoproteinler E6 ve E7, p53 ve Rb ekspresyonlarını upregüle ederek hücre siklusunun kontrolden çıkmasına neden olur. Ayrıca PIK3CA, KRAS ve EGFR gibi büyüme faktörü reseptörlerinde sürücü mutasyonlara neden olarak onkojenik dönüşümü hızlandırır. CC'deki PI3K yolundaki önemli genetik değişiklikler genellikle PIK3CA (%39) sürücü özellikte mutasyonlar ve amplifikasyonlar, PTEN (%13)'de inaktive edici deep delesyonlar ve RICTOR (%7)'de amplifikasyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (Tablo 2.1). Geç ve erken aşama CC karşılaştırmasında; geç evre CC'de, antiapoptotik BCL-2, BCL-xL ve IAP1'in daha çok upregüle edildiği görülmüştür (Lin, Ye et al. 2019).

Endometriyal kanser (EC) olarak adlandırılan korpus uteri kanseri dünyada %8.7 insidansa ve %1.8 ölüm oranına sahip (<https://gco.iarc.fr/> 2020) diyabet ile yakın ilişkili bir kanserdir. EC'da mikroskopik görünüm ve klinik davranışa göre; östrojen ilişkili (Tip1, endometrioid) ve östrojen ilişkisiz (Tip2, nonendometrioid) olmak üzere iki alt tip tanımlanmıştır. PI3K sinyal yolağının en çok mutajenik etkileri Tip1 endometrioid EC olgularında görülür. Tip1 endometrioid karsinomlar, EC'ların ~%80'ini oluşturur. Kronik östrojenik uyarı ile ilişkili olan Tip1 EC, doğrudan PTEN (%67) inaktivasyonu ile ilişkilidir. Tip 1 EC'da en sık görülen genetik değişiklikler; MIS ile birlikte olan PTEN kaybı, yüksek frekansta PIK3CA mutasyonu veya amplifikasyonu, β-katenin ve KRAS mutasyonları şeklindedir. KRAS mutasyonlarının GSK-3β aracılığı ile β-katenin stabilitesini artırdığı ve APC (adenomatöz polipoz koli) degradasyonu dışında alternatif bir β-katenin aktivasyon mekanizmasına yol açtığı tespit edilmiştir (Levine 2013). Tip 2 karsinomlarda p53 mutasyonu ve heterozigozite kaybı daha çok görülür (Mazloumi Gavgani, Smith Arnesen et al. 2018). PTEN (%67), PIK3CA (%57) ve PIK3R1 (%33) en çok mutasyona uğrayan genlerdir (Levine 2013). Yakın tarihli bir çalışmada PIK3CA-Ekson-9 helikal alanı mutasyonlarının metastaz ve kötü prognoz ile ilişki olduğu belirtilmiştir (Mjos, Werner et al. 2017).

2.7. Ürogenital Sistem

Erkeklerde ortaya çıkan prostat kanseri (PCa) %30.7 insidans ve %7.7 mortalite ile seyretmektedir (<https://gco.iarc.fr/> 2020). Genomik ve transkriptomik profillemeye ile prostat kanserli hastalarda PI3K yol bileşenlerinin genetik değişikliklerinin ve düzensiz gen ekspresyonunun yaygın olduğunu

ortaya çıkarmıştır. Bu değişiklikler primer prostat kanseri örneklerinin %42'si ve metastatik prostat kanseri örneklerinin %100'ünde görülmektedir. PI3K sinyal ağının düzensiz aktivasyonuna neden olan ve PCa gelişiminde başrol oynayan PTEN kaybı en yaygın olan genetik değişikliklerden birisidir. PCa'da PI3K sinyal yolu genel genetik değişiklikleri; PIK3CA (%4)'da artmış gen amplifikasyonları ve PTEN (%19)'nin kaybı sıkça görülmektedir (Abida, Armenia et al. 2017)(Tablo 1.1). PIK3CA ve PTEN'de meydana gelen bu değişiklikler metastaz ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. AKT ve mTOR ile ilgili genetik değişiklikler sınırlıdır (Shorning, Dass et al. 2020). Androjen reseptör sinyal yolu (AR); PCa gelişimi, normal prostat dokusu homeostazı ve prostat kanseri sırasında bir transkripsiyonel düzenleyici olarak kritik bir rol oynar. AR sinyali, hücre büyümesini, farklılaşmasını, göçünü ve hayatta kalmasını düzenler. Anormal AR sinyali PCa başlangıcından (%56) ileri evre PCa'ya %100 kadar artmış bir şekilde görülebilir (Taylor, Schultz et al. 2010). AR'da meydana gelen gen amplifikasyonları ve aktive edici mutasyonlar; ligandan bağımsız aktivasyon ile PI3K sinyal yolunu aktive ederek PCa prognozunu etkiler. PCa tedavisi prensiplerinden birisi AR sinyal yolunun hedeflenmesidir. PI3K yolu, androjen/AR inhibisyonuna yanıt olarak yanlışlıkla aktive edilebilir ya da tam tersi PI3K yolu inhibisyonu, AR sinyallemesini artırarak terapötik direnç yol açabilir. PI3K ve AR yolları arasındaki karşılıklı besleme döngüsü PCa'da tedaviye direnç gelişiminde en önemli faktördür (Crumbaker, Khoja et al. 2017). AR sinyal yolunda tümör baskılayıcı NK3 homeobox-1 geni PTEN tarafından degradasyondan korunur ve AR sinyal yolunun kontrolünde kritik bir öneme sahiptir. PTEN kaybı NK3 homeobox-1 gen bozulmasını hızlandırarak prostat kanserinin ilerlemesini hızlandırır (Bowen, Ostrowski et al. 2019).

Ürotelyal karsinom, tanı anında %70-80'i kas tabakasına invaziv olmayan ürotelyal karsinoma (NMIBC) ile baskın histolojik alt tip olarak karşımıza çıkmaktadır. NMIBC hastalarının 5 yıllık genel sağkalımı yüksektir. Ancak tümörler sıklıkla nükseder ve bu hastaların ~%30'unda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan kas tabakasına invaziv mesane kanserine (MIBC) ilerleme gerçekleşir (Zuiverloon, De Jong et al. 2018). NMIBC ve MIBC genetik olarak farklıdır. NMIBC, RAS/MAPK yolunun aktivasyonuna yol açan FGFR3 onkogeninde yüksek frekanslı mutasyonlarla karakterize edilir. MIBC'de ise TP53 genindeki mutasyonlar daha çok görülür ve zayıf sağ kalımla ilişkilendirilir. Birçok çalışmada, tümörlerin %42'sinde PI3K yolunu etkileyen mutasyonlar; kopya sayısı değişiklikleri veya mRNA ekspresyon seviyesinde değişiklikler olarak tanımlanmıştır (Apolo, Vogelzang et al. 2015). PI3K sinyal yolunda; PIK3CA'da (%23) aktive edici mutasyonlar, PTEN (%7)'de inaktivasyon, DEPTOR (%6) ve RICTOR (%9)'da amplifikasyonlar sık görülür (Tablo 1.1). PIK3CA helikal alanda meydana gelen mutasyonlar mesane tümörlerinin %20'sinde tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar genellikle FGFR3 mutasyonları ile örtüşmektedir. Hücre siklusunu kontrol eden TBG'lerde meydana gelen inaktive edici mutasyonlar ya da epigenetik değişiklikler sonucu PI3K yolu hiperaktivasyonu, tümör invazyonu ve metastazı ile yakın ilişkilidir. Yapılan kapsamlı bir çalışmada örneklerin yaklaşık yarısında (%49) TP53 missense ya da truncating (protein sentezi tamamlanmadan durma) mutasyonları tespit edilmiştir. Ayrıca bu örneklerde MDM2'nin amplifikasyonu (%9) ve aşırı ekspresyonu (%29) tespit edilmiştir ki bu durumun TP53 inaktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Network 2014). Çoğu RB1 mutasyonu (%21) inaktive edici mutasyonlar şeklindedir. Bu mutasyonlar Rb'nin önemli ölçüde azalmış mRNA seviyesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca RB1 inaktivasyonu, CDKN2A homozigot delesyonları ve mutasyonları (%33) ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir. Ayrıca FGFR3 mutasyonları (%14) ve amplifikasyonları genellikle kinaz aktive edici alanları etkilemiştir. CDKN1A (p21^{CIP1}), ağırlıklı olarak null (boş) veya truncating mutasyonlara sahip inaktive edici (%11) mutasyonlardır. Ayrıca aşırı aktif PI3K sinyal yoluna neden olan RAS yolunu etkileyen mutasyonlar, genomik amplifikasyonlar veya gen füzyonları olarak tespit edilmiştir (Robertson, Kim et al. 2017).

2.8. Cilt Kanseri

Cilt kanseri, dünya çapında her yıl milyonları etkileyen en yaygın karsinomdur ve genellikle malign melanoma (kutanöz) ve melanom dışı cilt kanseri olarak ikiye ayrılır. Güneşin ultraviyole ışınlarına

maruz kalma kutanöz melanom gelişimi için ana çevresel risk faktörü olsa da kanser gelişiminde önemli birçok gende meydana gelen genetik ve epigenetik değişiklikler söz konusudur (Rabbie, Ferguson et al. 2019). Kanser Genom Atlası 2015 ve MSKCC 2018 araştırmasına verilerine göre melanomada en sık mutasyona uğrayan genler; BRAF (%46-52), NRAS (%28-30), TP53 (%15-27), CDKN2A (%13-45), PTEN (%9-15), mTOR (%7-9), PIK3CA (%3-6), AKT (%1-3) ve TSC1/2 (%3-6)'dir (Akbanı, Akdemir et al. 2015)(Tablo 2.1). Melanomada en sık rastlanılan mutasyon BRAF proteininin 600. kodonunda valinin glutamik asite (V600E) dönüşümüdür. Normalde KRAS tarafından kontrol edilen BRAF, bu moleküler değişimlerle kontrolden çıkar. KRAS'tan uyarı gelmeden de aktif durumda kalan BRAF, RAS yolunun sürekli aktif kalmasına neden olur. BRAF^{V600E} mutasyonu RAS/PI3K yolunun aşırı aktivasyonuna da neden olur. Bu durumlar BRAF'ın erken melanoma oluşumundaki rolünü açık bir şekilde göstermektedir (Glitza and Davies 2014). RAS izotipleri arasında, melanomda en sık mutasyonuna rastlanılan NRAS'tır. Öte yandan NRAS aktivasyonu ve CDKN2A mutasyonu birlikteliğinde (p53 ve dolaylı RB1 inaktivasyonu) ise yüksek metastaz özelliği olan melanom gelişmektedir (Silva, Deuker et al. 2017). Melanomada PI3K sinyal yolu değişiklikleri; PTEN'in susturulması, PIK3CA'nın ve AKT'nin mutasyonel aktivasyonu şeklindedir. PIK3CA mutasyonlarına kutanöz melanomda nadiren rastlanmaktadır. PI3K yolunun sürekli aktif kalmasını sağlayan PTEN kaybı ise melanomlarda sıklıkla görülmektedir (Vanni, Tanda et al. 2020). NRAS ve BRAF mutasyonları ile birlikte görülen PTEN kaybı, melanom hücre hatlarında kemoterapötiklere direnç gelişimine neden olmaktadır (Glitza and Davies 2014). Primer ve metastatik melanom ve displastik nevuslerde BRAF^{V600E}, PI3K yolunun negatif bir düzenlemesini indüklediği, AKT aktivasyonunun arttığı ve p-AKT ekspresyon derecesinin melanom invazyon ve progresyonuyla ilişkili olduğu belirlenmiştir (Dai, Martinka et al. 2005). NF1'i inaktive eden mutasyonlar, kutanöz melanomda hem MAPK hem de PI3K sinyalleri aktive ederek BRAF inhibitörleri ile tedavide direnç gelişimine neden olur (Gibney and Smalley 2013).

2.9. Hematolojik Malignansiler

Hematolojik malignansi türlerinde PI3K sinyal yolu çeşitli genetik değişiklikler ve aşırı aktivasyona neden olan farklı sinyal yollarınca aktive edilir. PI3K sinyal yolunda çok fazla mutasyon gerçekleşmemesine rağmen hematolojik malignansilerde kanser hücrelerinin hayatta kalması bu sinyal yolunun sürekli aktivasyonunu gerektirmektedir (Gao, Yuan et al. 2016).

Akut myeloid lösemilerde (AML) PI3K sinyal yolağı N-RAS ve K-RAS'taki nokta mutasyonları ya da FLT3 ve KIT mutasyonları sonucu aşırı aktive edilir. AML vakalarının yaklaşık %15-25'inde, N-RAS veya K-RAS gen noktamutasyonları tespit edilmiştir. Bu mutasyonlar, Ras intrinsik GTPaz aktivitesini ortadan kaldırır ve PI3K sinyal yolu üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip Ras aktivasyonuna yol açar. PI3K δ , AML-blast hücrelerinde aşırı eksprese edilir ve PI3K δ , AML vakalarının %50-80'inde yapısal olarak aktive edilir. AKT ve FOXO1'in yapısal aktivasyonu, AML'li hastalarda daha kısa genel sağ kalım (OS) ile ilişkilidir (Ortiz-Maldonado, García-Morillo et al. 2015). FLT3 reseptörü Juxta-membran bölgesinde DNA replikasyonunda hatalı onarım ya da onarım esnasında kayma nedeniyle oluşan in-frame internal tandem duplikasyon (ITD) mutasyonu FLT3 ilişkili AML vakalarında %20-25 en çok bildirilen mutasyondur. FLT3-ITD mutasyonuna, kronik myeloid lenfoma (CML), Hodgkin dışı lenfoma, multiple miyelom (MM) hastalarında ve sağlıklı bireylerde hiç rastlanılmamıştır (Birkenkamp, Geugien et al. 2004). FLT3-ITD'nin büyüme faktörlerinden bağımsız büyümeye neden olduğu tespit edilmiştir. Normal FLT3-FL reaksiyonunda proliferasyon için büyüme faktörü gerekliyken, FLT-ITD mutasyonu varlığında büyüme faktörüne gerek olmadığı tespit edilmiştir. FLT3 uyarımı sonucu PI3K δ 'nın aşırı ekspresyonu ve buna bağlı aşırı aktif AKT fonksiyonu söz konusudur. Buna bağlı olarak lösemik blastlar ve proliferasyon artarken inhibitör sinyaller azalır (Levis and Small 2003). AML'de PI3K sinyal yolunu etkinleştiren bir diğer yol IGF-1/IGF-1R sinyal yoludur. Anti-IGF-1R ve IGF-1 antikorumları ile yapılan bir çalışmada, konstitüif PI3K aktivasyonunun vakaların %70'inde bir IGF1/IGF1R otokrin döngüsünden kaynaklandığı bulunmuştur (Chapuis, Tamburini et al. 2010). AML hastalarının yaklaşık %80'inde, c-KIT RTK mutasyonları bulunur. Reseptörün hücre dışı kısmında bulunan KIT ekson-8 mutasyonları veya

katalitik alanın aktivasyon döngüsündeki kodon 816'daki mutasyonlar, AML hastalarının yaklaşık %20-30'unda tespit edilir (Fröhling, Scholl et al. 2005).

Kronik miyeloid lösemi (CML)'de rol alan mutant gen Philadelphia (Ph1) kromozomudur. Rh kromozomu resiprokal bir translokasyon sonucu oluşur. Bu translokasyon 9. kromozomda yer alan ABL1 (Abelsonmurin lösemi viralonkogen homologu-1) protoonkogeni ile 22. kromozomda yer alan BCR (Break point cluster region) geninin füzyonu sonucu ortaya çıkar. Oluşan BCR-ABL1 geni, CML ve ALL patogenezini oluşturur (Zhang, Kuang et al. 2020, Sampaio, Santos et al. 2021). Onkogenik BCR-ABL1 proteinleri çeşitli sinyal yollarını değiştirerek hücre çoğalması, adezyonu, migrasyonu ve DNA tamir mekanizmalarını etkiler. BCR-ABL1 hibrid geni tarafından PI3K sinyal yolu düzenleyici p85 α aracılığı ile aşırı aktive edilir (Ortiz-Maldonado, García-Morillo et al. 2015). BCR/ABL füzyon proteini, mitokondriden sitokrom-c salınımını önleyerek kaspazların aktivasyonunu engeller. Ayrıca RAS veya PI3K yolu ile BCL-2 ve BCL-xL transkripsiyonunu artırarak ve BAD, BAX gen ekspresyonunu baskılayarak apoptozu baskılar. BCR/ABL-p210, MYC ekspresyonunu artırarak sonucu hücre sel büyüme ve proliferasyonu uyarır (Skorski, Bellacosa et al. 1997). BCR-ABL1 ile ilişkili bir başka apoptoza direnç mekanizması NF- κ B sinyal yolunun aktivasyonu ile kurulur. RAS/PI3K/AKT/NF- κ B sinyal yolunda konstitütif NF- κ B aktivitesi vakaların %73'ünde spontan apoptoza direnç ile ilişkili bulunmuştur (Birkenkamp, Geugien et al. 2004).

3. SONUÇ VE BEKLENTİLER

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu hücre bölünmesi, proliferasyonu, metabolizması ve hayatta kalmada merkezi bir rol oynar. PI3K/AKT/mTOR yolunda hangi tür genetik değişiklik meydana gelirse gelsin, bu değişiklik hücre sel davranışları bu sinyal yolu üzerinden etkiler. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aşırı aktivasyonu, birçok tümör tipinin patogeneze katkıda bulunur. Yapılan çalışmalarla, malign fenotipteki tümörlerde PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun aşırı aktivasyonu tümör hücrelerinin; proliferasyonunu, büyümesini, apoptozunu, invazyonunu, metastazı, EMT'yi, immün mikroçevresini ve ilaç direncini etkilediğini göstermiştir. Bununla birlikte bu durum öngörülenden daha karmaşıktır ve tümörlerde PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu ile etkileşime giren diğer yolların anormal aktivitesiyle her zaman bir arada bulunur. Onkojenik transformasyonda en sık aktive olan ikinci sinyal yolu olduğu için, kanser tedavisi için bu yolu hedeflemeye yoğun bir ilgi vardır. PI3K, PDK-1, AKT ve mTOR'u hedefleyen inhibitörlerle çok sayıda klinik öncesi çalışma ve klinik çalışma devam etmektedir.

4. KAYNAKLAR

- Abida, W., et al. (2017). "Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making." *JCO precision oncology* **1**: 1-16.
- Akbani, R., et al. (2015). "Genomic classification of cutaneous melanoma." *Cell* **161**(7): 1681-1696.
- Andjelković, M., et al. (1996). "Activation and phosphorylation of a pleckstrin homology domain containing protein kinase (RAC-PK/PKB) promoted by serum and protein phosphatase inhibitors." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **93**(12): 5699-5704.
- Apolo, A. B., et al. (2015). "New and promising strategies in the management of bladder cancer." *American Society of Clinical Oncology Educational Book* **35**(1): 105-112.
- Arbour, K. C., et al. (2018). "Effects of co-occurring genomic alterations on outcomes in patients with KRAS-mutant non-small cell lung cancer." *Clinical Cancer Research* **24**(2): 334-340.
- Backer, J. M. (2008). "The regulation and function of Class III PI3Ks: novel roles for Vps34." *Biochemical Journal* **410**(1): 1-17.

- Bader, A. G., et al. (2005). "Oncogenic PI3K deregulates transcription and translation." *Nature Reviews Cancer***5**(12): 921-929.
- Bailey, P., et al. (2016). "Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer." *Nature***531**(7592): 47-52.
- Bakan, I. and M. Laplante (2012). "Connecting mTORC1 signaling to SREBP-1 activation." *Current opinion in lipidology***23**(3): 226-234.
- Berwick, D. C., et al. (2002). "The identification of ATP-citrate lyase as a protein kinase B (Akt) substrate in primary adipocytes." *Journal of Biological Chemistry***277**(37): 33895-33900.
- Biankin, A. V., et al. (2012). "Pancreatic cancer genomes reveal aberrations in axon guidance pathway genes." *Nature***491**(7424): 399-405.
- Birkenkamp, K. U., et al. (2004). "Constitutive NF- κ B DNA-binding activity in AML is frequently mediated by a Ras/PI3-K/PKB-dependent pathway." *Leukemia***18**(1): 103-112.
- Bowen, C., et al. (2019). "Loss of PTEN Accelerates NKX3. 1 Degradation to Promote Prostate Cancer Progression." *Cancer research***79**(16): 4124-4134.
- Brennan, C. W., et al. (2013). "The somatic genomic landscape of glioblastoma." *Cell***155**(2): 462-477.
- Brunet, A., et al. (1999). "Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor." *Cell***96**(6): 857-868.
- Carmona, F. J., et al. (2016). "AKT signaling in ERBB2-amplified breast cancer." *Pharmacology & therapeutics***158**: 63-70.
- Chapuis, N., et al. (2010). "Autocrine IGF-1/IGF-1R signaling is responsible for constitutive PI3K/Akt activation in acute myeloid leukemia: therapeutic value of neutralizing anti-IGF-1R antibody." *haematologica***95**(3): 415.
- Chen, J. s., et al. (2009). "Involvement of PI3K/PTEN/AKT/mTOR pathway in invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma: association with MMP-9." *Hepatology Research***39**(2): 177-186.
- Cheung, L. W., et al. (2011). "High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability." *Cancer discovery***1**(2): 170-185.
- Chew, C. L., et al. (2015). "In vivo role of INPP4B in tumor and metastasis suppression through regulation of PI3K–AKT signaling at endosomes." *Cancer discovery***5**(7): 740-751.
- Clément, S., et al. (2001). "The lipid phosphatase SHIP2 controls insulin sensitivity." *Nature***409**(6816): 92-97.
- Corn, P. G. and W. S. El-Deiry (2002). "Derangement of growth and differentiation control in oncogenesis." *Bioessays***24**(1): 83-90.
- Crumbaker, M., et al. (2017). "AR signaling and the PI3K pathway in prostate cancer." *Cancers***9**(4): 34.
- Dadey, D. Y., et al. (2017). "Antibody targeting GRP78 enhances the efficacy of radiation therapy in human glioblastoma and non–small cell lung cancer cell lines and tumor models." *Clinical Cancer Research***23**(10): 2556-2564.
- Dai, D. L., et al. (2005). "Prognostic significance of activated Akt expression in melanoma: a clinicopathologic study of 292 cases." *Journal of clinical oncology***23**(7): 1473-1482.
- Delpu, Y., et al. (2011). "Genetic and epigenetic alterations in pancreatic carcinogenesis." *Current genomics***12**(1): 15.

- Du, P., et al. (2017). "Comprehensive genomic analysis of Oesophageal Squamous Cell Carcinoma reveals clinical relevance." *Scientific reports***7**(1): 1-9.
- Engelman, J. A., et al. (2006). "The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism." *Nature Reviews Genetics***7**(8): 606-619.
- Feldmann, G., et al. (2007). "Molecular genetics of pancreatic intraepithelial neoplasia." *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery***14**(3): 224-232.
- Fröhling, S., et al. (2005). "Genetics of myeloid malignancies: pathogenetic and clinical implications." *Journal of Clinical Oncology***23**(26): 6285-6295.
- Fujimoto, Y., et al. (2020). "Combination treatment with a PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitor overcomes resistance to anti-HER2 therapy in PIK3CA-mutant HER2-positive breast cancer cells." *Scientific reports***10**(1): 1-16.
- Fumarola, C., et al. (2014). "Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer." *Biochemical pharmacology***90**(3): 197-207.
- Gao, T., et al. (2005). "PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth." *Molecular Cell***18**(1): 13-24.
- Gao, Y., et al. (2016). "Will targeting PI3K/Akt/mTOR signaling work in hematopoietic malignancies?" *Stem cell investigation***3**.
- García, J. M., et al. (2004). "Promoter methylation of the PTEN gene is a common molecular change in breast cancer." *Genes, Chromosomes and Cancer***41**(2): 117-124.
- George, J., et al. (2015). "Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer." *Nature***524**(7563): 47-53.
- Gewinner, C., et al. (2009). "Evidence that inositol polyphosphate 4-phosphatase type II is a tumor suppressor that inhibits PI3K signaling." *Cancer cell***16**(2): 115-125.
- Gibney, G. T. and K. S. Smalley (2013). "An unholy alliance: cooperation between BRAF and NF1 in melanoma development and BRAF inhibitor resistance." *Cancer discovery***3**(3): 260-263.
- Glitza, I. C. and M. A. Davies (2014). "Genotyping of cutaneous melanoma." *Chinese clinical oncology***3**(3): 27.
- Goel, A., et al. (2004). "Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers." *Cancer research***64**(9): 3014-3021.
- Gregory, M. A., et al. (2003). "Phosphorylation by glycogen synthase kinase-3 controls c-myc proteolysis and subnuclear localization." *Journal of Biological Chemistry***278**(51): 51606-51612.
- Guo, S., et al. (2020). "PIK3CA H1047R Mutation Associated with a Lower Pathological Complete Response Rate in Triple-Negative Breast Cancer Patients Treated with Anthracycline-Taxane-Based Neoadjuvant Chemotherapy." *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association***52**(3): 689.
- Hamilton, M. J., et al. (2016). "SHIP represses lung inflammation and inhibits mammary tumor metastasis in BALB/c mice." *Oncotarget***7**(4): 3677.
- Horie, Y., et al. (2004). "Hepatocyte-specific Pten deficiency results in steatohepatitis and hepatocellular carcinomas." *The Journal of clinical investigation***113**(12): 1774-1783.
- <https://gco.iarc.fr/> (2020).
- <https://www.cbioportal.org/>.
- Javid, J., et al. (2015). "Association of p53 and mdm2 in the development and progression of non-small cell lung cancer." *Tumor Biology***36**(7): 5425-5432.

- Jensen, P. J., et al. (2010). "Akt2 modulates glucose availability and downstream apoptotic pathways during development." *Journal of Biological Chemistry***285**(23): 17673-17680.
- Jiang, N., et al. (2020). "Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior." *Molecular biology reports***47**(6): 4587-4629.
- Jin, J., et al. (2020). "PIK3CA mutation and clinicopathological features of colorectal cancer: A systematic review and Meta-Analysis." *Acta Oncologica***59**(1): 66-74.
- Johnson, D. E., et al. (2020). "Head and neck squamous cell carcinoma." *Nature Reviews Disease Primers***6**(1): 1-22.
- Jordan, E. J., et al. (2017). "Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies." *Cancer discovery***7**(6): 596-609.
- Kabir, T. F., et al. (2020). "Immunotherapy for medulloblastoma: current perspectives." *ImmunoTargets and therapy***9**: 57.
- Kang, Y.-H., et al. (2002). "Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma." *Laboratory investigation***82**(3): 285-291.
- Kang, Y., et al. (2020). "Advances in targeted therapy mainly based on signal pathways for nasopharyngeal carcinoma." *Signal transduction and targeted therapy***5**(1): 1-20.
- Katoh, H., et al. (2015). "Classification and general considerations of thyroid cancer." *Ann Clin Pathol***3**(1): 1045.
- Katso, R., et al. (2001). "Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, immunity, homeostasis, and cancer." *Annual review of cell and developmental biology***17**(1): 615-675.
- Kopnin, B. (2000). "Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis." *BIOCHEMISTRY C/C OF BIOKHMIIA***65**(1): 2-27.
- Kurosu, H., et al. (1997). "Heterodimeric phosphoinositide 3-kinase consisting of p85 and p110 β is synergistically activated by the $\beta\gamma$ subunits of G proteins and phosphotyrosyl peptide." *Journal of Biological Chemistry***272**(39): 24252-24256.
- Landa, I., et al. (2016). "Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers." *The Journal of clinical investigation***126**(3): 1052-1066.
- Lee, E., et al. (2013). "Improving screening for hepatocellular carcinoma by incorporating data on levels of α -fetoprotein, over time." *Clinical Gastroenterology and Hepatology***11**(4): 437-440.
- Lee, J.-O., et al. (1999). "Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association." *Cell***99**(3): 323-334.
- Levine, D. A. (2013). "Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma." *Nature***497**(7447): 67-73.
- Levis, M. and D. Small (2003). "FLT3: ITDoes matter in leukemia." *Leukemia***17**(9): 1738-1752.
- Li, J., et al. (1997). "PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer." *science***275**(5308): 1943-1947.
- Li, Y., et al. (2004). "Biochemical and functional characterizations of small GTPase Rheb and TSC2 GAP activity." *Molecular and cellular biology***24**(18): 7965-7975.
- Lin, M., et al. (2019). "Recent advances on the molecular mechanism of cervical carcinogenesis based on systems biology technologies." *Computational and structural biotechnology journal***17**: 241-250.

- Liu, P., et al. (2009). "Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer." *Nat Rev Drug Discov***8**(8): 627-644.
- Liu, P., et al. (2013). "Sin1 phosphorylation impairs mTORC2 complex integrity and inhibits downstream Akt signalling to suppress tumorigenesis." *Nature cell biology***15**(11): 1340-1350.
- Long, X., et al. (2005). "Rheb binds and regulates the mTOR kinase." *Current biology***15**(8): 702-713.
- Lu, X.-X., et al. (2016). "PTEN inhibits cell proliferation, promotes cell apoptosis, and induces cell cycle arrest via downregulating the PI3K/AKT/hTERT pathway in lung adenocarcinoma A549 cells." *BioMed research international***2016**.
- Maier, U., et al. (1999). "Roles of non-catalytic subunits in G β γ -induced activation of class I phosphoinositide 3-kinase isoforms β and γ ." *Journal of Biological Chemistry***274**(41): 29311-29317.
- Manning, B. D. and A. Toker (2017). "AKT/PKB signaling: navigating the network." *Cell***169**(3): 381-405.
- Mao, C., et al. (2010). "KRAS mutations and resistance to EGFR-TKIs treatment in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 22 studies." *Lung cancer***69**(3): 272-278.
- Marsit, C. J., et al. (2005). "PTEN expression in non-small-cell lung cancer: evaluating its relation to tumor characteristics, allelic loss, and epigenetic alteration." *Human pathology***36**(7): 768-776.
- Mazloumi Gavvani, F., et al. (2018). "Class I phosphoinositide 3-Kinase PIK3CA/p110 α and PIK3CB/p110 β isoforms in endometrial cancer." *International journal of molecular sciences***19**(12): 3931.
- Mihaylova, M. M. and R. J. Shaw (2011). "The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism." *Nature cell biology***13**(9): 1016-1023.
- Miricescu, D., et al. (2021). "PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Breast Cancer: From Molecular Landscape to Clinical Aspects." *International Journal of Molecular Sciences***22**(1): 173.
- Misra, U. K. and S. V. Pizzo (2014). "Activated α 2-macroglobulin binding to cell surface GRP78 induces T-loop phosphorylation of Akt1 by PDK1 in association with Raptor." *PloS one***9**(2): e88373.
- Mjos, S., et al. (2017). "PIK3CA exon9 mutations associate with reduced survival, and are highly concordant between matching primary tumors and metastases in endometrial cancer." *Scientific reports***7**(1): 1-12.
- Moon, R. T., et al. (2004). "WNT and β -catenin signalling: diseases and therapies." *Nature Reviews Genetics***5**(9): 691-701.
- Narayan, R. R., et al. (2019). "Regional differences in gallbladder cancer pathogenesis: Insights from a multi-institutional comparison of tumor mutations." *Cancer***125**(4): 575-585.
- Network, C. G. A. (2015). "Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas." *Nature***517**(7536): 576.
- Network, C. G. A. R. (2011). "Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma." *Nature***474**(7353): 609.
- Network, C. G. A. R. (2012). "Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers." *Nature***489**(7417): 519.
- Network, C. G. A. R. (2014). "Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma." *Nature***513**(7517): 202.

- Network, C. G. A. R. (2014). "Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma." *Nature***507**(7492): 315.
- Network, C. G. A. R. (2017). "Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma." *Nature***541**(7636): 169.
- Ortiz-Maldonado, V., et al. (2015). "The biology behind PI3K inhibition in chronic lymphocytic leukaemia." *Therapeutic advances in hematology***6**(1): 25-36.
- Oshiro, N., et al. (2007). "The proline-rich Akt substrate of 40 kDa (PRAS40) is a physiological substrate of mammalian target of rapamycin complex 1." *Journal of Biological Chemistry***282**(28): 20329-20339.
- Peterson, T. R., et al. (2009). "DEPTOR is an mTOR inhibitor frequently overexpressed in multiple myeloma cells and required for their survival." *Cell***137**(5): 873-886.
- Plas, D. R. and C. B. Thompson (2005). "Akt-dependent transformation: there is more to growth than just surviving." *Oncogene***24**(50): 7435-7442.
- Prossomariti, A., et al. (2020). "Are wnt/ β -Catenin and PI3K/AKT/mTORC1 distinct pathways in colorectal Cancer?" *Cellular and molecular gastroenterology and hepatology*.
- Rabbie, R., et al. (2019). "Melanoma subtypes: genomic profiles, prognostic molecular markers and therapeutic possibilities." *The Journal of pathology***247**(5): 539-551.
- Richardo, T., et al. (2020). "Epstein-Barr virus mediated signaling in nasopharyngeal carcinoma carcinogenesis." *Cancers***12**(9): 2441.
- Robert, J. (2015). *Textbook of cell signalling in cancer: an educational approach*, Springer.
- Robertson, A. G., et al. (2017). "Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer." *Cell***171**(3): 540-556. e525.
- Sampaio, M. M., et al. (2021). "Chronic myeloid leukemia-from the Philadelphia chromosome to specific target drugs: A literature review." *World Journal of Clinical Oncology***12**(2): 69.
- Sanchez-Vega, F., et al. (2018). "Oncogenic signaling pathways in the cancer genome atlas." *Cell***173**(2): 321-337. e310.
- Sarbassov, D. D., et al. (2005). "Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex." *Science***307**(5712): 1098-1101.
- Saxton, R. A. and D. M. Sabatini (2017). "mTOR signaling in growth, metabolism, and disease." *Cell***168**(6): 960-976.
- Scheid, M. P. and J. R. Woodgett (2001). "PKB/AKT: functional insights from genetic models." *Nature reviews Molecular cell biology***2**(10): 760-768.
- Sever, R. and J. S. Brugge (2015). "Signal transduction in cancer." *Cold Spring Harb Perspect Med***5**(4): a006098.
- Sharma, S. V., et al. (2007). "Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer." *Nature Reviews Cancer***7**(3): 169-181.
- Shorning, B. Y., et al. (2020). "The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: At the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling." *International Journal of Molecular Sciences***21**(12): 4507.
- Shtivelman, E., et al. (2014). "Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer." *Oncotarget***5**(6): 1392.
- Silva, J. M., et al. (2017). "PIK3CA-mutated melanoma cells rely on cooperative signaling through mTORC1/2 for sustained proliferation." *Pigment cell & melanoma research***30**(3): 353-367.

- Skorski, T., et al. (1997). "Transformation of hematopoietic cells by BCR/ABL requires activation of a PI-3k/Akt-dependent pathway." *The EMBO journal***16**(20): 6151-6161.
- Song, M. S., et al. (2012). "The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor." *Nature reviews Molecular cell biology***13**(5): 283-296.
- Steck, P. A., et al. (1997). "Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers." *Nature genetics***15**(4): 356-362.
- Stokoe, D. (2005). "The phosphoinositide 3-kinase pathway and cancer." *Expert reviews in molecular medicine***7**(10): 1.
- Swaminathan, G., et al. (2008). "Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer." *Journal of mammary gland biology and neoplasia***13**(1): 81-91.
- Tapia, O., et al. (2014). "The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance." *Virchows Archiv***465**(1): 25-33.
- Taylor, B. S., et al. (2010). "Integrative genomic profiling of human prostate cancer." *Cancer cell***18**(1): 11-22.
- Testa, U., et al. (2018). "Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells." *Cancers***10**(8): 248.
- Vanhaesebroeck, B., et al. (2010). "The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling." *Nat Rev Mol Cell Biol***11**(5): 329-341.
- Vanni, I., et al. (2020). "Non-BRAF mutant melanoma: Molecular features and therapeutical implications." *Frontiers in Molecular Biosciences***7**: 172.
- Veillette, A., et al. (2002). "Negative regulation of immunoreceptor signaling." *Annu Rev Immunol***20**(1): 669-707.
- Viernes, D. R., et al. (2014). "Discovery and development of small molecule SHIP phosphatase modulators." *Med Res Rev***34**(4): 795-824.
- Vivanco, I. and C. L. Sawyers (2002). "The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer." *Nature Reviews Cancer***2**(7): 489-501.
- Wieman, H. L., et al. (2007). "Cytokine stimulation promotes glucose uptake via phosphatidylinositol-3 kinase/Akt regulation of Glut1 activity and trafficking." *Molecular biology of the cell***18**(4): 1437-1446.
- Willems, L., et al. (2012). "PI3K and mTOR signaling pathways in cancer: new data on targeted therapies." *Current oncology reports***14**(2): 129-138.
- Witkiewicz, A. K., et al. (2015). "Whole-exome sequencing of pancreatic cancer defines genetic diversity and therapeutic targets." *Nature communications***6**(1): 1-11.
- Wu, X., et al. (1998). "The PTEN/MMAC1 tumor suppressor phosphatase functions as a negative regulator of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway." *Proceedings of the National Academy of Sciences***95**(26): 15587-15591.
- Xing, M. (2013). "Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer." *Nature Reviews Cancer***13**(3): 184-199.
- Yaeger, R., et al. (2018). "Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer." *Cancer cell***33**(1): 125-136. e123.
- Yang, H., et al. (2013). "mTOR kinase structure, mechanism and regulation." *Nature***497**(7448): 217-223.

Ye, B., et al. (2012). "Expression and PI3K/AKT pathway in gastric cancer and its blockade suppresses tumor growth and metastasis." *International journal of immunopathology and pharmacology***25**(3): 627-636.

Zhang, W., et al. (2020). "Role of BCR-ABL1 isoforms on the prognosis of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in the tyrosine kinase inhibitor era: A meta-analysis." *PloS one***15**(12): e0243657.

Zuiverloon, T., et al. (2018). "Systematic review: characteristics and preclinical uses of bladder cancer cell lines." *Bladder cancer***4**(2): 169-183.