

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BÖBREK KANSERİNDE ÖNEMLİ PROTEİNLER İLE
KUERSETİN ETKİLEŞİMİNİN MOLEKÜLER
KENETLENME İLE ARAŞTIRILMASI

Meltem BOZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Biyomühendislik Programı

Danışman

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Mart, 2024

T.C.
YILDIZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BÖBREK KANSERİNDE ÖNEMLİ PROTEİNLER İLE KUERSETİN
ETKİLEŞİMİNİN MOLEKÜLER KENETLENME İLE ARAŞTIRILMASI**

Meltem BOZ tarafından hazırlanan tez çalışması 15.03.2024 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomühendislik Anabilim Dalı, Biyomühendislik Programı **YÜKSEK LİSANS** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ
Yıldız Teknik Üniversitesi
Danışman

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ, Danışman
Yıldız Teknik Üniversitesi

Doç. Dr. Alper YILMAZ, Üye
Yıldız Teknik Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Yasemin YILMAZER, Üye
İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi

Danışmanım Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ sorumluluğunda tarafımda hazırlanan “Böbrek Kanserinde Önemli Proteinler ile Kuersetin Etkileşiminin Moleküler Kenetlenme ile Araştırılması” başlıklı çalışmada veri toplama ve veri kullanımında gerekli yasal izinleri aldığımı, diğer kaynaklardan aldığım bilgileri ana metin ve referanslarda eksiksiz gösterdiğimi, araştırma verilerine ve sonuçlarına ilişkin çarpıtma ve/veya sahtecilik yapmadığımı, çalışmam süresince bilimsel araştırma ve etik ilkelerine uygun davrandığımı beyan ederim. Beyanımın aksinin ispatı halinde her türlü yasal sonucu kabul ederim.

Meltem BOZ

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca deneyimleri ve bilgisiyle bana yol gösteren, akademik sürecimdeki kıymetli danışmanım Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tez kapsamında desteğini benden esirgemeyen Araş. Gör. Selcen ARI YUKA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca bana destek olan, her zaman yanımda olduklarını bildiğim ve beni her kararında destekleyen sevgili annem Günay BOZ ve babam Özcan BOZ başta olmak üzere abim Ahmet BOZ, kardeşim Anıl BOZ, kuzenim Merve BOZ'a tüm aileme minnettarım.

Bu tezin başarıyla tamamlanmasında, yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Duygu DERELİ, Berra ÖZTÜRK, Işınbike GİRENTE, Aslıhan MERAL ve Yeabsira Yetagessu TADESSE'ye içten teşekkür ederim. Beraber geçirdiğimiz zaman, paylaştığımız deneyimler ve samimiyetiniz, bu süreci daha anlamlı ve kolay kıldı.

Son olarak, beni her zaman dinleyip, fikirlerini paylaşan, benim için değerli motivasyon kaynağı olan sevgili Kirubel Wube AFRASSA'ya, şu an ve her zaman bana hissettirdiği güven için teşekkür ederim.

Meltem BOZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMA LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	x
TABLO LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiv
1 GİRİŞ	1
1.1 Literatür Özeti	1
1.2 Tezin Amacı	5
1.3 Hipotez	5
2 GENEL BİLGİLER	7
2.1 Böbrek	7
2.2 Böbrek Kanseri	9
2.3 Böbrek Kanseri İlgili İstatistikler	10
2.4 Böbrek Kanseri Evreleri	10
2.5 Renal Hücreli Karsinom (RCC)	12
2.5.1 RCC için Risk Faktörleri	14
2.6 Biyobelirteç	20
2.6.1 Germline Genetik Varyantları	21
2.6.2 Somatik Genetik Varyantları	22
2.6.3 Epigenetik Varyantları	22
2.6.4 Transkripsiyonel Değişiklikler	23
2.7 Böbrek Kanserinin Genetik Temeli	27
2.8 Von Hippel-Lindau Proteini	28
2.9 Böbrek Kanseri Biyobelirteçleri	29
2.10 Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler	32
2.10.1 MET	32
2.10.2 PDLIM4	33
2.11 In Silico Deneşler	34
2.12 Moleküler Kenetlenme	34
3 MATERYAL VE YÖNTEM	36
3.1 Böbrek Kanseri için Doğal Bileşiklerin Taranması ve Seçilimi	36
3.1.1 Kuersetin	36

3.2	Reseptör ve Ligandın Hazırlanması	38
3.3	Reseptörün Aktif Bölgesinin Tanımlanması	40
3.4	Protein-ligand Molekül Kenetlenmesi	41
3.5	Moleküler Kenetlenme Sonrası Analiz	42
4	BULGULAR VE TARTIŞMA	43
4.1	Kuersetinin MET ve PDGFRA ile Etkileşim Modelleri	43
4.2	Kuersetin:MET Etkileşimindeki Aminoasit Kalıntılarının Profili, Bağ ve Temas Özellikleri	44
4.3	Kuersetin:PDGFRA Etkileşimindeki Aminoasit Kalıntılarının Profili, Bağ ve Temas Özellikleri	45
5	SONUÇ	47
	KAYNAKÇA	50
	TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR	61

KISALTMA LİSTESİ

ADAM10	Disintegrin ve Metaloproteinaz Alanını İçeren Protein
AFP	Alfa Fetoprotein
ALA	Alanine
ALK	Anaplastik Lenfoma Kinaz
AML	Akut Miyeloid Lösemi
AMPK	Adenozin Monofosfat ile Aktifleşen Protein Kinaz
B7-H1	Programlanmış Ölüm Ligandı 1
BAP1	Meme Kanseri Duyarlılık Geni 1 ile İlişkili Protein 1
BCL2	B Hücreli Lenfoma 2
BHD	Birt-Hogg-Dubé
BIRC5	Bakuloviral IAP Tekrar İçeren Protein 5
BRAF	B-Raf Proto-Onkogen
BRCA	Meme Kanseri Duyarlılık
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA 125	Kanser Antijeni 125
CA 19-9	Kanser Antijen 19-9
CCAT1	Kolon Kanseriyle İlişkili Transkript 1
CCAT2	Kolon Kanseriyle İlişkili Transkript 2
CCND1	Siklin D1
CCRCC	Şeffaf Hücreli RCC
CDC73	Hücre Bölünmesi Döngüsü 73
CDKN2A	Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü 2A
CEA	Karsinoembriyonik Antijen
ChRCC	Kromofob RCC
circRNA	Dairesel RNA
COMT	Katekol-O-Metiltransferaz
CRC	Kolorektal Kanser
CXCL16	Kemokin (CXC Motifi) Ligandı 16
DNA	Deoksiribonükleik Asit

ECM	Ekstrasellüler Matriks
EGFR	Tahmini Glomerüler Oranı
EPCAM	Epitelyal Hücre Yapışma Molekülü
ER	Östrojen Reseptör
ERBB2	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
ERCC1	Eksizyon Onarım Proteini
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
FH	Fumarat Hidrataz
FLCN	Yeni Folikülin Mutasyonu
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GIST	Gastrointestinal Stromal Tümör
GLUT-1	Glikoz Taşıyıcı Protein Tip 1
H19	Damgalanmış Maternal Olarak Eksprese Edilen Transkript
HER2	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2
HIF	Hypoxia-inducible Factor
HLRCC	Kalıtsal Leiomyomatozis ve Renal Hücre Kanseri
HOTAIR	HOX Transkript Antisens RNA
HPT-JT	Hiperparatiroidizm-Çene Tümörü Sendromu
IGF2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
ILE	Isoleucine
IUAC	Uluslararası Kansere Karşı Birlik
IVP	Intravenöz Piyelogram
IX	Pıhtılaşma Faktörü
Ki67	Antijen Kiel 67
KRAS	Kirsten Sarkomaviral Onkogen
L-18	İnterferon-Gamma İndükleyici Faktör
LncRNA	Uzun Kodlayıcı Olmayan RNA
LPH	Laktat Korumalı Hipoglisemi
MALAT1	Metastaz İlişkili Akciğer Adenokarsinomu Transkripti 1
MET	Mezenkimal Epitelyal Geçiş Faktörü Reseptörü
MiRNA	MikroRNA
MK167	Çoğalma Belirteci Ki-67

MLH1	MutL Homolog 1
MLH2	MutL Homolog 2
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı RNA
MSH6	MutL Homolog 6
MTOR	Rapamisin Memeli Hedefi
MTORC1	Rapamisin Kompleksi 1'in Memeli Hedefi
MYC	MYC Proto-Oncogene
NcRNA	Kodlayıcı Olmayan RNA
NEUROG1	Nörogenin-1
P53	Tümör Protein 53
PCA3	Prostat Kanseri Antijen 3
PDB	Protein Data Bank (PDB) dosya biçimi
PDGFRA	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü Alfa
PDL1	Programlanmış Ölüm Ligandı 1
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PGL/PCC	Kalıtısal paraganglioma-feokromasitoma sendromu
PMS2	Uyumsuzluk Onarımı Endonükleaz
PR	Progesteron Reseptör
PRCC	Papiller hücreli RCC
PSA	Prostat Spesifik Antijen
PTEN	PTEN Hamartoma Tümör Sendromu/Cowden Sendromu
PVHL	VHL Protein
RCC	Renal Hücreli Karsinom
RCSB	RCSB Protein Data Bank
RHK	Renal Hücreli Kanser
RNA	Ribonükleik asit
RUNX3	Runt İle İlgili Transkripsiyon Faktörü 3
SDH	Süksinat Dehidrogenaz
SDHA	Süksinat Dehidrojenaz Kompleksi Demir Kükürt Alt Birimi A
SDHB	Süksinat Dehidrojenaz Kompleksi Demir Kükürt Alt Birimi B
SDHC	Süksinat Dehidrojenaz Kompleksi Demir Kükürt Alt Birimi C

SDHD	Süksinat Dehidrojenaz Kompleksi Demir Kükürt Alt Birimi D
SETD2	2 İçeren SET Alanı
SGLT1	Sodyum-Glikoz Taşıma Proteinleri
SLC22A8	Solute Carrier Family 22 Member 8
SOCS1	Sitokin Sinyalinin Baskılayıcısı
SrRCC	Sarkomatoid Renal Hücreli Karsinom
SULT	Sitosolik Sülfotransferaz
TCC	Geçiş Hücreli Kanser
TERT	Telomeraz Ters Transkriptaz
TFE	Transkripsiyon faktörü TFE
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörü
TNM	Malign Tümörlerin Sınıflandırılması
TP53	Tümör Proteini P53
TSC	Tüberoz Skleroz Kompleksi
TSC1	Tüberoz Skleroz 1
TSC2	Tüberoz Skleroz 2
TYR	Tyrosinase
UCSF	Chimera, San Francisco'daki Kaliforniya Üniversitesi
UDP	Üridin Difosfat
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörüne
VHL	Von Hippel-Lindau
WT1	Wilms Tümör Proteini

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Böbreğin yapısı ve vücuttaki yeri.....	7
Şekil 2.2 Böbreklerin fonksiyonel birimi olan nefronun yapısı	8
Şekil 2.3 Renal hücreli karsinom ve alt tipleri dahil olmak üzere, göreceli insidansları ve prognozları olan histopatolojik böbrek tümörü tipleri ...	13
Şekil 2.4 Kanserde biyobelirteçlerin kullanımı	20
Şekil 2.5 Böbrek kanserinin genetik temeli.....	28
Şekil 3.1 Kuersetinin moleküler yapısı ve 2D gösterimi.....	37
Şekil 3.2 Moleküler yerleştirme çalışmasının prototip akış şeması	38
Şekil 3.3 Hedef proteinlerin chimera görüntüleri (A)MET- 3DKF, (B) PDGFRA-8PQH.....	39
Şekil 3.4 Hedef proteinlerin ligand etkileşim bölgeleri. A) MET (sol), B) PDGFRA (sağ). Ligandlar mor ve etkileşim bölgeleri ise kırmızı halka ile gösterilmiştir.....	41
Şekil 4.1 Kuersetin:MET en iyi etkileşim modelinin arayüzü	44
Şekil 4.2 Kuersetin:MET en iyi etkileşim modelinin LigPlot ile analizi	45
Şekil 4.3 Kuersetin:PDGFRA en iyi etkileşim modelinin arayüzü	45
Şekil 4.4 Kuersetin:PDGFRA en iyi etkileşim modelinin LigPlot ile analizi	46

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Böbrek kanseri evreleri ve görüntüler	12
Tablo 2.2 Renal hücreli tümörler alt tiplerine göre sıklık, gelişim, hücresel özellikleri	14
Tablo 2.3 RCC ile ilişkili kalıtsal sendromlar.....	15
Tablo 2.4 Diğer biyobelirteç örnekleri ve kanser türleri ve klinikte kullanılması	21
Tablo 3.1 Kuersetinin moleküler formülü, IUPAC ismi ve kanonikal zincir yapısı	40
Tablo 3.2 Kuersetinin onko-proteinler ile etkileşiminin incelenmesi için kullanılan komutlar	42
Tablo 4.1 Kuersetin:MET etkileşim modellerinin özellikleri	43
Tablo 4.2 Kuersetin:PDGFRA etkileşim modellerinin özellikleri.....	43

Böbrek Kanserinde Önemli Proteinler ile Kuersetin Etkileşiminin Moleküler Kenetlenme ile Araştırılması

Meltem BOZ

Biyomühendislik Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Kanser bilindiği üzere dünya üzerinde ölüme sebep olan hastalıkların başında gelmektedir. Böbrek kanseri, özellikle renal hücreli karsinom (RCC) adı verilen bir türü, önemli bir sağlık sorunudur. Erkeklerde sık görülürken, kadınlarda da risk taşır. RCC dünya çapında yüksek ölüm oranına sahip kanserlerden biridir. Tedaviye direnç göstermesinin sebebi, kanser hücrelerinin genetik ve epigenetik değişikliklerinin yanı sıra farklı alt tiplerinin varlığı ve tedaviye karşı çeşitli mekanizmalar kullanmasıdır. Bu nedenle, RCC'nin tedavisi zor olabilir ve daha etkili tedavi stratejileri üzerine araştırmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda, böbrek kanseri ile ilişkilendirilen çeşitli moleküler işaretçilerin bulunduğu ve bu biyomarkerlerin tanı, prognoz ve tedavi yanıtının belirlenmesinde önemli rol oynayabileceği gözlemlenmiştir. Özellikle, serum ve idrar örneklerindeki belirli proteinler, gen ekspresyon profilleri ve metabolitler, böbrek kanseri tanısında potansiyel olarak kullanılacak biyobelirteç adayları olarak öne çıkmaktadır. Ancak, bu biyobelirteçlerin güvenilirliği ve spesifikliğı konusundaki belirsizlikler ve standartlaştırma eksiklikleri, klinik uygulamaya geçişte önemli engeller oluşturmaktadır. Kuersetin, çeşitli Çin bitkisel ilaçlarından, sebzelerinden ve meyvelerinden elde edilebilen bir hidrosil flavonoiddir. Kuersetin, tümör hücresi büyümesini engelleyerek, hücre döngüsünü kontrol ederek ve hücrelerin

ölümünü (apoptoz) başlatarak kanserle savaşılabılır. Ayrıca, kuersetinin diğerkanser türlerinde anti-kanser etkilerini gösteren birçok araştırmanın olduğu ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda böbrek kanseri hücrelerinde de anti-kanser etkisi gözlemlendiğı belirtilmiştir. Bu, kuersetinin potansiyel olarak böbrek kanseri tedavisinde kullanılabileceğı anlamına gelmektedir. Ancak, bu bulguların daha fazla araştırma ile desteklenmesi gerekmektedir. Moleküler kenetlenme, ilaç tasarımı ve keşfi alanında kullanılan bir bilgisayar tabanlı modelleme yöntemidir. Bu yöntem, bir hedef moleköl (genellikle bir protein) ile bir ilaç adayları arasındaki etkileşimleri öngörmeye ve optimize etmeye yöneliktir. Kanser çalışmalarında moleküler kenetlenme, spesifik olarak hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi açısından önemli bir yer almaktadır. Oncogenler, hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine yol açabilen genlerdir. DNA'daki değişiklikler (mutasyonlar), bu genleri aktive edebilir veya tümör baskılayıcı genleri devre dışı bırakabilir. Sonuç olarak, hücreler kontrolsüz bir şekilde büyümeye başlar. Özetle, onkogenler hücre büyümesini, bölünmesini ve hayatta kalmasını kontrol eden genlerdir ve kanser oluşumunda önemli bir rol oynarlar. Bu tez çalışmasında onkogenik etkiye sahip proteinlere; MET (Mezenkimal Epitelyal Geçiş Faktörü Reseptörü) ve hücre büyümesi ve çoğalması gibi önemli hücresel süreçleri kontrol eden sinyal yollarını etkinleştiren PDGFR (trombosit kaynaklı büyüme faktörü) de bağlandığı gösterilmiştir. Kuersetinin MET etkileşim modellerinde genel Vina puanları incelendiğinde en iyi etkileşimin -10.092 kcal/mol olduğu ve Vina'nın -8.101 kcal/mol'e kadar olan 9 model ürettiğı gözlemlenirken: PDGFRA etkileşim modellerinde ise genel olarak en iyi etkileşimin -8.400 kcal/mol olduğu ve Vina'nın -7.627 kcal/mol'e kadar olan 7 model ürettiğı gözlemlenmiştir. Kuersetinin böbrek kanseri tedavi süreçlerinde kullanılabileceğı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek kanseri, moleküler kenetlenme, kuersetin, PDGFRA, MET

Investigation of Quercetin Interaction with Important Proteins in Kidney Cancer by Molecular Docking

Meltem BOZ

Department of Bioengineering

Master of Science Thesis

Supervisor: Prof. Dr. Cem Bülent ÜSTÜNDAĞ

Cancer is one of the leading causes of death worldwide. Kidney cancer, especially a type called renal cell carcinoma (RCC), is a major health problem. While it is common in men, women are also at risk. RCC is one of the cancers with the highest mortality rate worldwide. It is resistant to treatment because cancer cells have genetic and epigenetic changes, as well as different subtypes and use various mechanisms to resist treatment. Therefore, RCC can be difficult to treat and research into more effective treatment strategies is ongoing. Research has shown that there are several molecular markers associated with kidney cancer and that these biomarkers may play an important role in determining diagnosis, prognosis, and treatment response. Certain proteins, gene expression profiles and metabolites in serum and urine samples stand out as biomarker candidates that can potentially be used in the diagnosis of kidney cancer. However, uncertainties about the reliability and specificity of these biomarkers and lack of standardization pose significant barriers to their translation into clinical practice. Quercetin is a hydroxyl flavonoid that can be obtained from various Chinese herbal medicines, vegetables, and fruits. Quercetin may fight cancer by inhibiting tumor cell growth, controlling the cell cycle, and initiating the death of cells (apoptosis). It has also been noted that there are many studies showing the anti-cancer effects of quercetin in other types of cancer, but more recent studies have also observed an anti-cancer effect in

kidney cancer cells. This means that quercetin could potentially be used in the treatment of kidney cancer. However, these findings need to be supported by further research. Molecular docking is a computer-based modeling method used in the field of drug design and discovery. It aims to predict and optimize interactions between a target molecule (usually a protein) and a drug candidate. In cancer studies, molecular docking is important for the development of specifically targeted therapies. Oncogenes are genes that can lead to the uncontrolled growth of cells and the development of cancer. Changes in DNA (mutations) can activate these genes or deactivate tumor suppressor genes. As a result, cells start to grow uncontrollably. In summary, oncogenes are genes that control cell growth, division, and survival and play an important role in cancer formation. In this thesis, it was shown that MET (Mesenchymal Epithelial Transition Factor Receptor) and PDGFR (platelet-derived growth factor), which activates signaling pathways that control important cellular processes such as cell growth and proliferation, also bind to proteins with oncogenic effects. When the overall Vina scores of quercetins in MET interaction models were analyzed, it was observed that the best interaction was -10.092 kcal/mol and Vina produced 9 models up to -8.101 kcal/mol: In PDGFRA interaction models, it was observed that the best overall interaction was -8.400 kcal/mol and Vina produced 7 models up to -7.627 kcal/mol. It is thought that quercetin can be used in kidney cancer treatment processes.

Keywords: Kidney cancer, molecular docking, quercetin, PDGFRA, MET

1.1 Literatür Özeti

Böbrekler, vücuttaki atık maddeleri ve fazla suyu temizleyerek idrar oluşturan önemli organlardır. Böbrek kanseri ise böbrek hücrelerinde anormal bir büyüme ve çoğalma sonucu oluşan bir tür kanserdir. Böbrek kanseri genellikle başlangıçta belirti vermez ve sıklıkla rastlantısal olarak yapılan görüntüleme testleri sırasında tespit edilir. Ancak ilerledikçe, belirtiler ortaya çıkabilir ve tanı konabilir. Böbrek kanseri, tek bir hastalık değil, farklı histolojiye sahip ve farklı genlerden kaynaklanan birçok farklı kanser türünü içerir. Bu türler farklı klinik seyirlere ve tedavi stratejilerine sahiptir. En yaygın tipi renal hücreli karsinomdur, ancak renal pelvis karsinomu gibi diğer alt tipleri de vardır. Her bir tür, farklı hücrelerden kaynaklanır ve farklı genetik özelliklere sahiptir. Dolayısıyla, tanı konduğunda tümörün tipi ve özellikleri dikkate alınmalıdır çünkü bu tedavi seçeneklerini ve prognozu etkiler. Daha fazla araştırma, daha etkili tedavilerin geliştirilmesine ve hastaların daha iyi sonuçlar almasına yardımcı olabilir. Böbrek kanserinin genetik temelini anlaşılması, bu hastalığa karşı etkili tedavilerin geliştirilmesi olanağını sunmaktadır (Linehan vd., 2003).

Böbrek kanseri çoğunlukla böbreğin dış tabakasında (renal korteks) veya iç tabakasında (renal medulla) başladığı bilinmektedir. Renal hücreli kanser en sık görülenidir ve genellikle korteks içindeki proksimal tübüllerden kaynaklanır. Ancak, böbrek kanserinin diğer türleri renal pelvis veya böbreğin iç tabakalarında oluşabilir. Bu bölgelerdeki kanserler daha az sıklıkta görülür ve farklı klinik özelliklere sahip olabilirler. Böbrek kanserine genellikle birincil böbrek kanseri denir. Ayrıca akciğer veya meme kanseri gibi başka bir kanser türünden metastaz nedeniyle böbreklere yayılmış ikincil bir kanser de olabilir. İdrarda kan, sırt ağrısı, şişkinlik veya şişlik, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı ve ateş böbrek kanserinin belirtileri arasındadır.

Böbrek kanserinin kesin nedeni bilinmemekle birlikte, bazı risk faktörleri şunlar olabilir:

- Sigara içmek, böbrek kanseri riskini artırabilir.
- Fazla kilo sorunu ya da obezite söz konusu olma durumunda böbrek kanseri riskini artırabilir.
- Böbrek kanserinde yüksek tansiyon da kritik rol oynayabilir.
- Genetik faktör olarak Ailesel böbrek kanseri öyküsü olan kişilerde risk artabilir.
- Von Hippel-Lindau hastalığı ve Birt-Hogg-Dubé sendromu gibi genetik sendromların da böbrek kanserinde rolü olduğu bilinmektedir.

Böbrek kanserinin tanısı genellikle BT veya MR gibi görüntüleme testleri ve biyopsi ile konur. Tedavi seçenekleri arasında ameliyat, radyoterapi ve kemoterapi yer alır. Von Hippel-Lindau sendromu (VHL), bu sendromu olan kişilerde böbrek kanseri riskini önemli ölçüde artıran kalıtsal bir genetik hastalıktır. Bu genetik sendrom, VHL genindeki mutasyonlarla ilişkilendirilir ve çeşitli tümörlerin gelişimine neden olabilir.

VHL geni normalde hücre büyümesini ve bölünmesini kontrol eden proteinlerin üretilmesinden sorumludur. Ancak bu gendeki mutasyonlar hücre büyümesinin normal kontrolünü bozabilir ve tümör gelişimini teşvik edebilir. VHL sendromu olan kişilerde genellikle böbreklerden birinde veya her ikisinde böbrek tümörleri, özellikle de kistik tümörler (sıvı dolu keselerden oluşan tümörler) gelişebilir. Ayrıca, VHL sendromuna sahip bireyler, böbrek kanseri olarak bilinen renal hücreli karsinom için artan bir risk altında olduğu bilinmektedir. Bu kanser türü böbrek dokusundaki özel hücrelerde başlayan bir kanser türüdür.

VHL sendromu, böbrek kanseri riskinizi artırmanın yanı sıra, retinal hemangioblastoma, omurilik tümörleri ve adrenal bez tümörleri gibi diğer tümör türlerini geliştirme şansınızı da artırabilir. Böbrek lezyonları VHL hastalığının en sık görülen belirtilerinden biridir; hastaların yaklaşık üçte birinde böbrek lezyonları gelişir ve çoklu iki taraflı tümörlerin gelişme olasılığı artar (Linehan vd., 2003).

Kuersetin, doğadaki birçok bitkide bulunan flavonoid ve biyolojik bir bileşiktir. Kuersetin, antioksidan özellikleri nedeniyle sağlık açısından birçok faydayla ilişkilendirilmiştir. Ancak kanserle ilgili konularda henüz net ve kesin bilgiler mevcut değildir. Moleküler yerleştirme, in vivo testleri destekler niteliktedir.

Sistem biyolojisi, keminformatik ve biyoinformatik alanlarını birleştirerek in silico yöntemlerinin keşfedilmemiş fitokimyasalların potansiyel etkilerini keşfetmede etkili bir strateji olduğu bulundu.

Bu yaklaşım, biyolojik sistemleri anlamak ve bunların hedef molekül etkileşimleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için bilgisayar destekli analiz ve simülasyon kullanmayı amaçlamaktadır. Bu, araştırmacılara yeni veya az bilinen fitokimyasalların biyolojik etkilerini hızlı ve uygun maliyetli bir şekilde değerlendirme fırsatı sağlar. Kamuya açık veri tabanları, potansiyel kimyasalların biyolojik hedefleriyle ilişkili olabilecek proteinlerin, genlerin veya metabolitlerin tanımlanmasına yardımcı olabilir.

Hücre bölünmesini kontrol eden genler, tümör baskılayıcı genler olarak bilinir. Diğer bir ifadeyle tümör baskılayıcı genler, hücrelerin fonksiyonlarını düzenleyerek kontrolsüz hücre büyümesini engelleyen ve kansere karşı koruma sağlayan genlerdir. Her iki kopyada da normal işlevlerin kaybı, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve tümör oluşumuna neden olabilir. Bununla birlikte, bir tümör baskılayıcı genin normal bir kopyasının bulunması, tümörün büyümesini durdurabilir. Etkili olmaları için bu genlerin mutasyonları her iki kopyayı da etkilemelidir; yani, resesif bir özellik gösterir ve tümör oluşumunu teşvik eder. Bu genler mutasyona uğradığında veya etkisiz hale getirildiğinde, hücre bölünmesini kontrol etme yeteneklerini kaybeder ve bu durum kanser gelişimine yol açabilir (Geoffrey M. Cooper, 1997).

Onkogenler, hücre transformasyonunu başlatma ve sürdürme yeteneğine sahiptirler. Normal hücre döngüsü düzenlemesini bozan onkogenler, hücrelerin yeterince çoğalmaması durumunda apoptozisi (programlı hücre ölümü) tetikleyerek hücreleri de yok edebilirler (Fearnhead, 2004).

Hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol etmeye yardımcı olan proteinler, proto-onkogenler tarafından kodlanır. Bu genler, protein ürünleri aracılığıyla sinyal iletiminde ve mitojenik sinyallerin aktarılmasında önemli görevler üstlenirler. Bir proto-onkogen aktive edici bir mutasyon geçirirse, onkogen olarak bilinen bir tümör indükleyici gen oluşturur (Todd & Wong, 1999).

Onkogenler, aktive olduklarında normal genlerin (proto-onkogenler) mutasyona uğramış formları olarak kontrolsüz hücre büyümesini ve bölünmesini teşvik

ederler. Proto-onkogenler ve tümör baskılayıcı genler vücudun tüm hücrelerinde eksprese edilir ve normal hücre büyümesi ve farklılaşmasının devamı için kritiktir. Proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşümü, transdüksiyon, ekleme mutasyonu, amplifikasyon, nokta mutasyonu ve kromozomal translokasyon gibi çeşitli genetik mekanizmalarla gerçekleşir. Genetik mutasyonlar, proto-onkogenlerin normal düzenlemesini kaybetmesine neden olarak kanser hücrelerine sınırsız proliferatif potansiyel, büyüme sinyallerinde kendi kendine yeterlilik ve apoptoza karşı direnç gibi özellikler kazandırır. Bu süreç, kanser gelişimine katkıda bulunur. Normal bir gen, mutasyonlar veya artan ekspresyon nedeniyle onkogen haline gelebilen proto-onkogen olarak bilinir (Hahn & Weinberg, 2002).

MET onkogeni, insan kanserlerinde önemli bir rol oynayan bir onkogen türüdür. Met onkogeni, hücre büyümesi, çoğalması ve hareketliliği üzerinde etkili olan bir proteini kodlar. Bu onkogen, normalde hücrelerin büyümesini ve hareketliliğini kontrol eden sinyal yollarında anormal aktivasyona neden olabilir. Kanserde anormal MET aktivasyonu, aşırı aktif MET'in tümör büyümesini hızlandırması, tümöre gerekli besinleri sağlayan yeni kan damarlarının oluşumunu artırması ve kanserin diğer organlara yayılmasını (metastaz) teşvik etmesiyle ilişkilidir. Bu durum tipik olarak kötü tahminlerle ilişkilendirilir. Böbrek, karaciğer, mide, meme, beyin ve meme kanseri de dahil olmak üzere birçok insan kanseri için MET'in aşırı miktarda salınımı vardır. Bu nedenle, met onkogeni kanser araştırmalarında önemli bir hedef olabilir (Kochhar vd., 1995).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri ve bunların reseptörleri, ilaç direncini ve kanser gelişimini etkiledikleri için kanserde hedeflenen önemli bileşenlerdir (Sjöblom vd., 1999). Çok sayıda tümör türü tipik olarak PDGFR'leri/PDGF'leri içerir. PDGF/PDGFR sinyal yolunun kanser gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir rol oynadığını biliyoruz. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) reseptörleri, özellikle PDGFR alfa ve beta, hücre büyümesi, çoğalması ve göçü kontrol etmede rol oynar. Özellikle kolorektal kanserde PDGFR ekspresyonunun ve yeni somatik mutasyonların düzensizliği, RAS vahşi tip durumu ve tümör boyutu ile ilişkilendirilebilir. Bu mutasyonlar, konstitütif reseptör aktivasyonuna ve onkogenik aktiviteye yol açabilir, kanser ilerlemesine katkıda bulunabilir. Pediatrik yüksek dereceli gliomlarda, PDGFRA genindeki belirli mutasyonlar, lige bağımsız reseptör aktivasyonuna neden olabilir ve tümör büyümesini teşvik edebilir.

PDGF/PDGFR sinyal yolunun karmaşık mekanizmalarını ve onkogenik potansiyelini anlamak, çeşitli kanserlere karşı hedefli tedaviler geliştirmek için esastır (Ben Jemii vd., 2020a).

1.2 Tezin Amacı

Bu çalışma, MET ve PDGFR gibi onkogenik etkiye sahip proteinlere bağlandığını göstererek böbrek kanseri tedavisinde potansiyel kullanımını göstermeyi amaçlamaktadır. Bu yaklaşım, kanserin ilerlemesinde rol oynayan birden fazla proteini hedef alarak böbrek kanseri tedavisinde terapötik bir seçenek olarak kuersetinin potansiyelini vurgulamaktadır.

1.3 Hipotez

Bilim insanları kanserde ve birçok hastalıklarda kullanmak üzere alternatif yollar aramaktadır. İnsan sağlığı üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi bulunmamakla birlikte en verimli sonuçların alınabileceği maddeler saptamaya çalışmaktadır. Kuersetin, flavonoid bir bileşik olup birçok bitkide doğal olarak bulunmaktadır. Bu bileşik, antioksidan özelliklere sahiptir ve bir dizi sağlık yararı ile ilişkilendirilmiştir.

Antioksidanlar vücuttaki serbest radikallerle savaşarak potansiyel hücre hasarını azaltır. Bu nedenle kuersetin gibi antioksidanlar, inflamatuvar süreçler, hücre çoğalması ve serbest radikal hasarı ile ilgili sağlık sorunlarına karşı koruma sağlayabilir.

Kuersetinin kanserle mücadeledeki potansiyeli üzerine yapılan laboratuvar çalışmaları ve hayvan deneyleri, bu bileşiğin hücre çoğalmasını düzenleme, iltihabı azaltma ve serbest radikallere karşı savaşma yeteneklerini göstermiştir. Ancak, bu bulguların insanlar üzerindeki etkileri konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Şu ana kadar, kuersetin gibi doğal bileşenlerin kanserle mücadeledeki etkinliği üzerine yapılan çalışmaların genellikle laboratuvar ortamında veya hayvanlar üzerinde sınırlı ölçekte gerçekleşmiştir. Bu nedenle, insanlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek ve kesin sonuçlara varmak için daha fazla klinik araştırma ve büyük ölçekli insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Tez çalışmasının nihai çıktısının, kuersetinin böbrek kanserinde rolü önemli olan

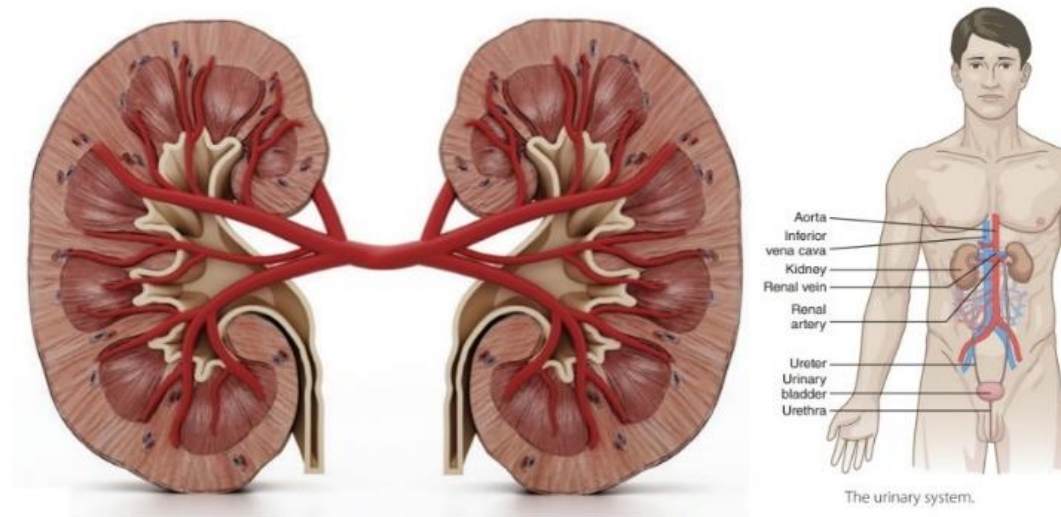
proteinlerle ile ilişkisi moleküler seviyede incelenerek aday bir seçenek olması hedeflenmektedir. İn vivo ve in vitro deneylerle çalışmaları ile günlük hayattaki sonuçlarının incelenmesi gerekmektedir.



2 GENEL BİLGİLER

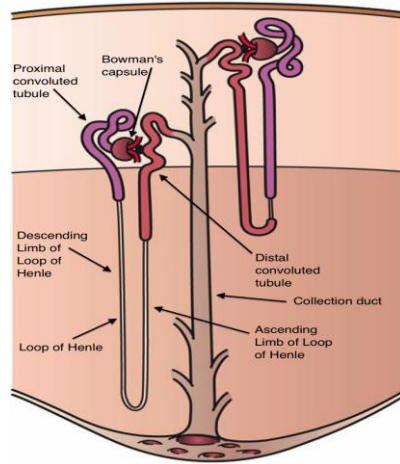
2.1 Böbrek

Böbrekler kandaki (idrara gibi) atık ve fazla suyu uzaklaştıran ve vücuttaki kimyasalların (sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi) dengede kalmasına yardımcı olan, omurgalarda karın boşluğunun iki yanında bulunan bir çiftten oluşan organdır. İnsanlardaki böbrekler, kanı filtreleyen bir çift kırmızımsı kahverengi, fasulye şeklindeki organdır. Bunlar, tipik olarak dış lobülasyondan yoksun, multilobar ve multipapiller olan bir tür memeli böbrekleridir (Zhou & Silva, 2009). Temel olarak vücuttaki zararlı maddeleri atmaya yarayan boşaltım organımızdır denebilir. Ayrıca salgıladığı renin hormonu yardımıyla kan basıncının dengelenmesine yardımcı olur, salgıladığı eritropoietin hormonu yardımıyla da kemik iliğini uyararak kan yapımını destekler. Ayrıca vücutta emilen D vitamininin kullanılmasını sağlar, kandaki kalsiyum ve fosfor oranını dengeler, sağlıklı kemik yapısına katkıda bulunur. Kan, böbrek atardamarları aracılığıyla böbreklere girer. Böbreklerin içindeki nefronlar, bu arterleri küçük kılcal damarlara ayırır. Burada kan süzülür, atık çıkarılır ve gerekli parçalar dolaşıma katılır ve süzülen kan böbrek damarlarından ayrışır.



Şekil 2.1 Böbreğin yapısı ve vücuttaki yeri

Her gün vücuttan yaklaşık 200 litre sıvı, böbreklere yüzlerce kez girip çıkar. Her böbrek, bir iç renal medulla, bir dış renal korteks ve bir renal pelvisten oluşur. Bu yapıların çoğu, renal korteksi saran sekiz ila on sekiz koni şeklinde böbrek lobları oluşturur. Böbrek korteksinde kan süzülür ve idrar, medulla olarak bilinen böbrek piramitlerinde taşınır. Böbrek piramitlerinden renal pelvise idrar gider. Bu huni şeklindeki yapı, her böbreğin merkezi boşluğunu doldurarak üretere girer. İdrar, böbrek kasından üretere geçer (Boron & Boulpaep, 2023). Nefronlar böbreklerin temel işlevsel birimidir bununla birlikte böbrekler nefronları yenileyemezler. Hastalık, böbrek hasarı ve yaşlılık gibi durumlarda nefron sayısında azalma görülür ve genellikle 40 yaşından sonra her 10 yılda %10 oranında azalma olur. Sağlıklı bir bireyin her bir böbreğinde 1 ila 1.5 milyon arasında nefron bulunmaktadır (Lote, 2012). En ilkel nefronlar, ilkel balıkların, amfibi larvalarının ve daha çok gelişmiş omurgalıların embriyolarının böbreklerinde (pronephros) bulunur. En gelişmiş nefronlar yetişkinlerin böbreklerinde veya sürüngenler, kuşlar ve memeliler gibi kara omurgalıların metanephrosudur. Nefron kanı idrara dönüştürmek için filtrasyon, yeniden emilim, sekresyon ve boşaltım gibi dört temel basamaktan geçer (Mescher, 2016).



Şekil 2.2 Böbreklerin fonksiyonel birimi olan nefronun yapısı

İnsan hücrelerinde yaklaşık 20.000 protein kodlayan gen ifade edilir ve bu genlerin neredeyse %70'i normal yetişkin böbreklerde ifade edilir (Uhlén vd., 2015). Böbrekte 300'den biraz fazla gen daha özel olarak ifade edilirken, sadece 50 kadarı oldukça özeldir. Hücre zarında bulunan böbrek proteinleri, taşıyıcı proteinler olarak etmekle birlikte en yaygın ifade edilen böbreğe özgü protein idrarda bulunan

oromodulindir. Bununla birlikte, glomerüllerde podosin ve nefrin, proksimal tübüllerde solute taşıyıcı aile proteini SLC22A8, distal tübüllerde kalbindin ve toplama kanalı hücrelerinde aquaporin 2 gibi çeşitli böbrek bölgelerinde özgül proteinler mevcuttur (Habuka vd., 2014).

2.2 Böbrek Kanseri

Böbrek hücreli kanserler tek bir hastalık olarak değerlendirilmemelidir. Böbrek kanseri tanımı, böbrekte görülen birçok farklı kanser tipine verilmiş olan ortak bir başlık olarak düşünülmelidir. Bu farklı kanser türleri, ayrı histolojik yapıları, birbirine benzemeyen klinik seyirleri, tedaviye yanıt farklılıkları ve farklı genetik faktörleri ile tamamen birbirinden ayrılmaktadır (Leibovich vd., 2010).

Böbrekte başlayan kanser türü böbrek kanseridir. İdrarda kan, karında şişlik, sırt ağrısı, ateş, kilo kaybı veya yorgunluk gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Problemlerin akciğerlere veya beyine yapılması gözlemlenebilir (Sommers M.S., 2014).

Böbrek kanseri çeşitli tiplerde ortaya çıkabilir; bunlar arasında renal hücreli kanser (RCC), geçiş hücreli kanser (TCC) ve Wilms tümörü bulunur. RCC, böbrek kanserlerinin çoğunu oluştururken, TCC diğer bir önemli alt tiptir (Mulders vd., 2008).

RCC ve TCC için risk oluşturan faktörler arasında sigara tüketimi, belirli ağrı kesici ilaçlar, mesane kanseri öyküsü, aşırı kilo, yüksek tansiyon, kimyasal maruziyetler ve aile geçmişi bulunmaktadır. Wilms tümörünün risk faktörleri arasında ise aile geçmişi ve genetik bozukluklar, örneğin WAGR sendromu gibi, bulunmaktadır. Tanı, semptomlar, idrar testleri ve tıbbi görüntüleme yöntemlerine dayanarak konulabilir. Doku biyopsisi ile doğrulanır.

Böbrek malignitesinin en sık görülen türü, nefronun proksimal kıvrımlı tübülündeki hücrelerden kaynaklandığı düşünülen renal hücreli karsinomdur (National Cancer Institute, 2004; W. Scott McDougal vd., 2011). Geçiş hücreli kanser (TCC) veya böbrek pelvisinin ürotelyal karsinomu, daha nadir görülen bir böbrek kanseri türüdür. Renal pelvis, böbreğin idrarı toplayan ve üreter adı verilen bir tüpe boşaltan kısmıdır (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2015). Böbreğin idrarı toplayan ve üreter adı verilen bir tüpe boşaltan renal pelvis, bu kanserin yayıldığı alanı

oluşturur. Bu kanserin kaynağı olan hücreler genellikle ürotelyal hücreler olarak bilinir ve üreter ile mesane duvarını kaplayan aynı hücre türüdür (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2015). Renal pelvisin ürotelyal hücrelerinden kaynaklanabilen diğer nadir böbrek kanseri türleri arasında skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom bulunur.

2.3 Böbrek Kanseri İlgili İstatistikler

Erkekler arasında en yaygın altıncı kanser türü olan böbrek kanser türüyken kadınlarda ise genellikle dokuzuncu sırada gelir. Böbrek kanseri tanısı konulan bireylerin ortalama yaşları 64'tür ve çoğu durumda tanı, 65 ile 74 yaş arasında konur. Böbrek kanseri, 45 yaş altındaki bireylerde oldukça nadiren görülür. Siyahiler ve Amerikan Kızılderilileri arasında ise Daha sık ise siyahiler ve Amerikan Kızılderilileri arasında ise rastlanır. Son birkaç on yıldır, yeni böbrek kanseri vakalarının sayısı artmış olsa da bu artış hızı son yıllarda yavaşladığı gözlemlenmiştir. 2008 ile 2017 arasında, oranlar her yıl yaklaşık %1 arttı. Bu yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmini olarak 76,080 yetişkinde (48,780 erkek ve 27,300 kadın) böbrek kanseri teşhisi konması bekleniyor.

2.4 Böbrek Kanseri Evreleri

International Union Against Cancer (IUAC) komitesi, böbrek kanseri için TNM sınıflamasını oluşturmuştur. TNM sınıflaması Amerikan kanser komitesi tarafından 1990 yılında güncel çalışmalar ışığında yeniden düzenlenerek 2011 yılında son halini almıştır.

T: Primer tümör

- Tx Primer tümör saptamak için veriler yeterli değildir.
- T0 Primer tümöre ait kanıt yok
- T1 Tümör en büyük boyutu ≤ 7 cm, böbrek içinde sınırlı
 - T1a Tümör büyük çapı ≤ 4 cm
 - T1b Tümör büyük çapı > 4 cm ama ≤ 7 cm
- T2 Tümör en büyük boyutu > 7 cm, böbrek içinde sınırlı
 - T2a Tümör büyük çapı > 7 cm ama ≤ 10 cm
 - T2b Tümör büyük çapı > 10 cm

- T3 Tümör major venlere yayılmış veya sürrenal bezi veya perinefrik dokuları tutmuş ancak gerota fasyasını aşmamıştır.
 - T3a Tümör renal ven veya segmental dallarını tutmuş veya perirenal ve/veya renal sinüs yağlı doku invazyonu mevcut
 - T3b Tümör Vena Kavayı diafragma altında gros olarak tutmuştur.
 - T3c Tümör Vena Kavayı diafragma üstünde gros olarak tutmuş veya Vena kava duvar invazyonu mevcuttur
- T4 Tümör gerota fasyasını aşmıştır. (İpsilateral adrenal invazyonu)




N: Bölgesel Lenf Nodları

- Nx Bölgesel lenf nodlarını saptamak için veriler yeterli değildir.
- N0: Bölgesel lenf nodlarında metastaz gözlemlenmez. Kanser hücreleri lenf nodlarına yayılmamıştır.
- N1: Tek bir lenf nodunda metastaz gözlemlenebilir. Kanser hücreleri tek bir lenf noduna yayılım göstermiştir.
- N2: Birden fazla lenf nodunda metastaz vardır. Kanser hücreleri birden fazla lenf noduna yayılım göstermiştir.

M: Uzak Metastaz

- Mx Uzak metastazı saptamak için veriler yeterli değildir.
- M0 Uzak metastaz yok.
- M1 Uzak metastaz var.

Tablo 2.1 Böbrek kanseri evreleri ve görüntüler

BÖBREK KANSERİ EVRE 1- Tümör kapsüle sınırlı.	
BÖBREK KANSERİ EVRE 2- Tümör çevre yağlı dokuya invaziv	
BÖBREK KANSERİ EVRE 3- Bölgesel lenf nodlarına ve ana toplardamara yayılım	
BÖBREK KANSERİ EVRE 4- Komşu organ etkilenmesi veya uzak metastaz	

Tüm RHK türleri, prognostik evre ve histopatolojik derece açısından kötüleşir. Tüm RHK türleri için 5 yıllık OS %49'dur. 2006'dan bu yana, tesadüfen tespit edilen RHK sayısı ve yeni sistemik tedaviler nedeniyle bu oran artmıştır Farklı bölgelerde metastazı olmayan hastalarda, mevcut N sınıflandırmasında dikkate alınmasa dahi metastatik bölgesel lenf nodu sayısı sağkalımın önemli bir belirteçidir (Golijanin vd., 2019).

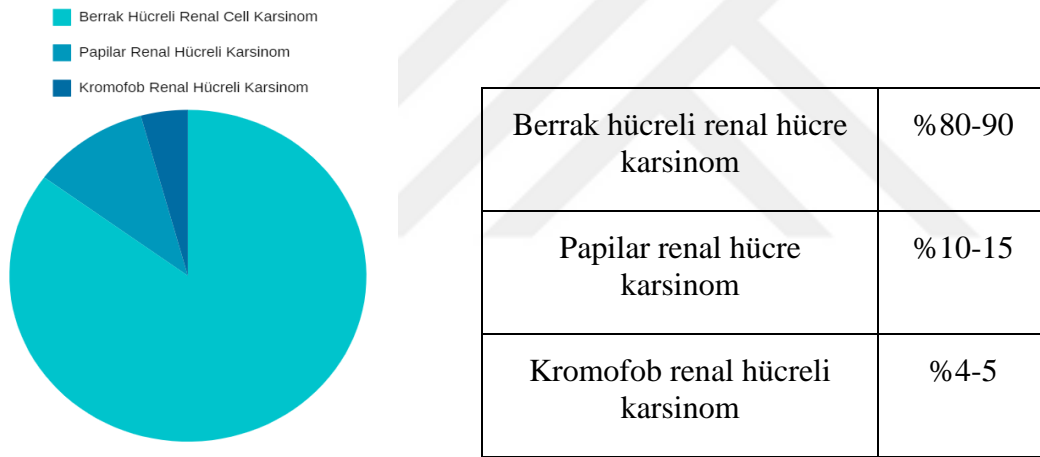
Renal hücreli karsinomun beş yıllık göreceli sağkalım oranı tipik olarak %75'tir. Vakaların üçte ikisinden fazlası lokal aşamada tespit edilir ve bu durumda 5 yıllık göreceli sağkalım oranı %93'e ulaşabilir (Siegel vd., 2020). Hastalığın seyri, klinik olarak lokalize (evre 1 ve 2) RCC için yaklaşık %85-90 olan kansere özgü sağkalım oranlarıyla en iyi şekilde belirlenir.

2.5 Renal Hücreli Karsinom (RCC)

Bir böbrek kanseri olan renal hücreli karsinom (RCC), böbrek içinde ham idrarı taşıyan çok küçük bir tüpün bir parçası olan proksimal tübülün astarında başlar.

RCC, yetişkinlerde böbrek kanserinin en yaygın şeklidir ve vakaların yaklaşık %95'ini oluşturur (Curti vd., 2014).

Kanser metastaz yapmamış veya böbrek dokusunun derinliklerine yayılmamışsa, 5 yıllık hayatta kalma oranı yaklaşık %90'dır, ancak yalnızca kanser daha da yayılmışsa bu önemli ölçüde azalır. Renal hücreli karsinomu tespit etmek için kullanılan ana görüntüleme testleri, pelvis ve karın BT taramaları, böbreklerin ultrason taramaları (ultrason), MRI taramaları ve intravenöz pyelografi (IVP) veya renal anjiyografidir. Böbrek tümörlerinin evrelendirilmesinde, temel tanı testlerine ilaveten boşaltım ürografisi, pozitron emisyon tomografisi (PET), ultrason, arteriografi, venografi ve kemik sintigrafisi gibi çeşitli radyolojik testler de kullanılabilir (Jubelirer & Rubin, 1993).



Şekil 2.3 Renal hücreli karsinom ve alt tipleri dahil olmak üzere, göreceli insidansları ve prognozları olan histopatolojik böbrek tümörü tipleri

Tablo 2.2 Renal hücreli tümörler alt tiplerine göre sıklık, gelişim, hücresel özellikleri

RHK alt tip	Sıklık	Gelişim	Hücresel Özellik
Kortikal Adenom	İnsidental	Multisantrik, bilateral veya tek	Bazofilik
Metanefrik adenoma	Nadir	Tek	Bazofilik
Onkositom	%3.2-7	Tek	Eozinofilik sitoplazmalı
Berrak Hücreli	75%	Tek, nadiren multisantrik ve iki taraflı	Berrak sitoplazmalı, ara sıra Eozinofilik sitoplazmalı
Multiloküler kistik	Nadir	Tek, nadiren bilateral	Berrak sitoplazmalı nükleer derece 1
Papiller	%10-15	Multisantrik, bilateral veya tek	Tip1 (bazofilik), Tip2 (eozinofilik)
Kromofob	%3.6-11	Tek	Suluk eozinofilik granüler sitoplazma, büyük hücreler
Bellini, Toplayıcı duktus	1%	Tek	Eozinofilik sitoplazma
Medüller	Nadir	Tek	Eozinofilik sitoplazmalı
Xp11 translokasyon	Nadir	Tek	Berrak veya eozinofilik sitoplazmalı
Nöroblastom sonrası	Nadir	Tek	Eozinofilik hücreler onkositik özellikli
Musinöz tübüller ve iğsi hücreli	Nadir	Tek	Tübüller, ekstrasellüler mukus ve iğsi hücreler
Sınıflandırılmayan	%2-7	Tek	Değişken ve sarkomatoid özellikler

2.5.1 RCC için Risk Faktörleri

Genetik mutasyonlar da dahil olmak üzere RHK için birçok risk faktörü rapor edilmiştir. Bu kısımda değiştirilemeyen risk faktörleri gösterilmektedir.

- Yaş, Cinsiyet ve Irk

Sporadik RHK'ların çoğu yaşlılarda görülür çünkü bu hastalık genellikle yaşlılarda görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama tanı yaşı 64 olduğu belirlenmiştir (Padala vd., 2020).

RCC'nin çoğu tübüler dokudan elde edilir. Şeffaf hücreli RCC (ccRCC), papiller hücreli RCC (pRCC) ve kromofob RCC (chRCC) toplam RCC'nin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Diğer iki tip RCC'den daha kötü olan ccRCC, en yaygın RCC'dir (%75). ChRCC, ccRCC'den farksız değildir, ancak pRCC'nin tanı yaşı ccRCC'den önemli ölçüde daha erkendir. GLOBOCAN verilerinde gösterildiği gibi, erkeklerde çoğu neoplazm daha yaygındır ve RHK vakaları da erkeklerde kadınlara göre 1,5 kat daha fazladır. Aşağıda açıklandığı gibi, bunun nedeni, kadınlara göre erkeklerde kanser oluşumuna katkıda bulunan yaşam tarzı alışkanlıklarının daha fazla olması olabilir. Kadınlarda histolojik olarak daha fazla chRCC ve daha az pRCC vardır, ancak nedenleri bilinmemektedir (Lipworth vd., 2016). Renal hücreli karsinom insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde etnik gruplara bağlı olarak farklılık göstermektedir. Yerli Amerikalılar ve Afrikalı Amerikalılar daha yüksek

RHK riski taşırken, Asyalı Amerikalılar daha düşük RHK riski taşımaktadır (Siegel vd., 2020).

Bu sonuç, yalnızca ırksal farklılıklar değil, aynı zamanda eğitim, diyet ve egzersiz, tıbbi bakıma erişim ve diğer yaşam tarzı değişkenlerine de bağlı olabilir (Sims vd., 2018).

- Kalıtsal hastalık

RCC'lerin çoğu sporadiktir, ancak bazıları belirli bir germline gen mutasyonlarından kaynaklanır (Maher, 2018). Sonuç olarak, bu genetik mutasyonlara sahip kalıtsal hastalıkların RHK ile ilişkisini açıklayan risk faktörleri bu hastalıklardır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3 RCC ile ilişkili kalıtsal sendromlar

Sendrom	Genler	Protein	Yolaklar
Von Hippel-Lindau (VHL)	VHL	pVHL	HIF-VEGF yolunun aşırı aktivasyonu
Hereditör Leiomyomatozis ve Renal Hücreli Karsinom (HLRCC)	FH	Fumarat Hidrataz	HIF-VEGF yolunun aşırı aktivasyonu ve tümör hücrelerinde EMT aktivasyonu
Birt-Hogg-Dubé (BHD)	FLCN	Folikülün	mTOR yolunun aşırı aktivasyonu
Tüberöz Skleroz Kompleksi (TSC)	TSC1, TSC2	Hamartin, tüberin	mTORC1 sinyal yolunun aşırı aktivasyonu
Hereditör Papiller Renal Karsinom (HPRC)	MET	HGFR	MET sinyal yolunun aşırı aktivasyonu
Cowden Sendromu	PTEN	PTEN	mTOR sinyal yolunun aşırı aktivasyonu
BAP1 tümör yatkınlık sendromu	BAP1	BRCA ile ilişkili Protein	Hücre döngüsü düzenlenmesinin etkisizleştirilmesi ve DNA hasarı onarımı

- Von Hippel-Lindau (VHL) Hastalığı

RHK'nin en yaygın türü ccRCC'dir. Tübüler epitel dokusundan kaynaklanır ve sıklıkla hematojen yolla kemiğe veya akciğerlere metastaz yapar (Chevrier vd., 2017). CcRCC'lerin %90'ında Von Hippel-Lindau (VHL) mutasyon geni bulunur (Nickerson vd., 2008). RCC ile ilişkili en iyi bilinen kalıtsal hastalık olan VHL hastalığı, ccRCC vakalarının %5'ini oluşturur ve genç hastalarda iki taraflı RHK için bir risk oluşturur (Creighton vd., 2012). Hipoksiyle indüklenebilir bir faktör olan hipoksiyle indüklenebilir faktör (HIF)-1,2'nin ekspresyonu, VHL mutasyonları ile bağlantılı olarak tümör mikroçevresi tarafından artmaktadır. Bu, anjiyogenezi geliştirir ve tümörün ilerlemesini destekler (Krieg vd., 2000). Transforme edici büyüme faktörü- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi büyüme faktörleriyle birlikte metabolizma faktörleri, tümörlerin ilerlemesine neden olmaktadır, bunların arasında glukoz taşıyıcılar da bulunmaktadır (Chittiboina & Lonser, 2015).

VHL hastalığı olan hastalarda RHK ortalama 40 ila 45 yaş arasında başlar ve yaşam boyu risk %70'tir ve planlanmış görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç vardır (Nielsen vd., 2016). VHL ile ilişkili RHK sıklıkla düşük derecelidir ve boyutu 3 cm'den küçükse metastaz yapma olasılığı düşüktür, bu nedenle tanıdan sonra erken cerrahi rezeksiyon önerilmez (Bender vd., 1998; Walther vd., 1999). Ameliyat sırasında nefronun mümkün olduğunca korunması da önemlidir (Duffey vd., 2004). Radyofrekans ablasyonu ile tedavi son zamanlarda daha yaygın hale gelmiştir (Joly vd., 2011).

- BAP1 (Meme kanseri duyarlılık geni 1 ile ilişkili protein 1 Tümör Yatkınlık Sendromu)

Otozomal baskın bir sendrom olan meme kanseri duyarlılık geni 1 ile ilişkili protein 1 (BAP1) tümör yatkınlık sendromu, malign mezotelyoma, uveal melanoma, kutanöz melanoma, bazal hücreli karsinom ve RCC riskinde artış ile ilişkilidir (Rai vd., 2016). 3p21.1'deki BAP1, BRCA1 ile ilişkili tümör büyümesini engeller. BAP1 genindeki germline mutasyonlar, ailesel renal hücreli karsinom ile bağlantılı olabilir ve hastalarda tümör potansiyeline işaret edebilir. Berrak olmayan hücre türü de belirtilmiş olsa da BAP1 ile ilişkili RCC alt tipi genellikle ccRCC'dir (Carlo vd., 2018). BAP1 ile ilişkili RCC tanısında medyan yaş 47 ile 50 arasındadır ve bu nispeten genç bir gruptur (Rai vd., 2016).

BAP1 ile ilişkili germ hattı Renal hücreli karsinom ile ilgili tehlikeler tam olarak bilinmemektedir bu da ccRCC'de son derece tehlikeli somatik BAP1 mutasyonların olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, erken müdahale ile yakın takip gerekmektedir (Nielsen vd., 2016).

- MET (Mezenkimal Epitelyal Geçiş Faktörü Reseptörü Kalıtsal Papiller RHK)

PRCC vakalarının çoğu tektir ve tüm RCC vakalarının yaklaşık %10-20'sini oluşturur (Courthod vd., 2015). Papiller renal hücre karsinomun tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki tipi vardır. Tip 2 vakaları daha maligndir (Pignot vd., 2007). Tip 1 pRCC için risk, kalıtsal papiller RCC (HPRC) olarak bilinen otozomal baskın kalıtım sendromudur. HPRC, diğer ailesel böbrek tümörlerinden farklı olarak böbrek dışı tutulumuna sahiptir (Courthod vd., 2015). PRCC'nin Sendrom, hepatosit büyüme faktörüne MET reseptörünün bağlanmasını destekleyen kromozom 7 üzerindeki MET onkogenindeki mutasyonları içerir. MET reseptörü, hücre çoğalması sinyalinin aktivasyonu ve apoptozun durdurulması yoluyla kanser ilerlemesini artırır (Ooi vd., 2011). HPRC ile ilişkili RHK yaklaşık 3 cm'ye kadar takip edilir ve daha büyük boyutlar için cerrahi müdahale önerilir (Sulkowski vd., 2018).

- FH (Kalıtsal Leiomyomatozis ve RHK)

Otozomal baskın kalıtsal bir kanser sendromu olan kalıtsal leiomyomatozis ve RCC (HLRCC), pRCC tip 2, rahim fibroidleri ve cilt leiomyomu için bir risk faktörüdür (Ooi, 2020). HLRCC hastalarında fumarik asitin malik asitte hidrasyonunu tetikleyen fumarat hidrataz (FH) geninde mutasyonlar bulunmuştur. Mutasyonlar 1q42-43'te bulunmaktadır (Gardie vd., 2011). FH'nin mutasyon yoluyla inaktivasyonu, anjiyogenez yoluyla malign tümörlerin metastazını teşvik eden HIF-1 genlerini artırır (Sudarshan vd., 2009). FH inaktivasyonuna bağlı olarak fumarat birikmesi, tümör hücrelerinin epitelyal-mezenkimal geçişini başlatabilir ve metastaz gelişimini teşvik edebilir (Sciacovelli vd., 2016). HLRCC hastalarında tip 2 pRCC gelişimi için yaşam boyu böbrek kanseri riski yaklaşık %15'tir, bu nedenle hastaların aktif takip edilmesi ve tümörün derhal rezeksiyonu gerekir.

- SDHA/B/C/D (Kalıtsal Paraganglioma-Feokromasitoma Sendromu)

Süksinat dehidrogenaz (SDH) geninin patojenik varyantları kalıtsal paraganglioma-feokromasitoma sendromu (PGL/PCC), feokromositomalar, gastrointestinal

stromal tümörler ve BCC ile ilişkilidir (Bholah & Bunchman, 2017). SDH, SDHA/B/C/D olarak bilinen dört protein alt biriminden oluşan ve Krebs döngüsünde bulunan bir mitokondriyal enzim kompleksidir (Bardella vd., 2011).2016 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından tümör sınıflandırmasına eklenen SDHB eksikliği olan RCC, SDHB'nin immünohistolojik ekspresyonunun azalmasıyla karakterize edilen bir RCC alt tipidir (Humphrey vd., 2016). Diğer SDH genleri olan SDHA, SDHC ve SDHD'de de değişiklikler gözlemlenmiştir. PGL/PCC hastalarında SDHB gen mutasyonları, SDH kompleksinin bozulmasıyla ilişkili RCC ile sonuçlanır (Gill vd., 2014).SDB kaybı, SDH kompleksinin tüm RCC'lerin %0,1-0,2'si ile ilişkilidir. SDHB mutasyon taşıyıcıları için yaşam boyu RCC riski yaklaşık %5'tir (Gill vd., 2014). SDH eksikliği olan RCC, medyan başlangıç yaşı 40 kadar gençtir ve vakaların yüzde otuzu çoklu veya iki taraflı ortaya çıkar (Cimadamore vd., 2021). SDH eksikliği olan RCC oldukça kötü bir durumdur ve bir rapora göre %33'ünde metastaz gelişir. Sonuç olarak, germ hattında SDHB bozuklukları varsa, yeterli takip ve erken terapötik müdahale gerekebilir.

- TSC 1, 2 (TSC)

Otozomal baskın tüberoz skleroz kompleksi (TSC), deri (anjyofibrom), kalp (rabdomiyom), böbrek (anjiomyolipom) ve kist (RCC) dahil olmak üzere çeşitli bölgelerde yaralanmalara neden olabilir. TSC1 veya TSC2 genlerinde TSC fonksiyon kaybı germ hattı mutasyonları (Henske vd., 2021). TSC'de en yaygın böbrek tümörü benign AML'dir ve bunların en yaygın olanı ccRCC dir. Malign AML ve chRCC de birkaç vakada görülmektedir, ancak vakaların yaklaşık %5 inde böbrek tümörleri gözlemlenmiştir. TSC'ler, mTOR kompleksi 1'in (mTORC1) aktivitesini kontrol ettiğinden, TSC1 veya TSC2'nin inaktivasyonu, mTORC1 aktivasyonuna bağlı olarak tümör oluşturur (Henske vd., 2021). Sonuç olarak, sirolimus ve everolimus, hastalığı baskılayan ve tümör boyutunu azaltan mTOR inhibitörleri olarak bilinen önemli ilaçlardır (Franz vd., 2013). TSC'li hastalarda, RHK'den şüpheleniliyorsa cerrahi rezeksiyon yapılır ve 4 cm veya daha büyükse AML için selektif embolizasyon düşünülebilir (Carlo vd., 2019).

- FLCN (Birt-Hogg-Dubé Sendromu)

Birt-Hogg-Dubé (BHD), otozomal baskın genetik bir hastalıktır. Deri üzerindeki benign büyümeler, yüksek pnömotoraks olasılığı ve böbrek ile karaciğerdeki fazla kistler, genellikle önemsiz sağlık endişelerine yol açan vücuttaki durumları ifade eder (Schmidt & Linehan, 2015). BHD, hastaların %12-34'ünde iki taraflı çoklu böbrek tümörü ile sonuçlanır ve kromozom 17 üzerindeki FLCN geninin germ hattı mutasyonundan kaynaklanır. BHD ile ilişkili RCC, ccRCC ve pRCC'nin mevcut olduğu ve chRCC ve onkositomadan oluşan hibrid onkositik tümörlerin oluşumu ile tanımlanır (Pavlovich vd., 2002). Birt-Hogg-Dubé sendromu ile ilişkilendirilen böbrek hücreli karsinom (RCC), Von Hippel-Lindau hastalığı ile ilişkilendirilen RCC ve Herediter Leiomyomatosis ve Böbrek Kanseri sendromu ile ilişkilendirilen RCC, diğer RCC türlerine göre genellikle daha az agresif olabilir. Ancak, bu tür RCC'ler genellikle 20'li yaşlarda genç bireylerde görülebilir. Bu nedenle, genç hastalarda bu tür RCC'lerin erken tespiti ve tedavi edilmesi gerekebileceğinden, düzenli tıbbi takip ve aktif gözlem önemlidir. Tümörün çapı 3 cm'ye ulaştığında nefron korunarak cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır (Stamatakis vd., 2013).

- PTEN (PTEN Hamartoma Tümör Sendromu/Cowden Sendromu)

PTEN genindeki germ hattı mutasyonlarının neden olduğu otozomal baskın bir hastalık, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) hamartoma tümör sendromu veya Cowden sendromudur (Dragoo vd., 2021). Kromozom 10'da bulunan PTEN, hücre döngüsünü düzenlemede ve apoptozda rol oynar (Gammon vd., 2016). Bu nedenle, PTEN mutasyonları birçok tümör oluşumuyla ilişkilidir. Yaşamın %34'ünde RCC (ccRCC, pRCC ve chRCC) ve meme ve kolorektal kanser gibi birçok tümöre yatkınlık oluşturur. HCC, 40 yaş civarında başlar ve düzenli takip gerektirir (Tan vd., 2012).

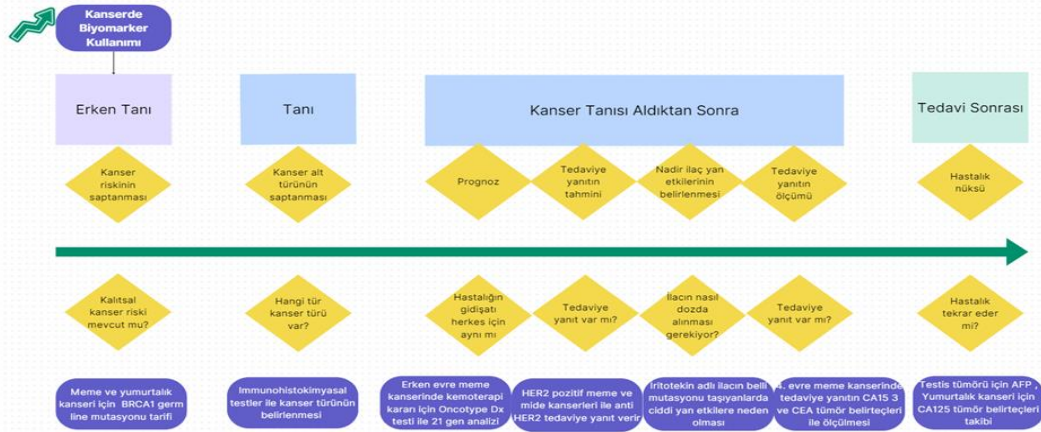
- CDC73 (Hiperparatiroidizm-Çene Tümörü Sendromu)

Hücre bölünme döngüsü (CDC73) genindeki mutasyonları içeren hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu (HPT-JT), otozomal baskın bir genetik hastalıktır (du Preez vd., 2016). CDC73 geni ile parafibromin, hücre büyümesini ve hücre döngüsünü kontrol eder. Normal parafibromin ekspresyonunun azalması, bazı dokularda hücre büyümesini ve tümör oluşumunun kontrolünü azaltır. Çene

kemiğinin ossifiye fibromları, paratiroid adenomları, rahim tümörleri ve böbrek tümörleri HPT-JT hastalarında tipik tümörlerdir (du Preez vd., 2016). Berrak hücreli renal karsinom ve Wilms tümörleri, HPT-JT mevcut olan hastalarda en yaygın böbrek tümörleridir (Van Der Tuin vd., 2017). HPT-JT hastaları hayatları boyunca böbrek ameliyatlarına ihtiyaç duyabileceğinden, ameliyat sırasında nefronun korunması önerilir (Vocke vd., 2019).

2.6 Biyobelirteç

Kanda, diğer vücut sıvılarında ve dokularda anormal veya normal süreçleri tanımlamak için kullanılan moleküller biyobelirteç olarak bilinir. Bunlar kanser alanında tümör belirteçleri olarak bilinir. Biyobelirteçler, DNA, RNA, antikolar, peptitler ve proteinler (enzimler ve reseptörler) dahil olmak üzere çok çeşitli yapılara sahip olabilir. Bu moleküller kan, serum, plazma, idrar, meme başı salgıları ve tükürük gibi salgılardan elde edilebilir.



Şekil 2.4 Kanserde biyobelirteçlerin kullanımı

Moleküler olarak, moleküler kanser biyobelirteçleri, kanser riskinin, kanser oluşumunun veya sonucunun ölçülebilir göstergesidir bu nedenle belirteçler genellikle kanser teşhisi, tedavi seçimi ve hastalığın seyrini izleme gibi klinik kararların desteklenmesine yardımcı olabilir. İdeal bir tümör markeri, tümörün küçük iken tanılanmasına ve tedavinin başlamasına yardımcı olmalıdır (Ustuner vd., 2004).

Epigenetik imzalar, transkripsiyonel değişiklikler, proteomik imzalar ve germline veya somatik genetik varyantlar bu kategoriye girebilir. Bu göstergeler, tümör biyopsisi yoluyla dokulardan veya daha kolay ve invaziv olmayan bir şekilde kan

(serum veya plazma), tükürük, yanak sürüntüleri, dışkı, nükleik asitler ve idrar gibi biyomoleküllere dayanır. Son on yılda tespit teknolojileri önemli ölçüde gelişti. Bunlar, yeni nesil dizileme, nanoteknoloji gibi yöntemleri, dolaşımdaki tümör DNA/RNA veya eksozomlarını incelemek için yöntemleri kapsamaktadır. Biyobelirteçlerin kanser riski değerlendirmesi, kanserin taranması ve erken teşhisi, doğru teşhis, hasta prognozu, tedaviye yanıtın tahmin edilmesi ve kanser sürveyansı ve yanıtının izlenmesi gibi klinik kullanımları oldukça çeşitlidir. Diğer bir ifadeyle klinik uygulamada en iyi kararları vermeyi destekler niteliktedirler. Her hastanın kanserinin moleküler profiline ve genetik özelliklerine göre tedavi planları oluşturulabilir, bu da tedavilerin daha kişiselleştirilmiş ve etkili bir şekilde uygulanmasına olanak tanır. Bu yöntem, hastaların daha iyi sonuçlar ve daha az yan etki elde etmesine yardımcı olabilir.

Tablo 2.4 Diğer biyobelirteç örnekleri ve kanser türleri ve klinikte kullanılması

Biyomarker	Klinik Kullanımı	Kanser Türleri
CA125	Over kanseri taramasında ve takibinde kullanılır.	Over Kanseri
PSA	Prostat kanseri taramasında ve takibinde kullanılır.	Prostat Kanseri
CEA	Kolorektal kanser takibinde kullanılır.	Kolorektal
HER2	Tedavi seçiminde ve meme kanseri prognozunda kullanılır.	Meme
AFP	Karaciğer kanseri ve germ hücreli tümörlerin takibinde kullanılır.	Karaciğer, Testis
CA 19-9	Pankreas kanseri taramasında ve takibinde kullanılır.	Pankreas
BRCA1/2	Meme ve yumurtalık kanseri riskinin değerlendirilmesinde kullanılır.	Meme, Yumurtalık
EGFR	Tedavi seçiminde kullanılır.	Akciğer
Ki67	Hücre proliferasyonunun belirlenmesinde kullanılır.	Genel Tanı
BRAF	Melanom ve tiroid kanseri tedavi seçiminde kullanılır.	Melanom, Tiroid
KRAS	Kolorektal kanser tedavi seçiminde kullanılır.	Kolorektal
ER ve PR	Hormon reseptör pozitif meme kanseri tedavi seçiminde kullanılır.	Meme
ALK	Akciğer kanseri tedavi seçiminde kullanılır.	Akciğer
PDL1	Bağışıklık sistemini hedef alan belirli bir kanser tedavisine yanıtı için kullanılır.	Akciğer, Meme, Mide

2.6.1 Germline Genetik Varyantları

Kansere yakalanma riski, belirli genetik veya germ hattı mutasyonları nedeniyle ortaya çıkar. Germ hattı varyantları üç gruba ayrılabilir: düşük penetranslı yaygın varyantlar, orta derecede sıklıkta orta penetranslı varyantlar ve yüksek penetranslı nadir varyantlar. Bunlardan ilki kansere yatkın sendromlara ve kalıtsal kanserlere karşılık gelir ve güçlü etkileri nedeniyle kanser riski değerlendirmesi için iyi biyobelirteçlerdir. Örneğin, BRCA1 ve BRCA2 yüksek penetranslı varyantları, meme ve yumurtalık kanseriyle bağlantılıdır.

Germ hattı varyantları, çeşitli kanser türleri için farklı penetrasyona sahip olabilir; örneğin, Lynch sendromuyla ilişkili EPCAM, MLH1, MLH2, MSH6 ve PMS2

genlerindeki varyantlar, pankreas kanserine göre kolorektal kanser (CRC) için daha yüksek penetrasyona sahiptir. Genler de kanser riskini değiştirebilir (Akras vd., 2019). Germ hattı genetik göstergeleri yalnızca kanser duyarlılığını belirlemekle kalmaz, aynı zamanda hedef tedavi için önemli bir öngörücü ve prognostik göstergedir. Örneğin, BRCA mutasyonlu germ hattı olan meme ve yumurtalık kanserlerinde poli(ADP-riboz) polimeraz inhibitörleri etkilidir (Akras vd., 2019).

2.6.2 Somatik Genetik Varyantları

Kanser hücrelerinde genetik değişimler ve genomik instabilite sıkça görülür. Kanser gelişimini ve mikro ortamların nasıl değiştiğini kontrol eder. Çoğu kanser, belirli kanser türlerine özgü olan somatik mutasyonların birikmesinden kaynaklanır. Bazıları ise diğer kanser türleriyle ortaktır. Büyük parçalar, tüm kromozomlar ve tek baz çifti değişiklikleri, değişikliklerin boyutunu belirler. Sayısal (anöploid ve ploidi) ve yapısal (translokasyonlar, inversiyonlar, eklemeler ve silmeler dahil olmak üzere kopya numarası değişiklikleri (CNA'lar) anormallikler, kromozomal anormallikleri içerir (Cortés-Ciriano vd., 2020).

2.6.3 Epigenetik Varyantları

DNA kodlama dizisini etkilemeden, epigenetik mutasyonlar DNA metilasyonunda ve histon protein modifikasyonlarında değişiklikler yapar. Buna ek olarak, DNA'nın yapısını ve istikrarını etkiler ve kanserin gelişiminde önemli bir rol oynarlar. Bu nedenle, kanser hücrelerinde meydana gelen bu epigenetik değişiklikler, özellikle DNA metilasyonunda meydana gelenler, kanser biyobelirteçleri olarak yararlıdır (Müller & Györfy, 2022). DNAdaki metilasyon, genomik istikrarsızlık, DNAda mevcut olan hasar ve retrovirüs aktivasyonu arasında bir ilişki bulunmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerin etkisiz hale gelmesine yol açabilen CpG açısından zengin promotör bölgelerindeki DNA metilasyonu, kanserle ilişkilendirilmiştir. CpG adası metilatör fenotipi, hipermetilasyon bölgelerini içerir ve CACN3A1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3 ve SOCS1 gibi genlerde sık görülür. Lynch sendromu gibi kanser potansiyeli taşıyan durumların test edilmesinde MLH1 metilasyonu bir biyobelirteç olarak kullanılabilir DNA metilasyon biyobelirteçleri ayrıca kanser tedavisine yanıtın öngörülmesinde çok önemlidir. Örneğin, glioblastoma türü beyin kanseri için alkilleyici ilaçlara olumlu

bir yanıt, MGMT promotör hipermetilasyonu ile ilişkilendirilmiştir (Müller & Györffy, 2022).

2.6.4 Transkripsiyonel Değişiklikler

İnsan transkriptomu hem haberci hem de kodlayıcı RNA (mRNA) hem de kodlayıcı olmayan RNA (ncRNA) içerir. NcRNA'ların en büyük grubu uzun ncRNA'dır (lncRNA), transkript boyutu 200 nükleotidden büyüktür ve uzun intergenik RNA, antisens RNA, psödogenler ve dairesel RNA'lar (circRNA) içerir; küçük ncRNA'lar ise küçük mikroRNA'ları (miRNA) içerir. Küçük nükleolar RNA, ribozomal RNA, transfer RNA ve piwi ile etkileşen RNA Kanserde hem kodlama hem de ncRNA farklı şekillerde eksprese edilir ve her ikisinin de karsinogenezde önemli bir rol oynadığı keşfedilmiştir. Ek olarak, kanserle bağlantılı bu RNA moleküllerinin bazıları hücre dışında da yer alabilir ve bunlara da ctRNA denilmektedir (Müller & Györffy, 2022).

2.6.4.1 mRNA'lar

Tümör mRNA profili, normal doku ile karşılaştırıldığında tümör genlerinin ekspresyonundaki farklılıkları göstermiştir. Ek olarak, farklı histolojik alt tipler, kanser evreleri ve çeşitli diğer tümör özellikleri arasında ifade farklılıkları tespit edilmiştir. RNA profilleri, tümörleri moleküler alt tiplere ayırabilir ve bu moleküler alt tipler, tümörün ne tür bir tümör olduğuna bakılmaksızın tedaviye yanıtı tahmin edebilir.

2.6.4.2 miRNA'lar

Transkripsiyon sonrası gen ekspresyonunu kontrol eden küçük 22 nükleotid uzunluğunda miRNA'lar vardır. Her bir doku yaklaşık 1000 miRNA ifade eder ve bu miRNA'lardan 143'ü tüm dokularda bulunur. Tümör dokularında gözden geçirilmiştir (Mishra vd., 2016). Ve ayrıca kanser hastalarının vücut sıvılarında normal doku veya sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında diferansiyel olarak eksprese edilen miRNA'larla ilgili çok sayıda veri mevcuttur. Bu veriler, tanı ve ayırım süreçlerinde, teşhis, tahmin veya kanser belirteçleri olarak kullanım açısından faydalı olabilir.

2.6.4.3 CircRNAlar

CircRNA'lar, transkripsiyon ve eklemeyi düzenleyen endojen lncRNA'lardır ve miRNA süngerleri gibi davranırlar. Bunların tek sarmallı RNA'ları, başlığı ve poli-A kuyruğu olmayan, uçları kovalent olarak birleştirilmiş dairesel bir yapıya sahiptir. Onlar, yüksek stabiliteleri, dokuya özel ekspresyonları ve tümör ilerlemesi ile ilişkili özellikleri nedeniyle kanser biyobelirteçleri için iyi bir seçimdir.

2.6.4.4 Diğer lncRNAlar

Belirli lncRNA ekspresyonunun doku spesifikliği ve kanser evreleri, metastaz ve hayatta kalma ile ilişkilendirilmesi, onları kanser biyobelirteçleri adayı olarak değerli kılar. PCA3, MALAT1, HOTAIR, H19 ve CCAT1, kanser teşhisi veya tahmini için iyi potansiyele sahip lncRNA'lardan bazılarıdır (Qian vd., 2020). Örneğin, HOTAIR, MALAT1 ve CCAT2'nin yüksek ekspresyonu, çeşitli kanser türlerinde kötü tahminlerle bağlantılıdır.

2.6.4.5 Transkripsiyonel Değişikliklerin Özeti Kanser

"CRMarker" adı verilen bu veritabanı, RNA biyobelirteçlerinin keşfi için manuel olarak seçilmiş bir kaynaktır (Xie vd., 2016) ve bu veritabanı listelenen mRNA'ları kapsar: TP53, EGFR, ERBB2, WT1, CDKN2A, MK167, TERT, PCA3, PTEN, CD44, BCL2, ERCC1, CCND1, MET ve BIRC5. NcRNA'larda bulunan miRNA'lar arasında miR -21, miR-155, miR-221, miR-210, miR-145, miR-375, miR-205, miR-126, miR-223, miR-200c, miR-141 ve miR-31 bulunmaktadır. MALAT1, HOTAIR, UCA1, PVT1, H19, NEAT1, GASS, lnc-FOXB2, lnc-BMP6-106, lnc-FGF1-9, CYTOR, TUG1 ve CDKN2B-AS1 gibi lncRNA'lar vardır ve circRNA'lar circ_002059, circ-PVT1, ciRS-7, circ_0001649, circ_0005075 ve circ_100338'dir. Ek olarak, CRC hastalarının serumunda BIRC5 mRNA seviyeleri artmaktadır ve bu mRNA seviyelerinin yüksek seviyeleri kötü bir beklenti ile ilişkilidir (Wang vd., 2021).

2.6.4.6 Proteomik Değişiklikler

DNA ve RNA seviyelerinde kansere bağlı değişiklikler protein seviyelerinde de görülebilir, ancak gen ekspresyonu ile protein ekspresyonu mutlaka ilişkili değildir. Nükleik asitlere kıyasla proteinlerin analizi daha kolaydır, ancak daha karmaşıktır. Fizyolojik değişikliklere daha duyarlı olan ve işlevleri translasyon sonrası modifikasyonlara bağlı olan proteinler, kanserin biyobelirteçlerinin temelini

oluşturur. Bu biyobelirteçler, artmış düzeyde ifade edilen proteinler (örneğin HER2), mutasyona uğramış proteinler (örneğin neoantijenler ve gen füzyon ürünleri) veya tümöre özgü translasyon sonrası modifikasyonlar bulunan proteinleri içerebilir. Tüm bu proteinler, tümör dokusunda saptanabilir.

Kanser teşhisinde ilk olarak protein biyobelirteçleri kullanıldı. Bunların çoğu kanser antijenlerine, enzimlerine ve hormonlarına bağlıdır, ayrıca kansere özgü olan protein glikozilasyon profilindeki değişiklikler. Glikoproteinler glikanların ve proteinlerin birleşmesiyle meydana gelir. Bu diferansiyel olarak eksprese edilen glikoproteinler veya glikanlar, kan ve tümör dokusunda yararlı kanser biyobelirteçleridir. Protein glikosilasyonu, glikoproteinlerin değiştirilmiş ekspresyonu veya glikanlar veya glikotransferazlardaki değişiklikler nedeniyle değişkenlik gösterebilir.

2.6.4.7 Hücresel Fenotip

Hücresel fenotip olarak bilinen hücrelerin morfolojisi ve işlevi, gen ve protein ifadelerindeki değişikliklerden etkilenebilir. Bu fenotipik özellikler, ilgili fenotipin gösteriminde kullanılan yolların çeşitliliğini yansıtmaktadır. Bu sebeple, kanser için hücresel biyobelirteçler olarak diğerleri gibi DNA hasarı yanıtları (örneğin DNA tamiri), oksidatif stres seviyeleri veya hücre ölümü (apoptoz) gibi hücre tepkileri de kullanılabilir. Özellikle hücresel biyobelirteçlerin analiz edilmesinde kullanılan fenotipik analiz, gen veya protein analizlerine kıyasla klinik koşullarda daha kolay uygulanabilir.

2.6.4.8 Kanser Biyobelirteçlerinin Klinik Uygulamaları: Örnekler

Kanser biyobelirteçlerinin pratik kullanımı oldukça kapsamlıdır ve temel amacı, bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımlarıyla kanserin önlenmesi, erken teşhis edilmesi ve en uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesidir. Bu bağlamda, risk değerlendirmesi, kanser taraması ve erken tanı, doğru tanı yöntemleri, hasta prognozu, tedaviye cevap tahmini ve kanser izlemi ve kontrolü gibi uygulamalar öne çıkar.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Özeti (National Comprehensive Cancer Network National Comprehensive Cancer Network Compendium), FDA'nın İlaç Etiketlemesinde Farmakogenomik Biyobelirteçler Tablosu (terapötik alan = onkoloji) (Food and Drug Administration Table of Pharmacogenomic Biomarkers

in Drug Labeling) ve Ulusal Kanser Enstitüsü Tümör Belirteçleri Listesi (National Cancer Institute Tumor Markers in Common Use), kanser hastalarında kullanılan biyobelirteçlerin güncellenmiş listelerini içerir. Ek olarak, yakın zamanda kanser biyobelirteçlerini araştırmak için OncoMX adlı bir bilgi tabanı oluşturuldu.

2.6.4.9 Kanser Riski Değerlendirme Biyobelirteçleri

Genel popülasyonun standart riskine kıyasla kansere yakalanma riski yüksek olan kişileri belirlemek için kanser riskinin veya duyarlılığın biyobelirteçleri kullanılır. Kanser riski biyobelirteç testi, germ hattı mutasyonlarının genotipik analizini ve DNA onarım fenotipik analizini içerir.

DNA onarımının kansere yatkınlığı ile ilgili önemli bireysel farklılıklar olduğu kanıtlanmıştır (Nagel vd., 2017). DNA onarım kapasitesini (ayrıca DNA hasarı ve DNA hasarı yanıtlarını) belirlemek için çeşitli teknikler rapor edilmiştir. Bu yöntemlerin içinde kuyruklu yıldız analizi, H2AX fokal oluşumu, ev sahibi hücre yeniden aktivasyon analizi, DNA tamiri belirteçleri ve diğerleri bulunmaktadır. Bununla birlikte, son zamanlarda yüksek verimli NGS araçlarının geliştirilmesi genotipleme deneylerinin önemini artırdı (Nagel vd., 2017).

2.6.4.10 Tarama ve Erken Kanser Tespiti Biyobelirteçleri

Bu biyobelirteçlerin amacı, herhangi bir hastalık belirtisi göstermeden sağlıklı hastalarda kanseri teşhis etmek için kullanılmaktır. Asıl olarak, başka tıbbi tekniklerle teşhis edilmesi gereken bir kanser olduğunu belirtiyorlar. Başlıca hedefi, kanserin erken ve semptomsuz bir aşamada teşhis edilmesi durumunda hayatta kalma oranını artırmak ve komplikasyon veya hastalık riskini azaltmaktır. Bununla birlikte, bazı durumlarda bu biyobelirteçlerin kullanımı aşırı tanıya yol açabilir, yani hiçbir belirti vermeyen bir kansere teşhis konabilir.

Bir tarama biyobelirteç tahlili ucuz, invaziv ve son derece spesifik olmalıdır. Aşırı tanı ve yanlış pozitiflik oranları, daha fazla invaziv tıbbi prosedürler, hastanın psikolojik sorunları ve sağlık sistemi için başka türlü gereksiz harcamalar gibi sorunlara neden olur.

2.6.4.11 Hasta Prognozu Belirteci

Bir tümör tanısı konduktan sonra, prognostik biyobelirteçler, hastalığın tekrarlaması, ilerlemesi ve genel sağkalımı dahil olmak üzere hastalığın beklenen

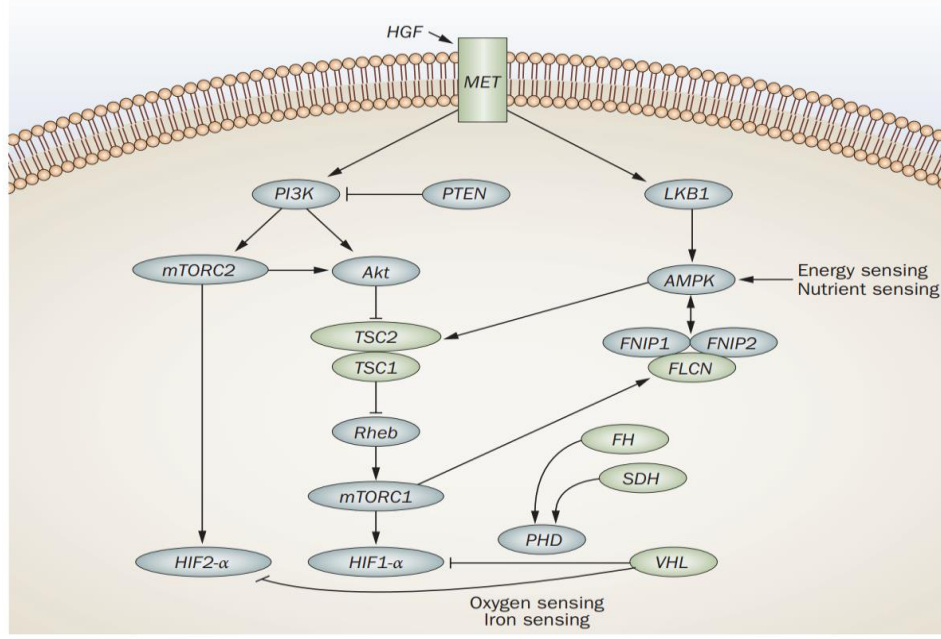
seyri hakkında bilgi verir. Bazı durumlarda, bu biyobelirteçler tümör yükünü gösterir ve daha sonraki kanser evrelemesinin belirlenmesine yardımcı olur. Örneğin, tümör lenf nodu metastazlarının sınıflandırılması buna örnektir. Doktorlar, bu biyolojik belirteçleri kullanarak agresif veya uzun süreli tedavi seçimleri yapabilir.

2.6.4.12 Kanser Tedavisine Yanıt Tahmin Eden Biyobelirteçler

Kanser hastalarının tedavisinde kararlar çok önemlidir çünkü yanıt düzeyine ilişkin belirsizlikler, güvenlik sorunları, yan etkiler ve gereksiz aşırı tedaviler vardır. Kanser tedavisini optimize etmede biyobelirteçler, spesifik tümör değişikliklerinin veya spesifik germline gen mutasyonlarının (farmakogenetik) kanser ilaçlarına spesifik duyarlılık modelleri oluşturduğu fikrine dayanmaktadır.

2.7 Böbrek Kanserinin Genetik Temeli

Böbrek kanseri tek bir hastalık değildir; her biri böbrekte meydana gelen, her biri farklı klinik belirtilere ve histolojiye sahip, tedaviye farklı bir yanıt veren bir genin neden olduğu çok sayıda farklı böbrek kanseri türü vardır (Linehan vd., 2003). Böbrek kanseri için bilinen yedi gen, VHL, MET, FLCN, TSC1, TSC2, FH ve SDH'dir. Bu genler, metabolik baskıya veya besin sinyallerine yanıt olarak aktivasyon gösterir. Hücrelerdeki hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) seviyelerini kontrol eden oksijen ve demir algılama yolu, VHL proteinini içerir (Vogelstein & Kinzler, 2004). LKB1-AMPK, HGF-MET sinyali ile enerji algılama kademesini değiştirir. FLCN-FNIP1-FNIP2 kompleksi AMPK'ye bağlandığından, AMPK-TSC1/2-mTOR ve PI3K-Akt-mTOR ile etkileşime girebilir. AMPK'nin aşağısında bulunan TSC1-TSC2, hücresel enerji açığının bir sonucu olarak mTOR'u negatif olarak düzenler. FH ve SDH, oksidatif fosforilasyon yoluyla mitokondriyal trikarboksilik asit döngüsünde enerji üretimine katkıda bulunur. Bu genlerdeki mutasyonlar, oksijen, demir, enerji veya besin algılamasıyla ilişkili metabolik yolların bozulmasına sebep olabilir; bu durum, böbrek kanserinin bir hücresel metabolizma bozukluğu olduğunu kanısına vardırıır. Böbrek kanserindeki temel metabolizma bozukluklarının hedef alınması, daha etkin tedavilerin geliştirilmesi için özgün bir olanak sunar.



Şekil 2.5 Böbrek kanserinin genetik temeli

2.8 Von Hippel-Lindau Proteini

Konumsal klonlama, Von Hippel-Lindau hastalarında kromozom 3'ün kısa kolundaki VHL gen bölgesini tespit etmek amacıyla kullanıldı (Seizinger vd., 1988). Von Hippel-Lindau hastalığı kalıtsal bir kanser sendromudur ve bu hastaların böbrek kistleri ve berrak hücreli böbrek kanseri geliştirme riski yüksektir. Von Hippel-Lindau hastalığı olan neredeyse tüm ailelerde VHL geninde germline mutasyonlar bulunurken, berrak hücreli renal karsinomu olan hastaların %91'inde VHL'nin metilasyon veya mutasyon yoluyla somatik inaktivasyonu rapor edilmiştir. VHL protein, cullin 2, elongin B ve elongin C ile bir birim oluşturur ve bu birim, HIF'leri hedeflemek için ubiquitin aracılı yıkım sürecine katılır (Stolle vd., 1998). Bu mekanizma, oksijen varlığına bağımlıdır. Normal oksijen seviyelerinde, HIF- α , belirli bir prolin kalıntısında HIF prolin hidroksilaz (PHD) tarafından hidroksile edilir. HIF-a'nın vhl proteinine (pvHl) bağlanmasını kolaylaştıran kofaktörler olarak moleküler oksijen, 2-oksoglutarat, askorbat ve Fe²⁺ ve e³ ubiquitin proteazomal parçalanmasını gerektirir.

2.9 Böbrek Kanseri Biyobelirteçleri

Vasküler endotel kaynaklı büyüme faktörü ve karbonik anhidraz IX, en belirgin iki biyobelirteçtir. Karbonik anhidraz IX'in özgüllük ve tedavi yanıtlarını tahmin etme yeteneği gösterilmiştir. Olumsuz sağkalım, vasküler kaynaklı büyüme faktörü ile evre, derece ve artan düzeylerle iyi korelasyon gösterir. ADAM10, B7-H1, CXCL16, Ki-67, survivin, P53, GLUT-1, calveolin-1 ve endoglin gibi çeşitli belirteçleri teyit etti. Papiller renal hücreli karsinomda önemli ölçüde ifade edilen en yeni biyobelirteçlerden biri olan CXCL16, iyileşen hasta sağlığı için bağımsız bir göstergedir.

Renal hücreli karsinom (RCC), genellikle üç temel histolojik alt kategori olarak sınıflandırılabilir. Bunlar berrak hücreli RCC (ccRCC, %70-80), papiller RCC (pRCC, %10-15) (Linehan vd., 2016) ve kromofobik RCC (chRCC, %5-10) (Larkin vd., 2007) ek olarak nadir toplama kanalı RCC alt tipleri (cdRCC) ve sarkomatoid RCC (srRCC) (Hsieh vd., 2018). Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) sinyallemesinin düzensizleşmesi, VHL'nin genetik veya epigenetik kaybı nedeniyle crcc'nin ana nedenidir. Tip 1 pRCC'nin çoğu met-onkojen aktivitesi ile ilişkiliyken, tip 2 pRCC, CNKN2A susturma, SETD2 mutasyonları ve TFE füzyonları gibi genetik ve epigenetik bozulmalarla çeşitlidir. chRCC genellikle metabolik yeniden programlama, mitokondriyal DNA mutasyonları ve bol miktarda mitokondriye sahiptir, ancak çok sayıda kromozomun tek bir kopyasının sık sık kaybı nedeniyle çok az baskın somatik mutasyona sahiptir. Tip 2 prcc ile karşılaştırıldığında, cdRCC ve srRCC, incelenen cdRCC tümörlerinin yarısına kadar SETD2 ve smarb1 mutasyonlarına ve sarkomatoid tümörlerde BAP1, PTEN ve nf2 eklenmesiyle benzer genomlara sahiptir.

Renal hücreli karsinoma odaklanan temel ve translasyonel kanser araştırmalarının öncelikli hedefi, spesifik ve etkin kanser tedavilerinin geliştirilmesidir. RCC'nin insidansındaki artış, ölüm oranlarının da yükselmesine neden olmaktadır. Son üç yılda özellikle RCC için tahmini insidansın yıllık olarak arttığı gözlemlenmiştir. Önümüzdeki iki on yıl içinde bu tür bir artışın yüzde kırktan fazla olacağı tahmin ediliyor (Rahib vd., 2021). İlginç bir şekilde, Amerika Birleşik Devletleri'nde RCC tarafından tahmin edilen ölüm oranı, özellikle 2021 yılı için son üç yılda önemli bir yüzde düşüş yaşadı ve bu düşüşün gelecekte de devam edeceği öngörülmektedir (Rahib vd., 2021). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki RCC hastalarının ölüm

oranlarındaki bu umut verici düşüş, son beş yıldaki klinik öncesi ve klinik çalışmalardan yeni erken tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine bağlanabilir. Örneğin, şu anda araştırmacılar immün kontrol noktası inhibitörleri (ICTLER), terapötik aşular ve evlat edinen hücre terapileri gibi immünoterapiler üzerinde çalışıyor. RCC tedavisinde uygulayıcılar onaylanmıştır (Ben Jemii vd., 2020b). Yeni ilaçlar klinik öncesi ve klinik çalışmalarda test edilmektedir (Ravaud, 2021). ICT'lerin klinik öncesi ve klinik çalışmalarda ilerlemesi (Xu vd., 2020) ve immünoterapilerin pratik bilgisi ve anlayışı önemli ölçüde iyileşmiştir (Braun vd., 2021). Bu da bize yeni bir umut veriyor. Ek olarak, kanser metabolizması alanında artan araştırmalar, özellikle RCC hastaları için kanser hastalarına daha fazla umut vermektedir (Yong vd., 2020). Bu çalışmalar, kanser teşhisinin erken aşamalarında ve hastalığın seyrini belirlemede onkometabolitlerinin keşfedilmesine yardımcı olmaktadır. Örneğin, fumarat, süksinat ve D/L-2-hidroksiglutarat gibi onkometabolitlerdeki değişiklikler, RCC hastaları için yeni biyobelirteçler ve hedefler oluşturmak için kullanılabilir (Yong vd., 2020).

Survivin (BIRC5)

Survivin ekspresyonu üzerine yapılan erken çalışmalar, BIRC5 olarak da bilinen survivin ekspresyonunun berrak hücreli RCC (ccRCC) ilerlemesinin ve ölümünün ayrı bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir (Parker vd., 2006). Ayrıca, yeni adjuvan tedaviler için yeni bir hedef sağlayabilir. Daha fazla araştırma, survivin ekspresyonunun, her yerde bulunan bir antiapoptotik reseptör olan B7-H1 ekspresyonu ile ccRCC tümör agresifliğini daha iyi tahmin ettiğini göstermiştir. Örneğin, yapılan araştırmalarda %59,4'ü survivin (Düşük)/B7-H1(-), %17,1'i survivin (Yüksek)/B7-H1(-), %9,7'si survivin (Düşük)/B7-H1(+) ve %13,8'i survivin (Yüksek)/B7-H1(+) tümörleri gözlemlendi (Krambeck vd., 2007). Her bir gruptaki berrak hücreli renal karsinom hastalarının 5 yıllık kansere özgü sağkalım oranları sırasıyla %89,3, %59,7, %70,0 ve %16,2 olarak belirlenmiştir (Krambeck vd., 2007). Böbrek kanserinde survivin ekspresyonu üzerine yapılan erken çalışmaların sistematik incelemesi ve meta-analizi, survivin ekspresyonunun böbrek kanseri hastalarının sonuçları için prognostik ve klinikopatolojik önemini daha da doğruladı (Xie vd., 2016).

Beta-İz Proteini (BTP): Beta-iz proteini

Küçük ağırlığı (23-26 kDa) olan prostaglandin D sentaz, böbrekler tarafından filtrelendirir (Tin vd., 2013). Plaka agregasyonunun sürdürülmesinden sorumludur ve bu yumurtalık hücreleri dışında tüm dokuları sentezledi (Donadio vd., 2003). BTP ve GFR arasındaki ilişki incelendi. Donadio ve diğerleri, böbrek yetmezliği sırasında GFR ve BTP oranları arasında negatif bir korelasyon olduğunu buldu. 115'e dayanan başka bir çalışmada, tip I ve tip II diyabeti olan hastalar, (Priem vd., 1999) poliklonal (tavşan) ile değerlendirilen BTP miktarlarının tahlili ve sonuçları, BTP teşhisinin yararlı olabileceğini gösterdi (Hoffmann vd., 1997). Çalışmanın bulgularına göre, böbrek hastalarında BTP değerleri sağlıklı insanlara göre daha yüksektir ve bu da böbrek hastalığı için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Interleukin-18 (I-18)

L-18, aktif makrofajlar tarafından üretilen bir sitokin olup I-1 sitokin ailesinin bir parçasıdır. Bu sitokin, kronik inflamasyon, otoimmün bozukluklar, çeşitli kanser tipleri ve belirli enfeksiyonlar gibi durumlarda yüksek düzeylerde salgılanır (Edelstein, 2011). Böbrek hasarı ile IL-18 seviyeleri arasında olumlu bir ilişki belirlenmiştir. Örneğin, Parikh ve ark.(Parikh vd., 2004), sağlıklı kişiler ile AKI hastaları arasındaki I-18 seviyelerini karşılaştırarak proksimal tübüler yaralanma biyobelirteci olarak kullanılabilir. IL-18, böbrek hasarını belirlemek için alternatif bir biyobelirteç olarak potansiyel taşıyabilir. Akut akciğer hasarı ve AKI'lı yoğun bakım ünitesi hastalarının üre seviyelerini kontrol eden başka bir çalışma gösterildi (Parikh vd., 2004). I-18, 24 ve 48 saatlik üre sonuçlarına göre erken AKI tanı belirteci olarak kullanılabilir.

Cystatin C

İnsan Cystatin C, 120 amino asit kalıntısı ve 151 nm çapında AKI için endojen bir biyobelirteçtir. Glomerüller ve böbrekler tarafından filtrelenen ve katabolize edilen CKD, yaklaşık 13.6 Da moleküler ağırlığa sahiptir (Mussap & Plebani, 2004). 8-1.2 mg/ml arasında serum plazmasında bulunur. İlk literatür çalışması, serum Cystatin ve C/kreatin düzeyleri nedeniyle böbrek hastalığı olan 115 hasta ile sağlıklı kişiler (121 kişi) arasında bir karşılaştırma yaptı (Franz vd., 2013).

Sonuç olarak, yazarlar serum Cystatin C'yi böbrek hastalığı için kreatininden daha iyi bir biyobelirteç olarak görüyor. İkinci çalışmada 418 sağlıklı kişi ve kbh'li 37

hasta (tip 2 diyabet dahil) serum/plazma kreatinin ve cystatin C seviyelerini inceledi. Çalışma sonuçlarına göre, sistatin C, tip 2 diyabet hastaları arasındaki pozitif korelasyon oranı ve KBH evrelerini (özellikle evre 2) değerlendirmek için iyi bir alternatiftir.

2.10 Onkogenler ve Tümör Baskılayıcı Genler

İnsan kanseri moleküler temelli bir hastalıktır ve günümüzde karsinogenezde yer alan genlerin çoğu bilinmektedir. Kanser, kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olan anormal sinyal iletimi gibi belirli özelliklerle karakterize edilir; metastaz, apoptoz kaybı ve anjiyogenez gibi süreçler de rol oynar. Neoplazmalar, proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA onarım genlerindeki edinilmiş ve fiziksel genetik varyasyonların artmasının bir sonucu olarak gelişir (Nenclares & Harrington, 2020). Normal hücrelerde, biyolojik süreçlerin temel düzenleyici faktörleri olan proto-onkogenler bulunmaktadır. Proto-onkogenler, büyüme faktörleri, hücreyel sinyal dönüştürücüleri ve nükleer transkripsiyon faktörleri olarak işlev görebilir. Memeli ve kuş genomları, normal hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını kontrol eden bir dizi proto-onkogeni bulundurmaktadır (Derelanko & Hollinger, 2002).

Bu genlerdeki değişiklikler, kontrol davranışlarını veya kodlanmış proteinlerin yapılanma şeklini etkileyerek kanser hücrelerinde aktive edilmiş onkogenlere dönüşebilir. Aktive edildiğinde, onkogenler hücre çoğalmasını teşvik eder ve kanserin patogenezinde önemli bir rol oynarlar. Proto-onkogenlerin aktivasyonuna neden olan fiziksel mutasyonlar iki türde olabilir: kodlanan proteinin yapısında değişikliklere yol açanlar ve protein ekspresyonunun düzensizleşmesine neden olanlar. Yapıyı etkileyen mutasyonlar arasında RAS proto-onkogenlerindeki nokta mutasyonları ve Philadelphia translokasyonu (BRC-ABL) gibi hibrit genler üreten kromozomal translokasyonlar yer alır. İnsan tümörlerinde artan gen ekspresyonu, MYC genini immünoglobulin güçlendirici dizilerin kontrolü altına alan genlerin amplifikasyonu veya kromozomların translokasyonu yoluyla gerçekleşebilir (Abel vd., 2009).

2.10.1 MET

MET, neredeyse tüm insan hücre tiplerinde bulunur ve plasental ile epitelyal hücreler en yüksek düzeyde ifade edilir. Ayrıca, endotel, nöron, karaciğer,

hematopoietik ve melanosit hücrelerinde de bulunur. Yapılan araştırmalar, MET'in tümör dokularında normal dokulara göre aşırı ifade edildiğini ve solunum, sindirim, üriner sistem, üreme sistemi, sinir sistemi ve epitelyal doku tümörlerinde anormal şekilde ifade edildiğini göstermektedir.

MET proto-onkogeni, 7q31.2 kromozomunda bulunur ve ilk olarak 1984 yılında insan osteojenik sarkomunda tanımlanmıştır (Cooper vd., 1984). MET aktivasyonunun sonuçları, embriyonik gelişim, organ formasyonu ve yara iyileşmesi gibi fizyolojik süreçler için büyük önem taşır (Corso vd., 2005). Stromadaki mezenkimal hücreler tarafından üretilen çok sayıda hücre sel işle mi etkileyen HGF, doku hücre dışı matriksinde (ECM) yaygın olarak bulunur çünkü bu faktördür (Organ & Tsao, 2011). MET/HGF yoluyla meydana gelen anormallikler, kontrolsüz hücre çoğalmasına ve kanser oluşumuna neden olabilir ve bu anormallikler birçok tümör türünde görülebilir (Tovar & Graveel, 2017).

MET amplifikasyonu veya aşırı ekspresyonu, hücrenin hayatta kalması için MET'e bağımlılığa yol açar (Lutterbach vd., 2007). Bu onkogen bağımlılığını hedefleyen bir dizi MET/HGF yönlü tedavi geliştirilmiştir. Şu anda kanser tedavisinde kullanılan üç tirozin kinaz inhibitörü (TKI), MET'i hedef alır: krizotinib (PF-02341066), kabozantinib (XL-184) ve kapmatinib (INC280) (Heist vd., 2019).

2.10.2 PDGFRA

Bu gen, trombositlerden kaynaklanan büyüme faktörü ailesine ait bir hücre yüzeyi tirozin kinaz reseptörü kodlar. Mezenkimal kökenli hücreler, bu büyüme faktörlerini mitojen olarak görürler.

PDGF, 30 kDa boyutundaki bir dimer olan A ve/veya B zincirlerinden oluşan, farklı genler tarafından kodlanan ve bağımsız olarak düzenlenen bir moleküldür (Kohler & Lipton, 1974).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü ailesi üyeleri PDGFA, PDGFB ve PDGFC için bir reseptör olarak işlev görür. PDGFRA geni, doku oluşumu, hücre büyümesi ve proliferasyon gibi çoklu fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alan PDGFRA'yı kodlar (Lei & Kazlauskas, 2009). Gastrointestinal stromal tümörler (GIST'ler) ve klonal hipereozinofili ile ilişkili maligniteler dahil olmak üzere klinik olarak ilgili neoplazmalar PDGFRA'daki mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Reseptörün kinaz aktivitesinin baskılanması aktivasyonu için gereklidir. Bu, ligand bağlanması veya

diğer dolaylı yöntemlerle yapılabilir. Bu yapıldığında, migrasyon ve proliferasyon dahil olmak üzere hücre sel yanıtları kontrol eden hücre içi sinyal yolları tetiklenir (Lei & Kazlauskas, 2009).

Vasküler endotelyal hücreler ve tümör hücreleri PDGF'yi salgılayarak büyüyebilir ve hareket edebilir. PDGF ile doğrudan ilişkili olan tümör anjiyogenezini başlatabilirler. Birçok tümör, PDGF ve reseptörlerinin aşırı üretimini gösterir. PDGF ve reseptörler, meme, serviks, endometriyum, deri, mide, kolon, akciğer, pankreas, prostat, yumurtalık ve diğer tümörlerde yüksek seviyelerde bulunabilir. Meme kanseri hücreleri PDGF salgılayabilir, bu da komşu fibroblastların büyümesini teşvik edebilir ve tümör içinde bağ dokusu oluşturabilir. Bu, meme kanserinin büyüme, yayılma ve metastaz gibi özelliklerini destekler (Hägglöf vd., 2010; Liu vd., 2011). PDGF, otokrin ve parakrin sinyal mekanizmaları yoluyla tümörlerin oluşumunu ve ilerlemesini destekler. PDGF ve reseptörlerinin otokrin yoluyla aşırı üretimi, medulloblastoma, glioma, akciğer kanseri ve osteosarkom gibi kanserlere neden olabilir. PDGF, sarkom ve glioma gibi bazı kanser türlerinde anormal bir şekilde salgılanabilir. Bu, tümör hücrelerinin büyümesine ve hiperplaziye neden olabilir. PDGF otokrin sinyali, tümör hücrelerinin çoğalmasını, istilasını ve metastazını teşvik eder (Sjöblom vd., 1999).

2.11 In Silico Deneyler

In silico deneyleri, bilgisayar simülasyonu kullanılarak yapılan deneylerdir. Biyolojik sistemlerin karmaşıklığı ve hassasiyeti nedeniyle in silico yöntemler sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca, tek başına veya in vitro veya in vivo yöntemlerle birlikte deney aşamasının verimliliğini artırmaktadır. Matematiksel formalizmler aracılığıyla çeşitli büyük ölçekli veri kümelerini, çok ölçekli ağları ve prosedürel bilgileri entegre ederek, hücreler, moleküller, dokular ve diğer bileşenler arasındaki sistematik etkileşimlerin bilgi işleme temsillerini geliştirme, hesaplama ve araştırma fırsatı verir.

2.12 Moleküler Kenetlenme

Proteinler arasındaki etkileşimler, çoğu hücre sel işlem için gereklidir. Protein-protein etkileşimleri sonucunda oluşan komplekslerin üç boyutlu yapısını doğru bir şekilde tahmin etmek, komplekslerin hücre içindeki fonksiyonel mekanizmalarını

ve rollerini belirleyebilir. Moleküler yerleştirme çalışmaları, ilaç moleküllerinin biyolojik hedeflerle nasıl etkileşim kurduklarına dair daha iyi bir anlayış sağlar.

Önerilen bir molekül, hedef protein veya DNA'nın tercih edilen bağlanma bölgesine (aktif bölge) bağlanmasını içerir. Potansiyel spesiflik, kovalent etkileşimden kaynaklanır. Ligand-reseptör kompleksi, bağlanma modları ve temel moleküler mekanizmalar, bağlanma sonuçları kullanılarak araştırılabilir. Sonuçlar, kompleksin stabilitesini kullanarak bağlanma enerjisini tahmin etmemizi sağlar. Moleküler yerleştirme bağlanma enerjileri tahmin edebilir.

Etkileşim Türleri:

- 1.Elektrostatik kuvvetler: Bu kuvvetler yükü içerdiğinde ortaya çıkar. Yük-yük, yük-dipol ve dipol-dipol elektrostatik etkileşimler sıkça karşılaşılan etkileşim türlerindedir.
- 2.Elektrodinamik kuvvetler: En sık gözlemlenen türü Van Der Waals etkileşimidir.
- 3.Sterik etkileşimler: Moleküllerin yakınlığına bağlı olarak ortaya çıkan sterik etkileşimler, reaktiviteyi ve kimyasal tepkimeleri etkileyebilir.
- 4.Çözücüye bağlı etkileşimler: Bu tür etkileşimler, çözücü ile bir protein veya ligand arasındaki kimyasal tepkimenin sonucudur.

3

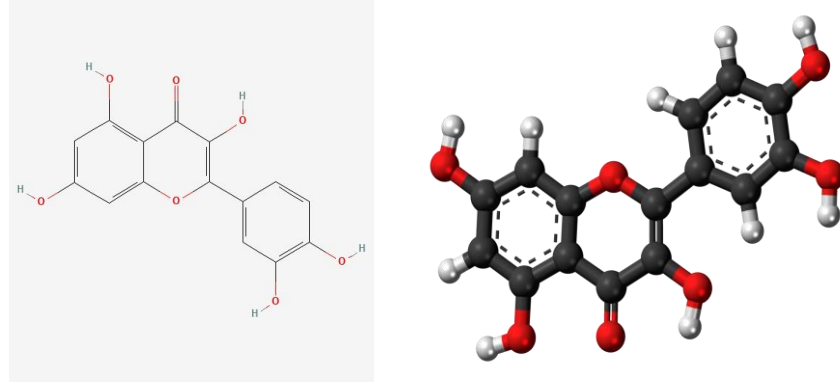
MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Böbrek Kanseri için Doğal Bileşiklerin Taranması ve Seçilimi

Tıp teknolojisi sürekli ilerlemesine rağmen böbrek kanseri hastalarında prognoz hala kötüdür. Böbrek kanserinin sıklıkla ileri evrede teşhis edilmesinin yanı sıra, böbrek kanseri hücrelerinin geleneksel kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı olmaması da tedavi başarısızlığının temel nedenlerinden olarak gösterilebilir. Kuersetinin anti-kanser etkileri çeşitli kanser hücrelerinde yaygın olarak bildirilmiş olmasına rağmen, böbrek kanseri hücrelerindeki etkisine dair çalışma bulunmamaktadır. Bu kapsamda tez çalışmasında moleküler kenetlenme kullanılarak kuersetinin böbrek kanserindeki potansiyel moleküler hedefleriyle etkileşimleri incelenmiştir.

3.1.1 Kuersetin

Geleneksel kimyevi farmasötiklerin kemoterapötik olarak anti-kanser ajanlar olarak kullanımında kuvvetli yan etki oluşturmaları, doz bağımlı olarak kanser hücrelerinde direnç mekanizmalarının gelişiminde stimülatör görev görebilmeleri nedeniyle güncel çalışmalar doğal kaynaklardan elde edilebilecek alternatif küçük moleküllerin önerilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu amaçla gerçekleştirilen pek çok çalışmada böbrek hastalığı in vitro ve in vivo modellerinde bitkisel ilaç oluşturan bileşenlerin etkinliği gösterilmiştir (Chen vd., 2018). Doğal kaynaklardan elde edilebilen en yaygın flavonoidlerden biri olan kuersetinin, antioksidatif, antihipertansif ve antidiyabetik özellikleri nedeniyle kanser, kardiyovasküler hastalık ve metabolik hastalıkların tedavisinde etkili bir terapötik olabileceği düşünülmektedir.



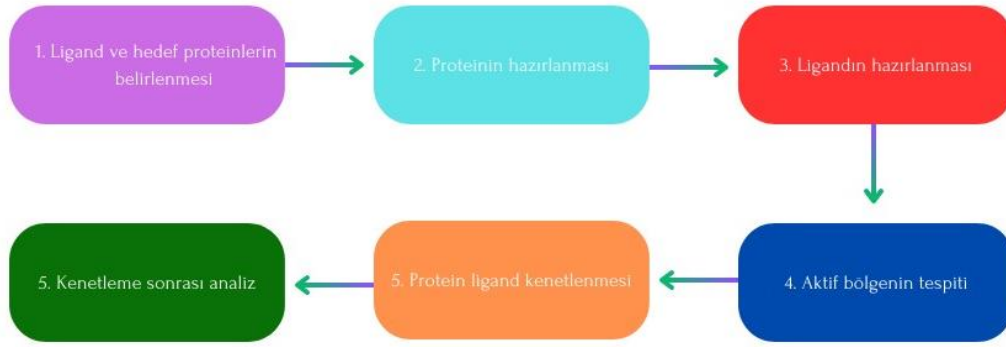
Şekil 3.1 Kuersetinin moleküler yapısı ve 2D gösterimi

Kuersetin, 3,5,7,3',4'-pentahidroksiflavon olarak da bilinen doğal bir flavonoid bileşiktir. Bu madde, çoğu bitkide kuersetin aglikon veya türevleri olarak bulunur. Yemeklerden alınan kuerse tin tipik olarak glikozit şeklinde bulunur (Owumi vd., 2019). Kuersetin hem alkol hem de lipidlerde çözünür. Kuersetinin hidrofobik yapısı nedeniyle, suda (0,17-7 g/ml), mide sıvısında (5,5 g/ml) ve ince bağırsak sıvısında (28,9 g/ml) çözünmesi zor olur. Bu özellik, kuersetinin vücutta kullanılabilirliğini azaltır (Kasikci & Bagdatlioglu, 2016).

Kuersetin aglikonunun oral yoldan emilimi oldukça düşüktür, yaklaşık olarak %2'lik bir seviyededir. Ancak, Kuersetin türevlerinin çözünürlüğü ve biyokimyasal aktivitesi, aglikon omurgasına bağlanan farklı radikallere bağlı olarak değişebilir. Glikozil grubu, Kuersetin çözünürlüğünü artırarak glikozit aglikonla karşılaştırıldığında daha fazla çözünürlük sağlar. İnsan vücudunda Kuersetin takviyeleri alındıktan sonra, Kuersetin 1-2 saatlik bir eliminasyon yarı ömrüyle hızla vücuttan atılır (Graefe vd., 2001).

Sodyuma bağımlı glikoz taşıyıcı 1 veya SGLT1, kuersetin taşıyabilir. Hücre içi β -glukosidazlar ve laktaz floridzin hidrolaz (LPH) tarafından Kuersetin glikozitlerinin hidrolizi, Kuersetin aglikonu serbest bırakmasını sağlar. Kuersetin aglikonu daha sonra esas olarak gastrointestinal sistem tarafından parçalanır (Graf vd., 2006). Bağırsak hücrelerinde, kuersetin metabolizması, UDP-glukuroniltransferazlar (UGT) aracılığıyla glukuronidasyon, katekol O-metiltransferazlar (COMT) tarafından metilasyon ve sülfotransferazlar (SULT) tarafından sülfasyon içerir. İki ana metabolit olan 3-O-glukuronid ve Kuersetin 3'-O-sülfat, enterositlerden geçer ve hepatik portal vene difüze olur, bu metabolitler kan dolaşımına geri dönmeden önce karaciğerde ikinci bir dönüşüme uğrar.

Sonrasında, aglikon veya metabolitlerin yaklaşık %80'i plazma albüminine bağlanırken, geri kalan kısmı dokulara girebilir. Bu sebeple, kan dolaşımındaki aglikon miktarı daha azdır. Metabolizma işlemi tipik olarak bağırsaklar, karaciğer ve böbrekler gibi organlarda meydana gelir ve bu organlarda birikme eğilimindedir (Graf vd., 2006).

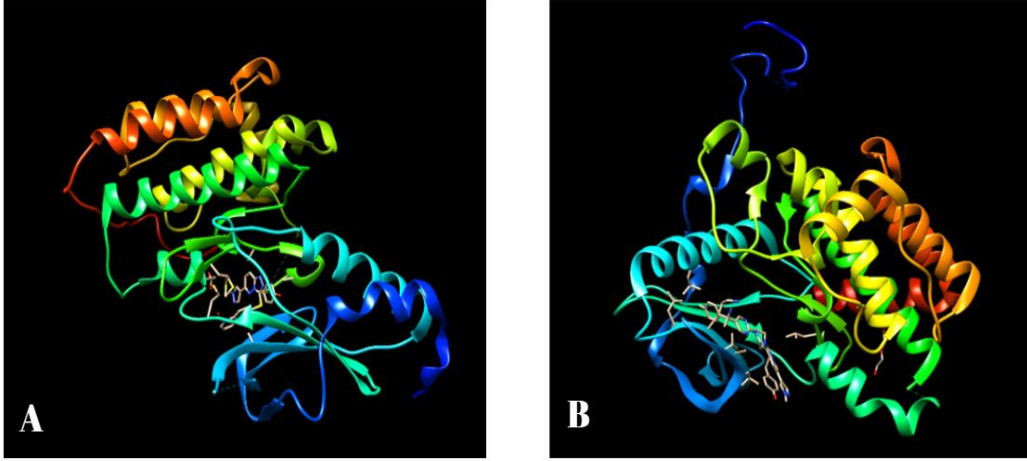


Şekil 3.2 Moleküler yerleştirme çalışmasının prototip akış şeması

3.2 Reseptör ve Ligandın Hazırlanması

Proteinin seçilimi

Moleküler kenetlenme deneylerinde ilk basamak, reseptör olarak da ifade edilen ve çoğunlukla büyük bir biyolojik molekülden oluşan hedef yapıyı saptamak ve elde etmektir. Bu işlem makromoleküllerin yapıları, deneysel metotlarla elde edilen 3 boyutlu atomik koordinatlara erişim imkânı sağlayan, geniş kapsamlı dünya çapında arşiv olan Protein Veri Bankasından (PDB) verileri elde edilerek gerçekleştirilir. Çalışmanın ana odak noktası, çözünürlüğü 2Å'dan düşük olan çeşitli hedef proteinlerin X-ışını kırınım yapıları üzerinedir. Seçilen protein yapıları, RCSB PDB veri tabanından indirilmiş ve homosapiens ile ilişkilendirilmiş PDB formatında yerleştirme için kullanılmıştır. Bu bağlamda, çalışma, protein yapılarına yönelik derinlemesine bir inceleme sunmayı amaçlamaktadır, bu da genellikle biyolojik süreçlerin anlaşılması, ilaç tasarımı ve diğer biyomedikal uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 3.3 Hedef proteinlerin chimera görüntüleri (A)MET- 3DKF, (B) PDGFRA-8PQH

Genellikle biyolojik makromoleküller katlanmış yapılarında bulunan özel aminoasit kalıntılarının bulunduğu bölgelerden spesifik ligandlarla etkileşim gösterirler. Bu etkileşim bölgeleri aktif bağlanma bölgeleri olarak tanımlanmaktadır ve bu bölgelere dair bilgiler protein:ligand kristalografi verilerinden elde edilebilmektedir. Ligandlarla etkileşim bölgeleri tanımlanmamış proteinler için ise özel aktif bağlanma bölgelerinin tahminlemesini yapan algoritmalar kullanılabilir (Le Guilloux vd., 2009). Buna alternatif olarak protein üçüncül yapısında herhangi bir bölge bilgisi verilmeksizin ligand ile moleküler yerleştirme (kör yerleştirme-blind docking) yaklaşımının kullanılmasıdır. Taramanın tüm yapıyı kapsamaması nedeniyle yüksek hesaplama gücü ve zaman isteyen bu yöntemler bağlanma bölgesi verilen lokal moleküler yerleştirme analizleri kadar yüksek doğruluk göstermese de hedef moleküldeki bağlanma bölgeleri hakkında genel öngörü oluşturulması ve lokal moleküler yerleştirme analizlerinin çapraz kontrolü için kullanışlıdır.

Reseptörün hazırlanması

Tez çalışması kapsamında anti-kanser mekanizmalarının potansiyelinin ortaya koyulması amacıyla iki önemli onko-protein kuersetin ile moleküler kenetleme analizine tabii tutulmuştur. Proteinlerin yapısı PDB veritabanından Mezenkimal Epitelyal Geçiş Faktörü Reseptörü (MET: 3DKF) ve Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü Reseptörü (PDGFRA: 8PQH) için .pdb dosyaları elde edilmiştir. MET

makromolekülünün bulunduğu dosyadan SGX-523 ve PDGFRA makromolekülünün dosyasından ise avapritinib ligand bilgileri uzaklaştırılmış ve yalnızca protein yapıları derlenmiştir. Reseptörler'in Gasteiger yüklerinin eklenmesi ve moleküler kenetleme için hazırlığı Vina'nın kendi fonksiyon setindeki "prepare_receptor" fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Ligandın hazırlanması

Tez çalışması kapsamında anti-kanser mekanizmalarının potansiyelinin ortaya koyulması amacıyla kuersetin kullanılmıştır. Kimyasal yapısı bilinen bu flavonoidin yapısı Pubchem veri tabanından elde edilmiştir ([CID: 5280343](#)) (Tablo 3.1). Tez kapsamında moleküler yerleştirme için AutoDock Vina kullanılacağı için, herhangi bir enerji minimizasyon ve yapı optimizasyonu uygulanmamıştır. Ligand yapısı yalnızca Vina'nın kendi fonksiyon setindeki "prepare_ligand" fonksiyonu ile moleküler kenetlenme analizine hazırlanmıştır.

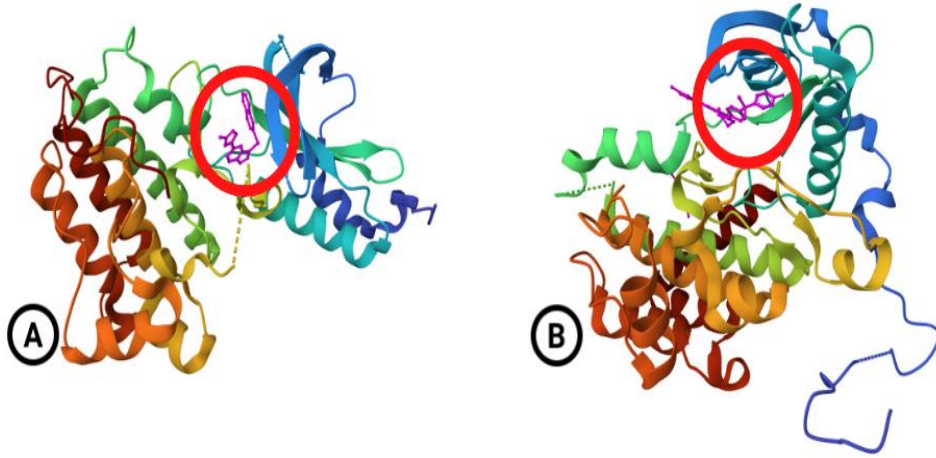
Tablo 3.1 Kuersetinin moleküler formülü, IUPAC ismi ve kanonikal zincir yapısı

Canonical Smiles	<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O</chem>
Moleküler Formül	C15H10O7
IUPAC Adı	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one

3.3 Reseptörün Aktif Bölgesinin Tanımlanması

Aktif bölge, reseptör yüzeyinde bileşiklerin bağlanma eğiliminde olduğu ve farmakolojik bir etkiyi indüklemek için konformasyonel değişikliklere neden olduğu spesifik bir yerdir. Aktif bölge belirleme, kenetlenme simülasyonunun ayrılmaz bir parçasıdır çünkü bir ligandın reseptör üzerindeki bağlanma bölgesini belirtir. Tez çalışmasında kullanılacak reseptörlerin .pdb dosyaları incelendiğinde, bu makromoleküllerin ligand etkileşim bölgelerinin bilindiği gözlenmiştir (Şekil

3.4). Bu kapsamda tez çalışmasında kuersetinin moleküler kenetleme analizi için bu bölgelerin .pdb dosyalarındaki koordinatları incelenmiştir (MET: 3DKF ve PDGFRA: 8PQH). Buna göre MET için $x=22.5$, $y=19$, $z=138$ ve PDGFR için $x=10$, $y=9$, $z=12$ koordinatlarına konumlandırılmış 30 Å kutu boyutlarının moleküler yerleştirme için uygun olacağı gözlenmiştir.



Şekil 3.4 Hedef proteinlerin ligand etkileşim bölgeleri. A) MET (sol), B) PDGFRA (sağ). Ligandlar mor ve etkileşim bölgeleri ise kırmızı halka ile gösterilmiştir.

3.4 Protein-ligand Molekül Kenetlenmesi

Kuersetin ve reseptörler arasındaki etkileşiminin modellenmesi ve analizi için Autodock Vina (v 1.2.0) kullanılmıştır (Eberhardt vd., 2021). Analizlerde reseptör ve ligand dosya girdileri bölüm 3.2’de bahsedildiği gibi hazırlanmıştır ve bağlanma bölgesi olarak MET proteini için $x=22.5$, $y=19$, $z=138$ ve PDGFRA proteini için $x=10$, $y=9$, $z=12$ merkezlendirilmiş 30x30x30 Å boyutlarında kübik hacimler kullanılmıştır. Bunun sonucunda ise Tablo 3.2’de verilen komutlar çalıştırılmıştır.

Tablo 3.2 Kuersetinin onko-proteinler ile etkileşiminin incelenmesi için kullanılan komutlar

Moleküler kenetleme	Vina komutu
MET:kuersetin	vina --receptor Prepared_met.pdbqt --ligand prepared_quercetin.pdbqt --cpu 1 --verbosity 2 --center_x 22.5 --center_y 19 --center_z 138 --size_x 30.0 --size_y 30.0 --size_z 30.0 --seed 1 ' && mv *docked.pdbqt output/
PDGFRA:kuersetin	vina --receptor Prepared_pdgfr.pdbqt --ligand prepared_quercetin.pdbqt --cpu 1 --verbosity 2 --center_x 10.0 --center_y 9.0 --center_z 12.0 --size_x 30.0 --size_y 30.0 --size_z 30.0 --seed 1 ' && mv *docked.pdbqt output/

3.5 Moleküler Kenetlenme Sonrası Analiz

Bağlanma afinitesi ve moleküler etkileşimler içeren kapsamlı bir analiz, ligandların proteinle etkileşimlerini değerlendirmek ve en iyi seçenekleri belirlemek için yapılır. Moleküler kenetleme analizi sonucunda kuersetinin hedef MET ve PDGFRA reseptörleri ile etkileşimleri için olası modelleri içeren.pdbqt dosyaları derlenmiştir. Moleküler kenetleme sonucunda Vina her bir sorgu için pek çok model oluşturur ve bu modelleri etkileşim enejisine (kcal/mol, puanına) göre sıralayarak vermektedir. Ligand'ın hangi atomunun reseptör üzerinde etkileşim gösterdiği aminoasitler ve bu etkileşimlerin türlerinin analizi, ligand:protein etkileşimleri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. Bu nedenle çalışma kapsamında Vina ile üretilen ligand:protein etkileşim modellerinin ara yüzleri UCSF Chimera (v 1.16), PDBSum ve LigPlot kullanılarak incelenmiştir (Le Guilloux vd., 2009).

4.1 Kuersetinin MET ve PDGFRA ile Etkileşim Modelleri

Kuersetin'in MET ve PDGFRA ile Vina ile moleküler kenetlenmesi sonucu oluşturulan etkileşim modelleri iki reseptör için iki farklı etkileşim profili ile sonuçlanmıştır. Kuersetin:MET etkileşim modellerinde genel Vina puanları incelendiğinde en iyi etkileşimin -10.092 kcal/mol olduğu ve Vina'nın -8.101 kcal/mol'e kadar olan 9 model ürettiği gözlenmiştir. Modellerin genel etkileşim enerji özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 Kuersetin:MET etkileşim modellerinin özellikleri

Model No	Vina puanı	Inter+Intra puanı	Inter puanı
1	-10.092	-8.617	-12.187
2	-9.692	-8.135	-11.669
3	-9.389	-7.770	-11.502
4	-9.287	-7.647	-11.313
5	-9.070	-7.385	-11.010
6	-8.875	-7.151	-10.669
7	-8.710	-6.952	-10.506
8	-8.517	-6.720	-10.356
9	-8.101	-6.218	-9.758

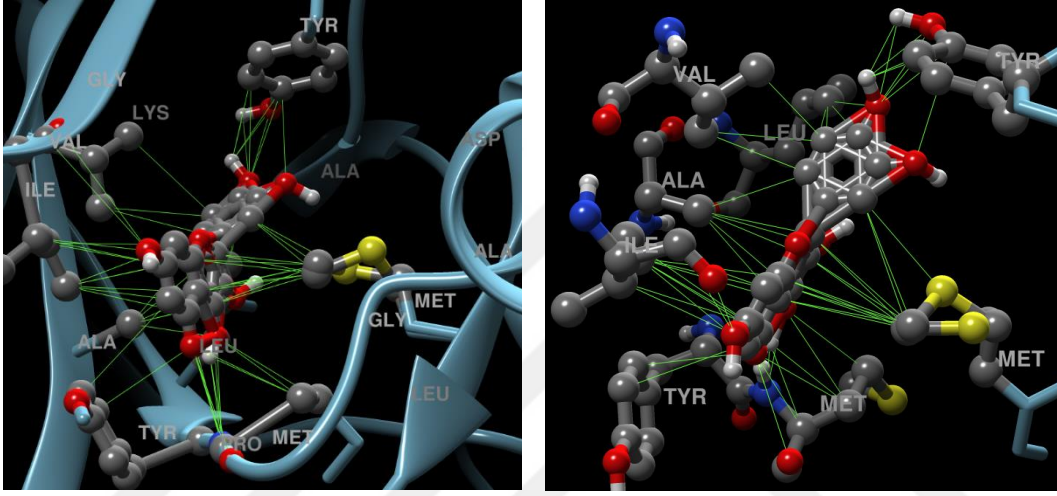
Kuersetin:PDGFRA etkileşim modellerinde ise genel olarak en iyi etkileşimin -8.400 kcal/mol olduğu ve Vina'nın -7.627 kcal/mol'e kadar olan 7 model ürettiği gözlenmiştir. Modellerin genel etkileşim enerji özellikleri Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2 Kuersetin:PDGFRA etkileşim modellerinin özellikleri

Model No	Vina puanı	Inter+Intra puanı	Inter puanı
1	-8.400	-6.542	-10.096
2	-8.352	-6.484	-10.015
3	-8.278	-6.395	-9.965
4	-8.199	-6.300	-9.813
5	-8.144	-6.234	-9.908
6	-8.045	-6.114	-9.638
7	-7.627	-5.611	-9.188

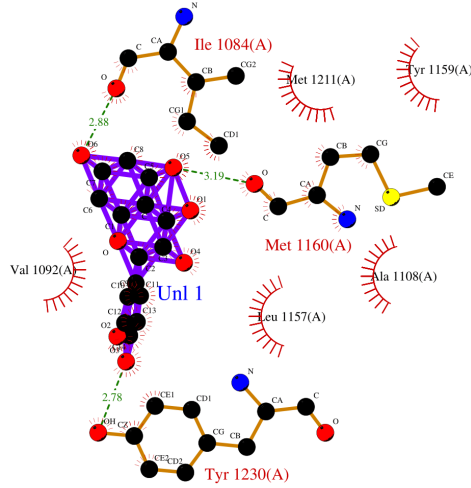
4.2 Kuersetin:MET Etkileşimindeki Aminoasit Kalıntılarının Profili, Bağ ve Temas Özellikleri

Kuersetin'in MET ile etkileşimlerinde en iyi bağlanma modelinde Chimera programına göre herhangi bir hidrojen bağlanması bulunamazken, uzunlukları 1.28 ile 3.94 Å arasında değişen 64 temas gözlenmiştir. Bu temaslardaki kritik olan aminoasit kalıntıları MET1211, MET1160, ILE1084, ALA1108 ve TYR1230 olarak kaydedilmiştir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1 Kuersetin:MET en iyi etkileşim modelinin arayüzü

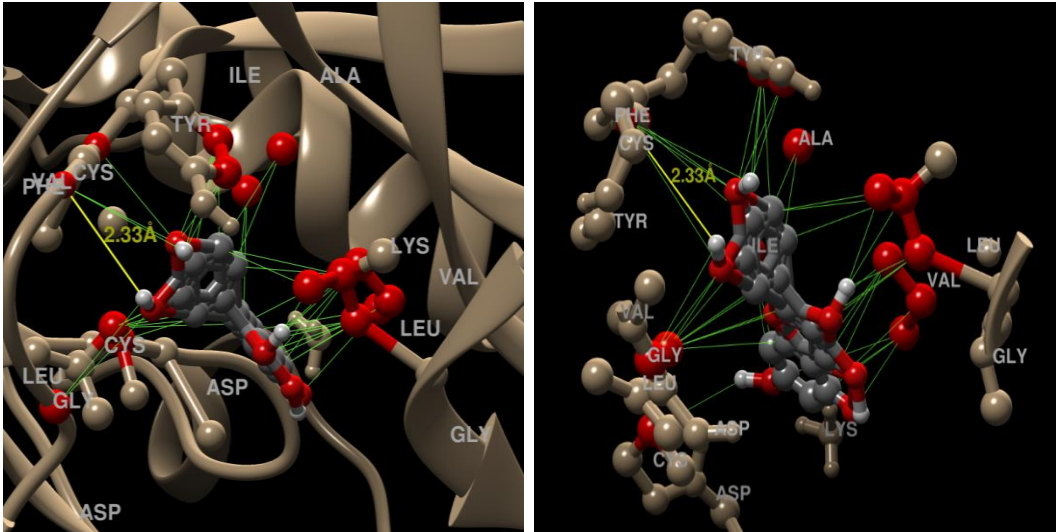
Buna ek olarak MET ve kuersetin arasındaki etkileşimler PDBSum LigPlot aracı ile de incelenmiştir. Bunun sonucunda ise TYR1230, MET1160 ve ILE1084 aminoasit kalıntılarında sırasıyla 2.78 Å, 3.19 Å ve 2.88 Å uzunluklarında olmak üzere 3 hidrojen bağı aracılığıyla reseptör ile etkileşim gözlenmiştir. Bu 3 hidrojen bağına ise 2.78- 3.87 Å uzunluklarındaki 63 temas eşlik etmektedir. LigPlot analizi sonuçlarına göre de Chimeraya benzer şekilde MET1211, MET1160, ILE1084, ALA1108 ve TYR1230 olmak üzere 5 aminoasit kalıntısı kritik bir görev almaktadır.



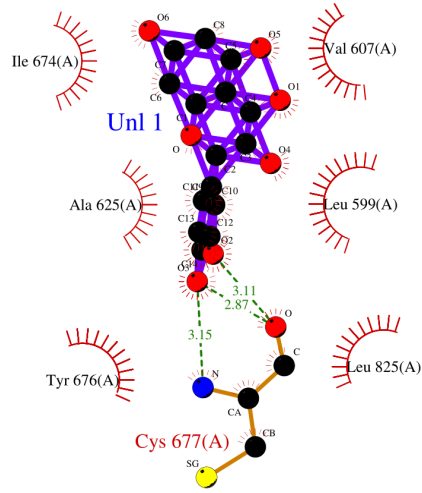
Şekil 4.2 Kuersetin:MET en iyi etkileşim modelinin LigPlot ile analizi

4.3 Kuersetin:PDGFRA Etkileşimdeki Aminoasit Kalıntılarının Profili, Bağ ve Temas Özellikleri

Kuersetinin PDGFRA ile etkileşimlerinde en iyi bağlanma modelinde Chimera programına göre 2.33 Å uzunluğunda bir hidrojen bağı tespit edilmiştir. Buna ilaveten uzunlukları 2.22 ile 3.97 Å arasında değişen 44 temas gözlenmiştir. Bu temaslardaki VAL607, LEU825, CYS677, TYR676 ve LEU599 aminoasitlerinin kritik olduğu bulunmuştur (Şekil 4.3).



Şekil 4.3 Kuersetin:PDGFRA en iyi etkileşim modelinin arayüzü



Şekil 4.4 Kuersetin:PDGFRA en iyi etkileşim modelinin LigPlot ile analizi

PDGFRA ve kuersetin arasındaki etkileşimlerin PDBSum LigPlot aracı ile incelenmesi sonucunda CYS677 aminoasiti ile gerçekleştirdiği 2.87, 3.11 ve 3.15 Å uzunluklarındaki 3 hidrojen bağı dikkat çekmektedir. Bununla birlikte LigPlot'a göre de LEU599, VAL607, TYR676, CYS677 ve LEU825 aminoasitleri üzerinden farklı temaslar olduğu gözlenmiştir. Bu etkileşimler uzunlukları 2.87- 3.90 Å aralığında olan 46 teması içermektedir

Böbrek kanserinin epidemiyolojik verilerine göre, renal hücreli karsinom (RCC), böbrek kanserinin %90'ını oluşturur. Berrak hücreli RCC (%70), papiller RCC (%10–15) ve kromofob RCC (%5) en yaygın tiplerdir (Bukavina vd., 2022). Böbrek kanseri gibi araştırma konuları son zamanlarda bilim adamları için büyük bir zorluk teşkil etmektedir. İlaç geliştirme süreci, sıklıkla etkililikteki eksiklikler ve tek hedefli ilaçlara karşı direnç gibi sorunları ele almak için geniş kapsamlı bir sistemik farmakoloji yaklaşımını gerektirmektedir. Kanser tedavisinde ağ farmakoloji yaklaşımları geliştirilmekte ve daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar, yeni tedavi seçenekleri bulmak ve mevcut ilaçları yeniden kullanılabilirliğini araştırmak için kullanılmaktadır (Kibble vd., 2015).

Onkogenler, normal hücre büyüme ve bölünmeyi kontrol eden genlerdir. Bu genlerin aşırı aktivasyonu veya mutasyonları, hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine yol açabilir. PDGFRA, reseptör tirozin kinaz ailesinden bir proteindir ve hücre büyümesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını kontrol eder. PDGFRA genindeki aşırı aktivasyon veya mutasyonlar, PDGFRA sinyal yollarının aşırı uyarılmasına ve hücrelerin kontrolsüz büyümesine yol açabilir. Bu durum, böbrek kanseri gibi RCC türlerinin gelişimine katkıda bulunabilir. PDGFRA, normalde embriyonik gelişim sırasında hücre farklılaşması ve organ gelişimi üzerinde kritik bir rol oynar. Ancak, aşırı aktivasyon veya mutasyonlar, bu süreçlerin düzenlenmesinde anormalliklere neden olabilir ve sonuç olarak kanser gelişimine katkıda bulunabilir.

Bazı durumlarda, MET aktivasyonu, tümörle ilişkili stromal hücreler tarafından salgılanan HGF gibi ligandı tarafından tetiklenebilir. Bu otokrin veya parakrin MET sinyal yolunun aktivasyonu, tümör büyümesini ve metastazı teşvik eder. Böbrek hücreli karsinom (RCC) bağlamında, anormal MET sinyallemesinin tümör büyümesini, istilasını ve metastazını teşvik ettiği iddia edilmiştir.

MET, hücre çoğalması, hayatta kalma, göç ve istila da dahil olmak üzere çeşitli hücresel süreçlerde kritik bir rol oynayan bir reseptör tirozin kinazıdır. MET

anormal şekilde aktive edildiğinde veya aşırı ifade edildiğinde, kanserin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. MET gen amplifikasyonu, MET proteininin artmış ifadesine neden olur ve böbrek hücreli karsinom (RCC), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) ve mide kanseri dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde gözlemlenmiştir.

Hücrelerin işlevselliği büyük ölçüde proteinler arasındaki etkileşimlere dayanmaktadır. Bu yüzden, hücrelerin işleyişini daha iyi anlamak için protein monomerlerinin ve komplekslerinin nasıl işlediğini ve protein etkileşimlerinin detaylarını araştırmak ve anlamak kritiktir. Biyokimya ve biyofizik alanında yapılan çalışmalar, protein-protein etkileşimlerini anlamak ve incelemek için önemli bir bilgi kaynağıdır. Tedavi amaçlı kullanılan ilaçlar genellikle protein-protein etkileşimlerini düzenleyerek veya engelleyerek etki gösterir veya ağrıyı hafifletir. Bu nedenle, protein-protein etkileşim bölgeleri, ilaç geliştirme sürecinde öncelikli bir hedef alanını oluşturur ve ilaç araştırmalarında kritik bir rol oynar.

Son dönemlerde, bilgisayar teknolojisinin ilerlemesi ve yapay zekâ, moleküler düzeyde yapılan araştırmaların hızını artırmış ve önemli keşifler sağlamıştır. Birçok molekülün yapısı bilgisayar ortamına aktarılıp laboratuvar deneylerine göre çok daha hızlı ve etkili bir şekilde bilgisayar simülasyonlarıyla incelenebilmektedir. Bu tür çalışmalar, farmakoloji alanında oldukça değerli bir rol oynar. Moleküler kenetlenme çalışmaları, moleküller arasındaki olası etkileşimleri, bağlanma enerjilerini, fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri inceleyerek birçok hastalığın tedavi süreçlerinde önemli bir bilgi sağlar.

Böbrek kanseri gibi önemli bir alanda yapılan araştırmaların bir parçası olarak, kuersetin gibi doğal bileşiklerin moleküler kenetlenme çalışmaları büyük önem taşır. Bu tür çalışmalar, kuersetinin böbrek kanseri hücrelerindeki etkilerini anlamak ve potansiyel olarak bu kansere karşı etkili bir ilaç adayı olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek için kritiktir. Bu çalışmalar genellikle ligand ve reseptör olarak adlandırılan iki molekül arasındaki stabil komplekslerin oluşumunu inceleyerek gerçekleştirilir. Ayrıca, protein-DNA, protein-RNA, protein-şeker, protein-peptit ve protein-küçük moleküller gibi çeşitli protein olasılıklarını da içerebilir. Bu tür moleküler kenetlenme çalışmaları, kuersetinin böbrek kanseri tedavisi üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza ve gelecekteki tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

İn silico moleküler kenetlenme analizi, kuersetin gibi bileşiklerin böbrek kanseri üzerindeki etkilerini tahmin etmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Ancak, bu tahminlerin gerçek dünya koşullarında ne kadar doğru olduğunu belirlemek için in vitro (hücre kültürü) veya in vivo (canlı organizma) deneyler gereklidir. İn vitro deneyler, kuersetinin böbrek kanseri hücrelerindeki biyolojik etkilerini daha ayrıntılı olarak incelememizi sağlamaktadır. Bu deneylerde, hücre proliferasyonu, apoptozis indüksiyonu, hücre sel sinyal yollarının aktivasyonu gibi belirteçler incelenebilir. İn vivo deneyler ise, kuersetinin böbrek kanseri gelişimi üzerindeki etkilerini daha bütünsel bir şekilde değerlendirmemizi sağlar. Bu deneylerde, kuersetinin kanser hücrelerinin büyümesini inhibe etme, tümör büyümesini durdurma veya metastazı engelleme gibi etkileri incelenebilir. Bu nedenle, moleküler kenetlenme analizinin keşfettiği potansiyel etkileri doğrulamak ve gerçek dünya uygulamalarını değerlendirmek için hem in vitro hem de in vivo deneylerin kullanılması önemlidir. Bu deneyler, kuersetin böbrek kanseri tedavisindeki potansiyel rolünü daha kapsamlı bir şekilde anlamamıza yardımcı olabilir.

Bu tez çalışmasında moleküler kenetlenme kullanılarak kuersetinin böbrek kanserindeki MET, PDGFRA gibi potansiyel moleküler hedefleriyle etkileşimleri incelenmiştir. MET'in böbrek kanseri için bir onkogen olarak hedeflenmesi, tedavi stratejilerinde yenilikçi yaklaşımların geliştirilmesinde önemli bir adım olabilir. Ancak, MET hedefli tedavilerin etkinliği ve güvenliği hakkında daha fazla araştırma ve klinik çalışma yapılması gerekmektedir. Ancak, daha fazla araştırma ve klinik çalışma, MET hedefli tedavilerin etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için gereklidir. PDGFRA'nın tümör büyümesi ve ilerlemesi üzerindeki potansiyel rolü, böbrek kanseri tedavisinde hedefli terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde önemli olabilir. Kuersetinin MET etkileşim modellerinde genel Vina puanları incelendiğinde en iyi etkileşimin -10.092 kcal/mol olduğu ve Vina'nın -8.101 kcal/mol'e kadar olan 9 model ürettiği gözlemlenirken: PDGFRA etkileşim modellerinde ise genel olarak en iyi etkileşimin -8.400 kcal/mol olduğu ve Vina'nın -7.627 kcal/mol'e kadar olan 7 model ürettiği gözlemlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, kuersetin böbrek kanserinin tanı ve tedavisinde önemli bir alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

- Abel, E. L., Angel, J. M., Kiguchi, K., & DiGiovanni, J. (2009). Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: Fundamentals and applications. *Nature Protocols*, 4(9), 1350-1362. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.120>
- Akras, Z., Bungo, B., Leach, B. H., Marquard, J., Ahluwalia, M., Carraway, H., Grivas, P., Davendra, Sohal, P. S., & Funchain, P. (2019). *Primer on Hereditary Cancer Predisposition Genes Included Within Somatic Next-Generation Sequencing Panels*. <https://doi.org/10.1200/PO>
- Bardella, C., Pollard, P. J., & Tomlinson, I. (2011). SDH mutations in cancer. İçinde *Biochimica et Biophysica Acta - Bioenergetics* (C. 1807, Sayı 11, ss. 1432-1443). <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2011.07.003>
- Ben Jemii, N., Tounsi-Kettiti, H., Yaiche, H., Mezghanni, N., Jaballah Gabteni, A., Fehri, E., Ben Fayala, C., Abdelhak, S., & Boubaker, S. (2020a). Dysregulated PDGFR alpha expression and novel somatic mutations in colorectal cancer: association to RAS wild type status and tumor size. *Journal of Translational Medicine*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02614-3>
- Ben Jemii, N., Tounsi-Kettiti, H., Yaiche, H., Mezghanni, N., Jaballah Gabteni, A., Fehri, E., Ben Fayala, C., Abdelhak, S., & Boubaker, S. (2020b). Dysregulated PDGFR alpha expression and novel somatic mutations in colorectal cancer: association to RAS wild type status and tumor size. *Journal of translational medicine*, 18(1), 440. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02614-3>
- Bender, B. U., Berger, D. P., Laubenberger, J., Schultze-seema, W., Wetterauer, U., Josef Ferstl, F., Herbst, E. W., Schwarzkopf, G., Hes, F. J., M Lips, C. J., Lamiell, J. M., Masek, O., Riegler, P., Mueller, B., Glavac, D., & Brauch, H. (1998). Prevalence, Morphology and Biology of Renal Cell Carcinoma In Von Hippel-Lindau Disease Compared To Sporadic Renal Cell Carcinoma. İçinde *The Journal of Urology Copyright* (C. 8).
- Bholah, R., & Bunchman, T. E. (2017). Review of pediatric pheochromocytoma and paraganglioma. İçinde *Frontiers in Pediatrics* (C. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00155>
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2023). *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. W.B. Saunders.
- Braun, D. A., Bakouny, Z., Hirsch, L., Flippot, R., Van Allen, E. M., Wu, C. J., & Choueiri, T. K. (2021). Beyond conventional immune-checkpoint inhibition — novel immunotherapies for renal cell carcinoma. İçinde *Nature Reviews Clinical Oncology* (C. 18, Sayı 4, ss. 199-214). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-00455-z>
- Bukavina, L., Bensalah, K., Bray, F., Carlo, M., Challacombe, B., Karam, J. A., Kassouf, W., Mitchell, T., Montironi, R., O'Brien, T., Panebianco, V., Scelo, G., Shuch, B., van Poppel, H., Blosser, C. D., & Psutka, S. P. (2022).

- Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *European Urology*, 82(5), 529-542. <https://doi.org/10.1016/J.EURURO.2022.08.019>
- Carlo, M. I., Hakimi, A. A., Stewart, G. D., Bratslavsky, G., Brugarolas, J., Chen, Y. B., Linehan, W. M., Maher, E. R., Merino, M. J., Offit, K., Reuter, V. E., Shuch, B., & Coleman, J. A. (2019). Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *European Urology* (C. 76, Sayı 6, ss. 754-764). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.015>
- Carlo, M. I., Mukherjee, S., Mandelker, D., Vijai, J., Kemel, Y., Zhang, L., Knezevic, A., Patil, S., Ceyhan-Birsoy, O., Huang, K. C., Redzematovic, A., Coskey, D. T., Stewart, C., Pradhan, N., Arnold, A. G., Ari Hakimi, A., Chen, Y. B., Coleman, J. A., Hyman, D. M., ... Offit, K. (2018). Prevalence of germline mutations in cancer susceptibility genes in patients with advanced renal cell carcinoma. *Jama Oncology*, 4(9), 1228-1235. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.1986>
- Chen, D. Q., Hu, H. H., Wang, Y. N., Feng, Y. L., Cao, G., & Zhao, Y. Y. (2018). Natural products for the prevention and treatment of kidney disease. *Phytomedicine*, 50, 50-60. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2018.09.182>
- Chevrier, S., Levine, J. H., Zanotelli, V. R. T., Silina, K., Schulz, D., Bacac, M., Ries, C. H., Ailles, L., Jewett, M. A. S., Moch, H., van den Broek, M., Beisel, C., Stadler, M. B., Gedye, C., Reis, B., Pe'er, D., & Bodenmiller, B. (2017). An Immune Atlas of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell*, 169(4), 736-749.e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.04.016>
- Chittiboina, P., & Lonser, R. R. (2015). Chapter 10 – Von Hippel–Lindau disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 132, 139-156. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26564077> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5121930>
- Cimadamore, A., Cheng, L., Scarpelli, M., Massari, F., Mollica, V., Santoni, M., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., & Moch, H. (2021). Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know-a narrative review. *Translational andrology and urology*, 10(3), 1506-1520. <https://doi.org/10.21037/tau-20-1150>
- Cooper, C. S., Park, M., Blair, D. G., Tainsky, M. A., Huebner, K., Croce, C. M., & Vande Woude, G. F. (1984). Molecular cloning of a new transforming gene from a chemically transformed human cell line. *Nature*, 311(5981), 29-33. <https://doi.org/10.1038/311029a0>
- Corso, S., Comoglio, P. M., & Giordano, S. (2005). Cancer therapy: Can the challenge be MET? *Trends in Molecular Medicine* (C. 11, Sayı 6, ss. 284-292). <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2005.04.005>
- Cortés-Ciriano, I., Lee, J. J. K., Xi, R., Jain, D., Jung, Y. L., Yang, L., Gordenin, D., Klimczak, L. J., Zhang, C. Z., Pellman, D. S., Akdemir, K. C., Alvarez, E. G., Baez-Ortega, A., Beroukhi, R., Boutros, P. C., Bowtell, D. D. L., Brors, B., Burns, K. H., Campbell, P. J., ... von Mering, C. (2020). Comprehensive analysis of chromothripsis in 2,658 human cancers using whole-genome sequencing. *Nature Genetics*, 52(3), 331-341. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0576-7>

- Courthod, G., Tucci, M., Di Maio, M., & Scagliotti, G. V. (2015). Papillary renal cell carcinoma: A review of the current therapeutic landscape. İçinde *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (C. 96, Sayı 1, ss. 100-112). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.05.008>
- Creighton, C. J., Hernandez-Herrera, A., Jacobsen, A., Levine, D. A., Mankoo, P., Schultz, N., Du, Y., Zhang, Y., Larsson, E., Sheridan, R., Xiao, W., Spellman, P. T., Getz, G., Wheeler, D. A., Perou, C. M., Gibbs, R. A., Sander, C., Hayes, D. N., & Gunaratne, P. H. (2012). Integrated analyses of microRNAs demonstrate their widespread influence on gene expression in high-grade serous ovarian carcinoma. *PLoS ONE*, 7(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034546>
- Curti, B., Jana, B., Javeed, M., Makhoul, I., Sachdeva, K., Hu, W., & Harris, J. (2014). *Renal Cell Carcinoma*.
- Derelanko, M. J., & Hollinger, M. A. (2002). *Handbook of toxicology*. CRC Press.
- Donadio, C., Lucchesi, A., Ardini, M., Donadio, E., & Giordani, R. (2003). Serum levels of beta-trace protein and glomerular filtration rate - Preliminary results. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32(4-5), 1099-1104. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(03\)00215-2](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(03)00215-2)
- Dragoo, D. D., Taher, A., Wong, V. K., Elsaiey, A., Consul, N., Mahmoud, H. S., Mujtaba, B., Stanietzky, N., & Elsayes, K. M. (2021). Pten hamartoma tumor syndrome/cowden syndrome: Genomics, oncogenesis, and imaging review for associated lesions and malignancy. İçinde *Cancers* (C. 13, Sayı 13). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13133120>
- du Preez, H., Adams, A., Richards, P., & Whitley, S. (2016). Hyperparathyroidism jaw tumour syndrome: a pictorial review. İçinde *Insights into Imaging* (C. 7, Sayı 6, ss. 793-800). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0519-0>
- Duffey, B. G., Choyke, P. L., Glenn, G., Grubb, R. L., Venzon, D., Linehan, W. M., & Walther, M. M. (2004). The relationship between renal tumor size and metastases in patients with Von Hippel-Lindau disease. *Journal of Urology*, 172(1), 63-65. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000132127.79974.3f>
- Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61(8), 3891-3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>
- Edelstein, C. L. (2011). *Biomarkers in kidney disease*. www.elsevierdirect.com/rights
- Fearnhead, H. O. (2004). Getting back on track, or what to do when apoptosis is de-railed: Recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. İçinde *Cancer Biology and Therapy* (C. 3, Sayı 1, ss. 21-28). Landes Bioscience. <https://doi.org/10.4161/cbt.3.1.538>
- Franz, D. N., Belousova, E., Sparagana, S., Bebin, E. M., Frost, M., Kuperman, R., Witt, O., Kohrman, M. H., Flamini, J. R., Wu, J. Y., Curatolo, P., De Vries, P. J., Whittemore, V. H., Thiele, E. A., Ford, J. P., Shah, G., Cauwel, H., Lebwohl, D., Sahnoud, T., & Jozwiak, S. (2013). Efficacy and safety of

- everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 381(9861), 125-132. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61134-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61134-9)
- Gammon, A., Jaspersen, K., & Champine, M. (2016). Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. İçinde *Application of Clinical Genetics* (C. 9, ss. 83-92). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/TACG.S41947>
- Gardie, B., Remenieras, A., Kattygnarath, D., Bombled, J., Lefèvre, S., Perrier-Trudova, V., Rustin, P., Barrois, M., Slama, A., Avril, M. F., Bessis, D., Caron, O., Caux, F., Collignon, P., Coupier, I., Cremin, C., Dollfus, H., Dugast, C., Escudier, B., ... Richard, S. (2011). Novel FH mutations in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) and patients with isolated type 2 papillary renal cell carcinoma. *Journal of Medical Genetics*, 48(4), 226-234. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.085068>
- Geoffrey M. Cooper. (1997). *The Cell: A Molecular Approach* (C. 10). ASM Press.
- Gill, A. J., Hes, O., Papatomas, T., Edivcova', Edivcova', Msc, M. S. ˇ, Tan, P. H., Agaimy, A., Per, #, Andresen, A., Kedziora, A., Clarkson, A., Toon, C. W., Sioson, L., Watson, N., Chou, A., Paik, J., Clifton-Bligh, R. J., Robinson, B. G., Benn, D. E., Hills, K., ... Trpkov, K. (2014). Succinate Dehydrogenase (SDH)-deficient Renal Carcinoma: A Morphologically Distinct Entity A Clinicopathologic Series of 36 Tumors From 27 Patients. İçinde *Am J Surg Pathol* (C. 38, Sayı 12). <http://links.lww.com/PAS/A224>
- Golijanin, B., Pereira, J., Mueller-Leonhard, C., Golijanin, D., Amin, A., Mega, A., Boorjian, S. A., Thompson, R. H., Leibovich, B. C., & Gershman, B. (2019). The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 37(12), 932-940. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.08.003>
- Graefe, E. U., Wittig, J., Mueller, S., Riethling, A. K., Uehleke, B., Drewelow, B., Pforte, H., Jacobasch, G., Derendorf, H., & Veit, M. (2001). Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(5), 492-499. <https://doi.org/10.1177/00912700122010366>
- Graf, B. A., Ameho, C., Dolnikowski, G. G., Milbury, P. E., Chen, C.-Y., & Blumberg, J. B. (2006). Rat gastrointestinal tissues metabolize quercetin. *The Journal of nutrition*, 136(1), 39-44. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.39>
- Habuka, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Kampf, C., Edlund, K., Sivertsson, A., Yamamoto, T., Pontén, F., Uhlén, M., & Odeberg, J. (2014). The kidney transcriptome and proteome defined by transcriptomics and antibody-based profiling. *PLoS ONE*, 9(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116125>
- Hägglöf, C., Hammarsten, P., Josefsson, A., Stattin, P., Paulsson, J., Bergh, A., & Östman, A. (2010). Stromal PDGFR β expression in prostate tumors and non-malignant prostate tissue predicts prostate cancer survival. *PLoS ONE*, 5(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010747>

- Hahn, W. C., & Weinberg, R. A. (2002). Modelling the molecular circuitry of cancer. İçinde *Nature Reviews Cancer* (C. 2, Sayı 5, ss. 331-341). European Association for Cardio-Thoracic Surgery. <https://doi.org/10.1038/nrc795>
- Heist, R. S., Seto, T., Han, J.-Y., Reguart, N., Garon, E. B., Groen, H. J. M., Tan, D. S. W., Hida, T., De Jonge, M., Orlov, S. V., Smit, E. F., Souquet, P.-J., Vansteenkiste, J., Le Mouhaer, S., Robeva, A., Waldron-Lynch, M., Giovannini, M., & Wolf, J. (2019). *CMET-22. Capmatinib (Inc280) In Metδex14-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc): Efficacy Data from The Phase 2 Geometry Mono-1 Study*. https://academic.oup.com/neuro-oncology/article/21/Supplement_6/vi56/5619337
- Henske, E. P., Cornejo, K. M., & Wu, C.-L. (2021). Renal Cell Carcinoma in Tuberous Sclerosis Complex. *Genes*, 12(10). <https://doi.org/10.3390/genes12101585>
- Hoffmann, A., Nimtz, M., & Conradt, H. S. (1997). *Molecular characterization of P-trace protein in human serum and urine: a potential diagnostic marker for renal diseases* (C. 7, Sayı 4). <https://academic.oup.com/glycob/article/7/4/499/653459>
- Hsieh, J. J., Le, V., Cao, D., Cheng, E. H., & Creighton, C. J. (2018). Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with pan-omics precision. *The Journal of pathology*, 244(5), 525-537. <https://doi.org/10.1002/path.5022>
- Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., & Reuter, V. E. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *European Urology*, 70(1), 106-119. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
- Joly, D., Méjean, A., Corréas, J. M., Timsit, M. O., Verkarre, V., Deveaux, S., Landais, P., Grünfeld, J. P., & Richard, S. (2011). Progress in nephron sparing therapy for renal cell carcinoma and von Hippel-Lindau disease. *Journal of Urology*, 185(6), 2056-2060. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.02.007>
- Jubelirer, S. J., & Rubin, M. (1993). The use of modern radiologic methods in identifying incidental renal cell carcinoma. *The West Virginia medical journal*, 89(1), 21-23.
- Kasikci, M. B., & Bagdatlioglu, N. (2016). Bioavailability of quercetin. İçinde *Current Research in Nutrition and Food Science* (C. 4, Sayı SpecialIssue2, ss. 146-151). Enviro Research Publishers. <https://doi.org/10.12944/CRNFSJ.4.Special-Issue-October.20>
- Kibble, M., Saarinen, N., Tang, J., Wennerberg, K., Mäkelä, S., & Aittokallio, T. (2015). Network pharmacology applications to map the unexplored target space and therapeutic potential of natural products. *Natural Product Reports*, 32(8), 1249-1266. <https://doi.org/10.1039/c5np00005j>
- Kochhar, K. S., Johnson, M. E., Volpert, O., & Iyer, A. P. (1995). Evidence for Autocrine Basis of Transformation in NIH-3T3 Cells Transfected with met/HGF Receptor Gene. İçinde *Growth Factors* (C. 12).

- Kohler, N., & Lipton, A. (1974). *Platelets As a Source of Fibroblast Growth-Promoting Activity*.
- Krambeck, A. E., Dong, H., Thompson, R. H., Kuntz, S. M., Lohse, C. M., Leibovich, B. C., Blute, M. L., Sebo, T. J., Cheville, J. C., Parker, A. S., & Kwon, E. D. (2007). Survivin and B7-H1 are collaborative predictors of survival and represent potential therapeutic targets for patients with renal cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*, *13*(6), 1749-1756. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-2129>
- Krieg, M., Haas, R., Brauch, H., Acker, T., Flamme, I., & Plate, K. H. (2000). *Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function*. www.nature.com/onc
- Larkin, J. M. G., Chowdhury, S., & Gore, M. E. (2007). Drug Insight: Advances in renal cell carcinoma and the role of targeted therapies. İçinde *Nature Clinical Practice Oncology* (C. 4, Sayı 8, ss. 470-479). <https://doi.org/10.1038/ncponc0901>
- Le Guilloux, V., Schmidtke, P., & Tuffery, P. (2009). Fpocket: An open-source platform for ligand pocket detection. *BMC Bioinformatics*, *10*. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-10-168>
- Lei, H., & Kazlauskas, A. (2009). Growth factors outside of the platelet-derived growth factor (PDGF) family employ reactive oxygen species/Src family kinases to activate PDGF receptor α and thereby promote proliferation and survival of cells. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(10), 6329-6336. <https://doi.org/10.1074/jbc.M808426200>
- Leibovich, B. C., Lohse, C. M., Crispen, P. L., Boorjian, S. A., Thompson, R. H., Blute, M. L., & Cheville, J. C. (2010). Histological Subtype is an Independent Predictor of Outcome for Patients with Renal Cell Carcinoma. *Journal of Urology*, *183*(4), 1309-1316. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.12.035>
- Linehan, W. M., Spellman, P. T., Ricketts, C. J., Creighton, C. J., Fei, S. S., Davis, C., Wheeler, D. A., Murray, B. A., Schmidt, L., Vocke, C. D., Peto, M., Al Mamun, A. A. M., Shinbrot, E., Sethi, A., Brooks, S., Rathmell, W. K., Brooks, A. N., Hoadley, K. A., Robertson, A. G., ... Zuna, R. (2016). Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, *374*(2), 135-145. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505917>
- Linehan, W. M., Walther, M. M., & Zbar, B. (2003). The genetic basis of cancer of the kidney. İçinde *Journal of Urology* (C. 170, Sayı 6 I, ss. 2163-2172). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000096060.92397.ed>
- Lipworth, L., Morgans, A. K., Edwards, T. L., Barocas, D. A., Chang, S. S., Duke Herrell, S., Penson, D. F., Resnick, M. J., Smith, J. A., & Clark, P. E. (2016). Renal cell cancer histological subtype distribution differs by race and sex. *BJU International*, *117*(2), 260-265. <https://doi.org/10.1111/bju.12950>
- Liu, D., Zhang, X., Chen, G., Lu, C., & Dong, H. (2011). Expression of platelet-derived growth factor receptor α and its ligand PDGF- A in breast cancer. *Xi*

- bao yu fen zi mian yi xue za zhi = Chinese journal of cellular and molecular immunology*, 27(3), 313-314, 316.
- Lote, C. J. (2012). The Body Fluids. İçinde *Principles of Renal Physiology* (ss. 1-19). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3785-7_1
- Lutterbach, B., Zeng, Q., Davis, L. J., Hatch, H., Hang, G., Kohl, N. E., Gibbs, J. B., & Pan, B. S. (2007). Lung cancer cell lines harboring Met gene amplification are dependent on Met for growth and survival. *Cancer Research*, 67(5), 2081-2088. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3495>
- Maher, E. R. (2018). Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance, and management. İçinde *World Journal of Urology* (C. 36, Sayı 12, ss. 1891-1898). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>
- Mescher, A. (2016). *Junqueira's Basic Histology*.
- Mishra, S., Yadav, T., & Rani, V. (2016). Exploring miRNA-based approaches in cancer diagnostics and therapeutics. İçinde *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (C. 98, ss. 12-23). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.10.003>
- Mulders, P. F. A., Brouwers, A. H., Hulsbergen-van der Kaa, C. A., van Lin, E. N. J. T., Osanto, S., & de Mulder, P. H. M. (2008). [Guideline 'Renal cell carcinoma']. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 152(7), 376-380.
- Mussap, M., & Plebani, M. (2004). Biochemistry and clinical role of human cystatin C. İçinde *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* (C. 41, Sayı 5-6, ss. 467-550). <https://doi.org/10.1080/10408360490504934>
- Müller, D., & Györfy, B. (2022). DNA methylation-based diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in colorectal cancer. İçinde *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* (C. 1877, Sayı 3). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188722>
- Nagel, Z. D., Engelward, B. P., Brenner, D. J., Begley, T. J., Sobol, R. W., Bielas, J. H., Stambrook, P. J., Wei, Q., Hu, J. J., Terry, M. B., Dilworth, C., McAllister, K. A., Reinlib, L., Worth, L., & Shaughnessy, D. T. (2017). Towards precision prevention: Technologies for identifying healthy individuals with high risk of disease. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 800-802, 14-28. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2017.03.007>
- National Cancer Institute. (2004). *(PDQ®)–Patient, T. C.*
- Nenclares, P., & Harrington, K. J. (2020). The biology of cancer. İçinde *Medicine (United Kingdom)* (C. 48, Sayı 2, ss. 67-72). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.11.001>
- Nickerson, M. L., Jaeger, E., Shi, Y., Durocher, J. A., Mahurkar, S., Zaridze, D., Matveev, V., Janout, V., Kollarova, H., Bencko, V., Navratilova, M., Szeszenia-Dabrowska, N., Mates, D., Mukeria, A., Holcatova, I., Schmidt, L. S., Toro, J. R., Karami, S., Hung, R., ... Moore, L. E. (2008). Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors. *Clinical Cancer Research*, 14(15), 4726-4734. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4921>

- Nielsen, S. M., Rhodes, L., Blanco, I., Chung, W. K., Eng, C., Maher, E. R., Richard, S., & Giles, R. H. (2016). Von Hippel-Lindau disease: Genetics and role of genetic counseling in a multiple neoplasia syndrome. *Journal of Clinical Oncology*, 34(18), 2172-2181. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6140>
- Ooi, A. (2020). Advances in hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma (HLRCC) research. İçinde *Seminars in Cancer Biology* (C. 61, ss. 158-166). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.016>
- Ooi, A., Wong, J. C., Petillo, D., Roossien, D., Perrier-Trudova, V., Whitten, D., Min, B. W. H., Tan, M. H., Zhang, Z., Yang, X. J., Zhou, M., Gardie, B., Molinié, V., Richard, S., Tan, P. H., Teh, B. T., & Furge, K. A. (2011). An Antioxidant Response Phenotype Shared between Hereditary and Sporadic Type 2 Papillary Renal Cell Carcinoma. *Cancer Cell*, 20(4), 511-523. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.024>
- Organ, S. L., & Tsao, M.-S. (2011). *An overview of the c-MET signaling pathway*. <http://tam.sagepub.com>
- Owumi, S. E., Danso, O. F., & Effiong, M. E. (2019). Dietary quercetin abrogates hepatorenal oxidative damage associated with dichloromethane exposure in rats. *Acta Biochimica Polonica*, 66(2), 201-206. https://doi.org/10.18388/abp.2018_2771
- Padala, S. A., Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., Rawla, P., & Barsouk, A. (2020). Epidemiology of renal cell carcinoma. *World Journal of Oncology*, 11(3), 79-87. <https://doi.org/10.14740/WJON1279>
- Parikh, C. R., Jani, A., Melnikov, V. Y., Faubel, S., & Edelstein, C. L. (2004). Urinary Interleukin-18 Is a Marker of Human Acute Tubular Necrosis. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(3), 405-414. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2003.10.040>
- Parker, A. S., Kosari, F., Lohse, C. M., Thompson, R. H., Kwon, E. D., Murphy, L., Riehle, D. L., Blute, M. L., Leibovich, B. C., Vasmatazis, G., & Cheville, J. C. (2006). High expression levels of survivin protein independently predict a poor outcome for patients who undergo surgery for clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*, 107(1), 37-45. <https://doi.org/10.1002/cncr.21952>
- Pavlovich, C. P., Walther, M. M., Eyler, R. A., Hewitt, S. M., Zbar, B., Linehan, W. M., & Merino, M. J. (2002). Renal Tumors in the Birt-Hogg-Dubé Syndrome. İçinde *Am J Surg Pathol* (C. 26, Sayı 12).
- PDQ Adult Treatment Editorial Board. (2015, Temmuz 7). *Renal Cell Cancer Treatment (PDQ®)*.
- Pignot, G., Elie, C., Conquy, S., Vieillefond, A., Flam, T., Zerbib, M., Debré, B., & Amsellem-Ouazana, D. (2007). Survival Analysis of 130 Patients with Papillary Renal Cell Carcinoma: Prognostic Utility of Type 1 and Type 2 Subclassification. *Urology*, 69(2), 230-235. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2006.09.052>

- Priem, F., Althaus, H., Birnbaum, M., Sinha, P., Conradt, H. S., & Jung, K. (1999). Beta-trace protein in serum: a new marker of glomerular filtration rate in the creatinine-blind range. *Clinical chemistry*, 45(4), 567-568.
- Qian, Y., Shi, L., & Luo, Z. (2020). Long Non-coding RNAs in Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis, and Therapy. İçinde *Frontiers in Medicine* (C. 7). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.612393>
- Rahib, L., Wehner, M. R., Matrisian, L. M., & Nead, K. T. (2021). Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Network Open*, 4(4). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.4708>
- Rai, K., Pilarski, R., Cebulla, C. M., & Abdel-Rahman, M. H. (2016). Comprehensive review of BAP1 tumor predisposition syndrome with report of two new cases. İçinde *Clinical Genetics* (C. 89, Sayı 3, ss. 285-294). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/cge.12630>
- Ravaud, A. (2021). A Step Ahead in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 384(14), 1360-1361. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2101777>
- Schmidt, L. S., & Linehan, W. M. (2015). Molecular genetics and clinical features of Birt-Hogg-Dubé syndrome. İçinde *Nature Reviews Urology* (C. 12, Sayı 10, ss. 558-569). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2015.206>
- Sciacovelli, M., Gonçalves, E., Johnson, T. I., Zecchini, V. R., Da Costa, A. S. H., Gaude, E., Drubbel, A. V., Theobald, S. J., Abbo, S. R., Tran, M. G. B., Rajeeve, V., Cardaci, S., Foster, S., Yun, H., Cutillas, P., Warren, A., Gnanapragasam, V., Gottlieb, E., Franze, K., ... Frezza, C. (2016). Fumarate is an epigenetic modifier that elicits epithelial-to-mesenchymal transition. *Nature*, 537(7621), 544-547. <https://doi.org/10.1038/nature19353>
- Seizinger, B. R., Rouleau, G. A., Ozelius, L. J., Lane, A. H., Farmer, G. E., Lamiell, J. M., Haines, J., Yuen, J. W., Collins, D., & Majoor-Krakauer, D. (1988). Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature*, 332(6161), 268-269. <https://doi.org/10.1038/332268a0>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(1), 7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
- Sims, J. N., Yedjou, C. G., Abugri, D., Payton, M., Turner, T., Miele, L., & Tchounwou, P. B. (2018). Racial disparities and preventive measures to renal cell carcinoma. İçinde *International Journal of Environmental Research and Public Health* (C. 15, Sayı 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph15061089>
- Sjöblom, T., Boureux, A., Rönstrand, L., Heldin, C.-H., Ghysdael, J., & Östman, A. (1999). Characterization of the chronic myelomonocytic leukemia associated TEL-PDGFR fusion protein. *Oncogene*, 18(50), 7055-7062. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1203190>

- Sommers M.S. (2014). *Davis's Diseases and Disorders: A Nursing Therapeutics Manual* (6th bs). F. A. Davis.
- Stamatakis, L., Metwalli, A. R., Middelton, L. A., & Marston Linehan, W. (2013). Diagnosis and management of BHD-associated kidney cancer. *Familial Cancer*, 12(3), 397-402. <https://doi.org/10.1007/s10689-013-9657-4>
- Stolle, C., Glenn, G., Zbar, B., Humphrey, J. S., Choyke, P., Walther, M., Pack, S., Hurley, K., Andrey, C., Klausner, R., & Linehan, W. M. (1998). Improved Detection of Germline Mutations in the von Hippel-Lindau Disease Tumor Suppressor Gene. İçinde *Human Mutation* (C. 12).
- Sudarshan, S., Sourbier, C., Kong, H.-S., Block, K., Romero, V. A. V., Yang, Y., Galindo, C., Mollapour, M., Scroggins, B., Goode, N., Lee, M.-J., Gourlay, C. W., Trepel, J., Linehan, W. M., & Neckers, L. (2009). Fumarate Hydratase Deficiency in Renal Cancer Induces Glycolytic Addiction and Hypoxia-Inducible Transcription Factor 1 α Stabilization by Glucose-Dependent Generation of Reactive Oxygen Species. *Molecular and Cellular Biology*, 29(15), 4080-4090. <https://doi.org/10.1128/mcb.00483-09>
- Sulkowski, P. L., Sundaram, R. K., Oeck, S., Corso, C. D., Liu, Y., Noorbakhsh, S., Niger, M., Boeke, M., Ueno, D., Kalathil, A. N., Bao, X., Li, J., Shuch, B., Bindra, R. S., & Glazer, P. M. (2018). Krebs-cycle-deficient hereditary cancer syndromes are defined by defects in homologous-recombination DNA repair. İçinde *Nature Genetics* (C. 50, Sayı 8, ss. 1086-1092). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0170-4>
- Tan, M. H., Mester, J. L., Ngeow, J., Rybicki, L. A., Orloff, M. S., & Eng, C. (2012). Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clinical Cancer Research*, 18(2), 400-407. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2283>
- Tin, A., Astor, B. C., Boerwinkle, E., Hoogeveen, R. C., Coresh, J., & Kao, W. H. L. (2013). Genome-wide significant locus of beta-trace protein, a novel kidney function biomarker, identified in European and African Americans. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 28(6), 1497-1504. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs591>
- Todd, R., & Wong, D. T. (1999). Oncogenes. *Anticancer research*, 19(6A), 4729-4746.
- Tovar, E. A., & Graveel, C. R. (2017). MET in human cancer: Germline and somatic mutations. İçinde *Annals of Translational Medicine* (C. 5, Sayı 10). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.64>
- Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A., Olsson, I. M., Edlund, K., Lundberg, E., Navani, S., Szigyaró, C. A. K., Odeberg, J., Djureinovic, D., Takanen, J. O., Hober, S., ... Pontén, F. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 347(6220). <https://doi.org/10.1126/science.1260419>
- Ustuner, I., Kahraman, K., S. M., & Tezcan, S. e. (2004). Over Tümörlerinde Tümör Belirteçleri ve Klinik Önemleri. İçinde *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt* (C. 57).

- Van Der Tuin, K., Tops, C. M. J., Adank, M. A., Cobben, J. M., Hamdy, N. A. T., Jongmans, M. C., Menko, F. H., Van Nesselrooij, B. P. M., Netea-Maier, R. T., Oosterwijk, J. C., Valk, G. D., Wolffenbuttel, B. H. R., Hes, F. J., & Morreau, H. (2017). CDC73-related disorders: Clinical manifestations and case detection in primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *102*(12), 4534-4540. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01249>
- Vocke, C. D., Ricketts, C. J., Ball, M. W., Schmidt, L. S., Metwalli, A. R., Middleton, L. A., Killian, J. K., Khan, J., Meltzer, P. S., Simonds, W. F., Merino, M. J., & Linehan, W. M. (2019). CDC73 Germline Mutation in a Family with Mixed Epithelial and Stromal Tumors. *Urology*, *124*, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2018.11.013>
- Vogelstein, B., & Kinzler, K. W. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *İçinde Nature Medicine* (C. 10, Sayı 8, ss. 789-799). <https://doi.org/10.1038/nm1087>
- W. Scott McDougal, Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Parvati Ramchandani, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, & Craig A. Peters. (2011). *Campbell-Walsh Urology* (10th bs). Elsevier Health Sciences.
- Walther, M. M., Reiter, R., Keiser, H. R., Choyke, P. L., Venzon, D., Hurley, K., Gnarr, J. R., Reynolds, J. C., Glenn, G. M., & Marston Linehan, W. (1999). Clinical And Genetic Characterization of Comparison with Sporadic Pheochromocytoma Gives Insight Into Natural History of Pheochromocytoma Pheochromocytoma In Von Hippel-Lindau Families. *İçinde American Urological Association, Inc* (C. 0).
- Wang, S., Zhang, K., Tan, S., Xin, J., Yuan, Q., Xu, H., Xu, X., Liang, Q., Christiani, D. C., Wang, M., Liu, L., & Du, M. (2021). Circular RNAs in body fluids as cancer biomarkers: the new frontier of liquid biopsies. *İçinde Molecular Cancer* (C. 20, Sayı 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01298-z>
- Xie, Y., Ma, X., Gu, L., Li, H., Chen, L., Li, X., Gao, Y., Fan, Y., Zhang, Y., Yao, Y., & Zhang, X. (2016). Prognostic and Clinicopathological Significance of Survivin Expression in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, *6*. <https://doi.org/10.1038/srep29794>
- Xu, W., Atkins, M. B., & McDermott, D. F. (2020). Checkpoint inhibitor immunotherapy in kidney cancer. *İçinde Nature Reviews Urology* (C. 17, Sayı 3, ss. 137-150). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0282-3>
- Yong, C., Stewart, G. D., & Frezza, C. (2020). Oncometabolites in renal cancer. *İçinde Nature Reviews Nephrology* (C. 16, Sayı 3, ss. 156-172). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0210-z>
- Zhou, X. J., & Silva, F. G. (2009). *Silva's diagnostic renal pathology*. Cambridge University Press.

TEZDEN ÜRETİLMİŞ YAYINLAR

Konferans Bildirileri

1. BOZ M., ÜSTÜNDAĞ C.B. and ARI YUKA S., " Investigation of the interaction of Von Hippel Lindau protein with quercetin in kidney cancer by molecular docking" presented at the 18th International Scientific Research Congress, Science and Engineering, Ankara-Turkey, 2023

