

DOI: 10.4274/atfm.83997

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2018;71(2):105-110

PTEN Gen Yolağı ve Meme Kanseri Arasındaki İlişki

Relationship Between *PTEN* Gene Pathway and Breast Cancer

© Demet Akdeniz, © Şeref Buğra Tunçer, © Hülya Yazıcı

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Dünya genelinde meme kanseri kadınlarda en yaygın görülen ve en yüksek mortalite oranına sahip kanserdir. Protein tirozin fosfat ve tensin homologu (*PTEN*) geni hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücre fonksiyonu düzenleyen kromozomun 10q23 bölgesinde lokalize tümör baskılayıcı bir genidir. *PTEN* gen mutasyonları ve somatik delesyonları meme kanseri de dahil birçok kanserde görülmektedir. Sporadik meme kanserlerinin %5'inde *PTEN* mutasyonlarına rastlanmıştır. Ayrıca *PTEN* genindeki kalıtsal mutasyonlar Cowden hastalığı olarak bilinen ve tüm yaşam boyunca meme kanseri gelişme riski %25-50 arasında olan nadir, otozomal dominant, ailesel kanser sendromları ile de ilişkilidir. Cowden sendromu taşıyan ailelerin %80'inde *PTEN* germline mutasyonları mevcuttur. 10q23 bölgesindeki yüksek heterozigot kaybı frekansı ve mutasyon durumu bulunmayan protein ekspresyon kaybı *PTEN* geninde başka inaktivasyon mekanizmalarının da etkili olduğu sonucunu desteklemektedir. Promotor bölge içindeki sitozin-guanin (CpG) bölgelerindeki hipermetilasyonlar gibi epigenetik olayların bu mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmüştür. *PTEN*, fosfatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B yolağını inhibe ederek hücre büyümesi ve hücre proliferasyonunu azaltır. *PTEN* kaybı *BRCA1* mutasyonlu meme kanserleri ile ilişkilidir ve homozigot delesyonlar, DNA çift zincir kırıklarının kapsayan genom instabilitesi ile sonuçlanabilir. *PTEN*'in DNA tamiri ve farklı dokulardaki DNA hasar tepkisinin anlaşılması *PTEN*'in genomik stabiliteyi dengelemesini sağlayan moleküler mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır. Tümör baskılayıcı gen olan *BRCA1* ve *PTEN* arasındaki bağlantının anlaşılması kansere karşı daha iyi tedavi stratejilerinin oluşturulması ve etkili ajanların keşfedilmesine olanak sağlayacaktır. Bu derlemeyi hazırlamamızdaki temel amaç; *PTEN* geninin meme kanserindeki önemini vurgulamak ve *PTEN* yolağı ve bu yolağın diğer yollarla ilişkilerini açıklayarak meme kanserinde yeni hedef tedavilerin geliştirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: Meme Kanseri, *PTEN* Geni, *BRCA1* Geni

Abstract

Breast cancer is the most common malignancy with a high mortality in females worldwide. *Phosphatase and tensin homolog (PTEN)* is a tumor suppressor gene located on chromosomal band 10q23 and regulates many cellular functions including cell growth, proliferation, and migration. Somatic deletions and/or mutations of *PTEN* gene is commonly seen in several cancers including breast cancer. *PTEN* mutations have been found in only 5% of sporadic breast cancers. Germline mutations of the *PTEN* gene are associated with a rare, autosomal-dominant, familial cancer syndrome known as Cowden disease, which is associated with a 25 to 50% lifetime risk of developing breast cancer. In families with Cowden syndrome, 80% have *PTEN* germline mutations. The high frequency of loss of heterozygosity in 10q23 and the loss of protein expression without a comparable mutational status suggest there should be other inactivation mechanisms of the *PTEN* gene. Epigenetic events, such as hypermethylation of cytosine-guanine (CpG) sites in the promoter region, could be one mechanism. *PTEN* inhibits the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway, whose inhibition eventually reduces cell growth and cell proliferation. *PTEN* loss is highly associated with *BRCA1* breast cancers, which could result from genome instability involving homozygous deletions, DNA double-strand breaks and so on. Further detailed mechanistic understanding of the roles of *PTEN* in DNA repair and DNA damage response in different tissues and cell types will help us fully understand the pre-cise molecular mechanisms by which *PTEN* maintains genomic stability and contributes to tumor suppression and therapeutic efficacy. Understanding the connection between tumor suppressor *BRCA1* and *PTEN* would facilitate the development of effective agents and strategies to better treatment against cancer. The main purpose of our preparation of this review to emphasize the importance of *PTEN* gene in breast cancer and *PTEN* pathway and the development of new targeted therapies in breast cancer by explaining the relationship between this pathway and other pathways.

Key Words: Breast Cancer, *PTEN* Gene, *BRCA1* Gene

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Demet Akdeniz,
İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Kanser Genetiği Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 543 513 63 24 E-posta: akdenizdemet@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2271-8481

Geliş Tarihi/Received: 14.02.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 25.07.2018

©Telif Hakkı 2018 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en yüksek mortalite oranı ile en yaygın malignitedir. Kadınlardaki tüm malignitelerinin %30'unu oluşturmaktadır ve kanserle ilişkili ölümlerin %16'sından sorumludur (1). Son yıllarda bu hastalığın insidansında bir düşüş olmadığı gibi kadın popülasyonlarında morbidite ve mortalitelerin ana sebebinin oluşturmaktadır (1). Triple negatif meme kanseri meme kanserinin agresif bir alt tipidir ve östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve human epidermal büyüme faktör reseptörü-2 (HER-2) ekspresyonlarındaki eksikliğe göre tanımlanmıştır. Triple negatif kanserler özellikle tanıdan sonraki ilk üç yıl içerisinde yüksek rekürrens oranı ve kötü genel sağkalım ile ilişkilidir (2). Claudin-7'nin yüksek ve c-kit ve protein p63'ün düşük ifadesi, daha yüksek tümör derecesi ile ilişkilidir. Bu bulgular, bu biyobelirteçlerin, yeni tedaviler için olası belirteç olmalarının yanı sıra, prognostik veya prediktif göstergeler olarak yararlı olabileceğini de düşündürmektedir (3).

Protein tirozin *fosfat* ve *tensin homoloğu* (PTEN), hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücre sel fonksiyonu düzenleyen kromozomun 10q23 bölgesinde lokalize tümör baskılayıcı bir genidir. PTEN gen mutasyonları ve somatik delesyonları meme kanseri de dahil birçok kanserde görülmektedir. PTEN lokusundaki genetik değişiklikler endometriyal karsinomlar, merkezi sinir sistemi, meme, prosta, mesane tümörleri ve hodgkin-dışı lenfoma gibi çeşitli neoplazilerde tanımlanmıştır. PTEN geni meme tümör oluşumunda ve progresyonunda etkili bilinen bir genidir. Ayrıca PTEN genindeki kalıtsal mutasyonlar Cowden hastalığı olarak bilinen ve tüm yaşam boyunca meme kanseri gelişme riski %25-50 arasında olan nadir, otozomal dominant, ailesel kanser sendromları ile de ilişkilidir. Cowden hastalarında meme tümör oluşumu ile PTEN mutasyonlarının ilişkili olduğunu savunan çalışmalar olmasına rağmen, bazı araştırmacılar böyle bir ilişki olmadığını görüşündedir (1). Sporadik meme kanserinin oluşumunda PTEN geninin rolünün araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bu sınırlı çalışmalarda ise olguların çok az kısmında PTEN gen mutasyonu saptanmıştır ve bu oran yaklaşık %5 civarındadır (4). Zhang ve ark. (5) 2013 yılında yaptıkları çalışmada, PTEN geninin meme karsinomasındaki ekspresyonunu ve önemini araştırmayı, sporadik meme karsinoma dokularında PTEN mutasyon frekansını saptamayı ve PTEN promotör metilasyonu ve gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda PTEN gen ekspresyonu meme kanserli hastalarda %57,5 oranında görülürken normal örneklerde bu oran %100 bulunmuştur. Ayrıca PTEN gen ekspresyonu tümör çapı, patolojik evre, ER ve PR ekspresyon durumu ile negatif korele olarak bulunmuştur. Kırk beş meme kanserli hastanın 1'inde PTEN geninin 2. ekzonunda bir missense mutasyon saptanmıştır. PTEN promotör

metilasyonu hastaların %31,1'inde tanımlanırken bunların %64,3'ü PTEN ekspresyon kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak PTEN geninin meme kanserinde anormal ekspresyonu olduğunu, PTEN mutasyonlarının daha önceki çalışmalarda analizlere kıyasla sporadik meme kanserli hastalarda daha düşük oranında bulunduğunu, PTEN promotör metilasyonunun PTEN ekspresyonunun düşmesinde ana mekanizma olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu sonuçların PTEN'in meme kanserinde tümör oluşumu, gelişimi ve progresyonunda önemli role sahip olduğunu kanıtladı. Ghosh ve ark. (6) ise yaptıkları çalışmada PTEN'in transkripsiyonel baskılayıcı rolü olduğunu, hücre tarafından yürütülen yaşam sinyal yollarını inhibe ettiğini ve meme karsinoma hücre büyümesini negatif yönde düzenlediğini göstermişlerdir. PTEN protein ekspresyon kaybının meme kanserindeki prognostik önemi üzerine yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Depowski ve ark. (1) yaptıkları çalışmada meme kanserinde PTEN protein ekspresyon kaybının görüldüğünü ve bunun hastalık ilişkili ölümler, lenf nodu metastazları ve ER kaybı ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Xu ve ark. (7) 4343 meme kanserli hasta ile yapmış oldukları meta-analiz çalışmalarında; PTEN kaybı bulunan meme kanseri ile 2 cm'den büyük tümör çapı, ER negatif ekspresyonu, PR negatif ekspresyonu, ileri evre, aksillar lenf nodu metastazı pozitifitesi ve lokal nüks arasında önemli bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. HER-2 durumu ya da metastaz uzaklığı gibi klinikopatolojik parametrelerin hiçbiri ise PTEN kaybı ile ilişkili görülmemiştir. Azalmış PTEN ekspresyonu hastanın genel sağkalımı (OS) ve hastalısız sağkalımı (DFS) ile ilişkili bulunmuştur. Li ve ark. (8) yapmış oldukları meta-analiz çalışmasında yine benzer sonuçlar bulmuşlardır. Bu meta-analizler, PTEN kaybının meme kanseri agresifliğini ve kötü prognozu öngörmede özellikle önemli olduğunu göstermektedir. Bu nedenle PTEN, meme kanseri hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi gelişimi için potansiyel bir ilaç hedefidir.

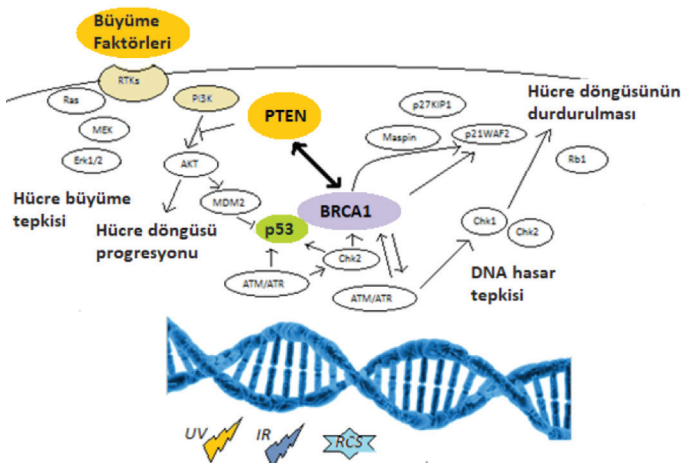
Sinyal Yolları ve PTEN Geni Arasındaki İlişki

PTEN tümör baskılayıcı gen birçok kanserde delesyon ya da mutasyona uğramıştır. Kanselerdeki PTEN somatik mutasyonu ve heterozigotluk kaybı (LOH), PTEN'in çeşitli kanserlerin etiolojisinde anahtar role sahip olduğunu göstermektedir (9). PTEN tüm memelilerde erken embriyogenez aşamasında eksprese olan bir genidir (10). PTEN proteini fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (AKT) sinyal yolağının inhibisyonunu da içeren tümör baskılayıcı özelliği olan bir lipid fosfatadır. PTEN genindeki inaktive edici mutasyonlar ya da delesyonlar PI3K/AKT sinyal yolağının hiper aktivasyonu ile sonuçlanır ve bu durum meme kanserini de içeren birçok malignitede de gösterilmiş ve kötü prognoz, kemoterapi ve hormon terapiye direnç ile de ilişkilendirilmiştir (11). PTEN enzimi asidik fosfolipit substratlarından olan trifosfat (PIP3) tercih eder. PIP3, PI3K yolağının ikinci temel aracı molekülüdür. PI3K reseptör tirozin kinaz sinyalini survival kinazı olan AKT'ye iletir (Şekil 1). PTEN,

PIP3'ü bisfosfata dönüştürerek PI3K/AKT sinyal aktivitesini düzenler. *PTEN* sinyal yolağı aktivasyonu için basal PIP3 düzeyini eşik şiddetinin altında tutarak düzenleyebilir. *PTEN* inaktivasyonu bazı kanserlerin karsinogenezine neden olur ve bu da hücrel PIP3 düzeyinde bir artışa yol açar (12). *PTEN*/PI3K/AKT sinyal yolağının aktivasyonu tümör gelişimi açısından kritik öneme sahip hücre büyümesi, hücre yaşamı, apoptoz ve hücre migrasyonunda görev alan genlerin ekspresyonlarında artışa sebep olur. Bu fonksiyonlar göz önüne alındığında, *PTEN* anormal kaybının kanser hastalarında tümör oluşumu ve agresif tümör davranışı ile sıkı bir şekilde bağlantılı olduğu gözlenmiştir. *PTEN*'in silinmesi, glioma, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, prostat tümörleri ve meme kanseri dahil olmak üzere bazı insan malignitelerinde rol oynar. Çeşitli *in vivo* çalışmalar *PTEN* genindeki delesyonların çok sayıda tümör tipine karşı aşırı duyarlılığı arttırdığını göstermiştir (7). Sonuç olarak, mevcut meta-analiz, *PTEN* down-regülasyonunun, istenmeyen meme kanseri prognozunu ve agresif tümör davranışını öngörebildiğine dair istatistiksel kanıt sağlamıştır.

PTEN ve Meme Kanseri Tedavisindeki İlaçlarla Direnç Mekanizmaları Arasındaki İlişki

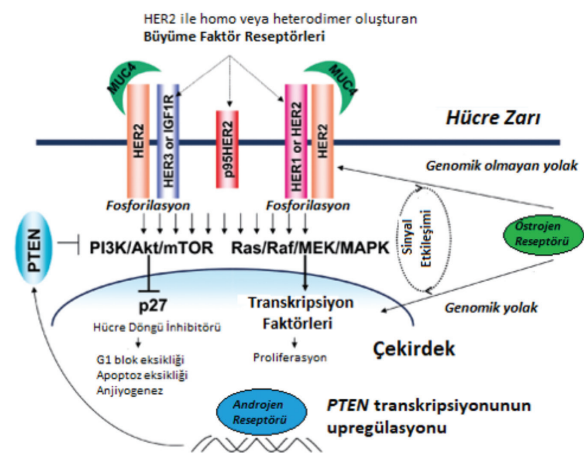
HER-2'nin aşırı ekspresyonu invaziv meme kanseri olgularının %20-25'inde görülür ve kötü prognozla ilişkilidir. Bugüne kadar yayınlanan klinik çalışmalar, trastuzumabın hastalığın doğal seyri değiştiğini ve hastalısız ve genelsağkalımı iyileştirdiğini göstermiştir. Şu anda, trastuzumab adjuvan olarak tedavi edilen HER-2 aşırı ekspresyon eden meme kanseri hastaları için standart bir yaklaşımdır. Bununla birlikte, ileri evre meme kanseri olan hastaların sadece %10-34'ünün monoterapide trastuzumaba yanıt verdiği gösterilmiştir. Bu, bazı hastalarda bu ilaca karşı hassasiyetin azaldığını gösterir. HER-2 aşırı ekspresyonu olan



Şekil 1: *PTEN* ve *BRCA1*'i içeren tümör baskılayıcı sinyallerinin birleştirilmiş modelinin şematik gösterimi. DNA hasar tepkisi, hücre proliferasyonu ve hücre döngüsünde düzenleyici yollar yoluyla etki eden molekül örnekleri görülmektedir

AKT: Protein kinaz B, Ras: GTPase-aktif edici proteinler

meme kanseri hastalarında trastuzumaba direnç, daha yüksek progresyon veya kanser ölüm riski ile ilişkilidir. Trastuzumab, HER-2 proteininin hücre dışı alanını hedef alan ve HER-2 [PI3K/AKT/rapamisinine memeli hedefi (mTOR) ve GTPase-aktif edici proteinler/Serin/Treonine özgü protein kinaz ailesi (Ras/Raf) aktif edilen protein kinazlar (MAPK)] tarafından tetiklenen sinyal kaskadlarını bloke eden bir monoklonal antikordur, bu kaskat, diğer taraftan p27'ye bağlı hücre döngüsü durdurmasını ve apoptozu bloke eder (Şekil 2). Ek olarak, yukarıda bahsedilen kaskat *PTEN* proteini ile kontrol edilir. Adamczyk ve ark. (13) yapmış oldukları ön çalışmada, adjuvan ortamda trastuzumab ile tedavi edilen HER-2-pozitif meme kanserli hastalarda PIK3CA mutasyonunun, *PTEN* ve androjen reseptör ekspresyonunun metastazsız sağkalım için prognostik değerini analiz etmişlerdir. Sonuç olarak; *PTEN* ve PIK3CA'nın etkisi ile ilgili verilerin kesin olmadığını, bununla birlikte, *PTEN* ve PIK3CA'nın, trastuzumaba karşı dirençten sorumlu olabilecek HER-2 (PI3K/AKT/mTOR ve/veya Ras/Raf/MAPK) tarafından aktif edilen sinyal kaskadlarında, diğer birçok noktadan sadece ikisi olduğunu belirtmişlerdir. PIK3CA mutasyonunun metastatik hastalar ve neoadjuvan trastuzumab tedavisi için bir belirleyici faktör olarak daha değerli olduğu görülmüştür. *PTEN* yetmezliği, metastazlı meme kanseri hastalarında yaygın olarak bulunur. Chiang ve ark. (14) *PTEN*'in meme kanseri metastatik davranışını etkilediği mekanizmaları araştırdıkları bir çalışma yapmışlar. *PTEN* yetmezliğinin insan meme kanseri hücre serileri "MCF-7" hücre migrasyonu ve invazyonunda artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular, *PTEN* yetmezliği olan meme kanseri hastaları için yeni tedavi hedeflerine dikkat çekmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda



Şekil 2: Human epidermal büyüme faktör reseptörü-2 tarafından aktif edilen sinyal kaskadları ve trastuzumab direncinin potansiyel mekanizmaları olarak kontrollerinde rol alan mekanizmalar

PI3K: Fosfatidilinositol 3-kinaz, mTOR: Rapamisinine memeli hedefi, MAPK: Aktif edilen protein kinazlar, HER2: Human epidermal büyüme faktör reseptörü-2, AKT: Protein kinaz B, p95HER2: Truncated human epidermal büyüme faktör reseptörü-2, IGF1R: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörü, PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

PI3K yolunun anormal aktivasyonu, HER-2-hedefli tedaviye dirençle ilişkilendirilmiştir, ancak klinik çalışmaların sonuçları, kemoterapinin birlikte uygulanması nedeni ile karıştırılmıştır. Rimawi ve ark. (15) *PTEN*/PI3K/AKT yolağının meme kanseri üzerindeki etkilerini, neoadjuvan anti-HER-2-hedefli tedaviyle kemoterapi olmaksızın tedavi edilen hastalarda araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda bu yolağın aktivasyonunun, kemoterapi olmaksızın meme kanserlerinde lapatinib ve trastuzumaba direnç ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu biyobelirteçlerin kemoterapi olmaksızın tek başına anti-HER-2'ye cevap verebilen ön-hastaları tanımlamak için nasıl kullanılacağını araştırmak amacıyla daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca *PTEN*, meme kanseri hastalarında bireyselleştirilmiş tedavi gelişimi için potansiyel bir ilaç hedefidir. Ancak meme kanseri hedef tedavisi için *PTEN* uygulamasını değerlendirmek amacıyla iyi tasarlanmış başka prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Meme kanserinde bir diğer ilaç direnci olan gemisitabin direncinin kazanımı tam olarak açıklığa kavuşturulmamıştır. Wu ve ark. (16) yapmış oldukları çalışmada meme kanseri hastalarında *PTEN*/AKT yolağı ile gemisitabin direncini araştırmışlardır. Sonuç olarak miRNA'ların solid tümörlerde kemoterapi için önemli olduğunu ve miR-21'in gemisitabin direncinin gelişiminde rol oynadığını doğrulamışlardır. Bu direnç için de epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) ve AKT yolağı aktivasyonunun önemli olduğunu belirtmişlerdir. MiR-21'in doğrudan hedef geni olan *PTEN*, gemisitabine dirençli meme kanseri hücrelerinde belirgin bir şekilde azalmış ve *PTEN* ekspresyonunun restorasyonu, miR-21 ile indüklenen EMT ve gemisitabin direncini bloke etmiştir. Bu veriler meme kanserinde gemisitabin direncine yeni bir bakış açısı getirmektedir ve miR-21'in optimal meme kanseri tedavisini öngörmede kullanılabileceğini ve gemisitabin direncini tersine çevirmek için potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğini düşündürmektedir.

Cowden Sendromunda *PTEN* Gen Mutasyonlarının Rolü

PTEN tümör baskılayıcı genindeki kalıtsal mutasyonlar Cowden hastalığının sebebidir (17). Cowden sendromu tiroid, meme ve endometriyum gibi benign ve malign yüksek riskli tümörler ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır (18). Cowden sendromu taşıyan ailelerin %80'inde *PTEN* germline mutasyonları mevcuttur. Cowden sendromu taşıyan bireylerde *PTEN* germline mutasyonları tüm yaşamları boyunca %50 oranında meme kanseri, %10 oranında tiroid kanseri ve %5-10 oranında ise endometriyal tümörlere yakalanma riskinde artışa neden olmaktadır. Bu durum da *PTEN* mutasyonu ile meme kanseri riski arasında indirekt bir ilişki olduğunu desteklemektedir (19-22). Yapılan analizlerde 10q23 içerisindeki tek bir lokusun Cowden sendromundan sorumlu olduğunu göstermiştir (23). Birbirlerinden bağımsız yapılmış çalışmalarda bu bölgede *PTEN* olarak adlandırılan yeni bir tümör baskılayıcı gen tanımlanmıştır (24,25). *PTEN* gen mutasyonları Cowden

hastalığının yanı sıra Lhermitte-Duclos hastalığı (26), Bannayan Zonana sendromu (27) gibi otozomal dominant hastalıklar ile de ilişkilidir. Ayrıca glioblastoma, meme, akciğer, böbrek, testiküler, kolon, baş-boyun kanserleri, malign melanom ve lenfoma gibi sporadik kanserlerle de ilişkisi gösterilmiştir (21,25,28). Sporadik meme kanserindeki düşük mutasyon frekansına rağmen, 10q23 bölgesi %29-48 oranında LOH frekansına sahiptir (25,29) ve 10q23 kaybı kötü prognoz ve tümör progresyonu ile ilişkilidir (30). Meme kanser hücrelerinde *PTEN* tarafından kodlanan proteinin hücre döngüsünün durdurulması, apoptoz ya da anoikise neden olur (31). Ayrıca memenin primer duktal adenokarsinomunda *PTEN* ekspresyon kaybı tanımlanmıştır (30).

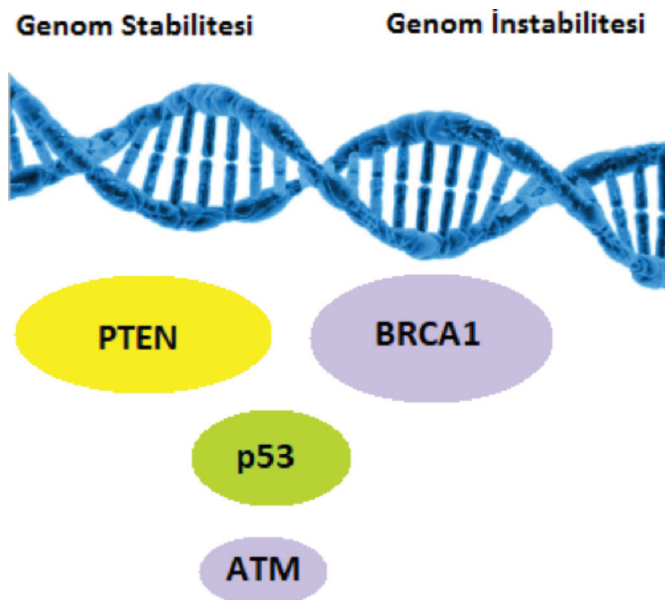
PTEN Promotör Hipermetilasyonu

Genetik değişikliklerin yanı sıra anormal DNA metilasyonu tümör oluşumu ve kanser progresyonu ile ilişkili genlerin epigenetik susturulmasından sorumludur. Yapılan çalışmalar *PTEN* inaktivasyonunun meme kanserinde promotör hipermetilasyondan kaynaklandığını göstermiş olmasına rağmen bu çalışmalardaki heterojen sonuçlar ek çalışmalara ihtiyaç doğurmuştur. Luo ve ark. (32) meta-analiz metodları kullanarak yaptıkları çalışmada literatürdeki bu karmaşaya açıklık getirmek amacıyla *PTEN* promotör metilasyonu ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırma sonucunda *PTEN* promotörünün *in situ* duktal karsinom (DCSI) ve invaziv duktal karsinomlu (IDC) meme kanserli hastalarda normal meme dokularına göre daha sık hipermetile olduğunu bulmuş ve *PTEN*'in meme kanserinin tanısında değerli bir biyomarker olduğunu göstermişlerdir. Hem DCSI hem de IDC'li hastalarda benzer promotör hipermetilasyonunun görülmesi *PTEN*'in evreye bağımlı metilasyon paterni göstermediğinin kanıtı olarak sunulmuştur. Ayrıca yapılan çalışma sonucunda *PTEN* promotör hipermetilasyonunun meme kanserli hastalarda ER ya da HER-2 durumu ile de ilişkili olmadığı görülmüştür (32). 10q23 bölgesindeki yüksek LOH frekansı ve mutasyon durumu bulunmayan protein ekspresyon kaybı *PTEN* geninde başka inaktivasyon mekanizmalarının da etkili olduğu sonucunu desteklemektedir. Promotör bölge içindeki sitozin-guanin bölgelerindeki hipermetilasyonlar gibi epigenetik olayların bu mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmüştür. Ancak gerçekte, endometrial, gastrik ve küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde promotör bölgelerinde *PTEN*'in metile olduğu bulunmuştur (33-35). Promotör hipermetilasyonları, tümör baskılayıcı gen inaktivasyonunda alternatif bir mekanizma olarak tanımlanmış ve sporadik meme kanserinde *PTEN* promotör metilasyonunun *PTEN* susturulmasından sorumlu bir mekanizma olduğu da görülmüştür (36).

Meme Kanserinde *BRCA1* ve *PTEN* Arasındaki Fonksiyonel Etkileşim

PI3K/AKT yolağı *BRCA1* fonksiyonları ile ilişkili malign tümör hücrelerinin proliferasyonunda önemli role sahiptir. *BRCA1*

direkt fiziksel etkileşim yoluyla AKT'yi down-regüle edebilir. AKT aktivasyonu meme kanserlerinde *BRCA1* ekspresyonu ile ters ilişkilidir. *BRCA1* meme kanser hücrelerinde PI3K/AKT yolağını negatif yönde düzenler. *BRCA1* mutasyonlu bazı meme kanserlerinde yüksek oranda *PTEN* mutasyonu görülür. Bu mutasyon PI3K/AKT aktivasyonu ile bu kanserlerde büyümeye neden olur. *PTEN*, PI3K/AKT yolağını inhibe ederek hücre büyümesi ve hücre proliferasyonunu azaltır. *PTEN* birçok kanserde kötü prognozdan koruyan tümör baskılayıcı bir genidir. *PTEN* kaybı *BRCA1* mutasyonlu meme kanserleri ile ilişkilidir ve homozigot delesyonlar, DNA çift zincir kırıklarının kapsayan genom instabilitesi ile sonuçlanabilir. *PTEN* ekspresyon kaybı *BRCA1* ilişkili kanserlerde başlatıcı olay olabilir. Nükleer *PTEN* birçok biyolojik fonksiyonları etkiler ve *BRCA1* ile birlikte DNA tamirinde, hücre döngüsünün durdurulmasında ve genom stabilitesinde rol alır (Şekil 3) (37). Kanser hücrelerinde *PTEN* ilişkili PI3K/AKT/mTOR yolağınının inhibisyonunu hedefleyen terapötik yaklaşımlar ile tümör oluşumu ve progresyonu önlenmiştir. *PTEN*'in DNA tamiri ve farklı dokulardaki DNA hasar tepkisinin anlaşılması *PTEN*'in genomik stabilizeyi dengelemesini sağlayan moleküler mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır. *PTEN* ve *BRCA1* transkripsiyon, protein modülasyonu, protein stabilitesi gibi birçok aşamada birbiri ile düzenlenir ve etkileşir. Tümör baskılayıcı gen olan *BRCA1* ve *PTEN* arasındaki bağlantının anlaşılması kansere karşı daha iyi tedavi stratejilerinin oluşturulması ve etkili ajanların keşfedilmesine olanak sağlayacaktır. *PTEN/BRCA1* sinyal değişimleri ile etkili kanser tedavileri açısından gerekli moleküler mekanizmaları anlamak için yeni klinik ve moleküler çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Şekil 3: Tümör baskılayıcı genler tarafından devam ettirilen genom stabilitesinin şematik gösterimi

Bu yolak içinde yer alan hedefler *PTEN/BRCA1* proteinlerinin değişimlerine olanak sağlayacak ve böylece meme, over ve prostat kanserleri açısından terapötik fayda sağlayacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Y., D.A., Dizayn: H.Y., D.A., Veri Toplama veya İşleme: D.A., Ş.B.T., Analiz veya Yorumlama: H.Y., Literatür Arama: D.A., Ş.B.T., Yazan: D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Depowski PL, Rosenthal SI, Ross JS. Loss of expression of the PTEN gene protein product is associated with poor outcome in breast cancer. *Mod Pathol* 2001;14:672-676.
2. Inanc M, Ozkan M, Karaca H, et al. Cytokeratin 5/6, c-Met expressions, and PTEN loss prognostic indicators in triple-negative breast cancer. *Med Oncol* 2014;31:801.
3. Constantinou C, Papadopoulos S, Karyda E, et al. Expression and Clinical Significance of Claudin-7, PDL-1, PTEN, c-Kit, c-Met, c-Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in Triple-negative Breast Cancer-A Single Centre Prospective Observational Study. *In Vivo* 2018;32:303-311.
4. Rhei E, Kang L, Bogomolny F, et al. Mutation analysis of the putative tumor suppressor gene PTEN/MMAC1 in primary breast carcinomas. *Cancer Res* 1997;57:3657-3659.
5. Zhang HY, Liang F, Jia ZL, et al. PTEN mutation, methylation and expression in breast cancer patients. *Oncol Lett* 2013;6:161-168.
6. Ghosh AK, Grigorieva I, Steele R, et al. PTEN transcriptionally modulates c-myc gene expression in human breast carcinoma cells and is involved in cell growth regulation. *Gene* 1999;235:85-91.
7. Xu F, Zhang C, Cui J, et al. The prognostic value and potential drug target of phosphatase and tensin homolog in breast cancer patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8000.
8. Li S, Shen Y, Wang M, et al. Loss of PTEN expression in breast cancer: association with clinicopathological characteristics and prognosis. *Oncotarget* 2017;8:32043-32054.
9. Kechagioglou P, Papi RM, Provatopoulou X, et al. Tumor suppressor PTEN in breast cancer: heterozygosity, mutations and protein expression. *Anticancer Res* 2014;34:1387-1400.
10. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, et al. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3921-3926.
11. DeGraffenried LA, Fulcher L, Friedrichs WE, et al. Reduced PTEN expression in breast cancer cells confers susceptibility to inhibitors of the PI3 kinase/Akt pathway. *Ann Oncol* 2004;15:1510-1516.
12. Li YL, Tian Z, Wu DY, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of tumor suppressor gene PTEN in gastric cancer and precancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11:285-288.
13. Adamczyk A, Niemiec J, Janecka A, et al. Prognostic value of PIK3CA mutation status, PTEN and androgen receptor expression for metastasis-free survival in HER2-positive breast cancer patients treated with trastuzumab in adjuvant setting. *Pol J Pathol* 2015;66:p. 133-141.
14. Chiang KC, Hsu SY, Lin SJ, et al. PTEN Insufficiency Increases Breast Cancer Cell Metastasis In Vitro and In Vivo in a Xenograft Zebrafish Model. *Anticancer Res* 2016;36:3997-4005.
15. Rimawi MF, De Angelis C, Contreras A, et al. Low PTEN levels and PIK3CA mutations predict resistance to neoadjuvant lapatinib and trastuzumab

- without chemotherapy in patients with HER2 over-expressing breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2018;167:731-740.
16. Wu ZH, Tao ZH, Zhang J, et al. MiRNA-21 induces epithelial to mesenchymal transition and gemcitabine resistance via the PTEN/AKT pathway in breast cancer. *Tumour Biol* 2016;37:7245-7254.
 17. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int* 2013;2013:747318.
 18. Garcia JM, Silva J, Peña C, et al. Promoter methylation of the PTEN gene is a common molecular change in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2004;41:117-124.
 19. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-830.
 20. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-233.
 21. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275:1943-1947.
 22. Eng C. Role of PTEN, a lipid phosphatase upstream effector of protein kinase B, in epithelial thyroid carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;968:213-221.
 23. Nelen MR, Padberg GW, Peeters EA, et al. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-116.
 24. Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997;57:2124-2129.
 25. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat Genet* 1997;15:356-362.
 26. Liaw D, Marsh DJ, Li J, et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-67.
 27. Marsh DJ, Dahia PL, Zheng Z, et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana syndrome. *Nat Genet* 1997;16:333-334.
 28. Guanti G, Resta N, Simone C, et al. Involvement of PTEN mutations in the genetic pathways of colorectal cancerogenesis. *Hum Mol Genet* 2000;9:283-287.
 29. Garcia JM, Silva JM, Dominguez G, et al. Allelic loss of the PTEN region (10q23) in breast carcinomas of poor pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat* 1999;57:237-243.
 30. Bose S, Crane A, Hibshoosh H, et al. Reduced expression of PTEN correlates with breast cancer progression. *Hum Pathol* 2002;33:405-409.
 31. Lu Y, Lin YZ, LaPushin R, et al. The PTEN/MMAC1/TEP tumor suppressor gene decreases cell growth and induces apoptosis and anoikis in breast cancer cells. *Oncogene* 1999;18:7034-7045.
 32. Luo S, Chen J, Mo X. The association of PTEN hypermethylation and breast cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:5643-5650.
 33. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, et al. PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 2001;91:22-26.
 34. Kang YH, Lee HS, Kim WH. Promoter methylation and silencing of PTEN in gastric carcinoma. *Lab Invest* 2002;82:285-291.
 35. Soria JC, Lee HY, Lee JI, et al. Lack of PTEN expression in non-small cell lung cancer could be related to promoter methylation. *Clin Cancer Res* 2002;8:1178-1184.
 36. Siddiqui S, Akhter N, Deo SV, et al. A study on promoter methylation of PTEN in sporadic breast cancer patients from North India. *Breast Cancer* 2016;23:922-931.
 37. Minami A, Nakanishi A, Ogura Y, et al. Connection between Tumor Suppressor BRCA1 and PTEN in Damaged DNA Repair. *Front Oncol* 2014;4:318.